

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Grund für eine Krankenhausaufnahme

In Frankreich sind 3,2% der Krankenhauseinweisungen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verursacht. Die Inzidenz schwankt zwischen 1,9% bei Patienten unter 15 Jahren und 4,1% bei solchen über 65 Jahren. Etwa 1 Mio. Pflage tage sind nach dieser Analyse auf UAW zurückzuführen. Die Letalität beträgt 0,5% (1).

Aus Australien und den USA gibt es ähnliche Zahlen. In Australien waren 2,4-3,6% der Krankenhausaufnahmen durch UAW bedingt. Auch hier war die Häufigkeit altersabhängig. Die "gefährlichsten" Medikamentengruppen waren in absteigender Reihenfolge: Zytostatika, kardiovaskulär wirksame Substanzen, Antihypertensiva, Antikoagulanzen und nicht-steroidale Antirheumatika (2).

Die amerikanischen Zahlen sind erstaunlich ähnlich (3): 6,7% ernster UAW wurden im Krankenhaus gezählt. Bei dieser Aufstellung sind nicht nur die Patienten berücksichtigt, die wegen UAW aufgenommen wurden, sondern auch diejenigen, die UAW bei einer Therapie im Krankenhaus hatten. Nicht gezählt wurden UAW, die durch falsche Medikamentenausgabe oder durch bewußt oder unbewußt fehlerhafte Medikamenteneinnahme ausgelöst waren, und solche, die nicht wahrscheinlich, sondern nur möglicherweise als UAW angesehen werden konnten. Die Letalität war hier 0,3%. Die Autoren berechneten daraus, daß im Jahr 1994 in den USA 106000 Menschen an UAW gestorben sind. Es handelt sich hierbei um die vierthäufigste Todesursache in den USA.

UAW im Krankenhaus sind häufig. Man tut gut daran, bei allen unklaren Befunden an diese pathogenetische Möglichkeit zu denken und sie, wenn möglich, auszuschließen. Das wirkliche Risiko der Therapie wird durch die Häufigkeit bei Krankenhauspatienten aber nicht richtig abgebildet. Es werden ja nur die Patienten gezählt, die ins Krankenhaus kommen, nicht diejenigen, deren UAW nicht bedrohlich genug sind oder die außerhalb des Krankenhauses sterben. Der Neurochirurg z.B. überschätzt die Gefährlichkeit der Antikoagulation, denn ein hoher prozentualer Anteil der Hirnblutungen, die er sieht, hat sich bei antikoagulierten Patienten ereignet. Der Gastroenterologe überschätzt die Gefährlichkeit von Azetylsalizylsäure aus dem selben Grunde. Um das Risiko einer Therapie richtig zu erkennen, muß die Rate der UAW auf die Anzahl der insgesamt behandelten Patienten bezogen werden.

Solche Zahlen wurden jetzt aus Deutschland vorgelegt (4). Prospektiv wurden in Jena und Rostock systematisch alle Notfallaufnahmen in der Inneren Medizin oder Notfallmedizin von klinischen Pharmakologen analysiert. Solche, bei denen UAW sicher oder wahrscheinlich der Aufnahmegrund waren, wurden gezählt. Bei unklaren Fällen wurde eine von der Mehrheit getragene Entscheidung

getroffen.

Mit einem sehr aufwendigen System wurde die Einwohnerzahl definiert, die von dem entsprechenden Krankenhaus versorgt wurde. Von den Krankenkassen konnten die Verordnungszahlen für diese Bevölkerungsgruppe beigezogen werden. Auf diese Weise war es möglich, die Inzidenz nicht nur auf die Patientenzahl im Krankenhaus zu beziehen – wie in den oben zitierten Studien – sondern auch auf die Zahl der insgesamt behandelten Patienten. Damit kann erstmals die Gefährlichkeit von Medikamenten in der täglichen Praxis quantitativ benannt werden. Natürlich sind diese Zahlen zuverlässiger als die durch Spontanerfassung ermittelten. So werden z.B. UAW von Medikamenten, die schon lange auf dem Markt sind, im System der Spontanerfassung zu selten gemeldet.

In Rostock und Jena war die Inzidenz der UAW im Krankenhaus 2,4% (Letalität bei diesen UAW: 1,7%) und damit im Bereich der internationalen Zahlen. Auch hier war die Rate der UAW deutlich altersabhängig. Die häufigsten Verursacher waren Phenprocoumon, Thrombozytenaggregationshemmer, Analgetika und Antirheumatika, kardiovaskulär wirksame Medikamente sowie Antidiabetika. Im einzelnen waren die Häufigkeiten bezogen auf 10000 behandelte Patienten wie folgt: Antithrombotika 30, orale Antidiabetika 5, Insulin 10-15, nichtsteroidale Antirheumatika etwa 6, kardiovaskuläre Medikamente um 5. Die Sensitivität des Systems zeigte sich dadurch, daß ein Anstieg der Rate von Digitalisintoxikationen von 1997-1999 von 2 pro 10000 auf 15 pro 10000 registriert werden konnte. Der Hauptlieferant von Digitoxin hatte den Herstellungsprozeß des Arzneimittels geändert.

Die mittlere Liegezeit der wegen UAW aufgenommenen Patienten war 14 Tage. Für die Krankenhausbehandlung fallen daher Kosten von im Mittel 3700 Euro/Patient an, in der untersuchten Region also 4 Mio. Euro für den Untersuchungszeitraum von 30 Monaten. Daraus errechnen sich 400 Mio. Euro pro Jahr in Deutschland, wenn man davon ausgeht, daß 4,5 Mio. Menschen in Abteilungen für Innere Medizin behandelt werden. Es lohnt sich also durchaus, auch unter Kostengesichtspunkten, auf diese oft vermeidbare Krankheitsursache vermehrt und systematisch zu achten.

Spontanerfassungssysteme können Signale aufnehmen, die vor allem bei neu zugelassenen Medikamenten auf mögliche UAW hinweisen, die in den Zulassungsstudien in ihrer Bedeutung übersehen worden sind. Häufigkeiten der UAW können sie nicht beschreiben. Dazu werden große, randomisierte Studien oder aufwendige Register benötigt, wie dieses in Rostock und Jena. Es wurde zu Recht unterstützt vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Harvard University School of Public Health. Eine beispielhafte Sponsorengruppe! Pharmakovigilanz muß von unabhängigen, staatlichen Forschungsinstituten unterstützt werden. Drittmittel von der Industrie wird man nicht erwarten können wie übrigens auch nicht für andere industriefernere Therapierichtungen (z.B. Diätetik, Gymnastik, Sportmedizin).

## Literatur

1. Pouyanne, P., et al.: Brit. Med. J. [2000, 320, 1036](#).
2. Roughead, E.E., et al.: Med. J. Aust. [1998, 168, 405](#).
3. Lazarou, J., et al.: JAMA [1998, 279, 1200](#).
4. Schneeweiss, S., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. [2002, 58, 285](#).