

Michael Lewis^{1,2}, Hannelore Löwel^{1,2}
Allmut Hörmann³

¹ Zentralklinikum Augsburg

² GSF – Forschungszentrum, Institut für Epidemiologie, Neuherberg

³ GSF – Forschungszentrum, Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung, Neuherberg

Die Arzneimittelbehandlung von Herzinfarktpatienten vor und nach dem Akutereignis: Ergebnisse des Herzinfarktregisters Augsburg

Zusammenfassung

Um die Veränderungen der vor und nach dem Herzinfarkt eingesetzten Medikation zu beurteilen, wurden die im Zeitraum 1985–1988 im Herzinfarktregister Augsburg registrierten und überlebenden Herzinfarktfälle im Alter von 25–74 Jahren nach Geschlecht, Anamnese und Medikation ausgewertet. Bei den 1546 Patienten (1181 Männer, 365 Frauen) lag die Behandlungshäufigkeit mit fast allen Substanzgruppen bei Reinfarktpatienten höher als bei Erstinfarktpatienten. Vor dem Infarkt, jedoch nicht danach, erhielten Frauen signifikant mehr Arzneimittel als Männer und wurden häufiger mit Diuretika (30%, Männer 18%), Antihypertensiva (15%, Männer 8%) und Herzglykosiden (20%, Männer 14%) behandelt. Die am häufigsten eingesetzten Arzneigruppen sind Nitrate (vor AMI: 30%, nach AMI: 80%) und Kalzium Antagonisten (vor AMI: 26% nach AMI: 61%). In den vier Jahren zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Reinfarktpatienten, die vor ihrem Reinfarkt mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden (1985: 9%; 1988: 32%), ebenso bei Männern mit Erstinfarkt bei der Krankenhausentlassung (1985: 38%; 1988: 64%). Während des vierjährigen Studienzeitraumes wurde ein signifikanter Abfall bei der Reinfarktrate der Männer beobachtet. Insgesamt akzeptiert die klinische Praxis relativ rasch die aus klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse, was sich bis auf die Substanzebene nachvollziehen lässt.

Arzneimittelgebrauchsstudien untersuchen die Verbreitung von Arzneimitteln in der Bevölkerung und bilden den Nenner für Kosten-Nutzen und Nutzen-Risiko Untersuchungen. Studien zum krankheitsspezifischen Arzneimittelgebrauch eignen sich als Grundlage für Untersuchungen zur Wirksamkeit und Risiken innerhalb einer umschriebenen Indikationsgruppe.

Für den akuten Myokardinfarkt (AMI) existieren zahlreiche Beobachtungsstudien über die Versorgung im Krankenhaus, die sowohl die wirtschaftlichen wie die prognostischen Aspekte verschiedener Massnahmen abhandeln^{1,2,3}. Im experimentellen Rahmen bieten klinische Studien mit ihren Ergebnissen neue kurz- und langfristige Behandlungsmodelle des

Herzinfarktes an⁴. Dem gegenüber fehlen ergänzende Untersuchungen über die ambulante Arzneimittelbehandlung von Herzinfarktpatienten, welche auf Bevölkerungsebene Auskunft über die Akzeptanz von neueren, in klinischen Studien geprüften Arzneimitteln durch die medizinische Praxis geben können. Dabei wurde im Zuge der achtziger Jahre die Wirksamkeit solcher Arzneimittel wie Beta-Rezeptorenblocker⁵ in der sekundären und Aspirin⁶ sowohl in der primären wie auch sekundären Prävention nachgewiesen. Weiterhin wurden neue Arzneimittel zur Lipidsenkung⁷ eingeführt und die Gruppe der ACE-Hemmer⁸ vermehrt für die Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Dies lässt deutliche Änderungen in der ambulanten Therapie bei Herzinfarktpatienten erwarten.

Anhand der in den Jahren 1985 bis 1988 in dem bevölkerungsbasierten Herzinfarktregister des MONICA (Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) Projektes Augsburg^{9,10} erhobenen Daten zur Arzneimittelverordnung bei Herzinfarktpatienten aus der 25 bis 74jährigen Studienbevölkerung werden in dieser Arbeit die Behandlungsprävalenzen mit den wichtigsten

kardiovaskulären Substanzgruppen von Herzinfarktüberlebenden bei der Krankenhausentlassung im Vergleich zur Vorinfarktphase mitgeteilt. Dabei wird erörtert, ob sich die medikamentöse Behandlung vor und nach dem Infarkt in der Studienregion Augsburg innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums verändert hat, ob sich Unterschiede in der Behandlung nach Geschlecht und Vorerkrankungen zeigen, und inwieweit das Infarktgeschehen selbst die Therapie beeinflusst, insbesondere in Bezug auf den Wechsel der Substanzen innerhalb definierter Substanzgruppen.

Material und Methoden

Registervorgehen

Das Herzinfarktregister Augsburg erfasst alle Herzinfarktfälle bei 25–74jährigen Einwohnern der Studienregion Augsburg (Studienbevölkerung 160000 Männer, 170000 Frauen) und validiert diese nach den im internationalen MONICA-Projekt (Monitoring trends and determinants of cardiovascular disease) geltenden World Health Organization Kriterien¹¹. Die Datenquellen für hospitalisierte AMI-Patienten sind die 13 Krankenhäuser in der Studienregion (Stadt Augsburg und den Landkreisen Augsburg Land und Aichach-Friedberg), und 13 weitere Krankenhäuser in den angrenzenden Kreisen¹². Daten zur Vorgeschichte, zur Behandlung und zum Akutereignis selbst werden in standardisierten Interviews und aus den Krankenunterlagen durch eigens geschultes Pflegepersonal erhoben. Die vorliegende Untersuchung bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit einem nach WHO-Kriterien anhand der Merkmale Symptom, EKG-Verlauf und Enzymhöhe validierten und im Zeitraum 1985–1988 aufgetretenen Herzinfarkt (ein-

deutiger oder wahrscheinlicher AMI), welche die ersten 28 Tage nach dem Infarktereignis überlebt haben. Es werden nur die Fälle ausgewertet, für die vollständige Angaben über die Medikation vor dem registrierten AMI (vor AMI) und nach der Entlassung (nach AMI) aus dem Krankenhaus sowie zum Infarktstatus (Erst- oder Reinfarkt) vorlagen.

Arzneimittelerhebungen

Bei Krankenhauspatienten werden die Namen der Fertigarzneimittel erfasst, welche die Patienten in einem standardisierten Interview selbst angegeben haben bzw. die in der Krankenakte dokumentiert sind. Die Angaben über die Versorgung nach dem registrierten AMI werden dem Entlassungsbericht der Krankenakten entnommen¹³. Die Substanzgruppen werden durch eine Verknüpfung der Registerdaten mit den Arzneimittelinformationen des MEDAIS-Arzneimittelinformationssystems ermittelt¹⁴. Dabei werden die in den Fertigarzneimitteln enthaltenen Substanzen über ein Programm gesucht und in die Substanzgruppen zusammengefasst, die vom MONICA-Projekt vorgegeben sind. Die Analysen in diesem Artikel beziehen sich daher auf übergeordnete Substanzgruppen und die darin enthaltenen Substanzen. Diese entsprechen der Einteilung der internationalen ATC-Klassifikation (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)¹⁵. Die in Kombinationspräparaten enthaltenen Wirkstoffe werden in unserer Untersuchung gesondert den jeweiligen Substanzgruppen zugeordnet. Das MEDAIS-System erlaubt den Zugriff auf sämtliche pharmakologisch wirksamen Substanzen und bietet eine flexible automatisierte Klassifizierung dieser Substanzen in Substanz- bzw. Indikationsgruppen.

Statistische Methoden

Die in Tabelle 3 aufgeführten Substanzgruppen wurden nach Geschlecht, Kalenderjahr und Infarktstatus altersstandardisiert mit den Programmen SAS¹⁶ und Epi-Info¹⁷ ausgewertet. Die Alterswichtung ergab sich aus der Altersstruktur aller in den ersten drei vollen Kalenderjahren der Registrierung erfassten AMI-Fälle (1985–1987; 25–34 Jahre: 0,0035; 35–44 Jahre: 0,0385; 45–54 Jahre: 0,1398; 55–64 Jahre: 0,3125; 65–74 Jahre: 0,5056). Die 95% Konfidenzbereiche sind anhand einer Formel berechnet, die für standardisierte Proportionen unter Annahme einer binomialen Verteilung gilt¹⁸. Für die Signifikanztestung der Einzelgruppen und für die stratifizierte Analysen wurde der Mantel-Haenszel χ^2 -Test, für den Vergleich des durchschnittlichen Arzneimittelgebrauchs wurde der H-Test nach Kruskal-Wallis angewandt. Die Signifikanzschwelle wurde ab einem $p < 0.05$ gesetzt.

Ergebnisse

Basisdaten und Behandlungsvolumen

Von 3083 im Zeitraum 1985–1988 registrierten Herzinfarktpatienten überlebten 1546 Patienten (1181 Männer, 365 Frauen) den 28. Tag. Nur diese Patienten wurden für den Vergleich der Behandlungsprävalenzen vor und nach AMI berücksichtigt. Die Datenvollständigkeit zum Medikamentengebrauch vor AMI betrug 94,2% (1456 Patienten; 1116 Männer, 340 Frauen) und nach AMI 98,3% (1519 Patienten; 1161 Männer, 359 Frauen). Es zeigen sich signifikante Unterschiede in der Altersverteilung und in dem Vorliegen von Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen Männern (Durchschnittsalter: $59,2 \pm 9,3$ Jahre) und Frauen

	Frauen (n = 340) %	Männer (n = 1116) %	p-Wert
Geschlechtsverteilung	23,6	76,4	
Altersverteilung			
25–34	0,3	0,5	<0,0001
35–44	6,6	1,4	
45–54	23,1	7,7	
55–64	37,4	27,3	
65–74	32,6	63,1	
Anamnestiche Angaben			
Angina pectoris	59,9	46,6	0,009
Vorinfarkt	18,6	20,4	0,02
Arterielle Hypertonie	67,9	44,0	<0,0001
Diabetes Mellitus	34,2	16,0	<0,0001
Raucher	22,9	45,3	<0,0001
Erstversorgung durch:			
Niedergelassener Arzt	69,3	67,9	n.s.
Notarzt/Sanitäter	11,4	13,3	n.s.
Krankenhaus	19,3	18,8	n.s.
Zeit von Infarktbeginn bis Erstversorgung:			
Unter einer Stunde	28,6	29,5	n.s.
Zwei bis vier Stunden	39,0	37,0	n.s.
Vier bis 24 Stunden	26,0	25,9	n.s.
Mehr als 24 Stunden	6,4	7,5	n.s.

Tabelle 1. Basisdaten und Einweisungsgeschehen bei 25–74jährigen hospitalisierten Patienten (n = 1456) mit überlebtem Myokardinfarkt in der MONICA Studienregion Augsburg in den Jahren 1985 bis 1988. Vergleiche altersstratifiziert nach Mantel-Haenszel. Herzinfarktregister Augsburg 1985–1988.

(65,1 ± 7,7 Jahre), nicht jedoch hinsichtlich des Einweisungsgeschehens (Tabelle 1).

Vor AMI erhielten 69% der Patienten je nach Vorerkrankung im Durchschnitt ein bis zwei kardiovaskulär wirkende Substanzgruppen (Tabelle 2). Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden 100% der Patienten unabhängig von der Vorgeschichte mit durchschnittlich drei bis vier Substanzgruppen behandelt. Unterschiede nach Geschlecht zeigten sich nur unter den Erstinfarktpatienten.

Frauen erhielten hier signifikant mehr Substanzgruppen als Männer (1,5 vs. 0,9; Tabelle 2).

Behandlung nach Geschlecht und Vorerkrankung

Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich auch im Einsatz der einzelnen Substanzgruppen vor und nach Infarkt (Tabellen 3 und 4). Während bei Frauen Antihypertensiva, Diuretika und Herzglykoside vor AMI signifikant häufiger eingesetzt wurden als bei

Männern (Tabelle 3), erhielten nach AMI Männer signifikant häufiger *Antiarrhythmika* und *Antikoagulantien* als Frauen (Tabelle 4). Alle Medikamentengruppen ausser Herzglykoside und *Antihypertensiva* wurden bei Erst- und Reinfarktpatienten bei der Entlassung nach AMI häufiger eingesetzt (Abb.1). Beinahe jede Substanzgruppe wird vor AMI bei Reinfarktpatienten signifikant häufiger gegeben. Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus bestanden Unterschiede zwischen Erstinfarkt- und Reinfarktpatienten nur noch in der Behandlung mit Kalzium-Antagonisten, Diuretika und ACE-Hemmern (Abb.1).

Von den Patienten, die vor dem Infarkt mit Antihypertensiva (alle antihypertensiv wirkenden Mittel ausser Beta Blocker, Diuretika, Kalzium Antagonisten und ACE-Hemmer) behandelt wurden, hatten 98% auch eine Hypertonie, und von den Patienten, die keine Hypertonie hatten, wurden 0,2% mit *Antihypertensiva* behandelt. Das entspricht einem positiven prädiktiven Wert von 98% und einer Behandlungsspezifität von 99,8%. Bei ACE-Hemmern liegen der positiv prädiktive Wert und die Behandlungsspezifität bei 100%. Nimmt man alle antihypertensiv wirkenden Mittel zusammen, so wurden 67% der Patienten, die eine Hypertonie in der Anamnese hatten, vor Infarkt mit einem antihypertensiv wirkenden Mittel behandelt. Nitrateinnehmer vor Infarkt hatten zu 86% eine *Angina pectoris* in der Anamnese angegeben; die Behandlungsspezifität ist hier 94%, so dass die Datenvalidität insgesamt zufriedenstellend erscheint.

Veränderungen innerhalb der Substanzgruppen

Tabelle 5 zeigt den Einfluss des Infarktgeschehens auf den Einsatz der Wirkstoffe innerhalb der

Alters-Gruppe	Erstinfarkt			Reinfarkt		
	Männer	Frauen	p-Wert*	Männer	Frauen	p-Wert*
Vor Infarkt	n = 884	n = 275		n = 232	n = 65	
25–54	0,5	0,9	(p = 0,01)	2,4	2,0	(n.s.)
55–64	0,9	1,2	(p = 0,004)	2,4	2,3	(n.s.)
65–74	1,3	1,7	(p = 0,0009)	2,3	2,5	(n.s.)
Gesamt	0,9	1,5	(p < 0,0001)	2,3	2,5	(n.s.)
Nach Infarkt	n = 931	n = 293		n = 237	n = 66	
25–54	3,0	2,6	(n.s.)	3,3	–,–**	(–,–)
55–64	3,2	3,4	(n.s.)	3,6	3,7	(n.s.)
65–74	3,2	3,3	(n.s.)	3,6	3,5	(n.s.)
Gesamt	3,1	3,2	(n.s.)	3,5	3,6	(n.s.)

* H-Test nach Kruskal-Wallis; ** nur eine Patientin in dieser Gruppe n.s.: p ≥ 0,05

Tabelle 2. Durchschnittliche Anzahl der vor dem akuten Myokardinfarkt (AMI) bei allen Patienten und nach AMI bei überlebenden Patienten eingesetzten Substanzgruppen unterteilt nach Geschlecht, Vorinfarktstatus und Altersgruppe. Nur Personen mit vollständigen Arzneimitteldaten berücksichtigt. Herzinfarktregister Augsburg 1985–1988.

Substanzgruppen. Unter den am häufigsten verordneten Einzelsubstanzen in jeder Substanzgruppe erhöhte sich bei den Beta-Rezeptorblockern der Anteil von Metro-

polol von 45% vor AMI auf 81% nach AMI mit einer entsprechenden Erhöhung der kardioselektiv wirksamen Substanzen von 72% auf 93%. Bei den Kalzium-Anta-

gonisten reduzierte sich der Anteil von Nifedipin von insgesamt 76% vor AMI auf 63% nach AMI zugunsten von Diltiazem, dessen Anteil von 14% auf 33% nach AMI anstieg. Der zeitliche Verlauf zeigt einen kontinuierlichen Anstieg des Anteils von Diltiazem unter den Kalzium Antagonisten nach AMI von 23% in 1985 auf 39% in 1988 (p < 0.01). Verapamil wurde zu 8% vor AMI und 2% nach AMI eingesetzt. Während bei den Antiarrhythmika vor AMI (2% der Patienten) Flecainid die am häufigsten verordnete Einzelsubstanz war, wurde nach AMI bei 10% der Entlassenen durch die Kliniken Propafenon mit 36% bevorzugt und Flecainid nur bei 18% der Patienten verordnet (Tabelle 5). Unter den mit Antihypertensiva Behandelten erhielt vor AMI (7% der Patienten) jeder zweite Patient Reserpin. Nach AMI wurde von den Kliniken kein Reserpin mehr verordnet.

Veränderungen innerhalb der Beobachtungszeit

Veränderungen innerhalb der vierjährigen Beobachtungszeit zeigen

Substanz-Gruppe	Männer (n = 1116)			Frauen (n = 340)			χ ² -Test
	n	% (std.)	95% CI	n	% (std.)	95% CI	
Thrombozytenaggregationshemmer	83	8,1	(6,3; 9,8)	26	8,2	(5,0; 11,3)	n.s.
Antihypertensiva*	55	5,8	(4,3; 6,6)	40	11,9	(8,3; 15,5)	p < 0,01
Antiarrhythmika	26	2,6	(1,5; 3,6)	7	1,9	(0,4; 3,2)	n.s.
Beta-Blocker	161	13,4	(11,3; 15,4)	57	16,5	(12,4; 20,6)	n.s.
Kalzium-Antagonisten	249	25,3	(22,5; 28,1)	107	28,1	(23,6; 32,7)	n.s.
Diuretika	182	18,2	(15,7; 20,7)	105	30,0	(25,0; 35,0)	p < 0,01
Herzglykoside	111	14,1	(11,7; 16,4)	75	20,2	(16,2; 24,1)	p < 0,01
Nitrate	302	30,7	(27,8; 33,7)	113	30,3	(25,6; 35,0)	n.s.
ACE-Hemmer	23	2,7	(1,6; 3,8)	11	5,0	(2,4; 7,8)	n.s.
Antikoagulantien	20	1,8	(0,9; 2,6)	5	1,3	(0,2; 2,4)	n.s.

* ohne Beta-Blocker, Kalzium Antagonisten und Diuretika

Tabelle 3. Behandlung von überlebenden 25–74jährigen Herzinfarktpatienten vor dem akuten Myokardinfarkt mit kardiovaskulär wirksamen Substanzgruppen in den Jahren 1985–1988. Altersstandardisierte Prozente (%) und 95% Konfidenzbereiche (95% CI). Herzinfarktregister Augsburg, 1985–1988.

Substanz-Gruppe	Männer (n = 1161)			Frauen (n = 359)			X ² -Test
	n	% (std.)	95 % CI	n	% (std.)	95 % CI	
Thrombozyten-aggregationshemmer	602	50,2	(47,1; 53,3)	183	50,9	(45,5; 56,4)	n. s.
Antihypertensiva *	3	0,3	(0,0; 0,6)	5	1,1	(0,1; 2,1)	n. s.
Antiarrhythmika	126	11,6	(9,5; 13,6)	29	8,3	(5,3; 11,3)	p < 0,05
Beta-Blocker	496	38,5	(35,6; 41,4)	123	37,2	(32,0; 42,4)	n. s.
Kalzium-Antagonisten	704	61,7	(58,7; 64,7)	232	61,7	(56,6; 67,0)	n. s.
Diuretika	517	49,4	(46,4; 52,4)	206	53,9	(48,7; 59,2)	n. s.
Herzglykoside	134	13,2	(11,0; 15,3)	67	16,6	(13,0; 20,3)	n. s.
Nitrate	915	79,5	(77,0; 82,0)	302	81,8	(77,5; 86,1)	n. s.
ACE-Hemmer	43	4,3	(3,0; 5,7)	18	4,7	(2,4; 6,9)	n. s.
Antikoagulantien	161	12,8	(10,8; 14,8)	29	8,2	(5,1; 11,3)	p < 0,05

* ohne Beta-Blocker, Kalzium Antagonisten und Diuretika

Tabelle 4. Behandlung von überlebenden 25–74jährigen Herzinfarktpatienten bei der Krankenhausentlassung mit kardiovaskulär wirksamen Substanzgruppen in den Jahren 1985–1988. Altersstandardisierte Prozente (%) und 95 % Konfidenzbereiche (95 % CI). Herzinfarktregister Augsburg, 1985–1988.

Substanzgruppe	Vor Herzinfarkt			Nach Herzinfarkt		
	Substanzname	Applikationen	%	Substanzname	Applikationen	%
Thrombozyten-aggregationshemmer	Acetylsalicylsäure	101	72,7	Acetylsalicylsäure	785	95,0
Antihypertensiva *	Reserpin	54	49,1	Clonidin	5	62,5
Antiarhythmika	Flecainid	11	33,3	Propafenon	43	36,4
Beta-Rezeptorenblocker	Metoprolol	98	45,0	Metoprolol	499	80,6
Kalzium-Antagonisten	Nifedipin	291	75,6	Nifedipin	613	62,6
Diuretika	Hydrochlorothiazid	145	33,6	Hydrochlorothiazid	563	45,3
Herzglykoside	Acetyldigoxin	110	58,5	Acetyldigoxin	114	56,5
Nitrate	Isosorbiddinitrat	243	44,9	Isosorbiddinitrat	844	55,4
ACE-Hemmer	Captopril	26	76,5	Captopril	49	80,3
Antikoagulantien	Phenprocoumon	22	88,0	Phenprocoumon	160	84,2

* ohne Beta-Blocker, Kalzium Antagonisten und Diuretika

Tabelle 5. Die häufigsten Substanzen in den einzelnen Substanzgruppen vor und nach dem Ereignis bei überlebenden Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI). Applikationen = Anzahl der Applikationen der Substanz unter den Patienten; % = Anteil der Substanz an der Substanzgruppe. Herzinfarktregister Augsburg 1985–1988.

sich vor allem für Thrombozyten-Aggregationshemmer sowohl vor AMI mit einem Behandlungsanstieg von 4 % aller Fälle in 1985 auf 12 % in 1988 (p für Trend = 0,001), wie auch nach AMI (1985: 43 %, 1988: 65 %; p < 0,001). Der Einsatz

von Beta Blockern vor AMI erhöhte sich nur geringfügig (1985: 11 %, 1988: 15 %; n. s.), während er nach AMI signifikant zunahm (1985: 38 %, 1988: 49 %; p = 0,002). Kalzium Antagonisten zeigen vor AMI eine leichte (1985: 25 %, 1988:

23 %), nach AMI eine signifikante Abnahme (1985: 68 %, 1988: 60 %; p = 0,02). Der altersstandardisierte zeitliche Vergleich weist keine signifikanten Unterschiede nach Geschlecht im Arzneimittelgebrauch vor und nach AMI auf. Der

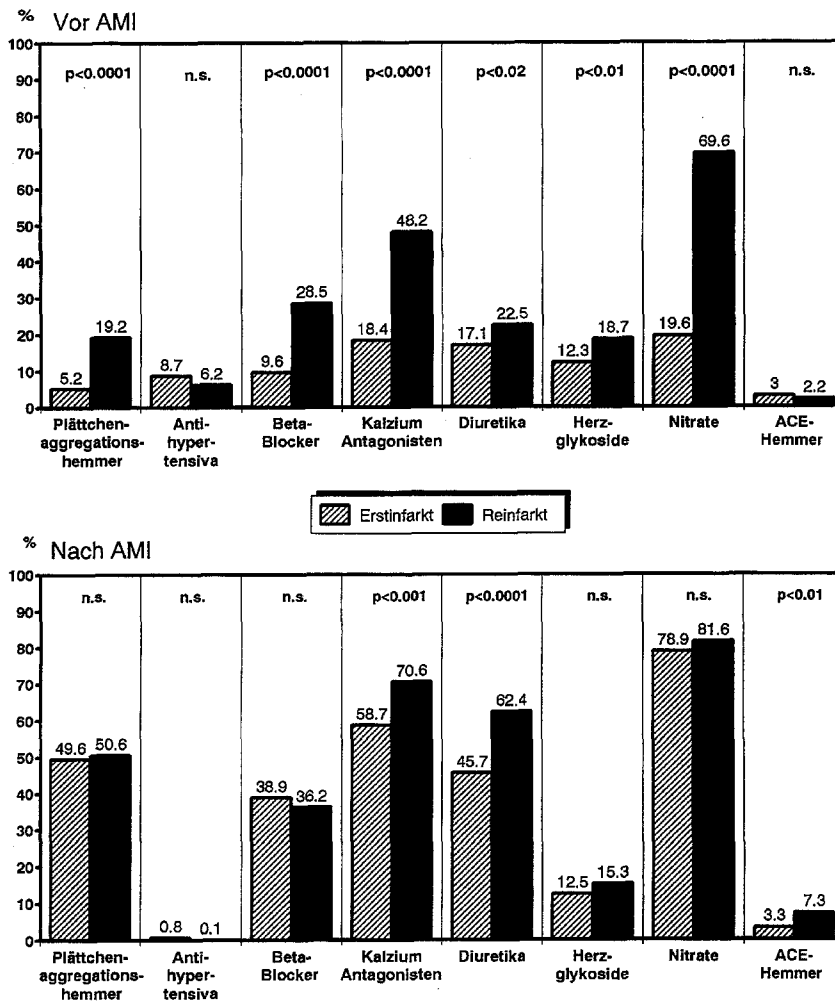


Abbildung 1. Altersstandardisierter Verbrauch von kardiovaskulären Substanzgruppen bei überlebenden Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) nach Vorinfarktstatus vor AMI (obere Abbildung) und bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nach AMI (untere Abbildung). Herzinfarktregister Augsburg 1985–1988.

Anstieg in der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern vor AMI ist jedoch nur für Männer signifikant ($p < 0,02$), und ist hauptsächlich auf die häufigere Verordnung bei männlichen Reinfarktpatienten zurückzuführen (Abb. 2). Dieser Anstieg findet sich bei den Männern ebenfalls in der Entlassungsmedikation (Erstinfarkt $p < 0,0001$; Reinfarkt $p < 0,05$). Die Zunahme der Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern nach Infarkt ist nur bei Männern mit Erstinfarkt signifi-

kant ($p < 0,05$). Bei beiden Geschlechtern wiesen Kalzium Antagonisten, Herzglykoside und Antiarrhythmika eine abnehmende Tendenz auf, während sich bei den ACE-Hemmern eine Zunahme in der Verordnung andeutet.

Zeitliche Veränderungen der Inzidenz und Reinfarktraten

Die Anzahl der Erstinfarktfälle (Inzidenz)- bzw. Reinfarktfälle je 100000 Einwohner für Männer und Frauen innerhalb der Altersgrup-

pen nahm in den vier Kalenderjahren bei den über 55jährigen Männern signifikant ab ($p < 0,01$); in der Altersgruppe 55–64 Jahre ist diese Reduktion durch eine Abnahme der Erstinfarkte und in der Altersgruppe 65–74 Jahre durch einen signifikanten Rückgang der Reinfarktraten bedingt (Tabelle 6).

Diskussion

Es liegen nur wenige Studien vor, die einen Vergleich der ambulanten Therapie von Herzinfarktpatienten ermöglichen. Eine nach dem MONICA Protokoll für den gleichen Zeitraum durchgeführte Studie an australischen Krankenhauspatienten im Alter von 25–64 Jahren¹⁹ zeigt vor AMI in den entsprechenden Altersgruppen geringere Prävalenzen für Nitrate 13% (Augsburg 32%), Kalziumantagonisten 14% (25%) und Herzglykoside 5% (10%); Beta-Rezeptorenblocker lagen mit 24% höher als in Augsburg (16%). Eine Studie zur ambulanten Dauerbehandlung aus England²⁰ bezieht die unstandardisierte Behandlungsprävalenz von Postinfarktpatienten mit Beta-Blockern im Jahre 1989 mit 29% (Augsburg 1988: 49%), und mit Thrombozytenaggregationshemmern mit 73% (65%). Die Ergebnisse des Schweizer MONICA Projektes²¹ zeigen für das Vergleichsjahr 1986 für 25–64jährige Männer bei Krankenhauserlassung Verschreibungshäufigkeiten für Beta-Blocker von 37% (Augsburg 1986, 25–64jährige Männer: 47%), für Thrombozytenaggregationshemmer von 41% (56%) und für Kalzium Antagonisten von 38% (59%). Diese regional sehr unterschiedlichen Behandlungsprävalenzen deuten darauf hin, dass eine international gültige Standardbehandlung des Herzinfarktes bislang nicht existiert.

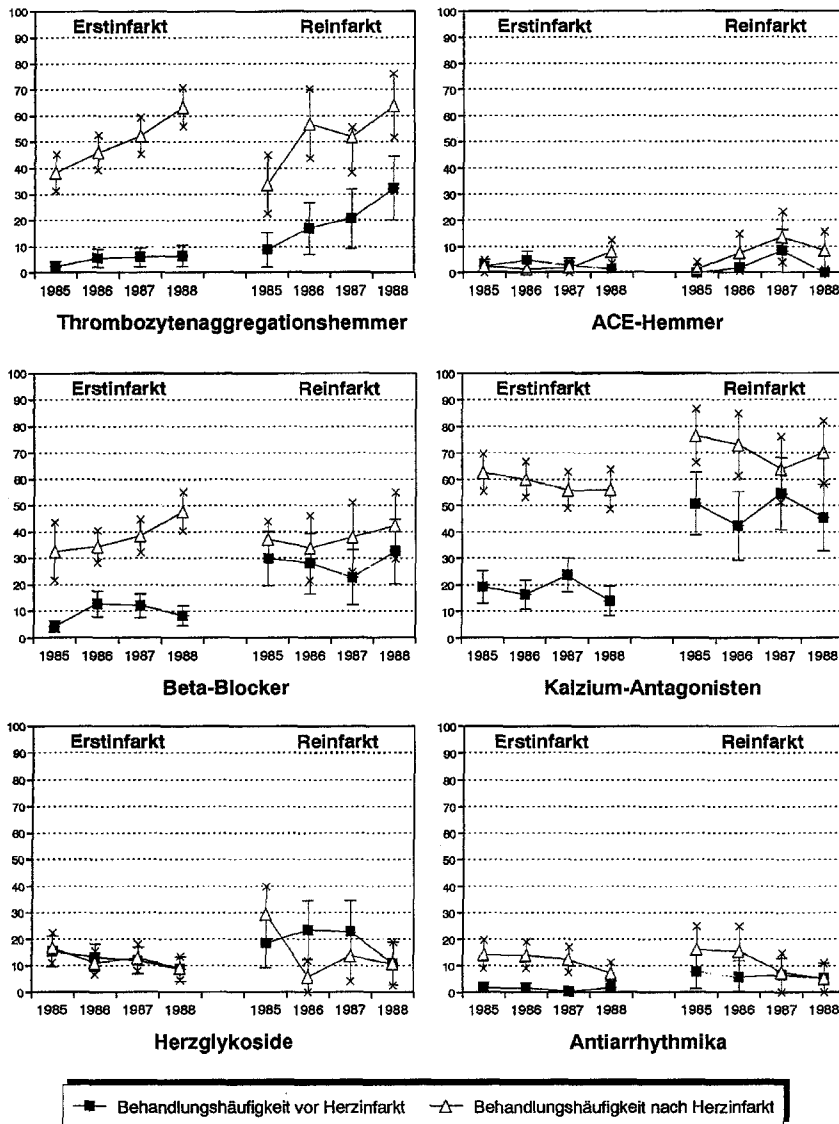


Abbildung 2. Verwendung der kardiovaskulären Substanzgruppen Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Kalzium-Antagonisten, Herzglykoside und Antiarrhythmika bei überlebenden Männern mit akuten Myokardinfarkt (AMI) nach Präinfarktstatus für die Zeiten von AMI und bei der Krankenhausentlassung nach AMI. Altersstandardisierte Prozente und 95% Konfidenzbereiche. Herzinfarktregister Augsburg 1985–1988.

Im Laufe der vierjährigen Beobachtungszeit verringert sich die Behandlungsprävalenz von Herzglykosiden und den Antihypertensiva. Die vor AMI zwischen Männern und Frauen bestehenden signifikanten Unterschiede in der Glykosidbehandlung (Tabelle 3), wurden durch die Klinik korrigiert (Tabelle 4). Der im internationalen

Vergleich in der Bundesrepublik Deutschland sehr hohe Gebrauch von Herzglykosiden^{22,23} ist bei Herzinfarktpatienten zwar rückläufig, blieb jedoch vor AMI im Vergleich mit Australien doppelt so hoch¹⁹. Auch Reserpin²⁴, das vor Infarkt häufig als Antihypertensivum eingesetzt wurde, verlor im Beobachtungszeitraum an Be-

deutung und entfiel bei Entlassung vollständig (Tabelle 5). Insgesamt werden Antihypertensiva selten bei der Krankenhausentlassung eingesetzt (Tabelle 4), weil sich bei AMI-Patienten nach dem Ereignis der Blutdruck häufig normalisiert, und weil sich die Postinfarktbehandlung aus Substanzen zusammensetzt, die ohnehin antihypertensiv wirken. Die hohe Übereinstimmung von speziellen Arzneimitteln mit der Behandlungsindikation Hypertonie deutet auf eine zufriedenstellende Datenvalidität hin. Hervorzuheben ist, dass 67% aller 25–74jährigen Patienten mit einer Hypertonie in der Anamnese vor dem Infarkt auch mit antihypertensiv wirkenden Mitteln behandelt wurden. Für die 25–64jährigen Männer (60% behandelte Hypertoniker) und Frauen (64%) entspricht dies in etwa den Resultaten, die für bekannte Hypertoniker in der Querschnittsstudie in Augsburg 1984/1985 erzielt wurden²⁵.

Antihypertensiv wirken zwei der drei Substanzgruppen, die sich in der Postinfarktbehandlung durchgesetzt haben. Dies sind die Beta-Rezeptorenblocker und die Kalzium-Antagonisten. Beta-Rezeptorenblocker begrenzen bei intravenöser Gabe in der Akutphase die Infarktausdehnung, verringern in der sekundären Prävention die Reinfarkthäufigkeiten signifikant^{4,5}, und verbessern eventuell bei regelmäßiger Einnahme vor dem Infarkt die Prognose¹⁹. Diese Substanzgruppe wird Erstinfarktpatienten bei Entlassung über die Zeit signifikant häufiger verschrieben (Abb. 2). Allerdings sind Beta-Blocker häufig mit Neben- und Wechselwirkungen behaftet²⁶. Die besser verträglichen und umsatzstarken Kalzium-Antagonisten, die in Deutschland zu den 10 am häufigsten verkauften Arzneimitteln zählen²⁷, wirken antiischämisch, plättchenaggregationshemmend und antisklerotisch²⁸. Eine Wirksamkeit für die Postinfarkttherapie

	Inzidenz (pro 100 000)				Reinfarktrate (pro 100 000)			
	1985	1986	1987	1988	1985	1986	1987	1988
Männer								
25–54	334	326	394	303	74	67	23	71
55–64	655	653	603	508*	264	237	253	217
65–74	1102	1231	1184	1157	765	558	517	491**
Frauen								
25–54	34	54	49	63	3	12	3	0
55–64	136	152	178	161	16	34	33	47
65–74	496	509	457	500	134	183	165	145

**Trend der Reinfarktraten dieser Altersgruppe über vier Jahre: $p < 0.001$; * $p < 0.01$

Tabelle 6. Inzidenz und Reinfarktrate pro 100 000 der Bevölkerung nach Alter, Geschlecht und Jahr in der Studienregion Augsburg in den Jahren 1985 bis 1988. Herzinfarktregister Augsburg 1985–1988.

liess sich in klinischen und epidemiologischen Studien jedoch für den am häufigsten eingesetzten Kalzium Antagonisten, das Nifedipin, nicht nachweisen²⁹. Nur für Diltiazem wurde bei nicht-transmuralem Infarkten die Reinfarkthäufigkeit verringert³⁰. Diese Substanz wird im Beobachtungszeitraum in der Region Augsburg nach Infarkt vermehrt eingesetzt, bei insgesamt sinkendem Gebrauch von Kalzium-Antagonisten. Auch die Studie von Hungerbühler et al.²¹ zeigt eine nicht signifikante Tendenz zur Reduktion von Kalzium Antagonisten. Da die häufige gleichzeitige Verordnung von Kalzium-Antagonisten und Beta-Blockern (22% der Post-AMI-Patienten) allenfalls zwar symptomatischen, nicht aber prophylaktischen Nutzen verspricht³¹, könnte der reduzierte Einsatz von Kalzium Antagonisten zur Kostendämpfung beitragen.

Aspirin reduziert die Reinfarkthäufigkeit^{32,33} und ist auch in der Primärprävention wirksam³⁴. Der Anstieg der Behandlungsprävalenz bei Erstinfarktpatienten nach dem Krankenhausaufenthalt von 38% in 1985 auf 63% in 1988 ($p < 0,001$; Abb. 2b) zeigt, dass sich hier regionale Behandlungsgewohnheiten rasch an neuere Er-

kenntnisse angepasst haben. Dieser Trend hat sich ebenfalls im Schweizer MONICA Projekt bestätigt²¹. In Augsburg ergibt sich bei Reinfarktpatienten ein steter und signifikanter Anstieg der Behandlungsraten bereits vor dem neuen Herzinfarkt. Der vermehrte Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern in der Sekundärprävention könnte einer der Faktoren sein, die zu dem signifikanten Abfall der Reinfarktraten bei Männern der Altersgruppe 65–74 Jahre (Tabelle 6) in den vier Beobachtungsjahren beigetragen haben³⁵.

Krankheitsregister eignen sich für die Erfassung des krankheitsspezifischen Arzneimittelgebrauchs. Sie können Schätzer für therapeutische Konventionen und deren Einfluss auf das Krankheitsgeschehen bieten. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse aus einem Herzinfarktregister, dass die Ergebnisse klinischer Studien zur Behandlung Koronarkrankter zunehmend die Wahl der ambulanten Medikation bestimmen, d.h. in der Zielbevölkerung tatsächlich eingesetzt werden. Dies lässt sich bis hin zur Wahl der Substanzen nachvollziehen. Da diese Zielbevölkerung durch Polypharmazie und Multimorbidität gekennzeichnet ist, bil-

den Register bzw. Monitoringuntersuchungen an unselektierten Patienten eine wichtige Ergänzung zu klinischen Studien und ermöglichen eine realitätsnahe Bewertung des Einflusses der Medikation und anderer Faktoren auf die Herzinfarktinzidenz, Fallsterblichkeit, und auf die Reinfarktraten in der Bevölkerung^{19,36,37}. Obwohl die Behandlungsprävalenzen mit den einzelnen Substanzgruppen international sehr unterschiedlich sind, ähneln sich die Behandlungstendenzen bei vergleichenden Studien^{19,21}. Da sich die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Augsburger Studienbevölkerung im Untersuchungszeitraum nur geringfügig verändert hat³⁸, könnten die beschriebenen Änderungen der medikamentösen Versorgung eine wichtige Rolle spielen.

Summary

Treatment of patients before and after acute myocardial infarction

To assess the changes in medications prescribed before and after acute myocardial infarction (AMI), all surviving patients aged 25–74 years registered from 1985–1988 in the Coronary Event Register Augsburg were evaluated by sex, medical history, and drug use before and after the event. For the 1546 hospitalized patients (1181 men, 365 women) utilization of all drug groups is higher for patients with reinfarction than for patients with first-ever AMI. Before AMI, but not on hospital discharge, women received significantly more medications than men and were more frequently treated with diuretics (30%; men 18%), antihypertensive drugs (15%, men 8%) and cardiac glycosides (20%; men 14%). The most frequently used drug groups are nitrates (before AMI: 30%; after AMI: 80%) and calcium antagonists (before AMI: 26%, after AMI 61%). The four years show a significant increase in patients with reinfarction who were treated with platelet aggregation inhibitors (1985: 9%; 1988: 32%), as well as an increase in AMI patients released from hospital with this medication (1985: 38%; 1988: 64%). A concomitant significant decrease in reinfarction rates for men is found in the course of the four years under study. The results indicate a rapid assimilation of the results of clinical trials in practice down to the substance level.

Résumé

Evolution du traitement médicamenteux prescrit avant et après un infarctus du myocarde: Résultats du registre des infarctus du myocarde d'Augsburg

Afin d'évaluer les changements dans la prescription de médicaments avant et après un infarctus du myocarde (IM), les cas enregistrés au registre des IM d'Augsburg entre 1985 et 1988 furent analysés selon le sexe, l'anamnèse et la médication. Ces données concernaient 1546 patients (1181 hommes et 365 femmes) ayant survécu à l'infarctus, âgés de 25 à 74 ans. Les cas de récurrence d'infarctus avaient tendance à recevoir un traitement médicamenteux plus fourni que les cas inauguraux, ceci pour presque toutes les classes thérapeutiques. Avant l'épisode, mais pas après, les femmes recevaient significativement plus de médicaments que les hommes, notamment de diurétiques (30%, hommes 18%), anti-hypertenseurs (15%, hommes 8%) et digitaliques (20%, hommes 14%). Les substances les plus fréquemment prescrites furent les dérivés nitrés (avant IM: 30%, après: 80%) et les anti-calciques (avant IM: 26%, après: 61%). Pendant ces quatre années, on observait une part significativement croissante de patients traités par anti-agrégants plaquettaires parmi ceux admis à cause d'une récurrence d'IM (1985: 9%, 1988: 33%), ainsi que parmi les hommes quittant l'hôpital après un IM inaugural (1985: 38%, 1988: 64%). Pendant cette période, une diminution significative des cas inauguraux d'IM chez les hommes de 55 à 64 ans, ainsi que des cas de récurrence d'IM parmi les hommes de 65 à 74 ans fut observée. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la pratique clinique accepte et intègre relativement rapidement les découvertes des études cliniques.

Literaturverzeichnis

- 1 Scholz KH, Herrmann Ch, Tebbe U, Reiss N, Neuhaus L, Kreuzer H. Rückgang der Krankenhaus-Sterblichkeit am akuten Myokardinfarkt während der letzten zehn Jahre. *Dtsch med Wschr* 1988; 113: 1305–1311.
- 2 Gore JM, Goldberg RJ, Alpert JS, Dalen JE. The Increased Use of Diagnostic Procedures in Patients with Acute Myocardial Infarction. A Community-Wide Perspective. *Arch Int Med* 1987; 147:1729–1732.
- 3 Lewis M, Herman B, Löwel H, Stuedemann G, Greiser E, Keil U. Krankenhausversorgung bei Herzinfarktpatienten: Ergebnisse der Herzinfarktregister Bremen und Augsburg 1985–1988. In: van Eimeren W, Überla K, eds. *Proceedings of the 36th annual meeting of the GMDS, Munich 1992 (Sept. 15–18) Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992; 75:217–221.
- 4 Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of Results of Randomized Clinical Trials in Heart Disease. I. Treatments Following Myocardial Infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088–2093.
- 5 Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Card Dis* 1985; 27:335–371.
- 6 Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physician's health study. *N Engl J Med* 1991; 325:303–310.
- 7 Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319:23–33.
- 8 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, 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, SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669–677.
- 9 Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Keil U. Case finding, data quality aspects and comparability of myocardial infarction registers: results of a south German register study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:249–260.
- 10 Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Eberle E, Bolte HD, Gostomzyk J, Keil U. Morbidität und Mortalität an akutem Herzinfarkt von 1985 bis 1988 in der MONICA-Studienregion Augsburg. *Münch med Wschr* 1991; 3:20–25.
- 11 World Health Organization. *MONICA Manual, Version 1.1*, Genf, 1986.
- 12 Löwel H, Lewis M, Keil U, Koenig W, Hörmann A, Bolte HD, Gostomzyk J. Zur Herzinfarktsituation in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters 1985. *Z Kardiol* 1988; 77:481–489.
- 13 Lewis M. MONICA Augsburg Herzinfarktregister. *Handbuch zur Erfassung von Krankenhauspatienten*. GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit. MEDIS Institut. GSF-Bericht 25/90. GSF – Forschungszentrum, Neuherberg 1991.
- 14 Lewis M, Schaaf R, Löwel H. Epidemiologische Nutzung der Arzneimitteldatenbank des Scholz-MEDIS Arzneimittelinformationssysteme im WHO-MONICA Projekt Augsburg. In: Selbmann HK, Dietz K (Hrsg). *Medizinische Informationsverarbeitung und Epidemiologie im Dienste der Gesundheit*: Tübingen, Oktober 1987; *Proceedings*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1988; 68:115–117.
- 15 Nordisk Läkemedelsstatistik/Nordic Statistics on Medicines 1981–1983. Part II. *Nordic Drug Index with Classification and Defined Daily Doses*. Uppsala 1985 (NLN-publication No 14).
- 16 SAS Institute Inc. *SAS/STAT User's Guide, Release 6.03 Edition*. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1988.
- 17 Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. *Epi Info, Version 5: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers*. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.
- 18 Löwel H, Janku D, Eberle E, Lewis M, Hörmann A, Koenig W, Gostomzyk J, Keil U. *MONICA Project Region Augsburg – Coronary Event Register Databook 1985*. GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Epidemiologie. GSF-Bericht 39/90. GSF – Forschungszentrum, Neuherberg 1991.
- 19 Nidorf SM, Parson RW, Thompson PL, Jamrozik KD, Hobbs MST. Reduced risk of death at 28 days in patients taking a β -blocker before admission to hospital with myocardial infarction. *Brit med J* 1990; 30:71–74.
- 20 Eccles M, Bradshaw C. Use of secondary prophylaxis against myocardial infarction in the north of England. *BMJ* 1991; 302:91–92.
- 21 Hungerbühler P, Wietlisbach V, Rickenbach M, Vogt P. Evolution du traitement de l'infarctus du myocarde en Suisse de 1986 à 1990: les résultats d'une étude de population. *Schweiz med Wschr* 1992; 122:1919–1926.
- 22 Friebel H. *Arzneimittelverbrauch. Ein Vergleich der Verbrauchssituation in einigen europäischen Ländern*. Deutsche Apotheker Zeitung 1982; 15:815–818.
- 23 Scholz H. *Kardiaka*. In: Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report '89*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1989; 255–264.
- 24 Kossow KD. *Das Verordnungsverhalten der Kassenärzte bei essentieller Hypertonie*. *Deutsches Ärzteblatt* 1986; 45:3106–3114.
- 25 Keil U, Stieber J, Döring A, Chambliss L, Härtel U, Filipiak B, Hense

- HW, Tietze M, Gostomzyk JG. The cardiovascular risk factor profile in the study area Augsburg. Results from the first MONICA survey 1984/1985. *Acta Med Scand* 1988; Suppl 728:119–128.
- 26 Lewis M, Löwel H, Stieber J, Engelbrecht R, Hörmann A, John J. Arzneimittelwechselwirkungen in den Verordnungen von Patienten vor und nach dem Herzinfarkt. *Soz Präventivmed* 1991; 36:9–17.
- 27 Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen. GKV Arzneimittelindex. Die 2000 führenden Arzneimittel nach Umsatz im Jahre 1986. Bonn 1987.
- 28 Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299:1187–1192.
- 29 Pearle DL. Calcium Antagonists in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 19988; 61:22B–25B.
- 30 Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorgiade M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE, Young PM, Schechtman K, Perryman B, Roberts R, and the Diltiazem Reinfarction Study Group. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315:423–429.
- 31 Packer M. Combined beta-adrenergic and calcium-entry blockade in angina pectoris. *N Engl J Med* 1989; 320:709–718.
- 32 Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129–135.
- 33 ISIS-2. Randomized Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither Among 17187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; *iii*:349–360.
- 34 Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-Dose Aspirin Therapy for Chronic Stable Angina. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine* 1991; 114:835–839.
- 35 Löwel H, Lewis M, Gostomzyk J, Keil U. Bevölkerungsbezogenes Herzinfarktregister in der Region Augsburg: Möglichkeiten und Einschränkungen. *Soz Präventivmed* 1991; 36:159–165.
- 36 Beaglehole R. Medical management and the decline in mortality from coronary heart disease. *Br Med J* 1986; 292(6512):33–35.
- 37 Löwel H, Lewis M, Hörmann A. Prognostische Bedeutung der Prähospitalphase beim akuten Myokardinfarkt. Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters 1985–1988. *Dtsch med Wschr* 1991; 116:729–733.
- 38 Stieber J, Hense HW, Döring A, Filipiak-Pittroff B, Tietze, Gostomzyk J, Keil U. Kardiovaskuläres Risikofaktorenprofil. Verlaufsdaten aus der MONICA-Studienregion Augsburg (1984/1985 vs. 1989/1990). *Münch med Wschr* 1991; 133:370–375.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn D. Janku für seine Bemühungen bei der Datenaufbereitung. Den weiteren Mitarbeitern des Herzinfarktregisters sei gedankt: P. Pitschi, C. Winter, G. Zimmermann (Patienteninterview und Krankenaktenbearbeitung); D. Lukitsch und U. Hazijenko (Registerorganisation); U. Kaup (Datenaufbereitung und Auswertung), sowie Herrn Prof. Dr. med. U. Keil, PhD, als wissenschaftlichem Leiter des MONICA-Projektes Augsburg.

Korrespondenzadresse

Dr. Michael Lewis
MONICA Projekt
Zentralklinikum
Stenglinstrasse 2
D-86009 Augsburg/Deutschland