

Medikamentenmonitoring

AWMF-Registernr. 053/037
Klasse S1

Autor: Armin Mainz

Paten: Thomas Kötter, Silke Brockmann, Günther Egidi

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: M. Scherer, C. Muche-Borowski,
A. Wollny

Autorisiert durch das DEGAM-Präsidium

Stand: 09/2013, Version 1.1

Gültig bis: 09/2018

Für die Aktualisierung sind die Autoren und Paten verantwortlich.

Interessenkonflikte wurden mit dem AWMF-Formblatt eingeholt. Nach Bewertung durch ein Gremium der SLK wurden keine Interessenkonflikte festgestellt.

Schlüsselwörter: DEGAM, S1, Monitoring, Multimedikation, unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Medikamentenmonitoring

Definition

Medikamente mit einem bestimmten Risikopotential, das entweder bereits klinisch identifiziert ist oder aufgrund bestimmter biopharmazeutischer und/oder präklinischer Erkenntnisse wahrscheinlich ist, bedürfen eines Monitoring auf arzneimittelbedingte Organschäden. Neben der Erfassung klinischer Symptome sollten regelmäßig auch technische und laborchemische Untersuchungen erfolgen.

Epidemiologie/Versorgungsproblem

Multimorbidität und Multimedikation steigen im Alter an. Die Herausforderung für die hausärztliche Versorgung besteht in der Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Bislang existiert jedoch noch kein flächendeckendes, systematisches Programm für Kontrolluntersuchungen.

Einteilung

Die mit dieser Leitlinie zur Überwachung vorgeschlagenen Medikamenten werden überwiegend in der Dauertherapie eingesetzt und können den folgenden Gruppen zugeordnet werden: Medikamente zur Vorbeugung und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, zur Beeinflussung des Immunsystems sowie zur Behandlung neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen. Das Intervall für die vorgeschlagene Erhebung der Parameter richtet sich nach Schwere und Dynamik der zu verhütenden UAW sowie der Dauer der Medikamenteneinnahme.

Prognose/Verlauf

Werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen rechtzeitig erkannt, können durch eine Änderung in der Medikation Folgeschäden verhindert werden.

Abwendbar gefährliche Verläufe

Arzneimittelbedingte Organschäden können zur Hospitalisierung, dauerhaften Schädigungen oder Behinderungen oder zum vorzeitigen Tod führen. Andererseits müssen Patientinnen und Patienten auch vor Überdiagnostik und falscher Beunruhigung durch übermäßige oder nicht gerechtfertigte Untersuchungen geschützt werden (Quartärprävention).

Diagnostik

Fachinformationen, wissenschaftliche Literatur und konsensbasierte Evidenz bilden die Grundlage für eine Monitoring-Tabelle zur Erfassung von Laborparametern. Die Verwendung von Makros und recall-Verfahren in den Praxisverwaltungssystemen kann die Umsetzung der erforderlichen Kontrollen erleichtern.

Therapie

Änderungen in der Medikation aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollten ggf. in Kooperation mit den mitbehandelnden gebietsärztlichen Praxen erfolgen.

Medikament	Laborparameter									Zeitraum	Intervall						
Wirkstoff (einzelne Handelsnamen)	BB (x), Diff.BB (xx)	GGT, GGP	Na, K, Ca	eGFR	Urinstix	TSH	BZ	Gerinnung	Spiegel		Wöchentlich	Alle 2 Wo	Alle 4 Wo	Alle 8Wo	Im Quartal	Halbjährlich	Jährlich
Azathioprin (Imurek)	xx	x								2 Mo lang	x						
										>					x		
Chloroquin (Resochin)	xx									4 Mo lang				x			
										>					x		
Cyclophosphamid (Endoxan)	xx															x	
Leflunomid (Arava)	xx	x								6 Mo lang		x					
										>					x		
Mesalazin/Sulfasalazin (Salofalk)	xx	x		x	x					3 Mo lang		x					
										weitere 3 Mo			x				
										>						x	
Methotrexat (Lantarel)	xx	x		x	x					1 Mo lang	x						
										weitere 2 Mo		x					
										>					x		
Clozapin (Leponex) ¹	xx									4 Mo lang	x						
										>			x				
Olanzepin (Zyprexa)							x			3 Mo lang					x		
										>							x
Amiodaron						x										x	
Dronedaron (Multaq)		x		x ²						6 Mo lang			x				
															x		
NOAK (Pradaxa, Xarelto, Eliquis)	x	x		x													x
Risperidon (Risperdal)							x										x
Phenytoin (Zentropil)	x	x								3 Mo lang			x				
										>							x
Valproat (Ergenyl, Orfiril, Leptilan)	x	x	x ³					x								x	
Lithium (Quilonum)	x		x	x	x	x			x ⁴	1 Mo lang	x						
										weitere 5 Mo			x				
										>							x
Carbamazepin	x	x	x ³							1 Mo lang	x						
										weitere 5 Mo			x				
										>							x
Primidon (Liskantin, Mylepsinum)	x	x														x	
Agomelatin (Valdoxan)		x								3 Mo lang			x				
										>							x
Phenprocoumon (Marcumar)	x	x						x ⁵								x	
ACE-Hemmer/Sartan			x ⁶	x													x
Diuretikum			x ⁶	x												x	
Kortison > 7,5mg/Tag							x									x	
Heparin NMH ⁷ (Mono Embolex, Clexane usw.)																	
Statin [Myopathie] ⁸																	
Digitalis ⁸ [Intoxikationszeichen]																	
Thiamazol ⁸ [Agranulozytose]																	

¹ Eventuell nach 9 Jahren Kontrollen beenden; ² 7 Tage nach Beginn; ³ Nur Na; ⁴ Im Quartal; ⁵ Intervall nach INR individuell gestalten;

⁶ Nur K und Na; ⁷ Zu der Notwendigkeit von Thrombozyten-Kontrollen existieren widersprüchliche Aussagen. Bei der dauerhaften Gabe kann auf Laborkontrollen verzichtet werden; ⁸ Labor nur bei klinisch-anamnestischen Hinweisen (Agranulozytose bei Thiamazol: 3 von 10.000).

Die hier erfolgte Listing von Medikamenten ist unabhängig von der Frage ihrer sinnvollen Indikation zu betrachten. Der Medikamenten-Monitor bedarf einer laufenden Aktualisierung. Die angegebenen Kontrolluntersuchungen sind ein Minimal-Standard für die stabile Dauerbehandlung von Erwachsenen und ersetzen nicht die Fachinformationen; in Einzelfällen sollen die aufgeführten Untersuchungen um weitere Parameter ergänzt werden. Insbesondere in den Einstellungs- und Umstellungsphasen können weitere Untersuchungen erforderlich sein.

Autor: A. Mainz

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: SLK-Leitungsteam

Stand 2013 (Tabelle redaktionell überarbeitet, Version 1.2) © DEGAM www.degam-leitlinien.de

DEGAM Leitlinien

Hilfen für eine gute Medizin

Medikamentenmonitor: Therapieüberwachung bei Medikamenten mit einem Risikopotenzial

Vorbemerkung

Diese Leitlinie befasst sich ausschließlich mit dem Monitoring von Medikamenten auf der Ebene von Laborparametern. Die wichtigen klinischen Parameter werden in dieser Leitlinie nicht thematisiert. Ein großes Risiko für arzneimittelinduzierte Organschäden geht jedoch auch von Schäden aus, die nur anhand von klinischen Zeichen und nicht durch Laborparameter frühzeitig erkannt werden wie z. B. die Ideosynkratic drug-induced liver injury (DILI). Deshalb ist es für ein vollständiges Monitoring auf arzneimittelbedingte Organschäden notwendig, bei den Patientinnen und Patienten auch regelmäßige klinische Symptome zu erfragen bzw. Befunde zu erheben.

Hintergrund und Ziel

Die Zahl älterer und sehr alter Menschen in Deutschland nimmt stetig zu. Gleichzeitig steigen die diagnostizierten Krankheiten und damit auch die Zahl der verordneten Medikamente. Das bedeutet aber auch, dass die möglichen Nachteile einer Medikation (UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung) quantitativ und qualitativ - z. B. durch Wechselwirkungen und/oder Summationseffekte - zunehmen.¹ Mittlerweile sind die daraus in Deutschland entstehenden Behandlungskosten Gegenstand der internationalen Literatur.² Angesichts unzureichend etablierter Kontroll- und Meldeverfahren mangelt es allerdings an wissenschaftlichen Daten, um großflächig die Bedeutung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen einschätzen zu können.³

Für einige Medikamente werden in den entsprechenden Fachinformationen Laborkontrollen bei der (dauerhaften) Verordnung empfohlen. Diese Empfehlungen beruhen darauf, dass entweder ein bestimmtes Risikopotenzial der Wirkstoffe bereits klinisch identifiziert ist oder ein solches aufgrund biopharmazeutischer (pharmakodynamischer, pharmakokinetischer usw.) und/oder präklinischer Erkenntnisse wahrscheinlich ist (z.B. bestimmte in-vivo- Untersuchungsergebnisse oder Besonderheiten der CYP- oder Glykoprotein-abhängigen Metabolisierung). Durch die Kontrollen soll das Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse minimiert werden. Spontane Befragungen von Ärztinnen und Ärzten zeigen, dass diese Empfehlungen meist nicht bekannt sind. Werden sie vorgestellt und erläutert, beurteilt man sie durchgängig als „nicht praktikabel“, und ihre Umsetzung wird abgelehnt. Vor diesem Hintergrund wurde in einem hausärztlichen Qualitätszirkel beraten, wie begründet die Empfehlungen zu Laborkontrollen bei einer Medikamentengabe sind und welche konkreten Maßnahmen zu einer erhöhten Patientensicherheit beitragen können.

Dabei müssen folgende abwendbare gefährliche Verläufe beachtet werden: Arzneimittelbedingte Organschäden können zu unnötigen Hospitalsierungen, dauerhaften Schädigungen oder Behinderungen oder zum vorzeitigen Tod führen. Andererseits müssen Patientinnen und Patienten auch vor Überdiagnostik und falscher Beunruhigung durch übermäßige oder nicht gerechtfertigte Untersuchungen geschützt werden (Quartärprävention).

Methode

Während einer Qualitätszirkelsitzung im März 2012 wurde eine Liste von Medikamenten erstellt, die in der Praxis verordnet werden und bei denen man von Kontrolluntersuchungen entweder gehört hatte oder diese bereits vorgenommen wurden:

Azathioprin, Chloroquin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Mesalazin/Sulfasalazin, Methotrexat, Clozapin, Olanzepin, Amiodaron, Dronedaron, NM-Heparin, Risperidon, Phenytoin, Valproat, Lithium, Carbamazepin, Primidon, Agomelatin, Phenprocoumon, ACE-Hemmer/Sartane, Diuretika, Cortison, Statine, Digitalis, Thiamazol.

Nachträglich wurde Theophyllin und Penicillamin entfernt und Dabigatran/Rivaroxaban ergänzt.

Anschließend wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Laborkontrollen zusammengetragen. Im August 2012 erfolgte eine pubmed-Recherche zu den Begriffen „pharmacovigilance“ (mit Einschränkung auf „practice guidelines“) und „drug monitoring quality initiatives“ sowie eine Recherche im Archiv des British Medical Journal zu den Begriffen „therapeutic drug monitoring“, „drug side effects“ und „pharmacovigilance“.

In mehreren Qualitätszirkelsitzungen unterzogen Hausärztinnen und Hausärzte mit langjähriger Berufserfahrung die zusammengetragenen Empfehlungen einem „critical appraisal“. Dieses schloss auch gezielte Rechercharbeiten bei in- und ausländischen Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften ein.

Ergebnisse

Im auffälligen Kontrast zu den umfangreichen Kontroll-Empfehlungen in den Fachinformationen bzw. der speziellen Fachgesellschaften (u. a. Neurologie/Psychiatrie und Rheumatologie) standen die Resultate nach Sichtung der - vorwiegend internationalen - wissenschaftlichen Literatur. Hier zeigt sich ein eindeutiger Trend zur Prüfung von klinisch-anamnestischen statt labortechnischen Parametern, die in definierten Intervallen von Hausarztpraxen zu leisten sind.⁴⁻⁵ Das ursprünglich entworfene Kontrollschema für die Überwachung einer Dauermedikation wurde daher unter Einbeziehung der klinischen Erfahrung von Qualitätszirkel -Teilnehmerinnen und -Teilnehmer einer Anpassung unterzogen. Zum Schluss stand eine Anleitung für das Medikamenten-Monitoring (siehe Anlage). In ihr ist das Vorgehen während der Medikamenteneinstellungsphase und während der Zeit der Dauerbehandlung beschrieben.

Einschränkungen und Stärken

Unsere Recherche-Arbeit erfolgte zwar nicht systematisch, eine von uns unabhängig durchgeführte ähnliche Arbeit eines Qualitätszirkels in Bremen - die auch in die DEGAM-Leitlinie „Multimedikation“ übernommen wurde - zeigte allerdings durchaus einen ähnlichen Trend in der Bewertung von Kontrolluntersuchungen.⁶

Neueinführungen auf dem Arzneimittelmart müssen ebenso wie auffällig werdende Arzneimittel in den Medikamentenmonitor eingepflegt werden; hierbei wird man eher nicht auf die bisherigen ärztlichen Erfahrungen zurückgreifen können.

Das Kontrollschema bedarf noch einer Vereinbarung mit den beteiligten Gebietsarzt-Praxen bzw. Kliniken, die angesichts der breiten Standort-Streuung demnächst mittels e-mail – Korrespondenz erfolgen soll. Auch ist es notwendig, ein Verfahren zu etablieren, wie bei einer gebietsärztlich veranlassten Neueinstellung auf ein Medikament vorgegangen werden soll. Ebenso muss noch bei Empfehlungen in gebietsärztlichen Briefen die Frage der Zuständigkeiten geklärt werden, um z. B. Doppeluntersuchungen zu vermeiden.

Eine frühzeitige Einbindung der Medizinischen Fachangestellten scheiterte an den unterschiedlichen Arbeitsweisen in den Praxen. Die meisten der Beteiligten bevorzugten eine praxisindividuelle Umsetzungsstrategie.

Weiterhin ist geplant, dass das zukünftige Verfahren auf einer Sitzung eines Praxisbeirats (Praxis Freitag, Mainz, Gerbersdorf in 34497 Korbach) vorgestellt und diskutiert werden soll. Denkbar ist eine Erweiterung um ein Meldesystem für Patientinnen und Patienten an ihre Praxen.^{2,7}

Wichtig erscheint uns der Hinweis, dass im Rahmen einer in Deutschland üblichen zweijährigen „Gesundheitsuntersuchung“ diese oft zum Anlass genommen wird, über die Pflichtparameter Blutzucker und Cholesterin hinaus, weitere Laboruntersuchungen zu veranlassen. Es bleibt jedoch unklar, wie systematisch und zielgerichtet diese spezifischen Labortests in Hausarztpraxen durchgeführt werden.

Die klare, übersichtliche und konkrete Gestaltung der Medikamenten-Überwachung ermöglicht eine problemlose Einbindung in das jeweilige EDV-Praxisverwaltungssystem mit individuellen reminder- bzw. recall-Vereinbarungen.⁸

Dies führt zu einer erhöhten Patientensicherheit bei der dauerhaften Verschreibung von Arzneimitteln. Die stattgefundene Einbindung der hausärztlichen Anwenderinnen und Anwender bei der Entwicklung dieses Medikamentenmonitors dürfte für die erwünschte flächendeckende Implementierung förderlich sein.

Diskussion

Die Situation zur Pharmakovigilanz und zum Medikamenten-Monitoring ist gekennzeichnet durch übermäßige Kontrollempfehlungen einerseits und einem „Nichtstun“ bzw. einer unsystematischen Kontrolle andererseits. Zwar ist das Thema nicht neu⁹⁻¹³ und taucht immer wieder an prominenter Stelle auf¹⁴. Es mangelt jedoch an konkreten und praktikablen Konzepten zur Erhöhung der Patientensicherheit. Lediglich für einzelne Medikamente sind - eher im angloamerikanischen Sprachraum – Handlungsempfehlungen vorhanden.¹⁵⁻¹⁷ Angesichts steigender Verordnungszahlen bei den Medikamenten bedarf es dringend geeigneter Strategien, die in der Praxis gut umzusetzen sind. Ausgehend von nationalen Initiativen sollte in naher Zukunft ein Netzwerk für ganz Europa eingerichtet werden, um Nutzen und Schaden von Arzneimitteln zu erfassen.¹⁸

Bei diesen Vorhaben müssen allerdings die Anwenderinnen und Anwender „mitgenommen“ werden. Anderenfalls droht eine „performance gap“, d. h. dass Handlungsempfehlungen nicht ihren Weg in die Praxen finden. Bei unserem Projekt wurden von Beginn an die späteren hausärztlichen Anwenderinnen und Anwender konsequent miteinbezogen. So konnten viele praxisferne Empfehlungen relativiert werden. Zum Schluss stand ein Medikamentenmonitor, der zukünftig mehr Patientensicherheit bringen soll, sich aber auch der Quartärprävention verpflichtet fühlt. Für die Tragfähigkeit des Projekts wird es darauf ankommen, dass die Medizinischen Fachangestellten in den Praxen das Kontrollschema in eindeutige Handlungsanleitungen umwandeln und mit Unterstützung der Praxis-EDV sowohl die Kontrolltermine als auch die ärztliche Bewertung sicherstellen.

Als Qualitätsindikator könnte das Kriterium herangezogen werden, dass die Praxis ein systematisches Verfahren für die Überwachung von Patientinnen und Patienten mit Medikamenten, die eines Monitorings bedürfen, einsetzt.

Eine wissenschaftliche Begleitung dieses Projekts wäre wünschenswert.

Schlussfolgerung

Ein von Hausärztinnen und Hausärzten in einem Qualitätszirkel auf der Basis von externer und interner Evidenz entwickelter Medikamentenmonitor für Arzneimittel mit einer Dauerverordnung und einem erhöhten Schädigungspotenzial kann mit geringem Aufwand in die Praxisverwaltungssysteme eingepflegt werden und dadurch die Patientensicherheit erhöhen.

Literatur

1. Edwards R. An agenda for UK clinical pharmacology Pharmacovigilance. Br J Clin pharmacol 2012; 73:6
2. Raine JM. Drug safety. Reporting systems for the general public. BMJ 2012;345:e4916
3. Pirmohamed M et al. Pharmacovigilance in developing countries. BMJ 2007;335:462
4. Dreischulte T et al. Quality and safety of medication use in primary care: consensus validation of a new set of explicit medication assessment criteria and prioritisation of topics for improvement. BMC Clinical Pharmacology 2012; 12:5
5. Tomson T, Dahl M, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. The Cochrane Collaboration 2010
6. Schmiemann G. Universität Bremen Grazer Str. 4 28359 Bremen. Persönliche Mitteilung
7. Williams K. Patients will be able to report drugs' side effects. BMJ 2004;328:1095.3
8. Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions. BMJ 1998;316:1295
9. Moore N, Bégaud B. Improving pharmacovigilance in Europe. BMJ 2010;340:c1694
10. Whiting B et al. Clinical pharmacokinetics: a comprehensive system for therapeutic drug monitoring and prescribing. BMJ 1984; 288, 541-545
11. Aronson JK, Hardman M. Why monitor drug therapy? BMJ 1992; 305, 947-948
12. Aronson JK, Hardman M. Measuring plasma drug concentrations. BMJ 1992; 305, 1078-1080
13. Reynolds DJM, Aronson J K. Making the most of plasma drug concentration measurements. BMJ 1993; 306, 48-51
14. Cascorbi I. Drug interactions – principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(33-34): 546-56
15. Rugg-Gunn FJ, Sander JW. Management of chronic epilepsy. BMJ 2012; 345:e4576
16. Orrico KB, Wu M, Wilson AR. Assessment of the appropriateness of serum digoxin concentration measurement in a medical group setting. J Manag Care Pharm. 2011 Nov;17(9):695-700
17. Linkins LA et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. [Chest](#). 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-530S.
18. Garattini S, Bertele V. Europe's opportunity to open up drug regulation. BMJ 2010;340:c1578

Korrespondenzadresse:

Armin Mainz
Am Berndorfer Tor 5
34497 Korbach

dialog@praxis-korbach.de

		Armin Mainz	Silke Brockmann	Thomas Kötter	Günther Egidi
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja Erstellung von mediz. Gutachten im Rahmen der Praxistätigkeit für Patienten und unterschiedliche Versicherungen	ja Teilnahme am Expertenworkshop zu Patienten-relevanten Endpunkten in der Diabetologie
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja Qualitätszirkel-moderatoren-Schulung für das AQUA-Institut	nein	nein	ja Coventus GmbH (NVL Diabetes)
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja DEGAM	nein	ja DEGAM, SLK der DEGAM, DNEbM	ja DEGAM , SLK der DEGAM
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	ja strenge Orientierung an Evidenzbasierung und Patientenorientierung, Anhänger einer Pharmakritischen Linie
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Selbstständig in eigener Praxis	Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern	UKSH, Campus Lübeck Hausarztpraxis, Lübeck UKE, IfA, Hamburg	Selbstständig in eigener Praxis