

Arzneimittelwechselwirkungen in den Verordnungen von Patienten vor und nach dem Herzinfarkt: Resultate des MONICA Augsburg Herzinfarktregisters

Michael Lewis^{1,2}, Hannelore Löwel^{1,2}, Jutta Stieber¹, Rolf Engelbrecht¹, Allmut Hörmann¹, Jürgen John¹

¹ GSF-MEDIS-Institut, Neuherberg bei München

² Zentralklinikum Augsburg

Arzneimittelwechselwirkungen (Interaktionen) können dann bedeutsam werden, wenn mehrere Medikamente in der Behandlung chronisch kranker oder älterer Patienten eingesetzt werden. Besonders für diese Patientengruppen kann die nähere Bestimmung der Häufigkeit von Interaktionen einen wesentlichen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit und damit zur Lebensqualität leisten.

Obwohl Petrie et al.¹ bereits 1974 darauf hingewiesen haben, dass die durch Arzneimittelinteraktionen induzierte Morbidität ausserhalb des Krankenhauses völlig unbekannt ist, hat sich an dieser Situation bis heute wenig geändert². Bekannt ist, dass das Risiko möglicher Interaktionen bei Multimedikation sowohl in- als auch ausserhalb der Klinik relativ hoch anzusetzen ist, und dass insbesondere die Behandlung mit kardiovaskulär wirksamen Mitteln ein hohes Interaktionsrisiko beinhaltet³. Kardiovaskulär wirksame Medikamente sind die in der Bundesrepublik ab dem 60. Lebensjahr am häufigsten verordneten Arzneimittel⁴. Deshalb kommt diesen Mitteln in diesem Rahmen eine besondere Bedeutung zu.

Zur Bestimmung des Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden für einzelne Medikamente zunehmend gezielte Studien unter Verwendung von Patientendatenbanken durchgeführt, um an grossen Fallzahlen die Zusammenhänge zwischen Medikamenteneinnahmen und dem Auftreten eines bestimmten Ereignisses zu erörtern⁵. Auch in Studien über Arzneimittelwechselwirkungen kommen Computersysteme zum Einsatz, hier jedoch weniger zur Erzielung grosser Fallzahlen als in ihrer Eigenschaft als Experten- und Beratungssystem zur Bewältigung der komplexen Sachverhalte bei Arzneimittelwechselwirkungen^{6,7}.

Unter Einsatz eines solchen Beratungssystems werden im folgenden die Daten über die Medikation bei Herzinfarktpatienten vor dem Infarkt, bei der Entlassung aus dem Krankenhaus und ein Jahr nach dem Infarkt beschrieben und analysiert. Der Behandlungsumfang dieser Patientengruppe und das in den Verordnungen enthaltene Interaktionsrisiko werden diskutiert.

Material und Methoden

Seit dem 1.10.1984 erfasst im Rahmen des internationalen MONICA Projektes der WHO^{8, 9, 10} ein Herzinfarktregisterteam im Zentralklinikum Augsburg alle Herzinfarkterkrankungs- und -sterbefälle von 25-74jährigen Einwohnern der Studienregion mit Wohnsitz in der Stadt Augsburg und den Landkreisen Augsburg und Aichach-Friedberg (mittlere Studienbevölkerung 1985: 156 000 Männer, 172 000 Frauen)¹¹. Für die Ermittlung möglicher Arzneimittelwechselwirkungen im Krankheitsverlauf wurden nur Patienten im Alter von 25-74 Jahren berücksichtigt, die den Herzinfarkt im Zeitraum vom 01.10.1984 bis 31.12.1986 erlitten haben und ein Jahr nach dem Infarkt an einer schriftlichen Nachbefragung beteiligt waren¹². Insgesamt stehen Daten von 603 Patienten (74% der 1-Jahr Überlebenden) für die Auswertung zur Verfügung. Von allen 603 Herzinfarktpatienten wurde die Medikation vor dem Infarkt im standardisierten Interview erfragt und um die Angaben in der Krankenakte des Patienten vervollständigt. Die Entlassungsmedikation entstammt der Krankenakte des Patienten, die Medikation ein Jahr nach dem Infarkt wurde über eine schriftliche Befragung erhoben. Alle Medikamentenangaben wurden als Fertigarzneimittelnamen dokumentiert und beziehen sich auf den jeweiligen Befragungszeitpunkt ohne Berücksichtigung des verschreibenden Arztes, der Dauer der Behandlung mit dem jeweiligen Präparat oder der Compliance.

Alle Medikamente, die für einen Patienten zu einem definierten Erfassungszeitpunkt dokumentiert sind, werden als «Verordnung» bezeichnet. Jede Verordnung wird über das zur Datenanalyse verwendete Scholz-MEDIS-Arzneimittelinformationssystem (SMA) auf in der Literatur beschriebene Wechselwirkungen überprüft^{13, 14}. Beim SMA handelt es sich um ein autonomes Auskunftssystem zur Entscheidungsunterstützung in der ambulanten oder stationären medikamentösen Therapie. Das SMA enthält mehr als 13 000 deutsche und 12 000 ausländische Fertigarzneimittel mit Informationen über deren Zusam-

mensetzung und Wirkstoffstärke sowie ca. 4500 chemisch definierte Wirksubstanzen, die in etwa 300 interaktionsrelevante pharmakologische Wirkstoffgruppen eingeteilt sind. Die Daten des SMA werden, ebenso wie die wissenschaftlichen Daten des MONICA-Projektes, zentral auf einem Grossrechner unter Verwendung des Datenbankverwaltungssystems ADABAS gehalten. Das SMA zeigt an, ob zwischen zwei oder mehreren Substanzen in einer Verordnung eine Wechselwirkung auftreten kann, die in der Literatur beschrieben ist. Diese Wechselwirkungssystematik wird auf Arzneimittel-, Substanz- und Wirkstoffgruppenebene angewandt. Gleichzeitig werden vom SMA die potentiell möglichen Wechselwirkungen in den Verordnungen der Herzinfarktpatienten – ebenfalls auf der Basis von Literaturangaben – nach den Kriterien «Häufigkeit» und «Schweregrad» klassifiziert (siehe Tabelle 1).

Tab. 1. Zusammenfassung der Schweregrads- und Häufigkeitsgruppen der Arzneimittelwechselwirkungen bei interaktions-trächtigen Arzneimittelkombinationen, die in der Auskunftskomponente des SMA integriert sind.

Schweregrad

Unklar : Keine Hinweise in der Literatur über die Wertigkeit der Interaktion
 Gering : Interaktion mit geringer gesundheitlicher Bedeutung
 Bedeutsam : Schwere, behandlungsbedürftige Interaktion
 Gefährlich : Gefährliche, lebensbedrohliche Interaktion

Häufigkeit

Sehr selten : < 1% Erwartete Häufigkeit des
 Selten : 1 - 4% Eintretens der Interaktionen in
 Gelegentlich : 5 - 14% Fällen mit potentiell
 Häufig : 15 - 90% interagierenden Medikamenten-
 Sicher : > 90% kombinationen

Ergebnisse

Insgesamt sind bei den 603 Patienten (485 Männer, 118 Frauen) vor dem Infarkt 960 Medikamentenangaben, bei der Krankenhausentlassung 2383, und bei der Nachbefragung 2622 Angaben erfasst, Mehrfachnennungen von Präparaten eingeschlossen. Über das SMA werden die vor dem Infarkt verordneten Medikamente zu 95,5%, die Krankenhausentlassungsmedikation zu 100%, und die Medikamentenangaben ein Jahr nach Infarkt zu 99,3% identifiziert. Die nicht vom SMA erkannten Präparate sind Homöopathika und pflanzliche Präparate.

Tabelle 2 zeigt, dass die medikamentöse Behandlung vor dem Infarkt bei Männern und Frauen erst in der Altersgruppe 65-74 Jahre signifikant gegenüber den anderen Altersgruppen zunimmt. Durchschnittlich werden mehr Frauen (69%) als Männer (56%) behandelt, ohne dass sich die Unterschiede statistisch

Tab. 2. Herzinfarktpatienten nach Geschlecht, Alter und Medikamentenverordnung zu drei Zeitpunkten. MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-1986.

Altersgruppe	Herzinfarktpatienten mit Verordnungen			
	Gesamt n	Vor Infarkt %	Bei Entlassung %	Nach 1 Jahr %
Männer				
35 - 44	35	49	100	94
45 - 54	109	44	100	95
55 - 64	195	54	100	96
65 - 74	146	70**	100	99
35 - 74	485	56	100	97
Frauen				
35 - 44	7	29	100	86
45 - 54	7	57	100	100
55 - 64	36	58	100	97
65 - 74	68	79*	100	96
35 - 74	118	69	100	96
Gesamt	603	59	100	96

Bei den Vergleichen der Altersgruppen:

** p < 0,01 * p < 0,05.

sichern lassen ($p > 0,1$). Bei der Krankenhausentlassung und bei der Befragung ein Jahr nach dem Infarkt gibt es, offenbar bedingt durch das weitgehend standardisierte und langfristig angelegte Behandlungskonzept nach Herzinfarkt, keine alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede mehr. Durch den Herzinfarkt kommt es erwartungsgemäss zu einer deutlichen Zunahme der Arzneimittelverordnung.

Tab. 3. Durchschnittliche Anzahl von Fertigarzneimitteln und Wirkstoffen bei Herzinfarktpatienten zu drei Zeitpunkten (n=603). MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-1986.

	Vor Infarkt	Bei Entlassung	Nach 1 Jahr
Fertigarzneimittel pro Patient	1,6	4,0	4,3
Bereich (min-max)	0 - 8	1 - 10	0 - 15
Darin enthaltene Wirkstoffe pro Patient	2,0	4,5	5,8
Bereich (min-max)	0 - 15	1 - 12	0 - 29
Durchschnittliche Anzahl der Wirkstoffe pro Arzneimittel	1,3	1,1	1,3

Vor dem Infarkt sind die Patienten im Durchschnitt mit 1,6 Fertigarzneimitteln versorgt, die 2 aktive Wirkstoffe beinhalten (Tabelle 3). In der Entlassungsmedikation sind durchschnittlich 4,5 Wirkstoffe enthalten, und nach einem Jahr erhöhen sich die Wirkstoffe weiter auf durchschnittlich 5,8 pro Patient. Bemerkenswert ist, dass bis zu 29 unterschiedliche, pharmakologisch wirksame Substanzen je Verordnung dokumentiert sind.

Das SMA weist mindestens eine mögliche Interaktion vor dem Infarkt bei 110 von den 603 Patienten (18%), zum Zeitpunkt der Entlassung bei 65% und ein Jahr nach dem Infarkt bei 66% der Patienten aus (Tabelle 4). Es werden für die Zeit vor Infarkt 231, bei Entlassung 953, und bei der Nachbefragung 1145 mögliche Wechselwirkungen angezeigt. Wie Abbildung 1 zeigt, sind Häufigkeit und Schweregrad der Interaktionen zu den drei Zeitpunkten sehr ähnlich. Am häufigsten sind jeweils Wechselwirkungen von geringem Schweregrad und gelegentlichen Auftreten: diese Merkmalskombination besteht bei 48% der Interaktionen vor dem Infarkt, bei 57% zum Zeitpunkt der Entlassung, und 55% bei der Nachbefragung. Auch das andere Ende des Spektrums bleibt stabil. Vor Infarkt sind 13% aller vom SMA ausgewiesenen Interaktionen als «bedeutsam» und «häufig» auftretend eingestuft, bei Entlassung haben 12 % der Interaktionen diese Merkmalskombination, ein Jahr nach Infarkt sind es 15%. Nach den von SMA vorgegebenen Häufigkeitskategorien muss damit gerechnet werden, dass diese Interaktionen in 15-90% der Fälle auftreten können und mit einer bedeutenden gesundheitlichen Beeinträchtigung verbunden sind.

Tab. 4. Anzahl der Verordnungen mit Arzneimittelwechselwirkungen und Gesamtzahl der in den Verordnungen vom SMA gefundenen Wechselwirkungen bei 603 Patienten zu drei Zeitpunkten. MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-1986.

	Vor Infarkt	Bei Entlassung	Nach 1 Jahr
Anzahl der Patienten mit Interaktionen	110	394	397
Anzahl der Interaktionen in den Verordnungen	231	953	1145
Anzahl der Interaktionen pro Patient	2,1	2,4	2,9

Da Patienten mit zunehmendem Behandlungsgrad häufiger mehrere Interaktionsmöglichkeiten bieten (Tabelle 5), ist die Merkmalsausprägung der schwersten möglichen Wechselwirkung ausschlaggebend für das Behandlungsrisiko des Patienten. Dieses Behandlungsrisiko wird nach Schweregrad und Häufigkeit der Interaktionen in Abbildung 2 dargestellt. Im Behandlungsverlauf zeigt sich eine Verschiebung hin zu schwereren, aber auch etwas weniger häufigen Interaktionen.

Die Besetzung der Häufigkeitskategorien für jede Patientengruppe in Abbildung 2 bildet die Grundlage für die Berechnung des tatsächlichen Auftretens von Interaktionen, deren Ergebnisse in Tabelle 6 aufgezeigt werden. Die minimale Häufigkeit des Auftre-

tens ergibt sich aus der unteren Grenze und die maximale Häufigkeit aus der oberen Grenze des vom SMA ausgewiesenen Häufigkeitsintervalls (siehe Tabelle 1) der jeweils schwerwiegendsten Interaktion.

Tab. 5. Anzahl der potentiellen Wechselwirkungen in den Verordnungen mit mindestens zwei Wirkstoffen bei Herzinfarktpatienten zu drei Zeitpunkten. MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-1986.

Anzahl der potentiellen Wechselwirkungen	Verordnungen mit mindestens zwei Wirkstoffen		
	Vor Infarkt (n=281) %	Bei Entlassung (n=582) %	Nach 1 Jahr (n=553) %
Keine	61	32	28
1	15	21	19
2	14	19	18
3	3	15	13
4	3	6	8
Über 4	4	7	14

Es zeigt sich, dass vor Infarkt mindestens 2,8% und höchstens 13,5% der Verordnungen mit zwei Wirkstoffen tatsächlich zu Wechselwirkungen führen müssten. Bei Entlassung erstreckt sich das Risiko auf mindestens 5 % und höchstens 22,2%, ein Jahr nach Infarkt auf mindestens 6% und höchstens 27,9% der Verordnungen.

Abbildung 3 zeigt, dass die häufigste Interaktion in den Verordnungen vor dem Infarkt und ein Jahr nach Infarkt eine Blutdrucksenkung bewirkt. Arzneimittelwechselwirkungen, die vor dem Infarkt häufig zu Herzrhythmusstörungen, Erhöhungen des Glykosidspiegels und Störungen des Kohlehydratstoffwechsels führen könnten, sind ein Jahr nach dem Infarkt relativ seltener, dafür muss bei 26% aller Interaktionen mit einer Blutdruckerhöhung gerechnet werden.

Die Behandlungsprävalenz mit ausgewählten Wirkstoffgruppen und das Ausmass der Beteiligung dieser Wirkstoffgruppen an den möglichen Interaktionen zeigt Abbildung 4. Während z.B. vor dem Herzinfarkt nur 12% der Patienten mit Beta-Rezeptoren

Tab. 6. Häufigkeit des minimalen (min) und maximalen (max) Auftretens von Interaktionen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu drei Zeitpunkten. Berechnungsgrundlage sind die im SMA angegebenen Häufigkeitsbereiche. MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-1986.

Zeitpunkt	Verordnungen mit mindestens 2 Wirkstoffen	Interaktionen			
		min n	min %	max n	max %
Vor Infarkt	281	8	2,8	38	13,5
Bei Entlassung	582	29	5,0	129	22,2
Nach 1 Jahr	553	33	6,0	154	27,9

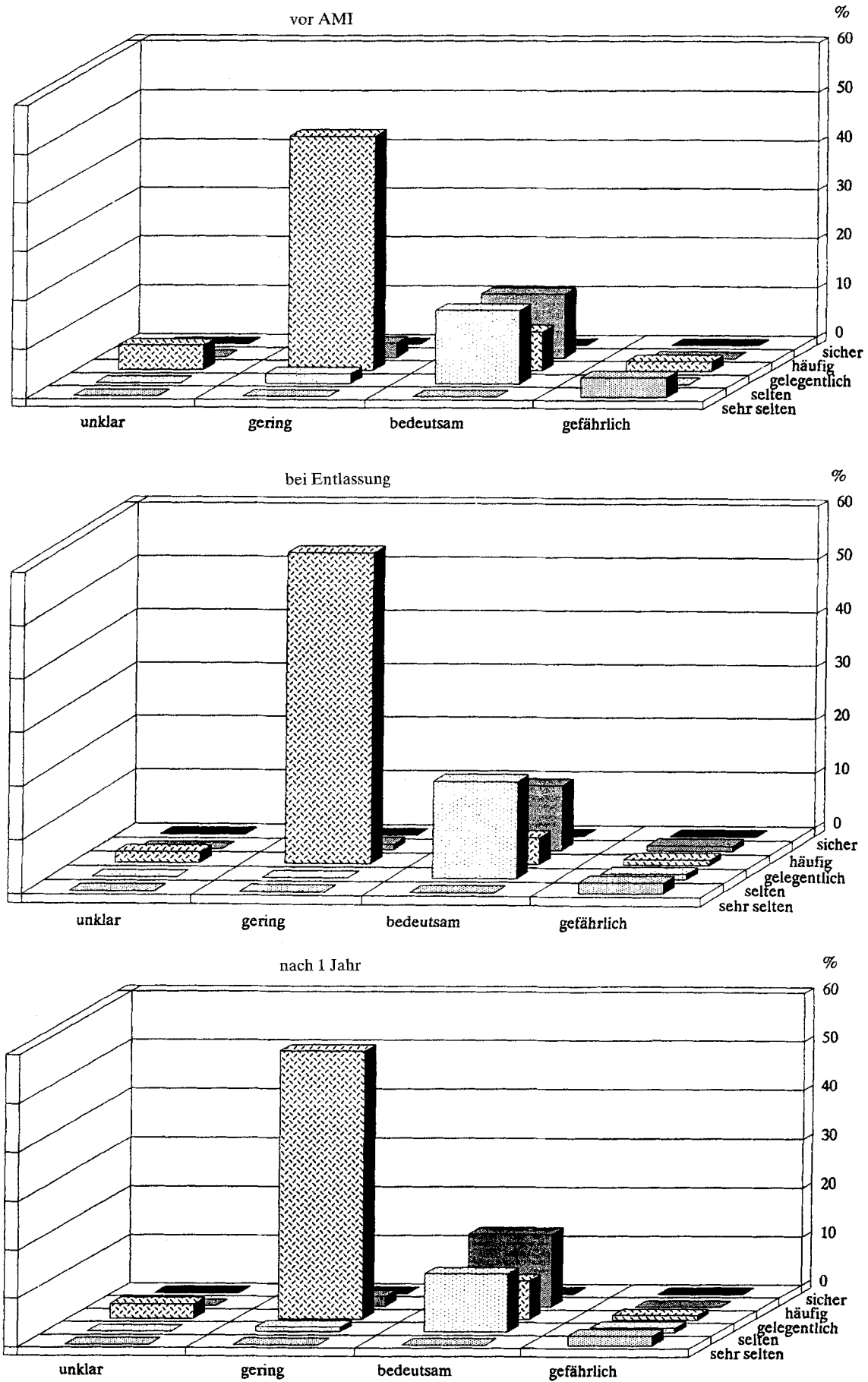


Abb. 1. Schweregrad und Häufigkeiten potentieller Arzneimittelinteraktionen (AI) in den Verordnungen von Herzinfarktpatienten (n = 603) zu 3 Zeitpunkten. MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-86.

Blockern behandelt wurden, sind Beta-Blocker an 42% aller möglichen Interaktionen zu diesem Zeitpunkt beteiligt.

Diskussion

Die Untersuchungen zeigen, dass bei Herzinfarktpatienten ein hohes Mass an Multimedikation besteht. Vor dem Herzinfarkt sind bereits 18% der Patienten mit interaktionsträchtigen Medikamenten versorgt. Die infarktbedingte Zunahme der Verordnungen, die durchschnittlich vier Fertigarzneimittel enthalten, bewirkt gleichzeitig die Erhöhung des Anteils interaktionsgefährdeter Patienten auf 65% durch die Entlassungsmedikation. Ein Jahr nach dem Infarkt bleibt dieser Anteil mit 66% annähernd gleich. Da im Krankenhaus eher Mono-, in der niedergelassenen Praxis jedoch vermehrt Kombinationspräparate verordnet werden, erhöht sich die Anzahl der potentiellen Interaktionen pro Patient von 2,4 bei der Entlassung auf 2,9 nach einem Jahr.

In der Postinfarktphase werden in jeder zweiten Verordnung mehr als zwei mögliche Wechselwirkungen angezeigt. Die Ausprägungen dieser Interaktionen sind vorwiegend gering. Mit zunehmender Medikation erhöht sich die Anzahl der Interaktionsmöglichkeiten, wodurch zum Entlassungszeitpunkt und ein Jahr nach dem Infarkt in jeder 10. Verordnung Wechselwirkungen enthalten sind, die in der Literatur als gefährlich beschrieben werden¹⁴. Da sich das

Therapieprofil der Patienten von der Zeit der Entlassung bis zur Befragung ein Jahr nach dem Infarkt nicht wesentlich verändert, ist davon auszugehen, dass die festgestellten Interaktionspotentiale über dieses Jahr hinweg bestanden haben.

Tabelle 7 zeigt, dass andere Studien über potentielle Interaktionen je nach Untersuchungskollektiv recht unterschiedliche Ergebnisse erzielten: so fanden sich Prävalenzen möglicher Wechselwirkungen von 9,2% in einer allgemeinärztlichen Praxis¹⁵, 17,3% bei Apothekenkunden¹⁶, 24,2% bei Patienten einer Universitätsambulanz³, und 30% bei Krankenhauspatienten¹⁷ (Tabelle 10). Diese Angaben sind selbstverständlich nur begrenzt untereinander und mit den hier berichteten Ergebnissen vergleichbar, da sie unter Verwendung unterschiedlicher Systeme an jeweils anderen Patientenkollektiven erhoben wurden. Setzt man eine ähnliche Wissensbasis der Systeme und damit eine ähnliche Spezifität in der Erfassung potentieller Wechselwirkungen voraus, so ähnelt unser Patientenkollektiv in der Präinfarktphase (18% mit Interaktionen) sowohl in der Altersstruktur als auch in der Behandlungsquantität am ehesten den von Mitchell et al. untersuchten Patienten einer Universitätsambulanz³, bei denen in 24,2% mögliche Interaktionen festgestellt wurden. Mit einer Häufigkeit der möglichen Interaktionen von 66% sind die Postinfarktgruppen einem besonders hohen Wechselwirkungsrisiko unterworfen. Für diese hochbehandelten Gruppen finden sich keine Vergleiche in anderen Studien an ambulanten Patienten.

Tab. 7. Ergebnisse ausgewählter Studien über Arzneimittelinteraktionen, gestaffelt nach mutmasslichem Schweregrad der Erkrankung der Beobachtungsgruppen, im Vergleich zu den Ergebnissen bei Herzinfarktpatienten der MONICA Augsburg Studie 1984-1986.

Studie	Beobachtungsgruppen	Anzahl	Medikamente	Interaktionen (%)	Verwendetes Interaktionssystem
DAMBRO, 1988	Patienten aus Allgemeinpraxis	1499	K.A.	9,2	«Drug Interactions»
SHINN, 1983	Apothekenkunden	23577	4,1	17,3	MEDICOM
MITCHELL, 1979	Patienten einer Universitätsambulanz	662	2,8	24,2	Handbuch
KINNEY, 1986	Krankenhauspatienten	90	3,6	30,0	Eigenentwicklung auf EXSYS-Basis
MONICA AUGSBURG, 1989	Herzinfarktpatienten	603			SMA
	- Vor Infarkt		2,0	18,2	
	- Bei Entlassung		4,5	65,7	
	- Ein Jahr nach Infarkt		5,8	66,0	

Medikamente: Durchschnittliche Anzahl der Medikamente (Wirkstoffe) pro Patient
 Interaktionen: Anteil der möglichen Arzneimittelinteraktionen bezogen auf alle Teilnehmer der jeweiligen Studie
 K.A.: Keine Angabe über durchschnittliche Anzahl der Medikamente pro Patient

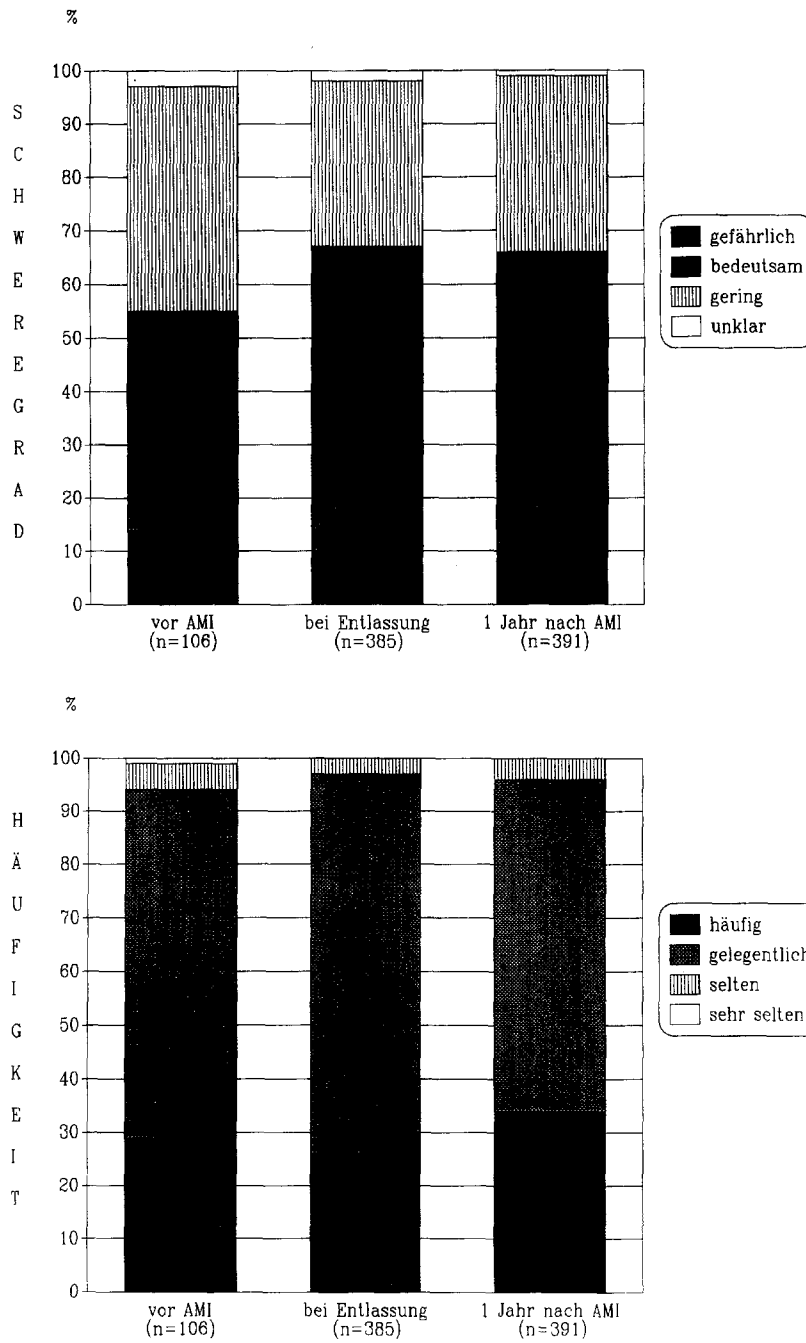


Abb. 2. Schweregrad und Häufigkeiten der jeweils schwersten Interaktionen pro Verordnung zu drei Zeitpunkten. MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-86.

Die Analysen zu Tabelle 6 haben den Bereich gezeigt, in dem sich der Anteil der Patienten bewegt, bei denen tatsächlich Arzneimittelinteraktionen auftreten dürften. Von diesen wäre allerdings über die Hälfte bedeutsam oder gefährlich (Abbildung 2). Aus anderen Studien geht ebenfalls hervor, dass bedeutsame Wechselwirkungen in der Realität weit seltener auftreten, als es die Häufigkeit potentieller Interaktionen vermuten lässt. So fanden Mitchell et al.³ in ihrem Kollektiv Hinweise für tatsächlich aufgetretene Interaktionen in 4,7% der Patienten, konnten jedoch nur in 0,3% diese Hinweise labortechnisch als klinisch signifikant bestätigen. Bei Kinney¹⁷ traten in 11% der Fälle bestätigte Interaktionen auf, in 2% führten sie zur Krankenhauseinweisung. In Abhängigkeit der Medikationsmenge zeigten in einer Krankenhausstudie 4% (bei 0-5 Medikamenten) und 10% (bei 6-10 Medikamenten) bis 54% (bei 16-20 Medikamenten) klinisch signifikante Wechselwirkungen¹⁸. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das wirkliche Wechselwirkungsrisiko der Herzinfarktpatienten zu den einzelnen Zeitpunkten am ehesten durch die jeweils untere Grenze der berechneten Interaktionsprävalenz beschrieben wird. Zur genaueren Abschätzung des Morbiditätsbeitrages von Arzneimittelwechselwirkungen sind deshalb nicht nur die zitierten punktuellen Untersuchungen, sondern langfristig angelegte Studien definierter Patientengruppen notwendig. Nur in diesen liesse sich auch der tatsächliche Stellenwert der in Abbildung 3 darge-

stellten möglichen Auswirkungen der Interaktionen klären.

Die Grundlage für die nach dem Herzinfarkt vermehrt auftretenden Wechselwirkungsmöglichkeiten bilden der krankheitsbedingte Medikamentenschub und die indikationsgemässe Einschränkung auf ein bestimmtes Medikamentenspektrum, das aus Substanzen mit hoher pharmakologischer Aktivität und entsprechendem Interaktionspotential besteht. Die Anzahl der möglichen Interaktionen ist in Verbindung mit der Anzahl der eingesetzten Medikamente zu sehen, wie es auch in anderen Studien dargestellt wurde^{19, 20}. Wesentlich ist hier jedoch, dass diese Wechselwirkungen in der Regel immanenter Bestandteil der gegenwärtig anerkannten Therapie des Herzinfarktes sind und nicht von vorneherein als Behandlungsfehler gewertet werden können. Dies gilt insbesondere für die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern, die in unseren Untersuchungen das höchste Interaktionspotential aufweisen. Gemessen an der Behandlungsprävalenz ist der Anteil der möglichen Interaktionen, an denen Beta-Blocker beteiligt sind, unverhältnismässig hoch.

Aus den Befunden ergibt sich die Notwendigkeit der regelmässigen Nachsorge der Patienten, um tatsächlich eintretende Arzneimittelinteraktionen durch gezielte Substitution abzufangen. Allerdings ist bei 70 000 in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Humanarzneimitteln^{21, 22} und dem entsprechenden Umfang von z.B. 573 pro Internistenpraxis und

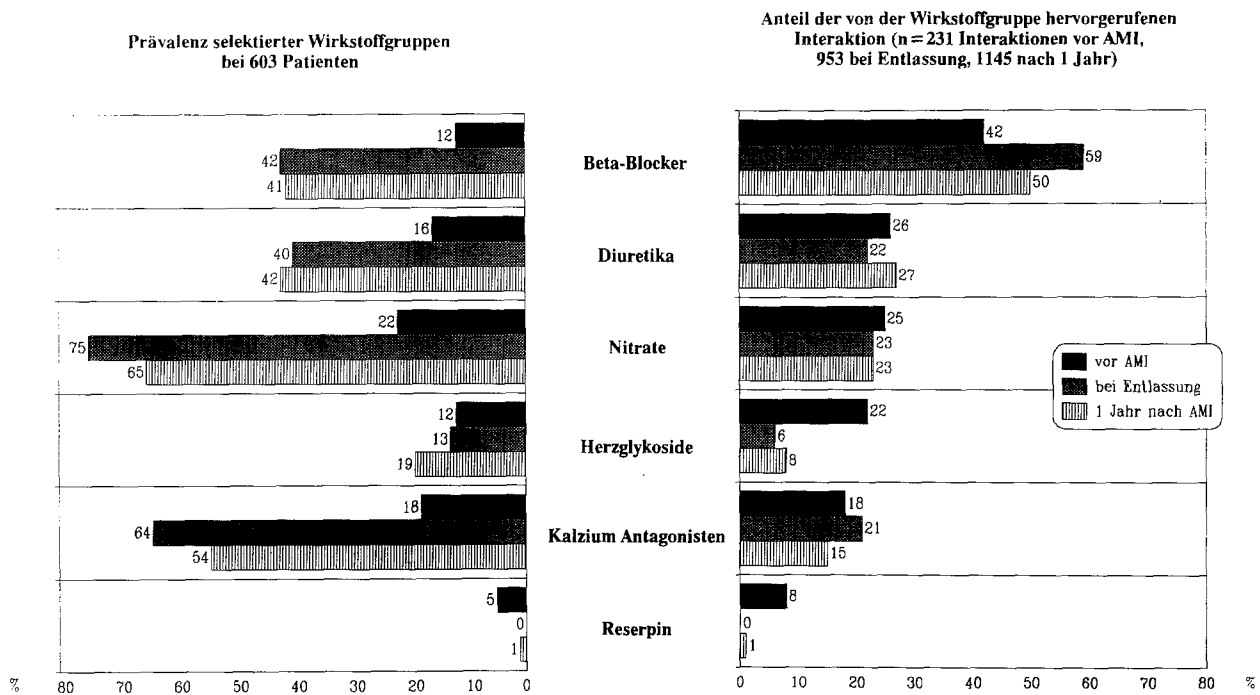


Abb. 3. Hauptauswirkungen der potentiellen Arzneimittelwechselwirkungen (AI) bei Herzinfarktpatienten (n = 603) zu 3 Zeitpunkten. MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-86.

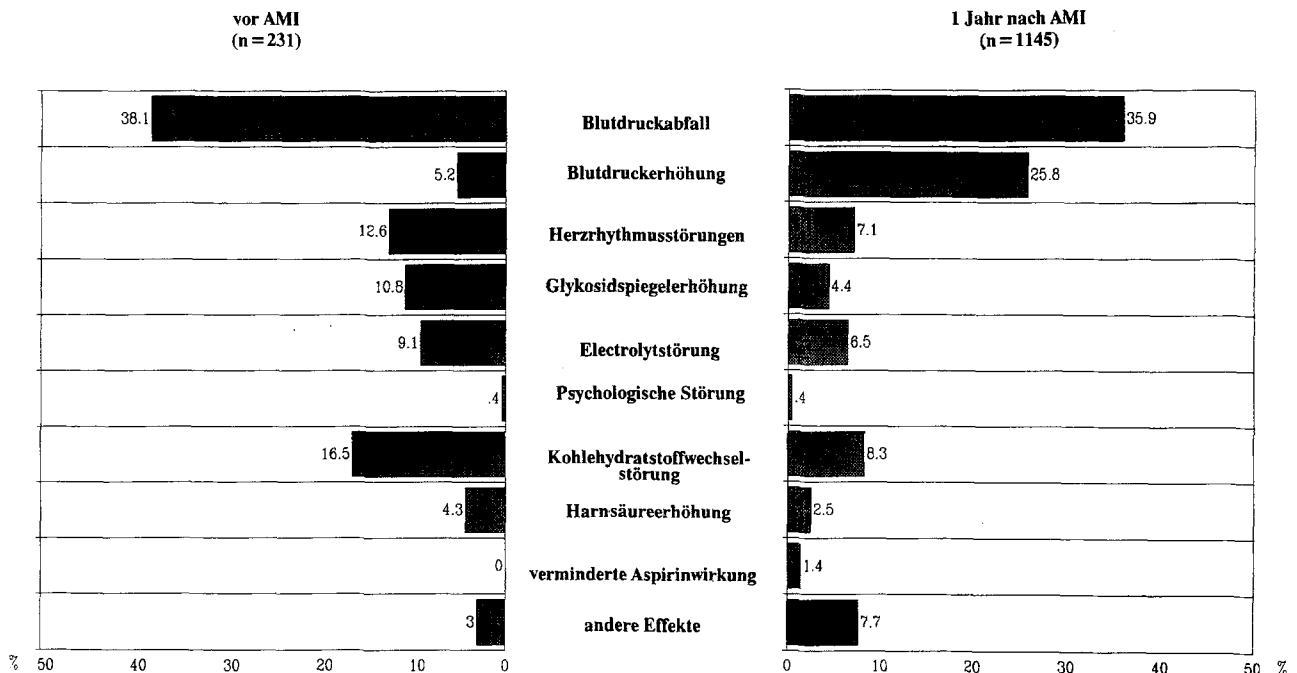


Abb. 4. Wirkstoffgruppenprävalenz und wirkstoffgruppenbezogene Interaktionen bei Herzinfarktpatienten (n = 603). MONICA Augsburg Herzinfarktregister 1984-86.

Quartal eingesetzten verschiedenen Fertigarzneimitteln²³ eine umfassende Kenntnis von Wirkung und Nebenwirkung aller Medikamente durch den Arzt kaum möglich. Deshalb könnte bereits die Verbreitung von Praxissystemen²⁴ zur Dokumentation von Medikamentenanamnesen²⁵ im Verbund mit einem Beratungssystem eine nicht zu unterschätzende Hilfe für den Arzt zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit leisten.

Zusammenfassung

Die Arzneimittelverordnungen von 603 im Herzinfarktregister des MONICA Projektes Augsburg registrierten Herzinfarktpatienten wurden mit Hilfe eines Arzneimittelinformationssystems (SMA) auf das Vorliegen von möglichen Arzneimittelwechselwirkungen geprüft. Vor dem Infarkt sind 59% der Patienten mit durchschnittlich 2 Wirkstoffen behandelt, bei der Entlassung aus dem Krankenhaus 100% mit 4,5 Wirkstoffen, und ein Jahr nach dem Infarkt 96% mit 5,8 Wirkstoffen. Vor dem Infarkt enthalten 18% der Verordnungen dieser Patienten mögliche Arzneimittelwechselwirkungen, bei Entlassung 65%, und ein Jahr nach dem Infarkt 66%. Während die potentielle Häufigkeit und der Schweregrad der Wechselwirkungen eher geringgradig ist, enthalten Verordnungen häufig mehrere mögliche Wechselwirkungen. Überschlägige Berechnungen ergeben, dass mindestens 5-6% der Verordnungen bei Herzinfarktpatienten früher oder später Wechselwirkungen hervorrufen werden. Beta-Rezeptorenblocker sind die am

häufigsten an möglichen Arzneimittelwechselwirkungen beteiligte Wirkstoffgruppe.

Résumé

Les interactions de médicaments dans les prescriptions des patients avant et après l'infarctus du myocarde: Résultats du Registre des infarctus du myocarde du projet MONICA Augsburg

Les prescriptions de médicaments de 603 patients enregistrés dans le Registre des infarctus du myocarde du projet MONICA Augsburg ont été examinées à l'aide d'un système d'information sur les médicaments (SMA), dans le but de détecter les interactions de médicaments. Avant l'infarctus, 59% des patients sont traités avec en moyenne 2 agents thérapeutiques, après leur sortie de l'hôpital: 100% avec 4,5 agents thérapeutiques, et un an après l'infarctus 96% avec 5,8 agents thérapeutiques. Avant l'infarctus, 18% des prescriptions comprennent d'éventuelles interactions d'agents thérapeutiques, après la sortie de l'hôpital 65% et un an après l'infarctus 66%. Alors que la fréquence potentielle et le degré de gravité des interactions sont plutôt minimes, les prescriptions comprennent souvent plusieurs interactions possibles. Des calculations approximatives montrent qu'au moins 5-6% des prescriptions provoqueront tôt ou tard des interactions chez les patients. Les bêta-bloquants constituent le groupe d'agents thérapeutiques donnant lieu le plus souvent à d'éventuelles interactions de médicaments.

Summary

Drug-Drug interactions in the prescriptions of patients before and after acute myocardial infarction: Results of the MONICA Augsburg coronary event register

The prescriptions of 603 patients who had survived acute myocardial infarction (AMI) for at least one year and were registered from 1 Oct 84 to 31 Dec 86 in the Coronary Event Register of the MONICA project Augsburg were analyzed for the presence of drug-drug interactions with the aid of a computerized drug information system (SMA). Prior to AMI, 59% of patients were treated (average of 2 active substance per patient), 100% were treated on release from hospital (4.5 active substances), and 96% one year after AMI (5.8 active substances). Potential drug-drug interactions were found in 18% of patients before AMI, 65% on discharge from hospital, and 66% one year after AMI. While the potential frequency and severity of interactions are minor on average, prescriptions frequently contain several interactions. Calculations show that at least 5-6% of all prescriptions after AMI will produce interactions, so that drug safety for this high-risk patient group can be enhanced by a drug information system. Beta-blockers are the substance group most frequently involved in potential interactions in AMI patients.

Literaturverzeichnis

- 1 *Petrie JC, Durno D, Howie JGR.* Drug interaction in general practice. In: Cluff LE, Petrie JC, eds. *Clinical Effects of Interactions between Drugs.* New York: Elsevier, 1974: 237-253.
- 2 *Strom BL.* The Promise of Pharmacoepidemiology. *Ann Rev Toxicol* 1987; 27: 71-86.
- 3 *Mitchell GW, Stanaszek WF, Nichols NB.* Documenting Drug-Drug Interactions in Ambulatory Patients. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 653-657.
- 4 *Paffrath D.* Arzneimittelverordnung nach Altersgruppen. In: Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 1987.* Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag, 1987: 469-479.
- 5 *Strom BL, Carson JL, Morse ML, LeRoy AA.* The computerized on-line Medicaid pharmaceutical analysis and surveillance system: A new resource for postmarketing drug surveillance. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 359-364.
- 6 *Kirking DM, Thomas WJ, Ascione FW, Boyd EL.* Detecting and Preventing Adverse Drug Reactions: The Potential Contribution of Computers in Pharmacies. *Soc Sci Med* 1986; 22: 1-8.
- 7 *Long JM.* Expert Systems: Fad or Fact, Tool or Toy. *Pharmaceut Med* 1987; 2: 163-173.
- 8 MONICA Manual of Operations. CVD/MNC/Version 1.1. Geneva: WHO Cardiovascular Unit. 1986.
- 9 *Engelbrecht R, Huss W, Löwel H, Schwarzwälder I, Keil U.* Erfahrungen beim Einsatz eines Personal Computers zur Führung und Organisationsunterstützung des MONICA Herzinfarktregisters. In: Überla K, Rienhoff O, Victor N, eds. *Proceedings der 32. Jahrestagung der GMDS Tübingen, »Medizinische Informatik und Statistik«.* Heidelberg: Springer, 1988; 331-334.
- 10 *Lewis M, Schaaf R, Löwel H.* Epidemiologische Nutzung der Arzneimitteldatenbank des Scholz-Medis Arzneimittelinformationssystem in WHO-MONICA Projekt Augsburg. In: Überla K, Rienhoff O, Victor N, eds. *Proceedings der 32. Jahrestagung der GMDS Tübingen, »Medizinische Informatik und Statistik«.* Heidelberg: Springer, 1988: 115-118.
- 11 *Keil U, Koenig W, Löwel H, Judt I, Lukitsch D, Gall W, Schurer B, Huss W, Nonnenmacher G, Hörmann A, Kaup U.* MONICA Projekt Region Augsburg. Manual of Operations – Myocardial Infarction Register. GSF-Bericht 21/85. München: Ges. für Strahlen- und Umweltforschung, 1985.
- 12 *Löwel H, Lewis M, Keil U, König W, Hörmann A, Bolte H-D, Gostomzyk J.* Zur Herzinfarktsituation in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters 1985. *Z Kardiol* 1988; 77: 481-489.
- 13 *Schaaf R, Wassermann G, Engelbrecht R, Scholz W.* Medical Treatment Assistance with an Interactive Drug Information System. In: Reichertz P, Engelbrecht R, Piccolo U, eds. *Present Status of Computer Support in Ambulatory Care. Lecture Notes in Medical Informatics.* Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1987: 159-164.
- 14 *Scholz W.* Scholz-Liste – Arzneimittelwechselwirkungen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1984.
- 15 *Dambro MR, Kallgren MA.* Drug Interactions in a Clinic using COSTAR. *Comput Biol Med* 1988; 18: 31-38.
- 16 *Shinn AF, Shrewsbury RP, Anderson KW.* Development of a Computerized Drug Interaction Database (MEDICOM) for Use in a Patient Specific Environment. *Drug Information Journal* 1983; 17: 205-210.
- 17 *Kinney EL.* Expert System Detection of Drug Interactions: Results in Consecutive Inpatients. *Computers and Biomedical Research* 1986; 19: 462-467.
- 18 *May FE, Steward RB, Cluff LE.* Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 322-328.
- 19 *Cluff LE, Petrie JC.* Clinical Effects of Interactions between Drugs. New York: Elsevier. 1974: 3-38.
- 20 *Schwartz A, Seoka S, Stewart J.* Drug-Drug Interactions in the Non-Institutionalized Elderly. *J Clin Res Drug Dev* 1988; 2: 194.
- 21 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eV. Rote Liste. Aulendorf: Editio Cantor. 1988.
- 22 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eV. pharma daten 88. Frankfurt/Main. 1988.
- 23 *Friebel H, Schäfer T, Balthasar R, Dinnendahl V, Müller-Oerlinghausen B, Overhoff H.* Arzneimitteltransparenz und -beratung in Dortmund. 1. Mitteilung – Determinanten des ärztlichen Verordnungsverhaltens. *Pharmazeutische Zeitung* 1987; 132 (1/2): 14-23.
- 24 *Barnett GO.* The Application of Computer-Based Medical-Records Systems in Ambulatory Practice. *N Engl J Med* 1984; 310: 1643-1650.
- 25 *Köhle M.* Ein Patientenführungssystem zur Hypertoniebehandlung in der Allgemeinpraxis. *Allgemeinmedizin* 1985; 14: 12-17.

Anmerkungen

Überarbeitete Fassung eines Vortrags anlässlich der 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM), Berlin, Oktober 1989.

Danksagung

Die Autoren danken R. Schaaf für die Programmierung des SMA, W. Scholz für die pharmakologische Beratung, Dr. M. Dichtl und J. Zühlsdorff für die Durchführung der Interaktionsprüfung, sowie D. Braun und E. Göpfert für die Anfertigung der Abbildungen. Weiterhin sei den folgenden Mitarbeitern am Herzinfarktregister gedankt: P. Pitschi, B. Schurer, W. Vogl, C. Winter, G. Zimmermann (Patienteninterview und Krankenaktenbearbeitung); D. Lukitsch, I. Schwarzwälder (Registerorganisation); W. Huss (Datenhaltung); A. Schneider, U. Kaup, D. Janku und H. Schneller (Datenaufbereitung und -auswertung), sowie den niedergelassenen Ärzten und Krankenhausärzten der Studienregion.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Michael Lewis
MONICA-Projekt Augsburg
Zentralklinikum Augsburg
Stenglinstr.2
D-8900 Augsburg