

Aus dem Fachbereich Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

pharmazentrum frankfurt

Institut für Klinische Pharmakologie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. G. Geißlinger

**Prävalenz von Fehlverordnungen beim älteren Patienten
mit eingeschränkter Nierenfunktion – eine Erhebung aus
dem hausärztlichen Bereich**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von

Ina Roehl

aus

München

Frankfurt am Main, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. S. Harder

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Bratzke

Tag der mündlichen Prüfung: 6. September 2010

Inhalt

1 Einleitung	6
2 Material und Methoden	9
2.1 Allgemeine Beschreibung des Erhebungsortes	9
2.2 Nierenfunktionsbeurteilung	9
2.2.1 Schätzung der Nierenfunktion nach der Cockcroft-Gault-Formel	9
2.3 Erhebung der Daten	10
2.3.1 Erhebungsprozess	10
2.3.2 Datenverwaltung in der Praxis	11
2.3.3 Erhebung der verordneten Medikation	12
2.3.4 Zeitlicher Ablauf der Erhebung	13
2.3.5 Einschlusskriterien	14
2.3.6 Ausschlusskriterien	14
2.3.7 Erhebungsbogen	14
2.4 Auswertung der Daten	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Beschreibung des Kollektivs	16
3.2 Quantitative Beschreibung der Dauermedikation	20
3.2.1 Anzahl der Verordnungen	20
3.3 Zusätzlich verordnete Medikation	22
3.4 Fehlerhaft verordnete Medikation	23
3.4.1 Dauermedikation	23
3.4.1.1 Fehldosierungen	23
3.4.1.2 Kontraindizierte Verordnungen	24
3.4.2 Zusätzlich verordnete Medikation	27
3.5 Zusammenhang zwischen Serumkreatininlevel und Fehlverordnung	27
3.6 Zusammenhang zwischen GFR und Fehlverordnung	28
3.7 Zusammenhang zwischen Teilnahme am DMP und Fehlverordnung	29

1 Einleitung

Viele vermeidbare Medikamentennebenwirkungen bei älteren Patienten haben ihre Ursache in der fehlenden Dosisanpassung bei Nierenfunktions einschränkung. Im Zuge des normalen Alterungsprozesses nimmt die Nierenfunktion stetig ab. Oft sind beim Patienten über 65 Jahre die Serumkreatininwerte allerdings noch im Normbereich, während die tatsächliche Nierenfunktion schon deutlich beeinträchtigt ist (Giannelli SV et al. 2007).

Das Verschreibungsverhalten von Hausärzten stützt sich bei der Einschätzung der Nierenfunktion hauptsächlich auf die Höhe des Serumkreatininwerts. Die Bestimmung von Kreatinin im Serum ist die häufigste Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion. Die Kreatininbildung ist altersabhängig und nimmt, gemessen an der Urinausscheidung, mit zunehmendem Alter ab. Wesentliche Ursache ist die Verminderung der Muskelmasse. Wichtig zur Beurteilung der Nierenfunktion ist, dass der Kreatininwert erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 50 % ansteigt. Damit schließt ein „normaler“ Kreatininwert eine beginnende Niereninsuffizienz nicht aus ("Kreatinin-blinder Bereich"). Erst bei stärkeren Einschränkungen der Filtrationskapazität korreliert die Kreatinin-Konzentrationen im Plasma mit der GFR.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist ein Maß für die "Filter-Kapazität" der Niere und damit für die intakte renale Masse. Daher weist eine erniedrigte GFR auf eine chronische Nierenerkrankung hin. Da die GFR nicht direkt gemessen werden kann, wird die Clearance bestimmter exogener und endogener Substanzen genutzt, um einen Näherungswert zu erhalten. Voraussetzung ist, dass die Substanz, die zur GFR-Ermittlung genutzt wird, glomerulär frei filtrierte und weder rückresorbiert noch sezerniert wird. Das gilt zum Beispiel für das Polysaccharid Inulin, das aber den Patienten infundiert werden muss (exogene Clearance).

Daher hat sich allgemein durchgesetzt die Kreatinin-Clearance als Maß für die GFR zu nutzen, obwohl die normale GFR mit der Kreatinin-Clearance zu hoch geschätzt wird, weil Kreatinin zu einem gewissen Prozent-

satz tubulär sezerniert wird. Da die Bestimmung der Kreatinin-Clearance durch Messung des Kreatininwerts im 24 Stunden Urin sowie im Serum sehr aufwendig und damit für die hausärztliche Praxis schlecht routinemäßig umsetzbar ist, benutzt man Annäherungsformeln zur Errechnung der GFR.

Als erste Formel zur Berechnung der Kreatinin-Clearance wurde 1973 die Cockcroft-Gault-Formel entwickelt. Sie basiert auf den Daten von 249 Männern mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 130ml/min. Da diese Formel das Körpergewicht mit einbezieht, wird sie bis heute bei pharmakologischen Untersuchungen präferiert. Andere Formeln wie die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) oder die Mayo-Klinik-Formeln eignen sich hierfür vor allem beim älteren Patienten weniger.

Bezugnehmend auf die errechnete Kreatinin-Clearance findet sich in den Fachinformationen der verschiedenen pharmakologischen Substanzen immer eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Dennoch wird diese Empfehlung oft nicht beachtet und das Medikament nicht korrekt verordnet (Long CL et al. 2004). Das zeigen zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen, die aber bislang vorwiegend im Bereich der Krankenhausversorgung vorgenommen wurden.

Das Verschreibungsverhalten von Hausärzten ist in den vergangenen Jahren Gegenstand einer Reihe von empirischen Studien gewesen (Harder S et al. 2009). Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Frankreich (Jonville-Béra AP et al. 2008), bei der 50 Hausarztpraxen telefonisch über ihr Verschreibungsverhalten befragt wurden, zeigt, dass zu oft fehldosiert wurde, weil das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung anhand des Serumkreatininlevels nicht erkannt wurde und aus Unwissen oft auch kontraindizierte Medikamente verabreicht wurden. Studien im Bereich der Krankenhausversorgung zeigen, dass der Anteil der Fehlverordnungen bei Entlassung bei bis zu 40-50% der anpassungspflichtigen Verordnungen lag (Baum S/ Harder S 2010, Markota NP et al. 2009, Van Dijk EA et al. 2006).

Die Hypothese, die der hier vorliegenden Untersuchung zugrunde liegt, ist zum einen, dass es im hausärztlichen Bereich gehäuft Fehldosierungen beim Patienten über 65 Jahren gibt und zum anderen, dass ältere Patienten mit nicht erkannter Niereninsuffizienz bei noch normalem Serumkreatininwert häufiger von Fehlverordnungen betroffen sind, als Patienten mit erkennbarer Niereninsuffizienz.

In der vorliegenden Untersuchung wurde in einer Praxisgemeinschaft einer hausärztlich tätigen Internistin und einer Fachärztin für Allgemeinmedizin in Frankfurt retrospektiv exploriert, ob niereninsuffiziente Patienten als solche erkannt wurden und wenn ja, ob sie dosisadaptiert mit Medikamenten versorgt wurden, bzw. wie häufig sie fehlerhafte Verordnungen erhielten. Dazu wurde eine Zielpopulation von 100 Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance von 60 oder kleiner) hinsichtlich der verordneten Medikation untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Allgemeine Beschreibung des Erhebungsortes

Die Daten wurden in der Praxisgemeinschaft einer hausärztlich tätigen Internistin und einer Fachärztin für Allgemeinmedizin durch die Autorin, dort angestellt als Assistenzärztin in der Weiterbildung, erhoben. Die Praxisgemeinschaft befindet sich in Frankfurt – Oberrad und besteht seit dem 1.4.2007. Zuvor waren beide Ärztinnen in eigenen Praxen tätig. Beide Ärztinnen verfügen über eine über 10-jährige Berufserfahrung als niedergelassene Ärztinnen. Pro Praxis werden ca. 850 Patienten pro Quartal versorgt.

Oberrad ist ein ländlicher Bezirk Frankfurts, der bekannt ist für seinen Gartenanbau. Der Anteil der über 65 jährigen in Oberrad beträgt zum Untersuchungszeitpunkt 18,5% der Bevölkerung und liegt damit etwas höher als der Anteil der über 65 jährigen in Frankfurt am Main insgesamt (16,9%). Oberrad hat 12792 Einwohner und Frankfurt am Main insgesamt 672.667 Einwohner (Statistisches Jahrbuch Frankfurt am Main 2009, Stand 31.12.2008).

2.2 Nierenfunktionsbeurteilung

2.2.1 Schätzung der Nierenfunktion nach der Cockcroft-Gault-Formel

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Nierenfunktion der Untersuchungspopulation anhand der errechneten Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel beurteilt. Die Cockcroft-Gault-Formel wurde 1973 entwickelt (Cockcroft DW/ Gault MH 1976). Zu Grunde lagen die Daten von 249 Männern mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 130ml/min.

$$\text{GFR} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} \times \text{FG} / (\text{Serumkreatinin} \times 72)$$

$$\text{FG} = \text{Frauen } 0,85, \text{ Männer } 1,00$$

Die Cockcroft-Gault-Formel überschätzt die glomeruläre Filtrationsrate, da sie die tubuläre Sekretion nicht berücksichtigt. Da diese Formel aber das Körpergewicht einbezieht, wird sie aber besonders zur Kontrolle der Nierenfunktion unter der Therapie mit Pharmaka, die einen Einfluß auf die Nierenfunktion haben, empfohlen.

Die modifizierte MDRD Formel ist nicht für diabetische Patienten sowie Personen über 70 Jahren validiert und kam daher für diese Untersuchung nicht in Frage (Levey AS et al. 2003).

Tab.1: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz (National Kidney Found.)		
Stadium	GFR	Beschreibung
1	> 90 ml/min	normale GFR
2	60 - 89 ml/min	geringgradige Nierenfunktionseinschränkung
3	30 - 59 ml/min	mittelgradige Nierenfunktionseinschränkung
4	15 - 29 ml/min	schwere Nierenfunktionseinschränkung
5	< 15 ml/min	Nierenversagen

2.3 Erhebung der Daten

2.3.1. Erhebungsprozess

Zur Rekrutierung der Untersuchungspopulation wurde bei über 300 Patienten, die am 1.4.2009 65 Jahre oder älter waren, retrospektiv im Zeitraum vom 1.1.2008 bis zum Zeitpunkt der Erhebung die elektronische Karteikarte hinsichtlich der Nierenfunktion und des Körpergewichts überprüft. Bei Vorliegen eines dokumentierten Serumkreatininwerts, sowie eines Körpergewichts innerhalb der o.g. Zeitspanne wurde mittels des

elektronischen Kreatinin-Clearance-Rechners der Dialysepraxis Teichweg Hamburg (www.dialyse-hamburg.de) bei dieser Population die Kreatinin - Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel errechnet.

Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionseinschränkung (GFR von < 60 ml/min und ≥ 15 ml/min) wurden dann mit einer Zielgröße von $n=100$, eingeschlossen und hinsichtlich ihrer verordneten Medikamente überprüft (siehe 2.3.3).

Im optimalen Fall sollten zwei Serum-Kreatininwerte im Zeitraum zwischen dem 1.1.2008 bis zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegen, um starke Schwankungen der Nierenfunktion auszuschließen, Voraussetzung war aber mindestens ein festgestellter Serum-Kreatininwert in diesem Zeitraum. Der aktuellere Serumkreatininwert wurde zur Errechnung der Kreatinin-Clearance benutzt. Das Körpergewicht zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel wurde maximal bis aus dem Jahre 2007 akzeptiert.

Patienten, bei denen Körpergewicht oder Serumkreatininwert nicht oder nicht aktuell dokumentiert waren, blieben von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.3.2. Datenverwaltung in der Praxis

Die Patientendaten der Praxisgemeinschaft werden seit ihres Bestehens über das Praxissoftwareprogramm Turbomed® verwaltet. Die Datensuche wurde durch die Software Turbomed® erleichtert, da gezielt gesucht und gefiltert werden konnte. Zu Beginn wurde zur Erhebung der Daten über das Praxis-Datenverwaltungsprogramm Turbomed® eine Liste aller Patienten über 65 Jahre erstellt. Die Patienten wurden zum Teil auch in der täglichen Praxisarbeit rekrutiert. Außerdem wurde zusätzlich über die Diagnoseeingabe Niereninsuffizienz und Teilnahme am DMP KHK/Diabetes mellitus gefiltert.

Die Erhebung des Serumkreatininwerts aus der elektronischen Patientenkartei war mit relativ geringem Aufwand zu erledigen, da die Labor-

werte mit Datum übersichtlich in einer separaten Datei aufzufinden waren. Die Erhebung des Körpergewichts hingegen war oft mit erheblichem Aufwand verbunden, weil es unsystematisch abgelegt war.

2.3.3. Erhebung der verordneten Medikation

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden alle verordneten Dauermedikamente, die der Patient an einem willkürlich gewählten Datum im Zeitraum vom 1.1.2008 bis zum Zeitpunkt der Erhebung erhalten hatte, im Untersuchungsbogen mit Einzeldosis, Frequenz und Tagesdosis aufgelistet. Dieses Datum wurde – sofern möglich, d.h. gut dokumentiert in der Patientenakte - zeitnah zum Zeitpunkt des Serumkreatininwerts gewählt, der zur GFR-Berechnung genutzt wurde (mittlerer Abstand: 34 Tage). Kombinationspräparate wurden nach einzelnen Wirkstoffen aufgelistet.

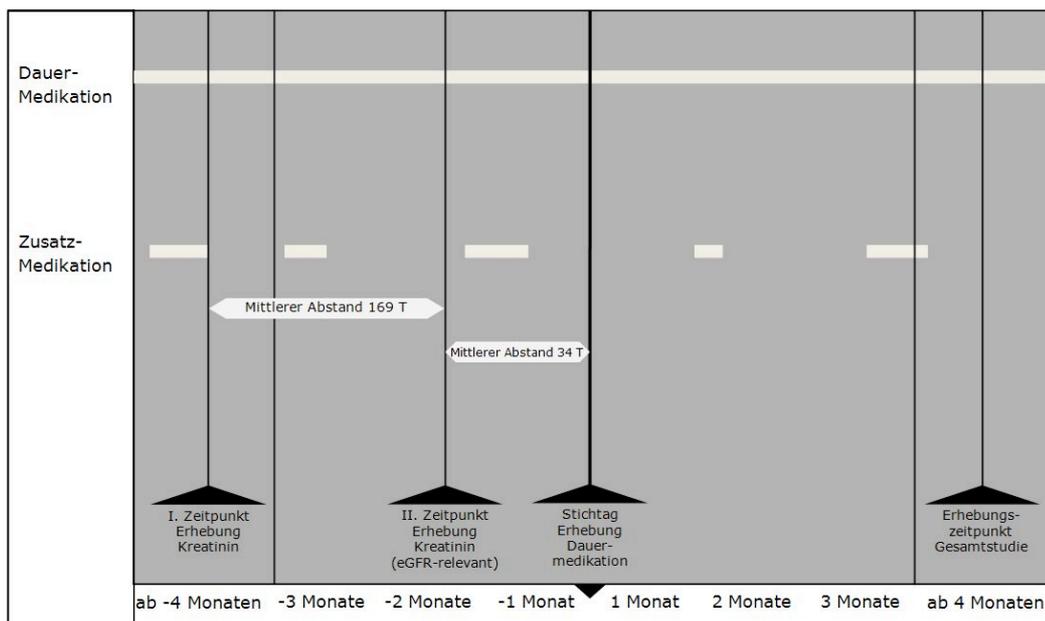


Abb. 1: Zeitliche Darstellung der retrospektiven Erhebung

Zusätzlich wurden Medikamente, die nur vorübergehend verordnet wurden, im Zeitraum von plus/minus drei Monaten um den gewählten Stichtag als Zusatzmedikation aufgelistet. Hier wurde je nach Vorliegen zum Teil nur die Packungsgröße des Medikaments und das Verordnungsdatum oder aber auch die Einzeldosis, Frequenz, Tagesdosis aufgelistet. In

der Praxissoftware Turbomed® wurden die Medikamente unter der Datei „Medikamentenplan“ geführt. Hier konnten zum Vergleich auch ältere und wieder geänderte Verordnungen mit Datum leicht sichtbar gemacht werden.

Die verordneten Medikamente wurden dann in einem zweiten Arbeitsgang hinsichtlich der in der Fachinformation (www.fachinfo.de) empfohlenen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (DANI) untersucht. In Abhängigkeit von der individuellen glomerulären Filtrationsrate wurde bei jedem Patient überprüft, ob die Medikamente wie empfohlen verordnet wurden. Bei den fehlerhaften Verordnungen wurde der Grad der Fehldosierung errechnet und dokumentiert und die Medikamente, die trotz Kontraindikation verordnet wurden, ermittelt.

Die Website www.fachinfo.de kann nur mit Passwort von Ärzten und Apothekern, bzw. medizinischem Fachpersonal genutzt werden. Es wurde hierbei nach Wirkstoffen gesucht und aus der Auswahl der Fachinformationen (verschiedener Pharmaanbieter) das Gängigste ausgewählt. Dann wurden im Absatz „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz festgestellt. Diese wurden dann als die empfohlene Dosis in die Erhebungsbögen aufgenommen. In einigen Fällen wurde noch über die Website www.dosing.de überprüft, ob die Dosis angepasst werden musste.

2.3.4 Zeitlicher Ablauf der Erhebung

Der Erhebungszeitraum erstreckte sich von Mai bis August 2009. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte von September 2009 bis Januar 2010.

2.3.5 Einschlusskriterien

Patienten mit einer errechneten Kreatinin - Clearance von unter 60ml/min und einem Alter von ≥ 65 Jahren am 1.4.2009 mit genauer Dokumentation der Dauermedikation wurden eingeschlossen.

2.3.6 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer Kreatinin – Clearance von ≥ 60 ml/min und einem Lebensalter von unter 65 Jahren am 1.4.2009 wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.3.7 Erhebungsbogen (siehe Anhang 1)

Der Erhebungsbogen enthielt die folgenden Kategorien:

- Patienteninitialien
- Fortlaufende Nummer
- Geburtsdatum/ Alter
- Behandelnde Ärztin
- Serumkreatininwert 1 und 2 mit Datum
- Körpergewicht
- Kreatinin – Clearance (errechnet nach Cockcroft – Gault)
- Medikamente (Dauer- und Zusatzmedikation)
- Verabreichte Dosis, Frequenz, Tagesdosis
- Empfohlene Dosis, Frequenz, Tagesdosis (www.fachinfo.de)
- Komorbidität (max. 5 Diagnosen)

2.4 Auswertung der Daten

Die erhobenen Parameter wurden mittels Excel-Tabelle deskriptiv und mittels Chi-Quadrat-Test statistisch ausgewertet. Bei der Auswertung wurde insbesondere auf folgende Aspekte eingegangen:

- Wie groß ist der Anteil der verabreichten Medikamente, die nach der Fachinformation fehldosiert oder kontraindiziert sind?
- Wie groß ist das Ausmaß der Fehldosierung in Dosisäquivalenz?
- Bei wie vielen der erhobenen Patienten liegt der Kreatininwert noch im Normbereich während die Kreatinin-Clearance schon deutlich vermindert ist ($\leq 60\text{ml/min}$)?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen nicht erkannter Nierenfunktionseinschränkung und Fehlverordnung?
- Wird bei Patienten, die am DMP teilnehmen weniger fehlerverordnet?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen schwerer Nierenfunktionsstörung und Fehlverordnung?
- Welche Medikamente sind hauptsächlich von Fehlverordnung betroffen?

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Kollektivs

Aus einer Gesamtpopulation von 306 Patienten (182 weiblich, 124 männlich) wurden im Zeitraum zwischen Anfang Mai und Ende August 2009 eine Auswertungspopulation von 232 Patienten (134 weiblich, 98 männlich) selektiert. 74 Patienten konnten wegen unzureichender Dokumentation (bei 48 Patienten war kein Gewicht dokumentiert, bei 26 Patienten kein Serumkreatininwert) nicht verwertet werden.

Von der Auswertungspopulation (n=232) erfüllten 102 Patienten (63 weiblich, 39 männlich) die Einschlusskriterien und konnten in die Untersuchung aufgenommen werden. 130 Patienten hatten eine errechnete Kreatinin-Clearance von über 60ml/min und mussten daher ausgeschlossen werden.

Tab. 2: Demographische Daten und Nierenfunktionsbeschreibung der Untersuchungspopulation			
	Anzahl (n)	weiblich	männlich
Gesamtpopulation (Filter: am 1.4.2009 Alter \geq 65J.)	306	182	124
Auswertungspopulation	232	134	98
GFR > 60ml/min	130	71	59
GFR \leq 60ml/min (Untersuchungspopulation)	102	63	39
GFR 30-60ml/min	86	52	34
GFR 15-29ml/min	16	11	5
Kreatininwert im Normbereich (w bis 1,10, m bis 1,30)	48	34	14

Die Untersuchungspopulation bestand aus 63 Frauen und 39 Männern. Die Altersverteilung lag im Median bei 80 Jahren (Bereich zwischen 65 und 97 Jahren).

Tab.3: Altersverteilung, Serumkreatinin und Anzahl der Verordnungen der Untersuchungspopulation			
	Median	Min	Max
Altersverteilung (Jahre)	80	65	97
Serumkreatinin (mg/dl)	1,26	0,55	3,91
Medikamentenverordnungen	6	1	12

Von den 102 Patienten hatten 86 eine errechnete Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 59ml/min (mittelgradig eingeschränkte Nierenfunktion) und 16 eine errechnete Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 29ml/min (schwer eingeschränkte Nierenfunktion).

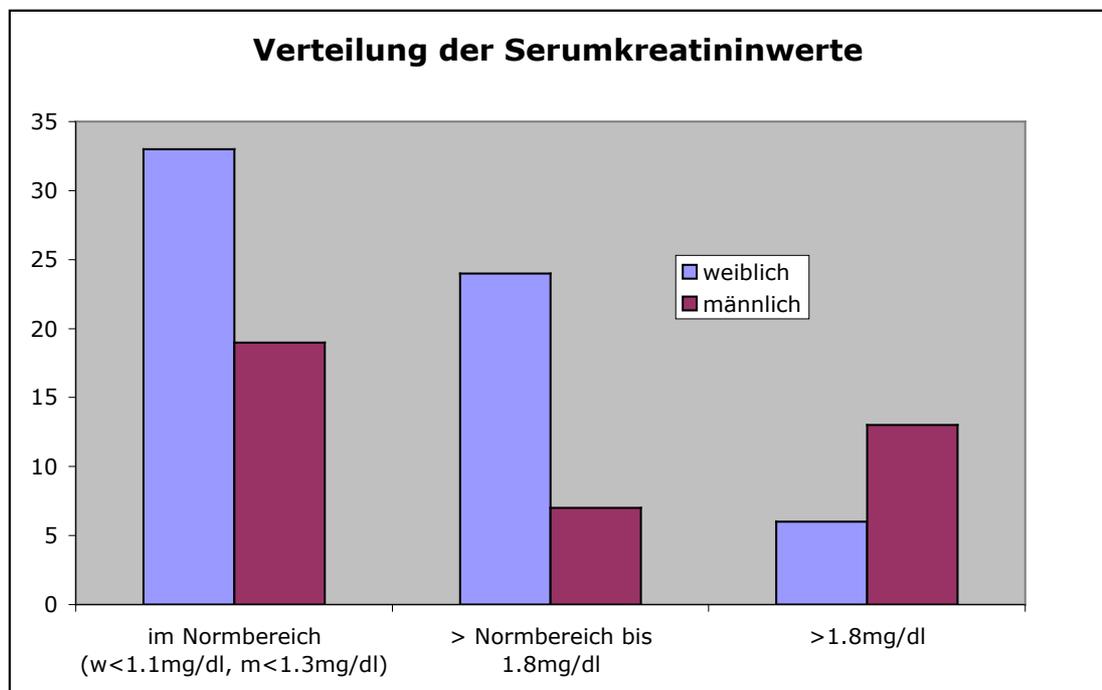


Abb. 2: Verteilung der Serumkreatininwerte

Der Serumkreatininwert lag im Median bei 1,26 mg/dl (Minimum 0,55mg/dl, Maximum 3,91mg/dl). Dabei lag bei 48 Patienten (34 weiblich, 14 männlich) der Serumkreatininwert im Normbereich (w bis 1,10g/dl, m bis 1,30mg/dl).

Bei 90 Patienten konnten zur Untersuchung der Stabilität der Nierenfunktion zusätzlich ein Vergleichskreatininwert erhoben werden, der mittlere Abstand zwischen den beiden Serumkreatininwerten lag bei 169 Tagen.

Die beiden Serumkreatininwerte wiesen eine sehr gute Korrelation auf ($r^2 = 0.812$). In diesem Sinne kann gesagt werden, dass die Nierenfunktion der Patienten nicht nur als Querschnitt erhoben wurde, sondern als Längsschnitt und somit die Persistenz der Nierenfunktion gezeigt werden konnte.

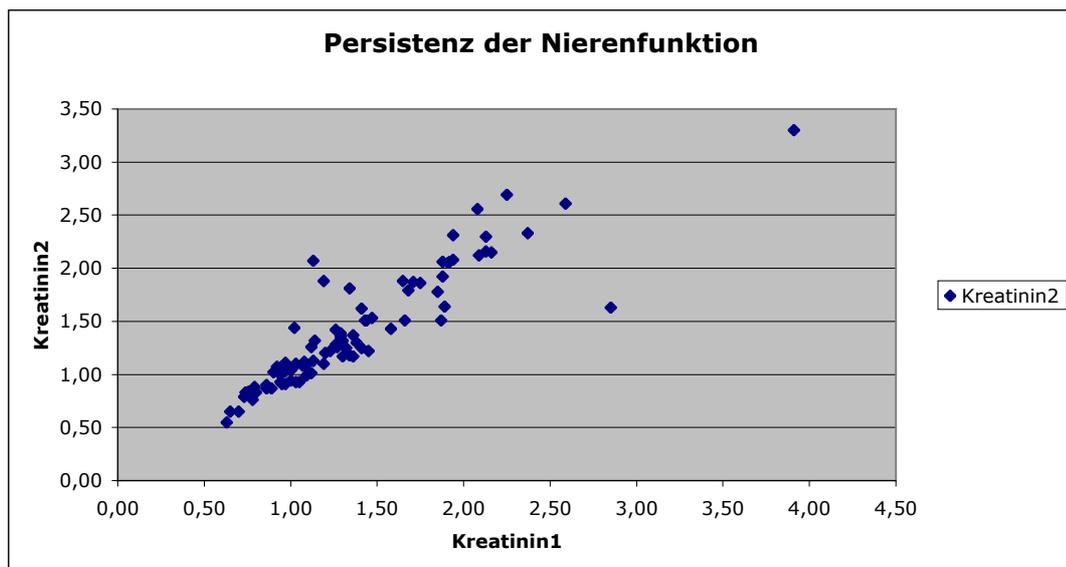


Abb. 3: Persistenz der Nierenfunktion

Zudem wurden für die Vergleichskreatininwerte auch die jeweilige Kreatinin-Clearance errechnet, um zu überprüfen, ob die Einstufung des Grades der Niereninsuffizienz verändert war.

In 77 Fällen war der Grad der Niereninsuffizienz bei der Vergleichsberechnung identisch. In 13 Fällen ergab die Vergleichsberechnung einen unterschiedlichen Grad der Niereninsuffizienz: In acht Fällen bestand nur noch eine geringgradige Niereninsuffizienz (GFR > 60ml/min) bei im Vergleich mittelgradiger Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min).

In drei Fällen war im Vergleich die Niereninsuffizienz mittelgradig (GFR 30-60ml/min), die bei der Untersuchung unter schwergradig kategorisiert waren (GFR 15-29 ml/min) und zweimal war die errechnete Kreatinin-Clearance im Vergleich sogar unter 15ml/min, entsprechend einer schwerstgradigen (dialysepflichtigen) Nierenfunktionsstörung, während in der Erhebung die Werte über 15ml/min lagen.

Tab. 4: Häufigste Diagnosen, die eine medikamentöse Behandlung erforderten	
Diagnosen	n=
Arterieller Hypertonus	82
KHK	45
Diabetes mellitus	38
Niereninsuffizienz	36
Hypercholesterinämie	31
Herzinsuffizienz	23
PAVK	12
COPD	10
Osteoporose	10
Refluxösophagitis	10

Maximal fünf Diagnosen wurden pro Patient für die Erhebung dokumentiert. Hierbei wurden Diagnosen, die eine medikamentöse Behandlung

erforderlich machten und mit thematischer Relevanz hinsichtlich Niereninsuffizienz bevorzugt.

Die häufigsten Diagnosen waren arterieller Hypertonus (n=82), koronare Herzerkrankung (n=45), Diabetes mellitus (n=38), Niereninsuffizienz (n=34), Hypercholesterinämie (n=31) und Herzinsuffizienz (n=23), (s. Tabelle 3 und Anhang 2)

3.2. Quantitative Beschreibung der Dauermedikation

3.2.1 Anzahl der Verordnungen

Insgesamt wurden 613 Medikamentenverordnungen als Dauermedikation dokumentiert, davon 261 anpassungspflichtige bei Niereninsuffizienz. Insgesamt wurden 98 verschiedene Substanzen verordnet. Im Median erhielt ein Patient innerhalb der Untersuchungsperiode 6 verschiedene Medikamente (Minimum 1, Maximum 12). Die folgende Tabelle stellt die verschiedenen verordneten Arzneimittel gruppiert in der Übersicht dar.

Tab.5: Übersicht der verordneten Arzneimittel mit Anteil der Fehlverordnungen

Nr	ATC Gruppe		Gruppenbezeichnung	Verordnungen gesamt	adjustierpflichtige Verordnungen	Fehldosierungen (um Faktor)	Kontraindikationen	Σ Fehldosierung/KI
1	A	02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	26	2	2(2)		2
			Ranitidin		2	2(2)		
2		03	Antiemetika	1	1			
3		10	Antidiabetika	42	26		15	15
			Metformin		11		11	
4	B	01	Antithrombotische Mittel	65				
5		03	Antianämika	2				
6	C	01	Herztherapie	24	1	1 (2)		1
			Digoxin		1	1(2)		
7		02	Antihypertonika	12	8		4	4
			Moxonidin		8		4	
8		03	Diuretika	111	73	1(2)	15	16
			HCT		54		8	
9		07	Betablocker	61	3	2 (4)		2
			Sotalol		2	1 (4)		
10		08	Ca-Antagonisten	34	8		1	1
			Lercanidipin		8		1	
11	C	09	ACE-Hemmer und AT1-Blocker	82	59	19(2),1(1,5)	2	22
			Ramipril		35	14 (2),1,(1,5)		
12		10	Cholesterinsenker	51	45	2 (4), 2 (2)	2	6
			Simvastatin		42	2 (4), 2 (2)		
13	G	04	Urologika	3				
14	H	02	Corticosteroide systemisch	1				
15		03	Schilddrüsentherapie	22				
16	M	01	Antiphlogistika (Diclofenac)	2	2			
17		04	Gichtmittel	21	21			
18		05	Alendronat	4	4		1	1
19	N	02	Analgetika	12	5			
20		03	Antiepileptika	4	3	1 (3)		1
21		04	Antiparkinsonmittel	1				
22		05	Psycholeptika	9				
23		06	Psychoanaleptika	15		1 (4)		1
24	R	03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	8				
Σ				613	261	32	40	72

3.3 Zusätzlich verordnete Medikation über bestimmten Zeitraum

Insgesamt 20 verschiedene Wirkstoffe wurden 62 mal zusätzlich über einen begrenzten Zeitraum verordnet. Verordnungen aus dem Bereich der systemisch verabreichten Antiinfektiva (ATC Gruppe J) machten mit 27 Verordnungen den größten Anteil der zusätzlich verordneten Medikation über einen begrenzten Zeitraum aus (siehe Tabelle 6). Am zweithäufigsten (20mal) waren Verordnungen aus der ATC-Gruppe M (Muskel- und Skelettsystem) mit Diclofenac und Ibuprofen als Hauptsubstanzen (siehe Tabelle 4). Verordnungen aus den Gruppen N, A und C machten einen vergleichsweise kleinen Anteil aus (siehe Tabelle 6).

Nr	ATC				Wirkstoff	n	Σ
1	A	02	BC	01	Omeprazol	4	4
2	J	01	CA	04	Amoxicillin	4	
3			CR	02	Clavulansäure	1	
4			DA	33	Cefpodoxim	6	
5			DC	02	Cefuroxim	2	
6			EE	01	Cotrimoxazol	2	
7			FA	06	Roxithromycin	1	
8			FA	10	Azithromycin	2	
9			FF	01	Clindamycin	1	
10			MA	02	Ciprofloxacin	2	
11			MA	12	Levofloxacin	4	
12		05	AB	01	Aciclovir	2	27
13	M	01	AB	05	Diclofenac	11	
14			AE	01	Ibuprofen	8	
15		03	BX	07	Tetrazepam	1	20
16	N	02	BB	02	Metamizol	6	
17			BE	01	Paracetamol	1	
18			AX	01	Tilidin	2	
19		05	BA	08	Bromazanyl	1	
20			CF	02	Zolpidem	1	11
Σ							62

3.4 Fehlerhaft verordnete Medikation

3.4.1 Dauermedikation

Von 261 nierensensiblen Verordnungen (davon 130 anpassungspflichtige und 131 Verordnungen mit Kontraindikation ab festgelegter GFR) im Bereich der Dauermedikation wurden 72 nicht korrekt verordnet (im Folgenden bezeichnet als Fehlverordnungen). Von diesen wurden trotz Kontraindikation 32 fehldosiert und 40 verordnet. Bei 45 von insgesamt 102 Patienten wurde mindestens einmal fehlerverordnet, 57 Patienten erhielten nur korrekte Verordnungen.

3.4.1.1 Fehldosierungen

Als fehldosiert werden hier die Medikamentenverordnungen bezeichnet, die trotz der in der Fachinformation empfohlenen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (DANI) nicht korrekt dosiert wurden.

Die Gesamtzahl der Fehldosierungen lag bei 32. Der Grad der Fehldosierung erstreckte sich von Faktor 1,5 bis Faktor 4 der empfohlenen Dosis.

Die meisten Fehldosierungen gab es in der ATC Gruppe C (Cardiovaskuläres System). Hier war die Gruppe der ACE-Hemmer am häufigsten betroffen. Ramipril wurde 15 mal fehldosiert, davon 14 mal um Faktor 2 der empfohlenen Dosis bei Niereninsuffizienz und einmal um Faktor 1,5. Lisinopril wurde 4 mal um Faktor 2 der empfohlenen Dosis bei Niereninsuffizienz fehldosiert und Enalapril einmal um Faktor 2. Simvastatin wurde zweimal in der vierfachen der empfohlenen Dosis und zweimal in der doppelten der empfohlenen Dosis verordnet. In der ATC Gruppe C gab es weitere Fehldosierungen: bei Digoxin wurde einmal um Faktor 2, bei Triamteren einmal um Faktor 2 der empfohlenen Dosis bei Niereninsuffizienz verordnet, bei Sotalol und Atenolol jeweils einmal um Faktor 4 der empfohlenen Dosis bei Niereninsuffizienz verordnet. In der Gruppe der Magentherapeutika (ATC A02) gab es zwei Fehlverordnungen bei Ranitidin, jeweils um Faktor 2.

In der ATC Gruppe N (Nervensystem) wurde einmal Gabapentin um Faktor 3 der empfohlenen Dosis bei Niereninsuffizienz fehlverordnet und einmal Piracetam um Faktor 4.

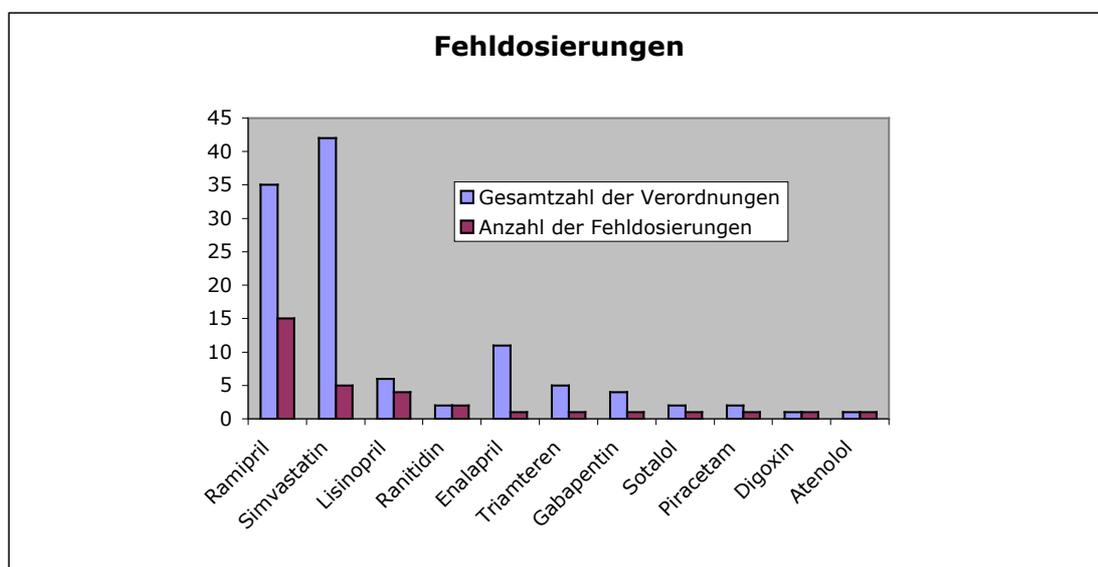


Abb.4: Anteil der Fehldosierungen an der Gesamtzahl der Verordnungen

Medikament	Gesamtzahl der Verordnungen	Anzahl der Fehldosierungen (um Faktor)	Anteil Fehldosierungen in % der Gesamtzahl der Verordnungen
Ranitidin	2	2 (2)	100
Digoxin	1	1 (2)	100
Triamteren	5	1 (2)	20
Sotalol	2	1 (4)	50
Atenolol	1	1 (4)	100
Enalapril	11	1 (2)	9
Lisinopril	6	4 (2)	66
Ramipril	35	14 (2), 1 (1,5)	43
Simvastatin	42	2 (2), 2 (4)	12
Gabapentin	4	1 (3)	25
Piracetam	2	1 (4)	50

3.4.1.2 Kontraindizierte Verordnungen

Unter „Gegenanzeigen“ variieren die Angaben in den Fachinformationen von „bei schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert“ bis hin zu genaueren Angaben, ab welcher GFR das jeweilige Medikament kontraindiziert ist. Bei der Angabe „schwere Nierenfunktionsstörung“ wurde in der vorliegenden Untersuchung von einer GFR < 30ml/min ausgegangen. Verordnungen trotz Kontraindikation kamen insgesamt 40 mal vor.

Am häufigsten betroffen waren hierbei Wirkstoffe aus der Gruppe ATC C (Cardiovaskuläres System) mit insgesamt 25 kontraindizierten Verordnungen. Als häufigste Subgruppe imponierten hier die Diuretika (ATC C03): HCT wurde 8 mal, Spironolacton 3 mal und Triamteren 4 mal verordnet trotz Kontraindikation ab GFR von < 30ml/min. Moxonidin wurde 4 mal und Lercanidipin, Lisinopril, Olmesartan, Simvastatin und Fenofibrat je einmal verordnet trotz Kontraindikation ab GFR von < 30 ml/min.

Die Gruppe der Antidiabetika (ATC A10) stand mit 15 kontraindizierten Verordnungen an zweiter Stelle. Die Einnahme von Metformin ist nach der Fachinformation ab einer GFR von unter 60 ml/min kontraindiziert. In 11 von 11 Fällen wurde Metformin trotz GFR < 60ml/min verordnet. Glibenclamid wurde einmal und Glimepirid dreimal trotz Kontraindikation ab GFR < 30ml/min verordnet.

Alendronat soll nach der Fachinformation aufgrund mangelnder Erfahrung ab einer GFR von < 35ml/min nicht verordnet werden. In einem Fall wurde es trotz dieser Empfehlung verordnet.

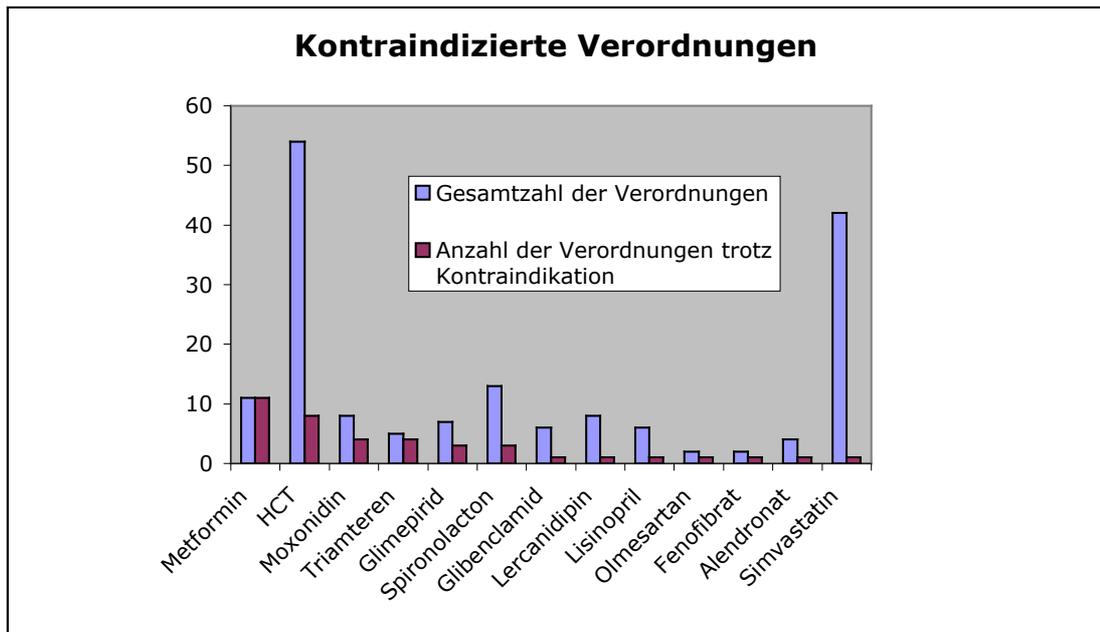


Abb.5: Anteil der kontraindizierten Verordnungen an der Gesamtzahl der Verordnungen

Medikament	Gesamtzahl der Verordnungen	Anzahl der Verordnungen trotz Kontraindikation	Kontraindiziert ab GFR
Metformin	11	11	< 60 ml/min
Glibenclamid	6	1	< 30 ml/min
Glimepirid	7	3	< 30 ml/min
Moxonidin	8	4	< 30 ml/min
HCT	54	8	< 30 ml/min
Spironolacton	13	3	< 30 ml/min
Triamteren	5	4	< 30 ml/min
Lercanidipin	8	1	< 30 ml/min
Lisinopril	6	1	< 30 ml/min
Olmesartan	2	1	< 30 ml/min
Simvastatin	42	1	< 30 ml/min
Fenofibrat	2	1	< 30 ml/min
Alendronat	4	1	< 35 ml/min

3.4.2 Zusätzlich verordnete Medikation über einen begrenzten Zeitraum

Fehlverordnungen im Bereich der zusätzlich verordneten Medikation über einen begrenzten Zeitraum kamen insgesamt neun Mal bei acht verschiedenen Patienten vor. Von den acht Patienten wiesen drei einen deutlich erhöhten Serumkreatininwert (1,86 bis 2,56 mg/dl) auf, während fünf normale bis leicht erhöhte Serumkreatininwerte hatten (0,93 bis 1,26 mg/dl).

In der Gruppe der Antibiotika (ATC J01) wurde insgesamt sieben Mal die Dosis nicht korrekt angepasst (siehe Tabelle 9). Diclofenac und Ibuprofen wurden je einmal verabreicht trotz Kontraindikation.

Wirkstoff	Anzahl der Verordnungen	Anzahl der Fehldosierungen (Faktor)	Anzahl der kontraindizierten Verordnungen
Cefpodoxim	6	3 (2)	0
Cefuroxim	2	1 (2)	0
Diclofenac	11	0	1
Ibuprofen	8	0	1
Levofloxacin	4	3 (2)	0

3.5 Zusammenhang zwischen Serumkreatininwert und Fehlverordnung

In der vorliegenden Untersuchung sollte auch ermittelt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen einer unerkannten Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin im Normbereich) und einer Häufung von Fehlverordnungen gab. Hierzu wurde ein Chi-Quadrat-Test gerechnet. Eine Assoziation von normalem Serumkreatininlevel und häufiger Fehldosierung bestand nicht, aber es fiel eine signifikante Assoziation von erhöhtem Serumkreatininlevel und Fehlverordnung auf (siehe Tabelle 10a und b).

Tab. 10a: Assoziation von Serumkreatininlevel und Fehlverordnung (nach Anzahl der Patienten mit mindestens einer Fehlverordnung)		
	Anzahl der Pat. mit mindestens einer Fehlverordnung	Anzahl der Pat. ohne Fehlverordnung
Serumkreatininlevel im Normbereich	12	36
Serumkreatininlevel erhöht	32	22

$\chi^2=10.8028$ ($p=0.001014$, zweiseitig, Yates-korrigiert, auch $n<60$)

Tab. 10b: Assoziation von Serumkreatininlevel und Fehlverordnung (nach Anzahl der Fehlverordnungen)		
	Verordnung nicht korrekt	Verordnung korrekt
Serumkreatininlevel im Normbereich	14	238
Serumkreatininlevel erhöht	58	303

$\chi^2=14.8191$ ($p=0.000118$, zweiseitig, Yates-korrigiert, auch $n<60$)

3.6 Zusammenhang zwischen GFR und Fehlverordnung

Bei der Durchsicht der Daten bestand eine auffällige Häufung von Fehlverordnungen bei Patienten mit deutlich erhöhtem Serumkreatininwert. Um zu überprüfen, ob Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR 15-29 ml/min) häufiger von Fehlverordnungen betroffen waren als Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung, wurde mittels Chi-Quadrat-Test die Korrelation errechnet (siehe Tabelle 11a und b)

Tab. 11a: Assoziation von schwerer Nierenfunktionseinschränkung und Fehlverordnung (nach Anzahl der Patienten mit mindestens einer Fehlverordnung)		
	Anzahl der Pat. mit mindestens einer Fehlverordnung	Anzahl der Pat. ohne Fehlverordnung
GFR 15 – 29 ml/min	13	3
GFR 30 – 59 ml/min	32	54

Chi²= 8.9019 (p = 0.002849, zweiseitig, Yates-korrigiert, auch n<60)

Tab. 11b: Assoziation von schwerer Nierenfunktionseinschränkung und Fehlverordnung (nach der Gesamtzahl der Fehlverordnungen)		
	Verordnung nicht korrekt	Verordnung korrekt
GFR 15 – 29 ml/min	37	80
GFR 30 – 59 ml/min	35	461

Chi²= 52.7768 (p = 0.000001, zweiseitig, Yates-korrigiert, auch n<60)

3.7 Zusammenhang zwischen Teilnahme am DMP und Fehlverordnung

Das Disease Management Programme (DMP) ist ein systematisches Behandlungsprogramm für Patienten mit chronischen Erkrankungen, das auf internationalen Standards basiert und von den gesetzlichen Krankenkassen gefördert wird. Für die Krankheitsbilder Diabetes mellitus, KHK, COPD und Asthma bronchiale ist eine Teilnahme von Patienten am DMP möglich. Hierzu sind sie verpflichtet, sich in regelmäßigen Abständen (meist einmal pro Quartal) zur Kontrolle bei ihrem Hausarzt vorzustellen.

In der vorliegenden Untersuchung waren 49 der 102 Patienten Teilnehmer am DMP, davon 26 mit der Diagnose Diabetes mellitus, 19 mit der Diagnose KHK und 4 mit der Diagnose COPD. Von den 49 DMP Patienten war bei 25 mindestens eine Fehlverordnung zu verzeichnen, bei 24 wurde korrekt verordnet.

Im Vergleich dazu gab es bei den Patienten, die nicht am DMP teilnahmen, 20 mit mindestens einer Fehlverordnung und 33 Patienten, bei denen korrekt verordnet wurde (siehe Tabelle 12).

Tab. 12: Assoziation von Fehlverordnung und Teilnahme am DMP		
	Patient mit mind. einer Fehlverordnung	Patient ohne Fehlverordnung
Nahm teil am DMP	25	24
Nahm nicht teil am DMP	20	33

$\text{Chi}^2=1.3235$ ($p=0.249959$, zweiseitig, Yates-korrigiert, auch $n<60$)

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Diskussion

Das Ordnungsverhalten in der allgemeinärztlichen Praxis ist von vielen Kontextfaktoren abhängig. Die für den handelnden Arzt zur Verfügung stehende Zeit, verfügbare Information aber auch die individuelle Verhaltensdisposition des Arztes stellen hier die zentralen Faktoren dar.

Das Hauptziel der hier vorliegenden Untersuchung war, herauszufinden, wie viele Medikamente in der hausärztlichen Praxis bei Patienten über 65 Jahren mit eingeschränkter und evtl. nicht erkannter Niereninsuffizienz fehlerverordnet wurden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass von 232 auswertbaren Patienten 102 eine errechnete Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min aufwiesen, obwohl bei 48 Patienten der Serumkreatininlevel noch im Normbereich lag. Eine Dosisanpassung wegen Niereninsuffizienz war bei 261 von 613 Verordnungen erforderlich und wurde in 189 Fällen wie empfohlen umgesetzt und in 72 Fällen nicht korrekt durchgeführt, wobei 32 mal die Dosis nicht angepasst wurde und 40 mal trotz Kontraindikation verordnet wurde. Das Risiko einer Fehlerverordnung war signifikant assoziiert mit dem Vorliegen einer schweren Nierenfunktionsstörung ($GFR < 30\text{ml/min}$), aber nicht mit dem Vorliegen eines normalen Serumkreatininwerts. Im weiteren soll zunächst die Validität der Untersuchungsgrundlagen diskutiert werden, es folgt die Interpretation der einzelnen Ergebnisse und zuletzt wird auf die besonderen Aspekte der Medikamentenverordnung im hausärztlichen Bereich eingegangen, sowie auf Fragestellungen, die sich für zukünftige Forschungsvorhaben ergeben.

4.2 Validität der Untersuchungsgrundlagen

4.2.1 Generalisierbarkeit der Stichprobe

Die Generalisierbarkeit der Stichprobe ist abhängig vom Erhebungsort, den Grundparametern des Patientenstamms und den spezifischen Merkmalen der ausgewählten Hausarztpraxis, wie etwa Ausbildung und

Erfahrungshintergrund der Ärztinnen. In allen Aspekten stellt sich die Frage, ob die ausgewählte Stichprobe exemplarisch für jede vergleichbare andere Untersuchungspopulation stehen könnte und somit zumindest interpretativ generalisierbar wäre.

Der Bezirk Oberrad in Frankfurt am Main weist im bundesdeutschen Vergleich eine Normalverteilung von Grundparametern auf. Oberrad hat 6561 weibliche und 6231 männliche Einwohner (Anteil der weiblichen Einwohner 51%), der Anteil der über 65 jährigen liegt mit 18,5% etwas über dem Durchschnitt in Frankfurt am Main (16,9%) (Statistisches Jahrbuch Frankfurt am Main 2009). Der Patientenstamm in der Praxisgemeinschaft entspricht in Alters- und Geschlechtsverteilung in etwa dem Durchschnitt in Hessen. Die beiden Ärztinnen haben in Deutschland ihr Studium für Humanmedizin abgeschlossen und verfügen über eine über 10-jährige Berufserfahrung als niedergelassene Ärztinnen. Beide sind gut vernetzt und im ständigen Austausch mit anderen niedergelassenen Kollegen, so dass von einem guten, evtl. über dem Durchschnitt liegenden Standard im Verschreibungsverhalten ausgegangen werden kann. Bei den jährlichen Rückmeldungen von den Krankenkassen, die ein hauptsächliches Augenmerk auf kostengünstiges Verschreiben legen, wurden beide Ärztinnen bisher niemals regresspflichtig und lagen in ihrem Verschreibungsverhalten im oberen Durchschnitt im Vergleich mit hessischen Hausärzten insgesamt.

Man kann aufgrund der hier aufgeführten Argumente also von einer gewissen Generalisierbarkeit ausgehen, muss aber im Auge behalten, dass die Generalisierbarkeit eine eindeutige Limitation in der Aussagekraft dieser monozentrischen Untersuchung ist.

4.2.2 Betrachtungen zur Beurteilung der Nierenfunktionseinschränkung

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Untersuchung ist die Beurteilbarkeit der Nierenfunktionseinschränkung. Wie schon in der Einleitung erwähnt kann die glomeruläre Filtrationsrate nicht gemessen werden, durch die Clearance verschiedener Substanzen jedoch geschätzt wer-

den. Hier hat sich aus praktischen Gründen die Kreatinin-Clearance durchgesetzt, für die es diverse Formeln zur Berechnung gibt. Ein für die hier vorliegende Untersuchung bedeutsamer Aspekt ist die Frage der Reliabilität der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, weil dies Konsequenzen für die korrekte Verordnung von Medikamenten und die erforderliche Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz hat.

4.2.2.1 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (DANI) beschreibt Regeln zur Dosierung von Arzneimitteln bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion. Der Hintergrund ist, dass bei Niereninsuffizienz einige Arzneistoffe schlechter ausgeschieden werden oder ein anderes Verteilungsmuster im Körper aufweisen. Es kann dann zu einer Ansammlung des Arzneimittels im Körper kommen (Akkumulation). Hierdurch kann die sichere Dosis des Arzneistoffes überschritten werden, was zu erhöhten Nebenwirkungen bis hin zu Organschäden führen kann. Daher muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz bei bestimmten Arzneimitteln die Arzneistoff-Dosis und/oder die Häufigkeit der Einnahme reduziert werden.

4.2.2.2 Validität und Verwendungsbereiche der verschiedenen Annäherungsformeln

Neben der schon ausführlich beschriebenen Cockcroft-Gault-Formel wurden noch die MDRD und zuletzt die sogenannte Mayo-Klinik zur Abschätzung der GFR entwickelt. Die MDRD-Formel wurde 1999 anhand der Daten von 1628 ambulanten Patienten mit chronischer Nierenkrankheit entwickelt (Levey AS et al. 1999). Die Einbeziehung der Hautfarbe berücksichtigt die erhöhte Muskelmasse von Amerikanern schwarzafrikanischer Herkunft. Es gibt mehrere Varianten der MDRD-Formel, als Standard hat sich die Vier-Variablen-MDRD-Formel durchgesetzt (Levey AS et al. 2000), in die Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Serum-Kreatinin eingehen.

Die MDRD-Formel benötigt keine Angabe des Körpergewichts, da sie die glomeruläre Filtrationsrate für eine standardisierte Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ angibt und ist bei Menschen mit moderater bis schwerer chronischer Nierenfunktionseinschränkung genauer als Cockcroft-Gault-Formel und Kreatinin-Clearance. Die Formel ist aber unzureichend validiert bei Gesunden, bei diabetischen Patienten sowie bei Personen über 70 Jahre und soll nicht bei Kindern angewendet werden (Levey AS et al. 2003).

Eine Arbeitsgruppe an der Mayo-Klinik in Rochester (USA) hat unter Einbeziehung gesunder Probanden ($n= 580$) eine neue Formel zur Berechnung der GFR entwickelt. Diese Formel ist daher auch für die Anwendung bei Nierengesunden geeignet (Rule AD et al. 2004).

4.2.2.3 Begründung für die Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel in der vorliegenden Untersuchung

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde zur Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate die Cockcroft-Gault-Formel verwendet. Da diese Formel die älteste der existierenden Formeln zur Berechnung der GFR ist, wurden auf ihrer Grundlage seit jeher die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz formuliert, die in den Fachinformationen zu finden sind. Beim Patienten über 65 Jahren ist die Cockcroft-Gault-Formel nach wie vor bei pharmakologischen Untersuchungen als Standard anzusehen, gleichwohl die MDRD Formel als etwas genauer beschrieben wird. In einer Studie, welche die Anwendung der MDRD Formel mit der Cockcroft-Gault Formel hinsichtlich Medikamentenanpassung beim älteren Patienten verglich, ließ sich dies beim älteren Patienten allerdings nicht bestätigen. Alle existierenden Artikel zu diesem Thema bis Ende 2007 wurden überprüft. In keinem Fall konnte eine bessere Aussagekraft durch die MDRD Formel nachgewiesen werden (Spruill WJ et al. 2008).

4.2.2.4 Limitationen in der Aussagekraft der Cockcroft-Gault-Formel

Die Cockcroft-Gault-Formel errechnet die Kreatinin-Clearance, mithilfe derer man die glomeruläre Filtrationsrate schätzt (estimated GFR = eGFR). Sie überschätzt die GFR allerdings, da Kreatinin zu einem gewissen Anteil tubulär sezerniert wird. Das bedeutet also, dass die tatsächliche Nierenfunktion etwas schlechter ist als durch die errechnete Kreatinin-Clearance indiziert. Dies sollte bei der Bewertung der Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

Zudem ist eine wichtige Voraussetzung für die Reliabilität der Cockcroft-Gault-Formel eine relativ konstante Nierenfunktion, wie sie bei der hier vorliegenden Untersuchungspopulation gegeben war (siehe Abbildung 2 im Ergebnisteil). Stark schwankende Serumkreatininwerte eignen sich nicht für die Abschätzung der GFR mittels Cockcroft-Gault-Formel.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

4.3.1 Interpretation der Fehlverordnungen

Wie bereits einleitend erwähnt liegt die Rate der Fehlverordnungen bei Entlassung aus dem Krankenhaus bei bis zu 50% der anpassungspflichtigen Medikamente (Baum S/ Harder S 2010, Van Dijk EA et al. 2006, Markota NP et al. 2009). Umso wichtiger ist die Rolle des Hausarztes, der die Weiterverordnung der empfohlenen Medikation in der Regel übernimmt.

In der hier vorliegenden Untersuchung machten die Fehlverordnungen 27% der anpassungspflichtigen Verordnungen aus. Dabei waren im Bereich der Dauermedikation Metformin, ACE-Hemmer (Ramipril und Enalapril), Diuretika (HCT, Spironolacton und Triamteren) und Simvastatin hauptsächlich vertreten. Diese Substanzen machen 70% der Fehlverordnungen aus.

Wenn man die Gruppe der Antihypertensiva betrachtet, so machten sie allein 61% der Fehlverordnungen aus. Metformin wurde sogar in 100% der Fälle (11 von 11) verordnet trotz Kontraindikation, wobei natürlich

diskutierbar ist, wie streng in diesem Fall die Kontraindikation ab einer GFR von unter 60 ml/min eingehalten werden muss, bzw. welche potentiell gefährlichen Konsequenzen zu erwarten sind. Der erfahrene Arzt muss genau abwägen zwischen Nutzen des Medikaments und der Schwere möglicher Nebenwirkungen für den Patienten. Von den 11 Fällen lag die GFR bei drei Patienten nur knapp unter 60 ml/min, so dass davon ausgegangen werden kann, dass hier nicht aus Unwissen, sondern gezielt verordnet wurde. Ein Patient, der Metformin erhielt, wies aber sogar eine schwere Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 30ml/min auf und mehrere eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion (GFR unter 40ml/min) auf. In diesen Fällen ist das Risiko einer schweren, sogar lebensbedrohlichen Nebenwirkung sicherlich zu groß, um es bewusst in Kauf zu nehmen.

Das Diuretikum HCT wird kaum als Einzelsubstanz verordnet, ist aber häufig in Kombinationspräparaten mit vielen blutdrucksenkenden Mitteln in der Anwendung. In der vorliegenden Untersuchung fiel auf, dass bei schwerer Niereninsuffizienz häufig ein ACE-Hemmer plus HCT in Kombination verordnet wurde. Dabei war der ACE-Hemmer meist noch in korrekter Dosierung. Durch den HCT-Zusatz aber war das Kombinationspräparat kontraindiziert.

Bei den Substanzen, die nur über einen bestimmten Zeitraum verschrieben wurden, waren insgesamt nur fünf Substanzen von Fehlverordnungen betroffen, nämlich die Antibiotika Cefpodoxim, Cefuroxim und Levofloxacin und die Antiphlogistika Diclofenac und Ibuprofen. Von 62 Verordnungen über einen bestimmten Zeitraum wurde neunmal fehlverordnet (15%) und das bei acht Patienten, deren Serumkreatininwert zum größten Teil im Normbereich lag, bzw. nur leicht erhöht war, während die glomeruläre Filtrationsrate im Mittel bei 32ml/min lag (Min 17, Max 45) - die Nierenfunktion also deutlich eingeschränkt war.

Ergebnisse von Untersuchungen aus dem Bereich der Krankenhausversorgung decken sich zum Teil mit der hier vorliegenden Untersuchung.

Eine kürzlich veröffentlichte Interventionsstudie aus Deutschland (Baum S/ Harder S 2010) zeigte, dass im Bereich der Krankenhausversorgung sehr ähnlich wie in der hier vorliegenden Untersuchung hauptsächlich Diuretika (Torasemid und HCT), sowie Ramipril, Ranitidin, Levofloxazin und orale Antidiabetika (Glimepirid und Metformin) von Fehlverordnungen betroffen waren.

Markota NP et al. beschrieb in seiner 2009 veröffentlichten Untersuchung, dass Digoxin, Metformin und ACE+Spironolacton als Kombinationspräparat 65,6 % der Fehlverordnungen im Krankenhausbereich ausmachten und Falconnier AD et al. konnten 2001 in einem Krankenhaus in der Schweiz feststellen, dass Digoxin, Atenolol, Sotalol, Enalapril, Ranitidin, Fluconazol, Aciclovir und verschiedene Antibiotika von Fehldosierung betroffen waren (Markota NP et al. 2009, Falconnier AD et al. 2001)

Die bereits in der Einleitung zitierte, im hausärztlichen Bereich durchgeführte Studie aus Frankreich (Jonville-Béra AP et al. 2008) zeigte, dass Levofloxacin, Allopurinol, Digoxin und Sotalol bei niereninsuffizienten Patienten nicht ausreichend angepasst wurden und bei nicht erkannter, schwerer Niereninsuffizienz oft auch kontraindizierte Medikamente verordnet wurden. Dies wird auch mit der hier vorliegenden Untersuchung deutlich.

4.3.2 Unterscheidung Fehldosierung und kontraindizierte Verordnung

Während der Durchführung der vorliegenden Untersuchung fiel auf, dass es wichtig ist, fehldosierte von kontraindizierten Verordnungen zu unterscheiden. Hier handelt es sich zwar um thematisch verwandte Fehlhandlungen, aber doch um grundsätzlich verschiedene. Die empfohlene Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz zielt darauf ab, zu hohe Plasmakonzentrationen einer Substanz und damit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Befolgung dieser Empfehlungen ist aufgrund einer besseren Medikamentenverträglichkeit, sowie einer höheren Patientensicherheit zum Nutzen des Patienten.

Die in der Fachinformation aufgeführten Gegenanzeigen beinhalten bei nierensensiblen Medikamenten fast immer die Kontraindikation bei schwerer Nierenfunktionsstörung. Hiermit soll eine terminale Schädigung der Nierenfunktion durch die verabreichten Medikamente vermieden werden. Außerdem dient diese Gegenanzeige zur Absicherung der Hersteller von Arzneistoffen. Dennoch hat die Verordnung trotz Kontraindikation meist weniger Auswirkung auf Medikamentenverträglichkeit und Patientensicherheit. Deshalb ist es bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung wichtig, die Fehldosierungen von den Verordnungen trotz Kontraindikation zu unterscheiden.

4.3.3 Potenzielle Folgen von Fehlverordnung

Durch die fehlende Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz treten häufiger Nebenwirkungen auf, die durch die höhere Medikamentendosis im Körper bedingt sind. Bei schwerer Niereninsuffizienz nehmen renal zu eliminierende Substanzen unvorhersehbare Plasmakonzentrationen an, die unerwünschten Wirkungen sind somit unkalkulierbar und diese Medikamente daher oft kontraindiziert.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie z.B. die unbehandelt letal endende Laktatazidose unter Metformin, schwere Hypoglykämien unter Glibenclamid oder Glimepirid, sowie lebensbedrohliche Arrhythmien unter Sotalol oder Atenolol z.B. sind gefürchtete Nebenwirkungen bei der Verordnung von Medikamenten beim älteren, niereninsuffizienten Patienten.

Allerdings sind auch vermeintlich triviale Nebenwirkungen nicht zu unterschätzen, da sie gerade beim älteren Patienten zu einer beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität führen können, die konsekutiv zu einer mangelnden Compliance und auch zu weiteren drastischeren Komplikationen führen kann. Der in dieser Untersuchung häufig überdosierte ACE-Hemmer Ramipril beispielsweise führt zunächst vielleicht „nur“ zu hypotonen Blutdruckwerten. Dadurch kann beim älteren Patienten Schwindel und Sturzneigung verstärkt werden und eine drastische Folge wie z.B. ein Sturz mit Oberschenkelhalsfraktur resultieren.

Im Bereich der Dauermedikation sind Fehlverordnungen und die daraus resultierende zunehmende Häufigkeit von Nebenwirkungen relevanter als bei den Verordnungen, die nur für einen bestimmten Zeitraum verschrieben werden, wie z.B. Antibiotika und nichtsteroidale Antiphlogistika, da diese Substanzen auch bei eingeschränkter Nierenfunktion – wenn auch verlangsamt – den Körper wieder über die Niere verlassen. Dennoch sind auch hier vermeintlich ungefährliche Nebenwirkungen nicht zu unterschätzen. Gerade bei der Antibiotikaverordnung konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass orale Cephalosporine und Levofloxacin oft zu hoch dosiert wurden. Von einem vermehrten Auftreten von unerwünschten Effekten und einer folglich herabgesetzten Compliance ist auszugehen. Das wiederum hat prolongierte Krankheitsverläufe wegen z.B. nicht korrekt eingenommener Antibiotika zu Folge.

Die Einnahme von nicht steroidalen Antiphlogistika wie Diclofenac und Ibuprofen kann bei schon bestehender Niereninsuffizienz diese noch weiter verschlechtern. Bei einem Patienten in der vorliegenden Untersuchung war eine Dauermedikation von Diclofenac wegen chronischer Schmerzen in der Patientenakte dokumentiert trotz mittlerweile schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR= 17ml/min). Bei genauerer Durchsicht der Kartei über die letzten Jahre konnte unter dieser Dauermedikation eine deutliche Progredienz der Niereninsuffizienz beobachtet werden. Man kann davon ausgehen, dass diese Medikation ursächlich für die Verschlechterung der Nierenfunktion war. Auch hier ist also besondere Vorsicht geboten.

4.3.4 Serumkreatininwert vs. eGFR

Gegenstand vieler Untersuchungen ist die begrenzte Aussagekraft des Serumkreatininwerts gerade in der beginnenden Niereninsuffizienz und die Wichtigkeit der geschätzten GFR (eGFR) zur validen Beurteilung der Nierenfunktion vor allem für die korrekte Medikamentenverordnung (Giannelli SV et al. 2007). Anders als erwartet, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden, dass Verordnungen unter Annahme einer

guten Nierenfunktion bei normalem Serumkreatininlevel (aber GFR unter 60ml/min) schlechter waren als Verordnungen bei offensichtlich eingeschränkter Nierenfunktion. Im Gegenteil, es bestand eine signifikante Assoziation zwischen Fehlverordnung und schwerer Nierenfunktionseinschränkung, wie auch in Studien aus dem Bereich der Krankenhausversorgung gezeigt (Van Dijk EA et al. 2006). Das mag auch daran liegen, dass in diesem Bereich die meisten Empfehlungen zur Dosisanpassung, bzw. Kontraindikationen vorliegen, während bei moderater Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30-59 ml/min) im Bereich der Kontraindikationen in dieser Untersuchung nur Metformin (kontraindiziert ab GFR unter 60 ml/min) gelistet war und Empfehlungen zur Dosisanpassung oftmals erst ab einer GFR von unter 50 oder unter 40 ml/min bestehen. Alle Patienten mit einem Serumkreatininwert im Normbereich in dieser Untersuchung hatten eine geschätzte GFR, die zwischen 30 und 59ml/min lag, keiner fiel in den Bereich einer schweren Nierenfunktionsstörung.

4.3.5 Untersuchungsrelevante Aspekte des DMP

Ein weiterer interessanter Aspekt war die genauere Betrachtung der Patienten, die am Disease Management Programme (DMP) teilnahmen. Da diese Patienten sich mindestens einmal im Quartal bei ihrem Hausarzt vorstellen müssen und der Hausarzt vierteljährlich Untersuchungsberichte, Laborparameter, Medikamentenveränderungen und schwerwiegende krankheitsrelevante Ereignisse genau dokumentieren muss, war davon auszugehen, dass Medikamentenverordnungen sowie Nierenfunktion bei diesen Patienten genauer überprüft werden und weniger Fehlverordnungen vorkommen. Diese Annahme bestätigte sich nicht. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten nahmen am DMP teil und waren sogar geringfügig häufiger von Fehlverordnungen betroffen, als die Patienten, die nicht am DMP teilnahmen (siehe Tabelle 13, Ergebnisse). Die genaue Dokumentation führt den verordneten Arzt anscheinend nicht zu einem genaueren Verschreibungsverhalten.

4.4 Besondere Aspekte der Medikamentenverordnung im hausärztlichen Bereich

Die Medikamentenverordnung im hausärztlichen Bereich unterscheidet sich grundlegend von der Verordnung im Krankenhaus. Während im Krankenhaus die Tabletten abgezählt von professioneller Hand verabreicht werden und sogar die Einnahme überwacht wird, kann der Hausarzt nur mit guter Aufklärung über die möglichen Nebenwirkungen und Überzeugungskraft auf die Compliance des Patienten einwirken. Auch über eingetretene Nebenwirkungen wird er in vielen Fällen nichts erfahren, wohingegen diese, wenn sie schwerwiegend sind, im Krankenhaus augenfällig werden und auch eher kommuniziert werden. Diese oft fehlende Rückmeldung an den Hausarzt erschwert das korrekte Verordnen von Medikamenten.

4.4.1 Mögliche Ursachen für fehlerhaftes Verordnungsverhalten

Wie oben bereits angesprochen, sind die Ursachen für fehlerhaftes Verschreibungsverhalten im hausärztlichen Bereich vielfältig. Zum einen arbeitet der Hausarzt in den meisten Fällen unter Zeitdruck bei vollem Wartezimmer. Hier fehlt ihm eine schnell zugreifbare Information darüber, welche Medikamente um welche Werte in der Dosis angepasst werden müssen, bzw. kontraindiziert sind. Zum anderen hat er die aktuelle Nierenfunktion des Patienten beim Verschreiben nicht vor Augen. Der Vorgang des Überprüfens der Laborwerte im PC ist zeitaufwändig. Selbst wenn dieser Aufwand in Kauf genommen wird, ist dort in den meisten Fällen nur der Serumkreatininwert abrufbar und nicht die aussagekräftigere glomeruläre Filtrationsrate. Trotz der zunehmenden technologischen Informatisierung der Arztpraxis, in der Patientenakteien meist per PC verwaltet werden und auch Zugriff zum Internet besteht, nutzen die meisten Ärzte dieses Informationsangebot aus Zeitmangel wenig.

Eine weitere Ursache für fehlerhaftes Verschreiben ist sicherlich auch die mangelnde Fortbildung und damit die fehlende Sensibilisierung der Ärzte für diese Thematik. Auch die oben schon erwähnte, selten stattfindende

zeitnahe Rückmeldung seitens des Patienten bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen behindert ein fehlerminimiertes Verschreibungsverhalten.

4.4.2 Lösungsansätze zur Optimierung der Medikamentenverordnung im hausärztlichen Bereich

Als erstes muss hier sicherlich schnell verfügbare und gut sichtbare Information genannt werden. Da in den meisten Hausarztpraxen die Rezepte auf dem Computer ausgefüllt werden, hätte z.B. ein Computerprogramm, das bei jeder Verordnung automatisch die glomeruläre Filtrationsrate des Patienten anzeigt und im besten Fall auch eine individuelle Dosisempfehlung gibt, sicherlich einen günstigen Einfluß auf das Verschreibungsverhalten von Hausärzten und damit auch auf die Patientensicherheit (Bates DW/ Gawande AA 2003). Wie eine qualitative Studie aus Frankfurt zeigte, bewerteten die meisten Hausärzte ein elektronisches Informationssystem zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz als hilfreich und sinnvoll (Leifermann M et al. 2010).

In einigen Studien aus dem Bereich der Krankenhausversorgung konnte bereits gezeigt werden, dass die Bereitstellung z.B. eines rechnergestützten Dosing-Moduls oder Schulungen des ärztlichen Personals und die Teilnahme eines Apothekers an den Visiten die Anzahl von Fehldosierungen erheblich verringert (Baum S/ Harder S 2010, Munar MY et al. 2007, Falconnier AD et al. 2001).

Gezielte Fortbildungs- und Trainingsveranstaltungen der niedergelassenen Ärzte sind also ein weiterer wichtiger Ansatz, um das Verschreibungsverhalten im hausärztlichen Bereich zu verbessern. Mehr Wissen und Sensibilisierung der Ärzte für diese Thematik führt zu höherer Patientensicherheit durch eine fehlerminimierte Verordnungspraxis.

Eine weitere Maßnahme zur Verbesserung der Medikamentenverordnung wäre eine stärkere Einbindung des Patienten bei der Verordnung von Medikamenten, z.B. mehr Aufklärung der Patienten über den Grad

ihrer Niereninsuffizienz und die Bedeutung dessen bei der Verschreibung neuer Medikamente. Grandt D et al. schreiben zutreffend: „Maßnahmen zur Stärkung von Risikobewusstsein bei Arzneitherapie in der Bevölkerung sind ein wichtiger Bestandteil in der Optimierung von Arzneimitteltherapie. Nur wer um die Risiken einer nicht aufeinander abgestimmten Medikation weiß, wird seinen Umgang mit Medikamenten überdenken.“ (Grandt D et al. 2005, S.514)

5 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass in einer durchschnittlichen Hausarztpraxis Fehlverordnungen vorkommen. Entgegen der Annahme, dass hiervon häufiger Patienten mit noch normalem Serumkreatininwert betroffen sind, liegt der Schwerpunkt der Fehlverordnungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Bei einer zunehmenden Fülle von verschiedenen Substanzen fehlt den verordnenden Ärzten schnell zugreifbare Information und regelmäßige Weiterbildung über adäquates Verordnen von Medikamenten, insbesondere bei Niereninsuffizienz. Grandt D et al. bestätigen diesen Befund: „Inadäquate Verordnungen treten trotz ärztlicher Kompetenz und Sorgfalt auf. Erfahrungen aus anderen Ländern zeigen, dass diese Medikationsfehler großteils vermeidbar sind, wenn ihre Ursachen nicht in persönlichem Verschulden, sondern in der Organisation des Verordnungsprozesses gesucht werden.“ (Grandt D et al. 2005, S. 509).

Die Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie ist ein wichtiges Thema, das bereits vielfältig erforscht wird und unbedingt weiterhin Gegenstand von Untersuchungen sein sollte. Der hausärztlichen Praxis fällt hierbei eine zentrale Rolle zu, da hier die Weiterverordnung der Medikamente bei Entlassung aus dem Krankenhaus vorgenommen wird und ein erheblicher Einfluss auf eine korrekte Medikamentenverordnung ausgeübt werden kann.

Der Effektivität von elektronischen Verordnungshilfen im hausärztlichen Bereich z.B. sollte unbedingt in weiteren multizentrischen, interventionellen Studien erforscht werden. Es ist davon auszugehen, dass elektronische Verordnungshilfen zukünftig Standard in Kliniken und Praxen sein werden und die Medikamentsicherheit so deutlich verbessert werden kann.

Auch in Anbetracht der möglicherweise anstehenden Einführung der leistungsorientierten Entlohnung für Ärzte (Pay for Performance) in Deutschland ist ein besseres Verschreibungsverhalten relevant. Seit einigen Jahren werden in den USA und in Großbritannien Untersuchungen

zu diesem neuen Entlohnungssystem für Ärzte durchgeführt. Mit „Pay for Performance“ soll qualitativ hochwertige Arbeit von Ärzten besser entlohnt werden als ärztliche Arbeit, die nicht dem allgemeinen Standard entspricht, bzw. zu schlechteren Ergebnissen führt. In England können Hausärzte bis zu 25% mehr Einkünfte erzielen, wenn bestimmte Qualitätsmerkmale erfüllen.

Ob Kliniken und Ärzte durch finanzielle Reize dazu angehalten werden können, sich enger an Leitlinien zu orientieren und die Behandlungsqualität zu steigern, ist aber noch umstritten. Im Rahmen der „Pay for Performance“ Diskussion stellt sich insbesondere die Frage nach einer objektivierten Messbarkeit ärztlicher Leistung. Hier kommt der mit dieser Arbeit thematisierten Fragestellung eine besondere Bedeutung zu. Die Verordnungsqualität als Bemessung ärztlicher Leistung ließe sich als wichtige Kenngröße in die Gesamtqualität ärztlichen Handelns einführen.

Während andere Parameter ärztlicher Leistungserbringung nur über umständliche Quantifizierungsversuche messbar gemacht werden können (Qualität der Beratung, Ausführlichkeit der Diagnostik, Ausschöpfen therapeutischer Optionen etc.) könnte ein fokussierter Blick auf die Verschreibungspraxis der Ärzte eine der Grundlagen zukünftiger, leistungsorientierter Entlohnungssysteme darstellen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Problemstellung

Viele vermeidbare Medikamentennebenwirkungen bei älteren Patienten haben ihre Ursache in der fehlenden Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Beim Patienten über 65 Jahre liegen die Serumkreatininwerte oft noch im Normbereich, während die tatsächliche Nierenfunktion schon deutlich beeinträchtigt ist. Eine genauere Beurteilung der Nierenfunktion ist mit der Berechnung der glomerulären Filtrationsrate möglich.

In der vorliegenden Untersuchung wurde in einer Praxisgemeinschaft einer hausärztlich tätigen Internistin und einer Fachärztin für Allgemeinmedizin in Frankfurt retrospektiv exploriert, ob niereninsuffiziente Patienten als solche erkannt wurden und wenn ja, ob sie dosisadaptiert mit Medikamenten versorgt wurden, bzw. in wie vielen Fällen sie fehlerhafte Verordnungen erhielten.

Methode

Eine Zielpopulation von 100 Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance von 60 oder kleiner) wurde retrospektiv hinsichtlich der verordneten Medikation untersucht. Dabei wurde die glomeruläre Filtrationsrate mittels Cockcroft-Gault-Formel errechnet. Bei nierensensiblen Substanzen wurde die in der Fachinformation empfohlene Dosis mit der tatsächlich verordneten Dosis verglichen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass von 232 auswertbaren Patienten 102 eine errechnete Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min aufwiesen, obwohl bei 48 Patienten der Serumkreatininlevel noch im Normbereich lag. Eine Dosisanpassung wegen Niereninsuffizienz war bei 261 von 613 Verordnungen erforderlich und wurde in 189 Fällen wie

empfohlen umgesetzt. In 72 Fällen (27%) wurde sie nicht korrekt durchgeführt. Hier wurde die Dosis 32 mal nicht angepasst, 40 mal wurde trotz Kontraindikation verordnet. Das Risiko einer Fehlverordnung war signifikant assoziiert mit dem Vorliegen einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30ml/min). Mit dem Vorliegen eines normalen Serumkreatininwerts waren keine signifikanten Assoziationen nachweisbar.

Die Substanzen Metformin, Ramipril, Enalapril, HCT, Spironolacton und Simvastatin machten den Hauptanteil der Fehlverordnungen im Bereich der Dauermedikation aus. Bei den temporären Verordnungen waren im Schwerpunkt Antibiotika (Cefuroxim, Cefpodoxim, Levofloxacin) und Antiphlogistika (Diclofenac, Ibuprofen) betroffen.

Schlussfolgerung

In einer durchschnittlichen Hausarztpraxis kommen in signifikanten Maße Fehlverordnungen vor. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Insbesondere das Verschreibungsverhalten von Hausärzten hat eine zentrale Bedeutung für die Patientensicherheit bei Medikamentenverordnung und sollte unbedingt Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

7 Abstract

Context

Many avoidable adverse drug reactions in elderly patients are due to an absence of dose adjustment according to renal function. Serum creatinine concentration may be normal in patients over the age of 65 years while renal function is already reduced. The estimated GFR (eGFR) allows a more precise evaluation of the renal function, especially in the early stages of chronic renal insufficiency.

This retrospective study was carried out in a GP practice, consisting of 2 GPs, in Frankfurt/ Main, Germany. The exploration aimed at investigating if patients with renal insufficiency were recognised and if they received medication according to renal function.

Methods

In elderly patients (65yrs. and older) with renal insufficiency (creatinine clearance < 60 ml/min) prescribed medication was retrospectively explored. The Cockcroft-Gault formula was used to calculate creatinine clearance as estimate for the GFR. The recommended dosage of each prescribed substance in the SmPC („Fachinformation“) was compared to the dosage that had been prescribed relating to the patients individual renal function.

Results

Out of 232 analysed patients 102 had a calculated creatinine clearance <60 ml/min and were thus included in this study. Out of these 102 patients with moderate to severe renal impairment, 48 had a serum creatinine level that was located within the normal range. Dosing adjustment was required in 261 of 613 prescriptions and was accomplished in 189 cases as recommended. Prescription was not correctly executed in 72 cases (27%). The risk of inappropriate drug

dosing was significantly related to the presence of severe renal impairment but not to the presence of normal serum creatinine levels. Metformin, ramipril, enalapril, hydrochlorothiacide, spironolactone and simvastatine represented the main portion (70%) of inappropriate drug prescriptions in the area of permanent medication. Regarding the temporary medication, antibiotics (cefuroxim, cefpodoxim, levofloxacin) and antiphlogistic agents (ibuprofen, diclofenac) were mainly affected by inappropriate drug dosing.

Conclusion

Inappropriate drug dosing is prevalent in an average GP practice. This has a multicausal background. The prescribing behaviour of GPs is playing a central role for patient safety and should be investigated in further studies.

8 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz
- Tabelle 2: Demographische Daten und Nierenfunktionsbeschreibung der Untersuchungspopulation
- Tabelle 3: Altersverteilung, Serumkreatinin und Anzahl der Verordnungen der Untersuchungspopulation
- Tabelle 4: Häufigste Diagnosen, die eine medikamentöse Behandlung erforderlich machten
- Tabelle 5: Übersicht der verordneten Arzneimittel
- Tabelle 6: Zusätzlich verordnete Medikation über begrenzten Zeitraum
- Tabelle 7: Übersicht der Fehldosierungen
- Tabelle 8: Übersicht der Verordnungen trotz Kontraindikation
- Tabelle 9: Fehlverordnungen bei der zusätzlich verordneten Medikation
- Tabelle 10a: Assoziation von Serumkreatininlevel und Fehlverordnung (nach Anzahl der Patienten mit mindestens einer Fehlverordnung)
- Tabelle 10b: Assoziation von Serumkreatininlevel und Fehlverordnung (nach Anzahl der Fehlverordnungen)
- Tabelle 11a: Assoziation von schwerer Nierenfunktionseinschränkung und Fehlverordnung (nach Anzahl der Patienten mit mindestens einer Fehlverordnung)
- Tabelle 11b: Assoziation von schwerer Nierenfunktionseinschränkung und Fehlverordnung (nach der Gesamtzahl der Fehlverordnungen)
- Tabelle 12: Assoziation von Fehlverordnung und Teilnahme am DMP

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitliche Darstellung der retrospektiven Erhebung

Abbildung 2: Verteilung der Serumkreatininwerte

Abbildung 3: Persistenz der Nierenfunktion

Abbildung 4: Anteil der Fehldosierungen an der Gesamtzahl der Verordnungen

Abbildung 5: Anteil der kontraindizierten Verordnungen an der Gesamtzahl der Verordnungen

10 Literatur

Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003; 348: 2526–34

Baum S, Harder S. Appropriate dosing in patients with impaired renal function on medical wards before and after an educational intervention. *Int J Clin Pharm Ther* 2010; 48: 29-35

Bürgeramt Statistik und Wahlen der Stadt Frankfurt am Main (Hrsg.). *Statistisches Jahrbuch Frankfurt am Main 2009*

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41

Czock D, Bertsche T, Haefeli WE. Drug dose adjustments in patients with renal impairment. *Am J kidney dis* 2009; 54: 983

Fachinformationsverzeichnis Deutschland

Falconnier AD, Haefeli WE, Schoenenberger RA, Surber C, Martin-Facklam M. Drug dosage in patients in renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 369

Grandt D, Friebel H, Müller-Oerlinghausen B. Arzneitherapie(un)sicherheit: Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A509–515

Giannelli SV, Patel KV, Windham BG, Pizzarelli F, Ferrucci L, Guralnik JM. Magnitude of underascertainment of impaired kidney function in older adults with normal serum creatinine. *J Am Ger Soc* 2007; 55: 816

Harder S, Saal K, Blauth E, Beyer M, Gerlach FM. Appropriateness and surveillance of medication in a cohort of diabetic patients on polypharmacy. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009; 47: 89-95

Jonville-Béra AP, Paroux L, Autret-Leca E. Assessing general practitioners prescribing behaviour in elderly patients with concealed renal failure. *Brit J Clin Pharm* 2008; 65: 961

Leifermann M, Gerlach FM, Beyer M, Petersen JI, Erlen A. Hausärztliche Evaluation eines elektronischen Informationssystems zur Dosisanpassung von Medikamenten bei chronischer Niereninsuffizienz – eine qualitative Studie. *Z Allg Med* 2010, in Vorb.; 86: 146-151

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70

Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. MDRD Study Group. Simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147

Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values *Clin Chem* 2007; 53: 766-72

Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid D J. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 853

Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J neph* 2009; 22: 497

Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1487

Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, MSc; Jacobsen SJ and Cosio FG. Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-937

Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J ger pharmacother* 2008; 6: 153

Van Dijk EA, Drabbe NR, Kruijtbosch M, De Smet PA. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann pharmacother* 2006; 40 : 1254

11 Anhang

Anhang 1: Erhebungsbogen

Anhang 2: Übersicht der Diagnosen

Anhang 3: Übersicht der verordneten Medikamente mit Anteil der
Fehlverordnungen

Anhang 1: Erhebungsbogen

Medikamentendosierung bei Niereninsuffizienz

Nr.

--	--	--

Pat. Init.:

--	--

Geb. Datum:

Alter:

Geschlecht:

Beh.Arzt:

Kreatinin 1: Datum:

--	--	--

mg/dl

Kreatinin 2: Datum:

--	--	--

mg/dl

Gewicht: Datum:

--	--	--

kg

Dauer-Medikation/ Datum:

KreatininClearance:

--	--

ml/min

Nr	Name	verabreichte Dosis/	empfohlene Dosis

Zusätzliche Medikamentenverordnung über best. Zeitraum:

Komorbidity:

Anhang 2: Übersicht aller Diagnosen

Übersicht aller Diagnosen	
Diagnosen	n=
Arterieller Hypertonus	82
KHK	45
Diabetes mellitus	38
Niereninsuffizienz	36
Hypercholesterinämie	31
Herzinsuffizienz	23
pAVK	12
COPD	10
Osteoporose	10
Refluxkrankheit	10
Vorhofflimmern/-flattern	8
Apoplex/ TIA	5
Hypertensive Herzerkrankung	5
Polyneuropathie	5
Demenz	4
Mamma-Karzinom	4
Depression	3
Hyperurikämie	3
Nieren-Ca	3
Glaukom	2
Hypothyreose	2
Osteochondrose	2
Retinopathie	2
Schmerzsyndrom chron.	2
Sicca Syndrom	2
Fazialisparese	1
Heberden Arthrose	1
Hemiparese	1
Herpes Zoster	1
HRST	1
Hiatushernie	1
Hirnstamminfarkt	1
HOPS diff	1
Kardiomyopathie	1
Leberzirrhose	1
M.Wegener	1
Prostata-Ca	1

Anhang 3: Übersicht der verordneten Medikamente mit Anteil der Fehlverordnungen

Gesamtübersicht der verordneten Medikamente mit Anteil der Fehlverordnungen (I)												
Nr	ATC Gruppe				Wirkstoff	Dosis muss angepasst werden, j/n	adjustierpflichtige Verordnungen	Verordnungen gesamt.	Σ = (ATC erste Unterkatg.)	N Fehldosierung (um Faktor)	Kontra-indikationen	Σ Fehldosierung/ KI
	A	02	BA	02								
1	A	02	BA	02	Ranitidin	J	2	2		2(2)		
2			BC	01	Omeprazol	n		18				
3			BC	02	Pantoprazol	n		4				
4			BC	03	Lansoprazol	n		1				
5			BC	04	Rabeprazol	n		1	26			2
6		03	FA	01	Metoclopramid	J	1	1	1			
7		10	AB	01	Insulin	n		13				
8			BA	02	Metformin	J	11	11			11	
9			BB	01	Glibenclamid	J	6	6			1	
10			BB	08	Gliquidon	J	2	2				
11			BB	12	Glimepirid	J	7	7			3	
12			BD	05	Pioglitazon	N		1				
13			BX	02	Repaglinid	N		2	42			15
14	B	01	AA	04	Marcumar	N		11				
15			AC	04	Clopidogrel	N		5				
16			AC	06	ASS	N		49	65			
17		03	AA	01	Ferrosanol duodenal	N		1				
18			BB	01	Folsäure	N		1	2			
19	C	01	AA	04	Digitoxin	N		7				
20			AA	05	Digoxin	J	1	1		1 (2)		
21			BD	01	Amiodaron	N		1				
22			DA	05	Pentalong	N		5				
23			DA	08	ISDN	N		5				
24			DA	14	ISMN	N		1				
25			DX	12	Molsidomin	N		4	24			1

Gesamtübersicht der verordneten Medikamente mit Anteil der Fehlverordnungen (II)

Nr	ATC Gruppe			Wirkstoff	Dosis muss angepasst werden i/n	adjustier-pflichtige Verordnungen	Verordnungen gesamt.	Σ= (ATC erste Unterkatg.)	N Fehl-dosierung (um Faktor)	Kontra-indika-tionen Σ Fehl-dosierung/ KI	
26		02	AC	01	Clonidin	N	1				
27			AC	05	Moxonidin	J	8	8		4	
28			CA	04	Doxazosin	N	3	12		4	
29		03	AA	03	HCT	J	54	54		8	
30			BA	10	Xipamid	N	3				
31			CA	01	Furosemid	N	11				
32			CA	04	Torasemid	N	24				
33			DA	01	Spirolacton	J	13	13		3	
34			DB	01	Amilorid	J	1	1			
35			DB	02	Triamteren	J	5	5	111	1(2)	4
36		07	AA	07	Sotalol	J	2	2		1(4)	
37			AB	02	Metoprolol	N	21				
38			AB	03	Atenolol	J	1	1		1(4)	
39			AB	07	Bisoprolol	N	32				
40			AB	12	Nebivolol	N	2				
41			AG	02	Carvedilol	N	3	61			
42		08	CA	01	Amlodipin	N	16				
43			CA	02	Felodipin	N	1				
44			CA	05	Nifedipin	N	1				
45			CA	08	Nitrendipin	N	5				
46			CA	13	Lercanidipin	J	8	8		1	
47			DA	01	Verapamil	N	3	34		1	
48		09	AA	01	Captopril	J	3	3			
49			AA	02	Enalapril	J	11	11		1(2)	
50			AA	03	Lisinopril	J	6	6		4(2)	
51			AA	05	Ramipril	J	35	35		14(2),1 (1,5)	

Gesamtübersicht der verordneten Medikamente mit Anteil der Fehlverordnungen (III)

Nr	ATC Gruppe				Wirkstoff	Dosis muss angepasst werden i/n	adjustier-pflichtige Verordnungen	Verordnungen gesamt.	Σ = (ATC erste Unterkatg.)	N Fehldosierung (um Faktor)	Kontra-indikationen Σ	Fehldosierung/ Kl
52			AA	06	Quinapril	J	1	1				
53			CA	01	Losartan	J	1	1				
54			CA	02	Eprosartan	N		1				
55			CA	03	Valsartan	N		8				
56			CA	04	Irbesartan			3				
57			CA	06	Candesartan			11				
58			CA	08	Olmesartan	J	2	2	82		1	22
59		10	AA	01	Simvastatin	J	42	42		2 (4), 2 (2)	1	
60			AA	03	Pravastatin	N		4				
61			AA	04	Fluvastatin	N		1				
62			AA	05	Atorvastatin	N		1				
63			AB	05	Fenofibrat	J	2	2			1	
64			AX	09	Ezetimib	J	1	1	51			6
65	G	04	BD	04	Oxybutynin	N		1				
66			CA	02	Tamsolusin	N		2	3			
67	H	02	AB	06	Prednisolon	N		1	1			
68		03	AA	01	L-Thyroxin	N		21				
69			AA	51	Thyranojod	N		1	22			
70	M	01	AB	05	Diclofenac	J	2	2				
71		04	AA	01	Allopurinol	J	21	21				
72		05	BA	04	Alendronat	J	4	4	27		1	1
73	N	02	AX	02	Tramadol	J	5	5				
74			BA	02	Benserazid	N		1				
75			BB	02	Metamizol	N		5				
76			BE	01	Paracetamol	N		1	12			
77		03	AF	01	Carbamazepin	N		1				
78			AX	12	Gabapentin	J	3	3	4	1 (3)		1

Gesamtübersicht der verordneten Medikamente mit Anteil der Fehlverordnungen (IV)												
Nr	ATC Gruppe				Wirkstoff	Dosis muss angepasst werden j/n	adjustier- pflichtige Verord- nungen	Verord- nungen gesamt.	Σ= (ATC erste Unterkatg.)	N Fehl- dosierung (um Faktor)	Kontra- indika- tionen Σ Fehl- dosierung/ KI	
79		04	BA	01	Levodopa	N		1	1			
80		05	AD	03	Melperon	N		2				
81			AL	01	Sulpirid	N		1				
82			AX	08	Risperidol	N		1				
83			BA	12	Alprazolam	N		1				
84			CD	09	Brotizolam	N		1				
85			CF	01	Zoplicon	N		2				
86			CF	02	Zolpidem	N		1	9			
87		06	AA	05	Opipramol	N		2				
88			AA	06	Trimipramin	N		3				
89			AA	12	Doxepin	N		1				
90			AB	04	Citalopram	N		5				
91			AX	11	Mirtazapin	N		1				
92			BX	03	Piracetam	J KI<30	2	2		1 (4)		
93			DA	03	Exelon	N		1	15			1
94	R	03	AC	13	Formoterol	N		1				
95			AK	06	Viani	N		1				
96			AK	07	Symbicort	N		1				
97	R	03	BA	02	Budesonid	N		2				
98			BB	04	Spiriva	N		3	8			
Σ							261		613	32	40	72

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sebastian Harder für seine großartige, motivierende Unterstützung beim Planen, Durchführen und Verfassen dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. Bojana Bechstein und Frau Dr. med. Daniela Freise, die mich durch ihr Vorbild inspiriert haben, mich der Herausforderung Doktorarbeit zu stellen und mich dabei unterstützt haben.

Auch meine Brüder Benjamin und Malte haben Anteil daran, dass diese Arbeit zustande gekommen ist – danke dafür.

Meinem Mann Heiko danke ich für seine wertvollen Anregungen und dass er mich so verständnisvoll entlastet hat.

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Prävalenz von Fehlverordnungen beim älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – eine Erhebung aus dem hausärztlichen Bereich“

im Institut für Klinische Pharmakologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Sebastian Harder ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

