

Sind geteilte Arzneiformen in Heim und Pflege-Ambulanz ersetzbar?

Dr. rer. nat. Thomas Wellenhofer



Freilassing, Januar 2010

Ausgangslage

Trotz einer stetig zunehmenden Vielfalt an im Handel befindlichen Dosierungen von Arzneimitteln wird derzeit in Deutschland etwa jede vierte Tablette geteilt¹. Als Ursache dafür wird oft die Notwendigkeit angeführt, Dosierungen einzusetzen, die sich als Fertigpräparat nicht im Handel befinden. Dies ist vor allem bei der Behandlung von Kindern und Senioren, aber regelmäßig auch zur Einhaltung exakter Wirkung (beispielsweise Gerinnungshemmung durch Phenprocoumon) der Fall². Ein weiteres häufiges Argument ist die Wirtschaftlichkeit der Verordnung geteilter Formen³, was jedoch für den deutschen Arzneimittelmarkt so nicht zutrifft⁴.

Neuen Zündstoff erhielt die Diskussion um die Notwendigkeit der Tablettenteilung aufgrund der im Juli in Kraft getretenen Novelle des Arzneimittelgesetzes, wo im § 21 unter Bezug auf die patientenindividuelle Verblisterung nur unveränderte – also ungeteilte – Arzneiformen als zulässig definiert werden⁵.

Dies war für uns Anlass, die patientenindividuell und automatisiert verblisterete Medikation von Heimbewohnern und ambulant versorgten Patienten auf Art, Umfang und Ersetzbarkeit von geteilten Formen zu untersuchen.

Materialien & Methoden

Als Datenquelle dienten die digitalen Medikationsdaten von 1.038 Patienten (in Heimen (N=934) bzw. ambulant versorgt (N=104)) aus neun Einrichtungen in sechs Landkreisen, deren feste orale Dauermedikation von Apotheken automatisiert gestellt wurde. Die automatisierte Stellung der Arzneimittel wurde deshalb als Einschlussbedingung gewählt, da einerseits vermutet wurde, dass ein so versorgtes Patientenkontinuum in Bezug auf geteilte Arzneiformen bereits einem Optimierungsschritt unterzogen wurde und sich andererseits die Änderung des AMG §21 explizit auf die Verblisterung bezieht.

Die Daten wurden in anonymisierter Form auf die Gesamtzahl der pro Patient eingenommenen festen oralen Dauermedikamente, das jeweilige Molekül sowie die mg-Dosierung aller geteilt gestellten Formen analysiert. Von den geteilten Arzneien wurde anschließend anhand der ABDA-Datenbank (Stand 01. September 2009)⁶ überprüft, ob ungeteilte Arznei-Darreichungen mit identischer Zusammensetzung im deutschen Handel wären. Auch bei der Recherche auf internationale Verfügbarkeit wurde die ABDA-Datenbank eingesetzt.

Ferner wurde bei Wirkstoff-Kombinationen mittels der ABDA-Daten geprüft, ob die Dosierungen als Monopräparate in den benötigten Dosierungen in Deutschland erhältlich sind.

Ergebnisse

Die 1.038 Patienten erhielten insgesamt 5.737 Dauerarzneien, was einem Durchschnitt von 5,53 Präparaten pro Patient entspricht und im Einklang mit Ergebnissen anderer Untersuchungen^{7,13} steht.

Insgesamt 532 Medikationen kamen in geteilter Form bei 402 verschiedenen Patienten vor. Dies entspricht damit 9,3% aller festen oralen Dauerarzneien. Hier zeigt sich die Bestätigung der im Studiendesign aufgestellten Vermutung, dass automatisierte Medikation bereits einen deutlich geringeren Anteil an geteilten Formen aufweist als dies bei herkömmlicher Versorgung gemäß anderen Untersuchungen mit durchschnittlich über einem Viertel aller Tabletten bekannt ist⁸.

Von den geteilt gestellten Tabletten waren 312 Medikationen nicht in der nötigen Dosierung im Handel erhältlich, 220 wären als ungeteilte Formen einsetzbar gewesen. Wenn man zusätzlich die Gabe von zwei Tabletten mit Einzelwirkstoffen anstelle einer geteilten Kombitablette als Möglichkeit einbezieht (29 Fälle), erhöht sich die Zahl der in ganze Formen substituierbaren Teilungen auf 249. Die zwingend zu teilenden Formen reduzieren sich analog auf 283 Fälle. Damit sind lediglich 4,9% aller eingesetzten Arzneien nur als Teilung möglich, wohingegen 95,1% mit handelsüblichen Darreichungen durchgeführt werden könnten (Diagramm 2).

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man die Medikationen patientenbezogen betrachtet: Bei gesamt 1.038 Patienten kamen 636 (61%) ohne Teilung aus, bei 402 Personen wurden ein bis vier Medikationen (Diagramm 1) geteilt verabreicht. Von diesen hätten 153 mit ganzen Formen versorgt werden können, bei 249 Personen wäre dies jedoch nicht möglich gewesen. Damit wären 24,0% (249 von 1.038) aller Patienten nach der neuen Lesart des Arzneimittelgesetzes §21 nicht mehr versorgbar (Diagramm 3).

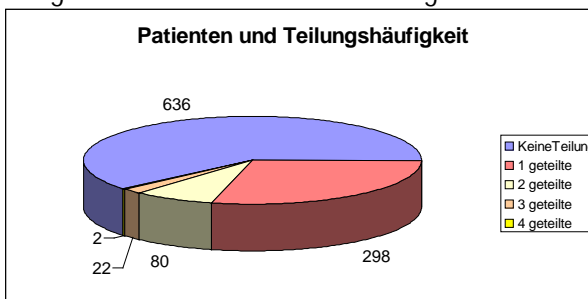


Diagramm 1:
Häufigkeit von Arzneiteilungen pro Patient

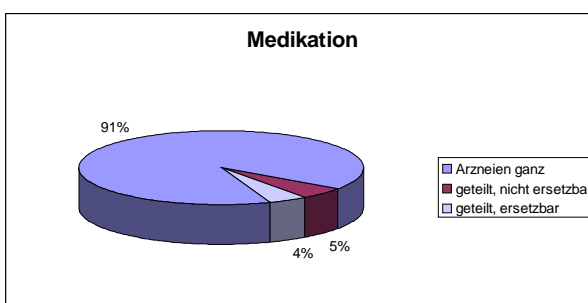


Diagramm 2:
Dauermedikation mit ganzen und geteilten Formen

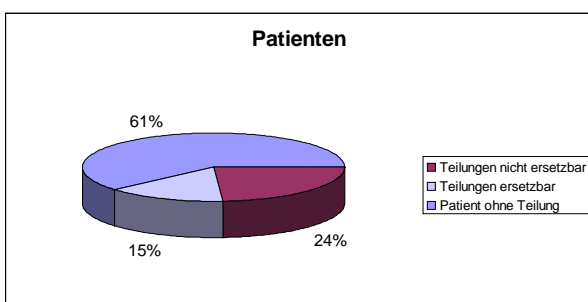


Diagramm 3:
Patienten mit ungeteilten und geteilten Formen

Die in geteilter Form gestellten Moleküle, die derzeit nicht als ganze Formen im deutschen Handel verfügbar sind, sind entsprechend der Häufigkeit ihrer Verordnung in Tabelle 1 wiedergegeben.

Molekül	Dosis	im Markt	Patienten
Allopurinol	150mg	nein	38
Pipamperon	10mg	nein	18
Prednisolon	2,5mg	nein	13
Glimepirid	0,5mg	nein	12
Levodopa und Carbidopa	50mg/12,5mg	nein	11
Carbimazol	2,5mg	nein	9
Oxazepam	5mg	nein	9
Melperon	12,5mg	nein	8
Bromazepam	1,5mg	nein	7
Mirtazapin	7,5mg	nein	6
Molsidomin ret	4mg	nein	6
Spirolacton und Furosemid	25mg/10mg	nein	6
Amlodipin	2,5mg	nein	5
Furosemid	10mg	nein	5
Memantin	5mg	nein	5
Metoprolol	25mg	nein	5
Candesartan und HCT	8mg/6,25mg	nein	4
Ramipril und HCT	1,25mg/6,25mg	nein	4
Triamteren und HCT	25mg/12,5mg	nein	4
Carbamazepin	100mg	nein	3
Clozapin	6,25mg	nein	3
Diazepam	2,5mg	nein	3
Escitalopram	5mg	nein	3
Lisinopril + HCT	10mg/6,25mg	nein	3
L-Thyroxin	37,5µg	nein	3
Metformin	425mg	nein	3
Andere mit weniger als drei Patienten			77

Tabelle 1: Nicht ersetzbare geteilte Arzneiformen und die Häufigkeit ihrer Verordnung

Folgende Regeln fanden für diese Auswertung Anwendung:

- Tabletten, die durch zwei Monopräparate in ganzer Form ersetzt werden können, wurden als substituierbar bewertet und fanden keinen Eingang in die Auswertung.
- Verschiedene Dosierungen eines Moleküls, die ganze Vielfache voneinander sind, wurden unter der schwächeren Dosierung zusammengezogen. Die höheren Dosen wären ja mit Hilfe mehrerer Einzelformen der schwachen Dosierung auch in ungeteilter Form darstellbar. (Beispiel: Pipamperon 10mg (N=2) und Pipamperon 20mg (N=16) werden zusammengefasst zu Pipamperon 10mg mit N=18)
- Phemprocumon wurde trotz einer hohen Zahl an Fällen (N=11) nicht aufgeführt, da nur bei einem Teil der untersuchten Häuser (Gesamtzahl Bewohner N=104) die Stellung von Phenprocumon erfolgt und somit keine Auswertung über die Gesamtheit zulässig ist.

Auffällig bei Tabelle 1 ist die häufige Nennung von Kombipräparaten, von denen jeweils ein Molekül nicht in der nötigen Dosierung im Handel ist. Um zu erkennen, welche Substanz-Dosierungen hier wie häufig zu finden sind, wurde auch hierzu eine Analyse durchgeführt.

Bei der Auswertung nach einzelnen Molekülen verschieben sich die Häufigkeiten der Medikationen wie in Tabelle 2 aufgeführt.

Molekül	Dosis	im Markt	Bemerkung	International erhältlich	Patienten
Allopurinol	150mg	nein		Ja	38
HCT	6,25mg	nein			22
Pipamperon	10mg	nein			18
Prednisolon	2,5mg	nein		Ja	13
Glimepirid	0,5mg	nein			12
Furosemid	10mg	nein			11
Levodopa und Carbidopa	50mg/12,5mg	nein		Ja	11
Oxazepam	5mg	nein		Ja	9
Carbimazol	2,5mg	nein			8
Melperon	12,5mg	nein			8
Bromazepam	1,5mg	nein		Ja	7
Mirtazapin	7,5mg	nein			6
Molsidomin ret	4mg	nein			6
Amlodipin	2,5mg	nein		Ja	5
Memantin	5mg	nein		Ja	5
Metoprolol	25mg	nein	Ja als Succinat 23,75mg	Ja	5
Triamteren	25mg	nein		Ja	4
Carbamazepin	100mg	nein		Ja	3
Clozapin	6,25mg	nein			3
Diazepam	2,5mg	nein			3
Escitalopram	5mg	nein		Ja	3
L-Thyroxin	37,5µg	nein			3
Metformin	425mg	nein			3
Andere mit weniger als drei Patienten				28	66

Tabelle 2: Nicht ersetzbare geteilte Arzneiformen unter Berücksichtigung möglicher Monopräparate

Zur Auswertung wurde bestimmt:

- Moleküle, die als Monopräparat in keiner Dosierung im Handel sind (Levodopa, Triamteren), wurden nicht betrachtet.
- Kombipräparate, bei denen keine der Substanzen als Einzeldosierungen im Handel ist, wurden weiterhin als ein Präparat bewertet, da andernfalls die Fallzahl verfälscht und die Gewichtung überproportional zugunsten dieser Präparate verschoben worden wäre.

131 von 283 Fälle (46,3%) könnten mit im Ausland verfügbaren Formen versorgt werden.

Die Zahl der Patienten mit Versorgungsproblemen würde sich von 249 (Deutschland; entsprechend 24,0%) auf 140 (international; entsprechend 13,5%) reduzieren⁶.

Ein Molekül mit häufigen Teilungen weist zudem erwähnenswerte marktbezogene Besonderheiten auf: Memantin 5mg (bewertet als nicht in ganzer Form erhältlich) wird als Fertigpräparat in Deutschland vertrieben, ist jedoch nur in Verbindung mit anderen Stärken (10, 15 und 20mg) als Startpackung im Handel. Eine Packung mit reiner 5mg Dosierung ist nicht in Planung⁹.

Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand wurden bisher in Deutschland gemachte Untersuchungen zur verblisterbaren Dauermedikation auf Grundlage der Rezeptdaten und nicht der tatsächlichen Medikationsdaten der Patienten durchgeführt¹⁰. Daten auf dieser Basis können jedoch dem Problem

der geteilt applizierten Arzneiformen und den entsprechenden niedrigen Dosierungen keine Rechnung tragen.

Während die Menge der Medikamentendosierungen, die nur durch Teilung erreicht werden kann, relativ gering (4,9%) ausfällt, sind sie bei nahezu einem Viertel (24,0%) aller Patienten festzustellen.

Einhellig ist die Meinung in Fachkreisen, dass das Teilen von Arzneiformen auf die klinisch nötigen und pharmazeutisch möglichen Fälle reduziert bleiben sollte¹¹. Etliche Argumente (Personalschutz, Wirkstoffschutz, galenische Unversehrtheit, Dosierungsexaktheit, geringere Fehlerquote und Verwechslungsgefahr usw.) sprechen für den Einsatz ungeteilter Formen. Einsparpotential durch Teilung existiert zwar in konkreten Einzelfällen, nicht jedoch in der Masse der Zubereitungen⁴.

Die Vielzahl an Niedrigdosen ist auf die bekannten physiologischen Veränderungen während des Alterungsprozesses (wie Körperfettmenge, Wasserhaushalt, glomeruläre Filtration usw.) zurückzuführen. Dies führt natürlich zu umfassenden und durchaus klinisch relevanten Veränderungen in Halbwertszeit, c_{max} und t_{max} . Als Folge muss eine Vielzahl von Wirkstoffen gegenüber jungen Erwachsenen in der jeweiligen Dosis angepasst, zumeist deutlich reduziert werden^{12,13}. Die Teilbarkeit von Arzneiformen wird folglich als wichtiges Instrument der DosisEinstellung betrachtet⁸.

Die Hersteller wären an dieser Stelle also gefordert, die vorhandenen Lücken soweit möglich zu schließen und die entsprechenden Niedrigdosierungen auch in ungeteilter Form anzubieten. Eine Tendenz in dieser Richtung ist an einigen Stellen erkennbar, wie etwa die Dosierungen von Bisoprolol 1,25mg (seit etwa einem Jahr im Handel) und Risperidon 0,25mg (seit September 2009 im Handel) zeigen. Auch der Blick ins Ausland zeigt, dass dort viele Dosierungen (46,3%)⁶ in ganzer Form erhältlich sind, für die in Deutschland geteilt werden muss.

Die Absolutheit der Formulierung im aktuell in Kraft getretenen Gesetzestext⁵ kann jedoch dazu führen, dass bei einer erheblichen Zahl von Patienten (24% des von uns untersuchten typischen Klientels) die medizinisch als nötig erachtete Therapie erheblich erschwert würde.

Bei einigen der Moleküle ließe sich möglicherweise auf andere Darreichungsformen ausweichen (Pipamperon, Melperon alternativ als Liquida) oder durch leichte Modifikation der Dosierung ungeteilte Ware einsetzen (Metoprolol alternativ als Succinat). Etliche der vorkommenden Dosierungen lassen sich jedoch nicht ersetzen (Glimepirid, HCT, Oxazepam usw.).

Zwei mögliche Lösungsalternativen sind denkbar, sollte der Gesetzgeber auf einem Verbot geteilter Formen beharren:

- Es werden ganze Formen (entsprechend der doppelten oder mehrfachen Dosis des gewünschten Moleküls) verblisteret, die dann unmittelbar vor der Einnahme vom Patienten selbst oder einer Pflegefachkraft geteilt werden. Der überzählige Arzneiteil müsste verworfen werden. Diese Option ist jedoch wirtschaftlich fragwürdig und arbeitsaufwendig. Darüber hinaus konterkariert eine solche Lösung den Schutzgedanken für die Pflegekräfte.
- Die in ganzer Form nicht darstellbaren Arzneydosierungen werden nicht extern gestellt, sondern vor Ort durch die Pflegekräfte vorbereitet. Prinzipiell scheint dieser Ansatz Vorteile zu bieten, da die Arzneivorbereitung auf dem bereits vor der automatisierten Verblisterung üblichen Wege geschieht. Es gilt jedoch zu bedenken, dass hiermit ein wesentlicher Teil der Qualitätsverbesserung des automatisierten Stells verloren geht: die Vermeidung von Fehlern, die gerade bei Teilungsvorgängen hohe Fallzahlen erreichen¹⁴. Darüber hinaus entstehen durch die Parallelität zweier Versorgungswege zusätzliche Schnittstellen mit den entsprechenden Möglichkeiten an Koordinationsproblemen.

Eine praxistaugliche Lösung für die Teilungsproblematik findet sich im Modellvorhaben „Patientenindividuelle Automatisierte Verblisterung für Patienten von Pflegeheimen“ (MV PIVP) der AOK Bayern.

Bei im Medikationsplan vorgesehener Teilung von Medikamenten wird den teilnehmenden Apotheken freigestellt, ungeteilte Formen mit äquivalenter Dosierung einzusetzen.¹⁵

In der Praxis führt dies neben den oben aufgeführten und in der Literatur genannten pharmazeutischen Argumenten schon aus Gründen der Automatisierbarkeit dazu, dass Teilungen weitest möglich vermieden werden (9,3% Teilungen gegenüber mehr als einem Viertel in klassischer Stellung⁸).

Verschärft man diese AOK-Position um den Passus, dass ganze Arzneiformen stets verwendet werden müssen, wenn

- die Dosierung des entsprechenden Moleküls als ungeteilte Form im Handel ist,
- keine galenischen oder medizinischen Gründe gegen die Verwendung der Alternative sprechen (Retardierung, Hilfsstoffallergien, Sondengängigkeit),

so könnte das Ziel der Gesetzgeber mit den medizinischen Bedürfnissen der Patienten, dem Schutzbedürfnis von Pflege und Herstellerpersonal, den Automatisierungswünschen der Dienstleister und nicht zuletzt den Wirtschaftlichkeitszwängen der Kassen vereint werden. Auch die Therapiehoheit der Ärzte bliebe damit erhalten.

Zusammenfassung

Die Zahl an geteilt verabreichten Medikamenten sinkt bei automatisierter Stellung (Verblisterung) im Vergleich zur klassischen Verabreichung deutlich.

Die Untersuchung zeigt, dass nur knapp 5% aller verordneten Medikamente nicht durch ungeteilte Alternativen ersetzbar sind. Allerdings betreffen diese Medikamente rund ein Viertel aller Patienten.

Der seit Juli 2009 in Kraft gesetzte §21 AMG birgt die Gefahr, in Bezug auf diese 24% der Patienten erhebliche Versorgungsprobleme aufzuwerfen.

Zur Behebung dieses Versorgungskonfliktes sind Gesetzgeber (Klärung der Versorgung dieses Patientenanteils) und pharmazeutische Industrie (Erweiterung des Portfolios in Richtung Niedrigdosierung) gefordert.

Literatur

- ¹ Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J clin Pharmacol* (2006) 62: 1065-1073
- ² Quinzler R, Haefeli WE. Tabletten teilen. *Therapeutische Umschau* (2006); 63; 441-7
- ³ KVB Rundschreiben. Arzneimittel aktuell. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns April 2007
- ⁴ Wellenhofer T. Tablettenteilungen. Zur Wirtschaftlichkeit in Heim und Pflege-Ambulanz. *Pharm. Ztg.* 13 (2009); 64-67
- ⁵ Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Berlin (Juli 2009)
- ⁶ ABDA. ABDA-Datenbank. WuV Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH; 09-2009
- ⁷ Cooney D, Pascuzzi K. Polypharmacy in the Elderly: Focus on Drug Interactions and Adherence in Hypertension. *Clin Geriatr Med* 25 (2009) 221-233
- ⁸ Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as a dosage form. *Eur J Pharm Sci* 2004 Feb; 21(2-3): 305-8
- ⁹ Fa. Lundbeck. Persönliche Korrespondenz. September 2009
- ¹⁰ Glaeske G. Analyse der Verordnungen in einer GKV-Population im Hinblick auf die Eignung für eine individuelle Verblisterung. Pharmafacts, Berlin. 2007
- ¹¹ Anonymous. Tablet splitting: Evaluating Appropriateness for Patients. *J AM Pharm Assoc* (2003) 2004 May-Jun; 44(3): 324-5
- ¹² Platt D, Mühlberg W. Bedeutung der Pharmakokinetik für die medikamentöse Behandlung multimorbider Alterspatienten. In: Platt D, Mutschler E(Hrsg). *Pharmakotherapie im Alter*. WVG; Stuttgart (1999)
- ¹³ Estler CJ. *Arzneimittel im Alter*. WVG; Stuttgart (1997)
- ¹⁴ Lauterbach KW, Lungen M, Gerber A, Kohaupt I, Büscher G. Quantifizierung der Fehlwurfrate beim Stellen fester oraler Darreichungsformen in drei Pflegeheimen. Institut für Gesundheitsökonomie. Köln (2007)
- ¹⁵ AOK Bayern. MV PIVP 2009. Vereinbarung.