

## 5. Zusammenfassung

Die Arzneimitteltherapie in der Inneren Medizin ist in der Regel eine langjährige Therapie, da internistische Erkrankungen häufig chronischer Natur sind. Viele der betroffenen Patienten werden wiederholt auch stationär behandelt. Bei jedem Wechsel aus der hausärztlichen in die stationäre Betreuung und zurück kann es durch Änderungen der therapeutischen Zuständigkeit zu Änderungen der Medikation kommen. Dies kann dazu führen, daß es durch Dosisänderungen oder durch Arzneimittel-Interaktionen zu einer Gefährdung des Patienten kommt oder daß der erwartete Nutzen der Arzneimitteltherapie durch Auswahl von Medikamenten, deren Wirksamkeit nach den Ergebnissen kontrollierter Studien zweifelhaft ist, ausbleibt.

In der hier vorliegenden Studie wurden insgesamt 224 Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 16 Monaten in zwei internistischen Kliniken (eine mit einer kardiologischen Fachabteilung und eine allgemein-internistische Klinik) rekrutiert. Die verordneten Arzneistoffe wurden vor Krankenseinweisung des Patienten (prästationär, Anamnesebogen), während der stationären Behandlung, in der Entlassungsempfehlung des Krankenhausarztes sowie drei Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus (poststationär, strukturierter Fragebogen) erfaßt. Gründe für Änderungen der Medikation wurden nach der stationären Aufnahme und nach der Entlassung bei den behandelnden Ärzten erfragt. Um die Umsetzung der Prinzipien Evidenz-basierter Medizin am Beispiel der Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu untersuchen, wurde die Verschreibungshäufigkeit von Arzneistoffen, deren Wirksamkeit in der Therapie der KHK als gesichert angesehen werden konnte, unter Berücksichtigung der jeweiligen Kontraindikationen ausgewertet. Laborparameter sowie Arzneimittelkonzentrationen wurden im Zentrallaboratorium des jeweiligen Klinikums mittels validierter Methoden gemessen. Die potentiellen Arzneimittel-Interaktionen zwischen den verordneten Medikamenten wurden mit Hilfe der ABDA<sup>®</sup>- und Micromedex<sup>®</sup>-Datenbanken sowie aktueller Monographien (MEDLINE) quantitativ und qualitativ analysiert.

Die mittlere Zahl verordneter Medikamente betrug prästationär  $5,4 \pm 0,3$ . Diese Zahl stieg durch den Krankenhausaufenthalt auf  $7,0 \pm 0,2$  an, fiel aber in der poststationären Behandlung durch den Hausarzt wieder signifikant auf  $5,8 \pm 0,2$  ab.

Für keine der medikamentösen Therapien der KHK mit nachgewiesener mortalitätssenkender Wirksamkeit ergaben sich ausreichend hohe Verordnungsfrequenzen. Für die Gruppen der  $\beta$ -Blocker und der Lipidsenker lag die Verordnungshäufigkeit in der Entlassungsmedikation bei jeweils 30%, für Acetylsalicylsäure (ASS) bei 70% und für ACE-Hemmer bei 60%. Bei Patienten, die in der kardiologischen Fachabteilung behandelt wurden, lag die Häufigkeit der Empfehlung dieser Substanzgruppen zwar höher als bei Patienten der allgemein-internistischen Klinik, erreichte jedoch auch hier nicht das nach den Therapieempfehlungen anzustrebende Niveau. Höher war die Verordnungshäufigkeit für ASS,  $\beta$ -Blocker, Lipidsenker und ACE-Hemmer nur bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt. Das Vorliegen von Kontraindikationen war nicht für diese niedrige Verordnungsfrequenz verantwortlich, denn auch bei Patienten ohne Kontraindikationen für die Einnahme dieser Substanzgruppen lag die Verordnungshäufigkeit nicht signifikant höher als im Gesamtkollektiv.

Jeweils ein Drittel der Patienten beider Kliniken hatte eine Hypercholesterinämie, die wiederum bei einem Drittel der Patienten in der kardiologischen Fachabteilung und bei zwei Drittel der Patienten in der allgemein-internistischen Klinik nicht medikamentös behandelt wurde. Lediglich für Patienten mit akutem Myokardinfarkt in der kardiologischen Fachabteilung überschritten die Verordnungszahlen für Lipidsenker 50%.

Zu dieser unzureichenden Umsetzung Evidenz-basierter Therapieempfehlungen kam ein nicht unerhebliches Arzneimittel-bedingtes Risiko hinzu. Wir fanden im Mittel 1,7 potentielle Arzneimittel-Interaktionen pro Patient in der stationären Entlassungsmedikation. In einer multiplen Regressionsanalyse war die Zahl verordneter Medikamente die wichtigste Einflußgröße auf die Inzidenz von Arzneimittel-Interaktionen ( $R=0,71$ ,  $p<0,0001$ ). Das Alter der Patienten korrelierte in der univariaten Regressionsanalyse ebenfalls mit dem Auftreten von Arzneimittel-Interaktionen ( $R=0,22$ ,  $p<0,01$ ); es war in der multivariaten Regressionsanalyse jedoch kein unabhängiger Prädiktor. Die Mehrzahl der gefundenen Interaktionen erforderten Aufmerksamkeit und ggf. Therapieumstellungen durch den behandelnden Arzt (ca. 70%). Ca. 18% der Interaktionen konnten durch gegenseitige Wirkungs-verstärkung oder Abschwächung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen therapeutisch

ausgenutzt werden. Rund 2% der Interaktionen waren als potentiell lebensbedrohlich einzuschätzen, nur ca. 10% waren ohne klinische Bedeutung.

Die vorliegende Studie zeigt, daß eine hohe Zahl von Arzneistoffen an Patienten mit internistischen Erkrankungen verordnet wird, die Evidenz-basierten Therapieempfehlungen für die Behandlung der KHK allerdings nicht ausreichend umgesetzt werden. Neben mangelnder Kenntnis der publizierten Empfehlungen können mangelnde Bereitschaft zu ihrer Umsetzung sowie Kostengründe hierfür verantwortlich sein. Das Vorliegen von Kontraindikationen spielt hingegen nur eine untergeordnete Rolle.

Sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Behandlung der KHK bedarf die medikamentöse Therapie einer Optimierung, um Nutzen und Risiken für den Patienten in ein besseres Verhältnis zueinander zu stellen. Arzneimittelverordnungsstudien können einen Beitrag dazu leisten, Defizite in der medikamentösen Therapie aufzudecken bzw. den Einfluß klinisch-pharmazeutischer Maßnahmen zur Behebung der erkannten Probleme zu beobachten.

## 5. Summary

Medical patients often need life-long drug therapy because many of them suffer from chronic diseases. Many patients are repeatedly treated as in-patients. Secondary to the strict separation between ambulatory and in-hospital care in the German health system, each change from out-patient care to in-patient care and back may lead to a shift in therapeutic responsibility that may cause changes in drug therapy. Changes in drug dosage or incidence of drug-drug interactions may threaten the patients' health. Furthermore, prescription of drugs with no proven effectiveness based on the results of controlled clinical trials may cause drug treatment to fall short of the expected benefit.

In the present study 224 patients were recruited within a period of 16 months in two medical departments (one specialized in Cardiology and one Department of General Internal Medicine). Drug prescriptions were recorded before hospital admission, during in-hospital treatment, at discharge, and three months after discharge (by use of a structured questionnaire). The physicians were asked for their reasons for any change in drug treatment.

In order to assess whether the principles of evidence-based medicine are being followed in the treatment of coronary heart disease, the frequency of prescriptions of those drugs with proven benefit was analyzed. Contraindications for each class of drugs were also considered in this analysis. Laboratory tests and plasma drug levels were measured in the hospitals' laboratories using certified methods. Potential drug interactions between prescribed drugs were analyzed in a quantitative and qualitative manner using pharmaceutical drug data bases (ABDA<sup>®</sup>, Micromedex<sup>®</sup>, MEDLINE).

The mean number of prescribed drugs was  $5.4 \pm 0.3$  drugs/patient pre-admission. It increased to  $7.0 \pm 0.2$  drugs/patient at discharge, and decreased significantly to  $5.8 \pm 0.2$  drugs/patient post-discharge. For none of the drugs with proven benefit in the treatment of coronary heart disease, prescription rates were sufficiently high. At discharge medication, prescription rates were 30% for  $\beta$ -blockers and lipid-lowering drugs, 70% for acetylsalicylic acid, and 60% for ACE inhibitors. Patients treated in the specialized Cardiology Department had higher prescription rates of these drug classes than those treated in the Department of General Internal Medicine, but they were still not as high as published guidelines would

recommend. Only patients with an acute myocardial infarction more frequently received acetylsalicylic acid,  $\beta$ -blockers, lipid-lowering drugs or ACE inhibitors. The presence of contraindications could not explain these low rates of prescription, as even patients without contraindications did not receive these drugs more frequently.

In each hospital, about one third of all patients suffered from hypercholesterolemia. Only one third of hypercholesterolemic patients was treated with lipid-lowering drugs in the Department of General Internal Medicine, as compared to two thirds in the Department of Cardiology. Prescription rates for lipid-lowering drugs exceeded 50% only for patients with an acute myocardial infarction in the Department of Cardiology.

In addition to this shortcoming in following the principles of evidence-based medicine in the drug treatment of coronary heart disease, we found a significant risk associated with drug prescriptions. A mean 1.7 drug interactions per patient were found in discharge medication. Multiple regression analysis identified the number of drugs prescribed to be the most important variable affecting the incidence of potential drug interactions ( $R=0.71$ ,  $p<0.0001$ ). The patients' age was also correlated with the incidence of drug interactions in univariate regression analysis ( $R=0.22$ ,  $p<0.01$ ); however, in multiple regression analysis it was not an independent predictor of drug interactions.

The majority of potential drug interactions found required clinical attention or even changes in therapy from the prescribing physician (about 70%). About 18% of drug interactions could be considered to be potentially useful combinations because of reciprocal increase of desirable therapeutic effects or reciprocal decrease of undesirable drug effects. 2% of potential drug interactions carried potential danger to life or risk of permanent injury. Only some 10% of potential drug interactions were without any clinical relevance.

The present study shows that a high number of different drugs is being prescribed to patients in Internal Medicine. However, the principles of evidence-based medicine are not being fully put into practice in the treatment of coronary heart disease.

Insufficient knowledge of published guidelines may be one reason for this shortcoming, next to lacking individual willingness of prescribers to put guidelines into effect, and the fear for high costs of drug treatment. By contrast, the presence

of contraindications for certain drugs is not a major factor affecting prescription rates of evidence-based drug treatment of coronary heart disease.

In conclusion, drug treatment of coronary heart disease can be optimized in ambulatory care as well as during hospital stay, in order to increase the patients` benefit and reduce the risks of this therapy. Drug prescription surveys can help to identify deficits in drug therapy and to follow the effects of interventions by Clinical Pharmacists on the quality of drug therapy.