

Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie,
Abteilung für Pharmakologie
der Universität Hamburg

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hasso Scholz)

**Pharmakologische Untersuchungen zu
Arzneimittelverordnungen und Arzneimittelinteraktionen
am Beispiel der Pharmakotherapie von Patienten mit koronarer
Herzkrankheit in einer Kohortenstudie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereichs Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Gerhild I. Köhler

Hamburg 2001

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. H.-J. Duchstein
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer H. Böger

Meiner geliebten Familie
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Allgemeine Einleitung	1
1.2.	Evidenz-basierte Therapie der koronaren Herzkrankheit	3
1.3.	Probleme und Unterschiede in der ambulanten und stationären Arzneimitteltherapie	28
1.4.	Klinische Relevanz von Arzneimittelinteraktionen	30
1.5.	Zielsetzung der Arbeit	32
2.	Methodik	33
2.1.	Patienten und Datensammlung	33
2.2.	Analyse der Verschreibungsfrequenz im längsschnittlichen Verlauf	35
2.3.	Analyse der Änderungsgründe	41
2.4.	Analyse potentieller Arzneimittelinteraktionen	48
2.5.	Berechnungen und statistische Auswertung	50
3.	Ergebnisse	51
3.1.	Zahl der verordneten Medikamente	51
3.2.	Analyse der Verschreibungsfrequenz der für die koronare Herzkrankheit relevanten Substanzgruppen im längsschnittlichen Verlauf	53
3.2.1.	Acetylsalicylsäure, andere Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien	53
3.2.2.	β-Blocker	60
3.2.3.	Lipidsenker	63
3.2.4.	ACE-Hemmer	67
3.2.5.	NO-Donatoren	70
3.2.6.	Calcium-Kanalblocker	72

3.3.	Analyse der Änderungsgründe	75
3.3.1.	Medikationsänderungen an den Schnittstellen im längsschnittlichen Verlauf	75
3.3.1.1.	Kategorie A	76
3.3.1.2.	Kategorie B	76
3.3.1.3.	Kategorie C	78
3.3.1.4.	Kategorie D	81
3.3.1.5.	Kategorie E	82
3.3.1.6.	Hausärztliche Änderungen der Medikation I – III	83
3.3.2.	Änderungen innerhalb der für die Behandlung der KHK relevanten Substanzgruppen	84
3.3.2.1.	Acetylsalicylsäure	84
3.3.2.2.	β -Blocker	84
3.3.2.3.	Lipidsenker	85
3.3.2.4.	ACE-Hemmer	85
3.3.2.5.	NO-Donatoren	86
3.3.2.6.	Calcium-Kanalblocker	87
3.4.	Arzneimittelkonzentrationsmessungen	87
3.5.	Fallbeispiele	88
3.5.1.	Fallbericht 1	88
3.5.2.	Fallbericht 2	90
3.5.3.	Fallbericht 3	93
3.6.	Analyse potentieller Arzneimittelinteraktionen	95
3.6.1.	Zahl der potentiellen Interaktionen	95
3.6.2.	Korrelationsanalyse	96
3.6.3.	Betroffene Medikamentengruppen	99
3.6.4.	Klinische Gewichtung der Interaktionen und ihre Häufigkeitsverteilung	101

4. Diskussion	102
4.1. Zahl verordneter Medikamente	103
4.2. Verschreibungsverhalten im längsschnittlichen Verlauf	107
4.3. Änderungsgründe	131
4.4. Arzneimittel-Interaktionen	134
4.5. Schlußfolgerungen und Ausblick	139
5. Zusammenfassung / Summary	142
6. Literatur	148
7. Anhang	168
7.1. Liste der Akronyme der in dieser Arbeit zitierten kontrollierten klinischen Studien	169
7.2. Hausarzt-Fragebogen	171
7.3. Tabellen	173
7.4. Liste der verwendeten Abkürzungen	188
7.5. Lebenslauf	189
7.6. Erklärung	190
7.7. Verzeichnis der wissenschaftlichen Arbeiten	191
7.8. Danksagung	192

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einleitung

Die Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneistoffes ist eine Grundvoraussetzung für die medikamentöse Therapie. Hierzu zählen das Verständnis des molekularen Wirkmechanismus (Pharmakodynamik) sowie das Wissen über das Verhalten des Wirkstoffes im menschlichen Organismus (Pharmakokinetik). Dies allein reicht jedoch nicht aus, um eine rationale Arzneimitteltherapie in der Praxis durchzuführen. Hierzu ist es erforderlich, Nutzen und Risiken eines Arzneimittels für den jeweiligen Patienten gegeneinander abzuwägen.

Der Nutzen einer Arzneimitteltherapie ergibt sich aus der Wirksamkeit der Substanz, die heutigen Anforderungen entsprechend in kontrollierten klinischen Studien nachzuweisen ist. Dabei ist in den letzten Jahren die Tendenz zu beobachten, daß zunehmend sogenannte „harte“ Endpunkte, nämlich Todesfälle und schwerwiegende Erkrankungen, zum Gegenstand großer, häufig multizentrischer klinischer Studien gemacht werden. Demgegenüber wird der Wirksamkeitsnachweis, der nach der klinischen Prüfung eines Arzneimittels zu dessen Zulassung führt, häufig an sogenannten „Surrogatparametern“ (z.B. Blutdrucksenkung, Senkung der Serum-Cholesterinkonzentration) festgemacht. Da Veränderungen solcher Surrogatparameter oft nicht linear mit dem Auftreten schwerwiegender Krankheitskomplikationen oder mit der Letalität einer Erkrankung korrelieren, sind Studien mit harten Endpunkten aussagekräftiger als Studien mit Surrogat-Endpunkten. Allerdings ist der finanzielle, administrative und zeitliche Aufwand zur Durchführung solcher Studien ungleich höher, so daß sie oft erst nach der Markteinführung einer Substanz initiiert werden.

Die Ausrichtung von Therapieentscheidungen ausschließlich an harten Endpunkten wird als „Evidenz-basierte Therapie“ bezeichnet. Der Begriff „Evidenz-basierte Medizin“ wurde definiert als „die bewußte, ausdrückliche und kritische Umsetzung der besten verfügbaren empirischen Daten bei der Behandlung individueller Patienten“ [Sackett et al. 1996, Gohlke 1999].

Insbesondere in der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen hat die Forderung, auch individuelle Therapieentscheidungen an den Ergebnissen klinischer Studien zu orientieren, weite Verbreitung gefunden. Aufgrund der Vielzahl verschiedenster Studien, die mit variierenden Fragestellungen, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Endpunkten allein zu den verschiedenen Aspekten der Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) durchgeführt wurden, haben die kardiologischen Fachgesellschaften Therapieempfehlungen formuliert, die die wesentlichen Grundsätze der Evidenz-basierten Therapie der KHK zusammenfassen [Pyörälä et al. 1994, Ryan et al. 1996]. Solche Therapieempfehlungen sind kritisiert worden, da sie die individuellen Gegebenheiten des einzelnen Patienten nicht genügend berücksichtigen (können) [Oliver 1985].

Beim einzelnen Patienten unterliegt die Therapieentscheidung neben diesen Kriterien Evidenz-basierter Therapie weiteren Bedingungen, die sich aus dem Krankheitsfall ergeben. Aufgrund der Wahl von Ein- und Ausschlusskriterien entspricht das in kontrollierten klinischen Studien untersuchte Patientenkollektiv nicht immer dem im Alltag anzutreffenden Patientengut. So sind viele Patienten mit internistischen Erkrankungen ältere Personen, die an z.T. zahlreichen Begleiterkrankungen leiden. Aufgrund der höheren Prävalenz chronischer Erkrankungen nehmen ältere Patienten bis zu dreimal so viele verschriebene Arzneimittel ein wie jüngere Patienten [Monane et al. 1997]. Diese Polymedikation ist eine Ursache für verschiedene Probleme, die sich in der Arzneimitteltherapie älterer Patienten ergeben können. Neben mangelnder Compliance (Befolgung der Einnahmeanweisungen durch den Patienten) und der Gefahr der Verwechslung von Arzneimitteln wurde diskutiert, daß die Risikobeurteilung einer Arzneimitteltherapie bei älteren Patienten aufgrund der höheren Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im allgemeinen und von Arzneimittel-Interaktionen im besonderen große Bedeutung hat.

Ein weiterer Aspekt in der Behandlung der häufig chronischen internistischen Erkrankungen ist, daß die Arzneimitteltherapie langjährig – oft lebenslang – erfolgt. Während dieser Zeit werden viele Patienten wiederholt zur stationären Therapie ins Krankenhaus eingewiesen und nach der Entlassung von ihrem Hausarzt weiterbehandelt. Im Gegensatz zu anderen Ländern ist die Behandlungskompetenz im ambulanten und stationären Bereich in Deutschland

deutlich getrennt. Dieser Wechsel in der Zuständigkeit führt zwangsläufig auch zu Änderungen der Medikation des Patienten, die aufgrund der verschiedenen Strukturen im Krankenhaus (z.B. Arzneimittelliste, Teilnahme der Klinik an klinischen Studien) und beim Hausarzt (z.B. Budget-Druck) unterschiedlich motiviert sein können.

Arzneimittelverordnungsstudien können dazu beitragen, ein klares Bild darüber zu gewinnen, ob und inwieweit publizierte Therapieempfehlungen im Alltag umgesetzt werden, wie Änderungen der Medikation begründet sind und welche Interaktionsrisiken sich daraus ergeben.

1.2. Evidenz-basierte Therapie der koronaren Herzkrankheit

Ziel der Therapie der koronaren Herzkrankheit ist es, die Symptome einer Angina pectoris zu lindern, gegebenenfalls einen Myokardinfarkt zu behandeln, aber auch zu verhindern und – was zunehmend an Bedeutung gewinnt – den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Das übergeordnete Ziel der Prävention der koronaren Herzkrankheit ist sowohl bei Patienten mit klinisch etablierter koronarer Herzkrankheit als auch bei Patienten mit anderen atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und asymptomatischen Patienten die Risikoreduktion für größere Ereignisse der Koronararterien oder anderer Gefäße und dadurch Reduktion der Mortalität und Verbesserung der Überlebensrate. Da das Erreichen dieser langfristigen Therapieziele weder vom individuellen Krankheitsverlauf eines Patienten noch aus der individuellen Therapieerfahrung eines behandelnden Arztes heraus mit ausreichender Wahrscheinlichkeit beurteilt werden kann, erfolgt die therapeutische Ausrichtung an diesen Zielen auf der Basis der Ergebnisse großer, multizentrischer, Placebo-kontrollierter Therapiestudien. Im Sinne der Definition der Evidenz-basierten Medizin sollen die Ergebnisse der besten verfügbaren empirischen Daten (d.h. die Ergebnisse kontrollierter Studien) in der Behandlung individueller Patienten bewußt und ausdrücklich, aber auch kritisch umgesetzt werden [Sackett et al. 1996, Gohlke 1999]. Die zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Studie bekannten klinischen Studien und die daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen

der kardiologischen Fachgesellschaften sollen im folgenden für die in der Therapie der KHK relevanten Arzneimittelgruppen dargestellt werden.

Erste große kontrollierte klinische Interventionsstudien mit Arzneimitteln waren die sogenannten Lyse-Studien Anfang der 80er Jahre [Simoons et al. 1985, ISAM Study Group 1986]. Seitdem wurde eine Vielzahl klinischer Studien nicht nur zur Therapie akuter Koronarsyndrome, sondern auch zur Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit durchgeführt. Streng genommen bezieht sich der Begriff „Primärprävention“ nach epidemiologischer Definition auf die Ergreifung präventiver Maßnahmen vor Eintritt einer faßbaren biologischen Schädigung, d.h. bei Personen ohne jegliche Anzeichen für das Bestehen oder Entstehen der Erkrankung, für die Prävention betrieben werden soll [Schwartz und Walter 2000]. Dagegen umfaßt die „Sekundärprävention“ alle Maßnahmen zur Entdeckung symptomloser Krankheitsfrühstadien sowie zur Inzidenzabsenkung manifester oder fortgeschrittener Erkrankungen [Schwartz und Walter 2000]. Alle Maßnahmen, die nach Erreichen der klinischen Krankheitsschwelle (Krankheitseintritt) eine Verschlechterung hin zu bleibendem Defekt oder Tod verhindern sollen oder die Verhinderung bleibender Funktionseinbußen zum Ziel haben, werden als „Tertiärprävention“ bezeichnet [Schwartz und Walter 2000]. Im Falle der koronaren Herzkrankheit würde also der Begriff der Primärprävention die Behandlung von Personen ohne Erkrankungszeichen und ohne Risikofaktoren bezeichnen; die Behandlung von Patienten mit erhöhtem Serumcholesterin oder mit Hypertonie bei nachgewiesener Koronarstenose wäre in die Sekundärprävention einzuordnen, und die Therapie nach abgelaufenem Myokardinfarkt wäre als Tertiärprävention zu bezeichnen.

Diese Nomenklatur wird in der Fachliteratur und in den Therapieempfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften allerdings nicht konsequent umgesetzt, da in der Regel unter „Sekundärprävention“ sowohl die Therapie nach abgelaufenem Myokardinfarkt als auch die Therapie bei anders klinisch manifest gewordener koronarer Herzkrankheit (z.B. Angina pectoris) verstanden wird, und die Behandlung von Patienten mit erhöhtem Serum-Cholesterin ohne Ischämiezeichen noch in den Bereich der Primärprävention eingeordnet wird. Da diese „weichere“ Definition sehr weit verbreitet ist, habe ich mich für diese Arbeit dieser weniger strengen Nomenklatur angeschlossen und verstehe somit unter

„Primärprävention“ die Behandlung von Patienten ohne jedwede klinische Manifestation der KHK, aber gegebenenfalls mit Risikofaktoren und unter „Sekundärprävention“ die Therapie bei Patienten mit klinisch manifester koronarer Herzkrankheit, unabhängig davon, ob die Patienten bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben oder nicht. Sofern Abweichungen in der Nomenklatur beim Zitieren von Therapieempfehlungen auftreten, wird darauf explizit hingewiesen.

Substanzen, die erwiesenermaßen den Verlauf der koronaren Herzkrankheit günstig beeinflussen, sind β -Blocker, Acetylsalicylsäure, Lipidsenker, ACE-Hemmer und Antikoagulantien. Substanzen, deren Wirkung auf den Verlauf der Grunderkrankung umstritten ist, die jedoch die Symptomatik der Angina pectoris vermindern, sind NO-Donatoren und Calcium-Kanalblocker.

Im folgenden wird die Studienlage zu den einzelnen Substanzgruppen sowie die sich daraus ergebenden Empfehlungen zum Einsatz der jeweiligen Substanzgruppen für den Stand der Kenntnisse zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Untersuchung (1996) erläutert.

Bei den zitierten Fachgesellschaften (im folgenden aufgelistet) handelt es sich um namhafte europäische und amerikanische Gesellschaften, die sich über Jahre mit der Diagnose und Behandlung der koronaren Herzkrankheit bzw. des Myokardinfarktes befaßt haben. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden nicht separat aufgeführt, da diese Empfehlungen lediglich modifiziert nach den Empfehlungen der American Heart Association von 1996 und den Empfehlungen der European Society of Cardiology von 1994 waren und darüber hinaus erst im Laufe des Jahres 1997, d. h. während unsere Studie bereits lief, publiziert wurden [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 1997]. Dementsprechend wurden die von den folgenden Gremien publizierten Therapieempfehlungen, die zum Zeitpunkt des Beginns unserer Studie veröffentlicht waren, in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt:

- American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures [ACC/AHA Task Force 1990];

- Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension [Pyörälä et al. 1994];
- Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology [ESC Task Force 1996];
- American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Ryan et al. 1996].

Acetylsalicylsäure

In der ISIS-2-Studie (Second International Study of Infarct Survival [ISIS-2 Collaborative Group 1988]), die primär den Vergleich des Nutzens einer kombinierten Therapie von Streptokinase plus Acetylsalicylsäure gegenüber Streptokinase bzw. Acetylsalicylsäure allein bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt zum Ziel hatte, konnte bereits eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Infarkte sowie nicht-tödlicher Schlaganfälle durch die tägliche Gabe von 160mg Acetylsalicylsäure gezeigt werden. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie, in die über 17.000 Patienten eingeschlossen worden waren, erachtete die „American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures“ bereits 1990 die Verordnung von täglich 160mg Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention im sofortigen Anschluß an eine Thrombolyse als sinnvoll [ACC/AHA Task Force 1990].

Im Jahre 1994 konnte die Antiplatelet Trialists` Collaboration in einer umfassenden Metaanalyse den Nutzen der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei Patienten nach Myokardinfarkt bestätigen [Antiplatelet Trialists` Collaboration 1994a, 1994b, 1994c]. In ihrer Arbeit faßte die Collaboration die Ergebnisse von mehr als einhundert klinischen Studien zusammen, in denen prospektiv die Reduktion der Gesamt- bzw. kardialen Mortalität sowie der Reinfarktrate durch Acetylsalicylsäure oder andere Thrombozytenaggregationshemmer untersucht worden waren. Dabei wurden die Patienten in der Metaanalyse in verschiedene Patienten-Gruppen unterteilt, also zwischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt,

Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und solchen mit stabiler bzw. instabiler Angina pectoris oder Gefäßerkrankungen unterschieden. Unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zu der jeweiligen Gruppe zeigte sich für alle Patienten eine Reduktion der vaskulären Ereignisse um etwa ein Viertel. Für alle Hochrisiko-Patienten zusammengefaßt ergab sich eine Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkt ebenso wie eine Senkung der Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle um etwa ein Drittel sowie eine Abnahme vaskulärer Tode um ein Sechstel. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Reduktion vaskulärer Ereignisse von gleicher statistischer Signifikanz bei Patienten mittleren und höheren Alters, sowohl bei Frauen als auch bei Männern, bei Normo- und Hypertonikern sowie bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten ist. Dies legt nahe, daß Befürchtungen möglicher Komplikationen durch die Behandlung von Hochrisikopatienten mit Acetylsalicylsäure eher unbegründet sind.

In der Primärprävention war schon 1989 das „Steering Committee of the Physicians` Health Study Research Group zu ähnlichen Ergebnissen gekommen [Steering Committee of the Physicians` Health Research Group 1988, 1989]. Sie konnten in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an über 20.000 gesunden Männern zwischen 40 und 84 Jahren zeigen, daß das Gesamt-Infarkt-Risiko durch Gabe von 325mg Acetylsalicylsäure an jedem zweiten Tag um 44% gesenkt wird.

Zu gegensätzlichen Ergebnissen kam ein Jahr zuvor eine an 5.139 gesunden männlichen Ärzten durchgeführte Studie [Peto et al. 1988], in welcher die Risikoreduktion für die Inzidenz bzw. Mortalität von Schlaganfällen, Myokardinfarkten oder anderen vaskulären Ereignissen durch die tägliche Gabe von 500mg Acetylsalicylsäure untersucht wurde. Zwar zeigte sich eine Senkung der Gesamtmortalität um 10% in der mit Acetylsalicylsäure behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Auch für die Inzidenz nicht-tödlicher Myokardinfarkte sowie Schlaganfälle zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Diesem Ergebnis stand eine Zunahme hämorrhagisch bedingter Schlaganfälle gegenüber, so daß nach dieser Studie die Indikation für Acetylsalicylsäure in der Primärprävention kritisch beurteilt wurde.

Die Ergebnisse der genannten Untersuchungen wurden in den zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Studie publizierten vorliegenden Empfehlungen der Fachgesellschaften wie folgt zusammengefaßt:

Für die Sekundärprävention sprach sich die „Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension“ in ihren 1994 veröffentlichten gemeinsamen Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit klinisch manifester koronarer Herzkrankheit für den frühzeitigen Einsatz von Acetylsalicylsäure als prophylaktische Substanz aus, welche nachweislich das Risiko für ein weiteres ischämisches Ereignis (Herzinfarkt oder Schlaganfall) senkt [Pyörälä et al. 1994].

Von der American Heart Association wird seit Anfang 1996 ebenfalls der Einsatz von Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Patienten mit klinisch manifester koronarer Herzkrankheit empfohlen [Smith 1996]. Ein Dosisbereich von 80 bis 325mg pro Tag wird als wirksam angesehen. Die in Deutschland übliche Dosierung von 100mg/Tag wurde in keiner der großen klinischen Studien verwendet. Da sie jedoch innerhalb des als wirksam geltenden Dosierungsbereichs liegt, erscheint die Verwendung dieser Dosis vertretbar.

Explizite Empfehlungen zum Einsatz von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention wurden weder in der europäischen noch in den amerikanischen Publikationen ausgesprochen. In der europäischen Empfehlung wird dazu vermerkt, daß es nicht genügend klare Evidenz gäbe, um die Risiken und den Nutzen von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit gegeneinander abzuwägen [Pyörälä et al. 1994].

Andere Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

Ticlopidin / Clopidogrel

Für die Akutgabe beim Myokardinfarkt spielen diese Antagonisten des thrombozytären Adenosindiphosphat-Rezeptors (ADP-Antagonisten) aufgrund ihres verspäteten Wirkungseintritts nach drei bis fünf Tagen keine Rolle.

Daß sich bei Patienten nach koronarer Stent-Implantation die kardiale Ereignisrate durch eine vierwöchige Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure (100mg/Tag) und Ticlopidin (2x250mg/Tag) signifikant senken läßt, konnten Schömig und Kollegen durch die Ergebnisse ihrer 1996 veröffentlichten Studie zeigen [Schömig

et al. 1996]. 257 Patienten wurden randomisiert einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie unterzogen (Ticlopidin plus Acetylsalicylsäure), und 260 Patienten erhielten eine antikoagulative Therapie (intravenöses Heparin, Phenprocoumon und Acetylsalicylsäure). 30 Tage nach der Stent-Implantation war das Risiko eines Myokardinfarktes in der mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Gruppe signifikant um 82% gegenüber der Vergleichspopulation gesenkt.

Die 1994 von der „Antiplatelet Trialists` Collaboration“ veröffentlichte Metaanalyse zur Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit mit Thrombozytenaggregationshemmern ergab für Ticlopidin eine vergleichbare Risikoreduktion wie für Acetylsalicylsäure [Antiplatelet Trialists` Collaboration 1994a]. Größere Studien zur Wirksamkeit von Ticlopidin in der Postinfarkt-Therapie liegen nicht vor.

Dem möglichen Nutzen der Ticlopidin-Therapie stehen ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsrisiko und hohe Therapiekosten gegenüber. So kommt es nicht selten zu gastrointestinalen Unverträglichkeiten sowie (bei 1% der behandelten Patienten) zu Neutropenien.

Ein im Vergleich zu Ticlopidin günstigeres Nebenwirkungsprofil zeigte der ADP-Rezeptorantagonist Clopidogrel, für welchen zudem Daten aus einer großen internationalen Studie zur Sekundärprävention nach atherothrombotischen Ereignissen vorliegen [CAPRIE Steering Committee 1996]. In dieser Studie wurden 19.185 Patienten mit atherosklerotischer Gefäßerkrankung und thrombotischen Manifestationen in mindestens einem Gefäßbezirk mit Clopidogrel (75mg/Tag) oder Acetylsalicylsäure (325mg/Tag) behandelt. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 1,8 Jahre. Gegenüber der Therapie mit Acetylsalicylsäure führte die Behandlung mit Ticlopidin zu einer 8,7%igen relativen Risikoreduktion des kombinierten Endpunktes (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulär bedingter Tod). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Phenprocoumon

In der „Warfarin Re-Infarction Study“ konnten Smith und Kollegen bereits 1990 zeigen, daß Vitamin-K-Antagonisten in der Langzeitantikoagulation von Postinfarktpatienten zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz von Rezidivereignissen führen [Smith et al. 1990]. Der therapeutische Nutzen des

Antikoagulans lag dabei jedoch nicht über dem von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure. Zudem zeichnete sich eine gegenüber der Therapie mit Acetylsalicylsäure höhere Rate an Blutungskomplikationen ab. 1992 mußten diese Autoren ihre Ergebnisse dann für Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt oder mit Diabetes mellitus revidieren [Smith et al. 1992].

Eine Überlegenheit der Acetylsalicylsäure gegenüber Vitamin K-Antagonisten zeigte sich in der APRICOT-Studie [Meijer et al. 1993]. 300 Patienten mit Myokardinfarkt und Thrombolyse-Therapie wurden randomisiert entweder mit Acetylsalicylsäure (325mg/Tag) oder Placebo (jeweils ohne Fortsetzung einer Heparinbehandlung) bzw. mit Coumadin unter Beibehaltung der Heparinisierung bis zur erfolgreichen Antikoagulation behandelt (INR-Zielwert: 2,8-4). Während die Reokklusionsrate und Mortalität nach drei Monaten zwischen den einzelnen Gruppen nicht differierte, ergab sich für Acetylsalicylsäure eine gegenüber Placebo signifikante Reduktion der Reinfarktrate (3% versus 11%) sowie der Revaskularisationsrate (6% versus 16%), während der Therapieeffekt für Vitamin-K-Antagonisten nicht signifikant war.

In der AFTER-Studie wiederum konnte eine der Monotherapie mit Acetylsalicylsäure vergleichbare Risikoreduktion durch die orale Antikoagulation bei Patienten nach Myokardinfarkt festgestellt werden [Julian et al. 1996].

In der ATACS-Studie [Cohen et al. 1994] wurde die Reduktion ischämischer Ereignisse bei 214 Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter der kombinierten Therapie mit Acetylsalicylsäure plus Warfarin im Vergleich zu Acetylsalicylsäure allein untersucht. Nach 14-tägiger Behandlung ergab sich für die Kombinationstherapie eine signifikant größere Reduktion als unter Acetylsalicylsäure allein, nach 12 Wochen war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant.

Heparin

Aufgrund der geringen Zahl der eingeschlossenen Patienten ist die Aussagekraft der meisten Studien, in denen der Nutzen einer Heparin-Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die keiner akuten Intervention unterzogen wurden und bei denen keine Thrombolysetherapie erfolgte, sehr schwach.

Eine 1996 von Collins und Kollegen veröffentlichte Metaanalyse der Studien, in welchen die Auswirkungen einer Therapie mit Heparin bei Patienten, die nicht

routinemäßig Acetylsalicylsäure erhielten (und in den meisten Fällen auch keine thrombolytische Therapie), ließ einen (geringen) therapeutischen Vorteil durch die Heparin-gabe erkennen [Collins et al. 1996]. Allerdings stand diesem Nutzen ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber; bei einem Prozent aller behandelten Patienten traten schwerwiegende Blutungen auf. Zudem entspricht die alleinige Therapie mit Heparin (ohne Thrombolyse, ohne Thrombozytenaggregationshemmer) nicht mehr den Therapiestandards, die zum Zeitpunkt unserer Untersuchung 1996-1997 gültig waren.

Welchen Effekt die alleinige adjuvante Behandlung mit Heparin bei thrombolytisch behandelten Patienten auf die Mortalität hat, war zu Beginn unserer Studie durch die damalige Datenlage nicht eindeutig zu beantworten. In zwei 1990 veröffentlichten Studien konnte ein additiver Effekt intravenös verabreichten Heparins bei Patienten gezeigt werden, bei denen die Thrombolyse mit rt-PA durchgeführt wurde [Bleich et al. 1990, Hsia 1990]. In der ISIS-2-Studie wurden alle Patienten – unabhängig von der Randomisierung zu Acetylsalicylsäure, Streptokinase oder deren Kombination – mit Heparin behandelt, so daß aufgrund der günstigen Resultate dieser Studie [ISIS-2 Collaborative Group 1988] die kombinierte Anwendung einer Lysetherapie, Thrombozytenaggregationshemmung und Heparin bereits vor 1996 als Standardtherapie des akuten Myokardinfarkts etabliert war. In der Folgezeit wurden dann in weiteren kontrollierten klinischen Studien die verschiedenartigen Thrombolytika bzw. Aggregationshemmer miteinander verglichen, was aber in diesem Zusammenhang außer Betracht bleiben kann.

Zum Einsatz niedermolekularer Heparine beim akuten Myokardinfarkt lagen zum Zeitpunkt unserer Untersuchung nur Fallsammlungen, jedoch keine Ergebnisse größerer klinischer Studien vor.

Der Einsatz von Heparin bei instabiler Angina pectoris und nicht-transmuralem Myokardinfarkt wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Hieraus ergab sich, daß die alleinige Gabe von Heparin bei instabiler Angina pectoris das Auftreten des akuten Myokardinfarkts oder rekurrenter Angina pectoris signifikant vermindert [Theroux et al. 1988, Theroux et al. 1992, Neri Serneri et al. 1990]. In Kombination mit Aspirin reduziert Heparin die Rate kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte um ca. 30%, wie eine Metaanalyse mehrerer kleinerer Studien ergab [Oler et al. 1996].

Therapieempfehlungen

Das gemeinsame „Committee on Management of Acute Myocardial Infarction“ des „American College of Cardiology“ und der „American Heart Association“ stufte in ihren 1996 publizierten Therapieempfehlungen die Behandlung von Postinfarkt-Patienten mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern als Acetylsalicylsäure (wie Dipyridamol oder Ticlopidin), welche nur bei Bestehen einer Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit erfolgen sollte, in die Kategorie der Therapie-Empfehlungen ein, für die keine klare Evidenz besteht [Ryan et al. 1996].

Weder in den Empfehlungen der „European Society of Cardiology“ zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes [The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology 1996] noch in den Empfehlungen der gemeinsamen Arbeitsgruppe dieser Gesellschaft mit der „European Atherosclerosis Society“ und der „European Society of Hypertension“ zur Sekundärprävention des akuten Myokardinfarktes [Pyörälä et al. 1994] fanden andere Thrombozytenaggregationshemmer als Acetylsalicylsäure Berücksichtigung.

Die gemeinsamen Empfehlungen der „American Heart Association“ und des „American College of Cardiology“ [Ryan et al. 1996] sahen eine eindeutige Evidenz für den Einsatz von Heparin nur in der Behandlung von Postinfarkt-Patienten, bei denen eine perkutane Revaskularisierung oder koronare Bypass-Operation durchgeführt wurde. Die Anwendung von Heparin bei Patienten, bei welchen eine Reperfusionstherapie mit Alteplase durchgeführt wird, wurde nur bedingt befürwortet. Dies betraf ebenfalls die subkutane (bzw. intravenöse) Heparin-Therapie bei Patienten, bei denen keine Thrombolyse durchgeführt wurde, wobei bei der Behandlung von Patienten mit hohem Risiko für eine systemische Embolie intravenösem Heparin der Vorrang gegeben wurde. Auch die intravenöse Therapie bei solchen Hochrisiko-Patienten, die mit nicht-selektiven Thrombolytika (Streptokinase, Anistreplase oder Urokinase) behandelt wurden, wurde als nicht eindeutig gesichert betrachtet.

Noch weniger Evidenz bestand hinsichtlich der subkutanen Heparin-Gabe an nicht-thrombolysierte Patienten. Eindeutig sprachen sich die Gesellschaften gegen die routinemäßige intravenöse Verabreichung von Heparin innerhalb von sechs

Stunden nach nicht-selektiver Fibrinolyse bei Patienten, welche kein hohes Embolie-Risiko aufweisen, aus.

In den Empfehlungen zur Risikoreduktion bei Patienten mit koronarer oder anderer Gefäßkrankheit sprach sich die „American Heart Association“ 1996 für den Einsatz von Warfarin (INR-Zielwert: 2 bis 3,5) bei Patienten nach Myokardinfarkt aus, wenn eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht möglich ist.

Den langfristigen Einsatz von oralen Antikoagulantien in der Sekundärprävention von Postinfarkt-Patienten empfahl die amerikanische Task Force bei solchen Patienten, bei denen die tägliche Gabe von Acetylsalicylsäure nicht möglich ist, bei Patienten mit andauerndem Vorhofflimmern oder mit einem Thrombus im linken Ventrikel.

In ihren 1996 veröffentlichten Empfehlungen zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes diskutierte die „Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology“ den Einsatz von Antikoagulantien wie folgt: Zwar hätten Studien ergeben, daß gewisse Patientengruppen, wie beispielsweise Patienten mit linksventrikulärem Aneurysma, Vorhofflimmern oder nachgewiesenem linksventrikulärem Thrombus von einer frühzeitigen oralen Antikoagulation profitieren können, jedoch lägen keine großen randomisierten Studien zu diesem Thema vor. Die subkutane Verabreichung von Heparin könnte aufgrund der Datenlage zwar von Nutzen sein, doch sollten die Untersuchungsergebnisse durch weitere Studien zunächst belegt werden.

Einen prophylaktischen Effekt von Antikoagulantien in der Prävention der koronaren Herzkrankheit sah der europäische Zusammenschluß der „European Society of Cardiology“, der „European Atherosclerosis Society“ und der „European Society of Hypertension“ lediglich in der Behandlung von Postinfarkt-Patienten mit einem erhöhten Gesamtrisiko wie etwa Patienten nach einem größeren Vorderwandinfarkt, einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, einem linksventrikulären Aneurysma, paroxysmaler Tachyarrhythmie oder thromboembolischen Erkrankungen in der Vorgeschichte [Pyörälä et al. 1994].

β-Blocker

Bereits 1986 konnte in der „First International Study of Infarct Survival“ (ISIS-1), in die 16.027 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt eingeschlossen wurden, der Nutzen einer β-Blocker-Therapie gezeigt werden [ISIS-1 Collaborative Group 1986]. Die Patienten erhielten entweder Atenolol (5-10mg i.v. akut, gefolgt von 100mg/Tag oral für sieben Tage) oder Placebo. Nach diesem Behandlungszeitraum war die kardiale Mortalität in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant um 15% gesenkt. Auch nach einem Jahr war noch ein signifikanter Vorteil der Therapie mit β-Blockern zu verzeichnen, der sich nach 3,5 Jahren allerdings als nicht mehr signifikant darstellte.

Daß auch eine Langzeittherapie mit β-Blockern die Prognose von Patienten nach Myokardinfarkt deutlich verbessern kann, ergab die ein Jahr zuvor von Yusuf und Kollegen veröffentlichte groß angelegte Metaanalyse [Yusuf et al. 1985]. Insgesamt wurden 20.312 Patienten aus 24 klinischen Langzeitstudien eingeschlossen. Ergebnis war eine Reduktion des Reinfarkt-Risikos um 24%, des Risikos eines plötzlichen Herztodes um 31% und eine Abnahme der Gesamtmortalität um 21%. Ähnliche Ergebnisse lieferte nur wenige Jahre später das Beta-Blocker Pooling Projekt (BBPP) [Beta-Blocker Pooling Project Research Group 1988], welches die Analyse der Daten von insgesamt neun vorangegangenen Studien zur Sekundärprävention bei insgesamt 13.679 Patienten zum Ziel hatte. Hier resultierte nach einjähriger Behandlungsdauer (mit Ausnahme einer Studie, bei der die maximale Beobachtungsdauer neun Monate betrug) eine Senkung der Gesamtmortalität um 24% in der mit β-Blockern behandelten Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, wobei für Hochrisiko-Patienten wie beispielsweise Patienten mit einem zurückliegenden Myokardinfarkt, Angina pectoris, Bluthochdruck oder unter Herzglykosid-Therapie ein weitaus größerer Nutzen zu erkennen war als für Patienten mit niedrigerem Risiko.

Daß der Einsatz von β-Blockern gerade bei Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko, wie etwa Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus, von Vorteil sein kann, ergaben Studien aus den 90er Jahren [Kjekshus et al. 1990, Packer et al. 1996 A]. Kjekshus und Kollegen untersuchten an 2.024 Patienten, von denen 340 einen Diabetes mellitus hatten, den Effekt einer β-Blocker-Therapie, die bei 80% der Patienten mit Propranolol vorgenommen wurde

[Kjekshus et al. 1990]. Ein Ergebnis war, daß die Mortalität ein Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus für Diabetiker mit 17% signifikant höher lag als bei Nicht-Diabetikern (10%). Für Diabetiker, die mit einem β -Blocker behandelt wurden, betrug die Ein-Jahres-Mortalität allerdings nur 10% im Vergleich zu 23% bei Diabetikern ohne β -Blocker -Therapie.

In einer von Packer und Kollegen durchgeführten doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 1.094 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entweder mit Carvedilol (Zieldosis: 6,25 mg zweimal täglich) oder Placebo behandelt [Packer et al. 1996a]. Nach sechs Monaten zeigte sich in der mit β -Blockern behandelten Gruppe sowohl eine 65%ige Senkung der Gesamtmortalität, ein um 27% reduziertes Risiko für kardial bedingte Krankenhauseinweisungen als auch eine 38%ige Reduktion des kombinierten Risikos für Krankenhauseinweisungen und Mortalität, die allesamt gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant waren.

Die American Heart Association empfahl in ihrem „Guide to Comprehensive Risk Reduction for Patients With Coronary and Other Vascular Disease“ [Smith 1996] den Beginn der β -Blocker-Therapie bei Hochrisiko-Myokardinfarkt-Patienten (wie Patienten mit Arrhythmie, linksventrikulärer Dysfunktion und belastungsinduzierter Ischämie) innerhalb von fünf bis 28 Tagen nach dem Ereignis. Die Fortführung der medikamentösen Therapie sollte mindestens sechs Monate betragen, die Beachtung bestehender Kontraindikationen vorausgesetzt.

Bei allen anderen Patienten ist ein β -Blocker nach Aussagen der American Heart Association zur Behandlung der Angina pectoris, von Rhythmusstörungen oder einer Hypertonie indiziert.

Nach den Empfehlungen der Task Force des American College of Cardiology und der American Heart Association [Ryan et al. 1996] sollen Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen möglichst frühzeitig nach dem akuten Ereignis (angestrebt ist der Beginn innerhalb der ersten zwölf Stunden) mit einem β -Blocker behandelt werden. Dabei soll die Behandlung unabhängig von einer begleitenden thrombolytischen Therapie erfolgen. Auch für Patienten mit anhaltender oder rezidivierender Angina pectoris sowie Patienten mit Tachyarrhythmien wurde der frühzeitige Einsatz eines β -Blockers empfohlen. Für Patienten mit nicht-transmuralem Myokardinfarkt konnte die Empfehlung nicht mit

klarer Evidenz ausgesprochen werden. Ein Einsatz bei Patienten mit mäßiger oder ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion oder Kontraindikationen wurde als nicht sinnvoll erachtet.

Für die Langzeittherapie von Post-Infarkt-Patienten lag eine klare Empfehlung für alle Patienten ohne bestehende Kontraindikationen vor, mit Ausnahme von Patienten mit niedrigem Risiko. Die Behandlung sollte, wenn sie nicht ohnehin in der Akutphase des Infarkts indiziert war, möglichst innerhalb weniger Tage nach dem Ereignis begonnen werden. Für Patienten mit niedrigem Risiko ließ sich – wenn keine Kontraindikationen vorlagen – ebenfalls eine Empfehlung zugunsten des Nutzens einer β -Blocker-Therapie aussprechen, auch wenn die Ergebnisse klinischer Studien bei diesen Patienten nicht ganz so eindeutig waren.

Die Task Force der European Society of Cardiology, der European Atherosclerosis Society und der European Society of Hypertension [Pyörälä et al. 1994] sah in ihren 1994 veröffentlichten Empfehlungen zur Prävention der koronaren Herzkrankheit den prophylaktischen Nutzen der β -Blocker-Therapie nach Myokardinfarkt als erwiesen an und sprach sich deshalb insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit Arrhythmien oder linksventrikulärer Dysfunktion für den Einsatz dieser Substanzklasse in der Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt aus.

Zum Einsatz von β -Blockern in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit gab es aufgrund der spärlichen Datenlage weder von den europäischen noch von den amerikanischen Fachgesellschaften Empfehlungen.

Lipidsenker

Daß ein Zusammenhang zwischen der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit und einem hohem Cholesterinspiegel besteht, kann heute als gesichert betrachtet werden. Ob aber die medikamentöse Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels die Gesamtüberlebensrate verbessern kann, wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Zur Senkung des Cholesterinspiegels kommen grundsätzlich drei Substanzklassen in Betracht: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Fibrate und Anionenaustauscherharze wie Cholestyramin und Colestipol (sogenannte Gallensäurebinder).

Die 4S-Studie [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994] gilt als diejenige Studie, die erstmals eindeutige Belege für den klinischen Nutzen der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit erbringen konnte. In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten insgesamt 4.444 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie (Werte zwischen 210 und 300mg/dl) 20mg Simvastatin/Tag. Eine Dosiserhöhung auf 40mg Simvastatin/Tag wurde bei Nichterreichen des Therapieziels von 116-200mg/dl (3,0-5,2mmol/l) nach drei bis sechs Monaten vorgenommen. Nach einer Beobachtungsdauer von 4,9 bis 6,3 Jahren konnte neben einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um 25% eine signifikante Abnahme der kardialen Mortalität in der Simvastatin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe um ca. 42% und der Gesamtmortalität um ca. 30% gezeigt werden. Bestätigung fanden die Ergebnisse der 1994 veröffentlichten 4S-Studie, welche den hohen Anforderungen, die derzeit an Therapiestudien gestellt werden, gerecht wird [Tower and Ballin 1994], durch neuere Metaanalysen früherer kleinerer Studien [Law et al. 1994, Gould et al. 1995].

Daß auch Patienten mit einer mittleren Gesamtcholesterin-Konzentration (<240mg/dl) von einer lipidsenkenden Therapie profitieren, zeigten die Ergebnisse der 1996 veröffentlichten CARE-Studie, in der Männer und Frauen nach Myokardinfarkt mit Pravastatin behandelt wurden [Sacks et al. 1996]. Während die Gesamtmortalität nicht signifikant gesenkt werden konnte, kam es zu einer signifikanten Verringerung der Inzidenz des primären Endpunktes (Summe tödlicher und nichttödlicher koronarer Ereignisse) sowie von Schlaganfällen. Auch nahm die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisierung um ca. 25% ab. Ein jüngerer Nachweis einer Mortalitätssenkung durch die Behandlung mit Pravastatin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit konnte durch die LIPID-Studie erbracht werden [LIPID Study Group 1998].

Auch im Rahmen der Primärprävention konnte der klinische Nutzen einer Senkung des Cholesterinspiegels mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gezeigt werden. In der 1995 veröffentlichten WOSCOPS-Studie (West of Scotland Coronary Prevention Study) erhielten über 6.595 hypercholesterinämische Männer mittleren Alters täglich 40mg Pravastatin oder Placebo [Shepherd et al. 1995]. Der absolute Nutzen der Behandlung mit dem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer stellte sich in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit gegenüber der Sekundärprävention

geringer dar (Senkung der Gesamtmortalität nach 4,9 Jahren um ca. 22%, Senkung der kardialen Mortalität um ca. 33%).

Zu den neueren Studien mit positivem Ausgang bezüglich des Einsatzes von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit zählt die AFCAPS/TexCAPS-Studie [Downs et al. 1998], in der 6.605 gesunde Angehörige der U.S. Air Force mit LDL-Cholesterinkonzentrationen von durchschnittlich 3,89 mmol/l über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren mit Lovastatin (20 – 40 mg/Tag) oder Placebo behandelt wurden. Die Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Komplikationen (tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte, instabile Angina pectoris oder plötzlicher Herztod) wurde durch Lovastatin signifikant um 37% verringert.

Weniger eindeutig stellte sich der klinische Nutzen der anderen lipidsenkenden Substanzklassen dar. So konnte in der LRC-Studie [Lipid Research Clinics Program 1984] durch die Gabe von Cholestyramin zwar eine Abnahme tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkte um ca. 19% gezeigt werden, für die Gesamtmortalität ergaben sich jedoch keine signifikanten Veränderungen.

Auch über die Fibrate sind keine den HMG-CoA-Reduktase-Hemmern vergleichbaren Daten bekannt. Zwar ergab die Helsinki Heart Study [Frick et al. 1987] eine signifikante Abnahme der koronaren Mortalität durch den Einsatz von Gemfibrozil, die Gesamtmortalität blieb jedoch unverändert. In einer ebenfalls zur Primärprävention durchgeführten Studie der WHO (Clofibrat versus Placebo) zeigte sich in der mit Clofibrat behandelten Gruppe nach fünfjähriger Nachbeobachtungsdauer sogar ein Anstieg der Gesamtmortalität um 47% gegenüber der Placebo-Gruppe [Committee of Principal Investigators 1978]. In einer vier Jahre später durchgeführten Follow-up-Untersuchung der in die WHO-Studie eingeschlossenen Patienten hatte sich diese Differenz zwar bis auf elf Prozent verringert [Committee of Principal Investigators 1984]; dennoch war seit dieser Studie erwiesen, daß Fibrate zumindest in der Behandlung der Hypercholesterinämie im allgemeinen keinen mortalitätssenkenden Effekt haben. Eine Senkung des Gesamtcholesterins um 15-20% konnte 1977 von Carlson und Kollegen durch die kombinierte Gabe von Clofibrat und Niacin gezeigt werden [Carlson et al. 1977]. Hier verringerte sich die Zahl der nichtletalen Reinfarkte,

jedoch wurde keine signifikante Abnahme der Gesamt- oder koronaren Mortalität erreicht. Einen ähnlich positiven Einfluß von Fibraten auf den Lipidstatus zeigten die Ergebnisse der im Rahmen der Sekundärprävention durchgeführten BIP-Studie (Bezafibrat Infarction Prevention) [BIP Study Group 2000]. Allerdings konnte in dieser jüngeren Studie weder in Bezug auf die Zahl tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkte noch auf die Zahl plötzlicher Herztode eine statistisch signifikante Abnahme verzeichnet werden. Eine Senkung der Gesamtmortalität konnte bisher für keine Substanz aus der Gruppe der Fibrate gezeigt werden.

So stellte sich der Stand der Therapieempfehlungen im Jahr 1996 folgendermaßen dar: Die American Heart Association empfahl im November 1995 bezüglich der Strategien zur Risikoreduktion für Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine medikamentösen Therapie zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen, wenn der LDL-Cholesterin-Wert über 130mg/dl liegt [Smith 1996]. Bei LDL-Cholesterin-Konzentrationen zwischen 100 und 130mg/dl sollte eine medikamentöse Therapie zumindest in Erwägung gezogen werden.

In ihren 1996 veröffentlichten Empfehlungen zur Langzeittherapie von Patienten nach akutem Myokardinfarkt sprachen sich die Task Force on Practice Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association ebenfalls für eine medikamentöse Therapie einer Hypercholesterinämie aus, sobald die LDL-Cholesterin-Konzentration des Patienten trotz Diät 130mg/dl überschreitet [Ryan et al. 1996]. Als Ziel galt die Senkung des Wertes auf unter 100mg/dl.

Für die Primärprävention empfahl die Task Force der European Society of Cardiology, der European Atherosclerosis Society und der European Society of Hypertension eine medikamentöse cholesterinsenkende Therapie für Patienten mit erhöhten Cholesterin-Konzentrationen, bei denen eine diätetischer Therapie und Änderung der Lebensgewohnheiten allein nicht ausreichte, in Abhängigkeit von der Konstellation weiterer koronarer Risikofaktoren [Pyörälä et al. 1994].

ACE-Hemmer

Erste Beobachtungen zur Senkung der Myokardinfarkt-Größe sowie zur Verbesserung des ventrikulären Remodelings durch eine Therapie mit ACE-Hemmern gehen auf experimentelle Untersuchungen und Hypertonie-Studien in den frühen 80er Jahren zurück [Ertl et al. 1982, Groel et al. 1983, Pfeffer et al. 1985]. Es folgten Studien, in denen ein positiver Effekt der ACE-Hemmer auf die Symptome sowie die Mortalität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz belegt wurde [CONSENSUS Trial Study Group 1987].

Diese Ergebnisse führten zur Durchführung weiterer Studien bei Patienten mit weniger stark ausgeprägter Herzinsuffizienz (SOLVD, AIRE) sowie mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (SAVE, TRACE).

In der SOLVD- Studie [SOLVD Investigators 1991] wurden 2.569 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II-III über vier Jahre mit Enalapril oder Placebo behandelt. 65% der Patienten hatten einen Myokardinfarkt durchgemacht, der länger als vier Wochen zurücklag. Der ACE-Hemmer reduzierte die Gesamtmortalität um 16%. Dieser Effekt war im wesentlichen auf die reduzierte Progression der Herzinsuffizienz zurückzuführen.

In der AIRE-Studie [AIRE Study Investigators 1993] konnte an 2.006 Patienten nach akutem Myokardinfarkt die mortalitätssenkende Wirkung des ACE-Hemmers Ramipril (Zieldosis: 2x5mg/Tag) bei Therapiebeginn zwischen dem zweiten und neunten Tag nach dem Infarkt nachgewiesen werden. Nach einjähriger Behandlung reduzierte Ramipril die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation um 27%, in einer Subgruppe von Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion unter 40% sogar um 41%.

In der SAVE-Studie [Pfeffer et al. 1992] wurde der Effekt von Captopril (Zieldosis: 3x50mg/Tag) auf die Mortalität und Morbidität von Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt untersucht. Die Risikoreduktion betrug in der Captopril-Gruppe (N=1.115 Patienten) gegenüber Placebo (N=1.116 Patienten) 21% für die kardiovaskuläre Mortalität, 37% für die Entwicklung einer ausgeprägten Herzinsuffizienz und 25% für einen wiederholten Myokardinfarkt. Dieser Nutzen zeigte sich unabhängig davon, ob die Patienten den ACE-Hemmer zusätzlich zu einer thrombolytischen Therapie, Aspirin und β -Blockern erhielten oder aber keine weitere Medikation verordnet bekamen.

In der TRACE-Studie [Kober et al. 1995] konnte ebenfalls der Nutzen einer Therapie mit ACE-Hemmern für Patienten nach Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion belegt werden. 2.606 Patienten erhielten innerhalb von drei bis sieben Tagen nach Myokardinfarkt Trandolapril (Zieldosis: 1x4mg/Tag) oder Placebo über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren. Das wichtigste Ergebnis war eine signifikante Abnahme der Gesamtmortalität in der Trandolapril-Gruppe um 18%. Auch das Risiko für kardiovaskulär bedingte Todesfälle und den plötzlichen Herztod sowie das Risiko für eine Progression zu einer schweren Herzinsuffizienz konnte signifikant gesenkt werden.

Daß prognostisch günstige Effekte durch eine medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern auch bei Beginn der Therapie mit dieser Substanzklasse in der Akutphase nach Myokardinfarkt vorliegen, ergaben zwei neuere groß angelegte Studien.

In der GISSI-3-Studie [GISSI-3 Investigators 1994] erhielten 19.394 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infarktsymptomatik Lisinopril oder Placebo. Die Initialdosis des ACE-Hemmers betrug 5mg sofort und nach 24 Stunden, gefolgt von 10mg Lisinopril täglich nach zwei Tagen. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von sechs Wochen zeigte sich eine Senkung der Mortalität durch Lisinopril um 6,7%. Ähnlich günstige Effekte des ACE-Hemmers zeigten sich auch bei prospektiv definierten Gruppen von Hochrisiko-Patienten wie ältere Patienten und Frauen.

Die ISIS-4-Studie (Fourth International Study of Infarct Survival) [ISIS-4 Collaborative Group 1995] erbrachte ein Jahr später ähnliche Ergebnisse. 58.050 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Sie wurden beginnend innerhalb der ersten 24 Stunden nach erlittenem Infarkt fünf Wochen lang mit oralem Captopril behandelt (Zieldosis: 2x50mg/Tag). Nach fünf Wochen war die Gesamtmortalität in der Captopril-Gruppe signifikant um 7% gegenüber Placebo vermindert.

Da sich aufgrund dieser Datenlage der absolute Nutzen von ACE-Hemmern für Patienten mit einem insgesamt höheren Risiko besonders ausgeprägt darstellte, sprach sich die American Heart Association in ihren 1996 publizierten Therapieempfehlungen für den frühzeitigen Einsatz von ACE-Hemmern nach akutem Myokardinfarkt bei allen hämodynamisch stabilen Patienten (insbesondere

bei Vorderwandinfarkt, klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, Killip Klasse II) aus [Ryan et al. 1996]. Diese Therapie sollte für vier bis sechs Wochen fortgesetzt werden, vorausgesetzt, daß keine Kontraindikationen bestehen. Bei allen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, definiert als Ejektionsfraktion $\leq 40\%$, oder Patienten mit Anzeichen einer Herzinsuffizienz sollte die Therapie mit ACE-Hemmern unbegrenzt fortgesetzt werden.

Auch die Task Force der European Society of Cardiology, der European Atherosclerosis Society und der European Society of Hypertension empfahl die Verordnung von ACE-Hemmern in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit an Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion [Pyörälä et al. 1996]. Zur Primärprävention der koronaren Herzkrankheit mit ACE-Hemmern lagen zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Untersuchung keine klinischen Studien vor, aus denen die Nutzen-Risiko-Relation abschätzbar gewesen wäre, so daß es zum Einsatz von ACE-Hemmern in der Primärprävention der KHK auch keine Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften gibt.

NO-Donatoren

Eine Reihe von Studien zur intravenösen Gabe von NO-Donatoren in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes wurden bereits in den frühen 80er Jahren durchgeführt. Zwar konnte gezeigt werden, daß durch die intravenöse Gabe von Glyceroltrinitrat die Infarktgröße begrenzt und die linksventrikuläre Funktion verbessert werden kann [Jugdutt 1988, 1993], jedoch ließen alle Studien aufgrund ihrer geringen Größe keine verlässliche Einschätzung der Effekte der Behandlung auf die Mortalität zu. Auch eine 1994 publizierte Studie mit oralem Molsidomin (Zieldosis: 16mg/Tag) an 4.017 Patienten mit akutem Myokardinfarkt ergab keine Reduktion der Akutmortalität durch diesen NO-Donator [ESPRIM Group 1994].

Als zehn dieser Studien 1988 in einer Metaanalyse zusammengefaßt wurden (ca. 2.000 Patienten), konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um ca. 35% nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von fünf Monaten gezeigt werden [Yusuf et al. 1988]. Die Aussagekraft dieser Metaanalyse ist allerdings dadurch eingeschränkt, daß die darin enthaltenen Studien vor der Ein-

führung der medikamentösen bzw. interventionellen Rekanalisation okkludierter Koronargefäße stattfanden und somit den heutigen Stand der Therapie nicht adäquat widerspiegeln.

Jüngere Studien mit größeren Patientenkollektiven, wobei entweder intravenöses Glyceroltrinitrat oder retardierte Nitropräparate oral verabreicht wurden, ließen keinen signifikanten Nutzen einer Therapie des akuten Myokardinfarktes mit NO-Donatoren erkennen.

In der frühen Phase des Myokardinfarktes (spätestens 24 Stunden nach Einsetzen des Myokardinfarkt-Symptomatik) erhielten insgesamt 19.394 Patienten der GISSI-3-Studie ein Nitro-Präparat oder Placebo [GISSI-3 Investigators 1994]. Die Verum-Gruppe wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden mit intravenösem Glyceroltrinitrat (8µg/min, Dosissteigerung bis zu einem Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens zehn Prozent, jedoch nicht unter 90mm Hg) und anschließend mit transdermalem Glyceroltrinitrat (10mg/Tag) behandelt. In der mit NO-Donatoren behandelten Gruppe wurde die Mortalität nur um sechs Prozent gesenkt; dieser Unterschied gegen Placebo war statistisch nicht signifikant. Postinfarktangina und kardiogener Schock traten jedoch unter der Therapie mit NO-Donatoren signifikant seltener auf.

In der ISIS-4-Studie wurden insgesamt 58.050 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Myokardinfarkt-Symptomatik über einen Zeitraum von vier Wochen randomisiert entweder mit oralem Isosorbidmononitrat (Initialdosis; 30mg/Tag, Zieldosis: 60mg/Tag) bzw. Placebo behandelt [ISIS-4 Collaborative Group 1995]. Nach 35 Tagen betrug der Unterschied in der Gesamtmortalität nur drei Prozent. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Durch die orale Nitrattherapie konnten Angina pectoris-Beschwerden, aber nicht das Auftreten eines kardiogenen Schocks signifikant vermindert werden. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Blutdruckabfall führten häufig zum Abbruch der Therapie.

Da in beiden Studien auch in der Kontrollgruppe eine symptomatische Therapie mit NO-Donatoren während des akuten Infarkt ereignisses erlaubt war (60% aller Patienten der Placebo-Gruppe in der ISIS-4-Studie sowie 57% der Kontrollgruppe in der GISSI-3-Studie erhielten NO-Donatoren), könnte in beiden Studien der wahre therapeutische Nutzen der NO-Donatoren im Hinblick auf die Mortalitätsreduktion allerdings unterschätzt worden sein. Nach diesen beiden Studien wurden NO-Donatoren in keiner weiteren Studie zur Myokardinfarkt-Therapie

systematisch untersucht. Die Autoren der ISIS-4-Studie faßten die Ergebnisse ihrer Untersuchung mit denen der 21 vorangegangenen klinischen Studien zusammen. Diese Metaanalyse umfaßte neben den Daten der ISIS-4-Studie elf kleinere Studien zur intravenösen Nitrattherapie, neun kleinere Untersuchungen über orale Nitrattherapie sowie die GISSI-3-Studie und ergab eine geringe, aber statistisch signifikante Mortalitätssenkung um 5,5% bei den mit NO-Donatoren behandelten Patienten gegenüber Placebo [ISIS-4 Collaborative Group 1995].

Während die gemeinsame „Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension“ 1994 die Gruppe der NO-Donatoren in ihren Empfehlungen zur Behandlung der KHK gänzlich unerwähnt ließ [Pyörälä et al. 1994], diskutierte die „ESC Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction“ deren Einsatz in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes in ihren 1996 veröffentlichten Richtlinien [ESC Task Force 1996]. Dabei kam sie zu dem Ergebnis, daß aufgrund der Datenlage ein überzeugender Nutzen durch die routinemäßige Anwendung von NO-Donatoren nicht gesehen werden kann.

Dagegen sollen alle Patienten, die mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in die Notaufnahme gelangen, nach Ansicht des „Committee on Management of Acute Myocardial Infarction“ der „American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines“ unumgänglich sublinguales Glyceroltrinitrat erhalten, solange der arterielle Druck 90mm Hg nicht unterschreitet oder die Herzfrequenz nicht weniger als 50 bzw. mehr als 100 Schläge pro Minute beträgt [Ryan et al. 1996]. Die Verwendung oraler Nitro-Präparate zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes wurde hingegen wegen der fehlenden Möglichkeit, in der sich akut entwickelnden hämodynamischen Situation die Dosis zu titrieren, kritisch bewertet.

Trotz des Fehlens definitiver Studienergebnisse erachtete dieses Komitee den Einsatz von intravenösem Glyceroltrinitrat bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (aber ohne Hypotonie, Bradykardie oder exzessive Tachykardie) über einen Zeitraum von 24 bis 48 Stunden nach der Krankenhausaufnahme als sinnvoll. Allerdings besteht eine klare Evidenz nur für Patienten, die sich zusätzlich durch eine chronische Herzinsuffizienz, einen großen Vorderwandinfarkt, eine persistierende Ischämie oder aber einen Bluthochdruck auszeichnen. Eine über 48

Stunden hinausgehende Behandlung mit intravenösem Glyceroltrinitrat wird nur bei Patienten mit wiederholt auftretender Angina pectoris oder aber andauernder Lungenstauung empfohlen.

Calcium-Kanalblocker

Bei der Betrachtung der Studien zum Nutzen von Calcium-Kanalblockern in der Therapie der koronaren Herzkrankheit gilt es zu unterscheiden zwischen Calcium-Kanalblockern vom Nifedipin-Typ und solchen vom Diltiazem- bzw. Verapamil-Typ.

Eine zwischen 1982 und 1985 durchgeführte Studie an 576 Patienten, welche einen nicht transmuralen Myokardinfarkt erlitten hatten, ergab eine Senkung der Reinfarktrate um 51,2% und des Auftretens schwerer Angina pectoris-Anfälle um 49,7% durch 30mg Diltiazem (verabreicht innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach dem Ereignis). Unterschiede in der Gesamtmortalität zwischen Diltiazem- und Placebo-Gruppe zeigten sich allerdings nicht [Gibson et al. 1986].

Zu diesem Ergebnis kam auch die „Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group“: In einer Doppelblind-Studie erhielten insgesamt 2.466 Patienten drei bis fünfzehn Tage nach einem Myokardinfarkt zwei- bis viermal täglich 60mg Diltiazem oder Placebo; die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 25 Monate. Es zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität und keine Verringerung nicht-tödlicher kardialer Ereignisse. Eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurffraktion (<40%) ergab darüber hinaus einen Trend zu einer erhöhten kardialen Ereignisrate durch die Therapie mit Diltiazem [Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group 1988].

Im Jahre 1990 untersuchte „The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction“ den Effekt von Verapamil (360mg/Tag) auf Mortalität und Reinfarktrate bei insgesamt 1.775 Post-Myokardinfarkt-Patienten, wobei zwischen Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz unterschieden wurde. Für Patienten ohne Herzinsuffizienz zeigte sich in der Verapamil-Gruppe eine gegenüber Placebo um 36% signifikant verminderte Mortalität, für Patienten mit Herzinsuffizienz fanden sich keine Unterschiede [Danish Study Group 1990].

Auch für den Calcium-Kanalblocker Nifedipin konnte in mehreren kontrollierten Studien kein klarer therapeutischer Vorteil in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes gezeigt werden. In der prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten SPRINT-Studie erhielten insgesamt 2.276 Myokardinfarkt-Patienten im Alter von 30 bis 74 Jahren beginnend 7 bis 21 Tage nach ihrer Krankenhausaufnahme 30mg Nifedipin/Tag oder Placebo [Israeli SPRINT Study Group 1988]. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von zehn Monaten betrug die Gesamtmortalität in der Nifedipin-Gruppe 5,8% gegenüber 5,7% in der Placebo-Gruppe, die Häufigkeit nicht-tödlicher Myokardinfarkte lag bei den Patienten, die Nifedipin verabreicht bekommen hatten, bei 4,5% gegenüber 4,4% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die fünf Jahre später publizierte SPRINT-2-Studie, in welcher der Effekt von möglichst frühzeitig nach erlittenem Myokardinfarkt (spätestens 48 Stunden nach dem Ereignis) verabreichtem Nifedipin in höheren Dosen (Zieldosis: 60mg/Tag) untersucht wurde, ergab ebenfalls keine Senkung der Mortalität [Goldbourt et al. 1993]. In der von 1985 bis 1993 durchgeführten „Augsburg Myocardial Infarction Follow-up Study“ wurde einerseits der protektive Effekt von Thrombolyse, langfristiger β -Blockade sowie des Einsatzes von Aggregationshemmern bestätigt. Andererseits ergab sich jedoch eine tendentielle Zunahme der kardialen Ereignisrate durch die Verordnung von Nifedipin und Diltiazem [Koenig et al. 1996].

Eine 1995 von Furberg und Kollegen veröffentlichte Metaanalyse zum Einsatz von Nifedipin in der Sekundärprävention der KHK ergab sogar eine signifikante und dosisabhängige Zunahme der Gesamtmortalität bei der Therapie von Myokardinfarkt-Patienten mit kurzwirksamen Nifedipin-Präparaten [Furberg et al. 1995]. Diese Meta-Analyse wurde allerdings aufgrund mehrerer methodischer Probleme heftig kritisiert, da unter anderem eine der 16 berücksichtigten Studien an Patienten mit stabiler Angina pectoris durchgeführt worden war (gerade das Ergebnis dieser Studie war jedoch ausschlaggebend für den „Nachweis“ einer dosisabhängigen Steigerung der Gesamtmortalität), und weil die Ergebnisse mehrerer Studien unkorrekt wiedergegeben worden waren [Kloner 1995, Messerli 1995, Opie und Messerli 1995]. Konsens bestand jedoch darüber, daß unretardierte Darreichungsformen kurzwirksamer Dihydropyridin-Calcium-Kanalblocker nicht bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen eingesetzt werden sollten [Marwick 1996].

Auch bei der Untersuchung neuerer, langwirksamer Calcium-Kanalblocker wurden ähnlich uneindeutige Resultate erzielt, so bei der 1996 veröffentlichten PRAISE-Studie, in welcher die Effekte von Amlodipin auf die Morbidität sowie Mortalität bei Patienten mit ausgeprägter chronischer Herzinsuffizienz (NYHA IIIB oder IV) bewertet wurden [Packer et al. 1996b]. 1.153 Patienten erhielten Amlodipin (Zieldosis: 10mg/Tag) oder Placebo für im Mittel 14 Monate; primärer Endpunkt waren die Gesamtmortalität sowie Krankenhauseinweisungen aufgrund größerer kardiovaskulärer Ereignisse. Amlodipin zeigte gegenüber Placebo keine signifikante Reduktion des Morbiditäts- sowie Mortalitätsrisikos. Prognostisch günstige Wirkungen des Calcium-Kanalblockers ergaben sich nur in einer Subgruppenanalyse an Patienten ohne ischämische Herzerkrankung; das kombinierte Risiko tödlicher und nicht-tödlicher Ereignisse war in der Amlodipin-Gruppe gegenüber Placebo signifikant um 31% vermindert, das Mortalitätsrisiko um 46%.

Aufgrund dieser Datenlage, welche bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt keinen mortalitätssenkenden Effekt von Calcium-Kanalblockern ergab und für diese Substanzklasse bei einigen Patientengruppen mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen sogar nachteilige Wirkungen nachwies, sprachen sich weder amerikanische noch europäische Gesellschaften für den Einsatz von Calcium-Kanalblockern in der Primär- und Sekundärprävention aus. Das „Committee on Management of Acute Myocardial Infarction“ der AHA und des ACC sah in ihren 1996 veröffentlichten Empfehlungen keine klare Indikation für Calcium-Kanalblocker in der Postinfarkt-Therapie. Eine mögliche Indikation für Verapamil und Diltiazem wurde lediglich zur Abmilderung einer akuten Ischämiesymptomatik bzw. zur Überleitungskontrolle bei Vorhofflimmern bei Patienten nach erlittenem Myokardinfarkt gesehen, bei denen β -Blocker kontraindiziert bzw. nicht effektiv sind (unter Beachtung der Kontraindikationen chronische Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion und AV-Block).

Aufgrund der negativ inotropen Effekte und der Gefahr einer Reflextachykardie oder Hypotonie wird (kurzwirksames) Nifedipin zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes als generell kontraindiziert angesehen.

Diltiazem und Verapamil sind kontraindiziert zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder

Herzinsuffizienz.

Die europäische Therapieempfehlung unterscheidet sich im Hinblick auf diese Bewertung der Calcium-Kanalblocker nicht von der amerikanischen [ESC Task Force 1996].

1.3. Probleme und Unterschiede in der ambulanten und stationären Arzneimittel-Therapie

Eine Besonderheit des deutschen Gesundheitssystems ist die klare Trennung zwischen Hausarzt und stationär behandelndem Arzt. Während beispielsweise in den USA und Japan der primär betreuende Arzt auch im Krankenhaus kontinuierlich in den Behandlungsprozeß involviert ist, liegt in Deutschland mit wenigen Ausnahmen (z.B. Belegärzte) eine strikte organisatorische Trennung der Zuständigkeit für die Behandlung eines Patienten vor. Dieser Zuständigkeitswechsel, der immer dann zutage tritt, wenn ein ambulant behandelter Patient in ein Krankenhaus eingewiesen wird bzw. aus der stationären Betreuung wieder entlassen wird, kann neben Schwierigkeiten der Compliance [Salzmann 1995, Himmel et al. 1996, Hoopmann et al. 1998] auch arzneimittelbedingte Probleme und Arzneimittel-Interaktionen durch den einhergehenden Wechsel in der Medikation mit sich bringen.

Im allgemeinen wird ein Unterschied zwischen dem stationären und dem ambulanten Bereich des Gesundheitssystems darin gesehen, daß die niedergelassenen Ärzte unter erheblichem ökonomischen Druck stehen, der sich seit der Einführung der Budget-Deckelung im Jahr 1993 noch verschärft hat, während im Krankenhaus durch die pauschalierte Abrechnung mit den Krankenkassen nach Behandlungstagen oder nach Fallpauschalen mit Arzneimitteln eher großzügig umgegangen werden kann. Dementsprechend sind in den Arzneimittellisten, die in den meisten größeren Kliniken eingeführt wurden [Steioff et al. 1995], häufig Originalpräparate enthalten, während die niedergelassenen Ärzte häufiger Generika verordnen. Vielfach wird die medikamentöse Therapie im Krankenhaus auch dadurch wesentlich mitgeprägt, daß eine klinische Abteilung sich an kontrollierten klinischen Studien beteiligt oder in der Vergangenheit beteiligt hat, so daß die in diesen Studien gewonnene

Erfahrung mit den meist moderneren und teureren Wirkstoffen zu einer hohen Verordnungsrate innerhalb der Klinik führt und bei Weiterempfehlung nach der Entlassung beim Hausarzt einen starken Kostendruck auslöst. Selbst wenn die Klinik nicht aktiv eine Studie zu einer bestimmten Indikation (z.B. koronare Herzkrankheit) durchführt, so ist dennoch zu erwarten, daß die Erfahrung der leitenden Ärzte mit anderen, von ihnen selbst durchgeführten Studien (sei es auch zu anderen Indikationen) bewirkt, daß ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Bewußtsein für die Umsetzung der von anderen Autoren publizierten Studien in die alltägliche Therapie besteht.

Für die Therapie im ambulanten Bereich kommt als ein weiterer erschwerender Faktor hinzu, daß die Diagnose einer Erkrankung oft erst im Klinikum eindeutig gestellt werden kann, so daß an die prästationäre ambulante Arzneimitteltherapie die hohen Anforderungen einer Evidenz-basierte Therapie nicht in vollem Umfang gestellt werden können.

Die gegenseitige Einschätzung der in der Klinik und in der Praxis tätigen Ärzte kann dazu beitragen, daß Medikamente, die zur Langzeittherapie chronischer Erkrankungen vorgesehen sind, bei Aufnahme in ein Krankenhaus und nach Entlassung aus der Klinik in mehr oder weniger großem Umfang ausgetauscht, in der Dosierung oder der Darreichungsform verändert oder gänzlich ab- und angesetzt werden. Zu dieser Problematik gibt es bislang nur eine prospektive Studie, in der aus der Sicht des niedergelassenen Allgemeinmediziners die Medikation von Patienten, die aus der betreffenden Praxis in verschiedene Krankenhäuser eingewiesen wurden, weiterverfolgt wurde [Himmel et al. 1996]. Diese Studie ergab, daß im Krankenhaus in der Tat erhebliche Umstellungen der ambulant verordneten Medikation vorgenommen wurden, die z. T. nach der Entlassung wieder rückgängig gemacht wurden. Die Gründe für diese Veränderungen wurden in der zitierten Studie jedoch weder im Krankenhaus noch in der Arztpraxis detailliert untersucht. Für die Beurteilung, welche Rolle der Informationsaustausch zwischen niedergelassenem Arzt und Krankenhaus für die Effizienz und für die Verträglichkeit einer langfristig angelegten Arzneimitteltherapie hat, ist eine bessere Kenntnis dieser Änderungsgründe jedoch notwendig.

1.4. Klinische Relevanz von Arzneimittel-Interaktionen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) sind verantwortlich für eine große Zahl von Krankenhauseinweisungen. Mehrere Studien ergaben, daß zwei bis zehn Prozent aller Einweisungen zu Lasten unerwünschter Arzneimittelwirkungen gehen [Levy et al. 1980, Colt und Shapiro 1989]. Zwei Studien bei über 65jährigen Patienten kamen sogar zu dem Ergebnis, daß zehn Prozent [Williamson und Chopin 1980] bzw. 31% [Popplewell und Henschke 1982] der stationären Einweisungen mit UAWs in Verbindung gebracht werden können.

Medizinische und wirtschaftliche Probleme sind die Folge. So können UAWs den Krankenhausaufenthalt signifikant verlängern, die Behandlungskosten drastisch erhöhen und das Mortalitätsrisiko der Patienten, die eine unerwünschte Arzneimittelwirkung erleiden, nahezu verdoppeln [Muehlberger et al. 1997, Goettler et al. 1997].

Amerikanischen Schätzungen nach entstehen beispielsweise in einem 700-Betten-Krankenhaus allein durch vermeidbare UAWs jährlich Kosten in Höhe von 2,8 Millionen Dollar, die Kosten für die Gesamtzahl der UAWs belaufen sich hier auf 5,6 Millionen Dollar jährlich [Bates et al. 1997]. Für Deutschland wurden die direkten Kosten, die mit arzneimittelbedingten Krankenhauseinweisungen in Verbindung gebracht werden können, auf über eine Milliarde DM geschätzt [Muehlberger et al. 1997, Goettler et al. 1997].

Bis zu 22% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Arzneimittel-Interaktionen zuzuschreiben [Borda et al. 1968, Levy et al. 1980]. Da Arzneimittel-Interaktionen gewöhnlich im zeitlichen Zusammenhang mit der Kombination zweier Arzneimittel eintreten und da das Spektrum möglicher Interaktionen für die meisten Arzneimittel aus der klinischen Arzneimittelprüfung recht gut bekannt ist, sind sie eher vorhersehbar und vermeidbar als andere UAWs [Johnson et al. 1999]. Neuesten Untersuchungen nach sind Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sogar für ein Drittel aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich, wobei sie rund die Hälfte der mit UAWs in Verbindung gebrachten Kosten ausmachen [Bates et al. 1997].

Besonderes Augenmerk ist in Bezug auf das Auftreten von Arzneimittel-Interaktionen auf ältere Patienten zu richten. Diese nehmen bis zu dreimal so viele

verschriebene Arzneimittel ein wie jüngere Patienten, hauptsächlich bedingt durch die höhere Prävalenz chronischer Erkrankungen [Monane et al. 1997]. Da viele internistische Patienten ältere Personen sind und entsprechende Begleiterkrankungen aufweisen, ist bei ihnen mit einem höheren Risiko unerwarteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgrund von Interaktionen zu rechnen. Dieses Risiko ist auch deshalb schwer abzuschätzen, weil im Verlauf der klinischen Prüfung von Arzneimitteln lediglich ausgewählte Interaktionen zwischen jeweils zwei Wirkstoffen in kleineren Untersuchungen an gesunden Probanden getestet werden, während in der Praxis ältere Patienten mit vielen Medikamenten behandelt werden. Aus der Analyse der Medikation „durchschnittlicher“ internistischer Patienten können Ausmaß und Anzahl möglicher Arzneimittel-Interaktionen daher besser abgeschätzt werden als aus Interaktionsstudien an gesunden Probanden, welche jedoch durch Aufklärung der Interaktionsmechanismen die Grundlage für solche epidemiologischen Untersuchungen bilden.

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Die koronare Herzkrankheit und die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung stellen zwei der in der stationären Versorgung häufigsten Diagnosen dar, und die für sie spezifischen Medikamente können nicht selten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht werden [Kellaway und McCrae 1973, Hallas et al. 1992]. In der der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung wurden 224 nicht-selektierte Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und / oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COLD) aufgenommen und prospektiv von der Krankenhausaufnahme bis zu drei Monate nach ihrer Entlassung verfolgt.

Es waren die Ziele der vorliegenden Arbeit,

1. die Arzneimittelverordnungen bei internistischen Patienten im Verlauf einer prästationären ambulanten Therapie, über die Krankenhauseinweisung und stationäre Behandlung bis zur stationären Entlassungsempfehlung und anschließenden ambulanten Weiterbehandlung quantitativ und qualitativ zu verfolgen;
2. das Ausmaß stattfindender Änderungen der Medikation und die Gründe der verordnenden Ärzte hierfür zu den verschiedenen Zeitpunkten zu ermitteln;
3. am Beispiel der Therapie der koronaren Herzkrankheit zu untersuchen, ob die Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien in der praktischen Arzneitherapie im Sinne einer Evidenz-basierten Therapie umgesetzt werden, wobei als ein Teilaspekt dieser Fragestellung zu prüfen war, ob hier Unterschiede zwischen dem ambulanten und dem stationären Bereich bestehen;
4. die sich aus den Verordnungen ergebenden potentiellen Arzneimittel-Interaktionen quantitativ und qualitativ zu erfassen.

2. Methodik

2.1. Patienten und Datensammlung

Die vorliegende Studie ist Teil eines vom „Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie“ (BMBF) über den Norddeutschen Forschungsverbund Public Health geförderten Forschungsprojekts, welches in Kooperation des Instituts für Klinische Pharmakologie, der Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover und der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt wurde. Die Auswertung der Daten erfolgte zum größten Teil in der Arbeitsgruppe für Klinische Pharmakologie, Abteilung für Pharmakologie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE).

Zwischen August 1996 und November 1997 wurden für diese Studie insgesamt 224 konsekutive Patienten im Oststadtkrankenhaus Hannover (Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover) und in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg rekrutiert. Diese beiden Kliniken wurden ausgewählt, weil das Uniklinikum Magdeburg über eine Fachabteilung für Kardiologie verfügt, während im Oststadtkrankenhaus Hannover keine kardiologische Fachabteilung vorhanden ist. Beide Häuser verfügen jedoch über pneumologische Fachabteilungen.

Einschlußkriterium für die Patienten war, daß eine oder beide der Diagnosen „koronare Herzkrankheit“ (KHK) oder „chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (COLD) entweder bei der Aufnahme des Patienten bekannt waren oder aber in der Klinik gestellt wurden. Voraussetzung war weiterhin die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme an der Studie.

In dem BMBF-Projekt wurden Fragestellungen der Beurteilung der KHK-spezifischen Medikation und der Interaktionsprüfung (Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie, UKE), der Beurteilung der COLD-Medikation (Klinik für Pneumologie, Universität Magdeburg) sowie der sozialmedizinischen Beurteilung der Kommunikation zwischen Hausarzt und Krankenhausarzt sowie der Kostenbewertung der Medikation (Abteilung für Sozialmedizin, MHH) untersucht. Die hier vorliegende Arbeit umfaßt die Auswertung der die KHK-Medikation

betreffenden Fragestellungen sowie der Interaktionsprüfung, wie sie unter Punkt 1.5. formuliert wurden (siehe Seite 32).

Die ambulante Medikation vor Einweisung in das Krankenhaus (prästationäre Medikation) wurde dem auf der Aufnahmestation erstellten Anamnesebogen entnommen oder durch Befragung des Patienten und seiner Angehörigen ermittelt.

Alle Medikamente, welche der Stationsarzt am Ende des Klinikaufenthaltes für die ambulante Weiterbehandlung des Patienten vorgesehen hatte, waren aus dem Entlassungsbrief ersichtlich (stationäre Entlassungsempfehlung).

Drei Monate nach Entlassung aus der stationären Versorgung wurde den weiterbehandelnden Ärzten ein Fragebogen zugeschickt, in dem sie u.a. zu den von ihnen aktuell verordneten Medikamenten befragt wurden (poststationäre Medikation). Der komplette Fragebogen ist im Anhang 7.2. einzusehen. Nur die Fragen, welche die Medikation betrafen, wurden in dieser Arbeit ausgewertet.

Für alle Patienten wurden zu jedem dieser Zeitpunkte alle verordneten Arzneimittel mit Hilfe einer eigens entwickelten Datenbank erfaßt. Zusätzlich wurden folgende Daten erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- (Begleit-) Diagnosen
- Laborparameter
- Dosierungen.

Für 224 Patienten lagen komplette Datensätze für die Zeitpunkte „prästationär“ und „stationäre Entlassungsempfehlung“ vor. Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 detailliert aufgeführt.

Tabelle 1. Charakteristika der Patienten

	Gesamt	Hannover	Magdeburg
Anzahl	224	109	115
Geschlecht (m / w)	143 / 81	64 / 45	79 / 36
Alter [Jahre]	65,5 ± 0,7	68,3 ± 1,0	62,9 ± 0,9
Diagnose			
(KKH / COLD / beides)	137 / 51 / 36	65 / 21 / 23	72 / 30 / 13

Daten zur stationären Medikation konnten nur für Patienten aus Hannover erhoben werden (N=109). Über die poststationäre Medikation gaben 107 Hausärzte aus Magdeburg und 70 Hausärzte aus Hannover Auskunft. Die Rücklaufquote von Fragebögen, die an Hausärzte verschickt wurden, lag somit bei 61,7%.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $65,5 \pm 0,7$ Jahren. 143 Patienten waren Männer, 81 Frauen. Die Diagnose koronare Herzkrankheit wurde bei 137 Patienten gestellt, eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung wurde bei 51 Patienten diagnostiziert, und 36 Patienten litten sowohl an einer koronaren Herzkrankheit als auch an chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

Von allen Patienten, bei denen die Diagnose koronare Herzkrankheit gestellt wurde (N=173), hatten 74 Patienten bereits vor der aktuellen Krankenhausaufnahme einen Myokardinfarkt erlitten, 25 Patienten wurden wegen eines akuten Myokardinfarktes eingewiesen. Bei 21 Patienten wurde ein Stent implantiert.

Durch detaillierte Befragung der behandelnden Krankenhausärzte (strukturierte mündliche Befragung; N=88) und der ambulant weiterbehandelnden Ärzte (Fragebogen, siehe Anhang; N=33) wurden die Gründe ermittelt, die zu einem Wechsel der Medikation geführt hatten.

2.2. Analyse der Verschreibungsfrequenz im längsschnittlichen Verlauf

Die Medikation wurde zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten zeitpunktgenau („stationäre Medikation“ und „stationäre Entlassungsempfehlung“) oder retrospektiv („prästationäre Medikation“ und „poststationäre Medikation“) erfaßt und konnte nach quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten analysiert werden.

Quantitativ ermittelt wurde die Verordnungshäufigkeit der für die Therapie der koronaren Herzkrankheit zugelassenen Substanzgruppen:

- Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer sowie Antikoagulantien
- β -Blocker
- Lipidsenker
- ACE-Hemmer
- NO-Donatoren
- Calcium-Kanalblocker.

Die qualitative Analyse umfaßte den Vergleich der Verordnungshäufigkeit dieser Substanzgruppen mit den einschlägigen publizierten Therapieempfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften unter dem Aspekt der Berücksichtigung der Kriterien der Evidenz-basierten Medizin in der Therapie.

Zusätzlich wurde das Verordnungsverhalten zu den genannten Zeitpunkten hinsichtlich der Frage untersucht, ob und in welchem Maße bei den individuellen Patienten bestehende Begleitdiagnosen und Kontraindikationen die Verordnung der für die Therapie der koronaren Herzerkrankung relevanten Substanzgruppen beeinflussen.

Als Gegenanzeigen (absolute Kontraindikationen) bzw. Anwendungsbeschränkungen (relative Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen) wurden grundsätzlich die vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. in der Roten Liste® 1996 publizierten Kriterien berücksichtigt, welche auf den Aufbereitungsmonographien des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), auf Mustergebrauchs- und Musterfachinformationen zu den einzelnen Fertigarzneimitteln, auf allgemeiner Literatur sowie auf Angaben aus Stufenplanverfahren beruhen [Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1996].

Nachfolgend sind die in der vorliegenden Studie angewandten Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen wiedergegeben. Für die Datenanalyse wurden jedoch beide Kategorien als Kontraindikationen zusammengefaßt, ohne zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen zu unterscheiden, da anderenfalls zu geringe Fallzahlen aufgetreten wären. Im Tabellenanhang sind nur diejenigen Kontraindikationen aufgeführt, die bei mindestens einem Patienten in der vorliegenden Studie tatsächlich aufgetreten sind.

Acetylsalicylsäure

Gegenanzeigen:

- Hämorrhagische Diathese
- Magen-Darm-Ulzera

Anwendungsbeschränkungen:

- Analgetika-Intoleranz
- Asthma bronchiale
- Chronische und rezidivierende Magen- und Zwölffingerdarmbeschwerden
- Genetisch bedingter Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
- Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen

β-Blocker

Gegenanzeigen:

- Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV
- AV-Block II. und III. Grades, sinuatrialer Block, Sinusknotensyndrom
- Kardiogener Schock
- Bradykardie (<50/min)
- Ausgeprägte Hypotonie
- Obstruktive Bronchialerkrankungen
- Asthma bronchiale
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- Metabolische Azidose

Anwendungsbeschränkungen:

- Diabetes mellitus
- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese (cave überschießende anaphylaktische Reaktionen)
- Patienten unter Desensibilisierungstherapie (cave überschießende anaphylaktische Reaktionen)
- Bei Phäochromozytom nur nach Behandlung mit α-Rezeptorenblockern.

Lipidsenker: HMG-CoA-Reduktase-HemmerGegenanzeigen:

- Aktive Lebererkrankungen
- Cholestase
- Persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen unklarer Genese
- Myopathie

Lipidsenker: FibrateGegenanzeigen:

- Primäre biliäre Zirrhose, schwere Leberfunktionsstörungen
- Gleichzeitige Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Gefahr der Rhabdomyolyse)
- Gleichzeitige Therapie mit Perhexilinhydrogenmaleat
- Gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern

Anwendungsbeschränkungen:

- Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Gallensteinleiden
- Niereninsuffizienz
- Hypalbuminämie (z.B. nephrotisches Syndrom)

Lipidsenker: Colestipol, ColestyraminGegenanzeige:

- Gallengangsverschluß

Anwendungsbeschränkung:

- Obstipation

ACE-HemmerGegenanzeigen:

- Herzinsuffizienz durch mechanische Funktionsbehinderung (z.B. Aortenstenose und andere Ausflußbehinderungen, Lungenembolie, konstriktive Perikardveränderungen)
- Primärer Hyperaldosteronismus
- Angioödem (auch in der Anamnese)

- Nierenarterienstenose beidseitig oder bei einer Einzelniere, Zustand nach Nierentransplantation
- Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 30 ml/min)
- Herzinsuffizienz NYHA III und IV (mangels Therapieerfahrung)
- Leberfunktionsstörungen (mangels Therapieerfahrung)
- Ausgeprägte Hypotonie (<90 mm Hg)
- Serum-Kalium-Spiegel >5,5 mmol/L

Anwendungsbeschränkungen:

- Gestörte Immunreaktion
- Kollagenkrankheiten
- Schwere Elektrolytstörungen
- Proteinurie (>1 g/Tag)
- Eingeschränkte Nierenfunktion (Dosisreduktion erforderlich, um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Alternativ ist das Dosisintervall zu verlängern.)
- Schwere Hypertonie
- Patienten über 65 Jahre
- Vorsicht bei obstruktiven Lungenerkrankungen

NO-Donatoren

Gegenanzeigen:

- Schock
- Ausgeprägte Hypotonie (<90 mm Hg)
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Toxisches Lungenödem (i.v.-Anwendung)

Anwendungsbeschränkungen:

- Akuter Myokardinfarkt mit niedrigem Füllungsdruck
- Orthostatische Kreislaufregulationsstörungen

Calcium-Kanalblocker vom Verapamil- und Diltiazemtyp

Gegenanzeigen:

- Herzinsuffizienz NYHA III und IV
- Sinusknotensyndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom), sinuatrialer Block
- AV-Block II. und III. Grades
- Vorhofflimmern/-flattern bei Präexzitationssyndrom (z.B. Wolff-Parkinson-White-Syndrom); (Risiko einer Kammertachykardie!)
- Schock
- Akuter Myokardinfarkt (mit Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)

Anwendungsbeschränkungen:

- Vorsichtig dosieren bei AV-Block I. Grades, Bradykardie $<50/\text{min}$, Hypotonie ($<90 \text{ mm Hg}$ systolisch)
- Vorsichtig dosieren bei eingeschränkter Leberfunktion
- I.v.-Anw.: vorsichtig dosieren bei ventrikulären Tachykardien mit breitem QRS-Komplex ($>0,12 \text{ sec}$)
- I.v.-Anw.: progressive Muskeldystrophie
- I.v.-Anw.: akute Koronarinsuffizienz (Ausschluß eines Myokardinfarkts)

Calcium-Kanalblocker vom Nifedipintyp

Gegenanzeigen:

- Schock
- Hypotonie (systolisch $<90 \text{ mm Hg}$)

Anwendungsbeschränkungen:

- Aortenstenose
- Herzinsuffizienz NYHA III und IV.

Weitere Auswertungen galten dem Einsatz der genannten Substanzgruppen bei bestehendem akuten Myokardinfarkt oder einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte des Patienten, der kombinierten Therapie Stent-implantierter Patienten mit Acetylsalicylsäure und Ticlopidin sowie dem Einsatz von Lipidsenkern bei Patienten mit bekannter Hyperlipidämie.

2.3. Analyse der Änderungsgründe

Zu Änderungen der Medikation (Absetzen von Medikamenten, Neu-Ansetzen von Medikamenten oder Umstellen einer laufenden Medikation im Sinne des Wechsels auf ein anderes Präparat der gleichen Wirkstoffgruppe oder einer Dosisänderung) kann es immer dann kommen, wenn die Kompetenz der Arzneitherapie in andere Hände übergeht. Aufgrund der deutlichen Trennung zwischen ambulantem und stationärem Bereich im deutschen Gesundheitssystem ist zunächst zu erwarten, daß es an der ambulant-stationären Schnittstelle (Aufnahme ins Krankenhaus) und an der stationär-ambulanten Schnittstelle (Entlassung) zu solchen Wechseln der Arzneitherapie kommt, wie in Abbildung 1 dargestellt.

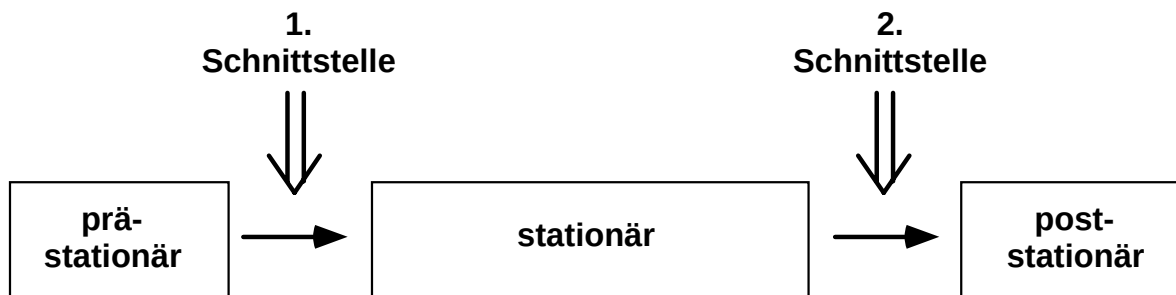


Abb. 1: Im Verlauf der Aufnahme eines Patienten ins Krankenhaus und seiner anschließenden Entlassung kommt es zu zwei Wechseln der therapeutischen Zuständigkeit vom ambulant behandelnden Arzt auf den Krankenhausarzt (1. Schnittstelle) und zurück (2. Schnittstelle).

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß der behandelnde Krankenhausarzt zum Zwecke der stationären Entlassungsempfehlung häufig Änderungen der während des stationären Aufenthaltes verordneten Medikation vornimmt (z.B. Wechsel von einer intravenösen auf eine orale Darreichungsform zum Zwecke der Vereinfachung der ambulanten Weiterbehandlung). Daher ergibt sich strenggenommen eine weitere Schnittstelle innerhalb des stationären Aufenthaltes, wie in Abbildung 2 dargestellt.

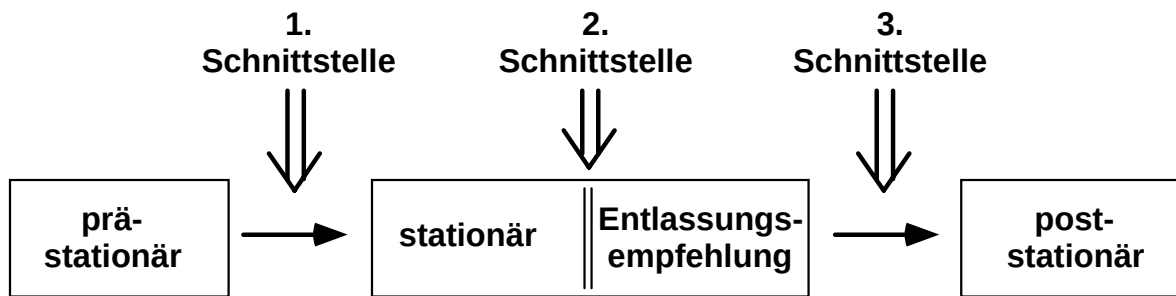


Abb. 2: Im Verlauf der Aufnahme eines Patienten ins Krankenhaus und seiner anschließenden Entlassung kommt es zu zwei Wechseln der therapeutischen Zuständigkeit vom ambulant behandelnden Arzt auf den Krankenhausarzt und zurück. Zusätzlich kann es häufig innerhalb des Krankenhauses von der stationär verordneten Medikation zu den in der stationären Entlassungsempfehlung aufgeführten Medikamenten zu einer Umstellung kommen (hier als 2. Schnittstelle bezeichnet).

Somit können für den längsschnittlichen Verlauf der Verordnung eines Medikaments fünf Möglichkeiten unterschieden werden (Abbildung 3):

- A:** Ein bereits vor der Krankenhauseinweisung verordnetes Medikament wird auch während des stationären Aufenthaltes unverändert eingenommen und in der Entlassungsempfehlung aufgeführt.
- B:** Ein in der prästationären Medikation enthaltenes Medikament wird im Krankenhaus abgesetzt.
- C:** Ein während des stationären Aufenthaltes angesetztes Medikament findet nicht Eingang in die stationäre Entlassungsempfehlung. Hier ist zwischen den Gründen für das Ansetzen und für das Absetzen dieses Medikamentes zu unterscheiden.
- D:** Ein im Krankenhaus angesetztes Medikament wird unverändert in die stationäre Entlassungsempfehlung übernommen.
- E:** Ein Medikament wird erstmals im Entlassungsbrief verordnet.

Nach der Entlassung ergeben sich für den weiterbehandelnden Hausarzt drei Möglichkeiten, mit der stationären Entlassungsempfehlung umzugehen (Abbildung 3). Er kann die in der stationären Entlassungsmedikation aufgeführten Medikamente entweder unverändert beibehalten (I), modifizieren (absetzen oder wechseln, II) oder neue Medikamente ansetzen (III).

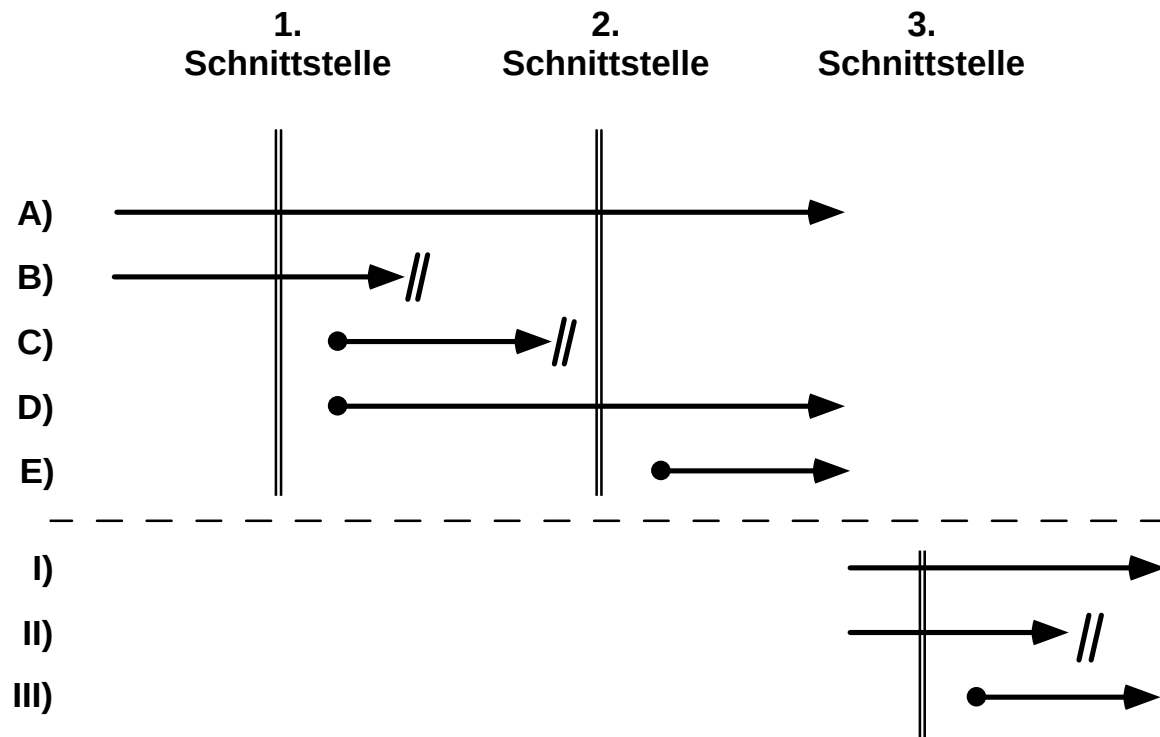


Abb. 3: Ein prästationär vom Hausarzt verordnetes Medikament kann während des Krankenhausaufenthaltes eines Patienten unverändert bis zur Entlassungsempfehlung weiterverordnet werden (A) oder im Krankenhaus abgesetzt werden (B). Im Krankenhaus neu angesetzte Medikamente können noch während desselben stationären Aufenthalts wieder abgesetzt werden (C) oder unverändert in die Entlassungsempfehlung übernommen werden (D). Ferner können Medikamente erstmals in der Entlassungsempfehlung verordnet worden sein (E). Nach der Entlassung kann der Hausarzt die in der stationären Entlassungsempfehlung aufgeführten Medikamente unverändert weiterverordnen (I), sie absetzen oder verändern (II) oder neue Medikamente verordnen (III). Bei der Analyse der Änderungsgründe ist zwischen diesen Kategorien zu unterscheiden, wobei für (C) sowohl Gründe für das Ansetzen als auch für das Absetzen der Medikation berücksichtigt werden müssen.

Symbole: •, Zeitpunkt des Neuansetzens; //, Zeitpunkt des Absetzens der Medikation.

Bei einer Änderung der Medikation des Patienten gilt es zu unterscheiden zwischen dem Wechsel von einem Medikament auf anderes und dem kompletten Absetzen bzw. Neuansetzen eines Medikamentes (Tabelle 2).

Tabelle 2: Gründe für das An-/Absetzen bzw. Wechseln von Medikamenten

Ansetzgründe	Absetzgründe
(neue) Indikation	fehlende Indikation
Bedarfsmedikation	"nicht mehr erforderlich"
Therapie einer UAW	vor Diagnostik / Eingriff
	UAW
	Kontraindikation
Wechselgründe	
Brandname	
"äquivalent"	
Antibiotika	
"optimierend"	
Dauertherapie	
Darreichungsform	
zusätzliche Gabe	
Kosten	
Compliance	
Grund unklar	

nähere Erklärung zur Tabelle siehe Text

Zu den Gründen, die ausschließlich für das Neuansetzen eines Präparates (ohne Verzicht auf ein anderes) genannt werden können, zählen:

- „Indikation“: Für das entsprechende Medikament wird eine (neue) Indikation gesehen.
- „Bedarfsmedikation“: Ein Medikament wird – überwiegend durch den Krankenhausaufenthalt bedingt für einen kurz- bis mittelfristigen Bedarf – nicht fest verordnet, sondern der Patient kann, je nach subjektivem Beschwerdegrad, über die Notwendigkeit der Einnahme und ihre

Frequenz mitentscheiden (überwiegend Laxantien, Schmerz- und Schlafmittel).

- „Therapie einer UAW“: Hier wird ein Präparat zur Prophylaxe oder Behandlung der unerwünschten Arzneimittelwirkung eines anderen Medikamentes eingesetzt.

Für ersatzlose Medikamenten-Absetzungen kommen folgende Gründe in Betracht:

- „fehlende Indikation“: Eine Indikation für das Medikament wird grundsätzlich nicht gesehen und die Weiterverordnung deshalb als unnötig erachtet.
- „nicht mehr erforderlich“: Die Indikation für das Medikament besteht aufgrund neuer diagnostischer Befunde nicht mehr.
- „vor Diagnostik/Eingriff“: Das Medikament muß vor einem bestimmten Eingriff bzw. einer Untersuchung abgesetzt werden.
- „UAW“: Eine eingetretene unerwünschte Arzneimittelwirkung oder die Furcht vor einer solchen zwingt zum Verzicht auf das Medikament.
- „Kontraindikation“: Es wird eine relative oder absolute Kontraindikation für ein Medikament gesehen.

Bei bestimmten Wechseln in der Medikation des Patienten bedingen sich Absetzgrund und Ansetzgrund gegenseitig; wird z. B. von einem Medikament bzw. einem Präparat auf ein anderes umgestellt, so entspricht der Grund für das Absetzen des einen dem für das Ansetzen des anderen. Wird z. B. im Rahmen einer antibakteriellen Therapie auf ein Antibiotikum mit einem anderen Wirkungsspektrum gewechselt, erhält sowohl der Absetzgrund als auch der Ansetzgrund die Kurzbezeichnung „Antibiotika“. Wird von einem Originalpräparat auf ein Generikum gewechselt, so werden sowohl der Absetzgrund des Originalpräparats als auch der Ansetzgrund des Generikums mit „Brandname“ codiert.

Gründe dieser Art („Wechselgründe“) sind:

- „Brandname-Wechsel“: Hier wird auf ein Wirkstoff-gleiches Präparat eines anderen Herstellers umgestellt. Hierbei kann es sich auch um den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum oder umgekehrt handeln.
- „äquivalent“: Der behandelnde Arzt betrachtet ein anderes Medikament als Alternative mit vergleichbarer Wirksamkeit; dies kann sowohl ein Präparat mit einem anderen Wirkstoff derselben Wirkstoffgruppe (z. B. Wechsel innerhalb der Gruppe der NO-Donatoren) als auch ein Wirkstoff-gleiches Präparat in einer anderen galenischen Formulierung (z. B. ein Retard-Präparat) sein.
- „optimierend“: Von dem Medikamenten-Wechsel wird sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, das übergeordnete Therapieziel zu erreichen, versprochen (z.B. Wechsel von Ranitidin auf Omeprazol).
- „Dauertherapie“: Hierunter fallen Umstellungen auf Präparate, die dem Patienten (besonders im Hinblick auf die poststationäre Therapie) die weitere medikamentöse Therapie vereinfachen sollen, z.B. der Wechsel eines Captopril-haltigen Präparates auf ein Präparat mit dem Wirkstoff Enalapril, bei welchem aufgrund seiner längeren Halbwertszeit i. d. R. eine einmal tägliche Gabe genügt.
- „Darreichungsform“: Es wird auf ein Präparat anderer Darreichungsform gewechselt, i. d. R. um die Therapie (während des Krankenhausaufenthaltes) zu intensivieren, indem z.B. ein Wechsel von einer peroralen auf eine intravenöse Darreichungsform oder umgekehrt vorgenommen wird.
- „Antibiotika“: siehe oben.

Bestimmte Gründe können sowohl im Rahmen eines Wechsels als auch beim Ansetzen bzw. Absetzen genannt werden. So kann beispielsweise ein Präparat aus Compliance-Gründen abgesetzt werden, weil die mangelnde Compliance des Patienten die Einnahme dieses Präparates sinnlos erscheinen lässt, oder aber das Absetzen des Präparates kann erfolgen, weil mit der Einnahme eines anderen Präparates gleicher Indikation eine bessere Compliance des Patienten zu erwarten ist. (Dies ist z.B. der Fall, wenn der Patient zur Einnahme eines ihm bereits bekannten Arzneimittels eher bereit zu sein scheint.)

Hierunter fallen:

- „zusätzliche Gabe“: Gemeint ist eine Intensivierung der Therapie (bzw. das Wieder-Abschwächen) durch das zusätzliche Ansetzen (bzw. Absetzen) eines Präparates, z.B. die zusätzliche Verordnung eines Molsidomin-haltigen Präparates bei bereits bestehender Therapie mit einem anderen Nitro-Präparat.
- „Kosten“: Hier sind Kostengründe für das An- oder Absetzen bzw. den Wechsel von Medikamenten ausschlaggebend.
- „Compliance“: siehe oben
- „Grund unklar“: Der Grund für die Änderung der Medikation bleibt ungeklärt, weil der behandelnde Arzt nicht zu seiner Therapieentscheidung befragt werden konnte oder keine Auskunft gab.

Änderungen der Dosierung wurden nicht als Wechsel der Medikation betrachtet und blieben in dieser Studie insoweit unberücksichtigt.

Dosierungen wurden gesondert analysiert für die Gruppe der ACE-Hemmer, da für diese Substanzgruppe zu Therapiebeginn ein langsames Einschleichen der Dosierung erforderlich ist, welches in der Regel den zeitlichen Rahmen des Krankenhausaufenthaltes überschreitet. Daher wurden für die ACE-Hemmer die Dosierungen, die in der stationären Entlassungsempfehlung genannt wurden, mit den Angaben der poststationär behandelnden Hausärzte drei Monate nach der Entlassung verglichen. Innerhalb dieses Zeitraumes hätte im Regelfall eine deutliche Dosissteigerung vorgenommen werden sollen.

2.4. Analyse potentieller Arzneimittel-Interaktionen

Getrennt für die Medikation jedes einzelnen Patienten wurden Art und Anzahl der potentiellen Interaktionen zwischen den ihm verschriebenen Medikamenten analysiert, und zwar zu jedem der drei betrachteten Zeitpunkte „prästationär“, „stationäre Entlassungsmedikation“ und „ambulante Weiterbehandlung“, so daß bis zu drei unterschiedliche Medikationen für jeden Patienten evaluiert werden konnten. Die Interaktionsprüfung erfolgte auf der Basis der ABDA-Datenbank[®] der ABDA, dem früheren Arzneibüro der ABDA („Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände“). Der Grundbestand der ABDA-Datenbank[®] an Interaktionen umfaßte zum Zeitpunkt unserer Studie ca. 550 Monographien zu 16.800 Fertigarzneimitteln und 1.370 Stoffen. In Fällen, bei denen mögliche Interaktionen aus den Angaben dieser Datenbank nicht eindeutig geklärt werden konnten, wurden weitere Informationsquellen herangezogen: Micromedex[®]-Datenbank (DrugDex[®], DrugReax[®]), Martindale[®] sowie diverse aktuelle Monographien, und schließlich Primärliteratur aus Medline[®].

Ihrem potentiellen Schweregrad nach wurden die Interaktionen folgenden Bewertungskategorien zugeteilt:

Bewertungskategorie 1 beinhaltet Interaktionen, die potentiell lebensbedrohlich sein können oder bei denen der Patient bleibende Schäden davontragen kann.

Bewertungskategorie 2 beinhaltet Interaktionen, welche die klinische Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes erfordern. Dies kann die sorgfältige Überwachung des Patienten (Laborwerte oder klinische Symptome), das Inbetrachtziehen einer Medikamentensubstitution oder das Einhalten bestimmter zeitlicher Abstände bei der Medikamenteneinnahme bedeuten.

Bewertungskategorie 3 umfaßt solche Arzneimittel-Kombinationen, die aufgrund einer gegenseitigen Verstärkung der erwünschten Wirkungen (3A) oder aber aufgrund der Abschwächung unerwünschter Arzneimittelwirkungen eines Arzneimittels durch die Gabe eines weiteren (3B) möglicherweise therapeutisch sinnvoll sein können.

Bewertungskategorie 4 faßt die Interaktionen zusammen, welche ohne klinische Relevanz sind, weil sie keine besonderen Maßnahmen in der klinischen Praxis erfordern.

Somit erfolgt eine Einteilung in klinisch relevante (Kategorien 1- 3) und nicht klinisch relevante Interaktionen (Kategorie 4), die in Tabelle 3 nochmals übersichtlich aufgelistet sind.

Die Bewertungsstufen schließen sich gegenseitig aus; d.h. jede gefundene Interaktion wurde nur in die jeweils geeignetste Bewertungsstufe aufgenommen.

Tabelle 3: Bewertungskategorien der klinischen Relevanz bei der Interaktionsprüfung

Bewertungskategorie	Beschreibung
1	potentiell lebensbedrohlich oder bleibende Schäden verursachend
2	klinische Aufmerksamkeit erfordernd
3	potentiell therapeutisch sinnvoll:
A	wegen gegenseitiger Wirkungsverstärkung
B	wegen gegenseitiger Abschwächung unerwünschter Wirkungen
4	ohne klinische Relevanz

Die Prüfung auf Interaktionen erfolgte anhand der Namen der Fertigarzneimittel, die Beschreibung der Wechselwirkungen fand auf der Stoffgruppen-Ebene (z.B. β -Blocker) statt, da die meisten der gefundenen Interaktionen Stoffgruppenspezifisch waren. Hierzu erfolgte die Klassifikation der Wirkstoffe entsprechend der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation nach der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation [Schwabe 1995]. Nur wenn tatsächlich nur ein Wirkstoff betroffen war, wurde dieser getrennt erfaßt. Waren zwei wirkstoffgleiche Fertigarzneimittel verschrieben worden, so wurde die Interaktion lediglich einfach gezählt. Fielen nicht identische Wirkstoffe von Fertigarzneimitteln in dieselbe Stoffgruppe, so wurden die entsprechenden Interaktionen getrennt gezählt. Tages- und Einzeldosierungen blieben bei der Bewertung unberücksichtigt, da diese Angaben z. T. unzuverlässig waren.

2.5. Berechnungen und statistische Auswertung

Alle quantitativen Angaben zur Verordnungshäufigkeit wurden als Mittelwert $\pm$ Standardfehler dargestellt. Hierbei berechnet sich der Standardfehler als

$$\text{Standardfehler} = \frac{\text{Standardabweichung}}{\sqrt{(\text{Anzahl der Beobachtungen} - 1)}} \quad (\text{Formel 1})$$

Die längsschnittlichen Analysen des Verordnungsverhaltens (Medikamente / Patient) wurden mittels Varianzanalyse und Korrektur des p-Wertes für wiederholte Messungen nach Scheffé auf statistische Signifikanz geprüft.

Bei der Interaktionsprüfung wurden die Häufigkeiten der gefundenen potentiellen Arzneimittel-Interaktionen anhand der Verordnungsbögen der Patienten zu den drei untersuchten Zeitpunkten gezählt und in absoluten Häufigkeiten ausgedrückt. Eine univariate Korrelationsanalyse wurde für die Zahl der Interaktionen mit den Einflußgrößen Alter des Patienten, Zahl der verordneten Medikamente und Dauer des Krankenhausaufenthalts durchgeführt. Theoretisch entspricht die Zahl aller denkbaren Arzneimittel-Interaktionen für eine gegebene Anzahl von Medikamenten dem Binomialkoeffizienten der Anzahl dieser Medikamente (beispielsweise würde sich bei 6 verschriebenen Arzneimitteln die Zahl der theoretisch möglichen Interaktionen auf $5 + 4 + 3 + 2 + 1 = 15$ belaufen). Dies läßt sich errechnen als

$$\text{Zahl denkbare Interaktionen} = \frac{\text{Medikamentenzahl} \star (\text{Medikamentenzahl} - 1)}{2} \quad (\text{Formel 2})$$

was der Berechnung des Binomialkoeffizienten „Medikamentenzahl über zwei“ entspricht. Aus diesem Grund haben wir zusätzlich die Häufigkeit der Interaktionen mit dem Binomialkoeffizienten der Zahl der verordneten Arzneimittel korreliert.

Bei einer multivariaten Korrelationsanalyse der potentiellen Interaktionen wurden Alter des Patienten, Zahl der verschriebenen Arzneimittel, das jeweilige Klinikum und die beiden Diagnosen als zusätzliche unabhängige Variablen betrachtet.

Statistische Signifikanz wurde in allen Fällen für $p < 0.05$ anerkannt.

3. Ergebnisse

3.1. Zahl der verordneten Medikamente

Prästationär erhielten die Patienten im Durchschnitt $5,4 \pm 0,3$ Medikamente verordnet. Diese Verordnungsgröße stieg in der stationären Entlassungsmedikation auf $7,0 \pm 0,2$ Medikamente pro Patient an und fiel in der ambulanten poststationären Weiterbehandlung wieder auf $5,8 \pm 0,2$ Medikamente pro Patient leicht ab. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Arzneimittelverschreibungen durch die Hausärzte vor der Einweisung ins Krankenhaus (prästationär), zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (Entlassungsempfehlung), sowie durch die Hausärzte nach der Entlassung (poststationär).

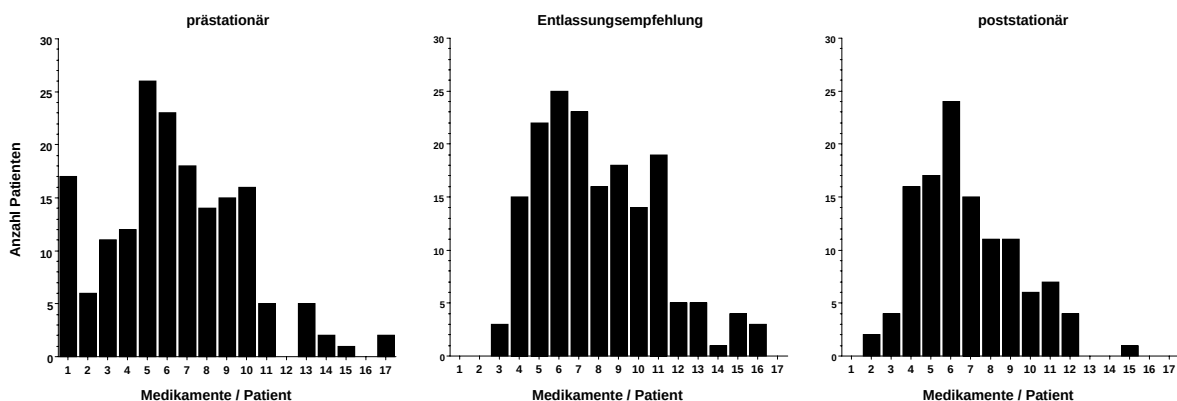


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Arzneimittelverschreibungen im längsschnittlichen Verlauf vor und nach der stationären Therapie. Die Balken entsprechen der Anzahl Patienten, denen zum jeweiligen Zeitpunkt eine bestimmte Anzahl an Medikamenten verordnet wurde.

Durch den stationären Aufenthalt kam es somit zu einer signifikanten Zunahme der Arzneiverordnungen. Die Zahl der für die Dauertherapie verordneten Medikamente stieg in der Entlassungsempfehlung des Klinikarztes gegenüber der prästationären Medikation des Hausarztes um durchschnittlich $1,6 \pm 0,2$ Medikamente pro Patient an ($p < 0,0001$; Spannweite: -7 bis $+12$ Medikamente). In der ambulanten poststationären Therapie fiel die Zahl der Arzneiverordnungen

wieder signifikant ab (um $-0,5 \pm 0,1$ Medikamente pro Patient; Spannweite: -7 bis +2 Medikamente, $p < 0,01$). Damit blieb die Zahl der ambulanten Arzneiverordnungen poststationär über der prästationären hausärztlichen Verordnungsfrequenz; diese Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant ($+0,8 \pm 0,3$ Medikamente pro Patient; Spannweite: -5 bis +8 Medikamente; $p = 0,55$).

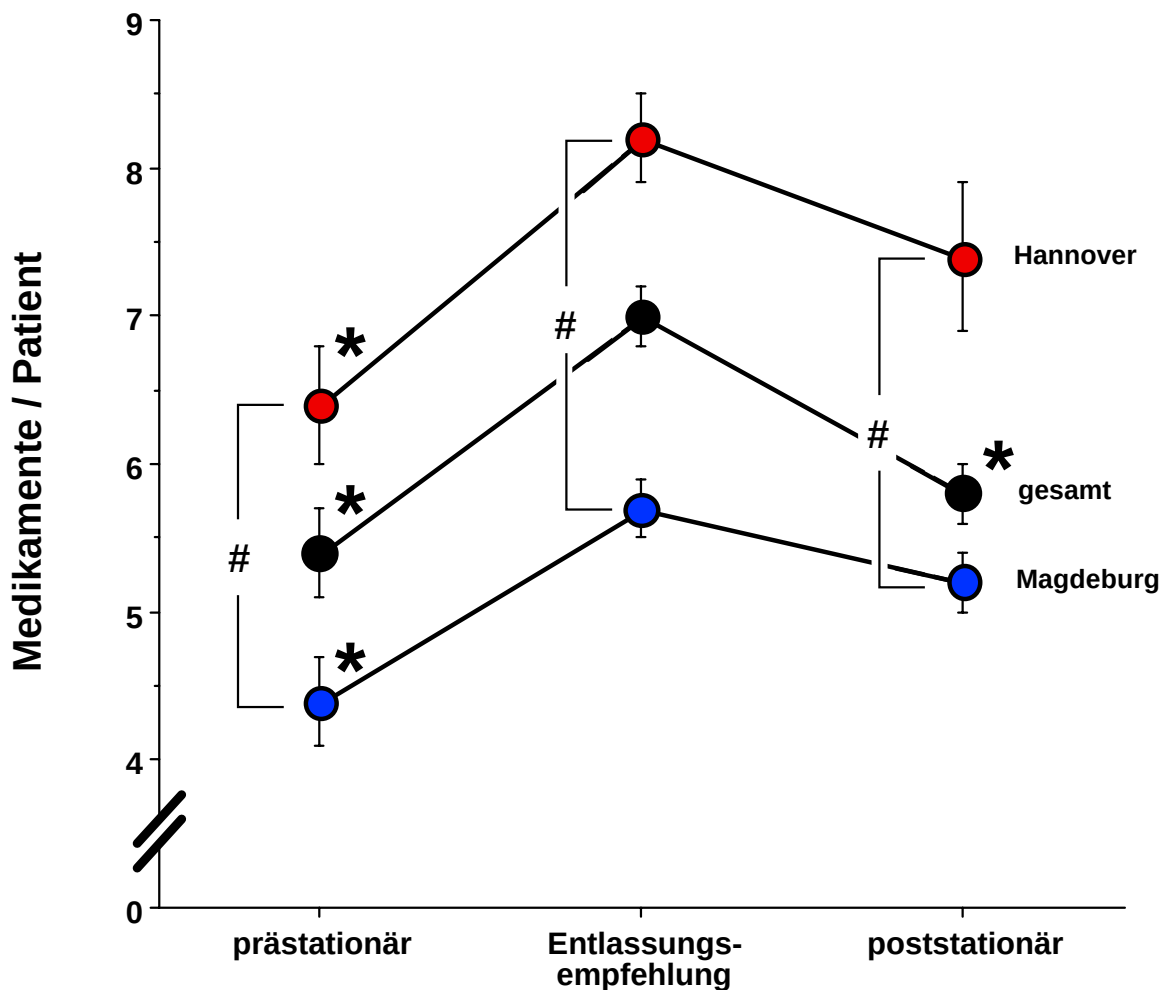


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Arzneimittelverschreibungen im längsschnittlichen Verlauf vor und nach der stationären Therapie. Die Symbole entsprechen Mittelwert $\pm$ Standardfehler. * $p < 0.05$ vs. Entlassungsempfehlung. # $p < 0.05$ zwischen den beiden Kliniken.

Zu jedem Zeitpunkt wurden den in Hannover eingewiesenen Patienten statistisch signifikant mehr Medikamente verschrieben als den in Magdeburg behandelten (Abbildung 5). So erhielten die Patienten in Hannover in der prästationären Medikation durchschnittlich $6,4 \pm 0,4$ Medikamente pro Patient im Vergleich zu $4,4 \pm 0,3$ Medikamenten pro Patient in Magdeburg ($p = 0,0002$). Für die stationäre

Entlassungsempfehlung betrugen diese Verordnungsfrequenzen $8,2 \pm 0,3$ Medikamente pro Patient in Hannover und $5,7 \pm 0,2$ Medikamente pro Patient in Magdeburg ($p < 0,0001$). Die ambulante Weiterbehandlung durch den Hausarzt (poststationär) umfasste $7,4 \pm 0,5$ Medikamente pro Patient in Hannover gegenüber $5,2 \pm 0,2$ Medikamenten pro Patient in Magdeburg ($p < 0,0001$).

Die Zahl verordneter Medikamente korrelierte signifikant mit dem Lebensalter der Patienten ($R = 0,224$; $p < 0,01$). Es ergaben sich jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Differenzen in der Zahl der Medikamentenverordnungen für Männer gegenüber Frauen (prästationär: $5,1 \pm 0,3$ vs. $6,0 \pm 0,4$ Medikamente pro Patient; Entlassungsempfehlung: $6,8 \pm 0,3$ vs. $7,3 \pm 0,4$ Medikamente pro Patient; poststationär: $5,6 \pm 0,3$ vs. $6,1 \pm 0,4$ Medikamente pro Patient; jeweils nicht signifikant).

3.2. Analyse der Verschreibungsfrequenz der für die koronare Herzkrankheit relevanten Substanzgruppen im längsschnittlichen Verlauf

Die Verordnungsfrequenz der für die Therapie der koronaren Herzkrankheit relevanten Arzneimittelgruppen wurden zu den verschiedenen Zeitpunkten individuell betrachtet. Hierzu zählten Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Phenprocoumon, Heparin, β -Blocker, Lipidsenker, ACE-Hemmer, NO-Donatoren und Calcium-Kanalblocker.

3.2.1. Acetylsalicylsäure, andere Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

Die Häufigkeit, mit der Acetylsalicylsäure an Patienten mit koronarer Herzkrankheit verordnet wurde, fand sowohl in Hannover als auch in Magdeburg ihr Minimum mit rund 50% in der prästationären Versorgung und ihr Maximum mit ca. 70% in der Entlassungsempfehlung. Dabei lag die Zahl der im prästationären Bereich mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten in Hannover etwas höher als in Magdeburg, deren Krankenhausärzte wiederum die Weiterbehandlung mit Acetylsalicylsäure häufiger vorsahen, als dies in Hannover der Fall war. Während die Hannoverschen Hausärzte in der poststationären ambulanten

Versorgung Acetylsalicylsäure-haltige Präparate ebenso häufig verordneten wie von ihren in der Klinik tätigen Kollegen empfohlen, wurden in Magdeburg Medikamente mit dem genannten Wirkstoff in der nachstationären Betreuung seltener verordnet als im Entlassungsbrief empfohlen (Abbildung 6).

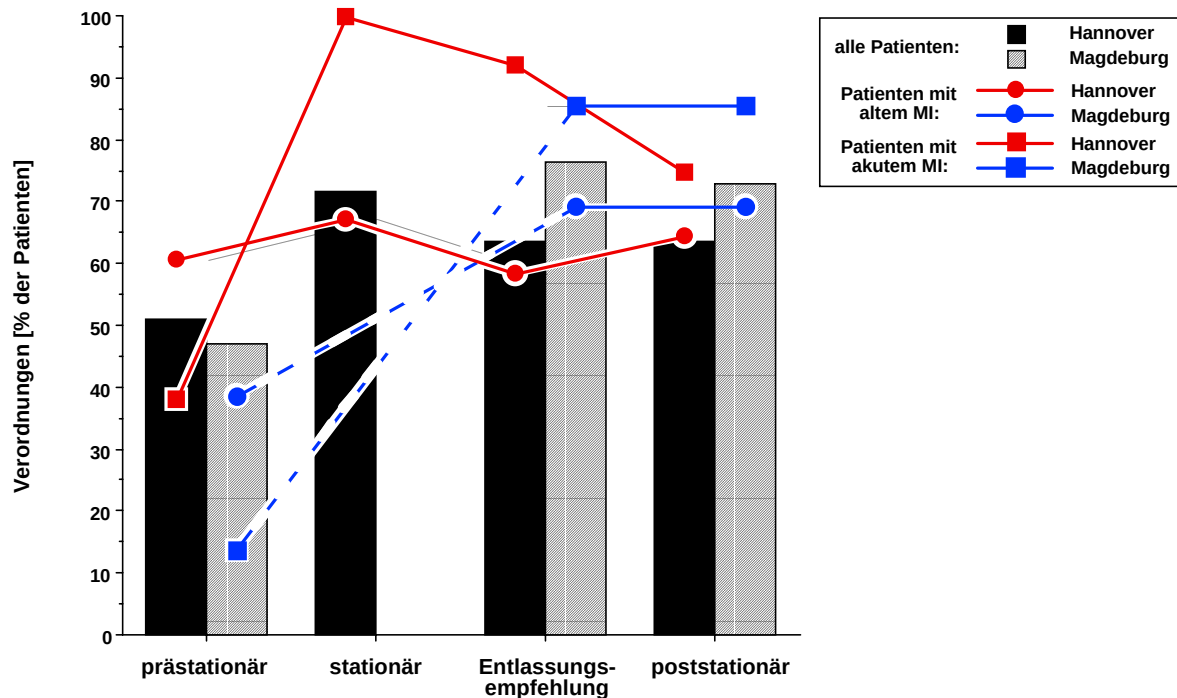


Abb. 6: Verordnungsfrequenz von Acetylsalicylsäure für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten, sowie für die Teilkollektive mit altem Myokardinfarkt und mit akutem Myokardinfarkt. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

Patienten mit einem altem Myokardinfarkt in der Anamnese wurden in Hannover von den ambulant betreuenden Ärzten sowohl vor als auch nach dem stationären Aufenthalt gegenüber der Gesamtheit der betrachteten Patienten häufiger mit Acetylsalicylsäure behandelt, während sich dies in der stationären Versorgung genau umgekehrt verhielt (Abbildung 6). Auch in Magdeburg führte ein Myokardinfarkt in der Anamnese der Patienten nicht dazu, daß Acetylsalicylsäure im Entlassungsbrief oder in der poststationären Versorgung häufiger verordnet wurde.

Ein akuter Myokardinfarkt führte demgegenüber in Hannover dazu, daß die betroffenen Patienten während ihres stationären Aufenthaltes zu 100% mit Acetylsalicylsäure versorgt wurden. Diese Zahl sank jedoch bereits in der

Entlassungsempfehlung und fiel noch einmal erheblich in der medikamentösen Versorgung nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, lag dabei allerdings noch deutlich über dem Niveau der Verordnungen für Patienten mit altem Myokardinfarkt bzw. für alle in Hannover eingeschlossenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Abbildung 6). Demgegenüber war der prozentuale Anteil von Patienten mit akutem Myokardinfarkt, denen in Magdeburg in der stationären Entlassungsempfehlung Acetylsalicylsäure verordnet wurde, geringer als in Hannover. Diese Entlassungsempfehlung wurde jedoch vollständig von den Hausärzten in der poststationären Medikation übernommen.

Sowohl Ulcera als auch gastrointestinale Blutungen unter den Begleiterkrankungen führten zu einer geringeren Verordnung von Präparaten mit Acetylsalicylsäure. Dabei zeigte sich tendentiell größere Zurückhaltung bezüglich der Verordnungen von Acetylsalicylsäure bei Patienten, die bereits eine gastrointestinale Blutung erlitten hatten, als bei Ulcus-Patienten und eine erhöhte Vorsicht unter den ambulant tätigen Ärzten. Auch war diese unter den Magdeburger Ärzten ausgeprägter als unter den Hannoverschen Ärzten (siehe Abbildung 7 sowie Tabelle 3.1. im Anhang).

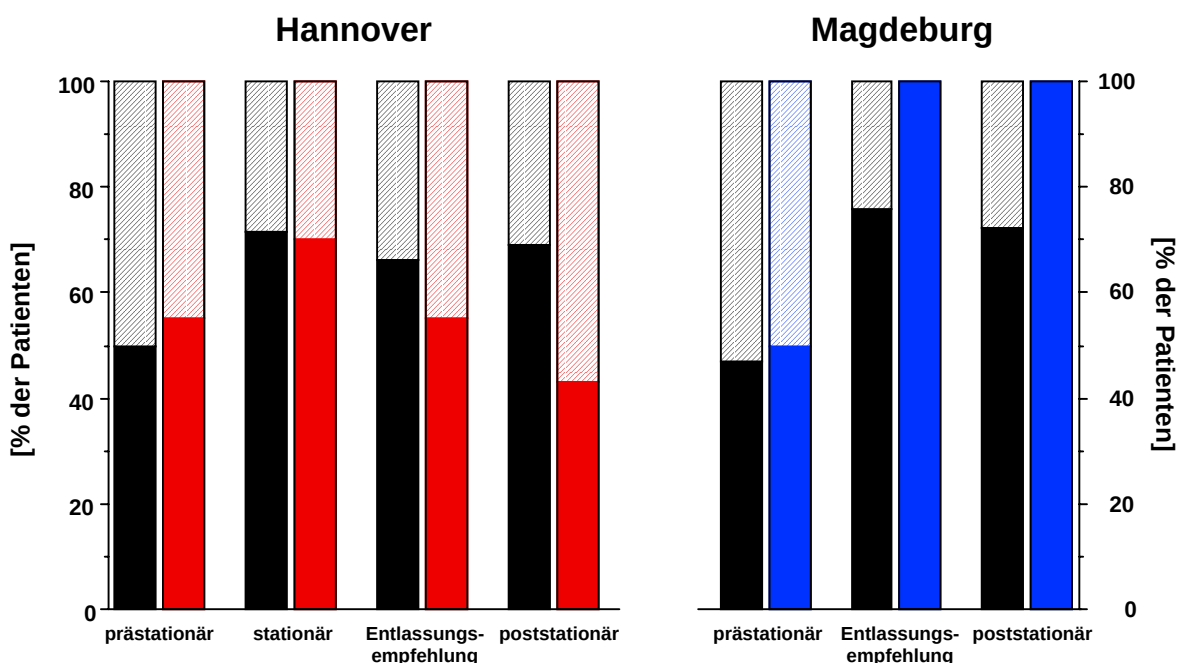


Abb. 7: Längsschnittliche Betrachtung der Verordnungsfrequenz von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit (farbige Säulen) bzw. ohne Kontraindikationen (schwarz-weiße Säulen) gegen die Einnahme von Acetylsalicylsäure. Gefüllte Säulen: Patienten mit Acetylsalicylsäure; schraffierte Säulen: Patienten ohne Acetylsalicylsäure).

Deutliche Unterschiede zwischen den beiden Kliniken zeigten sich hinsichtlich des Einsatzes von Ticlopidin und Phenprocoumon (Abbildungen 8 und 9).

Wurde in Hannover Ticlopidin in erster Linie zur Behandlung nach Stent-Implantationen eingesetzt (60%), so war dies in Magdeburg für nur gut ein Viertel der Ticlopidin-Verordnungen der Fall; zwei Drittel aller mit Ticlopidin behandelten Patienten mit der Diagnose KHK erhielten in Magdeburg gleichzeitig Acetylsalicylsäure, was in der Versorgung der Hannoverschen Patienten nur auf ein Fünftel der Ticlopidin-Verschreibungen zutraf (jeweils ohne Vorliegen eines implantierten Stents). Der Einsatz von Ticlopidin bei gleichzeitigem Verzicht auf Acetylsalicylsäure bei Patienten ohne Stent-Implantation machte in Hannover ein weiteres Fünftel der Verordnungen an Ticlopidin aus, kam jedoch in Magdeburg überhaupt nicht zum Tragen (Abbildung 8).

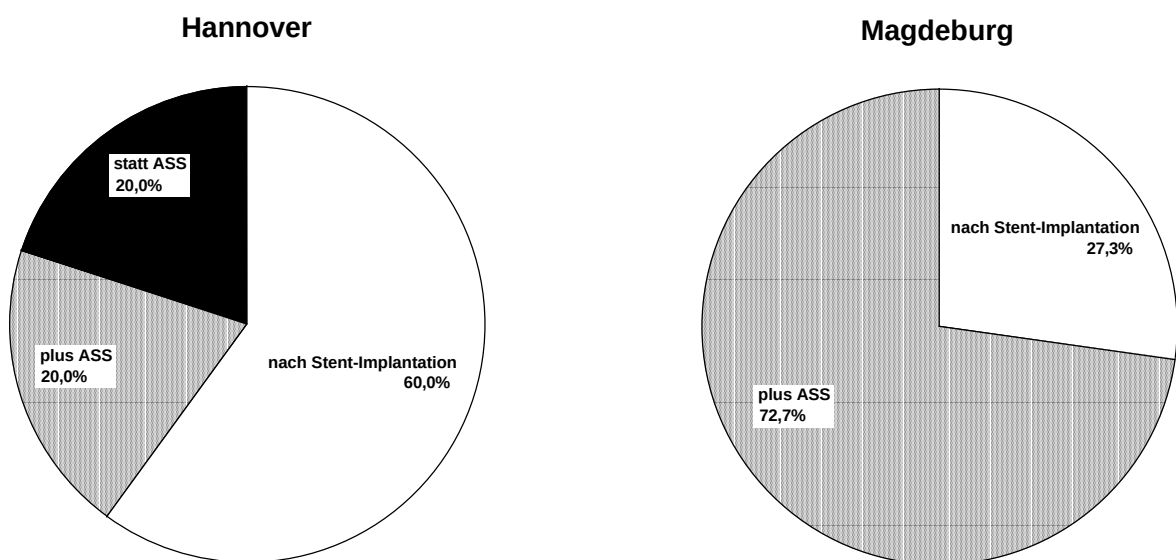


Abb.8: Verordnung von Ticlopidin in der stationären Entlassungsempfehlung in Hannover und Magdeburg: In Kombination mit Acetylsalicylsäure nach Stent-Implantation, sowie bei Patienten ohne Stent als Ersatz für Acetylsalicylsäure (statt ASS) und in Kombination mit Acetylsalicylsäure (plus ASS).

In Magdeburg wurde Acetylsalicylsäure insbesondere durch Phenprocoumon ersetzt (Abbildung 9): Nur knapp ein Zehntel der Verordnungen von Präparaten mit dem Wirkstoff Phenprocoumon erfolgte bei gleichzeitigem Einsatz von Acetylsalicylsäure gegenüber einem guten Drittel in Hannover. Der Ersatz von Acetylsalicylsäure durch Phenprocoumon betraf in Magdeburg zu einem Drittel

Patienten mit der Zweifachdiagnose koronare Herzkrankheit und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, während der Einsatz von Phenprocoumon bei gleichzeitigem Verzicht auf Acetylsalicylsäure in Hannover ausschließlich Patienten mit der alleinigen Diagnose koronare Herzkrankheit betraf.

Der Einsatz von Heparin kam hauptsächlich während der akuten Krankenhausituation zum Tragen; in der ambulanten medikamentösen Versorgung lag er im Durchschnitt unter 10%. Sowohl in der Entlassungsempfehlung als auch in der poststationären ambulanten Behandlung lag die Verordnungsfrequenz von Heparin bei Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt im Vergleich zu allen eingeschlossenen Patienten beiderorts prozentual höher. Die Verschreibungsfrequenz an dieses Patienten-Kollektiv lag hingegen in der prästationären Versorgung in beiden Städten unter der Häufigkeit der Verordnungen dieser Substanzklasse an alle Patienten.

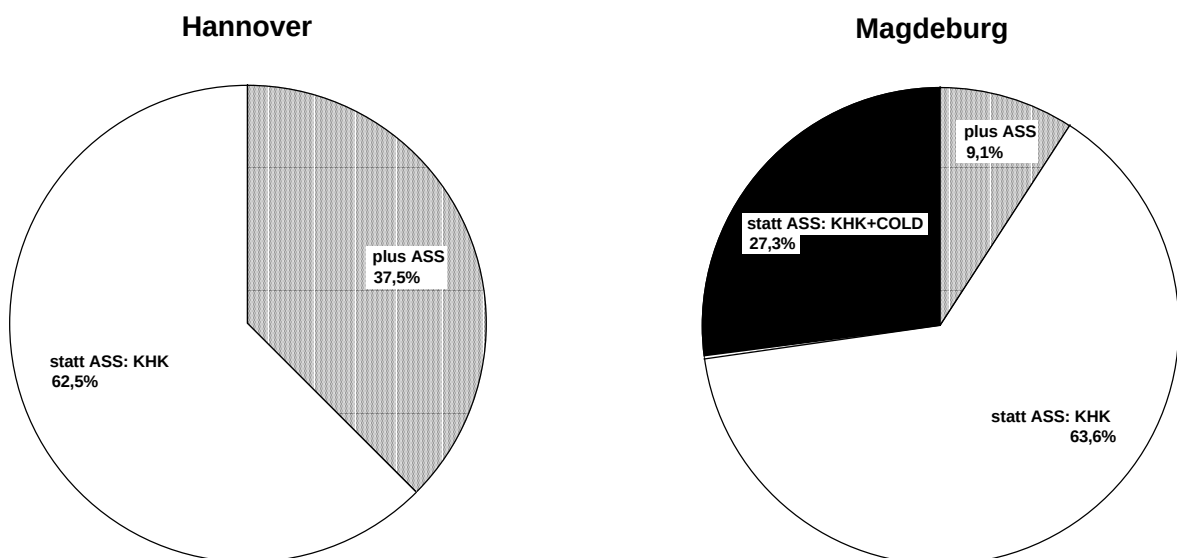


Abb.9: Verordnung von Phenprocoumon in der stationären Entlassungsempfehlung in Hannover und Magdeburg: In Kombination mit Acetylsalicylsäure (plus ASS), sowie als Ersatz für Acetylsalicylsäure bei Patienten mit gleichzeitig bestehender chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (statt ASS: KHK+COLD) und ohne chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (statt ASS: KHK).

Der wesentliche Teil der Verordnungen an Heparin war im stationären Bereich zu finden; fast 80% aller zu diesem Zeitpunkt betrachteten Patienten erhielten ein Heparin-Präparat (Abbildung 10).

Die längsschnittliche Betrachtung der Verordnungshäufigkeit ergab, daß die Zahl der Verordnungen für die Magdeburger Patienten vom Zeitpunkt vor der Krankenhauseinweisung zur Entlassungsempfehlung keine Änderung erfuhr, während für die Hannoverschen Patienten innerhalb dieses Zeitraumes ein – wenn auch geringer – Anstieg zu verzeichnen war. In der poststationären Betreuung ergab sich für beide Städte eine Abnahme der Verordnungen an Heparin, wobei dieser in Hannover stärker ausgeprägt war und die Verordnungsfrequenz zum prästationären Betrachtungszeitpunkt noch unterschritt.

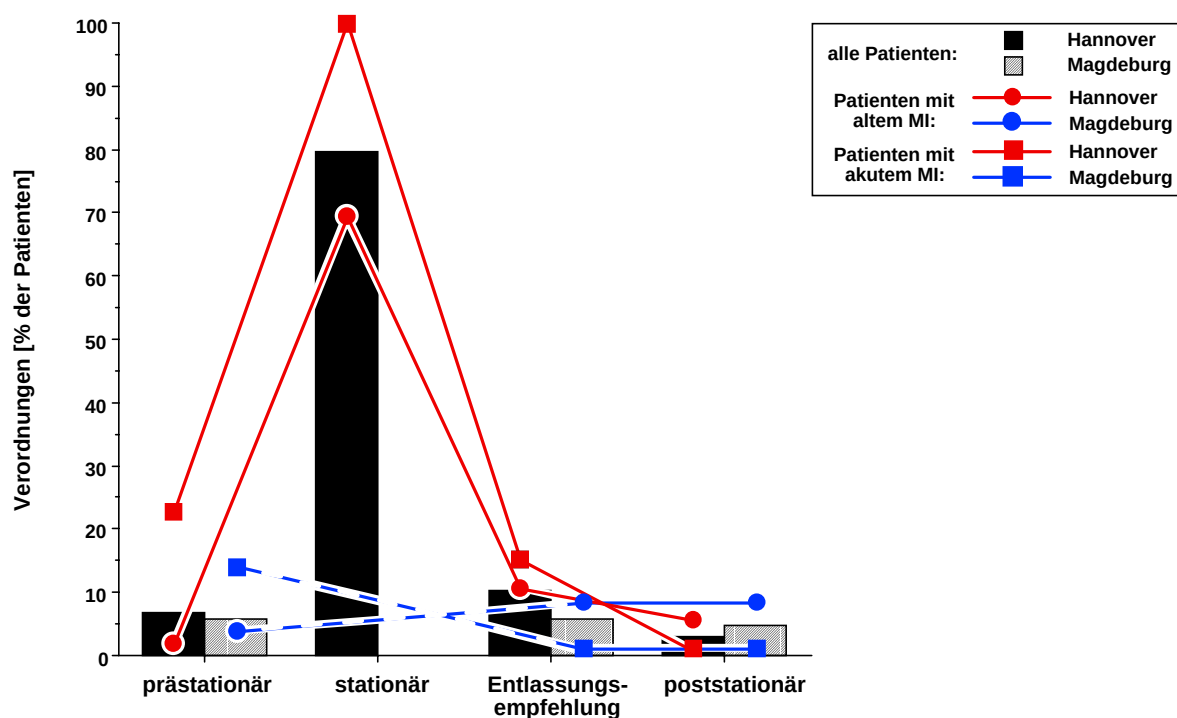


Abb. 10: Verordnungsfrequenz von Heparin für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten, sowie für die Teilkollektive mit altem Myokardinfarkt und mit akutem Myokardinfarkt. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

Auffällig im Vergleich der Verordnungsfrequenz für Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem akutem Myokardinfarkt war folgendes Ergebnis: Sowohl in der Entlassungsempfehlung als auch in der poststationären Versorgung erhielten in Magdeburg Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt häufiger Heparin verordnet als Patienten mit

einem akutem Myokardinfarkt. Dies war für die in Hannover behandelten Patienten in der poststationären Versorgung ebenfalls der Fall; in der Entlassungsempfehlung war bei Patienten mit einem akuten Infarkt Heparin häufiger aufgeführt als bei Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt.

Insgesamt ergab sich prästationär ein deutliches Verordnungsdefizit in der Therapie mit Aggregationshemmern und Antikoagulantien: In beiden Städten waren nur ca. 60% der KHK-Patienten mit mindestens einem Medikament aus dieser Gruppe versorgt. Dieser Anteil stieg durch den stationären Aufenthalt in Magdeburg auf ca. 90%, blieb in Hannover jedoch deutlich unter der 80%-Marke. Die wichtigste Substanz aus dieser Gruppe war Acetylsalicylsäure; sie machte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte zwei Drittel der Verordnungen aus dieser Gruppe aus; in der stationären Therapie wurde sie häufig mit einem Gerinnungshemmer (vorwiegend Heparin) kombiniert (Abbildung 11).

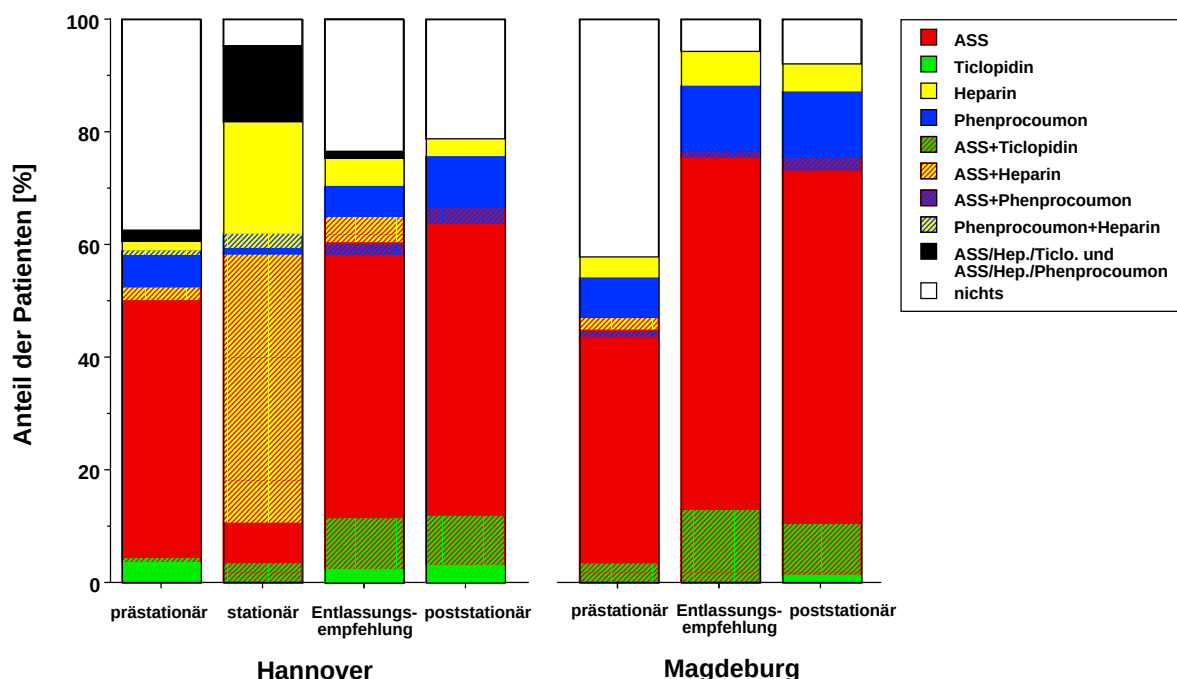


Abb. 11: Verordnungsfrequenz von Acetylsalicylsäure, anderen Aggregationshemmern und Antikoagulantien für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

3.2.2. β -Blocker

Die Analyse der Verordnungshäufigkeit von β -Blockern ergab eine insgesamt sehr niedrige Frequenz der Verschreibungen dieser Substanzgruppe.

Sowohl in Hannover als auch in Magdeburg war von der prästationären Verordnung zur Entlassungsempfehlung ein Anstieg der Verschreibungshäufigkeit zu verzeichnen, wobei dieser in Hannover weniger stark ausfiel als in Magdeburg (Hannover: Anstieg um ca. 9% vs. Magdeburg ca. 15%). Den Hannoverschen Patienten wurde während ihres stationären Aufenthaltes doppelt so häufig ein β -Blocker verordnet wie vor ihrer Einweisung ins Krankenhaus. Auffällig ist, daß hier in der stationären Versorgung bereits eine Abnahme der Verordnungshäufigkeit zur Entlassungsmedikation hin zu verzeichnen war (Abbildung 12).

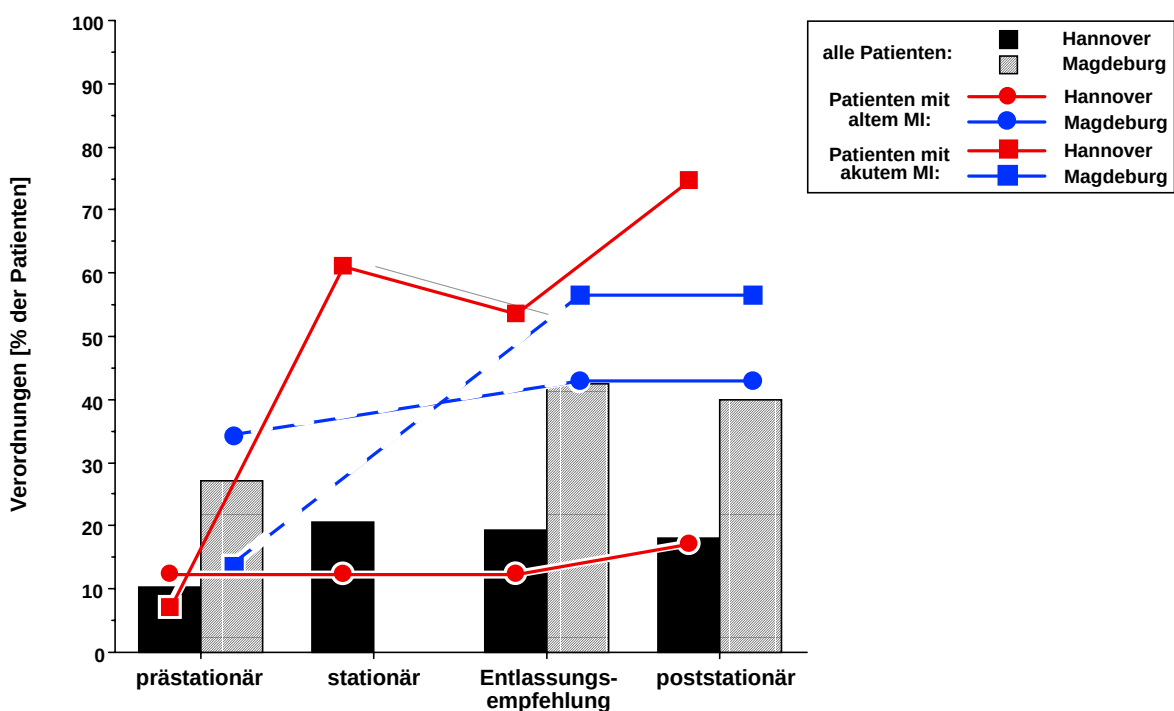


Abb. 12: Verordnungsfrequenz von β -Blockern für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten, sowie für die Teilkollektive mit altem Myokardinfarkt und mit akutem Myokardinfarkt. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

Bei Betrachtung der mit β -Blockern behandelten Patienten, die einen Myokardinfarkt in ihrer Vorgeschichte aufwiesen, zeigte sich das ähnliche Bild einer insgesamt niedrigen Verordnungsfrequenz, wobei für dieses

Patientenkollektiv die Unterschiede zwischen den beiden Krankenhäusern ausgeprägter waren (Abbildung 12): In Magdeburg war die Zahl der mit β -Blockern behandelten Patienten mit bekanntem Myokardinfarkt zu jedem der betrachteten Zeitpunkte höher als die entsprechende Verordnungsfrequenz für alle in Magdeburg behandelten Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Hingegen lag in Hannover die Verordnungsfrequenz bei Patienten mit bekanntem Myokardinfarkt lediglich vor der Krankenhausaufnahme über der für die Gesamtpatientenzahl. In der stationären Versorgung einschließlich Entlassungsempfehlung sowie in der poststationären ambulanten Behandlung wurden β -Blocker gegenüber der Gesamtzahl der zu dem jeweiligen Zeitpunkt betrachteten Patienten um bis zu fünf Prozent seltener verordnet.

Für das betrachtete Kollektiv von Patienten mit altem Myokardinfarkt ergaben sich auch Unterschiede zwischen den beiden Kliniken hinsichtlich des längsschnittlichen Verordnungsverlaufs: In Hannover blieb die Verordnungsfrequenz zu den drei Zeitpunkten „prästationär“, „stationär“ und „Entlassungsempfehlung“ konstant, um anschließend in der poststationären Versorgung geringfügig zuzunehmen. Anders verhielt es sich in Magdeburg, wo von der prästationären Behandlung zur Entlassungsempfehlung ein leichter Anstieg zu verzeichnen war, welcher jedoch durch die ambulante Betreuung nach dem Krankenhausaufenthalt keine Änderung mehr erfuhr.

Auffälligkeiten ergaben sich auch bei der differenzierten Betrachtung der Verordnung von β -Blockern an Patienten, deren aktueller Aufnahmegrund ein akuter Myokardinfarkt gewesen war: Nur jeder zweite Patient, der in Hannover mit der genannten Diagnose entlassen wurde, hatte ein β -Blocker-haltiges Medikament in seiner Entlassungsempfehlung. Der prozentuale Anteil lag in Magdeburg nur geringfügig höher. Während die Magdeburger Hausärzte die Empfehlung aus dem Entlassungsbrief komplett übernahmen, stieg in Hannover die Verordnungsfrequenz durch den Übergang von der stationären in die ambulante Betreuung um mehr als 20% an.

Die zusätzliche Diagnose Herzinsuffizienz, die in den Stadien NYHA III und IV zum Zeitpunkt dieser Untersuchung als absolute Kontraindikation für den Einsatz von β -Blockern eingestuft wurde, führte sowohl in Hannover als auch in Magdeburg zu einer stark verminderten Verordnung dieser Substanzgruppe,

wobei eine ausgeprägtere Vorsicht der Hannoverschen Ärzte zu verzeichnen war. (Zu den Verordnungsfrequenzen bei den einzelnen NYHA-Stadien siehe Tabelle 3.2. im Anhang). Auch bei Patienten mit AV-Überleitungsstörungen wurde in der Regel auf den Einsatz von β -Blockern verzichtet.

Als absolute Kontraindikation wurde eine begleitende chronisch-obstruktive Lungenerkrankung sowohl von den niedergelassenen als auch von den Klinikärzten Hannovers behandelt: Nicht einem einzigen Patienten mit dieser Begleitdiagnose wurde ambulant oder stationär ein β -Blocker-haltiges Präparat verordnet. Weniger streng fiel diese Bewertung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung in Magdeburg aus, wobei aber auch hier sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich zu über 85% von der Verordnung eines β -Blockers Abstand genommen wurde.

Unterschiedlich fiel die Gewichtung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung als Kontraindikation aus: Während in Hannover in mehr als 70% aller Fälle auf die Verordnung eines β -Blockers verzichtet wurde, beinhaltete in Magdeburg jede zweite Entlassungsempfehlung ein β -Blocker-haltiges Präparat, welches von dem weiterbehandelnden niedergelassenen Arzt beibehalten wurde. Auffällig war, daß sowohl in Hannover als auch in Magdeburg kein einziger Patient mit Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankung einen β -Blocker bekam.

Patienten mit der Begleitdiagnose Diabetes mellitus, die als relative Kontraindikation ausgewiesen ist, wurde sowohl von den Klinikärzten als auch von den ambulant behandelnden Ärzten beider Orte in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls kein β -Blocker verordnet. Dabei führte ein Insulin-pflichtiger Diabetes eher zum Verzicht auf den Einsatz eines β -Blockers als ein nicht Insulin-pflichtiger Diabetes. In Hannover ließen sich Tendenzen zur strengeren Beachtung dieser Kontraindikation erkennen.

Wurden nur die Patienten betrachtet, welche weder eine absolute noch eine relative Kontraindikation aufwiesen, so ergab sich folgendes Bild (Abbildung 13 sowie Tabelle 3.2. im Anhang): An Patienten mit einer Kontraindikation gegen die Einnahme von β -Blockern wurde in beiden Städten weniger häufig ein β -Blocker verordnet als an Patienten ohne Kontraindikation. Insbesondere fiel auf, daß die Zunahme der Verordnungen von β -Blockern in Magdeburg nach dem stationären

Aufenthalt nahezu ausschließlich Patienten ohne Kontraindikationen betraf. Auch in Hannover wurden durch die stationär behandelnden Ärzte die Kontraindikationen beachtet: Der hier bereits während des stationären Therapie zu verzeichnende Anstieg der β -Blocker-Verordnungen, der in der Entlassungsempfehlung und in der poststationären Therapie nahezu konstant blieb, betraf ebenfalls nahezu ausschließlich Patienten ohne Kontraindikation.

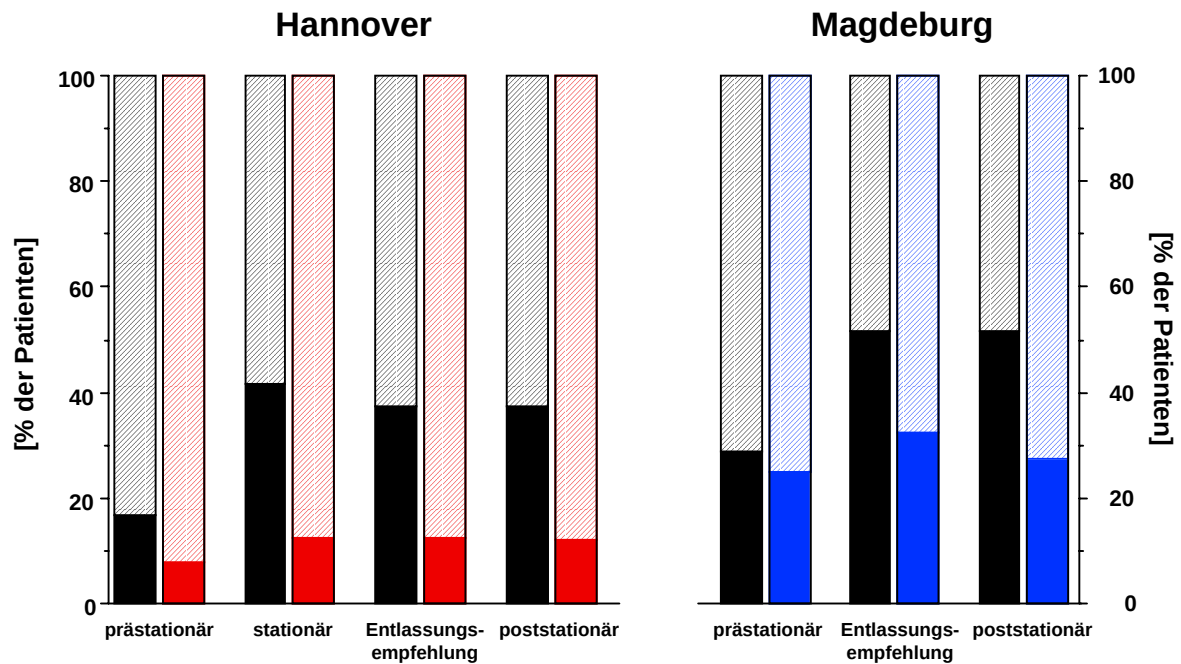


Abb. 13: Längsschnittliche Betrachtung der Verordnungsfrequenz von β -Blockern bei Patienten mit (farbige Säulen) bzw. ohne Kontraindikationen (schwarz-weiße Säulen) gegen die Einnahme von β -Blockern. Gefüllte Säulen: Patienten mit β -Blocker; schraffierte Säulen: Patienten ohne β -Blocker.

3.2.3. Lipidsenker

Bei der insgesamt geringen Zahl an verordneten Lipidsenkern – die durchschnittliche Empfehlungshäufigkeit im Entlassungsbrief lag nur knapp über 30% – zeigten sich große Unterschiede zwischen den beiden Kliniken in der Verordnungsfrequenz bei Entlassung und für die poststationäre ambulante Behandlung: Während die Häufigkeit der Verordnungen an Lipidsenkern vor der Aufnahme ins Krankenhaus in Magdeburg mit ca. 20% nur rund fünf Prozent über der in Hannover lag, erhielt jeder zweite Patient in Magdeburg einen Lipidsenker in

seiner Entlassungsempfehlung. Dies war in Hannover nicht einmal bei jedem sechsten Patienten, der aus der stationären Versorgung entlassen wurde, der Fall (Abbildung 14).

Von der Entlassungsempfehlung der Magdeburger Klinikärzte wich die poststationäre Verordnungsfrequenz der Hausärzte in Magdeburg nur geringfügig ab, wobei jedoch ebenso wie in Hannover insgesamt ein geringfügiger Rückgang zu verzeichnen war.

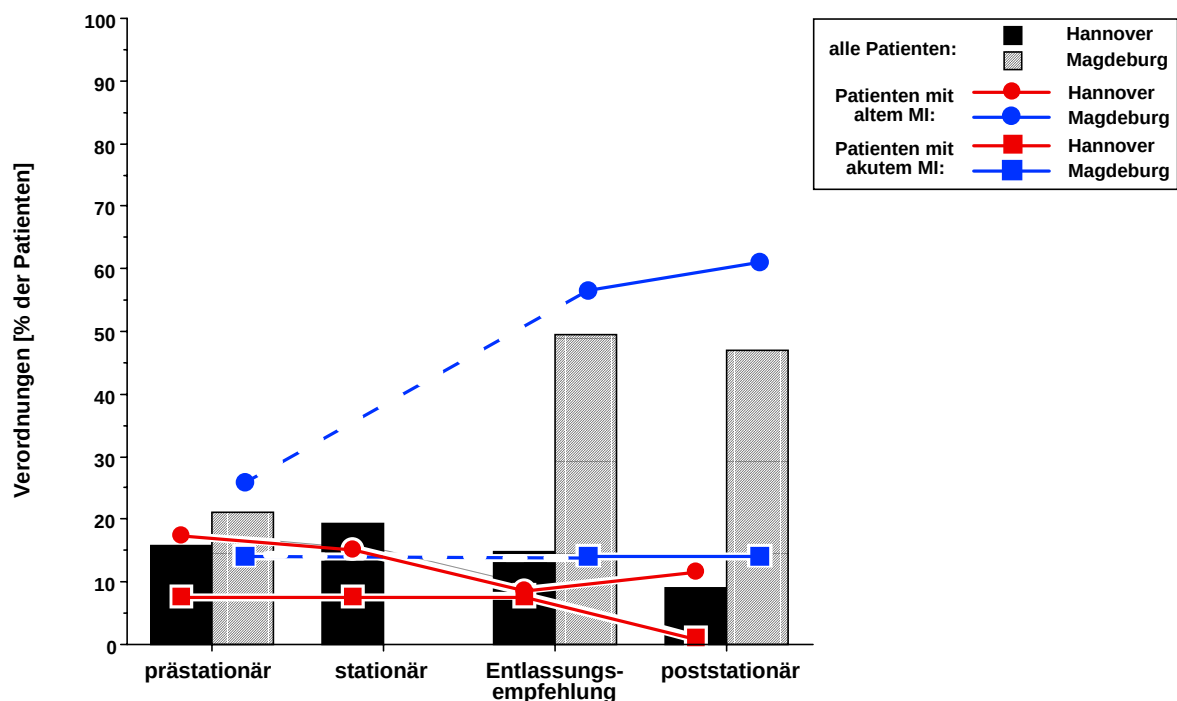


Abb. 14: Verordnungsfrequenz von Lipidsenkern für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten, sowie für die Teilkollektive mit altem Myokardinfarkt und mit akutem Myokardinfarkt. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

Besonders auffällig war der erhebliche Unterschied zwischen den beiden Kliniken in der lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt (Abbildung 14): Während die Häufigkeit der im Entlassungsbrief dieser Patienten empfohlenen Lipidsenker in Hannover fünf Prozent unter der entsprechenden Entlassungsempfehlung aller Hannoverschen Patienten lag, war für dieses Patienten-Kollektiv in Magdeburg eine Mehrverordnung von über fünf Prozent gegenüber dem Gesamtkollektiv der Magdeburger Patienten zu verzeichnen.

Während – wie bereits oben erwähnt – die Zahl der Verordnungen an Lipidsenkern für das jeweilige gesamte Patientengut sowohl in Magdeburg als auch in Hannover von der Entlassungsempfehlung zur poststationären Behandlung rückläufig war, stieg diese bei Patienten mit einem zurückliegendem Myokardinfarkt in beiden Städten an, wobei dieser Anstieg in Magdeburg etwas ausgeprägter war als in Hannover.

Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt erhielten in Magdeburg zu jedem betrachteten Zeitpunkt gleich häufig einen Lipidsenker verordnet. Für die Hannoverschen Patienten blieb das Verordnungsniveau vom prästationären Bereich über die stationäre Versorgung bis zur Entlassungsempfehlung konstant und fiel in der poststationären ambulanten Betreuung stark ab. Über den gesamten Zeitraum hinweg wurde den Hannoverschen Patienten um fast 50% weniger häufig ein lipidsenkendes Präparat verordnet als Patienten in Magdeburg.

Die Klärung der Frage, inwieweit unterschiedlich hohe Anteile an Patienten mit Hypercholesterinämie in Hannover und Magdeburg für das Zustandekommen der beschriebenen Differenzen verantwortlich war, ergab folgendes Bild: Der Anteil der Patienten mit Cholesterinwerten im Normbereich (als normal wurde eine Serum-Gesamtcholesterinkonzentration unter $6,2 \mu\text{mol/l}$ angesehen) war in Hannover und Magdeburg etwa gleich groß und machte jeweils gut die Hälfte der betrachteten Patienten mit koronarer Herzkrankheit aus. Beide Städte unterschieden sich jedoch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Hypercholesterinämie, denen eine lipidsenkende Therapie zuteil wurde (Abbildung 15). So blieben bei Betrachtung des Entlassungsbriefes über 70% der Hannoverschen Patienten mit Hypercholesterinämie ohne Verordnung eines Lipidsenkers, während dies in Magdeburg bei weniger als 40% der entsprechenden Patienten der Fall war. Somit ist gesichert, daß der in Magdeburg vorliegende höhere Anteil mit Lipidsenkern behandelter Patienten nicht auf eine höhere Zahl hypercholesterinämischer Patienten zurückzuführen war, sondern auf eine höhere Behandlungsrate einer bestehenden Hypercholesterinämie.

Von 25 Patienten lagen Meßwerte des Serum-Cholesterins unter der Therapie mit Lipidsenkern vor (hierbei wurden nur Patienten berücksichtigt, die bereits vor der stationären Aufnahme einen Lipidsenker verordnet bekommen hatten). Dies stellte sicher, daß nur Meßwerte unter längerwährender lipidsenkender Therapie

berücksichtigt wurden, auch wenn die beobachtete Fallzahl bei der ohnehin schon geringen Verordnungshäufigkeit von Lipidsenkern hierdurch noch weiter verringert wurde). Von diesen 25 Patienten wiesen sieben Patienten (28%) trotz medikamentöser Lipidsenkung Serum-Cholesterinkonzentrationen über 6,2 mmol/l auf. Nur acht Patienten erreichten unter der Therapie Gesamt-Cholesterinkonzentrationen unter 5,2 mmol/l (32%), und zehn Patienten (40%) lagen zwischen diesen beiden Grenzkonzentrationen.

Keine der im Abschnitt „Methodik“ aufgeführten Kontraindikationen für die Verordnung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern war bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten nachzuweisen. Für die Fibrate traf die Kontraindikation „Niereninsuffizienz“ (definiert als Vorhandensein einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min) auf zwei Patienten, denen prästationär ein Fibrat verordnet wurde, zu. Bei einem dieser Patienten wurde das Fibrat während der stationären Therapie abgesetzt, bei dem zweiten Patienten wurde es beibehalten. Weitere Kontraindikationen wurden für diese Substanzgruppe nicht beobachtet. Auch bei den mit Gallensäurebindern behandelten Patienten lagen keine Kontraindikationen vor. Auf eine tabellarische Auflistung wurde aus diesem Grunde verzichtet.

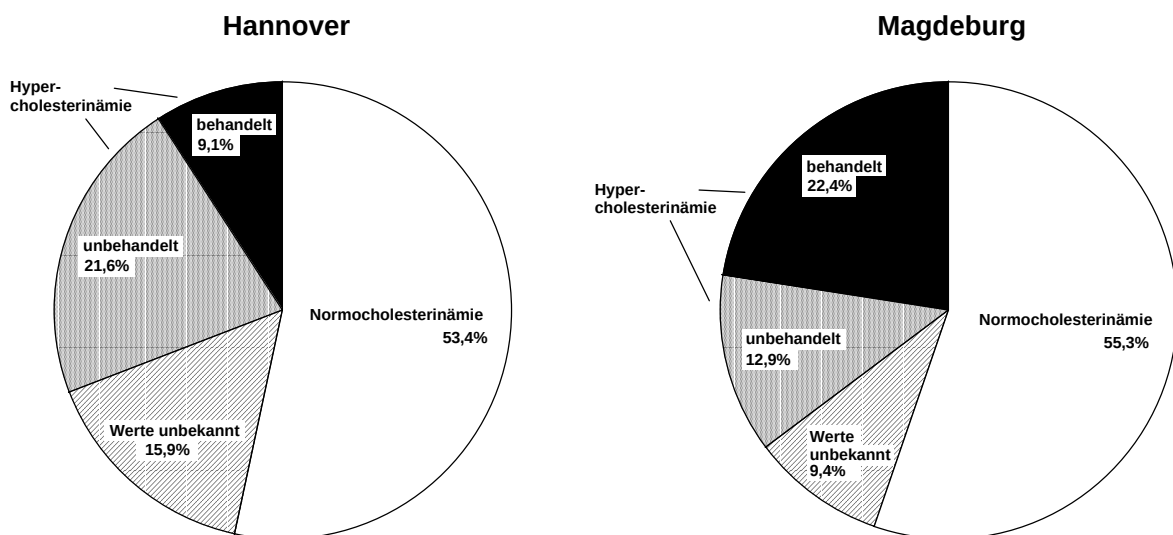


Abb. 15: Häufigkeit einer Normocholesterinämie bzw. Hypercholesterinämie im Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten. Unterschieden wurde zwischen einer pharmakotherapeutisch behandelten oder unbehandelten Hypercholesterinämie. Bei einem Teil der Patienten blieben die Cholesterinwerte unbekannt.

3.2.4. ACE-Hemmer

Für die Substanzgruppe der ACE-Hemmer ergab sich im Vergleich zu den anderen für die medikamentöse Behandlung der koronaren Herzkrankheit relevanten Arzneimittelgruppen eine hohe Verordnungsfrequenz. Diese lag für beide Städte in der Entlassungsempfehlung um etwa 20% höher als in der prästationären Versorgung, wobei die Unterschiede zwischen beiden Städten zu beiden Betrachtungszeitpunkten auffällig gering waren (Abbildung 16). Hingegen unterschieden sich die Hausärzte beider Städte hinsichtlich der Häufigkeit ihrer Verschreibungen an ACE-Hemmern in der poststationären Behandlung: Während in Magdeburg zu diesem Zeitpunkt weniger ACE-Hemmer verordnet wurden als im Entlassungsbrief empfohlen, nahm in Hannover die Verordnungsfrequenz von der Entlassungsempfehlung zur poststationären Betreuung zu.

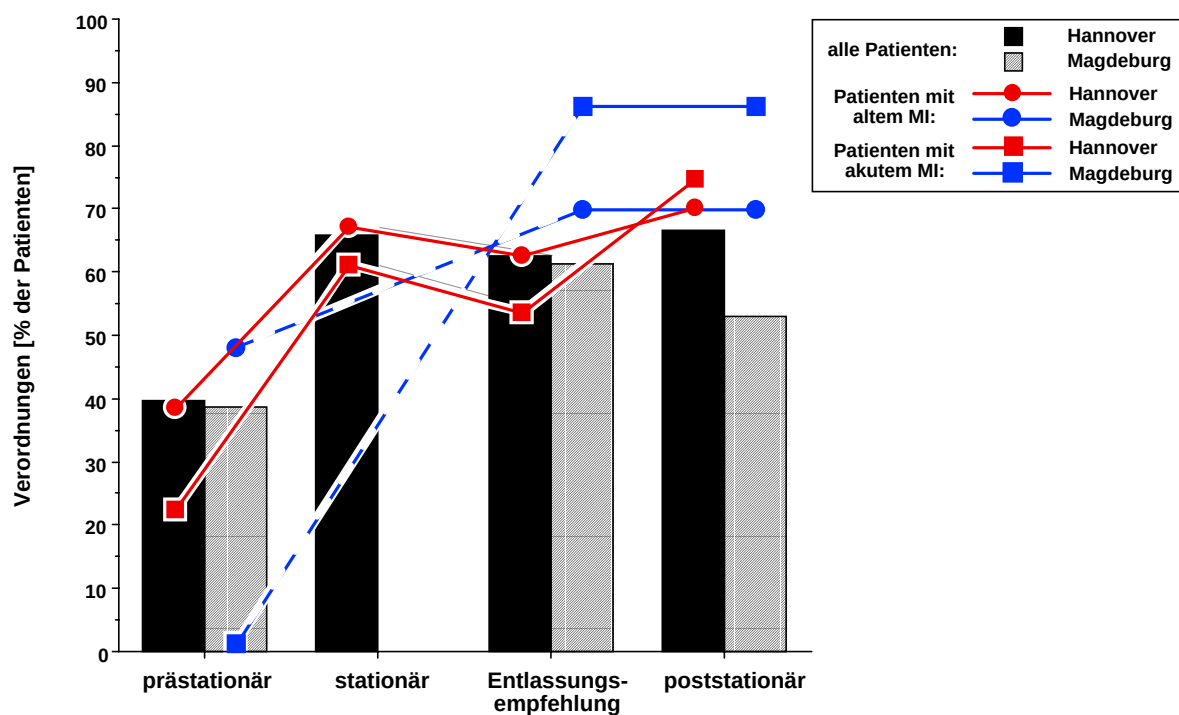


Abb. 16: Verordnungsfrequenz von ACE-Hemmern für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten, sowie für die Teilkollektive mit altem Myokardinfarkt und mit akutem Myokardinfarkt. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

Die Zahl der ACE-Hemmer-Verschreibungen an Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt lag in Magdeburg zu jedem der betrachteten Zeitpunkte über der jeweiligen Verordnungsfrequenz für alle in diesem Klinikum behandelten Patienten. Dies war in Hannover ebenfalls für alle Zeitpunkte außer der prästationären Versorgung der Fall (Abbildung 16). Für die Entwicklung der Verordnungshäufigkeit nach der Entlassung aus dem Krankenhaus vollzog sich in Hannover ein Anstieg der Zahl verordneter ACE-Hemmer, während hier in Magdeburg keine Änderung zu verzeichnen war. Während die Zahl der Verordnungen für die genannte Patienten-Subgruppe vor der Krankenhausaufnahme und in der Entlassungsempfehlung in Magdeburg deutlich höher als in Hannover lag, unterschieden sich die beiden Städte hinsichtlich der Häufigkeit der Verordnungen an ACE-Hemmern in der poststationären Versorgung fast nicht voneinander.

Die Diagnose akuter Myokardinfarkt führte in Magdeburg zu einem Anstieg der Verordnungsfrequenz für ACE-Hemmer in der Entlassungsempfehlung auf über 85% und lag damit entschieden höher als im Mittel aller Magdeburger Patienten zu dem entsprechenden Zeitpunkt. Die Häufigkeit änderte sich auch nach der Entlassung aus der stationären Betreuung nicht. Die Zahl der den Hannoverschen Patienten bei ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus empfohlenen ACE-Hemmer betrug gegenüber den Magdeburger Patienten weniger als zwei Drittel. Auch lag sie weit unter der Zahl der ACE-Hemmer-Verordnungen an die Gesamtheit der Hannoveraner Patienten. Im poststationären Bereich war dann ein erneuter Anstieg um mehr als 20% zu verzeichnen (Abbildung 16).

Während sich die Verordnung von ACE-Hemmern zum Zeitpunkt der Entlassungsempfehlung und in der poststationären Betreuung in Hannover auf Produkte mit den Wirkstoffen Captopril, Enalapril und Ramipril beschränkte, wurden in Magdeburg zusätzlich Medikamente mit den Wirkstoffen Benazepril, Fosinopril, Lisinopril und Quinapril verordnet.

Die Ermittlung der Tagesgesamtdosen der beiden am häufigsten verordneten ACE-Hemmer Captopril und Enalapril ergab folgendes Ergebnis:

Insgesamt erhielten 50 Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Captopril-haltiges Medikament in ihrer Entlassungsempfehlung. Dabei betrug die durchschnittlich pro Patient und Tag verordnete Dosis $50,0 \pm 5,7$ mg. In der poststationären Betreuung war Captopril Bestandteil der Medikation von insgesamt 48 Patienten. Hier lag die Tagesgesamtdosis bei durchschnittlich $50,7 \pm 5,9$ mg. Ein Enalapril-haltiges Medikament war in der Entlassungsempfehlung von insgesamt 13 Patienten enthalten; die durchschnittliche Tagesgesamtdosis lag bei $5,0 \pm 0,8$ mg. Poststationär wurden 12 Patienten mit dem Wirkstoff Enalapril behandelt, wobei hier die pro Patient und Tag verordnete Dosis bei durchschnittlich $6,7 \pm 1,4$ mg lag.

Tabelle 4: Tagesdosierungen von Captopril und Enalapril in der stationären Entlassungsempfehlung und in der poststationären Therapie in Hannover und Magdeburg

ACE-Hemmer	Tagesdosierung [mg]	
	Entlassungsempfehlung	poststationär
<u>Captopril</u>		
gesamt	$50,0 \pm 5,7$ (50)	$50,7 \pm 5,9$ (48)
Hannover	$25,5 \pm 7,0$ (13)	$26,0 \pm 7,5$ (12)
Magdeburg	$58,6 \pm 6,7$ (37)	$58,9 \pm 6,9$ (36)
<u>Enalapril</u>		
gesamt	$6,5 \pm 0,8$ (13)	$6,7 \pm 1,4$ (12)
Hannover	$5,4 \pm 0,9$ (7)	$6,6 \pm 1,9$ (8)
Magdeburg	$7,9 \pm 1,4$ (6)	$6,9 \pm 1,9$ (4)

Für beide betrachteten Wirkstoffe ergab sich somit eine Zunahme der durchschnittlichen Tagesgesamtdosis von der Entlassungsempfehlung zur nachstationären Betreuung (Tabelle 4). Eine Einzelfallbetrachtung ergab jedoch, daß sich die Dosiserhöhungen auf insgesamt vier Patienten beschränkten, wobei dies drei Hannoversche und einen Magdeburger Patienten betraf. Eine Erniedrigung der Dosis wurde in zwei Fällen vorgenommen, welche jeweils Patienten aus dem Magdeburger Klinikum betrafen.

Das Bestehen von Kontraindikationen gegen die Einnahme von ACE-Hemmern führte weder in Hannover noch in Magdeburg zu einer deutlichen Reduktion der Verschreibungshäufigkeit dieser Substanzgruppe (Abbildung 17 sowie Tabelle 3.3. im Anhang). Auch der Verordnungsanstieg im Rahmen der stationären Behandlung war sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Kontraindikationen zu verzeichnen.

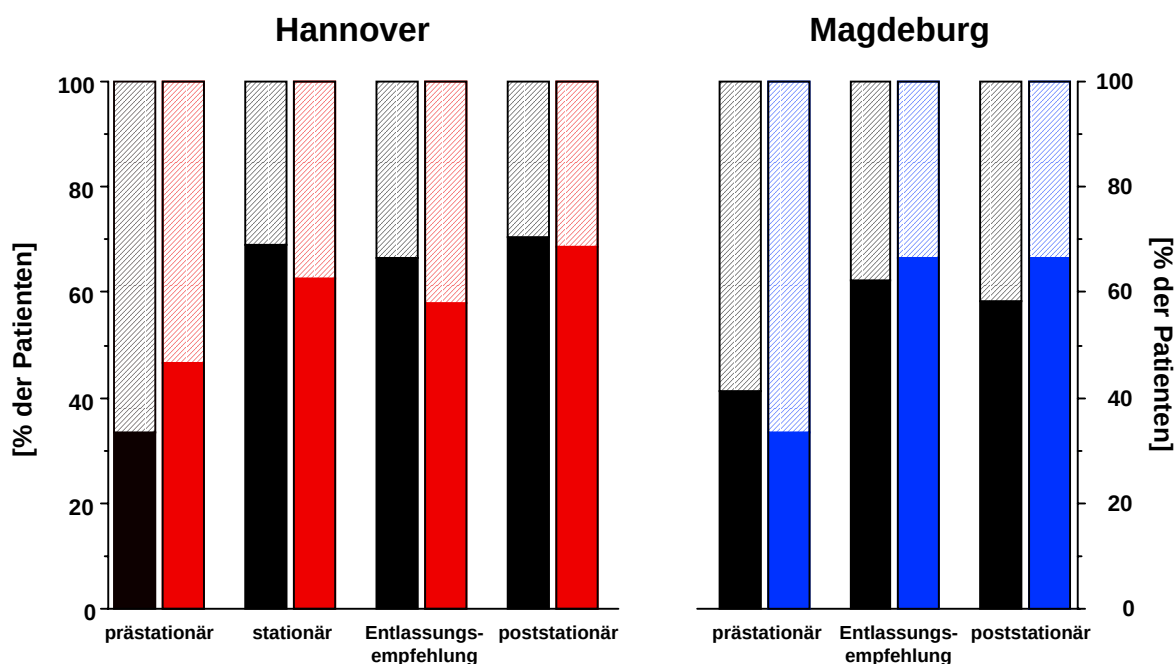


Abb. 17: Längsschnittliche Betrachtung der Verordnungsfrequenz von ACE-Hemmern bei Patienten mit (farbige Säulen) bzw. ohne Kontraindikationen (schwarz-weiße Säulen) gegen die Einnahme von ACE-Hemmern. Gefüllte Säulen: Patienten mit ACE-Hemmer; schraffierte Säulen: Patienten ohne ACE-Hemmer.

3.2.5. NO-Donatoren

NO-Donatoren zeichneten sich insgesamt durch eine sehr hohe Verordnungsfrequenz aus. In der prästationären Versorgung wurden sowohl die Hannoverschen als auch die Magdeburger Patienten zu über 60% mit einem Medikament aus der Gruppe der NO-Donatoren behandelt. Während sich hier nur marginale Unterschiede zwischen den beiden Städten zeigten, war die Differenz

zum Zeitpunkt der Entlassungsempfehlung erheblich (Abbildung 18): Die Zahl der NO-Donatoren, mit denen Patienten in Hannover aus der stationären Versorgung entlassen wurden, lag über 10% höher als zum gleichen Zeitpunkt in Magdeburg und stieg in der nachstationären ambulanten Versorgung noch weiter an, während sie in Magdeburg nahezu unverändert blieb.

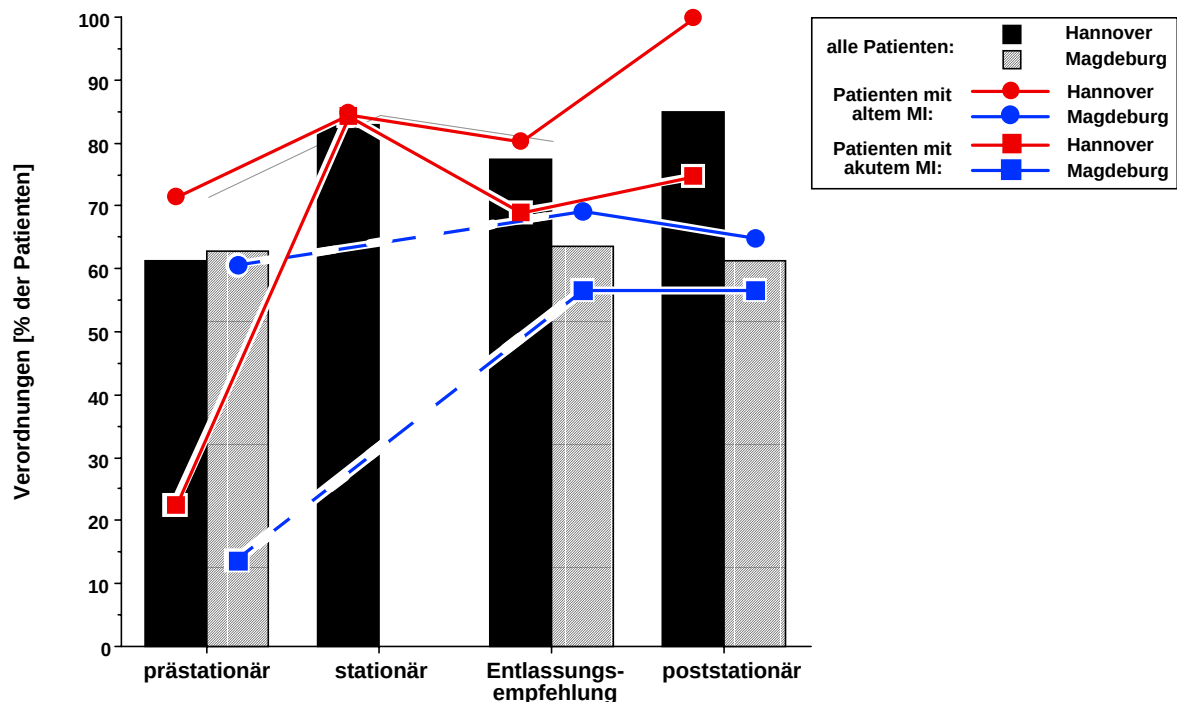


Abb. 18: Verordnungsfrequenz von NO-Donatoren für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten, sowie für die Teilkollektive mit altem Myokardinfarkt und mit akutem Myokardinfarkt. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

Die Verordnung von NO-Donatoren an Patienten mit einem bereits erlittenem Myokardinfarkt zeichnete sich dadurch aus, daß sie in Hannover zu jedem und in Magdeburg zu fast jedem Betrachtungszeitpunkt die mittlere Häufigkeit der Verschreibungen an die Gesamtheit der KHK-Patienten des jeweiligen Ortes überschritt (Abbildung 18). Lediglich in der prästationären Betreuung Magdeburger Patienten lag die Verordnungshäufigkeit für dieses Patientenkollektiv geringfügig unter der Verordnungshäufigkeit für alle Magdeburger Patienten. Die Zahlen zwischen Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt und dem gesamten Patientengut differierten am stärksten in der ambulanten Versorgung der Hannoverschen Patienten, und zwar sowohl prä- als auch poststationär.

Auffällig ist, daß sich die Verordnungsfrequenzen nach Entlassung der Patienten mit bekanntem Myokardinfarkt beiderorts parallel zu den Zahlen verordneter NO-Donatoren an alle Patienten des jeweiligen Ortes entwickelten, also für beide betrachteten Patienten-Gruppen in Hannover ein starker Anstieg der Verordnungszahlen bzw. in Magdeburg eine Abnahme der Verordnungsfrequenz zu beobachten war.

Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt erhielten zum Zeitpunkt der Entlassungsempfehlung und drei Monate nach der Krankenhausentlassung in beiden Orten entschieden weniger NO-Donatoren als die Gesamtheit der Patienten zu dem entsprechenden Betrachtungszeitpunkt (Abbildung 18).

Fast kein Unterschied in der Zahl verordneter Medikamente für die einzelnen Patienten-Subgruppen lag während des stationären Aufenthaltes der Hannoverschen Patienten vor.

Die Kontraindikationen gegen die Verordnung von NO-Donatoren umfassen im wesentlichen hypotone Blutdrucksituationen, die bei keinem der Patienten, denen eine Substanz aus dieser Gruppe verordnet wurde, vorlagen.

3.2.6. Calcium-Kanalblocker

Diese Substanzgruppe zeichnete sich gegenüber den anderen Substanzgruppen in erster Linie dadurch aus, daß für die Entlassungsempfehlung gegenüber der prästationären Versorgung kein Anstieg der Verordnungsfrequenz zu verzeichnen war.

In Hannover erhielten knapp 40% der Patienten zu beiden Zeitpunkten einen Calcium-Kanalblocker, wobei während des stationären Aufenthaltes jeder zweite Patient ein Medikament aus der Gruppe der Calcium-Kanalblocker in seiner Medikation aufwies. In der poststationären Versorgung nahm die Zahl der Verordnungen in beiden Orten noch einmal ab (Abbildung 19).

Insgesamt lag die Verordnungsfrequenz in Hannover zu jedem betrachteten Zeitpunkt um mehr als 15% höher als in Magdeburg. Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte erhielten in Hannover prästationär nahezu genauso häufig einen Calcium-Kanalblocker wie die Gesamtheit der vor

Einweisung betrachteten Patienten (Abbildung 19). Dagegen wurde Patienten mit einem zurückliegenden Myokardinfarkt in Magdeburg deutlich seltener ein Calcium-Kanalblocker verordnet als allen hier betrachteten Patienten.

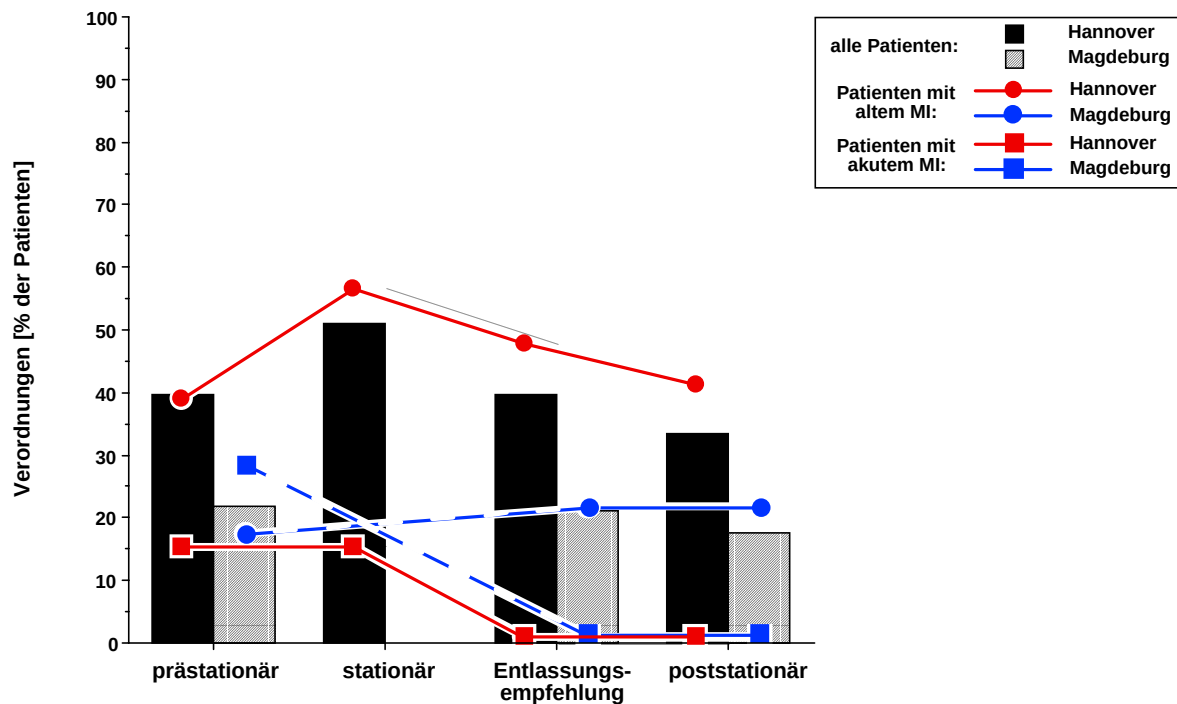


Abb. 19: Verordnungsfrequenz von Calcium-Kanalblockern für das Gesamtkollektiv der Hannoverschen bzw. Magdeburger KHK-Patienten, sowie für die Teilkollektive mit altem Myokardinfarkt und mit akutem Myokardinfarkt. Für Magdeburg lagen keine Zahlen zur stationären Arzneimitteltherapie vor.

Sowohl in Hannover als auch in Magdeburg war für Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine Abnahme der Verordnungsfrequenz von der prästationären Medikation zur Entlassungsempfehlung zu verzeichnen, wobei diese in Magdeburg ausgeprägter war als in Hannover (Abbildung 19). Weder in Magdeburg noch in Hannover erhielten Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt einen Calcium-Kanalblocker in ihrer Entlassungsempfehlung. Dies änderte sich auch in der ambulanten Betreuung nach der Krankenhausentlassung nicht.

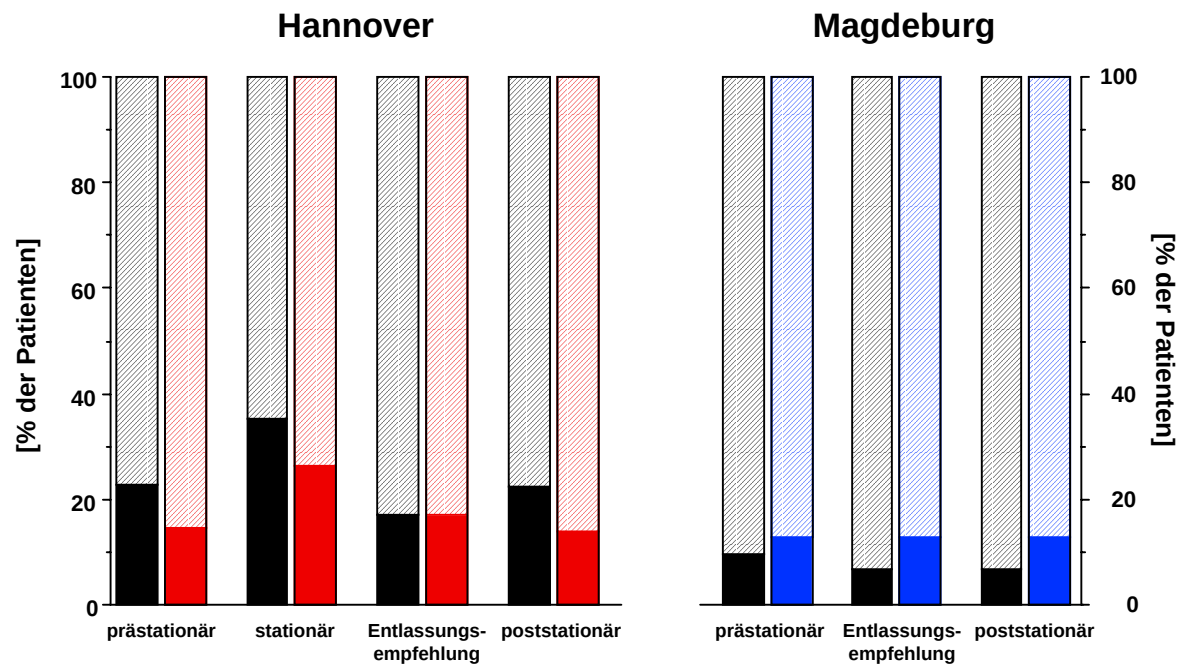
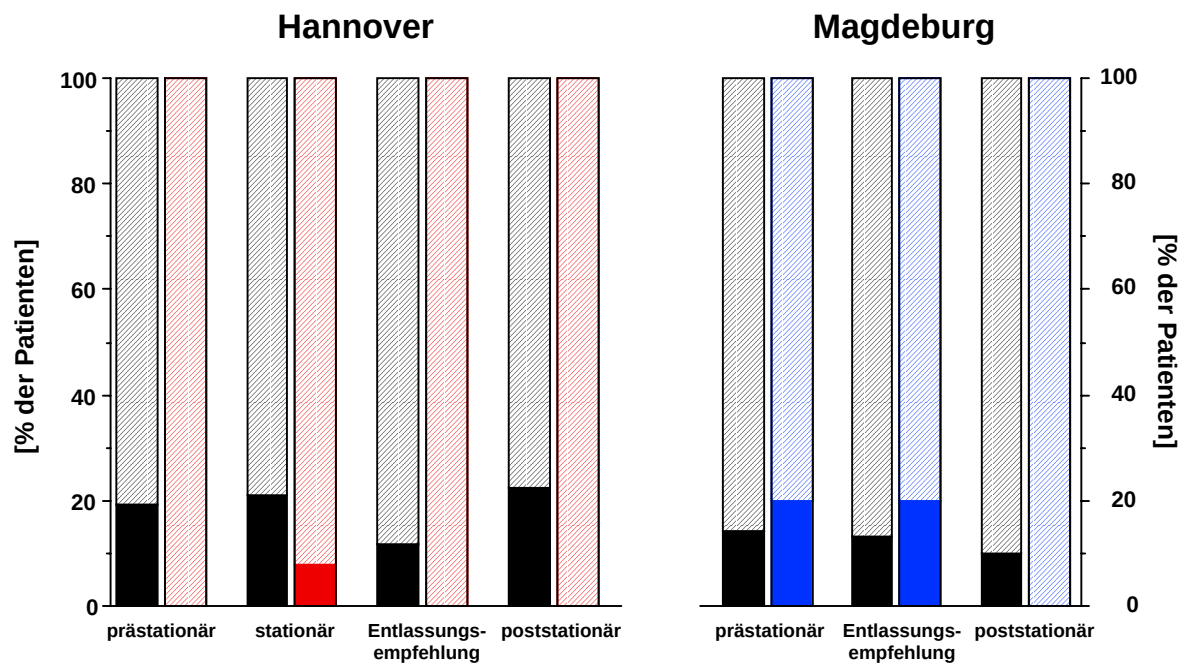
A: Verapamil**B: Nifedipin**

Abb. 20: Längsschnittliche Betrachtung der Verordnungsfrequenz von Calcium-Kanalblockern vom Verapamil-Typ (A) und vom Nifedipin-Typ (B) bei Patienten mit (farbige Säulen) bzw. ohne Kontraindikationen (schwarz-weiße Säulen) gegen die des entsprechenden Calcium-Kanalblockers. Gefüllte Säulen: Patienten mit Calcium-Kanalblocker; schraffierte Säulen: Patienten ohne Calcium-Kanalblocker.

Das Bestehen von Kontraindikationen gegen die Verordnung von Verapamil oder Nifedipin wurde beim Verschreiben dieser beiden Calcium-Kanalblocker unterschiedlich gewichtet: Während für Verapamil (Abbildung 20A) das Vorhandensein von Kontraindikationen weder in Hannover noch in Magdeburg zu einer signifikanten Reduktion der Verordnungshäufigkeit führte, wurden Kontraindikationen gegen die Einnahme von Nifedipin offenbar wesentlich ernster genommen. Die Verordnungsfrequenz dieses Calcium-Kanalblockers war bei Patienten mit Kontraindikationen in Hannover im ambulanten Bereich gleich Null und auch im stationären Bereich wesentlich niedriger als für Patienten ohne Kontraindikationen, und in Magdeburg wurde nach Ende der stationären Therapie Nifedipin bei allen Patienten mit Kontraindikationen abgesetzt (Abbildung 20B).

3.3. Analyse der Änderungsgründe

3.3.1. Medikationsänderungen an den Schnittstellen im längsschnittlichen Verlauf

1.605 einzelne Medikamente gingen in die Betrachtung der Medikationsänderungen an den Schnittstellen ein.

259 Medikamente blieben während des längsschnittlichen Verlaufs von der prästationären Medikation über die stationäre Therapie bis zur Entlassungsempfehlung des Stationsarztes unverändert (Kategorie A). 301 Medikamente, die in der prästationären Medikation enthalten waren, wurden im Krankenhaus abgesetzt (Kategorie B). 579 Medikamente wurden während des stationären Aufenthaltes angesetzt und auch wieder abgesetzt (Kategorie C; hier entfallen daher auf jedes Medikament zwei Änderungsgründe, nämlich jeweils einer für das Ansetzen und einer für das Absetzen; Tabelle 5). 460 Medikamente wurden im Krankenhaus angesetzt und in die Entlassungsempfehlung übernommen (Kategorie D); sechs Medikamente wurden erstmals in der Entlassungsempfehlung angesetzt (Kategorie E). Die Änderungsgründe sind im einzelnen in Tabelle 3.6. im Anhang aufgeführt.

Tabelle 5: Anzahl der Änderungen der Medikation und ihrer Gründe im Verlauf des stationären Aufenthalts

Kategorie	Anzahl der Medikamente	Anzahl der Änderungsgründe
A	259	–
B	301	301
C	579	Absetzen: 579 Ansetzen: 579
D	460	460
E	6	6
Gesamt	1605	1925

3.3.1.1. Kategorie A

Von den 259 Medikamenten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg unverändert blieben, betraf der größte Anteil NO-Donatoren (17,0%), gefolgt von Acetylsalicylsäure (12,4%). ACE-Hemmer machten 8,1%, Calcium-Kanalblocker 5,0%, β -Blocker 2,3% und Lipidsenker 1,5% der unverändert verordneten Medikamente aus. Andere Substanzgruppen, die hier einen nennenswerten Anteil hatten, waren Antidiabetika (6,6%), Furosemid (4,3%), β -Acetyldigoxin (3,9%) und Theophyllin (3,9%). Alle anderen Substanzen machten jeweils weniger als 2% aus und wurden deshalb nicht gesondert aufgeführt (siehe Tabelle 3.7. im Anhang).

3.3.1.2. Kategorie B

Der Hauptgrund, warum Medikamente abgesetzt wurden, mit denen der Patient in das Krankenhaus eingewiesen worden war, lag darin, daß ihr Einsatz vom Krankenhaus-Arzt für nicht mehr erforderlich erachtet wurde. Rund ein Fünftel (19,9%) aller Gründe für das Absetzen fielen in diese Gruppe (Abbildung 21).

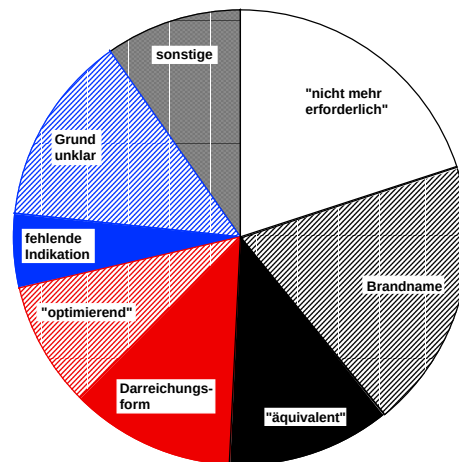


Abb. 21: Gründe für während des stationären Aufenthaltes vorgenommene Änderungen der Medikation, mit welcher der Patient ins Krankenhaus aufgenommen worden war (Kategorie B).

Die Begründung, daß eine Indikation für die weitere Gabe eines Medikamentes prinzipiell fehlte bzw. nicht eindeutig ersichtlich sei, wurde in 5,3% aller Gründe angeführt. Da hier Überschneidungen zwischen den Argumenten „nicht mehr erforderlich“ und „nicht indiziert“ denkbar sind, kann zusammengefaßt werden, daß rund ein Viertel aller Medikamente abgesetzt wurde, weil deren Notwendigkeit nicht oder nicht mehr gesehen wurde.

Die Umstellung auf ein Wirkstoff-gleiches Präparat anderen Herstellers – im folgenden als „Brandname“-Wechsel bezeichnet – war Ursache für weitere 19,3% aller Wechsel. Auffällig innerhalb dieser Gruppe ist die häufige Nennung Captopril-haltiger Präparate, mit über 33,3% häufigster Vertreter der unter dem Gesichtspunkt „Brandname“ gewechselten Präparate.

Ein Wechsel auf Präparate, die als „äquivalent“ in ihrer Wirkung angesehen wurden, fand in 11,6% aller Fälle statt. Betroffen waren dabei zu 20% Nitro-Präparate.

Eine Intensivierung bzw. Optimierung der Therapie wurde in 20,6% der Absetzungen als Grund angegeben. Davon entfielen 11,6% auf Wechsel der Darreichungsform, bei denen die Substanz beibehalten wurde. In der Regel wurde hier eine orale zugunsten einer parenteralen Darreichungsform abgesetzt (vgl.

3.3.1.3.). Nitro-Präparate machten den größten Anteil der aus diesem Grund abgesetzten Medikamente aus (34,3%).

Neun Prozent der Wechselgründe entfielen auf Absetzungen einer Arzneisubstanz zugunsten einer anderen Substanz, mit der eine Optimierung bzw. Intensivierung der Therapie möglich war. Diese Gruppe bildet ein recht heterogenes Gemisch; ein typischer Wechsel war derjenige von Ranitidin zu Omeprazol (16,7).

Für 13,6% der Medikamenten-Absetzungen konnte der Grund nicht mit Gewißheit angegeben werden. Hier war eine Auskunft über die Änderung der Medikation in der Regel deshalb nicht zu bekommen, weil der für die Medikation verantwortliche Arzt nicht befragt werden konnte. Unklare Gründe dieser Art traten weder für das An- noch für das Absetzen von Medikamenten zu irgendeinem anderen Zeitpunkt so häufig auf (13,6% hier versus 0,5% bzw. 1,4% beim An- bzw. Absetzen und 0,7% beim Neu-Ansetzen im Krankenhaus).

Nur selten erfolgte das Absetzen eines Medikamentes aufgrund einer befürchteten oder tatsächlich aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkung (3,0%) oder aufgrund einer bestehenden Kontraindikation (1,7%).

3.3.1.3. *Kategorie C*

Ansetzen von Medikamenten

Über die Hälfte aller im Krankenhaus neu angesetzten Medikamente, welche auch im Krankenhaus wieder abgesetzt wurden, wurden aufgrund einer vom behandelnden Arzt neu gesehenen Indikation verordnet (52,2%; Abbildung 22). Dabei fielen Medikationen zum Zwecke einer Prophylaxe möglicher Komplikationen ebenso in diese Gruppe wie Zusatzmedikationen vor Eingriffen bzw. Diagnostik sowie die erstmalige Verordnung von Medikamenten bei neu gestellter Indikation. An der Spitze standen hier Heparin-Präparate, die – zu gleichen Teilen als Präparate zur subkutanen Anwendung sowie zur intravenösen Verabreichung via Perfusor – insgesamt ein Fünftel (19,9%) aller als „indiziert“ angesehenen Arzneimittel ausmachten. Es folgten mit 11,3% die Verordnung von Antibiotika sowie der Einsatz von Kalium-Präparaten in 10,6% der Fälle.

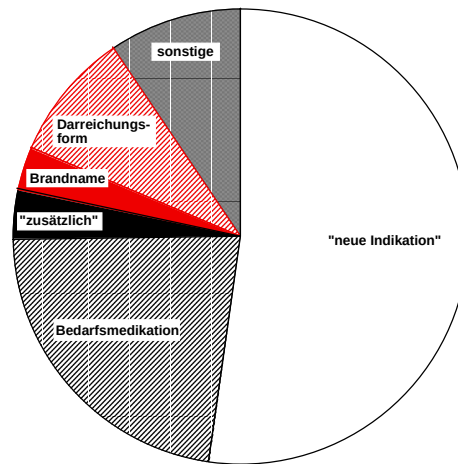


Abb. 22: Gründe für das Ansetzen von Medikamenten während des stationären Aufenthaltes, die nicht in die Entlassungsempfehlung übernommen wurden (Kategorie C/Ansetzen).

Die Begründung „Bedarfsmedikation“ wurde in 22,6% der Ansetzungen genannt. Stärkste Vertreter waren hier die Wirkstoffe Oxazepam und Paracetamol (jeweils 11,5%) sowie Lactulose (8,4%) und Metoclopramid (7,6%). Da Überschneidungen mit den aus Gründen einer „neu gesehenen Indikation“ angesetzten Präparate bestehen können, soll erwähnt werden, daß beide Gründe zusammengefaßt nahezu 75% aller Gründe für das Ansetzen der im Krankenhaus auch wieder abgesetzten bzw. umgesetzten Medikamente ausmachen.

Eine Einflußnahme auf die Intensität der medikamentösen Behandlung war mit 12,8% der Ansetzungen gewollt, sei es durch einen Wechsel der Darreichungsform (9,3%) oder aber durch die zusätzliche Gabe eines weiteren Medikamentes (3,5%). Die Umstellung von ASS auf Heparin s.c. war mit 38,9% dieser Fälle der häufigste Wechsel in dieser Kategorie, gefolgt von dem Wechsel von GTN-Spray auf GTN-Perfusor. Der zusätzliche Einsatz eines GTN-Perfusors zu einem bereits verordneten Nitro-Präparat machte 15% der Medikamenten-Ansetzungen aus, die mit dem Bestreben einer Wirkungsverstärkung erfolgten. „Brandname“-Wechsel während des stationären Aufenthaltes waren von untergeordneter Bedeutung; in nur 3,1% aller Fälle wurde aus diesem Grund ein bereits zuvor verordnetes Medikament umgestellt. Auffällig ist hier allerdings, daß

der ACE-Hemmer Captopril mit 33,3% wiederum überproportional häufig an den Brandname-Wechseln beteiligt war.

Innerhalb der Medikamenten-Wechsel, bei denen auf ein als „äquivalent“ eingeschätztes Präparat gewechselt wurde (2,6%), waren keine Trends zu bestimmten Substanzen zu erkennen.

Absetzen von Medikamenten

Das Absetzen von Medikamenten, die während des Krankenhaus-Aufenthaltes angesetzt worden waren, erfolgte zu fast 70% mit der Begründung, sie seien nicht mehr erforderlich (68,4%; Abbildung 23). Etwa ein Drittel dieser Medikamente war im Krankenhaus als Bedarfsmedikation angesetzt worden, ein weiterer Großteil aus dem Grund einer neu gesehenen Indikation. Eine wegen ihrer Häufigkeit hervorzuhebende Substanzklasse ist hier Heparin zur subcutanen Anwendung, welches 11,4% aller Medikamenten-Absetzungen ausmachte. Antibiotika wurden in ihrer Gesamtheit zu 8,6% genannt, Kalium-Präparate zu 8,3%.

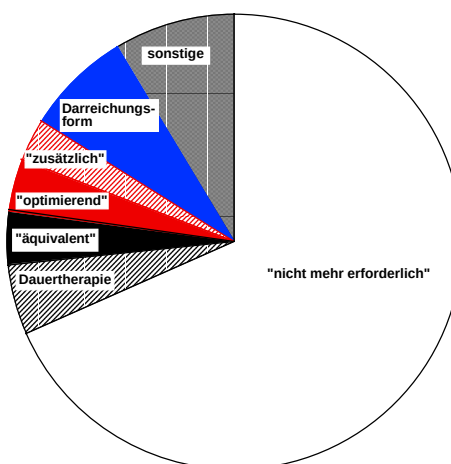


Abb. 23: Gründe für das Absetzen von Medikamenten während des stationären Aufenthaltes, die erst während desselben stationären Aufenthaltes angesetzt worden waren (Kategorie C/Absetzen).

Bei den Wechseln der Darreichungsform (7,4% der Gründe für das Absetzen) war Heparin zur Perfusor-Verabreichung in annähernd der Hälfte aller Fälle betroffen (46,5%). Der Wechsel von Furosemid zur intravenösen Therapie auf ein Furosemid-haltiges Präparat zur oralen Gabe erfolgte ebenso wie eine Umstellung

von Ceftriaxon (nur als intravenös zu verabreichende Substanz erhältlich) auf ein oral verfügbares Antibiotikum in 7% der Absetzungen.

Im Rahmen einer Umstellung auf ein zur Dauertherapie geeignetes Präparat wurden 4,8% der Absetzungen vorgenommen. An erster Stelle steht hier mit 46,4% der Wechsel vom GTN-Perfusor auf ein Nitro-Präparat zur peroralen Anwendung bzw. GTN-Spray. Es folgt die Absetzung von Heparin-Präparaten (s.c. und Perfusor) zugunsten von Certoparin (21,4%) sowie der Wechsel von Captopril auf Enalapril (17,9%).

3.3.1.4. *Kategorie D*

Das Vorhandensein einer neu gesehenen Indikation war Begründung für nahezu die Hälfte der Medikamenten-Ansetzungen (48,0%), die während des Klinik-Aufenthaltes erfolgten und bei denen das Medikament auch in den Entlassungsbrief übernommen wurde (Abbildung 24). Angeführt wird die Liste der aus diesem Grund angesetzten Präparate von ASS (9,1%). Es folgen Präparate mit dem Wirkstoff Captopril (5,4%), Magnesium-Präparate (5,4%) sowie die Nitro-Präparate ISMN (5,0%) und Molsidomin (4,1%), letzteres gleichzeitig mit ISMN angesetzt. Häufige Vertreter sind weiterhin der Protonenpumpen-Hemmer Omeprazol (5,0%) sowie der H₂-Rezeptorenblocker Ranitidin (3,6%).

Der zweithäufigste Grund für das Neuansetzen von Medikamenten, die in den Entlassungsbrief übernommen wurden, bestand in einem „Brandname“-Wechsel (11,1%). Hauptsächlich betroffen waren hier Präparate mit den Wirkstoffen Captopril (15,7%) und Verapamil (11,8%).

Fast ein Zehntel der Ansetzungen erfolgte, weil darin eine Optimierung der Therapie gesehen wurde (9,6%). Davon entfiel ein Großteil auf Präparate, welche die Wirkstoffe Triamteren und Hydrochlorothiazid in Kombination enthalten, sowie auf Omeprazol-haltige Präparate (jeweils 13,6%).

Auf ein in seiner Wirkung als „äquivalent“ eingeschätztes Medikament wurde in 9,1% der angesetzten Medikamente gewechselt. Dieser Wechsel fand hauptsächlich innerhalb der Gruppe der Nitro-Präparate statt (26,2%).

Zur Dauertherapie wurde in 7,4% der Fälle umgestellt. Der Löwenanteil (88,3%) entfiel dabei in der Summe auf die Umstellung von GTN-Perfusor auf ISMN und

Molsidomin (61,8%), den Wechsel von Captopril auf Enalapril (17,7%) sowie von Heparin auf Certoparin (8,8%). Diese Zahlen spiegelten die mit der gleichen Begründung erfolgten Absetzungen wider (siehe. 3.3.1.3.).

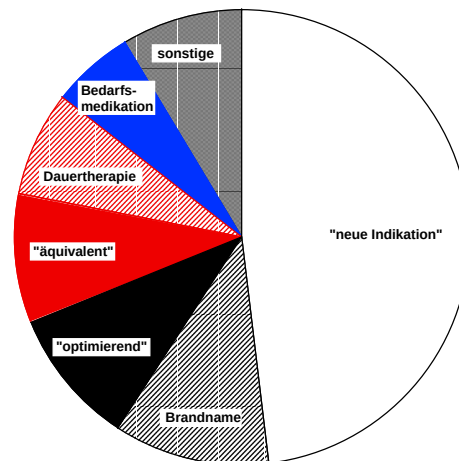


Abb. 24: Gründe für das Ansetzen von Medikamenten während des stationären Aufenthaltes, die anschließend in die Entlassungsempfehlung übernommen wurden (Kategorie D).

Medikamente, die als Bedarfsmedikation angesetzt und in den Entlassungsbrief übernommen wurden (5,7%), betrafen überwiegend die Wirkstoffe Lactulose (23,1%) und Simethicon (19,2%), gefolgt von Metamizol-haltigen Präparaten und Medikamenten mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure (jeweils 7,7%).

Innerhalb der im Rahmen eines Darreichungsform-Wechsels angesetzten Präparate (4,4%) befand sich lediglich der Wirkstoff Furosemid mit hervorzuhebender Häufigkeit. Der Wechsel vom Furosemid-Perfusor auf die orale Darreichungsform machte 35,0% dieser Wechsel aus.

3.3.1.5. Kategorie E

Erstmals im Entlassungsbrief verordnet wurden lediglich sechs Medikamente. Dabei handelte es sich um jeweils ein Medikament mit den Wirkstoffen Acetylsalicylsäure, Aluminiumchloridhydroxid, Paracetamol, Phenprocoumon, Sitosterin und Tramadol.

Zwei dieser Präparate (Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon) wurden verordnet, weil eine Indikation dafür gesehen wurde, die Präparate mit den Wirkstoffen

Paracetamol bzw. Tramadol wurden als Bedarfsmedikation verschrieben. Für die übrigen war der Grund für das Ansetzen nicht ersichtlich.

3.3.1.6. Hausärztliche Änderungen der Medikation I – III

Die Analyse der hausärztlichen Änderungsgründe der Medikation, die in der stationären Entlassungsmedikation enthalten war, umfaßte bei 33 Patienten insgesamt 265 Medikamente. Von diesen blieben 182 Medikamente unverändert (Kategorie I). 78 Medikamente erfuhren eine Änderung (Kategorie II). 26 Medikamente wurden gänzlich abgesetzt, 52 mal wurde auf ein anderes Medikament gewechselt. 22 von 33 Patienten (66,7%) waren von solchen Änderungen der Medikation betroffen.

Der häufigste Grund für das Absetzen eines Medikamentes durch den Hausarzt war mit 20,5% aller Absetzgründe, daß der Hausarzt eine Indikation für das entsprechende Medikament nicht sah. Dagegen fanden 84,6% aller Wechsel auf ein anderes Medikament aus Kostengründen statt (Tabelle 6).

Nur in fünf Fällen wurden Medikamente vom Hausarzt gänzlich neu angesetzt (Kategorie III). Aufgrund der geringen Fallzahl konnten Schwerpunkte bei der Begründung der Neuansetzungen durch den Hausarzt nicht evaluiert werden.

Tabelle 6: Hausärztliche Änderungen der Medikation in der poststationären Therapie

Änderungsgrund	I	II	III	Gesamt [%]
Kosten	0	46	0	56,1
fehlende Indikation	0	16	0	19,5
Patientenwunsch	0	3	1	3,9
Compliance	0	2	0	2,4
UAW	0	2	0	2,4
neue Indikation	0	0	1	1,2
sonstige	0	8	0	9,5
"gute Erfahrung"	0	1	0	1,2
Grund unklar	0	0	3	3,8

3.3.2. Änderungen innerhalb der für die Behandlung der KHK relevanten Substanzgruppen

3.3.2.1. *Acetylsalicylsäure*

Von den Patienten, die bereits mit ASS in ihrer medikamentösen Therapie in das Krankenhaus eingewiesen wurden, bekamen 74,4% den Thrombozytenaggregationshemmer durchgehend weiterverordnet; hier war ASS sowohl während des stationären Aufenthaltes als auch im Entlassungsbrief Bestandteil der Medikation.

Wesentliche Gründe für das *Absetzen* von ASS-Präparaten, während des Klinikaufenthaltes waren die Befürchtung oder das tatsächliche Eintreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung bzw. eine bestehende relative oder absolute Kontraindikation. Sie verursachten 45,5% aller Absetzungen von ASS.

80% aller ASS-Medikationen, die während des Krankenhausaufenthaltes des jeweiligen Patienten sowohl *an-* als auch *abgesetzt* wurden, entfielen auf parenterale Darreichungsformen der Acetylsalicylsäure.

In 83,3% der Fälle, bei denen ASS im Krankenhaus angesetzt und diese Medikation auch nach dem Klinikaufenthalt beibehalten wurde, wurde eine „bestehende Indikation“ als Grund für das *Ansetzen* genannt.

3.3.2.2. *β-Blocker*

β-Blocker-haltige Medikamente, mit denen Patienten in die stationäre Versorgung aufgenommen worden waren, unterlagen in 33,3% aller Fälle einer Absetzung bzw. einem Wechsel.

Innerhalb der Absetz- bzw. Wechselgründe zeigten sich keine eindeutigen Trends, während bei den Gründen für das Ansetzen von β-Blockern im Krankenhaus die Begründung „bestehende Indikation“ am häufigsten genannt wurde. Sie machte 53,9% aller Ansetzungen von β-Blockern im Krankenhaus aus; bei den Ansetzungen von β-Blockern, deren Weiterverordnung auch im Entlassungsbrief empfohlen wurde, entfielen 50,0% auf diese Begründung.

30,0% der Neuansetzungen von β -Blockern mit Aufnahme in den Entlassungsbrief erfolgten, weil sich dadurch eine „Optimierung der Therapie“ versprochen wurde.

3.3.2.3. *Lipidsenker*

Ohne jeglichen Wechsel durchliefen 30,8% der bereits prästationär verordneten Lipidsenker den Krankenhausaufenthalt.

Von den vor Krankenhausaufnahme verordneten Lipidsenkern wurden 53,9% (7 von 13) während des stationären Aufenthaltes komplett abgesetzt, davon zu 57,1% Fibrate.

Das Ansetzen von Lipidsenkern, die während des stationären Aufenthaltes wieder abgesetzt bzw. gewechselt wurden, erfolgte zu 100% aus dem Grund einer „gesehenen Indikation“. Bei diesen Lipidsenkern handelte es sich zu 66,7% um Statine.

Im Krankenhaus neu angesetzt und mit in den Entlassungsbrief übernommen wurden ausschließlich Lipidsenker aus der Gruppe der Statine.

3.3.2.4. *ACE-Hemmer*

57,1% der Patienten, die schon vor ihrer Aufnahme ins Krankenhaus einen ACE-Hemmer in ihrer Medikation aufweisen konnten, erhielten diesen auch unverändert während des stationären Aufenthaltes mit Eingang in die Entlassungsempfehlung verordnet.

Von einem Wechsel ihres „primär ambulant“ verordneten ACE-Hemmers waren somit 42,9% der Patienten betroffen. Dabei umfaßten die Wechsel-Gründe in erster Linie Brandname-Wechsel: In 83,3% (10 von 12) der Fälle, bei denen im Krankenhaus ein ACE-Hemmer-haltiges Präparat abgesetzt wurde, um auf ein anderes Präparat zu wechseln, fand ein solcher Brandname-Wechsel statt; innerhalb dieser Gruppe waren zu 90,0% Präparate mit dem Wirkstoff Captopril betroffen.

Im Krankenhaus angesetzte Medikamente aus der Gruppe der ACE-Hemmer wurden zum überwiegenden Teil zugunsten eines Wechsels auf ein zur

Dauertherapie als geeigneter betrachtetes Präparat derselben Wirkstoffgruppe abgesetzt. So machte allein der Wechsel eines Captopril-haltigen Medikamentes auf ein Enalapril-haltiges Präparat 38,5% dieser Wechsel aus.

In Erscheinung getretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder die Furcht vor einer solchen und das Vorliegen relativer oder absoluter Kontraindikationen waren in 23,1% aller Fälle Grund dafür, daß im Krankenhaus angesetzte ACE-Hemmer während des stationären Aufenthaltes auch wieder abgesetzt wurden.

ACE-Hemmer, welche während des stationären Aufenthaltes angesetzt und in den Entlassungsbrief übernommen worden waren, wurden zu 44,1% mit der Begründung einer „bestehenden Indikation“ angesetzt; Hauptvertreter mit 80,0% war auch hier Captopril.

3.3.2.5. *NO-Donatoren*

61,1% aller in die stationäre Versorgung aufgenommenen Patienten, die bereits ambulant ein Medikament aus der Gruppe der NO-Donatoren verordnet bekommen hatten, behielten dieses über den gesamten Zeitraum ihrer stationären Versorgung und wurden auch mit einem solchen entlassen.

Ursächlich für Wechsel innerhalb dieser Wirkstoffgruppe war in erster Linie die Umstellung einer oralen Darreichungsform auf einen Perfusor bei Krankenhausaufnahme und dann wieder zurück.

Aus diesem Grund wurden 42,1% aller Absetzungen von bereits vor dem stationären Aufenthalt verabreichten NO-Donatoren vorgenommen. Bei 26,3% aller Patienten, die mit einem NO-Donator in die stationäre Versorgung aufgenommen wurden, fand ein Brandname-Wechsel statt, wobei die Medikamente, auf die gewechselt wurde, dann auch zu 90,0% in den jeweiligen Entlassungsbrief übernommen wurden.

31,0% aller Absetzungen der im Krankenhaus angesetzten NO-Donatoren, welche noch vor der Entlassung abgesetzt bzw. gewechselt wurden, erfolgten, weil der Einsatz dieser Medikamente für nicht mehr notwendig erachtet wurde.

3.3.2.6. *Calcium-Kanalblocker*

Daß ein ambulant verordneter Calcium-Kanalblocker unverändert über den gesamten stationären Zeitraum einschließlich Entlassungsbrief verordnet wurde, traf auf 40,0% der Patienten zu.

Brandname-Wechsel waren mit 52,4% häufigster Grund für das Absetzen eines vom prästationär behandelnden Arzt verordneten Calcium-Kanalblockers. Hier wiederum am häufigsten gewechselt wurde innerhalb der Substanzgruppe Verapamil (63,6% der Brandname-Wechsel, die Calcium-Kanalblocker betrafen).

Die Präparate, auf die aus diesem Grunde gewechselt wurde, wurden dann zu 81,8% beibehalten, so daß sie sich unverändert im Entlassungsbrief wiederfanden.

Während die Begründung, daß die Verordnung „nicht mehr erforderlich“ sei, unter den Gründen für das Absetzen prästationär verordneter Calcium-Kanalblocker nicht genannt wurde, war sie mit 44,4% der häufigste Grund für das Absetzen von Medikamenten aus der Gruppe der Calcium-Kanalblocker, die bereits im Krankenhaus einen Wechsel widerfuhren bzw. erst hier angesetzt wurden.

Innerhalb der Gruppe der Calcium-Kanalblocker, auf die im Krankenhaus gewechselt wurde bzw. die hier angesetzt worden waren und noch während des stationären Aufenthaltes gewechselt oder abgesetzt wurden, war eine „bestehende Indikation“ mit 61,1% als häufigster Ansatz-Grund genannt.

Für die Präparate, welche nach Ansetzen im Krankenhaus auch Eingang in den Entlassungsbrief fanden, belief sich der Grund einer neu gesehenen Indikation auf 34,8% aller Nennungen, gefolgt von dem Wechsel auf ein Brandname-Präparat (39,1%). Tendentiell überwog Verapamil beim Ansetzen von Calcium-Kanalblockern, während beim Absetzen Nifedipin häufiger betroffen war.

3.4. **Arzneimittelkonzentrationsmessungen**

Bei 39 Patienten wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme Blutproben zur Bestimmung der Serum-Digoxin-Konzentration entnommen. Die mittlere Digoxin-Serumkonzentration betrug $1,2 \pm 0,14$ ng/ml (Minimum 0,1 ng/ml; Maximum 3,8 ng/ml). 11 Patienten wiesen bei Einweisung ins Krankenhaus subtherapeutische

Digoxin-Spiegel auf (therapeutischer Bereich: 0,8 – 2 ng/ml), bei 23 Patienten lagen die Digoxin-Spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs, und fünf Patienten wurden mit Digoxin-Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs aufgenommen.

3.5. Fallbeispiele

3.5.1. Fallbericht 1

H. N., ein 69-jähriger Patient (167 cm, 78 kg), wurde aufgrund einer instabilen Angina pectoris nachts in die Notaufnahme eingeliefert. Die Angina pectoris habe seit ca. zwei Stunden bestanden und sich nach Gabe von Nitro-Spray nicht gebessert, so dass er den Notarzt gerufen habe. In der Anamnese fand sich eine seit 30 Jahren bekannte Hypertonie (aktueller Blutdruck bei Aufnahme 170 / 100 mm Hg), eine kompensierte chronische Herzinsuffizienz im Stadium II nach NYHA, eine kompensierte Niereninsuffizienz (errechnete Kreatinin-Clearance 59 ml/Min), und ein Apoplex mit inkompletter Hemiparese rechts, der vor 24 Jahren abgelaufen war. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren waren nicht zu eruieren. Die hausärztliche Vormedikation bestand aus Nifedipin (Adalat ret.[®] Tbl. 2 x 20 mg), Acetylsalicylsäure (ASS ratiopharm[®] Tbl. 1 x 100 mg), sowie als Bedarfsmedikation Glyceroltrinitrat (Nitrolingual retard[®] Retardkps. à 2,5 mg), Isosorbiddinitrat (Isoket[®] Tbl. à 20 mg), Lactulose-Sirup (Lactuflor[®]) und Dihydroergotoxinmethansulfonat (Hydergin[®] je 30 Trpf.).

Nachdem die Angina pectoris-Symptomatik sich auch unter intravenöser Dauerinfusion von Glyceroltrinitrat und Vollheparinisierung nicht besserte, wurde am nächsten Morgen eine Koronarangiographie durchgeführt. Hier fand sich eine diffuse Koronarsklerose ohne höhergradige Stenosierungen, jedoch aneurysmatische Veränderungen der Koronararterien und eine ausgeprägte konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie. Aufgrund dieses koronarangiographischen Befundes wurde empfohlen, den Patienten konservativ-medikamentös weiterzubehandeln.

Im weiteren stationären Verlauf entwickelte der Patient rechtsseitige Oberbauchschmerzen, die mit dem sonographischen Bild einer Cholezystitis

korrelierten. Die daraufhin begonnene parenterale Ernährung und antibiotische Therapie über einen zentralen Venenkatheter in der V. femoralis (die Anlage eines zentralen Venenkatheters über die V. jugularis externa war zuvor fehlgeschlagen) führte allerdings nach drei Tagen zum Auftreten einer Duplex-sonographisch nachgewiesenen tiefen Beinvenenthrombose mit nachfolgender Lungenembolie. Der Patient erholte sich hiervon nach vorübergehender Intensiv-Überwachung rasch; er wurde in den Umgang mit subkutaner Heparin-Selbstinjektion eingewiesen.

Die stationäre Entlassungsempfehlung bestand aus Captopril (Lopirin cor[®] Tbl. 2 x 12,5 mg), Molsidomin (Corvaton ret.[®] Retardtbl. 2 x 8 mg), Certoparin (Mono-Embolex[®] 2 x 1 Amp. à 3000 anti-Xa-Einheiten s.c.), Pantoprazol (Pantozol[®] Tbl. 1 x 40 mg), und Ursodeoxycholsäure (Ursofalk[®] 3 x 1 Kps.). Ferner wurde der Hausarzt darauf hingewiesen, dass die Therapie mit Acetylsalicylsäure bis zur Cholezystektomie ausgesetzt sei, und dass aufgrund der abgelaufenen Lungenembolie nach der Cholezystektomie eine Therapie mit Phenprocoumon notwendig werde.

Nach der Entlassung tauschte der Hausarzt Captopril gegen Nifedipin (Adalat ret.[®] Retardtbl. 2 x 20 mg) aus. Weiterverordnet wurden lediglich Molsidomin, bei dem der Hausarzt allerdings aus Kostengründen vom Originalpräparat auf ein Generikum wechselte, sowie Acetylsalicylsäure. Mit der Begründung einer fehlenden Indikation setzte er Certoparin, Pantoprazol und Ursodeoxycholsäure ab. Das Absetzen von Phenprocoumon begründete er mit dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz und damit, daß das Medikament zu viele Nebenwirkungen habe.

Bewertung

Die prästationäre hausärztliche Medikation bestand lediglich aus einem Calcium-Kanalblocker, Acetylsalicylsäure sowie zwei Nitro-Donatoren bei Bedarf. Diese Medikamente hatten offenbar ungenügende antihypertensive Wirksamkeit, und die antianginöse Therapie war mit Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat als Bedarfsmedikation bei weitem nicht ausgereizt. Hier hätte die Indikation zur Therapie mit einem β -Blocker erwogen werden können, auch wenn dies unter dem Gesichtspunkt, daß der Patient noch keinen Myokardinfarkt erlitten hatte, nicht zwingend erforderlich war. Die bei dem Patienten vorliegende chronische

Herzinsuffizienz war gänzlich medikamentös unbehandelt. Die Indikationsstellung für niedrig dosierte Acetylsalicylsäure ergab sich als Sekundärprävention nach abgelaufenem Apoplex.

Die stationäre Entlassungsmedikation ist geprägt von dem Eindruck der akuten klinischen Ereignisse während des stationären Aufenthaltes. Außer der Neuverordnung eines ACE-Hemmers zur Therapie der Herzinsuffizienz erfolgte keine Verbesserung der medikamentösen Dauertherapie. Hier fehlte jeglicher Hinweis auf die erforderliche Dosissteigerung des ACE-Hemmers nach der Entlassung. Die antianginöse Therapie war jetzt von der Bedarfsmedikation auf eine Dauertherapie umgestellt worden, jedoch ungewöhnlicherweise ausschließlich mit Molsidomin zweimal täglich.

Die Annäherung der Herzinsuffizienz-Therapie an Evidenz-basierte Kriterien wurde vom Hausarzt mit dem Absetzen des ACE-Hemmers wieder rückgängig gemacht. Die weiteren vom Hausarzt vorgenommenen Änderungen der Medikation betrafen vor allem das Weglassen der gerinnungshemmenden Therapie, die nach tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie für zwölf Monate indiziert gewesen wäre. Aus der Begründung dieser Maßnahme („fehlende Indikation“) läßt sich schließen, daß der Entlassungsbrief in diesem Punkt ungenügende Informationen bot.

3.5.2. Fallbericht 2

Bei der 78-jährigen Patientin R. N. (160 cm, 69 kg) war seit mindestens 27 Jahren eine koronare Herzerkrankung bekannt. Damals war ein akuter Hinterwand-Myokardinfarkt aufgetreten. Ein Jahr vor der aktuellen Aufnahme war eine vierfache aortokoronare Bypass-Operation durchgeführt worden. Seit 10 Jahren war eine arterielle Hypertonie bekannt, die erstmals im Rahmen einer linksseitigen transitorisch-ischämischen Attacke bei akuter Blutdruckkrise klinisch aufgefallen war. Eine kompensierte Niereninsuffizienz unbekannter Genese bestand seit 32 Jahren (Kreatinin-Clearance 44 ml/Min.). Seit zwei Jahren war ein nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus, seit fünf Jahren eine Hyperlipoproteinämie (Gesamtcholesterin 5,3 mmol/L) bekannt. Weiterhin fand sich in der Anamnese der Patientin eine stationär behandlungsbedürftige Gastritis vor drei Jahren. Im

Rahmen der diversen kardiovaskulären Vorerkrankungen war es inzwischen zum klinischen Bild einer chronischen Herzinsuffizienz gekommen (Stadium III nach NYHA). Aktuell wurde die Patientin aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, peripheren Ödemen, pulmonaler Stauung und Pleuraerguß zur stationären Behandlung eingewiesen. Aufgrund einer zunehmenden Häufung von Stenocardien hatte der Bedarf an Nitro-Spray zuletzt bei ca. 18 Hüben / Tag gelegen. Die hausärztliche Vormedikation der Patientin bestand aus Furosemid (Lasix[®] Tbl. 2 x 40 mg), Valsartan (Diovan[®] Tbl. 1 x 80 mg), Isosorbiddinitrat (Mono Mack[®] Tbl. 1 x 20 mg), β -Acetyldigoxin (Novodigal[®] Tbl. 1 x 0,2 mg), Acetylsalicylsäure (ASS Hexal[®] Tbl. 1 x 100 mg), Glibenclamid (Maninil[®] Tbl. 1 x 1,75 mg), Magnesium (Magnetran forte[®] Kps. 1 x 6,2 mmol), sowie Glyceroltrinitrat-Spray (Nitrolingual[®]) und Bisacodyl-Tropfen (Laxoberal[®]) als Bedarfsmedikation.

Während der stationären Therapie wurde durch Umstellung der medikamentösen Therapie eine Stabilisierung der linksventrikulären Funktion und eine befriedigende Blutdruckeinstellung erreicht (Steigerung der Diuretika-Dosierung, Einführung eines β -Blockers, Umstellung vom AT₁-Rezeptorenblocker auf einen ACE-Hemmer). Unter der ACE-Hemmer-Therapie kam es trotz vorbestehender Medikation mit einem AT₁-Rezeptorenblocker zu einer weiteren Abnahme der Kreatinin-Clearance (auf 30 ml/Min.), was eine Reduktion der Digoxin-Dosierung erforderlich machte (Digoxin-Serumkonzentration vor Dosisreduktion 2,9 µg/ml).

Die stationäre Entlassungsempfehlung bestand aus Acetylsalicylsäure (ASS 1 x 100 mg), Isosorbidmononitrat (Corangin ret.[®] Retardtbl. 1 x 40 mg), Molsidomin (Corvaton ret.[®] Retardtbl. 1 x 8 mg zur Nacht), Carvedilol (Dilatrend[®] Tbl. 12,5-0-6,25 mg), β -Acetyldigoxin (Novodigal[®] Tbl. 1 x 0,2 mg und 1 x 0,1 mg im täglichen Wechsel), Captopril (Lopirin cor[®] Tbl. 3 x 6,25 mg), Torasemid (Unat[®] Tbl. 1 x 10 mg), Hydrochlorothiazid / Triamteren (Dytide H[®] Tbl. 1 x ½ Tbl. à 25 mg Hydrochlorothiazid / 50 mg Triamteren), Glibenclamid (Euglucon[®] Tbl. 1 x 1,75 mg), Amitriptylin (Saroten[®] Drg. 25 mg zur Nacht) und Magnesium (Magnesium Verla[®] Drg. 2 x 1,65 mmol). Als Bedarfsmedikation erhielt die Patientin ferner Glyceroltrinitrat (Corangin[®] Spray), Oxazepam, Folsäure (Folsan[®] Tbl. à 2 mg) und Bisacodyl (Laxoberal[®] Drg.).

Der poststationär die Patientin betreuende niedergelassene Kardiologe ersetzte bei Isosorbidmononitrat, Molsidomin und Captopril jeweils das Originalpräparat durch ein Generikum. Vom Hausarzt wurden dann jedoch Isosorbidmononitrat und Captopril mit der Begründung völlig abgesetzt, das Krankenhaus habe zu viele Medikamente verordnet.

Bewertung

In der hausärztlichen Vormedikation fehlten bei Zustand nach abgelaufenem Myokardinfarkt ein β -Blocker und ein Lipidsenker. Möglicherweise war auf die Verordnung eines β -Blockers aufgrund des Diabetes mellitus als relative Kontraindikation verzichtet worden. Die Indikationsstellung für Lipidsenker vom Typ der Statine war 1996 auch in der Sekundärprävention nur bei deutlich erhöhten Cholesterinspiegeln gegeben, die bei der Patientin zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht nachzuweisen waren. Mit einem Diuretikum, einem Angiotensin-AT1-Rezeptorantagonisten sowie Digoxin erscheint die chronische Herzinsuffizienz nach Evidenz-basierten Kriterien, wenn auch nicht klinisch genügend effektiv behandelt gewesen zu sein. Die Gabe von Furosemid zur Dauertherapie war bei eingeschränkter Nierenfunktion zu vertreten.

In der stationären Entlassungsmedikation war nunmehr ein β -Blocker enthalten, so daß die therapeutische Lücke trotz des Diabetes mellitus geschlossen wurde. Die diuretische Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid plus Triamteren war bei Einschränkung der Kreatinin-Clearance auf 30 ml/Min. unwirksam bzw. wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie kontraindiziert.

Nach der Entlassung zeigten sich an diesem Fallbeispiel die Auswirkungen einer mangelhaften Absprache nicht nur zwischen Krankenhaus und Hausarzt, sondern auch zwischen den zwei niedergelassenen Ärzten, welche die Patientin gemeinsam ambulant betreuten. Während der niedergelassene Kardiologe die Entlassungsmedikation vollständig übernahm und lediglich die Originalpräparate durch Generika ersetzte, reduzierte der Hausarzt die antianginöse Therapie sowie die Evidenz-basierte Therapie der Herzinsuffizienz mit der schwachen Begründung, die Zahl der verordneten Medikamente sei zu hoch gewesen.

3.5.3. Fallbericht 3

Bei dem 68-jährigen Patienten H. W. war vor 15 Jahren erstmals ein akuter Myokardinfarkt aufgetreten. Dabei war auch ein nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus diagnostiziert worden. Vor fünf Jahren erfolgte die Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie und einer Hyperlipoproteinämie (Gesamtcholesterin aktuell 7,1 mmol/L). Aktuell war es über drei Wochen vor stationärer Aufnahme zu zunehmender Dyspnoe, zuletzt auch in Ruhe, sowie zum Auftreten von Knöchelödemen beidseits gekommen. Der Hausarzt hatte im Rahmen der vorstationär abgelaufenen Diagnostik erstmals eine Eisenmangelanämie diagnostiziert. Die hausärztliche Vormedikation bestand aus Acetylsalicylsäure (ASS ratiopharm® Tbl. 1 x 100 mg), Isosorbidmononitrat (ISDN AL® Retardkps. 2 x 20 mg ret.), Gemfibrozil (Gevilon® Tbl. 1 x 900 mg), Metformin (Glucophage S® Tbl. 3 x 850 mg), Glibenclamid (Euglucon N® Tbl. 7-0-3,5 mg), Nifedipin (Pidilat ret.® Retardtbl. 2 x 20 mg), Eisen (Ferrosanol duodenal® Kps. 2 x 60 mg), Ambroxol (Ambroxol Tbl. ratiopharm® 3 x 30 mg), sowie (nicht näher bezeichneten) Schmerzmedikamenten bei Bedarf.

Unter intensivierter diuretischer Therapie kam es im Verlauf der stationären Behandlung zu einer raschen Rekompensation der Herzinsuffizienz-Symptomatik. Im EKG fand sich ein AV-Block 1. Grades. Als mögliche Ursache der Eisenmangelanämie wurden gastroscopisch ein Helicobacter-positives Ulcus ventriculi sowie eine Antrumgastritis nachgewiesen. Die Kreatinin-Clearance wurde mit 14 ml/Min. bestimmt. Aufgrund der unbefriedigenden diabetischen Stoffwechsellage (deutlich erhöhter HbA1c-Wert) wurde die diabetische Therapie während des stationären Aufenthaltes auf Insulin umgestellt.

Die stationäre Entlassungsempfehlung bestand aus Acetylsalicylsäure (ASS 1 x 100 mg), Isosorbidmononitrat (Ismo® Tbl. 2 x 20 mg), Molsidomin (Corvaton ret.® Retardtbl. 1 x 8 mg zur Nacht), Captopril (Lopirin cor® Tbl. 1 x 12,5 mg), Furosemid (Lasix® Tbl. 1 x 40 mg), Hydrochlorothiazid / Triamteren (Dytide H® Tbl. 1 x 25 mg Hydrochlorothiazid / 50 mg Triamteren), Omeprazol (Antra® Tbl. 1 x 20 mg), Amoxycillin (Amoxypen® Tbl. 2 x 1 g), Clarithromycin (Clacid® Tbl. 2 x 250 mg), Verzögerungsinsulin (Actraphane® morgens 26 IE, abends 12 IE s.c.). Der Hausarzt wurde darauf hingewiesen, daß die Eradikationstherapie mit Amoxycillin

und Clarithromycin noch über drei Tage fortzuführen sei, und gebeten, den Patienten zur Diabetes-Einstellung nach sechs Wochen nochmals in der Diabetesambulanz vorzustellen.

Vom Hausarzt wurden nach der Entlassung für Isosorbidmononitrat, Furosemid und Amoxycillin anstelle der Originalpräparate jeweils Generika verordnet. Im übrigen wurde die stationäre Entlassungsempfehlung jedoch unverändert beibehalten. Die antibiotische Medikation wurde von ihm nach Beendigung der Helicobacter-Eradikationstherapie abgesetzt.

Bewertung

Auch bei diesem Patienten entsprach die hausärztliche Vormedikation nicht den Therapieempfehlungen zur Sekundärprävention der KHK. Es fehlte wiederum ein β -Blocker und die cholesterinsenkende Therapie mit Gemfibrozil war bei unter der Medikation deutlich erhöhtem Gesamtcholesterinspiegel unzureichend. Die medikamentöse Diabetes-Therapie mit oralen Antidiabetika führte nicht zur Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage.

In der stationären Entlassungsempfehlung war keine engere Anbindung an Evidenz-basierte Therapieempfehlungen zu bemerken. Weiterhin bestand die einzige medikamentöse Therapie mit gesicherter mortalitätsreduzierender Wirksamkeit aus niedrig dosierter Acetylsalicylsäure. Nach wie vor fehlte ein β -Blocker, wobei einschränkend anzumerken ist, daß mit einem AV-Block 1. Grades neben dem schlecht eingestellten Diabetes mellitus eine weitere relative Kontraindikation gegen die Verordnung eines β -Blockers bestand. Trotz der auf 14 ml/Min. stark eingeschränkten Kreatinin-Clearance wurden der ACE-Hemmer Captopril und das Kombinationsdiuretikum Hydrochlorothiazid / Triamteren neu verordnet. Beide Substanzgruppen sind bei so stark eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert. Der Hausarzt übernahm in diesem Fall trotz der zum Teil sehr kritisch zu bewertenden stationären Entlassungsempfehlung die vom Krankenhaus verordneten Medikamente ohne jede nennenswerte Änderung.

3.6. Analyse potentieller Arzneimittel-Interaktionen

3.6.1. Zahl der potentiellen Interaktionen

In der prästationären Medikation wurden insgesamt 207 potentielle Interaktionen aufgedeckt. Dies entspricht einer Zahl von durchschnittlich 1,53 Interaktionen / Patient (Tabelle 7). Diese Zahlen betragen 231 potentielle Interaktionen für die stationäre Entlassungsmedikation (1,71 Interaktionen / Patient); Abbildung 2 zeigt die Verteilungshäufigkeit für diese Variable. Für die ambulante Weiterbehandlung wurden 201 Interaktionen gefunden (1,49 Interaktionen / Patient).

Bei separater Betrachtung der beiden an der Untersuchung beteiligten Kliniken ergaben sich deutliche Unterschiede in der Zahl potentieller Interaktionen je Patient (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl gefundener Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation zu den drei Betrachtungszeitpunkten prästationär, Entlassungsempfehlung und poststationär, unter Berücksichtigung der Anzahl der pro Patient verordneten Medikamente

	prästationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
Interaktionen/Patient			
Hannover	2,0	2,3	2,0
Magdeburg	1,3	1,4	1,2
<i>Mittelwert</i>	<i>1,5</i>	<i>1,7</i>	<i>1,5</i>
Medikamente/Patient			
Hannover	7,4	8,1	7,3
Magdeburg	5,2	6,0	5,7
<i>Mittelwert</i>	<i>6,0</i>	<i>6,8</i>	<i>6,2</i>
Interaktionen/Medikament			
Hannover	0,25	0,25	0,23
Magdeburg	0,18	0,19	0,19
<i>Mittelwert</i>	<i>0,21</i>	<i>0,21</i>	<i>0,20</i>

Wie aus Abbildung 25 hervorgeht, wurde nicht bei jedem Patienten eine potentielle Interaktion gefunden. Der Anteil von Patienten ohne potentielle Interaktion betrug in der prästationären Medikation 44,4%, in der stationären Entlassungsmedikation 39,6% und in der ambulanten Weiterbehandlung 39,6%.

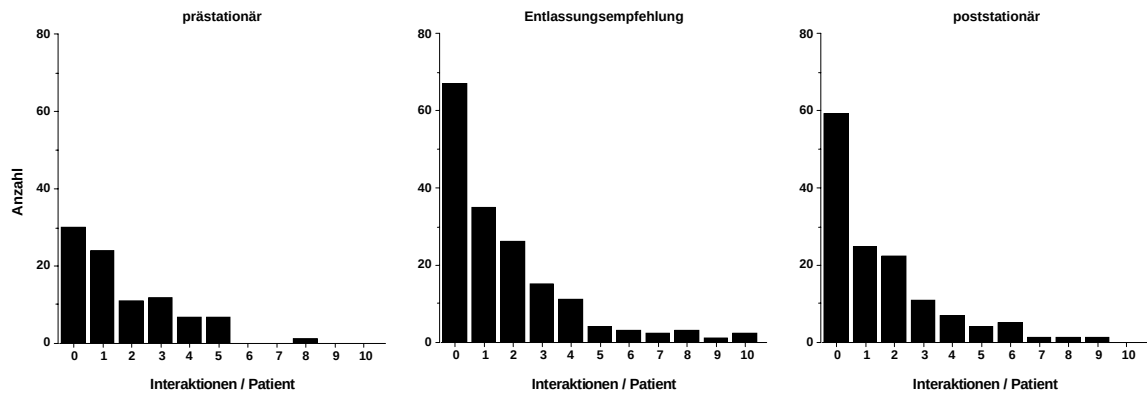


Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen im längsschnittlichen Verlauf vor und nach der stationären Therapie. Die Balken entsprechen der Anzahl Patienten, in deren Medikation zum jeweiligen Zeitpunkt eine bestimmte Anzahl potentieller Interaktionen gefunden wurde.

Die durchschnittliche Anzahl von Interaktionen pro Patient lag somit für die betroffenen Patienten deutlich höher als oben angegeben, wenn Patienten ohne potentielle Interaktionen unberücksichtigt blieben. Die Mittelwerte lagen dann bei 2,76 potentiellen Interaktionen/Patient bezogen auf die prästationäre Medikation, 2,69 potentiellen Interaktionen/Patient die stationäre Entlassungsmedikation betreffend und 2,36 in der ambulanten Weiterbehandlung.

Bei Bezug der potentiellen Interaktionen auf die Zahl der verordneten Medikamente fanden wir in der prästationären Medikation 0,21 potentielle Interaktionen / verordnetem Medikament, in der stationären Entlassungsmedikation 0,21 potentielle Interaktionen / verordnetem Medikament und in der ambulanten Weiterbehandlung 0,20 potentielle Interaktionen / verordnetem Medikament (Tabelle 7).

Im Vergleich der beiden Kliniken ist für diese Größe der Unterschied geringer als in der Auswertung der potentiellen Interaktionen je Patient (Tabelle 7).

3.6.2. Korrelationsanalysen

Die unter 3.4.1. beschriebenen Ergebnisse sprechen dafür, daß die höhere Zahl potentieller Interaktionen, die für die Hannoverschen Patienten gefunden wurde, auf die höhere Anzahl verordneter Medikamente zurückzuführen war. Diese

Interpretation fand Bestätigung durch die statistische Datenanalyse, aus der eine signifikante Korrelation zwischen der Zahl potentieller Interaktionen mit der Anzahl der verordneten Medikamente hervorging ($R = 0,71$; $p < 0,0001$; Abbildung 26).

Wie im Abschnitt „Methodik“ (2.5.; Seite 50) beschrieben, ergibt sich die maximale Zahl theoretisch denkbarer Interaktionen zwischen einer gegebenen Anzahl von Medikamenten als Binomialkoeffizient „Medikamentensumme über zwei“ der Zahl von Medikamenten (zum Beispiel beträgt die Zahl theoretisch möglicher Interaktionen für sechs verordnete Medikamente $5+4+3+2+1 = 15$). Die Korrelation der Zahl der durch Datenbankrecherche gefundenen potentiellen Interaktionen mit dieser Anzahl theoretisch denkbarer Zweierkombinationen ergab eine parabolische Regressionsbeziehung mit $R = 0,73$ ($p < 0,001$), wie in Abbildung 27 dargestellt.

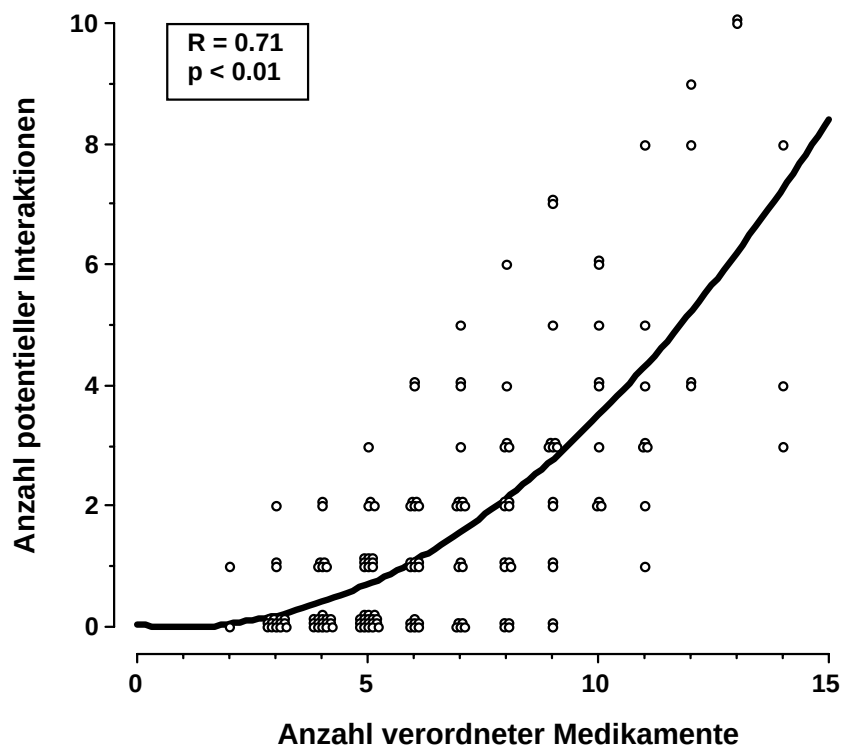


Abb. 26: Korrelation der Anzahl gefundener potentieller Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl der an den jeweiligen Patienten verordneten Medikamente. Die Beziehung zwischen beiden Variablen wurde am besten durch eine hyperbole Regression beschrieben ($R = 0,71$; $p < 0,01$).

Da sich die Summe empfohlener Medikamente in unserer Studie meist zwischen vier und sechs bewegte, wurde bereits durch die einfache Medikamentensumme die Anzahl potentieller Interaktionen gut linear approximiert. Bei stärker

streuenden Medikamentensummen wäre der Unterschied in den Korrelationskoeffizienten deutlicher als hier (0.71 vs. 0.73) ausgefallen.

In der univariaten Korrelationsanalyse korrelierte das Lebensalter der Patienten signifikant mit der Zahl verschriebener Medikamente ($R = 0,224$; $p < 0,01$) und der Anzahl potentieller Arzneimittel-Interaktionen ($R = 0,216$; $p < 0,01$). Wurde jedoch die oben geschilderte parabolische Beziehung zwischen der Zahl potentieller Interaktionen und der Zahl verordneter Medikamente mit in die Regressionsanalyse einbezogen, so stellte das Alter keinen unabhängigen Faktor für das Auftreten potentieller Interaktionen mehr dar ($R=0,082$; $p = 0,29$).

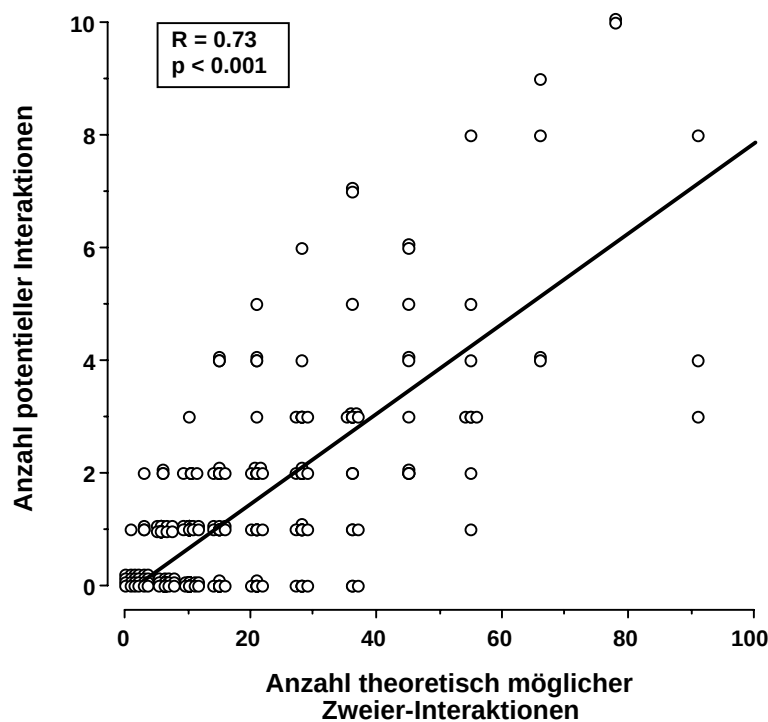


Abb. 27: Korrelation der Anzahl gefundener potentieller Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl theoretisch möglicher Zweier-Interaktionen bei der Zahl der an den jeweiligen Patienten verordneten Medikamente. Diese Zahl der denkbaren Zweier-Interaktionen entspricht dem Binomialkoeffizienten über zwei der Anzahl verordneter Medikamente. Die Beziehung zwischen beiden Variablen wurde am besten durch eine lineare Regression beschrieben ($R = 0,73$; $p < 0,001$).

3.6.3. Betroffene Medikamentengruppen

Insgesamt waren 28 Medikamenten-Gruppen und acht Einzelsubstanzen für die potentiellen Interaktionen, die in dieser Studie gefunden wurden, verantwortlich (siehe Tabelle 3.8. im Anhang).

Davon waren zwölf Medikamenten-Gruppen jeweils mit mehr als fünf Prozent der Fälle am Auftreten von Interaktionen beteiligt. Diese Medikamentengruppen sind in Tabelle 8 in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit ihrer Nennung aufgelistet. Zusammengenommen waren sie für über 90% aller Interaktionen – und zwar zu jedem der drei betrachteten Zeitpunkte – verantwortlich.

Tabelle 8: An den potentiellen Arzneimittel-Interaktionen am häufigsten beteiligte Arzneimittelgruppen

Arzneimittelgruppe	ATC-Code	prästationär	Entlassungs-empfehlung	poststationär
kaliuretische Diuretika	C03A/B/C/E	33,8	43,3	41,8
ACE-Hemmer	C02EA, C02LM	16,9	30,3	29,4
Digitalisglykoside	C01A	22,7	14,7	14,9
Antikoagulantien und Aggregationshemmer	B1	18,8	20,4	17,4
Theophyllin	C01EB16, R03DA04	18,8	15,2	16,4
β-Sympathomimetika	R03A/B/C	13,0	10,8	12,9
Calcium-Kanalblocker	C08, C02LI	11,1	7,8	9,0
Antidiabetika	A10	8,2	10,4	11,4
Glucocorticoide	R03BA, H02AB/B	6,3	7,4	9,3
β-Blocker	C07	6,8	8,7	8,0
NSAR	M01	6,3	5,6	5,5
kaliumsparende Diuretika	C03D/E	2,4	7,4	6,0

Vergleicht man die Häufigkeit, mit der diese zwölf Medikamenten-Gruppen an den potentiellen Interaktionen beteiligt waren, mit dem Anteil, den diese Substanzen an den Verordnungen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt hatten, so fällt auf, daß einige dieser Substanzgruppen im Vergleich zu ihrem Anteil an den Verordnungen überproportional häufig an potentiellen Arzneimittel-Interaktionen beteiligt waren (Abbildung 28). Dies gilt insbesondere für kaliuretische Diuretika,

ACE-Hemmer und Digitalisglykoside. Dagegen war die Beteiligung der Antikoagulantien und Aggregationshemmer an den häufigsten potentiellen Interaktionen zum Teil und diejenige der nichtsteroidalen Antirheumatika ganz auf ihre hohe Verordnungsfrequenz zurückzuführen.

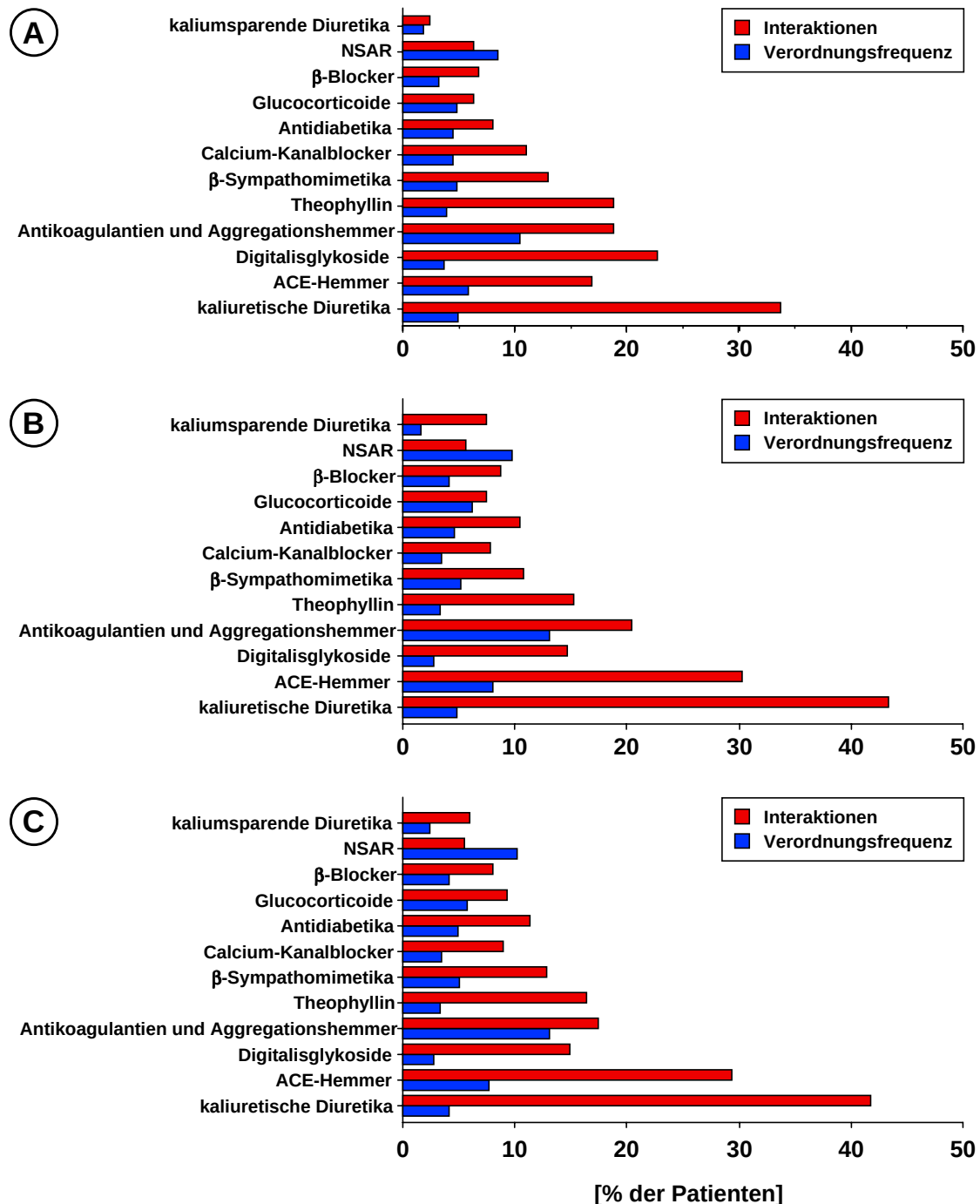


Abb. 28: Anteil der zwölf Medikamentengruppen, die am häufigsten an potentiellen Arzneimittel-Interaktionen beteiligt waren, an den gefundenen Interaktionen (rote Balken) und an den Arzneimittelverordnungen (blaue Balken) zu den Zeitpunkten prästationär (A), stationäre Entlassungsempfehlung (B) und poststationär (C).

3.6.4. Klinische Gewichtung der Interaktionen und ihre Häufigkeitsverteilung

Die Häufigkeit der vier Bewertungskategorien zu jedem der drei betrachteten Zeitpunkte im Längsschnitt geht aus Tabelle 9 hervor. In der Gesamtbetrachtung erwies sich, daß 68 - 70% der potentiellen Interaktionen klinische Aufmerksamkeit erforderten, während 1 - 2% der potentiellen Interaktionen als potentiell lebensbedrohlich einzuschätzen waren (so zum Beispiel die bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern und Kalium bestehende Gefahr einer Hyperkaliämie).

17 – 19% der potentiellen Interaktionen waren mit einer therapeutisch vorteilhaften Verstärkung der erwünschten Wirkungen (beispielsweise Verstärkung der aggregationshemmenden Wirkung durch Kombination von Acetylsalicylsäure und Ticlopidin) oder einer gegenseitigen Abschwächung unerwünschter Begleitwirkungen (z.B. Abschwächung der durch Nifedipin induzierten Reflextachykardie durch gleichzeitige Gabe eines β -Blockers) assoziiert.

10 - 12% der potentiellen Interaktionen waren als klinisch nicht relevant einzustufen.

Es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen in der Verteilung dieser Kategorien zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 9: Klinische Gewichtung der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen und ihre Häufigkeitsverteilung zu den drei Betrachtungszeitpunkten prästationär, Entlassungsempfehlung und poststationär

Bewertungskategorie	prästationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
1 potentiell lebensbedrohlich	3 (1,4)	5 (2,5)	4 (2,0)
2 klinisch relevant	36 (17,4)	42 (18,2)	38 (18,9)
3 potentiell therapeutisch sinnvoll	144 (69,6)	160 (69,3)	138 (68,7)
4 ohne klinische Relevanz	24 (11,6)	24 (10,4)	21 (10,4)

Die Zahlenangaben geben die absoluten Häufigkeiten der vier Bewertungskategorien zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wieder. Zahlen in Klammern sind prozentuale Häufigkeiten.

4. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie können wie folgt zusammengefaßt werden:

- Es wird eine große Anzahl von Medikamenten an internistische Patienten verordnet – nicht nur in der stationären Therapie, sondern auch für die anschließende ambulante Weiterbehandlung.
- Ein stationärer Aufenthalt führt zu einer signifikanten Zunahme der Zahl verordneter Medikamente, die durch den Hausarzt nicht wieder vollständig rückgängig gemacht wird.
- Die Ergebnisse der zum Zeitpunkt dieser Untersuchung bekannten kontrollierten klinischen Studien zur medikamentösen Dauertherapie der koronaren Herzkrankheit finden sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich nur unzureichend Eingang in die praktische Arzneimitteltherapie.
- Es finden zahlreiche und höchst unterschiedlich motivierte Wechsel der Medikation an den unterschiedlichen Stationen im längsschnittlichen Verlauf statt, durch welche die Kontinuität einer langfristigen medikamentösen Therapie immer wieder unterbrochen wird.
- Aus der Vielzahl der Arzneimittelverordnungen ergeben sich Risiken aufgrund zahlreicher potentieller Arzneimittel-Interaktionen. Die Inzidenz solcher potentiellen Arzneimittel-Interaktionen ist direkt proportional zum Binomialkoeffizienten der Zahl verordneter Arzneimittel. Die Mehrzahl dieser potentiellen Arzneimittel-Interaktionen erfordert die Kenntnis und Aufmerksamkeit des verordnenden Arztes und des beratenden Apothekers, da ihre klinische Manifestation möglicherweise gravierende Folgen für die betroffenen Patienten haben kann.

-

4.1. Zahl verordneter Medikamente

Die durchschnittliche Zahl verordneter Medikamente bei internistischen Patienten mit den Diagnosen koronare Herzkrankheit und/oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung erscheint mit fünf bis sieben Medikamenten primär nicht besonders hoch. Jedoch läßt der Umstand, daß viele Medikamente mehrmals täglich eingenommen werden müssen, die Zahl der Medikamenteneinnahmen subjektiv für den Patienten wesentlich höher erscheinen. Daß sich allein durch den Wechsel einer zweimal täglichen auf eine dreimal tägliche Einzeldosisgabe die Compliance des Patienten signifikant verschlechtert und damit der Therapieerfolg in Frage gestellt wird [Eisen et al. 1990], ist nur ein Gesichtspunkt in der kritischen Betrachtung der Anzahl eingenommener Medikamente. Hinzu kommt, daß besonders bei älteren Patienten durch die Zunahme der Medikamentenzahlen eine unkorrekte Einnahme der Arzneimittel zu befürchten ist und durch zusätzlich eingenommene nicht verschreibungspflichtige (OTC-) Präparate der ordnungsgemäße Gebrauch der verordneten Medikamente gefährdet ist [Salzman 1995].

Tatsächlich noch höhere Zahlen an Medikamenteneinnahmen, als die von uns ermittelten Zahlen wiedergeben, sind unter dem Gesichtspunkt denkbar, daß die Einnahme von OTC-Präparaten nur z.T. in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt werden konnte. Am ehesten konnten OTC-Medikamente der prästationären Medikation erfaßt werden, da diese zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung bei der stationären Aufnahme des Patienten entweder durch dessen eigene Angaben bzw. die seiner Angehörigen oder aber die „Durchsicht“ der ins Krankenhaus mitgebrachten Medikamente aufgezeigt werden konnten. Während des stationären Aufenthaltes wurden in der Regel alle OTC-Medikamente abgesetzt, so daß sie hier nicht mit in die Zählung eingingen. Die von dem Patienten nach seiner Entlassung aus dem Krankenhaus (wieder) eingenommenen OTC-Präparate konnten nur dann in Erfahrung gebracht werden, wenn diese von dem behandelnden Hausarzt befürwortet oder empfohlen worden waren, so daß sie vom Hausarzt in den an uns zurückgesandten Fragebogen eingetragen worden waren. Somit kann tendentiell die Zahl prästationärer

Verordnungen als eher überschätzt und die Zahl stationärer und poststationärer Medikamenten-Einnahmen als eher unterschätzt angenommen werden. Dies bedeutet, daß die Differenz zwischen den Zahlen prästationär und poststationär verordneter Medikamente bzw. zwischen den prästationären Verordnungszahlen und den sich aus den Entlassungsbriefen ergebenden Verordnungszahlen eher größer als in der Arbeit errechnet sind. Dennoch ist davon auszugehen, daß sich das Ergebnis, daß die Verordnungshäufigkeit durch den stationären Aufenthalt signifikant ansteigt, der Hausarzt aber nur z.T. die Entlassungsempfehlung komplett übernimmt, dadurch nicht prinzipiell verändert.

Die Tendenz zur Zunahme der Verordnungsfrequenz während des stationären Aufenthaltes mit anschließendem Rückgang in der poststationären Versorgung zeigte sich auch bei der längsschnittlichen Betrachtung der meisten für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit relevanten Substanzgruppen. Dabei war dieser Trend jedoch für die einzelnen Medikamenten-Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägt. Aber auch zwischen den beiden Kliniken waren hier Unterschiede festzustellen: Die Verordnungszahlen der einzelnen Substanzgruppen lagen zum Zeitpunkt der Entlassungsempfehlung in Magdeburg in der Regel höher als in Hannover. Poststationär war in Magdeburg dann eher die Tendenz zu einer quantitativ nahezu unveränderten Übernahme der stationären Entlassungsempfehlung zu erkennen, während in Hannover ein deutlicherer Trend zur Reduktion der Zahl verordneter Medikamente durch die Hausärzte zu beobachten war.

Für die Unterschiede im Ordnungsverhalten beider Kliniken lassen sich verschiedene mögliche Gründe anführen: Für das tendentielle Mehrverschreiben von Präparaten zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit der Magdeburger Klinikärzte könnte das Vorhandensein einer kardiologischen Fachabteilung in Magdeburg verantwortlich sein. Es ist davon auszugehen, daß in einer kardiologischen Fachabteilung das Bewußtsein für eine Evidenz-basierte Therapie der KHK stärker im Vordergrund des Handelns steht als in einer allgemein-internistischen Klinik. Denkbar ist auch, daß in den neuen Bundesländern eine größere Bereitschaft zum „Studium der Fachliteratur“ und zur daraus

resultierenden Übernahme der Empfehlungen in die klinische Praxis besteht. So wurde ein nachgewiesener Arzneimittel-Nutzen von westdeutschen und ostdeutschen Kollegen gleichermaßen als wichtiges Kriterium für die Auswahl eines Medikamentes genannt, wobei dieses Kriterium in den neuen Bundesländern häufiger als „sehr wichtig“ eingestuft wurde. Dem Studium von Fachzeitschriften wird hingegen nach Himmel [Himmel et al. 1997] von ostdeutschen Ärzten ein höherer Stellenwert unter den möglichen Informationsquellen gegeben als von ihren westdeutschen Kollegen.

Was die geringeren Verordnungszahlen in Hannover im poststationären Bereich anbelangt, so könnten hier Kostengründe als ursächlich angeführt werden. Möglicherweise führte ein stärker empfundener Kostendruck der niedergelassenen Ärzte in den alten Bundesländern zu einem vorsichtigeren Verschreiben der betrachteten Substanzgruppen. Dafür spricht, daß „Gesamt-Arzneimittelkosten“ von westdeutschen Medizinern nahezu doppelt so häufig genannt werden, wenn niedergelassene Allgemeinmediziner nach den Faktoren befragt werden, die sie für ihre Medikamentenwahl als sehr wichtig erachten [Himmel et al. 1997]. Zudem zeichnen sich niedergelassene Ärzte in Westdeutschland gegenüber ihren ostdeutschen Kollegen durch geringere Verschreibungszahlen an innovativen und damit in der Regel teureren Präparaten aus, wie Himmel und Kollegen in ihrer 1997 veröffentlichten Studie beschrieben. Dies spiegelt die von uns gefundene Zahl der von den niedergelassenen Ärzten (poststationär) vorgenommenen Lipidsenker-Verordnungen wider, die in Magdeburg an 47,1% der KHK-Patienten verordnet wurden, in Hannover dagegen nur an 9,1%. Im Vergleich dazu betrugen die Lipidsenker-Verordnungen prästationär in Magdeburg 21,2% und in Hannover 15,9%. Der durch den Klinikaufenthalt zustande gekommene Anstieg der Lipidsenker-Verordnungen wurde in Magdeburg von den poststationär weiterbehandelnden Ärzten also übernommen, in Hannover jedoch sogar unter das prästationäre Niveau abgesenkt. Daß die Bestrebungen, Kosteneinsparungen vorzunehmen, unter den westdeutschen Ärzten ausgeprägter zu sein scheinen, ließe sich auch durch die häufigeren Verordnungen an Generika in den alten Bundesländern bekräftigen [Himmel et al. 1997].

Das in Magdeburg stärker ausgeprägte Festhalten der niedergelassenen Ärzte an der Entlassungsempfehlung könnte eine Folge der historisch bedingt weniger

stark ausgeprägten Trennung zwischen der stationären und ambulanten Versorgung in den neuen Bundesländern sein. Das westdeutsche Gesundheitssystem hat eine lange Tradition strikter Trennung zwischen primär ambulanter Betreuung, in der Regel organisiert in Form privater Praxen, und der stationären Versorgung, organisiert in Form öffentlicher, kirchlicher oder privater Krankenhäuser. Gewöhnlich endet die Verantwortung des niedergelassenen Arztes mit der Krankenhauseinweisung des Patienten.

Dagegen waren in der ehemaligen DDR sowohl die ambulante mit der stationären Betreuung als auch Allgemeinmediziner mit Fachärzten durch die Institution eigenständiger Polikliniken, die zum Teil direkt an ein Krankenhaus angebunden waren, stärker miteinander verflochten [Harych 1990].

Auch eine unterschiedlich starke Zufriedenheit der poststationär behandelnden Ärzte mit Inhalt und Zeitpunkt des Eintreffens der Arztbriefe könnten nicht unerheblich dafür verantwortlich sein, in welchem Ausmaß ambulant weiterbehandelnde Ärzte zur Übernahme der im Entlassungsbrief empfohlenen Medikamente bereit sind. Eine Befragung von 554 ambulant praktizierenden Allgemeinmedizinern ergab, daß nur eine Minderheit niedergelassener Ärzte die vom Krankenhaus an sie weitergegebene Information als mehr oder weniger zufriedenstellend beurteilte, wobei die Zufriedenheit bei ostdeutschen Medizinern im Verhältnis zu westdeutschen Ärzten geringer war (10% vs. 15%) [Himmel et al. 1996]. Je besser sich der weiterbetreuende Arzt über die im Krankenhaus vorgenommenen Arzneimittel-Änderungen informiert fühlte, desto eher wurde die Kooperation mit den Krankenhausärzten als zufriedenstellend empfunden.

Dieser Befund stimmt mit dem Ergebnis der Hausarzt-Befragung zur Zufriedenheit mit den Entlassungsbriefen, die im Rahmen unseres Forschungsprojekts durchgeführt wurde, überein: Zwar hatten ca. 97% aller Patienten bei Entlassung einen vorläufigen (meist handschriftlichen) Arztbrief erhalten; ein endgültiger (ausführlicher und maschinell geschriebener) Arztbrief lag jedoch in einem Drittel der Fälle vier Wochen nach der Entlassung noch nicht vor, und bei 15% der Patienten war auch drei Monate nach der Entlassung noch kein endgültiger Entlassungsbrief eingetroffen [Busse et al. 1997]. Auffällig war auch, daß die im Arztbrief enthaltene Information gerade für den Bereich „empfohlene Therapie“ vom poststationär behandelnden Arzt häufig als zu knapp empfunden wurde. Nur

64% der Ärzte gaben an, die im Arztbrief enthaltenen Informationen seien für ihre weiteren Therapieentscheidungen relevant gewesen. Hier liegt offenbar ein deutliches Informations- und Kommunikationsdefizit zwischen Krankenhausärzten und ambulant weiterbehandelnden Ärzten vor, das zum Teil auf das nicht zeitgerechte Eintreffen der Arztbriefe zurückgeführt werden kann, zum Teil auch auf mangelnde inhaltliche Informationsweitergabe. Daß hieraus Änderungen der Medikation resultieren können, die anders ausfallen als von dem eine langfristig angelegte Arzneimitteltherapie initiierenden Krankenhausarzt beabsichtigt, ist dann nicht verwunderlich.

4.2. Verschreibungsverhalten im längsschnittlichen Verlauf

Definiert man die Umsetzung der im Jahr 1996 bekannten Therapieempfehlungen für die medikamentöse Behandlung der koronaren Herzkrankheit als Evidenz-basierte Medizin zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung, so ist grundsätzlich erkennbar, daß eine auf den Kriterien Evidenz-basierter Therapie basierende Medikationsverordnung nur ungenügend erfolgt ist: Von praktisch allen empfohlenen Medikamenten mit nachgewiesener mortalitätssenkender Wirksamkeit wurden zu wenige verordnet. Wäre die Therapie an den bis 1996 publizierten Leitlinien nationaler und internationaler kardiologischer Fachgesellschaften (siehe Einleitung Punkt 1.2.) orientiert gewesen, so hätte die Zahl der an Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit verordneten β -Blocker sowie der Anteil mit Acetylsalicylsäure behandelter Patienten entschieden höher sein müssen. Auch der Einsatz cholesterinsenkender Medikamente entsprach nicht dem damaligen Stand der Empfehlungen.

Bei den insgesamt niedrigen Verordnungszahlen wurden die Empfehlungen zur Behandlung der KHK am ehesten noch durch die Verordnungshäufigkeit an Acetylsalicylsäure umgesetzt, während bei β -Blockern und insbesondere Lipidsenkern extrem niedrige Verordnungsfrequenzen auffielen. Ausgeprägter war dagegen die symptomatische Therapie, die sich deutlich in den relativ hohen Verordnungszahlen an NO-Donatoren widerspiegelte.

Dieses Ergebnis stimmt mit Beobachtungen anderer Studien überein, die in den vergangenen Jahren zur Verordnungshäufigkeit von Medikamenten bei koronarer Herzkrankheit durchgeführt wurden. So ergaben beispielsweise die 1996 veröffentlichten Untersuchungen der ASPIRE Steering Group (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), daß in England nur einer von drei Post-Infarktpatienten einen β -Blocker verordnet bekam, und daß ein Fünftel aller Patienten, die nach akutem Myokardinfarkt Zeichen einer Ischämie zeigten, kein Acetylsalicylsäure-haltiges Präparat erhalten hatten [ASPIRE Steering Group 1996]. Im darauffolgenden Jahr wurde eine großangelegte europaweite Studie zum Verschreibungsverhalten bei koronarer Herzkrankheit publiziert [EUROASPIRE Study Group 1997]. Es zeigten sich mit 54% (58% bei Post-Infarktpatienten) höhere, wenn auch nicht zufriedenstellende Verordnungsfrequenzen an β -Blockern. Dabei lagen die Zahlen für Deutschland mit 44% im Vergleich zum europäischen Durchschnitt auffällig niedrig und stimmten mit den von uns gefundenen Ergebnissen überein. Thrombozytenaggregationshemmer wurden in der EUROASPIRE-Studie zu 81% verschrieben (83% bei in Deutschland behandelten Patienten), Lipidsenker zu 32% (Deutschland: 35%).

In einer weiteren europäischen Studie, in welcher allerdings kein deutsches Krankenhaus eingeschlossen worden war, wurde die Entlassungsmedikation von insgesamt 4.035 Post-Infarktpatienten im Zeitraum von 1993 bis 1994 hinsichtlich der Verordnungshäufigkeit von β -Blockern und Antithrombotika untersucht [Woods et al. 1998]. Während 73% der betrachteten Patienten ein Präparat mit Acetylsalicylsäure in ihrer Entlassungsmedikation erhielten, wurden nur 48% der Patienten, welche keine Kontraindikation für einen β -Blocker aufwiesen, mit dieser medikamentösen Therapie entlassen. In dieser Studie wurden auch die Verordnungen sechs Monate nach der Entlassung der Patienten untersucht, wobei hier nur mit Einschränkung definitive Aussagen möglich waren.

Ähnlich hohe Zahlen an Verschreibungen von Acetylsalicylsäure an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ergab eine an über 6.000 Patienten durchgeführte Studie: Nahezu drei Viertel der Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, während weniger als ein Fünftel mit einem Lipidsenker behandelt wurde [Cannon et al. 1988].

Eine deutsche Studie zur Umsetzung der Therapierichtlinien zur Frühbehandlung des akuten Myokardinfarktes (MITRA-Pilotphase), in welche insgesamt 54 Kliniken eingeschlossen worden waren, bestätigt unser Ergebnis, daß die Verordnungshäufigkeit von Acetylsalicylsäure die Erwartungen an eine optimale Therapie am ehesten erfüllt, während die Zahlen zur Verordnungsfrequenz von β -Blockern auch hier ein eher enttäuschendes Bild boten: 88% aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt und ohne Kontraindikationen gegen Acetylsalicylsäure wurden mit dem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt, während nur 33% aller Infarktpatienten ein β -Blocker verordnet wurde [Schuster et al. 1997].

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen von Verordnungsstudien, welche die von uns gefundenen Zahlen bestätigen, stehen die Verordnungszahlen, die in anderen Studien zu finden sind, in denen unter den Bedingungen einer kontrollierten klinischen Studie eine im Vorfeld optimierte Arzneitherapie beschrieben wird. Dieses Phänomen ist ein wichtiger Faktor, der zur Überschätzung der Umsetzung Evidenz-basierter Therapie führen kann: Die Wirksamkeit einer neuen therapeutischen Maßnahme wird in klinischen Studien in der Regel als „Add-on“ zu einer bestehenden und bereits optimierten Medikation untersucht. Dies macht als Beispiel eine von Schömig und Kollegen publizierte Studie zur Effizienz eines neuen Thrombolyse-Schemas an Patienten mit akutem Myokardinfarkt deutlich:

Tabelle 10: Verordnungsfrequenz der für die Therapie der KHK relevanten Arzneimittelgruppen bei Schömig et al. [2000] und in der vorliegenden Studie (Entlassungsmedikation bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt)

Medikamentengruppe	Anteil der Patienten [%]	
	[Schömig et al. 2000]	eigene Daten
Acetylsalicylsäure	100	90
β -Blocker	86	55
Lipidsenker	83	10
ACE-Hemmer	89	65
NO-Donatoren	14	65
Calcium-Kanalblocker	4	0

In dieser Studie enthielt die Ausgangsmedikation der Patienten β -Blocker zu rund 86%, ACE-Hemmer zu 89%, Statine zu 83%, Nitrate nur zu 14% und Calcium-Kanalblocker ebenfalls nur zu 4% [Schömig et al. 2000]. Unsere Studie zeigte nun, daß solche Zahlen in keiner Weise die allgemein-internistische oder auch die kardiologische Verordnungspraxis in Klinik und Praxis widerspiegeln (Tabelle 10).

Verschiedene Faktoren können Einfluß auf die Umsetzung Evidenz-basierter Therapie haben und somit als Gründe für das von uns gefundene Verordnungsverhalten, welches nicht dem Stand der Therapieempfehlungen entspricht und für die meisten der als mortalitätssenkend erwiesenen Substanzgruppen durch zu niedrige Verordnungszahlen gekennzeichnet ist, in Betracht kommen:

- 1) Vorliegen von Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen
- 2) Mangelnde Kenntnis der Empfehlungen beim behandelnden Arzt
- 3) Mangelnde Akzeptanz der Empfehlungen durch den behandelnden Arzt
- 4) Fraglichkeit der Einordnung des Patienten in die Sekundärprävention
- 5) Mangelnde Compliance
- 6) Kosten

1) Vorliegen von Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen können verständlicherweise und häufig notwendigerweise ein Grund für den behandelnden Arzt sein, eine Substanz, die für den Patienten primär von hohem Nutzen sein könnte, nicht zu verordnen. Daß dieser Faktor jedoch bei weitem nicht ausschlaggebend für niedrige Verordnungszahlen von nachgewiesenermaßen sinnvollen Medikamenten ist, konnten mehrere Studien zum Verschreibungsverhalten zeigen, in denen explizit die Verordnungen an Patienten, bei denen Kontraindikationen ausgeschlossen wurden, untersucht wurden. Trotz des Ausschlusses dieses Faktors wurden Verordnungszahlen gefunden, die nicht dem Stand Evidenz-basierter Therapieempfehlungen widerspiegeln [Schuster et al. 1997, Woods et al. 1998].

Auch wir haben in unseren Untersuchungen eine separate Betrachtung an den Patienten, bei denen keine Kontraindikationen für die jeweilige Substanzklasse bestanden, vorgenommen. Ergebnis war, daß auch bei Patienten ohne Kontraindikationen das Niveau der Verordnungen insgesamt sehr niedrig war und unterschiedliche Gewichtungen der Kontraindikationen in Hannover und Magdeburg erfolgten (siehe genauere Ausführungen bei der Besprechung der einzelnen Substanzklassen). Insgesamt entstand jedoch das Bild, daß das Vorliegen von Kontraindikationen für keine der analysierten Substanzgruppen der entscheidende Grund für niedrige Verordnungsfrequenzen war.

2) Mangelnde Kenntnis der Empfehlungen

Ein Grund dafür, daß Empfehlungen nicht den gewünschten Erfolg haben, ist, daß sie die beabsichtigte Zielgruppe nicht erreichen. Dies kann – im einfachsten Fall – auf logistischen Mängeln begründet sein, wie eine Studie zur Verteilung von Empfehlungen bei Kopfverletzungen zeigte: Nur 63% der relevanten „senior house officers“ hatten Kopien der Empfehlungen erhalten [Madhok and Green 1994].

Daß die Empfehlungen in den bei der jeweilige Fachgruppe, die angesprochen werden soll, verbreiteten Fachzeitschriften veröffentlicht werden, ist sicherlich eine Grundvoraussetzung für eine möglichst weitgehende Verbreitung und klinische Umsetzung von Therapieempfehlungen. Die Verbreitung von Druckschriften allein kann jedoch das Ordnungsverhalten kaum beeinflussen [Avorn and Soumerai 1983] und hat – wenn überhaupt – nur einen kurzzeitigen Einfluß [Berbatis et al. 1982, Schaffner et al. 1983].

Die Vorstellungen der potentiellen Anwender der Empfehlungen über die sinnvollste Verteilung der Empfehlungen können ganz unterschiedlich sein. So ergab eine in England durchgeführte Studie, daß Veröffentlichungen in einer medizinischen Fachzeitschrift von Allgemeinmediziner als das am wenigsten geeignete Mittel zur Verbreitung von Empfehlungen zur Einweisung von Patienten in orthopädische „outpatient clinics“ (d. h. Fachambulanzen) empfunden werden [Madhok und Green 1994]. Die Allgemeinmediziner zogen eine direkte postalische Zusendung der Empfehlungen und die Möglichkeit, diese in speziell durchgeführten Seminaren zu diskutieren, vor. Dies bestätigten auch andere Untersuchungen, die zeigten, daß die alleinige Veröffentlichung in einer Zeitschrift

nur mit geringer Wahrscheinlichkeit die Umsetzung von Therapieempfehlungen unterstützt [Grimshaw und Russell 1994].

Neben der Gefahr, daß in Fachzeitschriften publizierte oder auch auf dem Postwege verschickte Empfehlungen nicht gelesen werden, besteht immer auch das Risiko, daß diese nur „überflogen“ werden, was umso wahrscheinlicher ist, je weniger die Behandlungsempfehlungen auf individuelle Patienten abgestimmt sind [Grimshaw und Russell 1994].

3) Mangelnde Akzeptanz der Empfehlungen

Der Effekt klinischer Leitlinien auf die medizinische Praxis wurde in vielen Studien untersucht, welche bis in die 70er Jahre zurückgehen. In einer 1993 veröffentlichten Studie zur Umsetzung von 59 publizierten „Guidelines“ konnte eine Verbesserung der klinischen Praxis durch Leitlinien gezeigt werden, wobei das Ausmaß des Nutzens in den einzelnen Studien stark variierte [Grimshaw und Russell 1993]. So führte beispielsweise eine von der American Heart Association und dem American College of Cardiology gemeinsam aufgestellte Leitlinie zur Indikationsstellung für eine Schrittmacher-Implantation [Frye et al. 1984] zu einer rund 25%igen Reduktion der Anzahl durchgeführter Schrittmacher-Implantationen im Zeitraum von 1983 bis 1988 [Kamens 1989, Kelly and Swartwout 1990].

Zur Verunsicherung im Umgang mit Empfehlungen hat auch beigetragen, daß nicht nur von großen, anerkannten Gesellschaften, sondern zunehmend auch von kleineren Organisationen und Einzelpersonen Empfehlungen ausgesprochen werden, die nicht immer dem Anspruch, Evidenz-basiert zu sein, nachkommen. Dies spiegelt sich auch darin wider, daß mittlerweile Leitlinien zur Entwicklung und Gestaltung von Leitlinien publiziert wurden [Haines und Feder 1992, Hayward and Laupacis 1993, Thomson et al. 1995]. Die Bundesärztekammer publizierte 1998 eine Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität von Leitlinien, um den Ärzten ein Instrument zur Beurteilung publizierter Empfehlungen an die Hand zu geben [Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung 1998].

Auch konnte gezeigt werden, daß neben Fachzeitschriften das Fachgespräch mit Kollegen und regelmäßige Krankenhaus-Kolloquien als Informationsquellen für Arzneimitteltherapieentscheidungen herangezogen werden [Peay und Peay 1990, Thomson et al. 1995].

Eine sicherlich nicht ganz unberechtigte Kritik an der Praxis der Publikation von Therapieempfehlungen selbst durch größere und anerkannte Fachgesellschaften ist, daß hierdurch Veränderungen und Innovationen unterdrückt werden können [Charlton 1993]. Dem kann durch stetige Überarbeitung der Empfehlungen (u.a. in Abhängigkeit davon, wie schnell der Wissensfluß in dem jeweiligen Fach, auf welches sich die Empfehlungen beziehen, ist) entgegengesteuert werden [Lomas et al. 1989].

Es ist gerade ein wesentlicher Aspekt der Evidenz-basierten Therapie, daß jedem Arzt die Therapiefreiheit zugestanden wird, einen Patienten individuell einzuschätzen und unter bestimmten Umständen auch von einer etablierten Therapie abzuweichen [Greer 1988, Hogerzeil 1995]. So können beispielsweise Begleiterkrankungen, die möglicherweise in Studien, die ansonsten gesicherte Erkenntnisse gebracht haben, ein Ausschlußkriterium darstellten, das Alter des Patienten oder etwa eine Niereninsuffizienz den betreuenden Arzt den Nutzen einer bestimmten Behandlung in Frage stellen lassen. Auch können eventuelle Nebenwirkungen in dem individuellen Fall inakzeptabel erscheinen, wie etwa mögliche Potenzstörungen unter einer Therapie mit β -Blockern, oder aber bestimmte Wertvorstellungen des Patienten, wie etwa Ängste vor Blutungen bei Antikoagulantien, die Entscheidung beeinflussen.

Ein weiterer Grund für unterschiedlich ausgeprägte Akzeptanz von Therapieempfehlungen kann in der Zugehörigkeit eines Arztes zu einer bestimmten Fachgruppe zu suchen sein. So ist es plausibel, daß Kardiologen, die über Jahre selbst an Studien mitgewirkt haben und deren Alltag von an den Ergebnissen klinischer Studien orientierten Entscheidungen in Diagnostik und Therapie geprägt ist, eher neue Studienergebnisse umsetzen und den publizierten Therapieempfehlungen ihrer Fachgesellschaften folgen als etwa Allgemeinmediziner, deren Patientengut wesentlich heterogener ist und deren diagnostische und therapeutische Entscheidungen wesentlich häufiger durch unspezifische Beschwerden ihrer Patienten geprägt werden. Entsprechende Befunde beschrieben auch Kosekoff und Mitarbeiter [Kosekoff et al. 1987] in ihrer

Untersuchung zum Ausmaß der Umsetzung von Consensus-Empfehlungen des U.S. National Institutes of Health, sowie McColl und Kollegen [McColl et al. 1998] in einer Fragebogen-basierten Erhebung unter Hausärzten. Eine Studie von Kizer und Mitarbeitern zeigte deutlich den Unterschied im Verordnungsverhalten zwischen Ärzten, die selbst randomisierte kontrollierte Therapiestudien durchführten, und Ärzten in der klinischen Routine auf: In einer zwischen 1994 und 1995 durchgeführten Erhebung wurden die Ergebnisse klinischer Therapiestudien von den Ärzten, die selbst Studien beteiligt waren, schneller und konsequenter umgesetzt als von anderen Ärzten [Kizer et al. 1999]. Diese Unterschiede zwischen Fachgruppen könnten zum Teil die von uns gefundenen Unterschiede in der Umsetzung Evidenz-basierter Therapie in Hannover und Magdeburg erklären.

4) Fraglichkeit der Einordnung des Patienten in die Sekundärprävention

Ein weiterer möglicher Grund für die geringe Umsetzung Evidenz-basierter Therapieempfehlungen könnte sich daraus ergeben, daß bei einem Teil der Patienten die Diagnose koronare Herzkrankheit vor der stationären Aufnahme nicht gesichert war und dadurch die Ergebnisse der Betrachtung der prästationären Medikation nicht entsprechend den strengen Kriterien Evidenz-basierter Therapie in der Sekundärprävention zu beurteilen waren. Dies war in der Regel dann der Fall, wenn ein Patient ohne vorher bekannte koronare Herzkrankheit wegen eines akuten Myokardinfarktes in die Klinik eingewiesen wurde. Betrachtet man nur die Patienten, die bereits vor ihrer aktuellen Einweisung in das Krankenhaus einen Myokardinfarkt erlitten hatten („alter Myokardinfarkt“), so hätte bei diesen Patienten allerdings zu allen Zeitpunkten – auch schon prästationär – eine Behandlung nach den Richtlinien zur Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit erfolgen müssen. Diese gesonderte Analyse ergab jedoch auch bei diesen Patienten niedrige Verordnungszahlen für alle zur Therapie der KHK empfohlenen Arzneimittelgruppen.

Für Patienten, die wegen eines akuten Myokardinfarktes eingewiesen worden waren, wären zumindest für den stationären Bereich, die Entlassungsempfehlung sowie für die poststationäre Betreuung höhere Verordnungszahlen der empfohlenen Medikamenten zu fordern gewesen. Dies war jedoch nur für

Acetylsalicylsäure im stationären Bereich (Hannover), für β -Blocker (Hannover und Magdeburg) und für das Absetzen von Calcium-Kanalblockern in beiden Kliniken im Ansatz nachweisbar. Prästationär hätten für diese Patienten die (weniger strikten) Empfehlungen zur Primärprävention als Minimalanforderung zugrunde gelegt werden müssen.

5) Mangelnde Compliance

Die Patienten-Compliance stellt ohne Zweifel einen nicht zu unterschätzenden Faktor für das Einhalten bzw. Beibehalten eines bestimmten medikamentösen Therapieregimes dar. In der Regel bedarf eine zusätzliche Einnahme von Medikamenten ein hohes Maß an Aufklärungs- und Überzeugungsarbeit durch den behandelnden Arzt, um bei dem Patienten die Motivation für die Umsetzung und dauerhafte Compliance zu wecken [Pullar 1991].

Die von uns durchgeführte Untersuchung der Gründe, die zu einer Änderung sowohl der stationären als auch der Medikation während der nachstationären ambulanten Betreuung führten, ergab, daß vom ambulant behandelnden Arzt doppelt so häufig Medikamenten-Änderungen aus Compliance-Gründen vorgenommen wurden wie dies während des Krankenhausaufenthaltes der Fall war. Vom Hausarzt (prästationär) verordnete Medikamente wurden bei Einweisung ins Krankenhaus zu 1,3% aus Gründen der Compliance-Verbesserung verändert. Bei Medikamenten, die innerhalb des Krankenhauses angesetzt oder umgestellt wurden, traf dies nur zu 0,4% zu, während 2,6% der vom Hausarzt nach der Entlassung vorgenommenen Änderungen der Medikation aufgrund der Patienten-Compliance erfolgten. Die größere Rolle der Compliance in der ambulanten Betreuung erscheint verständlich unter der Annahme, daß die Möglichkeit der Einflußnahme des Patienten auf seine Medikation (und auch der Wunsch dazu) während des Krankenhausaufenthaltes nur bedingt besteht. Untersuchungen von Himmel und Kollegen ergaben, daß über 50% aller niedergelassenen Allgemeinmediziner und praktischen Ärzte, die nach den Einflußkriterien für ihre Medikamentenwahl befragt wurden, die Patienten-Compliance als einen sehr wichtigen Faktor ansahen [Himmel et al. 1997].

Auch der Gesichtspunkt, daß Medikamente, deren therapeutischer Nutzen in der Langzeit-Reduktion des Mortalitätsrisikos besteht, häufig keine unmittelbaren Auswirkungen auf das Wohlbefinden haben, kann dazu führen, daß Patienten aufgrund von Bedenken wegen möglicher Nebenwirkungen in der langfristigen Behandlung Medikamente eigenmächtig absetzen. Der den Patienten oftmals langjährig betreuende Hausarzt wird solche Beweggründe seines Patienten eher erkennen und voraussehen als der Krankenhaus-Arzt, der den Patienten nur vorübergehend betreut.

Da sowohl die während des stationären Aufenthaltes als auch die ambulant aus Gründen der Compliance vorgenommenen Änderungen jeweils nur zu 50% Medikamente betrafen, welche in der Behandlung der KHK von Bedeutung sind, stellte die Compliance des Patienten im Vergleich zu den anderen Gründen zahlenmäßig nur eine marginale Einflußgröße auf die Verordnungszahl der für diese Indikation empfohlenen Substanzgruppen dar.

6) Kosten

Kostendruck beim verschreibenden Arzt kann ein möglicher Grund sein, daß er bei der Verordnung von Medikamenten zurückhaltend ist – auch bei solchen, für die aufgrund ihres erwiesenen Nutzens klare Therapieempfehlungen ausgesprochen wurden. Dieser ökonomische Aspekt spielt allerdings im Krankenhaus, wo der behandelnde Arzt im Gegensatz zum niedergelassenen Arzt keiner Budget-Deckelung unterliegt, eine untergeordnete Rolle. Für den niedergelassenen Mediziner stellt sich hier ein ernstzunehmendes Problem [Himmel et al. 1997, Hart et al. 1997]. Allerdings zeigen die Ergebnisse unserer Untersuchung, daß Kostengründe selbst bei den ambulant betreuenden Ärzten nicht der Hauptgrund für das Absetzen von Medikamenten war. Vielmehr wurden Kostengründe als häufigste Begründung für den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum angeführt, während für das komplette Absetzen von Medikamenten die fehlende Einsicht in die Indikation häufigste Ursache war. Originalpräparate werden von pharmazeutischen Unternehmen häufig an Krankenhäuser mit (z. T. hohen) Sonderrabatten abgegeben, um die Verordnung ihrer Präparate durch die Klinikärzte zu fördern [Harder et al. 1991]. Nach den Ausführungen von Himmel und Kollegen sei es für den ambulant

weiterbetreuenden Hausarzt dann oftmals schwer, diese Medikation nach der Entlassung zu modifizieren [Himmel et al. 1996]. Unsere hier vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, daß die stationäre Entlassungsmedikation durchaus häufig von Hausärzten modifiziert wird.

Zunehmende ökonomische Restriktionen machen es erforderlich, langfristige Therapiemaßnahmen nicht nur nach dem medizinischen Nutzen, sondern auch nach den Kosten zu beurteilen [Kreuzer und Kübler 2001]. Nach Schätzung der American Heart Association machen Arzneimittel lediglich sechs Prozent aller mit der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen einhergehenden Gesamtkosten aus [Heart and Stroke Facts 1995]. Eine vor kurzem publizierte Studie zur Kosteneffizienz der in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt eingesetzten Medikamente ergab, daß sowohl β -Blocker, Acetylsalicylsäure und ACE-Hemmer, als auch Statine – die derzeit das teuerste Therapieprinzip in der medikamentösen Sekundärprävention darstellen –, bei Berücksichtigung der Gesamtkrankheitskosten kosteneffiziente Maßnahmen darstellen und daher nicht nur aus medizinischen, sondern auch aus ökonomischen Erwägungen heraus indiziert sind [Kreuzer und Kübler 2001]. Angesichts der Verknappung von Ressourcen im Gesundheitswesen gewinnen Evidenz-basierte Therapieempfehlungen in Verbindung mit pharmako-ökonomischen Bewertungen von Arzneimitteltherapien zunehmend an Bedeutung [Weber und Lauterbach 2000]. Gerade für die medikamentöse Behandlung der koronaren Herzkrankheit konnte eine Kostenanalyse aus dem Jahr 1999 zeigen, daß die indirekten Kosten der KHK höher sind als die direkten Kosten [Klever-Deichert et al. 1999]. Für den niedergelassenen Arzt ist allerdings aufgrund der derzeitigen Honorierungsstruktur im deutschen Gesundheitswesen die gesamtgesellschaftliche Kostenersparnis aufgrund medikamentöser Maßnahmen in der Sekundärprävention eine fiktive Größe, wenn er Gefahr läuft, sein Arzneimittel-Budget zu überschreiten und dafür in Regreß genommen zu werden. So ist es letztlich verständlich, daß Kostengründe im ambulanten Bereich häufiger als Grund für Medikamenten-Änderungen angeführt wurden.

Acetylsalicylsäure

Daß Patienten mit der Diagnose koronare Herzkrankheit nicht ausreichend nach den Evidenz-basierten Empfehlungen behandelt wurden, läßt sich anhand der Verordnungszahlen für Acetylsalicylsäure verdeutlichen: Obwohl seit langem als Standardtherapie anerkannt, erhielten bei ihrer Entlassung aus der allgemein-internistischen Klinik nicht einmal zwei Drittel (64%) aller Patienten mit koronarer Herzkrankheit den Thrombozytenaggregationshemmer. Bei den aus dem Magdeburger Klinikum mit kardiologischer Fachabteilung entlassenen Patienten belief sich der Prozentsatz immerhin auf rund 74%. Die von uns gefundene höhere Verordnungsfrequenz in der kardiologischen Fachabteilung wird von den Ergebnissen einer erst kürzlich veröffentlichten Studie von Frilling und Kollegen bestätigt [Frilling et al. 2001]. Bei Patienten, die in einem Krankenhaus mit kardiologischer Fachabteilung behandelt wurden, zeichnete sich auch in dieser Untersuchung gegenüber Patienten, die in ein allgemein-internistisches Krankenhaus eingewiesen wurden, eine Tendenz zu Mehrverschreibungen an Acetylsalicylsäure ab.

Eine bereits oben zitierte groß angelegte Studie der EUROASPIRE Study Group ergab, daß europaweit rund 20% der Patienten mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit keine Verordnung für Acetylsalicylsäure in ihrer Entlassungsempfehlung aufwiesen [EUROASPIRE Study Group 1997]. Für den Einsatz von Acetylsalicylsäure in der ambulanten Betreuung von Patienten mit KHK ergab eine Studie zwar eine über 20%ige Zunahme der Verordnungsfrequenz von 1993 bis 1996, welche jedoch im Jahr 1996 mit einer Verordnungsrate von 26% ein extrem negatives Bild abgab [Stafford 2000]. Zwar zeigte sich auch in unseren Untersuchungen eine niedrigere Verordnungsfrequenz bei den niedergelassenen Ärzten, doch war diese mit 50 bis 60% nicht so ausgeprägt wie in der genannten Studie.

Erstaunlich ist die niedrige Verordnungsfrequenz von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt, die bei den von uns betrachteten Patienten zu keinem Zeitpunkt über 70% lag. Dies steht im Einklang mit den Untersuchungsergebnissen von Shahar und Kollegen, wonach nur etwa jeder zweite Patient mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte Acetylsalicylsäure erhielt [Shahar et al. 1996]. Für Patienten im Alter von 60 oder mehr Jahren, die

mit einem dokumentierten nicht-transmuralem Myokardinfarkt in ein Altenpflegeheim aufgenommen wurden, beinhalteten nur 17% der Medikationen Acetylsalicylsäure [Aronow 1998].

Studien zum Einsatz des Thrombozytenaggregationshemmers in der stationären Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt ergaben, daß im Schnitt 10% der betrachteten Patienten keine Acetylsalicylsäure erhalten [Schuster et al. 1997, Venturini et al. 1999, Wagner et al. 1999]. Auch wir fanden diese Zahlen in unseren Ergebnissen bestätigt, wonach 10% bis 15% der Post-Myokardinfarkt-Patienten nicht mit Acetylsalicylsäure aus dem Krankenhaus entlassen wurden.

Daß der präventive Einsatz der Acetylsalicylsäure nicht voll ausgeschöpft wird, obwohl ihr Einsatz in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes bereits seit 1990 von der American Heart Association und dem American College of Cardiology empfohlen wird [ACC/AHA Task Force 1990], ist möglicherweise in dem hohen Lebensalter der in die Studien eingeschlossenen Myokardinfarkt-Patienten begründet. Zwar sahen die Autoren einer Studie, die sich mit den Gründen für das Nicht-Verordnen von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt befaßte, ein Lebensalter über 70 Jahre in einer multivariaten Analyse nicht als signifikanten Faktor [Frilling et al. 2001], doch konnten andere Studien eine gegenüber jüngeren Patienten ausgeprägtere Zurückhaltung in der Verordnung von Acetylsalicylsäure an ältere Patienten zeigen. Stafford und Kollegen fanden im Vergleich zu Patienten im Alter zwischen 45 und 64 Jahren eine signifikant geringe Häufigkeit von Acetylsalicylsäure-Verordnungen bei Patienten, die das 80. Lebensjahr erreicht hatten [Stafford et al. 2000]. Krumholz und Kollegen konnten zeigen, daß bei nahezu einem Viertel aller betrachteten Patienten über 65 Jahren keine Therapie mit Acetylsalicylsäure erfolgte [Krumholz et al. 1996]. Unter dem Gesichtspunkt, daß die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt mit zunehmendem Alter dramatisch ansteigt, wie die Ergebnisse der GISSI-2-Studie zeigten [Maggioni et al. 1993], und ein Alter über 65 Jahren ein signifikanter Prädiktor sowohl für die Vorhersage der 48-Stunden-Mortalität als auch für die Vorhersage der Krankenhausmortalität nach akutem Myokardinfarkt ist, erscheint dieses Verordnungsverhalten als zu gering.

Kontraindikationen für Acetylsalicylsäure konnten nur bedingt als Erklärung dafür herangezogen werden, daß bei einigen Patienten der Thrombozytenaggregationshemmer nicht zum Einsatz kam. Zwar zeigte sich in Hannover in der poststationären Betreuung von Patienten mit bestehenden Kontraindikationen für Acetylsalicylsäure eine gegenüber den Patienten ohne Kontraindikationen vermehrte Zurückhaltung an Verordnungen dieser Substanz. Während des stationären Aufenthaltes waren diese Kontraindikationen nicht im gleichen Umfang berücksichtigt worden. In Magdeburg wurde sowohl in der Entlassungsempfehlung als auch poststationär vom betreuenden Arzt bei keinem Patienten, der eine Kontraindikation für Acetylsalicylsäure hatte, auf einen solchen verzichtet. In der kardiologischen Fachabteilung scheinen Kontraindikationen weniger streng gewichtet zu werden als in einer allgemein-internistischen Abteilung. Zwar konnten Frilling und Kollegen in ihrer Studie zeigen, daß relative Kontraindikationen wie etwa ein Magenulcus oder eine Niereninsuffizienz neben einem kritischen klinischen Zustand des Patienten (wie kardiogener Schock, prähospitaler Revaskularisation) die beiden Hauptfaktoren darstellen, die mit einer Zurückhaltung bei der Acetylsalicylsäure-Verordnung in Verbindung gebracht werden können [Frilling et al. 2001]. Bei Patienten, die keine Acetylsalicylsäure erhielten, lag allerdings nur zu 7,7% auch tatsächlich zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme eine als Kontraindikation gewertete Blutung vor; die verbleibenden 92,3% der nicht mit Acetylsalicylsäure versorgten Patienten hätte diese Substanz erhalten sollen.

Dieses Versorgungsdefizit mit Acetylsalicylsäure kann für die Prognose der Patienten relevant sein, wie ein Nebebefund in dieser 2001 veröffentlichten Studie zeigte: Selbst unter Berücksichtigung aller Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, erfolgte Reanimation und kardiogener Schock lag die Mortalitätsrate bei nicht mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten bei 27%, während diese bei den mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten lediglich 11% betrug [Frilling et al. 2001].

β-Blocker

Auch die Verordnungsfrequenz an β-Blockern zeigt deutlich, daß selbst für Substanzgruppen, für welche die Evidenz besonders stark ist, ein

Verschreibungsdefizit bei Patienten mit gesicherter Diagnose besteht. Betrachtet man isoliert die Gruppe der Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt, so lag die Verordnungsfrequenz für β -Blocker zu keinem Zeitpunkt wesentlich über derjenigen für die Gesamtheit der Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Für die Hannoverschen Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt lag die Verordnungsfrequenz während des stationären Aufenthaltes einschließlich Entlassungsempfehlung sogar deutlich unter der Zahl der an alle Hannoverschen Patienten verschriebenen β -Blocker.

Daß auch in der ambulanten Betreuung Patienten mit der gesicherten Diagnose KHK nur unzureichend mit der Substanzgruppe der β -Blocker, welche eigentlich eine tragende Säule der medikamentösen Therapie der koronaren Herzkrankheit sein sollte, versorgt werden, zeigten Campbell und Kollegen [Campbell et al. 1998]. Von 414 Patienten, die innerhalb der letzten fünf Jahre vor Aufnahme in die Studie einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wurden lediglich 32% ambulant mit einem β -Blocker behandelt. Dies bestätigen auch unsere Untersuchungen, die Verordnungszahlen an β -Blockern zwischen 12% und 40% zeigen (, je nach dem, ob der prästationäre oder poststationäre ambulante Zeitpunkt bzw. ob Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder aber mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte betrachtet wurden).

Beim Vergleich der Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und Patienten mit akutem Myokardinfarkt fällt auf, daß die Verordnungsfrequenz für β -Blocker bereits in der stationären Therapie des akuten Myokardinfarktes deutlich ansteigt, und daß diese hohe Verordnungsfrequenz in die Entlassungsempfehlung und auch in die poststationäre Therapie weitgehend unverändert Eingang findet. In Hannover kam es sogar zu einem leichten Anstieg der β -Blocker-Verordnungen durch die Hausärzte nach der Entlassung aus dem stationären Bereich. Der deutliche Unterschied in den Verordnungen von β -Blockern bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zwischen der allgemein-internistischen Klinik (Hannover; niedrig) und der kardiologischen Klinik (Magdeburg; hoch) war dagegen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht zu beobachten. Offensichtlich wird die Verordnung von β -Blockern unter dem Eindruck des akuten Ereignisses eines Myokardinfarktes in beiden Kliniken ernster genommen als bei weiter zurückliegendem Myokardinfarkt. Dafür spricht auch, daß offenbar im Laufe

der Zeit bei einem erheblichen Anteil der Patienten nach akutem Infarkt die β -Blocker wieder abgesetzt werden, wie der Vergleich der Verordnungsfrequenzen drei Monate nach Entlassung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Hannover: ca. 70%, Magdeburg: ca. 55%) und in der prästationären Medikation bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (Hannover: ca. 10%, Magdeburg: ca. 35%) zeigt. Eine ähnlich hohe Verordnungsfrequenz von β -Blockern bei Patienten unmittelbar nach akutem Myokardinfarkt beobachteten auch Martínéz und Kollegen, die in der Entlassungsempfehlung bei 63% aller Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt durchlitten hatten, einen β -Blocker fanden [Martínéz et al. 1998]. Enbergs [Enbergs 1997] zeigte, daß mit zunehmendem Abstand von einem akuten koronaren Ereignis die Einstellung der Risikofaktoren zunehmend weniger optimal ausfällt und das Risiko des Patienten für ein Rezidiv-Ereignis damit wieder zunimmt.

Unsere Ergebnisse spiegeln eine deutliche Zurückhaltung bei der Verordnung von β -Blockern an Patienten mit Kontraindikationen wider: In Hannover wurden β -Blocker zu keinem Zeitpunkt an mehr als 17% der Patienten mit Kontraindikationen verordnet; in Magdeburg an nicht mehr als 30%, im Vergleich zu 30-40% bzw. 40-50% bei Patienten ohne Kontraindikationen. Ein Grund dafür könnte sein, daß bestimmte „Begleitdiagnosen“ (wie beispielsweise Herzinsuffizienz, obstruktive Lungenerkrankungen) oder aber ein höheres Lebensalter, von denen inzwischen aufgrund neuerer Daten angenommen wird, daß auch diese Patienten von einer β -Blocker-Therapie profitieren [Gottlieb et al. 1998], zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen häufig noch als Kontraindikation eingestuft wurden. So waren insbesondere Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz oder mit der Begleitdiagnose COLD von der β -Blocker-Therapie ausgeschlossen (siehe Tabelle 3.2. im Anhang). Zwischenzeitlich publizierte Studien, die zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie noch nicht bekannt waren, legen nun nahe, daß Patienten mit Herzinsuffizienz sogar im Hinblick auf eine Verbesserung der Prognose ihrer Herzinsuffizienz von der Therapie mit einem β -Blocker profitieren können [CIBIS-II Investigators and Committees 1999, Hjalmarson et al. 2000], so daß diese Kontraindikation heute sicherlich nicht mehr als solche gewertet werden könnte.

Daß im Mittel nur jeder zweite in unsere Studie eingeschlossene Patient, bei dem keine Kontraindikationen für einen β -Blocker vorlagen, einen solchen erhielt, liefert allerdings ein erschreckendes Bild. Bestätigt werden diese Beobachtungen von Woods und Kollegen, die fanden, daß durchschnittlich 20% der über 4.000 in ihre Studie eingeschlossenen Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne einen β -Blocker aus der stationären Betreuung entlassen wurden, ohne daß eine Kontraindikation für diese Substanzgruppe vorlag [Woods et al. 1998].

Lipidsenker

Obwohl seit langem bekannt ist, daß ein erhöhter Cholesterinspiegel ein wichtiger und leicht zu beeinflussender Risikofaktor ist, spiegelte sich dies nicht in entsprechenden Verordnungszahlen lipidsenkender Medikamente wider. Hierin stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen überein.

Bereits im Jahr 1988, kurz nach Herausgabe der Empfehlungen des „National Cholesterol Education Program Expert Panel“ zur Detektion, Evaluation und Therapie eines erhöhten Cholesterinspiegels bei Erwachsenen [National Cholesterol Education Program 1988] sollte eine über zwei Jahre angelegte Studie an über 150.000 US-Amerikanern Trends in der Behandlung hypercholesterinämischer Patienten aufzeigen [Giles et al. 1993]. Nach den genannten Empfehlungen sollten Personen mit hohem Cholesterinspiegel (definiert als Serum-Cholesterin-Konzentration $>6,2$ mmol/L) und Personen mit „grenzwertigem“ Serum-Cholesterin (5,18 bis 6,19 mmol/L) bei Vorliegen der Diagnose koronare Herzkrankheit bzw. von zwei oder mehr Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit lipidsenkenden Maßnahmen unterzogen werden, wobei eine medikamentöse Therapie erst dann zum Einsatz kommen sollte, wenn diätetische Maßnahmen allein nicht den gewünschten Erfolg brachten. Diese Richtlinien zugrundegelegt, kamen Giles und Kollegen zu dem Ergebnis, daß zwar eine signifikante Zunahme der Behandlungsrate innerhalb dieser zwei Jahre zu beobachten war [Giles et al. 1993]. Insgesamt wurden jedoch weniger als ein Drittel aller Patienten, die therapiebedürftige Cholesterinspiegel hatten, auch tatsächlich behandelt.

Die Zahl der erwachsenen US-Amerikaner, die eine behandlungsbedürftige Hypercholesterinämie haben, beliefen sich zum damaligen Zeitpunkt nach Schätzungen von Sempos und Kollegen auf 36% [Sempos et al. 1993]. Dies entspricht den von uns gefundenen Ergebnissen, wonach rund 31% der Hannoverschen Patienten und 35% der Magdeburger Patienten eine Hypercholesterinämie aufwiesen (gewertet als Serumcholesterin-Konzentration $>6,2$ mmol/L, was einer auch zum damaligen Zeitpunkt eher konservativen Interpretation der Diskussion von Cholesterin-Grenzwerten entsprach). Daß von den im allgemein-internistischen Klinikum Hannover betreuten Patienten mit Hypercholesterinämie lediglich ein Drittel behandelt wurde, entspricht exakt den von Giles und Kollegen publizierten Zahlen [Giles et al. 1993], was umso mehr erstaunt, wenn man den zwischen dieser in den Jahren 1988 bis 1990 durchgeführten Studie und unserer Untersuchung liegenden Zeitraum bedenkt. Der höhere Anteil der in Magdeburg behandelten hypercholesterinämischen Patienten, der sich auf etwa zwei Drittel belief, ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die stärkere Sensibilisierung für die Bedeutung des Risikofaktors Hypercholesterinämie innerhalb der Fachgruppe der klinisch tätigen Kardiologen zurückzuführen.

Auch eine über sechs Jahre durchgeführte europäische Studie fand ein substantielles Behandlungsdefizit in allen sechs beteiligten europäischen Staaten, sogar bei Hochrisiko-Patienten mit etablierter koronarer Herzkrankheit [Shepherd und Pratt 1996]. Von den in Deutschland (ambulant) betreuten Patienten mit einer Gesamt-Cholesterin-Konzentration von 6,5 bis 8,0 mmol/L erhielten lediglich 30% einen Lipidsenker, bei 36% wurden diätetische Maßnahmen ergriffen, 34% blieben in dieser Untersuchung gänzlich unbehandelt.

Vergleichbar niedrige Verordnungszahlen für Lipidsenker wurden auch in der EUROASPIRE Studie [EUROASPIRE Study Group 1997] sowie in der PREVESE-Studie [de Velasco et al. 1997] aufgezeigt: Nur 29% der betrachteten Patienten mit gesicherter KHK verließen das Krankenhaus mit einem Statin in ihrer Entlassungsempfehlung, und nur 31% erhielten ein Medikament aus dieser Wirkstoffgruppe während ihrer ambulanten Betreuung ein halbes Jahr nach der Krankenhausentlassung.

Die gesicherte Wirkung der Lipidsenker in der Sekundärprävention der KHK ist seit der Publikation der 4S-Studie 1994 bekannt [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994], jedoch nur für Patienten mit erhöhten Cholesterinkonzentrationen. Die in jüngster Zeit ablaufende Diskussion, zunehmend auch Patienten mit nur leicht erhöhten oder gar mit normalen Cholesterin-Konzentrationen mit Lipidsenkern aus der Klasse der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zu behandeln, beruht auf den Ergebnissen klinischer Studien, die erst während oder nach dem Zeitraum unserer Untersuchung publiziert wurden und deshalb für die Bewertung der hier gefundenen Verordnungszahlen nicht berücksichtigt werden dürfen.

Die französische PREVENIR-Studie, eine retrospektive Untersuchung an 1.481 Post-Myokardinfarkt-Patienten, brachte interessante Ergebnisse, die sich mit unseren Befunden decken [Cambou et al. 1999]: Nahezu alle Patienten, die ein Statin in ihrer Entlassungsempfehlung aufwiesen, bekamen dieses auch noch sechs Monate nach der Entlassung verordnet. War jedoch eine solche lipidsenkende Therapie im Krankenhaus nicht begonnen worden, so wurde trotz bestehender Indikation an weniger als 20% solcher Patienten sechs Monate nach der Entlassung ein Statin verordnet. Dies legt den Gedanken nahe, daß ambulant betreuende Ärzte eher bereit sind, eine vom Kardiologen im Krankenhaus initiierte (auch kostspielige) Therapie zu übernehmen, jedoch weniger bereitwillig diese selbst initiieren.

Die aktuelle Diskussion um die Arzneimittelsicherheit der Statine im Zuge der Marktrücknahme von Cerivastatin aufgrund des Auftretens potentiell lebensbedrohlicher Arzneimittel-Interaktionen mit Gemfibrozil wird sicherlich für die Zukunft eine Neubewertung des Stellenwerts dieser Substanzgruppe in der Primär- und Sekundärprävention der KHK zur Folge haben [Böger 2001]. Die hier vorliegenden Daten zeigen jedoch, daß eine Kombination von Statinen mit Fibraten in Deutschland nur sehr selten erfolgt (siehe Tabelle 3.8 im Anhang).

Ein unerwartetes Ergebnis unserer Untersuchungen ist die hohe Zahl an Patienten, bei denen eine Bestimmung der Serum-Cholesterinkonzentration während des Krankenhausaufenthaltes überhaupt nicht durchgeführt wurde: Bei rund 16% der Hannoverschen Patienten und rund neun Prozent der Magdeburger Patienten lag kein einziger Meßwert der Serum-Cholesterinkonzentration in der

stationären Krankenakte vor. Eine ähnlich negative Einschätzung des Screening-Verhaltens für diesen Risikofaktor lieferte eine Studie der Arbeitsgruppe um McBride, welche fanden, daß bei 33% der mit der Diagnose KHK in die Studie eingeschlossenen Patienten von ihrem ambulant betreuenden Arzt keine Bestimmung des HDL-Cholesterins und der Triglyzeride vorgenommen wurde [McBride et al. 1998]. In der ASPIRE-Studie wurde sogar berichtet, daß der Anteil der Patienten nach akutem Myokardinfarkt, bei denen im Krankenhaus keine Messung des Lipidprofils erfolgte, bei 50-60% lag [ASPIRE Steering Group 1996].

ACE-Hemmer

Insgesamt fielen die ACE-Hemmer durch eine überdurchschnittlich hohe Verordnungsfrequenz auf. Ein kontinuierlicher Anstieg der Verordnungszahlen dieser Substanzgruppe wird seit Mitte der 80er Jahre beobachtet [Koenig et al. 1996, Stafford et al. 1997, Rich et al. 1998]. So fanden Stafford und Kollegen einen Anstieg der ambulanten ACE-Hemmer-Verordnungen an Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz von 24% im Jahre 1989 auf 31% im Jahre 1994 [Stafford et al. 1997]. Eine von 1990 bis 1995 durchgeführte Langzeitbeobachtung an Herzinsuffizienz-Patienten ergab eine Zunahme der stationären Verschreibungen von ACE-Hemmern um mehr als zehn Prozent innerhalb dieses Zeitraums, die sich sowohl bei Patienten mit klinisch manifester linksventrikulärer Dysfunktion als auch bei Patienten ohne eingeschränkte Auswurfraction des linken Ventrikels zeigte [Rich et al. 1998]. Auch für Patienten mit akutem Myokardinfarkt ergab sich eine Zunahme der Verordnungsfrequenz, wie die Augsburg Myocardial Infarction Follow-up Studie zeigte [Koenig et al. 1996]. Während in den Jahren 1985/86 nur zwei Prozent der Patienten einen ACE-Hemmer in ihrer Entlassungsempfehlung aufwiesen, belief sich dieser Prozentsatz in den Jahren 1991-93 bereits auf 18% aller Patienten. Seitdem wurden für Post-Myokardinfarkt-Patienten weitaus höhere Verordnungszahlen berichtet, die unsere Ergebnisse bestätigen. So ergab die MITRA-Pilotphase, welche 1994 an 1.303 Patienten mit akutem Myokardinfarkt durchgeführt wurde, daß über die Hälfte aller Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit einem ACE-Hemmer aus der stationären Behandlung entlassen wurden [Schuster et al. 1997]. In unserer Studie erhielten in dem allgemein-internistischen Krankenhaus in Hannover 55% der Post-Myokardinfarkt-

Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung einen ACE-Hemmer, in der kardiologischen Fachklinik in Magdeburg lag die Verordnungsfrequenz sogar um ca. 20% höher.

Dieses Verordnungsverhalten nahm somit vorweg, was aus kontrollierten klinischen Studien inzwischen belegt ist und per Metaanalyse 1998 zusammengefaßt wurde, nämlich die Mortalitätsreduktion durch den Einsatz von ACE-Hemmern in der Akutphase des Myokardinfarktes [ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group 1998]. Möglicherweise wurden hier die Ergebnisse der klinischen Studien bereits frühzeitig in die Praxis umgesetzt, da die Ergebnisse vorhergesehen wurden, bevor die Fachgesellschaften Gelegenheit hatten, ihre Therapieempfehlungen anzupassen.

An dieser Stelle gilt es zu erwähnen, daß in der Metaanalyse, in der Daten von nahezu 100.000 Patienten ausgewertet wurden, zwar eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Letalität um sieben Prozent durch die Therapie mit ACE-Hemmern gezeigt wurde, was die weit verbreitete Anwendung dieser Substanzklasse in der Frühphase des akuten Myokardinfarkts unterstützte. Doch scheint der Nutzen dieser Therapie bei Patienten mit Vorderwandinfarkt, Tachykardien, vorausgegangenem Myokardinfarkt, Diabetes mellitus oder schwerer Angina pectoris ausgeprägter zu sein als derjenige bei Patienten mit niedrigerem Risiko eines Myokardinfarktes [ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group 1998].

Bis zum heutigen Zeitpunkt besteht keine einheitliche Auffassung darüber, ob alle Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen ACE-Hemmer erhalten sollten, oder ob diese Therapie für Patienten mit höherem Risiko für einen ungünstigen Verlauf nach dem Infarkt vorbehalten bleiben sollte.

Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, daß die Diagnose Herzinsuffizienz, welche zum Zeitpunkt unserer Untersuchung noch als Kontraindikation eingestuft wurde [Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1996], in der Praxis bereits nur noch selten ein Grund für den Verzicht auf die Verordnung eines ACE-Hemmers war. Vielmehr wurde das Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder einer obstruktiven Lungenerkrankung als Kontraindikation für den Einsatz dieser Substanzgruppe angesehen. In rund 50% der Fälle wurde bei Bestehen einer

dieser beiden Begleiterkrankungen kein ACE-Hemmer in der Entlassungsmedikation empfohlen.

Die deutliche Mehrverordnung von ACE-Hemmern an Patienten mit akutem Myokardinfarkt durch die Magdeburger Klinik-Ärzte im Vergleich zu den Hannoverschen Klinik-Ärzten könnte als Fachgruppen-spezifischer Unterschied zu interpretieren sein.

Die in der vorliegenden Studie beobachteten ACE-Hemmer-Dosierungen waren deutlich niedriger als die in kontrollierten klinischen Studien angegebenen Zieldosierungen. Diese Beobachtung entspricht einem Bericht von Sharpe [Sharpe 1998], in dem er darauf hinweist, daß die im klinischen Alltag eingesetzten ACE-Hemmer-Dosierungen eher denjenigen entsprechen, die in klinischen Studien zum Beginn der Therapie empfohlen werden, und nicht den Zieldosen. In der klinischen Routine scheinen viele Ärzte Nebenwirkungen höherer ACE-Hemmer-Dosierungen zu fürchten und diese deshalb eher zu meiden [Sharpe 1998].

Die Dosierung von ACE-Hemmern soll einschleichend erfolgen, was bedeutet, daß in der Praxis kein Patient noch während des stationären Aufenthaltes nach akutem Myokardinfarkt auf die Zieldosis eingestellt werden kann. Die Dosissteigerung ist somit eine wesentliche Aufgabe des poststationär weiterbehandelnden niedergelassenen Arztes. Unser Vergleich der Dosierungen der beiden meistverordneten ACE-Hemmer, Captopril und Enalapril, zum Zeitpunkt der Entlassung aus stationärer Behandlung und drei Monate später ergab, daß es während dieses Zeitraums zu keiner nennenswerten Dosissteigerung gekommen war. Dies stimmt mit Ergebnissen einer Untersuchung von Harder und Mitarbeitern an 240 KHK-Patienten in der kardiologischen Fachambulanz einer Universitätsklinik überein, in der die höchste Rate ungenügender Dosierungsregime bei ACE-Hemmern zu beobachten war [Harder et al. 1998]. Die oben bereits diskutierte mangelhafte Informationsweitergabe in den Entlassungsbriefen kann zu diesem Defizit beigetragen haben, da man erwarten sollte, daß ein Krankenhausarzt dem weiterbehandelnden Arzt im Entlassungsbrief mitteilt, ob und wie die Dosis eines von ihm angesetzten ACE-Hemmers gesteigert werden sollte. Solche Angaben waren in keinem Arztbrief zu finden. Dementsprechend wurden auch die (höheren) Dosierungen beider ACE-

Hemmer, mit denen Patienten in Magdeburg aus der Klinik entlassen wurden, in der poststationären ambulanten Behandlung ebenso weitgehend unverändert weitergeführt wie die (niedrigeren) Dosierungen in Hannover.

NO-Donatoren

NO-Donatoren zeichneten sich durch die höchste Verordnungsfrequenz aller Substanzklassen aus. Während des stationären Aufenthaltes erhielten die Patienten zu über 80% einen NO-Donator. In mehr als 60% der Entlassungsempfehlungen beider Kliniken war ein Präparat aus dieser Gruppe enthalten. Diese Ergebnisse erstaunen insbesondere deshalb, weil aufgrund der Datenlage eine Dauertherapie nur bei großen Infarkten oder bei therapierefraktärer Angina pectoris bzw. bei Patienten mit Herzinsuffizienz erwogen werden sollte. Eine Langzeittherapie mit oralen Nitraten wird bei unkomplizierten Myokardinfarkten nicht empfohlen. Daß drei Viertel aller in Hannover behandelten Patienten mit koronarer Herzkrankheit zum Zeitpunkt ihrer Entlassung einen NO-Donator zur symptomatischen Therapie der Angina pectoris benötigten, erscheint unwahrscheinlich.

Die EUROASPIRE-Studie ergab, daß nahezu jeder zweite Patient mit koronarer Herzkrankheit während des stationären Aufenthalts einen NO-Donator erhielt [EUROASPIRE Study Group 1997]. Innerhalb dieser Substanzgruppe zeigte sich eine auffällig starke Variabilität der Verordnungsfrequenzen zwischen den europäischen Staaten, welche von 12% bis 72% reichte. Für Deutschland lag die Verordnungshäufigkeit an NO-Donatoren in dieser Studie mit 45% auf einem vergleichbaren Niveau wie in unserer Untersuchung.

Calcium-Kanalblocker

Das von uns gefundene Ergebnis, daß durchschnittlich 40-50% aller Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit einem Calcium-Kanalblocker behandelt werden, deckt sich mit den Zahlen, die in der europaweit durchgeführten EUROASPIRE-Untersuchung erhoben wurden [EUROASPIRE Study Group 1997]. Hier erhielten 36% aller Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit während ihres stationären Aufenthaltes in den an der Erhebung beteiligten deutschen Kliniken einen Calcium-Kanalblocker. Dies entsprach in etwa dem Durchschnittswert aller

beteiligten europäischen Länder. Auch im Hinblick auf Patienten mit akutem Myokardinfarkt stimmten die stationären Verordnungshäufigkeiten dieser Substanzgruppe mit ca. 25% mit den in unserer Studie gefundenen Zahlen überein (18%).

Da die Substanzklasse der Calcium-Kanalblocker in der Behandlung von Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert wurde, zumindest aber kein eindeutiger klinischer Nutzen von ihnen ausgeht [König et al. 1996], erstaunt die vergleichsweise hohe Verordnungsfrequenz in der stationären Versorgung insbesondere bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Ob die Calcium-Kanalblocker hier eventuell zum Einsatz kamen, um einer Ischämiesymptomatik bei instabiler Angina pectoris entgegenzuwirken, läßt sich aufgrund der hierfür unzureichenden Datenlage nicht klar belegen. Gegen diese Annahme spricht allerdings die zumindest in Magdeburg in der Entlassungsempfehlung und in der poststationären Behandlung konstant bleibende Verordnungsfrequenz. Bei einigen Patienten könnte auch ein Vorhofflimmern eine begleitende Indikation für Calcium-Kanalblocker vom Verapamil-Typ dargestellt haben. Um in solchen Subgruppen-Analysen aussagekräftige Daten zu erheben, war unsere Fallzahl jedoch zu gering.

In der britischen ASPIRE-Studie wiesen Patienten mit akutem Myokardinfarkt niedrigere Verordnungsraten für Calcium-Kanalblocker auf als Patienten mit länger zurückliegendem Myokardinfarkt (30% versus 46%) [ASPIRE Steering Group 1996]. Eine entsprechende Tendenz fanden auch wir für beide Kliniken. Harder und Kollegen veröffentlichten Daten von Patienten aus einer kardiologischen Ambulanz einer deutschen Universitätsklinik, denen zufolge 40% der Patienten, die nachweislich an einer KHK litten, einen Calcium-Kanalblocker erhielten [Harder et al. 1998]. In dieser Studie erhielten ca. 22% der Post-Myokardinfarkt-Patienten eine Substanz aus dieser Klasse.

Daß Kontraindikationen für Calcium-Kanalblocker vom Nifedipin-Typ, die in den Therapieempfehlungen schärfer dargestellt wurden, im Alltag stärker berücksichtigt werden als diejenigen für Calcium-Kanalblocker vom Verapamil-Typ, spiegeln unsere Ergebnisse wider: In Hannover erhielt kein Patient mit

Kontraindikationen gegen Nifedipin im ambulanten Bereich einen Calcium-Kanalblocker dieses Typs, und in Magdeburg wurden Calcium-Kanalblocker vom Nifedipin-Typ nach der Entlassung bei Patienten mit Kontraindikationen ebenfalls komplett abgesetzt. Im stationären Bereich war dagegen in der kardiologischen Klinik (Magdeburg) eine geringere Zurückhaltung in der Verordnung bei bestehenden Kontraindikationen für Calcium-Kanalblocker zu bemerken. Nach einer Studie von Alexander und Mitarbeitern, in der die Umsetzung Evidenz-basierter Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des akuten Koronarsyndroms an über 7.000 Patienten untersucht wurde, ergab, daß ca. 25% der Patienten trotz bestehender Kontraindikationen einen Calcium-Kanalblocker erhielt [Alexander et al. 1998]. Allerdings wurde in dieser Studie nicht zwischen den verschiedenen Typen der Calcium-Kanalblocker unterschieden.

4.3. Änderungsgründe

Die Kenntnis der Gründe, die Ärzte dazu veranlassen, Änderungen an der bestehenden Medikation eines Patienten vorzunehmen, kann zu einem besseren Verständnis des Arzneimittelverordnungsverhaltens beitragen. Dies betrifft sowohl die Verordnung als auch die Nicht-Verordnung bestimmter Medikamente. Grundsätzlich kann dabei zwischen den von Krankenhaus-Ärzten und den von ambulant tätigen Ärzten vorgenommenen An- und Absetzungen unterschieden werden.

Es erstaunt, daß weit über die Hälfte aller Medikamente, mit denen Patienten ins Krankenhaus eingewiesen werden, eine Änderung erfahren. Nur wenige Medikamente, mit denen der Patient aufgenommen wurde, werden während des stationären Aufenthaltes beibehalten und anschließend unverändert bei Entlassung des Patienten zur Weiterverordnung empfohlen. In der vorliegenden Studie betrug dieser Anteil 16%. Dies entspricht der Einschätzung von über 500 niedergelassenen Ärzten, die nach ihrem Eindruck der im Krankenhaus vorgenommenen Änderungen der von ihnen verordneten Medikamente befragt wurden [Himmel et al. 1996]. Über 50% der befragten (westdeutschen)

Allgemeinmediziner gaben an, daß Arzneimittelwechsel in mehr als 60% der Fälle vorgenommen würden.

Für die Motivation dieser Wechsel von Arzneimitteln im Krankenhaus werden verschiedene Gründe diskutiert. So führten beispielsweise Beers und Kollegen an, daß das stationäre Absetzen von hausärztlich verordneten Medikamenten den oft unnötigen und ineffektiven Einsatz von Medikamenten durch die Hausärzte widerspiegele und der Ersatz dieser Medikamente das Bestehen besserer Alternativen verdeutliche [Beers et al. 1989].

Auch die unterschiedliche ökonomische Situation im Krankenhaus und in der ambulanten Praxis wurde als ein wichtiger Grund für Arzneimittel-Wechsel (insbesondere für den Austausch von Originalpräparaten gegen Generika und umgekehrt) angeführt [Erramouspe 1989].

Ein weiterer Grund für die Vornahme von Änderungen bei Aufnahme ins Krankenhaus könnte darin zu suchen sein, daß bestimmte Arzneimittel in der Arzneimittelliste eines Krankenhauses nicht aufgeführt sind und daher Alternativen gesucht werden müssen [Harder et al. 1991].

Diese drei möglichen Gründe lassen sich in der Motivation der Arzneimittel-Wechsel in unserer Studie wiederfinden. So wurde ein Fünftel aller Medikamente, die vor der Krankenhausaufnahme verordnet worden waren, im Krankenhaus mit der Begründung abgesetzt, eine Notwendigkeit zu einer solchen Arzneimitteltherapie werde nicht gesehen. Für zahlreiche Präparate wurde eine als äquivalent beurteilte Alternative gesehen (z. B. innerhalb der Gruppe der NO-Donatoren), und nahezu ebenso häufig wurden Medikamente gewechselt, weil die behandelnden Ärzte sich davon eine Optimierung der medikamentösen Therapie versprachen. Beide Gründe machten jeweils ca. 10% der Änderungsgründe aus. Die Umstellung auf ein Wirkstoff-gleiches Präparat eines anderen Herstellers – ein sog. "Brandname-Wechsel" – war mit ca. 20% ein Hauptgrund für Umstellungen der Medikation bei Einweisung ins Krankenhaus. Dies war wohl im wesentlichen durch die Vorgaben der Krankenhaus-internen Arzneimittellisten zu erklären.

Die wichtigste Begründung für das Neu-Ansetzen von Medikamenten im Krankenhaus war das Bestehen einer (neuen) Indikation. Diese machte über 50%

aller angeführten Gründe aus, unabhängig davon, ob das betreffende Medikament später in die Entlassungsempfehlung übernommen wurde oder noch während desselben Krankenhausaufenthaltes wieder abgesetzt wurde. Dies erscheint verständlich unter dem Gesichtspunkt, daß eine Zustandsverschlechterung des Patienten zur Krankenhauseinweisung führte und somit häufig eine Neuverordnung von Medikamenten notwendig machte. Bei den Medikamenten, die anschließend in die Entlassungsempfehlung übernommen wurden, handelte es sich zum Großteil um langfristig angelegte Therapien. Dagegen wurden vorübergehende Zusatzmedikationen wie die Gabe von Heparin oder von Antibiotika, die ebenfalls oft bei Aufnahme in die Klinik mit der Begründung einer neu-bestehenden Indikation angesetzt wurden, häufig vor der Entlassung wieder abgesetzt.

Ein „Mitdenken“ der Krankenhausärzte mit ihren niedergelassenen Kollegen könnte darin gesehen werden, daß der zweithäufigste Grund für das Neuansetzen von Medikamenten, die in die Entlassungsempfehlung übernommen wurden, in einem „Brandname“-Wechsel bestand. Dies ist unter dem Gesichtspunkt, daß über 80% der Medikamente im Entlassungsbrief mit ihrem Markennamen und nicht mit ihrem Freinamen angeführt werden, aus Sicht der Hausärzte positiv zu bewerten [Himmel et al. 1996]. Als Bedarfsmedikation wurden hauptsächlich Beruhigungs- und Schmerzmittel sowie Lactulose und Metoclopramid verordnet. Erfreulich ist zu bewerten, daß diese Medikamente fast vollständig vor der Entlassung wieder abgesetzt wurden und nur in sehr wenigen Fällen dem niedergelassenen Arzt zur Weiterverordnung empfohlen wurden. Änderungen der Darreichungsform waren eine weitere häufige Ursache für Änderungen der Medikation im Krankenhaus. Diese erfolgte meist mit dem Ziel einer Intensivierung der Therapie, die aufgrund der zur Aufnahme führenden Verschlechterung der Erkrankung des Patienten notwendig war, wie z. B. die Umstellung von Furosemid von einer oralen auf eine intravenöse Darreichungsform oder der Wechsel von GTN-Spray auf eine GTN-Dauerinfusion.

Bezogen auf die Gesamtheit der verordneten Medikamente nahmen die in unserer Studie erfaßten niedergelassenen Ärzte deutlich seltener Veränderungen der medikamentösen Therapie vor als die Krankenhausärzte. Die wichtigsten von den

Hausärzten angegebenen Änderungsgründe betrafen die Kosten der Therapie für Umstellungen (meist von dem empfohlenen Originalpräparat auf ein Generikum). Das vollständige Absetzen von Medikamenten wurde dagegen am häufigsten mit der fehlenden Einsicht in die Indikation begründet. Hier hätte sicherlich eine ausführlichere Begründung der Notwendigkeit der Verordnung für mehr Kontinuität der medikamentösen Therapie sorgen können.

4.4. Arzneimittel-Interaktionen

In zahlreichen Studien wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen analysiert. Mehrfach wurde sowohl ihre Dimension in der ambulanten Behandlung [Martys 1979] und die Inzidenz in Krankenhäusern [Miller 1973, May et al. 1977, Lazarou et al. 1998], als auch das Ausmaß, mit welchem sie zu Krankenhausaufenthalten führen, untersucht [Jick 1974, Miller 1974, Levy et al. 1980, Bergman und Wiholm 1981, Colt und Shapiro 1989, Hallas et al. 1992, Muehlberger et al. 1997]. So ergab eine Studie von Classen und Mitarbeitern, daß unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu einer durchschnittlichen Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes um fast zwei Tage führten und mit einer signifikanten Kostenzunahme verbunden waren [Classen et al. 1997]. Eine Untersuchung von Hallas und Kollegen ergab, daß elf Prozent aller Krankenhauseinweisungen arzneimittelbedingt sind, davon acht Prozent spezifisch verursacht durch UAWs [Hallas et al. 1992].

In der Summe läßt sich aus diesen Studien der Schluß ziehen, daß unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein gravierendes Problem während der ambulanten und stationären Behandlung darstellen und daß UAWs eine häufige Ursache für Krankenhauseinweisungen sind. Nach Lazarou und Mitarbeitern stehen arzneimittelbedingte Reaktionen in des USA an Platz 4 der Liste der häufigsten Todesursachen und sind pro Jahr für ca. 100.000 Todesfälle verantwortlich [Lazarou et al. 1998].

Mit Interaktionen hat man sich weit weniger befaßt, obwohl diese eine Ursache vieler UAWs sind [Borda et al. 1968, Koecheler Schneider et al. 1992]. So fand die Arbeitsgruppe um Bates, daß vermeidbare Arzneimittel-Interaktionen fast ein

Drittel aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausmachen, wobei sie sogar für die Hälfte der damit verbundenen Gesamtkosten verantwortlich sind [Bates et al. 1997].

Dabei variieren Zahlen und Einschätzungen der Häufigkeit von Arzneimittel-Interaktionen – ebenso wie bei der Beurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen – sehr stark, nicht zuletzt bedingt durch unterschiedliche Definitionen und Klassifizierungen, durch voneinander abweichende Methoden der Diagnosestellung, der Datenerfassung und des Monitoring, sowie durch Unterschiede in der Untersuchungspopulation [Irey 1966]. Die Zahlen potentieller Interaktionen, welche durch eine Durchsicht von Krankenakten und Verordnungsbögen aufgedeckt werden, sind gewöhnlich höher als solche, die aufgrund von Berichten über tatsächlich eingetretene Interaktionen, erfaßt aufgrund von Symptomen oder Laborwerten, ermittelt werden [Mitchell et al. 1979, Kinney 1986]. Mitchell und Kollegen] sahen fünf Prozent der gefundenen möglichen Interaktionen als klinisch relevant an [Mitchell et al. 1979, nach der Bewertung von Davidson und Kollegen wurde 3,4% der Arzneimittel-Interaktionen eine große klinische Relevanz zugesprochen [Davidson et al. 1987].

Problematisch ist, daß sich eine Interaktion zwischen zwei Arzneimitteln klinisch mit sehr unterschiedlichem Schweregrad präsentieren kann; so kann beispielsweise die Interaktion zwischen ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika ganz ohne klinische Symptome bleiben, eine über Labortests ermittelte, klinisch jedoch asymptomatische Hyperkaliämie bedingen, oder aber zu Herzrhythmusstörungen führen, welche dann intensive Behandlung und Hämodialyse erfordern. Dies erklärt das Entstehen unterschiedlicher Einschätzungen verschiedener Autoren.

Darüberhinaus ist eine wirklich eindeutige Gewichtung von via Datenbanken ermittelten Interaktionen nicht möglich. Aus diesem Grund haben wir in dieser Arbeit nicht eine Einteilung der Interaktionen bezüglich ihres Schweregrades vorgenommen, sondern vielmehr festgelegt, ob eine potentielle Interaktion hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation überwacht werden muß („klinische Aufmerksamkeit erforderlich“). Einige Interaktionen können jedoch grundsätzlich schwere Gesundheitsschäden verursachen, indem sie lebensbedrohliche Nebenwirkungen herbeiführen oder bleibende Schäden hinterlassen. Zudem

können einige Arzneimittel-Interaktionen therapeutisch genutzt werden. Dies ist der Fall, wenn ein Arzneimittel mögliche Nebenwirkungen eines anderen verringert (z.B. reduzierte Reflextachykardie vasodilatierender Substanzen bei gleichzeitiger Gabe eines β -Blockers), oder sich die therapeutisch erwünschten Effekte eines Arzneimittels additiv bzw. potenzierend auf diejenigen eines anderen auswirken (z.B. der additive blutdrucksenkende Effekt für einen Patienten, dessen Blutdruck mit einem Arzneistoff allein nur inadäquat eingestellt werden kann).

Bei Verwendung der genannten Kategorien stellten wir fest, daß bei den meisten potentiellen Interaktionen die Aufmerksamkeit des verschreibenden Arztes geboten ist (68 – 70%). Dies kann die engmaschige Überwachung des Patienten während der medikamentösen Behandlung hinsichtlich des Erscheinens durch Interaktionen hervorgerufener unerwünschter Arzneimittelwirkungen bedeuten. Möglich ist auch, daß der Arzt Dosisanpassungen vornehmen oder die Substitution eines (oder mehrerer) der verschriebenen Medikamente zugunsten eines nicht interagierenden Medikamentes in Erwägung ziehen muß. Auch die Empfehlung an den Patienten, einen bestimmten zeitlichen Abstand zwischen der Einnahme verschiedener Medikamente einzuhalten, kann geboten sein. Unsere Untersuchungen deckten bei den Medikationen von ein bis zwei Prozent der beteiligten Patienten potentielle Interaktionen auf, von denen eine mögliche Lebensgefahr ausgeht. In durchschnittlich 17-18 % aller Fälle konnten die von Arzneimittel-Kombinationen ausgehenden Interaktionen als therapeutisch sinnvoll gewertet werden. Hier gingen wir zugunsten der verschreibenden Ärzte von der Annahme aus, daß Ärzte diese Kombination mit dem Wissen und der Absicht gewählt hatten, dadurch bewußt eine Verstärkung der Arzneimittelwirkung beziehungsweise Abschwächung unerwünschter Wirkungen zu erzielen.

Die Inzidenz potentieller Interaktionen bezogen auf die Zahl verschriebener Arzneimittel war in der längsschnittlichen Betrachtung nahezu unverändert (durchschnittlich 0,21 prästationär, 0,21 in der stationären Entlassungsmedikation, 0,20 in der ambulanten Weiterbehandlung). Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß die Häufigkeit potentieller Interaktionen im Verhältnis zu der Zahl der verordneten Medikamente steht. Tatsächlich fanden wir eine parabolische Regressionsbeziehung zwischen der Zahl der Arzneimittel und

der Zahl potentieller Interaktionen. Darüberhinaus zeigte die Anzahl potentieller Interaktionen eine enge und lineare Korrelation zu der Zahl hypothetischer „One-by-one-Interaktionen“ zwischen einzelnen Arzneimitteln (d.h. dem Binomialkoeffizienten der Zahl der verschriebenen Arzneimittel). Dies ist ein wichtiges Ergebnis, da es annehmen läßt, daß das Arzneimittel-assoziierte Risiko für den Patienten mit jedem neu zur Medikation dazukommenden Medikament überproportional ansteigt.

Zudem wurde die Differenz der Zahl potentieller Interaktionen pro Patient zwischen den beiden Kliniken weitgehend aufgehoben, wenn die Häufigkeit potentieller Interaktionen ins Verhältnis zu der Zahl verschriebener Arzneimittel gesetzt wurde. Dies stellt klar, daß die höhere Zahl potentieller Interaktionen, die für Hannover gefunden wurde, auf die höhere Anzahl der hier verordneten Medikamente zurückzuführen ist und nicht als Folge regionaler oder der Spezialisierung eines Krankenhauses innewohnender Unterschiede zu werten ist. Dieses Resultat steht im Einklang mit Untersuchungen von Schwartz und Kollegen [Schwartz et al. 1988], Bergendal und Mitarbeitern [Bergendal et al. 1995] sowie einer Literaturübersicht von Cadieux [Cadieux 1989]. Die Studie von Bergendal et al., in die insgesamt mehr als 5.000 meist ältere Patienten eingeschlossen worden waren, konnte zeigen, daß Patienten mit einer oder mehreren Interaktionen signifikant mehr Arzneimittel eingenommen hatten als Patienten ohne Interaktion (im Mittel 8,1 gegenüber 5,2 Medikamente), und daß dieser signifikante Unterschied unabhängig von Alter und Geschlecht war [Bergendal et al. 1995]. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch gesehen zwischen der Zahl verordneter Medikamente und der Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen [May et al. 1977, Bergman und Wiholm 1981, Cadieux 1989, Nolan and O'Malley 1988]. Bergman und Wiholm führten an, daß Patienten, denen vier oder mehr Arzneimittel verschrieben worden waren, signifikant häufiger aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen stationär aufgenommen werden mußten als Patienten, die bis zu drei Arzneimittel erhalten hatten [Bergman und Wiholm 1981].

Eine Korrelation zwischen dem Lebensalter des Patienten und Zahl der potentiellen Interaktionen konnte in einer einfachen Regressionsanalyse

festgestellt werden. In einer multivariaten Regressionsanalyse mit Lebensalter, Zahl verordneter Arzneimittel, Krankenhaus und Diagnose als unabhängige Variablen blieb jedoch die Anzahl verordneter Medikamente die einzige unabhängige Determinante für die Zahl potentieller Interaktionen. Dies läßt darauf schließen, daß ältere Menschen ein größeres Risiko für eine Arzneimittel-Interaktion tragen, weil sie mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer oder mehreren chronischen Begleiterkrankungen leiden [Federal Council on Aging 1981] und aus diesem Grunde durchschnittlich mehr Arzneimittel einnehmen [Gibson und Fisher 1979, Bergendal et al. 1995].

In unserer Studie waren nur wenige Arzneimittel-Gruppen für den Großteil potentieller Interaktionen verantwortlich. Daß besonders von kaliuretischen Diuretika, Digitalisglykosiden, ACE-Hemmern und Antikoagulantien ein potentielles Interaktions-Risiko ausgeht, fanden wir durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt [Mitchell et al. 1979, Levy et al. 1980, Doucet et al. 1996, Bradley und Fraser 1997]. Auch wenn diese Arzneimittelgruppen aufgrund der Auswahl der Diagnosen beim Einschluß der Patienten in unserer Untersuchung überrepräsentiert sein könnten, so wurden doch ähnliche Beobachtungen auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet. In einer multizentrischen Erhebung an mehreren deutschen Universitätskliniken fanden Teweleit und Kollegen, daß ein Viertel aller von ihnen beobachteten, zur stationären Einweisung führenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen von kardiovaskulären Medikamenten verursacht wurden [Teweleit et al. 2001]. Häufigste Auslöser waren ACE-Hemmer, Digitalisglykoside, Calcium-Kanalblocker, β -Blocker und Diuretika. Caranasos und Kollegen sahen in ihrer Studie nur acht verschiedene Arzneistoffe als die Verursacher eines Drittels aller Arzneimittel-induzierten Erkrankungen an (Acetylsalicylsäure, Digoxin, Warfarin, Hydrochlorothiazid, Prednison, Vincristin, Norethisteron, Furosemid) [Caranasos et al. 1974]. Die meisten dieser Arzneimittel tauchen auch in unserer Studie trotz der unterschiedlichen Einschlußkriterien und Studiendesigns wieder auf. Der Vergleich der Interaktionshäufigkeit einzelner Arzneimittelgruppen mit ihrer Verordnungsfrequenz zeigte darüberhinaus, daß zwischen beiden Parametern in der vorliegenden Studie kein linearer Zusammenhang bestand. So konnte z. B. die Häufigkeit der Beteiligung von

kaliumsparenden Diuretika und ACE-Hemmern an den Arzneimittel-Interaktionen nicht durch ihre (ungleich geringere) Verordnungshäufigkeit erklärt werden.

Die Feststellung, daß sich die meisten in der Praxis relevanten Interaktionen auf wenige Substanzgruppen beschränken, sollte das Bemühen stärken, diesen Gruppen besondere Aufmerksamkeit zu schenken und im Zweifelsfall zur Verfügung stehende Literatur oder den Ratschlag eines Klinischen Pharmakologen oder eines Apothekers (insbesondere eines Klinischen Pharmazeuten) zu Rate zu ziehen. Detailliertes Wissen über diese entscheidenden Arzneimittelgruppen und das Achten auf eine mögliche klinische Manifestation der durch sie verursachten Interaktionen mögen zur Verbesserung der medikamentösen Behandlung im klinischen Alltag stärker beitragen als der Versuch, alle denkbaren Interaktionen treffsicher identifizieren zu wollen [Dawson und Smith 1987].

4.5. Schlußfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht am Beispiel von Patienten mit koronarer Herzkrankheit die Probleme einer langfristig ausgerichteten medikamentösen Therapie. Während diesen Patienten eine hohe Gesamtzahl an Medikamenten verordnet wird, besteht ein Defizit in der Verschreibung von Wirkstoffen, deren Nutzen in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurde.

Generelles Ziel sollte es sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Betreuung sein, für jeden einzelnen Patienten die bestmögliche Therapie unter den Gesichtspunkten Evidenz-basierter Medizin zu erreichen. Dabei wird den von kompetenten Fachgesellschaften ausgesprochenen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie angesichts der Ressourcenverknappung im Gesundheitssystem zunehmende Bedeutung zukommen. Unsere Studie zeigt deutlich, daß bislang die Umsetzung der Evidenz aus klinischen Studien in die tägliche Verordnungspraxis ungenügend erfolgt. Der Vermittlung der Inhalte solcher Therapieempfehlungen muß dementsprechend größere Beachtung geschenkt werden.

Die mangelnde Kommunikation an der Schnittstelle zwischen stationärer und ambulanter Betreuung ist ein weiterer Faktor, der die Umsetzung langfristiger Evidenz-basierter Therapiepläne bei einem Patienten erschwert. Wie Busse und Kollegen [Busse et al. 1997] zeigen konnten, werden die im Entlassungsbrief enthaltenen Informationen von den ambulant weiterbetreuenden Ärzten oft als unzureichend eingeschätzt und das häufig sehr späte Eintreffen der Briefe kritisiert. Die Begründung der Indikation für eine Medikation im Entlassungsbrief kann wesentlich dazu beitragen, daß der Hausarzt diese Therapie nach der Entlassung dauerhaft fortführt, da Hausärzte nicht – wie vielfach angenommen wird – ihre Therapieentscheidungen allein nach Kostenfragen treffen. Kritische Kenntnis der einschlägigen Therapieempfehlungen ist aber auch bei den Hausärzten zu fordern, da die Entlassungsmedikation keineswegs immer nach Evidenz-basierten Kriterien als optimal angesehen werden kann.

Trotz dieser Defizite in der Umsetzung Evidenz-basierter Therapien, die eigentlich die Notwendigkeit einer Mehrverordnung implizieren, sollte jedoch die Gesamtzahl verordneter Medikamente so gering wie möglich gehalten werden. Dies kann nicht nur dazu beitragen, die Gesamtkosten der Medikation eines Patienten zu begrenzen, sondern kann auch ein Beitrag zur Reduktion der Zahl möglicher Arzneimittel-Interaktionen sein und so die Arzneimittelsicherheit verbessern.

Nicht nur die Risiko-Erhöhung für Interaktionen durch die Zahl verschriebener Arzneimittel spricht für eine Minimierung der Arzneimittel auf ein für die optimale Versorgung des Patienten notwendiges Maß. Bedenkt man, daß über 70% der älteren Menschen täglich frei verkäufliche Medikamente einnehmen [MacIsaac et al. 1989] und neben Arzneimittel-Interaktionen auch solche zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln, Alkohol und Nikotin [Dawson und Smith 1987] sowie zwischen Arzneimittel und Krankheit bestehen können, so wird die Vielzahl möglicher Interaktionen, die Medikamente eingehen können, ersichtlich. Auch die bekannte Tatsache, daß 40% aller Patienten Medikamente von zwei oder mehr Ärzten verschrieben bekommen, erhöht die Gefahr möglicher Interaktionen [Caranasos et al. 1974].

Eine verbesserte Ausbildung von Medizinerinnen in der Arzneimitteltherapie, eine Stärkung der Rolle Klinischer Pharmazeuten in der therapiebegleitenden Beratung, und eine verbesserte Kommunikation zwischen den beteiligten Akteuren in der Arzneimitteltherapie – Arzt (Krankenhaus und niedergelassen) / Apotheker / Patient – kann hierzu einen Beitrag leisten. Arzneimittelverordnungsstudien wie die hier vorliegende Arbeit bilden ein Instrument, um solche Defizite in der medikamentösen Therapie aufzudecken und – bei wiederholter Durchführung – zeitliche Trends zu erkennen bzw. den Einfluß interventioneller Maßnahmen zur Behebung der erkannten Probleme zu beobachten.

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 Krankenhauseinweisung 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®- und Micromedex®-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 β -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, β -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[®], Micromedex[®], MEDLINE).

The mean number of prescribed drugs was 5.4 ± 0.3 drugs/patient pre-admission. It increased to 7.0 ± 0.2 drugs/patient at discharge, and decreased significantly to 5.8 ± 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 β -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, β -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.

6. Literaturverzeichnis

ACC / AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. ACC / AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 664 – 707

ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2202 – 2212

The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821- 828

Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“. *Dt. Ärzteblatt* 1998; 95: B-2014 – B-2016

Alexander KP, Peterson ED, Granger CB, Casas AC, van de Werf F, Armstrong PW, Guerci A, Topol EJ, Califf RM. Potential impact of evidence-based medicine in acute coronary syndromes: Insights from GUSTO-IIb. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 2023 – 2030

Antiplatelet Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. Med. J.* 1994a; 308: 81 – 106

Antiplatelet Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br. Med. J.* 1994b; 308: 159 – 168

Antiplatelet Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br. Med. J.* 1994c; 308: 235 – 246

Aronow WS. Underutilization of aspirin in older patients with prior myocardial infarction at the time of admission to a nursing home. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 615 – 616

ASPIRE Steering Group. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Heart* 1996; 75: 334 – 342

Avorn J, Soumerai SB. Improving drug therapy decision through educational outreach. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 1457 – 1463

Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 277: 307 – 311

Beers MH, Dang J, Hasegawa J, Tamai IY. Influence of hospitalization on drug therapy in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37: 679 – 683

Berbatis CG, Maher MJ, Plumbridge RJ, Stoehlwinder JU, Zubrick SR. Impact of a drug bulletin on prescribing oral analgesics in a teaching hospital. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1982; 38: 98 – 100

Bergendal L, Friberg A, Schaffrath AM. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm. World Sci.* 1995; 17: 152 – 157

Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 20: 193 – 200

Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The beta-blocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post-infarction patients. *Eur. Heart J.* 1988; 9: 8 – 16

BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21 – 27

Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 1412 – 1417

Böger RH. Drug interactions of the statins and consequences for drug selection. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 369 – 382

Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *J. Am. Med. Assoc.* 1968; 205: 645 – 647

Bradley CP, Fraser A . Repeat prescribing. *Br. J. Gen. Pract.* 1997; 47: 255 – 256

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Rote Liste. Aulendorf: Editio Cantor Verlag. 1996

Busse R, Hoopmann M, Böger R, Bode-Böger S, Welte T. Therapieumstellungen nach Krankenhausentlassung an der stationär-ambulanten Schnittstelle: Umfang und Gründe [Abstract]. *Gesundheitswesen* 1997; 59: A46

Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly: How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad. Med.* 1989; 86: 179 – 186

Cambou JP, Grenier O, Ferrieres J, Danchin N. Secondary prevention of patients with acute coronary syndrome in France: the PREVENIR Survey. The Lancet Conference 1999, Copenhagen, Abstracts book, p. 75

Campbell NC, Thain J, Deans G, Ritchie LD, Rawles JM. Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. *Br. Med. J.* 1998; 316: 1430 – 1434

Cannon PJ, Stockley IH, Connell PA, Garner ST, Hampton JR. Prevalence of angina as assessed by a survey of prescriptions for nitrates. *Lancet* 1988; I: 979 – 981

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329 – 1339

Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. *J. Am. Med. Assoc.* 1974; 228: 713 – 717

Carlson LA, Danielson M, Ekberg I, Klintemar B, Rosenhaimer G. Reduction of myocardial reinfarction by the combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Atherosclerosis* 1977; 28: 81 – 86

Charlton BG. Public health medicine – a different kind of ethics? *J. R. Soc. Med.* 1993; 86: 194 – 195

CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9 – 131

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 277: 301 – 306

Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, Fox KAA, Chesebro JH, Strain J, Keller C, Kelly A, Lancaster G, Ali J, Kronmal R, Fuster V. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. *Circulation* 1994; 89: 81 – 88

Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, Appleby P, Godwin J, Yusuf S, Peto R. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials. *Br. Med.J.* 1996; 313: 652 – 659

Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37: 323 – 326

Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Brit. Heart J.* 1978; 40: 1069 – 1118

Committee of Principal Investigators. WHO co-operative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report from the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1984; II: 600 – 604

CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429 – 1435

Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 779 – 785

Davidson KW, Kahn A, Price RD. Reduction of adverse drug reactions by computerized drug interaction screening. *J. Fam. Pract.* 1987; 25: 371 – 375

Dawson AH, Smith AJ. Common prescribing errors. *Aust. Fam. Physician* 1987; 16: 915 – 916

de Velasco JA, Cosin J, Sendon JL, de Teresa E. Secondary prevention of myocardial infarction in Spain: the PREVESE study. *Rev. Esp. Cardiol.* 1997; 50: 406 – 415

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z. Kardiol.* 1997; 86: 776 – 777

Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Menard JF, Bercoff E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: A prospective study of 1000 patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996; 44: 944 – 948

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 279: 1615 – 1622

Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1881 – 1884

Enbergs A, Liese A, Heimbach M, Kerber S, Scheld HH, Breithardt G, Kleine-Katthöfer P, Keil U. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit auf dem Prüfstand. Ergebnisse der EUROASPIRE-Studie aus der Region Münster. *Z. Kardiol.* 1997; 86: 284 – 291

Erramouspe J. Impact of education by clinical pharmacists on physician ambulatory care prescribing of generic versus brand-name drugs. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1989; 23: 770 – 773

Ertl G, Kloner RA, Alexander RW, Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1982; 65: 40 – 48

ESC Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 43 – 63

EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease, principal results. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 1569 – 1582

European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994; 344: 91 – 97

European Study of Prevention of Myocardial Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994; 344: 91 – 97

Federal Council on Aging. US Department of Health and Human Services. The need for long term care: information and issues. DHHS Publications (OHDS) 81-20704. US Government Printing Office. 1981. Washington, DC

Frick MH, Haapa K, Heionen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1237 – 1245

Frilling B, Schiele R, Gitt AK, Zahn R, Schneider S, Glunz H, Gieseler U, Baumgärtel B, Asbeck F, Senges J. Characterization and clinical course of patients not receiving aspirin for acute myocardial infarction: Results from the MITRA and MIR studies. *Am. Heart J.* 2001; 141: 200 – 205

Frye RL, Collins JJ, DeSanctis RW, Dodge HT, Dreifus LS, Fisch C, Geths LS, Gilette PC, Parsonnett V, Reeves J. Guidelines for permanent cardiac pacemaker implantation, May 1984. A report of the Joint American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1984; 70: 331A – 339A

Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326 – 1331

Gibson RM, Fisher CR. Age differences in Health care spending, fiscal year 1977. *Soc. Secur. Bull.* 1979; 42: 3 – 16

Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghade M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE, Young PM, Schlechtman K, Perryman B, Roberts R. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 423 – 439

Giles WH, Anda RF, Jones DH, Serdula MK, Merritt RK, DeStefano F. Recent trends in the identification and treatment of high blood cholesterol by physicians. *J. Am. Med. Assoc.* 1993; 269: 1133 – 1138

GISSI-3 Investigators. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115 – 1122

Goettler M, Schneeweiss S, Hasford. Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit consideration part II: Cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 1997; 6 (Suppl. 3): 79 – 90

Gohlke H. Evidence-based medicine in der Kardiologie am Beispiel der Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung. *Z. Ärztl. Fortbild. Qual. Sich.* 1999; 93: 403 – 407

Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 345 – 353

- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 489 – 497
- Gould AL, Rossouw JE, Santanella NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274 – 2282
- Greer AL. The state of the art versus the state of the science. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 1988; 4: 5 – 26
- Grimshaw JM, Russell JT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993; 342: 1317 – 1322
- Grimshaw JM, Russell JT. Achieving health gain through clinical guidelines. II. Ensuring that guidelines change medical practice. *Qual. Health Care* 1994; 3: 45 – 52
- Groel JT, Tadros SS, Dreslinski GR. Long-term antihypertensive therapy with captopril. *Hypertension* 1983; 5 (Suppl. III): 145-151
- Haines A, Feder G. Guidance on guidelines. Writing them is easier than making them work. *Br. Med. J.* 1992; 305: 785 – 786
- Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Jensen KB, Davidsen O, Frandsen NE, Hagen C, Andersen M, Frolund F, Kromann-Andersen H, Schou J. Drug related admissions to medical wards: A population based survey. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 33: 61 – 68
- Harder S, Thürmann P, Huber T, Rietbrock N. Prescription of drugs not listed in a clinic`s pharmacopoeia: supervision by clinical pharmacologists. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 40 : 561 – 564
- Harder S, Thürmann P, Thierolf C, Klepzig H. Prescription of cardiovascular drugs in outpatient care: a survey of outpatients in a German University Hospital. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 36: 195 – 201
- Hart J, Salman H, Bergman M, Neuman V, Dudniki C, Gilenberg D, Matalon A, Djaldetti M. Do drug costs affect physicians` prescription decisions? *Int. J. Intern. Med.* 1997; 241: 415 – 420

Harych H. The future of outpatient departments and ambulatory care. *In*: W. Thiele (ed.). The health system of the GDR – emergence or collapse? St. Augustin: Agard Publishers, 1990: 99 – 104.

Hayward RSA, Laupacis A. Initiating, conducting and maintaining guideline development programs. *Can. Med. Assoc. J.* 1993; 148: 507 – 512

Heart and Stroke Facts: 1995. Statistical Supplement. Dallas, Texas: American Heart Association, 1995

Himmel W, Tabache M, Kochen MM. What happens to long-term medication when general practice patients are referred to hospital? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 50: 253 – 257

Himmel W, Kron M, Thies-Zajonc S, Kochen MM. Changes in drug prescribing under the Public Health Reform Law – a survey of general practitioners' attitudes in East and West Germany. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 35: 164 – 168

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El-Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S. Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *J. Am. Med. Assoc.* 2000; 283: 1295 – 1302

Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39: 1 – 6

Hoopmann M, Budinger M, Hutschenreuter S, Mildenstein M, Bode-Böger S, Böger R, Welte T, Busse R. Kosten und mangelnde Information dominieren bei Therapieumstellungen an der stationär-ambulanten Schnittstelle [Abstract]. *Gesundheitswesen* 1998; 60: A 53

Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1433 – 1437

Irey NS. Diagnostic problems and methods in drug-induced diseases. Part I (1966), Part II (1967) and Part III (1968). American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC

ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): Mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1465 – 1471

ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; II: 57 – 66

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; II: 349 – 360

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669 – 685

Israeli SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomized trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1988; 9: 354 – 364

Jick H. Drugs - remarkably nontoxic. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 824 – 828

Johnson MD, Newkirk G, White JR jr. Clinically significant drug interactions. *Postgrad. Med.* 1999; 105: 193 – 222

Jugdutt BI. Prevention of ventricular remodelling post myocardial infarction: timing and duration of therapy. *Can. J. Cardiol.* 1993; 9: 103 – 114

Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906 – 919

Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *Br. Med. J.* 1996; 313: 1429 – 1431

Kamens EA. The effectiveness of PRO Cardiac Pacemaker Review in reducing implementation in the Medicare population. *Qual. Assur. Util. Rev.* 1989; 4: 77 – 79

Kellaway GSM, McCrae E. Intensive monitoring for adverse drug effects in patients discharged from acute medical wards. *N. Z. Med. J.* 1973; 78: 525 – 528

Kelly JT, Swartwout JE. Developments of practice parameters by physician organizations. *QRB Qual. Rev. Bull.* 1990; 2: 54 – 57

Kinney EL. Expert system detection of drug interactions: Results in consecutive inpatients. *Comput. Biomed. Res.* 1986; 19: 462 – 467

Kizer JR, Cannon CP, McCabe CH, Mueller HS, Schweiger MJ, Davis VG, Perritt R, Antman EM. Trends in the use of pharmacotherapies for acute myocardial infarction among physicians who design and/or implement randomized trials versus physicians in routine clinical practice: the MILIS-TIMI experience. *Am. Heart J.* 1999; 137: 79 – 92

Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross R jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1990; 11: 43 – 50

Klever-Deichert G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach. Kosten koronarer Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen – Eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z. Kardiol.* 1999; 88: 991 – 1000

Kloner RA. Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1074 – 1078

- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm AJ. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670 – 1676
- Koecheler Schneider J, Mion LC, Frengley JD. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1992; 49: 90 – 96
- Koenig W, Löwel H, Lewis M, Hörmann A. Long-term survival after myocardial infarction: relationship with thrombolysis and discharge medication. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1199 – 1206
- Kosekoff J, Kanouse DE, Rogers WH, McCloskey L, Winslow CM, Brook RH. Effects of the National Institutes of Health Consensus Development Program on physician practice. *J. Am. Med. Assoc.* 1987; 258: 2708 – 2713
- Kreuzer J, Kübler W. Sekundärprävention nach Herzinfarkt. Therapeutische Effizienz – Kosten-Nutzen-Relation. *Internist* 2001; 42: 713 – 719
- Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, Wang Y, Jencks SF. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: Prescribed use and outcomes. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 292 – 298
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *Br. Med. J.* 1994; 308: 367 – 373
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 279: 1200 – 1205
- Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions: A comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 17: 25 – 31
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.* 1984; 251: 351 – 364

Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1306 – 1311

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349 – 1357

MacIsaac AM, Rivers R, Adamson CB. Multiple medications. *Nursing* 1989; 60 – 64

Madhok R, Thomson RG, Mordue A, Mendelow AD, Barker J. An audit of distribution and use of guidelines for the management of head injury. *Qual. Health Care* 1993; 2: 27 – 30

Madhok R, Green S. Orthopaedic referral guidelines: experience in an English health district. *Int. J. Qual. Health Care* 1994; 6: 73 – 76

Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, Tognoni G. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardio (GISSI-2). *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1442 – 1448

Martínez M, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Laporte JR. Trends of prescribing patterns for the secondary prevention of myocardial infarction over a 13-year period. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 203 – 208

Martys CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br. Med. J.* 1979; 2: 1194 – 1197

Marwick C. FDA gives calcium channel blockers clean bill of health but warns of short-acting nifedipine hazards. *J. Am. Med. Assoc.* 1996; 275: 423 – 424

May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 22: 322 – 328

McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program Guidelines for patients with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1238 – 1244

McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioners' perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *Br. Med. J.* 1998; 316: 361 – 365

Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, Lie KI, van der Pol JM, van Eemige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993; 87: 1524 – 1530

Messerli FH. Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse: Putting the calcium antagonist scare into context. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 888 – 889

Miller RR. Drug surveillance utilizing epidemiologic methods: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1973; 30: 584 – 592

Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch. Intern. Med.* 1974; 134: 219 – 223

Mitchell GW, Stanaszek WF, Nichols NB. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1979; 36: 653 – 657

Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elders: Key to successful ageing. *West. J. Med.* 1997; 167: 233 – 237

Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part I: Frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 1997; 6 (Suppl. 3): 71 – 77

Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 385 – 392

National Cholesterol Education Program. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 36 – 39

Neri Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L, Trotta F, Modesti PA, Boddi M, Ieri A, Margheri M, Casolo GC, Bini M, Rostagno C, Carnovali M, Abbate R. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990; 335: 615 – 618

Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly: Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988; 36: 142 – 149

Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. *J. Am. Med. Assoc.* 1996; 276: 811 – 815

Oliver MF. Consensus or nonsensus conferences on coronary heart disease. *Lancet* 1985; I: 1087 – 1089

Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and mortality. Grave defects in the dossier. *Circulation* 1995; 92: 1068 – 1073

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996a; 334: 1349 – 1355

Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996b; 335: 1107 – 1114

Peay MY, Peay ER. Patterns of preference for information sources in the adoption of new drugs by specialists. *Soc. Sci. Med.* 1990; 31: 467 – 476

Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, Gilliland J, Doll R. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.* 1988; 296: 313 – 316

Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406 – 412

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669 – 677

Popplewell PY, Henschke PJ. Acute admissions to a geriatric assessment unit. *Med. J. Aust.* 1982; 1: 343 – 344

Pullar T. Compliance with drug therapy. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1991; 32: 535 – 539

Pyörälä K, de Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 1300 – 1331

Rich MW, Brooks K, Luther P. Temporal trends in pharmacotherapy for congestive heart failure at an academic medical center: 1990-1995. *Am. Heart J.* 1998; 135: 367 – 172

Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE, Weaver WD. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1996; 94: 2341 – 2350

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *Brit. Med. J.* 1996; 312: 71 – 72

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold MO, Wun C, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001 – 1009

Salzman C. Medication compliance in the elderly. *J. Clin. Psychiatr.* 1995; 56 (Suppl. 1): 18 – 22

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383 – 1388

Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF, Miller WO. Improving antibiotic prescribing in office practice. *J. Am. Med. Assoc.* 1983; 250: 1728 – 1732

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1084 – 1089

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 385 – 391

Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, Wagner S, Zahn R, Glunz HG, Heinrich F, Stuby K, Berg G, Voigtländer T, Gieseler U, Jakob M, Hauptmann P, Senges J. Frühbehandlung des akuten Myokardinfarktes: Umsetzung von Therapierichtlinien in den klinischen Alltag, MITRA-Pilotphase. *Z. Kardiol.* 1997; 86: 273 – 283

Schwabe U. ATC-Code. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation für den deutschen Arzneimittelmarkt. Wissenschaftliches Institut der AOK. Bonn 1995

Schwartz A, Seoka S, Stewart J. Drug-drug interactions in the non-institutionalized elderly. *J. Clin. Res. Drug Dev.* 1988; 2: 194

Schwartz FW, Walter U. Prävention. In: Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J (Hrsg.). Das Public Health Buch. München, Jena: Urban und Fischer 2000, S. 151 – 170

Sempos CT, Cleeman JI, Carroll MD, Johnson CL, Bachorik PS, Gordon DJ, Burt VL, Briefel RR, Brown CD, Lippel K, Rifkind BM. Prevalence of high blood cholesterol among US adults. *J. Am. Med. Assoc.* 1993; 269: 3009 – 3014

- Shahar E, Folsom AR, Romm FJ, Bisgard KM, Metcalf PA, Crum L, McGovern PG, Hutchinson RG, Heiss G. Patterns of aspirin use in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. Heart J.* 1996; 131: 915 – 922
- Sharpe N. Translation of clinical trial results into practice. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (Suppl. L): L28 – L32
- Shepherd J, Cobbe M, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301 –1307
- Shepherd J, Pratt M. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: a commentary on current treatment patterns in six European countries in relation to published recommendations. *Cardiology* 1996; 87: 1 – 5
- Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, Bar F, de Zwaan C, Res J, Verheugt FW, Krauss XH, Remme WJ, Vermeer F. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction: A randomized trial by the Interuniversity Cardiology Institute in the Netherlands. *Lancet* 1985; II: 578 – 582
- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 147 – 152
- Smith P, Arnesen H, Abdelnoor M. Effects of long-term anticoagulant therapy in subgroups after acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 993 – 997
- Smith SC. Risk-reduction therapy: The challenge to change. *Circulation* 1996; 93: 2205 – 2211
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293 – 302
- Stafford RS, Saglam D, Blumenthal D. National patterns of angiotensin converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2460 – 2464

Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1097 – 1101

Steering Committee of the Physicians` Health Study Research Group. Preliminary report: Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians` Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 262 – 264

Steering Committee of the Physicians` Health Study Research Group. Final report of the aspirin component of the ongoing Physicians` Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 129 – 13

Steioff A, Thürmann P, Böger R, Harder S, Krappweis J, Molz KH, Plangger A, Riethling AK, Schäfer R, Szucs T, Theisohn M. Hospital drug committees in Germany: Structure and activities. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33: 476-477

Teweleit S, Kuschel U, Hippus M, Goettler M, Bornschein B. Manifestation und Präventionsmöglichkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Pharmakotherapie von Herz- Kreislauf-Erkrankungen. *Med. Klin.* 2001; 96: 442 – 450

Thérroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, peletier E, Juneau M, Stasiak J, DeGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1105 – 1111

Thérroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 141 – 145

Thomson R, Lavender M, Madhok R. How to ensure that guidelines are effective. *Br. Med. J.* 1995; 311: 237 – 242

Tower EC, Ballin S. Outcome research and practice guidelines development in healthcare reform. *Circulation* 1994; 90: 2607 – 2608

Venturini F, Romero M, Tognoni G. Patterns of practice for acute myocardial infarction in a population from ten countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 54: 877 – 886

Wagner S, Schneider S, Schiele R, Fischer F, Dehn H, Grube R, Becker G, Baumgärtel B, Altmann E, Senges J. Akuter Myokardinfarkt in Deutschland im Zeitraum zwischen 1996 und 1998 : Therapie und hospitaler Verlauf. Ergebnisse des Myokardinfarktregisters (MIR) in Deutschland. *Z. Kardiol.* 1999; 88: 857 – 867

Weber C, Lauterbach KW. Pharmakoökonomie. Ebenen der gesundheitsökonomischen Bewertung von Arzneimitteln. *Internist* 2000; 41: 349 – 354

Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: A multicentre investigation. *Age Ageing* 1980; 9: 73 – 80

Woods KL, Ketley D, Lowy A, Agusti A, Hagn C, Kala R, Karatzas NB, Leizorowicz A, Reikvam A, Schilling J, Seabra-Gomes R, Vasiliauskas D, Wilhelmsen L. Beta-blockers and antithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 74 – 79

Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; I: 1088 – 1092

Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1985; 27: 335 – 371

7. Anhang

7.1.	Liste der Akronyme der in dieser Arbeit zitierten kontrollierten klinischen Studien	169
7.2.	Hausarzt-Fragebogen	171
7.3.	Tabellen	173
	Tabelle 3.1. Verordnungen von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen	173
	Tabelle 3.2. Verordnungen von β -Blockern bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen	174
	Tabelle 3.3. Verordnungen von ACE-Hemmern bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen	176
	Tabelle 3.4. Verordnungen von Calcium-Kanalblockern vom Verapamil-Typ bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen	177
	Tabelle 3.5. Verordnungen von Calcium-Kanalblockern vom Nifedipin-Typ bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen	179
	Tabelle 3.6. Änderungsgründe der Medikation	180
	Tabelle 3.7. durchgehend unverändert verordnete Medikamente (Kategorie A)	182
	Tabelle 3.8. Arzneimittel-Interaktionen	183
	Tabelle 3.9. Verordnungen an KHK-Patienten insgesamt, sowie mit zurückliegendem (altem) oder akutem Myokardinfarkt	186
7.4.	Liste der verwendeten Abkürzungen	188
7.5.	Lebenslauf	189
7.6.	Erklärung	190
7.7.	Verzeichnis der wissenschaftlichen Arbeiten	191
7.8.	Danksagung	192

7.1. Liste der Akronyme der in dieser Arbeit zitierten kontrollierten klinischen Studien

Akronym	Titel der Studie	Diagnose	Prüfsubstanz	Referenz
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study	koronare Herzkrankheit	Simvastatin (P)	Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994
AFCAPS/TexCAPS	Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study	gesunde Männer und Frauen	Lovastatin (P)	Downs et al. 1998
AFTER	Aspirin/Anticoagulants Following Thrombolysis in Recurrent Infarction	Myokardinfarkt	Warfarin vs. ASS	Julian et al. 1996
AIRE	Acute Infarction Ramipril Efficacy Study	Myokardinfarkt	Ramipril (P)	AIRE Study Investigators 1993
APRICOT	Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis	Myokardinfarkt	Coumadin vs. ASS	Meijer et al. 1993
ASPIRE	Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events	koronare Herzkrankheit	Verordnungsstudie	ASPIRE Steering Group 1996
ATACS	Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes	Myokardinfarkt	ASS + Warfarin vs. ASS	Cohen et al. 1994
BBPP	Beta-Blocker Pooling Project	Myokardinfarkt	β-Blocker (diverse)	BBPP Research Group 1988
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention Study	Myokardinfarkt	Bezafibrat (P)	BIP Study Group 2000
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events	Gefäß Erkrankungen	Clopidogrel vs. ASS	CAPRIE Steering Committee 1996
CARE	Cholesterol And Recurrent Events Study	Myokardinfarkt	Pravastatin (P)	Sacks et al. 1996
CIBIS-II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II	Herzinsuffizienz	Bisoprolol (P)	CIBIS-II Investigators and Committee 1999
CONSENSUS	Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study	Herzinsuffizienz	Enalapril (P)	CONSENSUS Trial Study Group 1987
DAVIT II	Danish Study on Verapamil in Myocardial Infarction	Myokardinfarkt	Verapamil (P)	Danish Study Group 1990
ESPRIM	European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine	Myokardinfarkt	Molsidomin (P)	ESPRIM Group 1994
EUROASPIRE	European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events	koronare Herzkrankheit	Verordnungsstudie	EUROASPIRE Study Group 1997
GISSI-3	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico III	Myokardinfarkt	Lisinopril / GTN (P)	GISSI-3 Investigators 1994
ISAM	Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction	Myokardinfarkt	Streptokinase (P)	ISAM Study Group 1986
ISIS-1	First International Study on Infarct Survival	Myokardinfarkt	Atenolol (P)	ISIS-1 Collaborative Group 1986
ISIS-2	Second International Study on Infarct Survival	Myokardinfarkt	Streptokinase / ASS (P)	ISIS-2 Collaborative Group 1988
ISIS-4	Fourth International Study on Infarct Survival	Myokardinfarkt	Captopril / ISMN / Mg (P)	ISIS-4 Collaborative Group 1995

7.1. Liste der Akronyme der in dieser Arbeit zitierten kontrollierten klinischen Studien (Forts.)

Akronym	Titel der Studie	Diagnose	Prüfsubstanz	Referenz
LIPID	Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease	koronare Herzkrankheit	Pravastatin (P)	LIPID Study Group 1998
LRC	Lipid Research Clinics Program Study	Hypercholesterinämie	Cholestyramin	Lipid Research Clinics Program 1984
MITRA	Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction	Myokardinfarkt	Arzneiverordnungsstudie	Frilling et al. 2001
PRAISE	Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Trial	Herzinsuffizienz	Amlodipin (P)	Packer et al. 1996b
SAVE	Survival and Ventricular Enlargement Trial	Myokardinfarkt + LVD	Captopril (P)	Pfeffer et al. 1992
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction	LVD / Herzinsuffizienz	Enalapril (P)	SOLVD Investigators 1991
SPRINT	Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial	Myokardinfarkt	Nifedipin (P)	Israeli SPRINT Study Group 1988
SPRINT-2	Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial II	Myokardinfarkt	Nifedipin (P)	Goldbourt et al. 1993
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation	Myokardinfarkt + LVD	Trandolapril (P)	Kober et al. 1995
WHO Study	WHO co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate	Hypercholesterinämie	Clofibrat	Committee of Principal Investigators 1978
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study	Hypercholesterinämie	Pravastatin (P)	Shepherd et al. 1995

Abkürzungen: (P): Placebo-kontrollierte Studie; LVD: linksventrikuläre Dysfunktion

7.2. Hausarzt-Fragebogen

Behandlungsverlauf drei Monate nach Entlassung

Der Zustand des Patienten hat sich nach drei Monaten im Vergleich zum Entlassungstermin...

- ☐ verbessert ☐ nicht verändert ☐ verschlechtert

Traten in diesem Zeitraum Nebenwirkungen von Medikamenten auf?

- ☐ nein ☐ ja, und zwar

Konsultierte der Patient in diesem Zeitraum einen Facharzt für Kardiologie oder Pneumologie?

- ☐ ja, ca.mal ☐ nein ☐ unbekannt

War der Patient zwischenzeitlich in stationärer Behandlung?

- ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

Falls ja, wie lange?Tage

Aus welchem Grund?

Medikation 3 Monate nach der Entlassung:

- ☐ Die nach der Entlassung durch Sie angesetzte Therapie besteht unverändert fort.
- ☐ Es wurden lediglich Dosierungen geändert
- ☐ Ein oder mehrere Medikamente wurden inzwischen abgesetzt oder ersetzt.
Zutreffende Gründe hierfür waren:
(Schlüssel aus der nebenstehenden Tabelle übernehmen)

.....

Gründe für einen Wechsel der Medikation:

- B1 verordne üblicherweise andere Medikamente
B2 Krankenhaus hat zu viele Medikamente verordnet
B3 zu teuer
B4 Patientenwunsch
B5 mangelnde Compliance
B6 wegen aufgetretener Nebenwirkungen
B7 unzureichende Wirksamkeit
B8 nicht indiziert
B9 neu eingeführtes Präparat ist erfolgversprechender
B10 Applikationsform ungeeignet
B11 Informationen im endgültigen Arztbrief
B12 sonstige Gründe (bitte angeben)

Beurteilung des endgültigen Arztbriefes

Der endgültige Arztbrief kam nach der Entlassung des Patienten innerhalb von...

- ☐ 2 Wochen ☐ 4 Wochen ☐ 6 Wochen ☐ länger als 6 Wochen ☐ bisher nicht eingetroffen

Falls der endgültige Arztbrief eintraf:

Wie beurteilen Sie den Informationsgehalt für die folgenden Bereiche?

	zu ausführlich	gerade richtig	lückenhaft
Anamnese	☐	☐	☐
Befunde	☐	☐	☐
Diagnosen	☐	☐	☐
Therapiempfehlungen einschließlich Begründung	☐	☐	☐

Enthielt der endgültige Arztbrief Informationen, die Sie gerne schon im vorläufigen Arztbrief gehabt hätten?

- ☐ nein ☐ ja ☞ welcher Bereich (s.o.) war betroffen?

Ließ der endgültige Arztbrief Fragen offen?

- ☐ nein ☐ ja ☞ welcher Bereich (s.o.) war betroffen?

Im Hinblick auf Ihre Therapie war die Informationen im endgültigen Arztbrief ...

- ☐ wichtig ☐ von geringer Bedeutung ☐ überflüssig

7.2. (Forts.) Hausarzt-Fragebogen (Rückseite)

Entlassungstherapie: Die Frage bezieht sich auf Ihre Therapieentscheidung, die unmittelbar nach der Entlassung Ihres Patienten getroffen wurde.

Empfehlung des Krankenhauses		Medikation wurde von Ihnen..			Gründe für das Ersetzen oder Absetzen (siehe untenstehende Tabelle)	falls Präparat ersetzt wurde:			
Präparat	Dosierung	beibehalten	erhöht	reduziert		abgesetzt	ersetzt	Neues Präparat	Dosierung
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
		☐	☐	☐	☐	☐			
Sonstige Präparate, die von Ihnen neu angesetzt wurden:									

Gründe für das Ersetzen oder Absetzen

- | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| A1 verordne üblicherweise andere Medikamente | A5 mangelnde Compliance | A9 zu teuer |
| A2 Krankenhaus hat zu viele Medikamente verordnet | A6 unzureichende Wirksamkeit | A10 Patientenwunsch |
| A3 Medikament hat zu viele Nebenwirkungen | A7 Applikationsform ungeeignet | A11 sonstige Gründe (bitte angeben) |
| A4 neu eingeführtes Präparat ist erfolgversprechender | A8 nicht indiziert | |

Fragen zum vorläufigen Arztbrief

Lag ein vorläufiger Arztbrief vor?

- ☐ ja, lag vor. ☐ nein, lag nicht vor.

Wie beurteilen Sie den Informationsgehalt des vorläufigen Arztbriefes für die folgenden Bereiche?

- | | gerade richtig | zu kurz |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Anamnese | ☐ | ☐ |
| Befunde | ☐ | ☐ |
| Diagnosen | ☐ | ☐ |
| Therapieempfehlungen einschließlich Begründung | ☐ | ☐ |

Ergaben sich Rückfragen zum vorläufigen Arztbrief?

- ☐ ja, wurden aber nicht geklärt. ☐ ja, wurden geklärt. ☐ nein

Falls ja, zu welchem Bereich (s.o.)?

Die Lesbarkeit des vorläufigen Arztbriefes war:

- ☐ getippt, gut ☐ handschriftlich, gut ☐ handschriftlich, mittelmäßig ☐ handschriftlich, schlecht

7.4. Tabellen

Tabelle 3.1. Verordnungen von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen

Kontraindikation	Medikation	prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
Ulcus ventriculi et duodeni					
Hannover	+ ASS	7 (50,0)	10 (71,4)	8 (57,1)	2 (33,3)
	– ASS	7 (50,0)	4 (28,6)	6 (42,9)	4 (66,7)
Magdeburg	+ ASS	2 (66,7)	–	2 (66,7)	2 (66,7)
	– ASS	1 (33,3)	–	1 (33,3)	1 (33,3)
Z. n. gastrointestinaler Blutung					
Hannover	+ ASS	3 (37,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (50,0)
	– ASS	5 (62,5)	4 (50,0)	5 (62,5)	1 (50,0)
Magdeburg	+ ASS	0	–	0	0
	– ASS	0	–	0	0

Aufgeführt sind die absoluten Zahlen der Patienten mit der betreffenden Kontraindikation, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden (+ASS) oder nicht (–ASS); die prozentualen Angaben stehen in Klammern jeweils hinter den absoluten Häufigkeiten. Aus Magdeburg lagen keine Angaben zur stationären Medikation vor (–).

Tabelle 3.2. Verordnungen von β -Blockern bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen

Kontraindikation	Medikation	prästationär	stationär	Entlassungs-	poststationär
------------------	------------	--------------	-----------	--------------	---------------

				empfehlung	
Diabetes mellitus					
Hannover	+ β -Blocker	2 (6,1)	4 (12,1)	4 (12,1)	2 (15,4)
	– β -Blocker	31 (93,1)	29 (87,9)	29 (87,9)	11 (84,6)
Magdeburg	+ β -Blocker	5 (20,8)	–	8 (33,3)	6 (25,0)
	– β -Blocker	19 (79,2)	–	16 (66,6)	18 (75,0)
Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus					
Hannover	+ β -Blocker	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)	0
	– β -Blocker	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	2 (100,0)
Magdeburg	+ β -Blocker	1 (10,0)	–	1 (10,0)	1 (10,0)
	– β -Blocker	9 (90,0)	–	9 (90,0)	9 (90,0)
chronische Herzinsuffizienz im Stadium III nach NYHA					
Hannover	+ β -Blocker	0	0	0	0
	– β -Blocker	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Magdeburg	+ β -Blocker	0	–	2 (50,0)	1 (25,0)
	– β -Blocker	4 (100,0)	–	2 (50,0)	3 (75,0)
chronische Herzinsuffizienz im Stadium IV nach NYHA					
Hannover	+ β -Blocker	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0
	– β -Blocker	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0
Magdeburg	+ β -Blocker	0	–	0	0
	– β -Blocker	0	–	0	0
chronische Herzinsuffizienz (Stadium I und II nach NYHA sowie Stadium unklar)					
Hannover	+ β -Blocker	1 (3,8)	3 (11,5)	4 (15,4)	1 (14,3)
	– β -Blocker	25 (96,2)	23 (88,5)	22 (84,6)	6 (85,7)
Magdeburg	+ β -Blocker	1 (12,5)	–	1 (12,5)	1 (12,5)
	– β -Blocker	7 (87,5)	–	7 (87,5)	7 (87,5)
AV-Block II. Grades					
Hannover	+ β -Blocker	0	0	0	0
	– β -Blocker	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Magdeburg	+ β -Blocker	0	–	0	0
	– β -Blocker	0	–	0	0

Tabelle 3.2. (Forts.)

Kontraindikation	Medikation	prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
AV-Block III. Grades					

Hannover	+ β -Blocker	0	0	0	0
	– β -Blocker	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Magdeburg	+ β -Blocker	0	–	0	0
	– β -Blocker	1 (100,0)	–	1 (100,0)	1 (100,0)
SA-Block					
Hannover	+ β -Blocker	0	0	0	0
	– β -Blocker	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Magdeburg	+ β -Blocker	0	–	1 (100,0)	0
	– β -Blocker	1 (100,0)	–	0	1 (100,0)
Sinusknotensyndrom					
Hannover	+ β -Blocker	0	0	0	0
	– β -Blocker	0	0	0	0
Magdeburg	+ β -Blocker	1 (50,0)	–	0	0
	– β -Blocker	1 (50,0)	–	2 (100,0)	2 (100,0)
COLD					
Hannover	+ β -Blocker	0	0	0	0
	– β -Blocker	23 (100,0)	23 (100,0)	23 (100,0)	4 (100,0)
Magdeburg	+ β -Blocker	2 (15,4)	–	2 (15,4)	2 (15,4)
	– β -Blocker	11 (84,6)	–	11 (84,6)	11 (84,6)
periphere arterielle Verschu�erkrankung					
Hannover	+ β -Blocker	4 (17,4)	6 (26,1)	6 (26,1)	2 (20,0)
	– β -Blocker	19 (82,6)	17 (73,9)	17 (73,9)	8 (80,0)
Magdeburg	+ β -Blocker	4 (66,7)	–	3 (50,0)	3 (50,0)
	– β -Blocker	2 (33,3)	–	3 (50,0)	3 (50,0)

Aufgeführt sind die absoluten Zahlen der Patienten mit der betreffenden Kontraindikation, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt mit β -Blockern behandelt wurden (+ β -Blocker) oder nicht (– β -Blocker); die prozentualen Angaben stehen in Klammern jeweils hinter den absoluten Häufigkeiten. Aus Magdeburg lagen keine Angaben zur stationären Medikation vor (–).

Tabelle 3.3. Verordnungen von ACE-Hemmern bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen

Kontraindikation	Medikation	prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
------------------	------------	--------------	-----------	----------------------------	---------------

Aortenstenose					
Hannover	+ ACE-Hemmer	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (50,0)
	– ACE-Hemmer	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (50,0)
Magdeburg	+ ACE-Hemmer	1 (100,0)	–	0	0
	– ACE-Hemmer	0	–	1 (100,0)	1 (100,0)
Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.)					
Hannover	+ ACE-Hemmer	13 (59,1)	15 (68,2)	15 (68,2)	9 (75,0)
	– ACE-Hemmer	9 (40,9)	7 (31,8)	7 (31,8)	3 (25,0)
Magdeburg	+ ACE-Hemmer	Angaben zur Kreatinin-Clearance fehlen			
	– ACE-Hemmer	Angaben zur Kreatinin-Clearance fehlen			
chronische Herzinsuffizienz im Stadium III nach NYHA					
Hannover	+ ACE-Hemmer	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
	– ACE-Hemmer	0	0	0	0
Magdeburg	+ ACE-Hemmer	3 (75,0)	–	4 (100,0)	4 (100,0)
	– ACE-Hemmer	1 (25,0)	–	Ø	0
chronische Herzinsuffizienz im Stadium IV nach NYHA					
Hannover	+ ACE-Hemmer	1 (50,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	0
	– ACE-Hemmer	1 (50,0)	0	0	0
Magdeburg	+ ACE-Hemmer	0	–	0	0
	– ACE-Hemmer	0	–	0	0
COLD					
Hannover	+ ACE-Hemmer	7 (30,4)	12 (52,2)	11 (47,8)	2 (50,0)
	– ACE-Hemmer	16 (69,6)	11 (47,8)	12 (52,2)	2 (50,0)
Magdeburg	+ ACE-Hemmer	3 (23,1)	–	8 (61,5)	8 (61,5)
	– ACE-Hemmer	10 (76,9)	–	5 (38,5)	5 (38,5)
Hyperkaliämie					
Hannover	+ ACE-Hemmer	3 (100,0)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (100,0)
	– ACE-Hemmer	0	1 (33,3)	1 (33,3)	0
Magdeburg	+ ACE-Hemmer	0	–	0	0
	– ACE-Hemmer	1 (100,0)	–	1 (100,0)	1 (100,0)

Aufgeführt sind die absoluten Zahlen der Patienten mit der betreffenden Kontraindikation, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt mit ACE-Hemmern behandelt wurden (+ACE-Hemmer) oder nicht (–ACE-Hemmer); die prozentualen Angaben stehen in Klammern jeweils hinter den absoluten Häufigkeiten. Aus Magdeburg lagen keine Angaben zur stationären Medikation vor (–).

Tabelle 3.4. Verordnungen von Calcium-Kanalblockern vom Verapamil-Typ bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen

Kontraindikation	Medikation	prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
------------------	------------	--------------	-----------	----------------------------	---------------

chronische Herzinsuffizienz im Stadium III nach NYHA

Hannover	+ Verapamil	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
	– Verapamil	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)
Magdeburg	+ Verapamil	1 (25,0)	–	1 (25,0)	1 (25,0)
	– Verapamil	3 (75,0)	–	3 (75,0)	3 (75,0)

chronische Herzinsuffizienz im Stadium IV nach NYHA

Hannover	+ Verapamil	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0
	– Verapamil	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0
Magdeburg	+ Verapamil	0	–	0	0
	– Verapamil	0	–	0	0

chronische Herzinsuffizienz (Stadium I und II nach NYHA sowie Stadium unklar)

Hannover	+ Verapamil	6 (23,1)	10 (31,5)	7 (26,9)	0
	– Verapamil	20 (76,9)	16 (61,5)	19 (73,1)	7 (100,0)
Magdeburg	+ Verapamil	2 (25,0)	–	0	0
	– Verapamil	6 (75,0)	–	8 (100,0)	8 (100,0)

AV-Block I. Grades

Hannover	+ Verapamil	1 (12,5)	2 (25,0)	2 (25,0)	1 (16,7)
	– Verapamil	7 (87,5)	6 (75,0)	6 (75,0)	5 (83,3)
Magdeburg	+ Verapamil	0	–	0	0
	– Verapamil	1 (100,0)	–	1 (100,0)	1 (100,0)

AV-Block II. Grades

Hannover	+ Verapamil	0	0	0	0
	– Verapamil	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Magdeburg	+ Verapamil	0	–	0	0
	– Verapamil	0	–	0	0

AV-Block III. Grades

Hannover	+ Verapamil	0	1 (100,0)	0	0
	– Verapamil	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)
Magdeburg	+ Verapamil	0	–	0	0
	– Verapamil	1 (100,0)	–	1 (100,0)	1 (100,0)

Tabelle 3.4. (Forts.)

Kontraindikation	Medikation	prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
Sinusknotensyndrom					

Hannover	+ Verapamil	0	0	0	0
	– Verapamil	0	0	0	0
Magdeburg	+ Verapamil	0	–	0	0
	– Verapamil	2 (100,0)	–	2 (100,0)	2 (100,0)
akuter Myokardinfarkt					
Hannover	+ Verapamil	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (6,3)	0
	– Verapamil	14 (87,5)	14 (87,5)	15 (93,7)	5 (100,0)
Magdeburg	+ Verapamil	1 (11,1)	–	0	0
	– Verapamil	8 (88,9)	–	9 (100,0)	9 (100,0)

Aufgeführt sind die absoluten Zahlen der Patienten mit der betreffenden Kontraindikation, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt mit Calcium-Kanalblockern vom Verapamil-Typ behandelt wurden (+Verapamil) oder nicht (–Verapamil); die prozentualen Angaben stehen in Klammern jeweils hinter den absoluten Häufigkeiten. Außer Verapamil selbst wurden auch andere Calcium-Kanalblocker aus derselben Gruppe mitgezählt. Aus Magdeburg lagen keine Angaben zur stationären Medikation vor (–).

Tabelle 3.5. Verordnungen von Calcium-Kanalblockern vom Nifedipin-Typ bei Patienten mit und ohne Kontraindikationen

Kontraindikation	Medikation	prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
------------------	------------	--------------	-----------	----------------------------	---------------

Aortenstenose

Hannover	+ Nifedipin	0	1 (33,3)	0	0
	– Nifedipin	3 (100,0)	2 (66,7)	3 (100,0)	3 (100,0)
Magdeburg	+ Nifedipin	0	–	0	0
	– Nifedipin	1 (100,0)	–	1 (100,0)	1 (100,0)

chronische Herzinsuffizienz im Stadium III nach NYHA

Hannover	+ Nifedipin	0	0	0	0
	– Nifedipin	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Magdeburg	+ Nifedipin	1 (25,0)	–	1 (25,0)	0
	– Nifedipin	3 (75,0)	–	3 (75,0)	4 (100,0)

chronische Herzinsuffizienz im Stadium IV nach NYHA

Hannover	+ Nifedipin	0	0	0	0
	– Nifedipin	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	0
Magdeburg	+ Nifedipin	0	–	0	0
	– Nifedipin	0	–	0	0

chronische Herzinsuffizienz (Stadium I und II nach NYHA sowie Stadium unklar)

Hannover	+ Nifedipin	5 (19,2)	4 (15,4)	4 (15,4)	0
	– Nifedipin	21 (80,8)	22 (84,6)	22 (84,6)	7 (100,0)
Magdeburg	+ Nifedipin	1 (12,5)	–	1 (12,5)	1 (12,5)
	– Nifedipin	7 (87,5)	–	7 (87,5)	7 (87,5)

Aufgeführt sind die absoluten Zahlen der Patienten mit der betreffenden Kontraindikation, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt mit Calcium-Kanalblockern vom Nifedipin-Typ behandelt wurden (+Nifedipin) oder nicht (–Nifedipin); die prozentualen Angaben stehen in Klammern jeweils hinter den absoluten Häufigkeiten. Außer Nifedipin selbst wurden auch andere Calcium-Kanalblocker aus derselben Gruppe mitgezählt. Aus Magdeburg lagen keine Angaben zur stationären Medikation vor (–).

Tabelle 3.6.a. Änderungsgründe der Medikation

Änderungsgrund	Fallzahl	B	C (An)	C (Ab)	D	E	Summe [%]
(neue) Indikation	525	Ø	302 (57,5)	Ø	221 (42,1)	2 (0,4)	100,0
„nicht mehr erforderlich“	456	60 (13,2)	Ø	396 (86,8)	Ø	Ø	100,0

Bedarfsmedikation	159	Ø	131 (82,3)	Ø	26 (16,4)	2 (1,3)	100,0
Darreichungsform	152	35 (23,0)	54 (35,5)	43 (28,3)	20 (13,2)	0 (0,0)	100,0
Brandname	138	58 (42,0)	18 (13,0)	11 (8,0)	51 (37,0)	0 (0,0)	100,0
„äquivalent“	115	35 (30,4)	15 (13,1)	23 (20,0)	42 (36,5)	0 (0,0)	100,0
„optimierend“	102	27 (26,5)	10 (9,8)	21 (20,6)	44 (43,1)	0 (0,0)	100,0
Dauertherapie	66	1 (1,5)	3 (4,6)	28 (42,4)	34 (51,5)	0 (0,0)	100,0
Grund unklar	57	41 (71,9)	3 (5,3)	8 (14,0)	3 (5,3)	2 (3,5)	100,0
zusätzliche Gabe	52	4 (7,7)	20 (38,5)	18 (34,6)	10 (19,2)	0 (0,0)	100,0
Antibiotika	27	2 (7,4)	10 (37,0)	12 (44,5)	3 (11,1)	0 (0,0)	100,0
fehlende Indikation	22	16 (72,7)	Ø	6 (27,3)	Ø	Ø	100,0
Therapie einer UAW	15	Ø	9 (60,0)	Ø	6 (40,0)	0 (0,0)	100,0
UAW	15	9 (60,0)	Ø	6 (40,0)	Ø	Ø	100,0
Compliance	10	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	Ø	0 (0,0)	100,0
Kontraindikation	8	5 (62,5)	Ø	3 (37,5)	Ø	Ø	100,0
vor Diagnostik/Eingriff	6	4 (66,7)	Ø	2 (33,3)	Ø	Ø	100,0
Kosten	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0
Summe	1925						

Aufgeführt sind die absoluten Häufigkeiten der Angaben der betreffenden Änderungsgründe an den Schnittstellen B bis E (Erläuterungen siehe Abschnitt Methodik, Seite 42). Die Zahlen in Klammern bezeichnen die prozentualen Anteile der fünf Schnittstellen für jeden einzelnen Änderungsgrund („horizontale Prozent-Anteile“). Ø: Änderungsgrund ist an der betrachteten Schnittstelle nicht verwendbar (z.B. „neue Indikation“ als Ansetzgrund an der Schnittstelle „C (Absetzen)“).

Tabelle 3.6.b. Änderungsgründe der Medikation

Änderungsgrund	Fallzahl	B	C (An)	C (Ab)	D	E	Summe [%]
(neue) Indikation	525	Ø	302 (52,2)	Ø	221 (48,0)	2 (33,3)	–
„nicht mehr erforderlich“	456	60 (19,9)	Ø	396 (68,4)	Ø	Ø	–

Bedarfsmedikation	159	Ø	131 (22,6)	Ø	26 (5,6)	2 (33,3)	–
Darreichungsform	152	35 (11,6)	54 (9,3)	43 (7,4)	20 (4,3)	0 (0,0)	–
Brandname	138	58 (19,3)	18 (3,1)	11 (1,9)	51 (11,1)	0 (0,0)	–
„äquivalent“	115	35 (11,6)	15 (2,6)	23 (4,0)	42 (9,1)	0 (0,0)	–
„optimierend“	102	27 (9,1)	10 (1,7)	21 (3,6)	44 (9,6)	0 (0,0)	–
Dauertherapie	66	1 (0,3)	3 (0,5)	28 (4,8)	34 (7,4)	0 (0,0)	–
Grund unklar	57	41 (13,6)	3 (0,5)	8 (1,4)	3 (0,7)	2 (33,3)	–
zusätzliche Gabe	52	4 (1,3)	20 (3,5)	18 (3,1)	10 (2,2)	0 (0,0)	–
Antibiotika	27	2 (0,7)	10 (1,7)	12 (2,1)	3 (0,7)	0 (0,0)	–
fehlende Indikation	22	16 (5,3)	Ø	6 (1,0)	Ø	Ø	–
Therapie einer UAW	15	Ø	9 (1,6)	Ø	6 (1,3)	0 (0,0)	–
UAW	15	9 (3,0)	Ø	6 (1,0)	Ø	Ø	–
Compliance	10	4 (1,3)	4 (0,7)	2 (0,4)	Ø	0 (0,0)	–
Kontraindikation	8	5 (1,7)	Ø	3 (0,5)	Ø	Ø	–
vor Diagnostik/Eingriff	6	4 (1,3)	Ø	2 (0,4)	Ø	Ø	–
Kosten	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Summe	1925	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	–

Aufgeführt sind die absoluten Häufigkeiten der Angaben der betreffenden Änderungsgründe an den Schnittstellen B bis E (Erläuterungen siehe Abschnitt Methodik, Seite 42). Die Zahlen in Klammern bezeichnen die prozentualen Anteile der Änderungsgründe an jeder der Schnittstellen („vertikale Prozent-Anteile“). Ø: Änderungsgrund ist an der betrachteten Schnittstelle nicht verwendbar (z.B. „neue Indikation“ als Ansatzgrund an der Schnittstelle „C (Absetzen)“).

**Tabelle 3.7. durchgehend unverändert verordnete Medikamente
(Kategorie A)**

Medikament (Gruppe)	Einzelsubstanz	Fallzahl	Prozent
------------------------	----------------	----------	---------

Antikoagulantien und Aggregationshemmer	41	15,8
Acetylsalicylsäure	32	12,4
Ticlopidin	6	2,3
Phenprocoumon	3	1,2
Heparin	Ø	Ø
β-Blocker	6	2,3
ACE-Hemmer	21	8,1
Captopril	13	5,0
Enalapril	4	1,5
Andere	4	1,5
Lipidsenker	4	1,5
NO-Donatoren	44	17,0
Calcium-Kanalblocker	13	5,0
Verapamil-Typ	7	2,7
Nifedipin-Typ	6	2,3
Diuretika	11	4,3
Antidiabetika	17	6,6
Insulin	11	4,3
Glibenclamid	6	2,3
Antiasthmatika	10	3,9
Theophyllin		
Calciumsalze	5	1,9
Protonenpumpenhemmer	5	1,9
Omeprazol		
Sonstige	82	31,7
(diverse Einzelsubstanzen)		
Summe	259	100,0

Tabelle 3.8. Arzneimittel-Interaktionen

Arzneistoff A	Spezifikation	Arzneistoff B(+C+D)	klinische Symptomatik	Mechanismus	Bewertungs- kategorie	prästationär	Häufigkeit stationär poststationär
Diuretika, kaliuretische		Digitalisglykoside	verstärkte Glykosidwirkung	PD	2	26	19 15
		Glukokortikoide	Hypokaliämie	PD	2	5	10 11
		ACE-Hemmer	initial starker Blutdruckabfall	PD	2	25	40 33
		NSAR	verminderte diuretische Wirkung	PD	4	3	2 1
		Laxantien	Hypokaliämie	PD	2	1	2 1
Thiazid-Diuretika		Antidiabetika	verminderte Glucosetoleranz und blutzuckersenkende Wirkung	PD	2	5	9 9
		ACE-Hemmer +					
		kaliuretische Diuretika	Störung des Kaliumhaushaltes	PD	2	3	10 9
Diuretika, kaliumsparende		Kaliumsalze	Hyperkaliämie	PD	1	0	2 1
		Kaliumsalze + ACE-Hemmer +					
		kaliuretische Diuretika	Störung des Kaliumhaushaltes	PD	2	1	5 2
		NSAR	Hyperkaliämie, Abnahme der Nierenfunktion	PD	2	1	0 0
		β-Blocker	Bradykardie, AV-Block	PD	2	3	4 3
Digitalisglykoside		Calcium-Kanalblocker	Digitalisintoxikation	PK (Proteinbindung)	2	3	4 3
		Glukokortikoide	verstärkte Digitaliswirkung	PD	4	4	3 3
		Laxantien	verstärkte Digitaliswirkung	PD	4	2	2 2
		NSAR	verstärkte Digitaliswirkung	PK (unklar)	4	2	1 1
		Schilddrüsenhormone	verminderte Digitaliswirkung	PK (Elimination)	4	1	1 1
		Chinidin	verstärkte Digitaliswirkung	PK (Elimination)	2	1	0 0
		Clonidin	Bradykardie, AV-Block	PD	2	1	0 0
		Phenytoin	gegenseitige Wirkungsverminderung	PK (CYP-Induktion)	2	0	1 1
		Rifampicin	verminderte Glukokortikoidwirkung	PK (CYP-Induktion)	2	1	1 1
		Antazida	verminderte Wirkung der H ₂ -Blocker	PK (Resorption)	2	2	0 0
H ₂ -Rezeptorenblocker		Phenytoin	verstärkte Phenytoin-Wirkung	PK (CYP-Hemmung)	2	1	0 0

Tabelle 3.8. Arzneimittel-Interaktionen (Forts.)

Arzneistoff A	Spezifikation	Arzneistoff B(+C+D)	klinische Symptomatik	Mechanismus	Bewertungs- kategorie	prästationär	Häufigkeit stationär poststationär
Phenprocoumon		Statine	verstärkte Blutungsneigung	PK (CYP-Hemmung, Proteinbindung)	4	7	8 8
		Fibrate	verstärkte Blutungsneigung	unklar	2	2	0 0
		ASS	verstärkte Blutungsneigung	PD	2	1	3 2
		Heparin	verstärkte Blutungsneigung	PD	2	1	0 0
		NSAR	verstärkte Blutungsneigung	PD	2	1	0 0
Ticlopidin		Allopurinol	verstärkte Blutungsneigung	PK (CYP-Hemmung)	2	0	1 1
		Amiodaron	verstärkte Blutungsneigung	PK (CYP-Hemmung)	2	1	1 1
		Thyreostatika	verminderte Phenprocoumon-Wirkung	PD	2	0	1 1
		ASS	verstärkte Blutungsneigung	PD	3A	5	14 10
		Heparin	verstärkte Blutungsneigung	PD	2	2	0 0
Heparin		ASS	verstärkte Blutungsneigung	PD	2	5	1 0
		H ₂ -Rezeptorenblocker	verstärkte Blutdrucksenkung	PK (CYP-Hemmung)	4	1	2 2
Calcium-Kanalblocker	Diltiazem	β-Blocker	Bradykardie, Hypotonie	PD	2	0	1 1
	Verapamil	β-Blocker	Bradykardie, Hypotonie, AV-Block	PD	1	2	0 0
	Nifedipin	α ₁ -Rezeptorenblocker	Hypotonie, Tachykardie	PD	2	2	2 2
	Nifedipin	Rifampicin	verminderte Blutdrucksenkung	PK (CYP-Induktion)	4	1	0 0
		Allopurinol	Leukopenie	unklar	2	3	5 4
ACE-Hemmer		Kaliumsalze	Hyperkaliämie	PD	1	0	3 3
		Kaliumsalze + kaliuretische Diuretika	Störung des Kaliumhaushaltes	PD	2	1	3 3
Eisensalze		NSAR	verminderte Blutdrucksenkung	PD	2	2	4 4
		Antazida	verminderte Eisenresorption	PK (Resorption)	2	0	1 0
Vitamin D-Derivate		Phenytoin	verminderte Vit.-D-Wirkung	PK (Metabolismus)	2	1	1 1
		Isoniazid	toxische Hepatitis	PD	2	2	1 1
Tuberkulostatika	Rifampicin						

Tabelle 3.8. Arzneimittel-Interaktionen (Forts.)

Arzneistoff A	Spezifikation	Arzneistoff B (+C+D)	klinische Symptomatik	Mechanismus	Bewertungs- kategorie	prästationär	Häufigkeit stationär poststationär
Theophyllin		Gyrasehemmer	Theophyllin-Intoxikation	PK (CYP-Hemmung)	1	1	0 0
		Calcium-Kanalblocker	verstärkte Theophyllin-Wirkung	PK (CYP-Hemmung)	2	6	7 6
		Rifampicin	verminderte Theophyllin-Wirkung	PK (CYP-Induktion)	2	1	1 1
		Isoniazid	verstärkte Theophyllin-Wirkung	PK (Elimination)	2	1	1 1
		Makrolid-Antibiotika	verstärkte Theophyllin-Wirkung	PK (CYP-Hemmung)	2	2	2 0
		Phenytol	verminderte Theophyllin-Wirkung	PK (CYP-Induktion)	2	1	0 0
		β-Sympathomimetika	gegenseitige Wirkungsverstärkung	PD	3A	27	24 25
		Nifedipin	verstärkte Blutdrucksenkung	PD, PK (Metab.)	3A, 3B	4	2 1
		NSAR	verminderte Blutdrucksenkung	PD	4	1	1 1
		α ₁ -Rezeptorenblocker	verstärkte Blutdrucksenkung	PD	3A	0	2 2
β-Blocker		Sulfonharnstoffe	Störung des Glucosestoffwechsels	PD	2	2	2 2
		Insulin	Störung des Glucosestoffwechsels	PD	2	1	4 4
		H ₂ -Rezeptorenblocker	verstärkte Blutdrucksenkung	PK (CYP-Hemmung)	4	1	3 1
		β-Sympathomimetika	verminderte Blutdrucksenkung	PD	2	0	1 1
		Glukokortikoide	Hypoglykämie	PD	2	3	2 2
		α-Rezeptor-Agonisten	Hypoglykämie	PD	4	1	1 1
		NSAR	verstärkte Blutzuckersenkung,				
			Laktazidose	PK (Elimination)	2	3	5 4
		Sulfonamide	Hypoglykämie	PK (Metab., Plasma- eiweißbindung)	2	1	1 1
		Fibrate	Hypoglykämie	PK (Elimination), PD	2	1	0 0
Statine		Fibrate	Myopathie, Rhabdomyolyse	unklar	1	0	1 0
		Antidepressiva, trizykl.	verminderte Blutsdrucksenkung	PD	2	1	0 0
		Captopril	verstärkte Blutdrucksenkung	PK (unklar)	2	0	0 1
		Nifedipin	verstärkte Blutdrucksenkung	PK (unklar)	2	0	0 1
		ZNS-wirksame					
		Pharmaka, diverse	verstärkte sedative Wirkung	PD	2	13	2 3
α-Rezeptorenblocker							
Dextenfluramin							
Sedativa							

Abkürzungen: NSAR, nicht-steroidale Antirheumatika; PD, pharmakodynamisch; PK, pharmakokinetisch; CYP, Cytochrom P450-Monooxygenasen. Bewertungskategorien siehe Tabelle 3, Seite 49

Tabelle 3.9. Verordnungen an KHK-Patienten insgesamt, sowie mit zurückliegendem (altem) oder akutem Myokardinfarkt

Medikation		prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
ASS					
Hannover	gesamt	45 (51,1)	63 (71,6)	56 (63,6)	21 (63,6)
	alter MI	28 (60,9)	31 (67,4)	27 (58,7)	11 (64,7)
	akuter Mi	5 (38,5)	13 (100,0)	12 (92,3)	3 (75,0)
Magdeburg	gesamt	40 (47,1)	–	65 (76,5)	62 (72,9)
	alter MI	9 (39,1)	–	16 (69,6)	16 (69,6)
	akuter MI	1(14,3)	–	6 (85,7)	6 (85,7)
Heparin					
Hannover	gesamt	6 (6,8)	70 (79,6)	9 (10,2)	1 (3,0)
	alter MI	1 (2,2)	32 (69,6)	5 (10,9)	1 (5,9)
	akuter Mi	3 (23,1)	13 (100,0)	2 (15,4)	0
Magdeburg	gesamt	5 (5,9)	–	5 (5,9)	4 (4,7)
	alter MI	1 (4,3)	–	2 (8,7)	2 (8,7)
	akuter MI	1(14,3)	–	0	0
β-Blocker					
Hannover	gesamt	9 (10,2)	18 (20,5)	17 (19,3)	6 (18,2)
	alter MI	6 (13,0)	6 (13,0)	6 (13,0)	3 (17,7)
	akuter Mi	1 (7,7)	8 (61,5)	7 (53,9)	3 (75,0)
Magdeburg	gesamt	23 (27,1)	–	36 (42,4)	34 (40,0)
	alter MI	8 (34,8)	–	10 (43,5)	10 (43,5)
	akuter MI	1(14,3)	–	4 (57,1)	4 (57,1)
Lipidsenker					
Hannover	gesamt	14 (15,9)	17 (19,3)	13 (14,8)	3 (9,1)
	alter MI	8 (17,4)	7 (15,2)	4 (8,7)	2 (11,8)
	akuter Mi	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0
Magdeburg	gesamt	18 (21,2)	–	42 (49,4)	40 (47,1)
	alter MI	6 (26,1)	–	13 (56,5)	14 (60,9)
	akuter MI	1(14,3)	–	1 (14,3)	1 (14,3)
ACE-Hemmer					
Hannover	gesamt	35 (39,8)	58 (65,9)	55 (62,5)	23 (69,7)
	alter MI	18 (39,1)	31 (67,4)	29 (63,0)	12 (70,6)
	akuter Mi	3 (23,1)	8 (61,5)	7 (53,9)	3 (75,0)
Magdeburg	gesamt	33 (38,8)	–	52 (61,2)	45 (52,9)
	alter MI	11 (47,8)	–	16 (69,6)	16 (69,6)
	akuter MI	0	–	6 (85,7)	6 (85,7)

Tabelle 3.9. (Forts.)

Medikation		prästationär	stationär	Entlassungs- empfehlung	poststationär
NO-Donatoren					
Hannover	gesamt	54 (61,4)	73 (83,0)	68 (77,3)	28 (84,8)
	alter MI	33 (71,7)	39 (84,8)	37 (80,4)	17 (100,0)
	akuter MI	3 (23,1)	11 (84,6)	9 (69,2)	3 (75,0)
Magdeburg	gesamt	62 (62,9)	–	54 (63,5)	52 (61,2)
	alter MI	14 (60,9)	–	16 (69,6)	15 (65,2)
	akuter MI	1 (14,3)	–	4 (57,1)	4 (57,1)
Calcium-Kanalblocker					
Hannover	gesamt	35 (39,8)	45 (51,1)	35 (39,8)	11 (33,3)
	alter MI	18 (39,1)	26 (56,5)	22 (47,8)	7 (41,2)
	akuter MI	2 (15,4)	2 (15,4)	0	0
Magdeburg	gesamt	20 (23,5)	–	18 (21,2)	15 (17,6)
	alter MI	4 (17,4)	–	5 (21,7)	5 (21,7)
	akuter MI	2 (28,6)	–	0	0

Aufgeführt sind die absoluten Zahlen der Patienten, die zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt mit dem angegebenen Medikament behandelt wurden; die prozentualen Angaben stehen in Klammern jeweils hinter den absoluten Häufigkeiten.

7.4. Liste der verwendeten Abkürzungen

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
Amp.	Ampulle(n)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation von Arzneimitteln nach Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COLD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DDR	Deutsche Demokratische Republik
Drg.	Dragee(s)
EKG	Elektrokardiogramm
GTN	Glyceroltrinitrat
Hg	Quecksilber
HMG-CoA	Hydroxymethyl-Glutaryl-Coenzym A
IE	Internationale Einheiten
INR	international normalized ratio
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbidmononitrat
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
Kps.	Kapsel(n)
LVD	linksventrikuläre Dysfunktion
Mg	Magnesium
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OTC	“Over-the-counter”; nicht verschreibungspflichtige Medikamente
ret.	Retard
s.c.	subcutan
Tbl.	Tablette(n)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

7.5. Lebenslauf

Name: Gerhild Köhler

Geburtsdatum: 03. 04. 1971

Geburtsort: Wolfsburg

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. Reinhart Köhler, Dr. Anna-E. Köhler
Fachärzte für Gynäkologie

Geschwister: Martin Köhler, Student der Rechtswissenschaften

Schulbildung: 1977 – 1981 Grundschule
1981 – 1983 Orientierungsstufe
1983 – 1990 Gymnasium

Schulabschluß: Allgemeine Hochschulreife
fünfmonatiges Apothekenpraktikum

Studium: WS 1991/92 – WS 1996/97 Studium der Pharmazie an
der Technischen Universität Braunschweig

Auslandaufenthalt: 1994 Studentenaustausch mit der University of Texas at
Austin, USA

Praktisches Jahr: Adler-Apotheke, Bad Münder

Approbation: Juli 1998

Berufstätigkeit: August 1998 – April 2000: Leibniz-Apotheke, Hannover
Mai – August 2000: Expo-Apotheke, Hannover

Doktorarbeit: August 1998 – August 2000: Medizinische Hochschule
Hannover
seit September 2000: Institut für Pharmazie, Universität
Hamburg

7.6. Erklärung

Ich erkläre, daß ich die der Universität Hamburg eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Pharmakologische Untersuchungen zu
Arzneimittelverordnungen und Arzneimittelinteraktionen
am Beispiel der Pharmakotherapie von Patienten mit koronarer
Herzkrankheit in einer Kohortenstudie**

in der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie, Abteilung für Pharmakologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Rainer H. Böger ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort üblichen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen pharmazeutischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hamburg, den

Gerhild I. Köhler

7.7. Verzeichnis der wissenschaftlichen Arbeiten

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits wie folgt publiziert:

1. Originalarbeiten

Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in elderly patients: Relation to hospital admissions and multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 38: 504 – 513

Köhler GI, Böger RH. Vermeiden von Arzneimittelinteraktionen: Mit Bedacht medizieren! *Hausarzt* 2001; 10: 36 – 38

2. Vorträge mit publiziertem Abstract

Bode-Böger SM, Busse R, Hutschenreuter S, Köhler G, Welte T, Hoopmann M, Budinger M, Mildenstein M, Frölich JC, Böger RH. Change of hospital therapy recommendations by general practitioners: Loss of information and cost pressure. 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie, Greifswald, 10. – 12. 9. 1998
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54: A8

Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Frölich JC, Böger RH. Potential drug interactions in in-patient and out-patient medication. 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie, Wuppertal, 26. – 27. 11. 1999
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 55: A53

Köhler GI, Hoopmann M, Busse R, Bode-Böger SM, Böger RH, Frölich JC. Drug prescription in patients with coronary heart disease during in-patient and ambulatory care: Preferred drugs and medication changes during longitudinal survey. 2. gemeinsame Jahrestagung der Klinischen Pharmakologie, Berlin, 5. – 7. 10. 2000
Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000; 56: A18

7.8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. Böger danke ich ganz herzlich für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit, seinen steten Optimismus und Ideenreichtum.

Bei Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein bedanke ich mich ausdrücklich für die Übernahme der Betreuung meiner Doktorarbeit am Fachbereich Chemie.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Scholz für seine stete Unterstützung und Förderung meiner Arbeit und Weiterbildung.

Für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten danke ich Herrn Prof. Dr. J.C. Frölich und Frau Dr. S. Hutschenreuter, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, sowie Herrn PD Dr. T. Welte und Frau M. Budinger, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Klinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Herrn PD Dr. R. Busse und Herrn M. Hoopmann, Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, möchte ich für die Hilfestellung und ihre Ratschläge zur Durchführung der Datenauswertung danken.

Für ihre steten Hilfestellungen und die fröhliche Arbeitsatmosphäre bedanke ich mich bei Frau B. Schubert und Frau T. Suchy.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen und ihre unermüdliche Hilfs- und Diskussionsbereitschaft, mit der sie zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.