

G. I. Böger  
M. Hoopmann  
R. Busse  
M. Budinger  
T. Welte  
R. H. Böger

## Arzneimittelverordnungen bei koronarer Herzkrankheit: Werden die Therapieempfehlungen beachtet?

### Drug therapy of coronary heart disease – are therapeutic guidelines being paid attention to?

■ **Summary** Drug therapy of coronary heart disease (CHD) is a life-long treatment. With every change from in-patient to out-patient care and back, changes in medication may occur. If a drug is chosen which provides no proven long-term benefit in terms of re-

duced morbidity and mortality, the expected therapeutic benefit may be missed.

We investigated in 224 patients admitted to the medical departments of two hospitals (one with a specialized Cardiology Unit, one with a General Internal Medicine Unit) the prescriptions for CHD by the general practitioner before admittance into the hospital, the prescriptions recommended at the time of discharge, and the prescriptions made by the general practitioner three months after discharge.

Of the drug classes with proven effects on morbidity and mortality (acetylsalicylic acid,  $\beta$ -blockers, statins, ACE inhibitors), none had sufficiently high prescription rates. Prescription rates at discharge were 30% for  $\beta$ -blockers and statins, 70% for acetylsalicylic acid, and 60% for ACE inhibitors. Only in patients with acute myocardial infarction were the prescription rates for these drug classes higher at this time point. The presence of contraindications was not of prime importance for the low prescription rates, as even in patients without contraindications prescription rates were not significantly higher than in the total patient cohort. Out of the patients with hypercholesterolemia, one third of those treated in the Cardiology Department and two

thirds of those treated in the General Internal Medicine Department were not given any lipid-lowering medication. Prescription rates for those drug classes that provide symptomatic relief but have little impact on mortality rates (calcium channel blockers, nitrates) were high in both hospitals.

The present study shows that evidence-based guidelines for the drug treatment of coronary heart disease are not adequately put into practice.

### ■ Key words

Therapeutic guidelines – evidence-based medicine – antiplatelet drugs –  $\beta$ -blockers – lipid-lowering drugs – ACE inhibitors

■ **Zusammenfassung** Die Arzneimitteltherapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist eine langjährige Therapie. Bei jedem Wechsel aus der hausärztlichen in die stationäre Betreuung und zurück kann es zu Änderungen der Medikation kommen. Durch Auswahl von Medikamenten, deren Wirksamkeit nach den Ergebnissen kontrollierter Studien zweifelhaft ist, kann der erwartete Nutzen der Arzneimitteltherapie ausbleiben. Bei 224 Patienten wurde in zwei internistischen Kliniken (eine Klinik mit einer kardiologi-

Eingegangen: 16. Juli 2002  
Akzeptiert: 21. Februar 2003

Prof. Dr. med. Rainer H. Böger (✉)  
Gerhild I. Böger  
Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie  
Institut für Experimentelle und  
Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg, Germany  
Tel.: 040/428039759  
Fax: 040/428039757  
E-Mail: boeger@uke.uni-hamburg.de

Michael Hoopmann · Reinhart Busse  
Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin  
und Gesundheitssystemforschung  
Medizinische Hochschule Hannover

Marion Budinger · Tobias Welte  
Abteilung für Kardiologie, Angiologie  
und Pneumologie  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

schen Fachabteilung und eine allgemein-internistische Klinik) die Verschreibungshäufigkeit von Arzneimitteln zur Therapie der KHK unter Berücksichtigung der jeweiligen Kontraindikationen vor Krankenseinweisung des Patienten, in der Entlassungsempfehlung des Krankenhausarztes sowie drei Monate nach Entlassung ausgewertet. Für keine der medikamentösen Therapien der KHK mit nachgewiesener mortalitätssenkender Wirksamkeit ergaben sich ausreichend hohe Verordnungsfrequenzen. Für die Gruppen der  $\beta$ -Blocker und der

Lipidsenker lag die Verordnungshäufigkeit in der Entlassungsmedikation bei jeweils 30%, für Acetylsalicylsäure (ASS) bei 70% und für ACE-Hemmer bei 60%. Höher war die Verordnungshäufigkeit für ASS,  $\beta$ -Blocker, Lipidsenker und ACE-Hemmer nur bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Das Vorliegen von Kontraindikationen war nicht für diese niedrige Verordnungsfrequenz verantwortlich, denn auch bei Patienten ohne Kontraindikationen lag die Verordnungshäufigkeit nicht signifikant höher als im Gesamtkollektiv. Von den Patienten

mit einer nachgewiesenen Hypercholesterinämie erhielten ein Drittel in der kardiologischen Fachabteilung und zwei Drittel in der allgemein-internistischen Klinik keine lipidsenkende Medikation. Die vorliegende Studie zeigt, dass Evidenz-basierte Therapieempfehlungen für die Behandlung der KHK nicht ausreichend umgesetzt werden.

■ **Schlüsselwörter** Leitlinien – Evidenz-basierte Medizin – Thrombozytenaggregationshemmer –  $\beta$ -Blocker – Lipidsenker – ACE-Hemmer

## Einleitung

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

Das übergeordnete Ziel der Arzneimitteltherapie der koronaren Herzkrankheit ist die Risikoreduktion für schwerwiegende ischämische Ereignisse im Bereich der Koronararterien oder anderer Gefäße und dadurch die Reduktion der Mortalität und Verbesserung der Überlebensrate. Da das Erreichen dieser langfristigen Therapieziele weder aus dem individuellen Krankheitsverlauf eines Patienten noch aus der individuellen Therapieerfahrung eines behandelnden Arztes heraus mit ausreichender Wahrscheinlichkeit beurteilt werden kann, müssen diese therapeutischen Entscheidungen auf der Basis der Ergebnisse großer, multizentrischer, Placebo-kontrollierter Therapiestudien erfolgen. 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 (9, 21).

Substanzen, die erwiesenermaßen den Verlauf der koronaren Herzkrankheit günstig beeinflussen, sind  $\beta$ -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.

Der Evidenz-basierte Einsatz dieser Arzneimittelgruppen in der Primär- und Sekundärprävention wurde in einschlägigen Therapieleitlinien der nationalen und internationalen kardiologischen Fachgesellschaften publiziert, so von der Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension (19), von der Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (7), durch die American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (20) und durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie/Herz- und Kreislaufforschung (6).

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. Die Wechsel der therapeutischen Zuständigkeit zwischen den in Klinik und Praxis tätigen Ärzten 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 abgesetzt werden.

Es waren die Ziele der vorliegenden Arbeit, die Arzneimittelverordnungen bei KHK-Patienten im Verlauf einer prästationären ambulanten Therapie, in der stationären Entlassungsempfehlung und in der anschließenden ambulanten Weiterbehandlung quantitativ und qualitativ zu verfolgen. Des Weiteren soll-

te untersucht werden, ob die Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien in der praktischen Arzneitherapie im Sinne einer Evidenz-basierten Therapie umgesetzt werden, wobei als Teilaspekt dieser Fragestellung zu prüfen war, ob Unterschiede zwischen dem ambulanten und dem stationären Bereich bestehen.

## Patienten und Methoden

### ■ Patienten

Zwischen August 1996 und November 1997 wurden für diese durch das Bundesforschungsministerium über den Norddeutschen Forschungsverbund Public Health geförderte Studie insgesamt 224 konsekutive Patienten im Oststadt Krankenhaus Hannover („Innere allg.“; Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover) und in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg („Kardiologie“) rekrutiert. Diese beiden Kliniken wurden ausgewählt, weil das Universitätsklinikum Magdeburg über eine Fachabteilung für Kardiologie verfügt, während im Oststadt Krankenhaus Hannover keine eigene kardiologische Fachabteilung vorhanden ist. 73% der Patienten waren Männer; das mittlere Lebensalter betrug  $64,8 \pm 9,7$  Jahre. 74 Patienten hatten bereits vor der Krankenhausaufnahme einen Myokardinfarkt erlitten („alter Myokardinfarkt“), 25 Patienten wurden wegen eines akuten Myokardinfarktes stationär aufgenommen („akuter Myokardinfarkt“). Bei 21 Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes eine PTCA mit Stentimplantation durchgeführt.

Einschlusskriterium für die Patienten war, dass die Diagnose „koronare Herzkrankheit“ (KHK) entweder bei der Aufnahme des Patienten bekannt war oder aber in der Klinik gestellt wurde. Voraussetzung war weiterhin die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme an der Studie.

### ■ Datenerhebung

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*).

Zu jedem dieser Zeitpunkte wurden alle verordneten Arzneimittel mit Hilfe einer eigens entwickelten Datenbank für alle Patienten erfasst. Zusätzlich wurden von allen Patienten Daten zu Alter, Geschlecht, Begleitdiagnosen und Laborparametern erhoben sowie die Dosierungen aller verordneten Arzneimittel notiert.

Das Vorliegen einer Hypercholesterinämie wurde angenommen, wenn der Patient eine Serum-Gesamtcholesterin-Konzentration über 6,2 mmol/L aufwies und/oder mit lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt wurde.

Als Gegenanzeigen (absolute Kontraindikationen) bzw. Anwendungsbeschränkungen (relative Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen) wurden die in der Roten Liste® 1996 publizierten Kriterien zugrundegelegt, 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.

### ■ Berechnungen und statistische Auswertung

Die Verordnungshäufigkeiten der untersuchten Arzneimittelgruppen wurden deskriptiv erfasst und als prozentuale Verordnungshäufigkeiten dargestellt. Unterschiede zwischen beiden Kliniken bzw. zwischen dem ambulanten und stationären Bereich wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA), sowie Fischer's protected least significant difference Test berechnet. Statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  akzeptiert.

## Ergebnisse

Von allen 224 Patienten lagen komplette Datensätze über die prästationäre Medikation und die stationäre Entlassungsempfehlung vor. 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%.

### ■ Arzneimittelverordnung im zeitlichen Verlauf

Prästationär erhielten die Patienten im Durchschnitt  $5,4 \pm 0,3$  Medikamente. Diese Ordnungsgröße stieg in der stationären Entlassungsmedikation auf  $7,0 \pm 0,2$  Medikamente pro Patient an und fiel in der ambulanten poststationären Weiterbehandlung wieder auf

**Tab. 1** Arzneimittelverordnungen im zeitlichen Verlauf

	prästationär	Entlassung	poststationär
Gesamt	5,4±0,3	7,0±0,2	5,8±0,2
Innere allg.	6,4±0,4*	8,2±0,3*	7,4±0,5*
Kardiologie	4,4±0,3	5,7±0,2	5,2±0,2

Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardfehler der Anzahl pro Patient verordneter Medikamente insgesamt (es wurden nicht nur KHK-spezifische Medikamente berücksichtigt, jedoch keine nicht verschreibungspflichtigen Medikamente).

\* p < 0,05 versus Kardiologie zum gleichen Untersuchungszeitpunkt

5,8 ± 0,2 Medikamente pro Patient leicht ab. 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 ± 0,3 vs. 6,0 ± 0,4 Medikamente pro Patient; Entlassungsempfehlung: 6,8 ± 0,3 vs. 7,3 ± 0,4 Medikamente pro Patient; poststationär: 5,6 ± 0,3 vs. 6,1 ± 0,4 Medikamente pro Patient; jeweils nicht signifikant). Patienten der allgemein-internistischen Klinik wurden zu jedem der untersuchten Zeitpunkte signifikant mehr Arzneimittel verordnet als Patienten der kardiologischen Klinik (Tab. 1).

## ■ Therapie der KHK

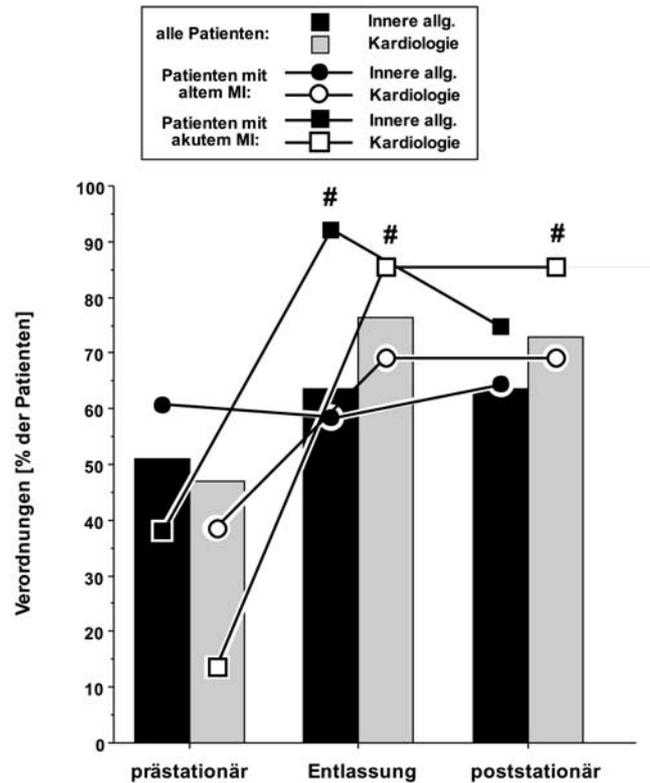
### Acetylsalicylsäure

Nur ca. die Hälfte aller Patienten wurde vor der stationären Einweisung mit Acetylsalicylsäure behandelt. Diese Rate stieg in der Entlassungsempfehlung und in der ambulanten Weiterbehandlung auf ca. 70% an (Abb. 1). Prästationär erhielten Patienten, die in der Vorgeschichte bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, häufiger Acetylsalicylsäure verordnet als Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (60 vs. 38% in Hannover, 38 vs. 12% in Magdeburg). Nach dem stationären Aufenthalt wurden Patienten, die aktuell einen akuten Myokardinfarkt durchgemacht hatten, signifikant häufiger mit Acetylsalicylsäure behandelt als Patienten, deren Myokardinfarkt schon längere Zeit zurücklag (Abb. 1).

Die Zurückhaltung in der Verordnung von Acetylsalicylsäure war nicht auf das Vorliegen von Kontraindikationen (Ulcus ventriculi/duodeni, Z.n. gastrointestinaler Blutung) zurückzuführen.

### β-Blocker

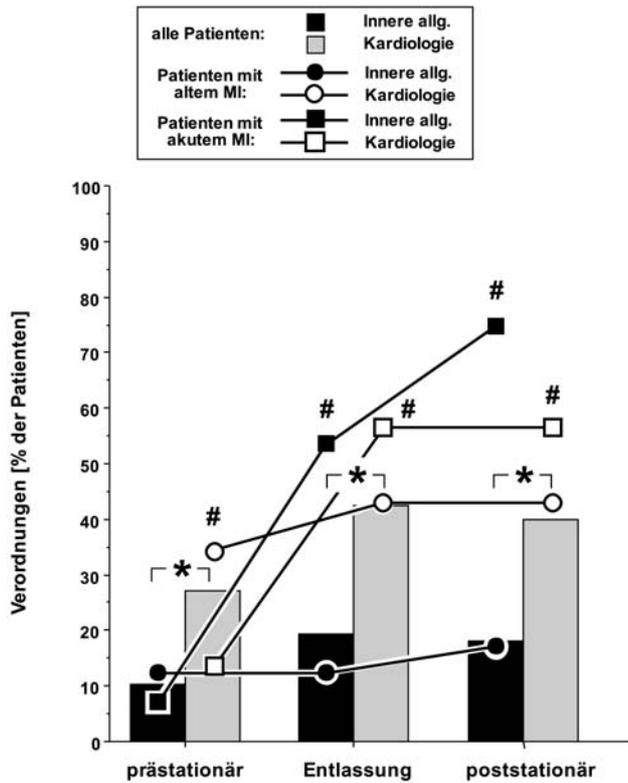
Die drastische Unterverordnung von β-Blockern insgesamt (Abb. 2) wurde am deutlichsten bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Bei



**Abb. 1** Verordnung von Acetylsalicylsäure bei Patienten in der allgemein-internistischen und der kardiologischen Klinik. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, dem Acetylsalicylsäure verordnet wurde. Prästationär: hausärztliche Verordnung vor Krankenhausaufnahme; poststationär: hausärztliche Medikation drei Monate nach der Entlassung. \* p < 0,05 für Innere allg. versus Kardiologie. # p < 0,05 für Patienten mit akutem versus altem Myokardinfarkt

diesen Patienten lag die Verordnungsrate zu keinem Zeitpunkt über 45% (in der allgemein-internistischen Klinik zu keinem Zeitpunkt mehr als 15%!) (Abb. 2). Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt kam es infolge der stationären Behandlung zu einem signifikanten Anstieg der Verordnungsrate für β-Blocker; sie überstieg jedoch auch für diese Patienten in der Entlassungsmedikation nicht die 60%-Marke. Dies traf für die allgemein-internistische ebenso wie für die kardiologische Klinik zu. In der ambulanten Weiterbehandlung wurde diese Verordnungsrate quantitativ beibehalten.

Das Vorliegen von Kontraindikationen war ein Grund für die geringe Verordnungsrate von β-Blockern. Als Kontraindikationen gewertet wurden die in der Roten Liste® 1996 aufgeführten Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen (Diabetes mellitus, chron. Herzinsuffizienz, AV-Block II. und III. Grades, SA-Block, Sinusknotensyndrom COLD, pAVK). Patienten ohne Kontraindikationen wiesen zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine deutlich höhere Verordnungsrate auf als Patienten mit Kon-



**Abb. 2** Verordnung von  $\beta$ -Blockern bei Patienten in der allgemein- internistischen und der kardiologischen Klinik. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, dem ein  $\beta$ -Blocker verordnet wurde. Prästationär: hausärztliche Verordnung vor Krankenhausaufnahme; poststationär: hausärztliche Medikation drei Monate nach der Entlassung. \*  $p < 0,05$  für Innere allg. versus Kardiologie. #  $p < 0,05$  für Patienten mit akutem versus altem Myokardinfarkt

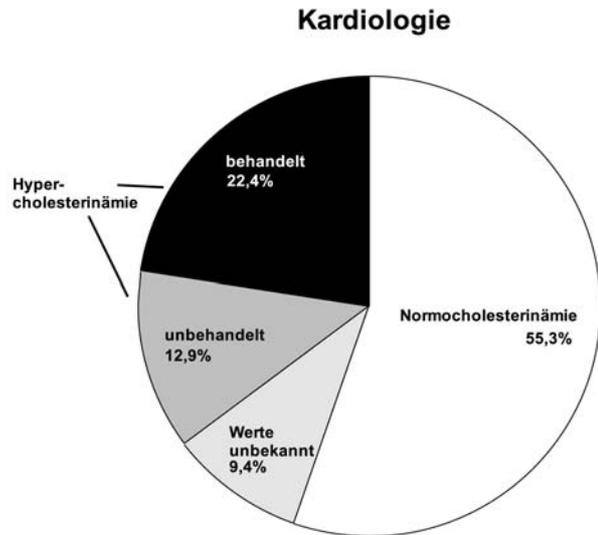
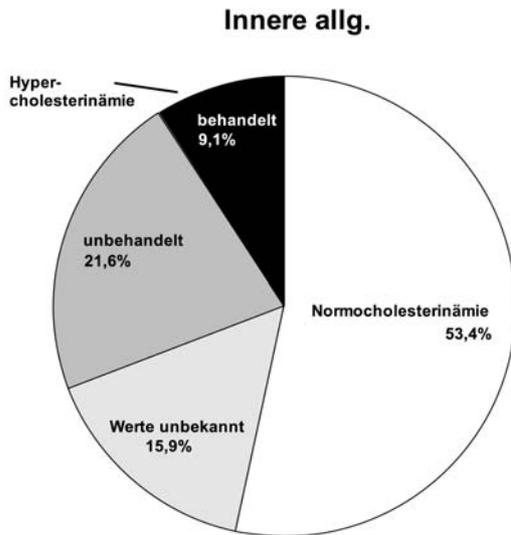
trindikationen (allgemein-internistische Klinik: prästationär 18 vs. 13%, Entlassungsmedikation 37 vs. 16%, poststationär 37 vs. 15%; Kardiologie: prästationär 24 vs. 22%, Entlassungsmedikation 51 vs. 37%, poststationär 51 vs. 23%). Auch bei Patienten ohne *eine der* Kontraindikationen überstiegen die Verordnungen allerdings zu keinem Zeitpunkt die 60%-Marke.

**Lipidsenker**

Bei 10–15% der Patienten waren die Serum-Cholesterinkonzentrationen nicht bekannt. Ein Drittel der Patienten wies eine Hypercholesterinämie auf. Von diesen Patienten wiederum wurden in der kardiologischen Klinik zwei Drittel, in der allgemein-internistischen Klinik lediglich ein Drittel medikamentös behandelt (Abb. 3 a).

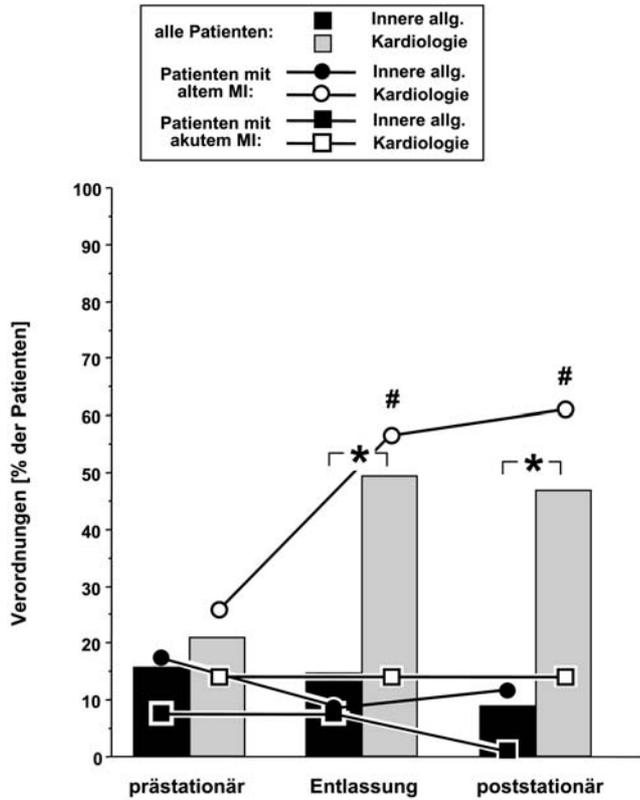
Von prästationär 15–20% stieg die Verordnungsrate in der kardiologischen Klinik auf ca. 50% an, in der allgemein-internistischen Klinik war dagegen keine Zunahme der Verordnungshäufigkeit zu verzeichnen (Abb. 3 b). Der Verordnungsanstieg in der Kardiologie war vor allem auf Patienten in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes zurückzuführen.

Auffällig war der Wechsel zwischen den verordneten lipidsenkenden Substanzklassen über den Beobachtungszeitraum: Waren prästationär noch 22% der Patienten mit einem Fibrat behandelt worden (vs. 78% Statine), waren es in der stationären Entlassungsmedikation nur noch 5,5%; poststationär er-

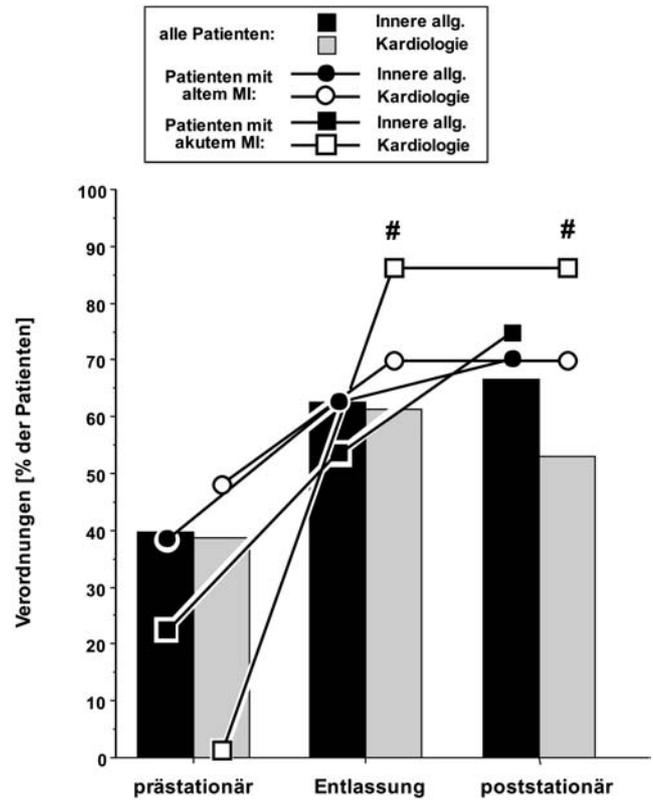


**Abb. 3 a** Häufigkeit einer Normo- bzw. Hypercholesterinämie bei den Patienten beider Kliniken. Bei den hypercholesterinämischen Patienten wurde zwischen einer medikamentös behandelten oder unbehandelten Hypercholes-

terinämie unterschieden. Bei einem Teil der Patienten waren die Cholesterinkonzentrationen unbekannt



**Abb. 3 b** Verordnungen von Lipidsenkern bei Patienten in der allgemein- internistischen und der kardiologischen Klinik. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, dem ein Lipidsenker verordnet wurde. Prästationär: hausärztliche Verordnung vor Krankenhausaufnahme; poststationär: hausärztliche Medikation drei Monate nach der Entlassung. \*  $p < 0,05$  für Innere allg. versus Kardiologie. #  $p < 0,05$  für Patienten mit akutem versus altem Myokardinfarkt



**Abb. 4** Verordnung von ACE-Hemmern bei Patienten in der allgemein- internistischen und der kardiologischen Klinik. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, dem ein ACE-Hemmer verordnet wurde. Prästationär: hausärztliche Verordnung vor Krankenhausaufnahme; poststationär: hausärztliche Medikation drei Monate nach der Entlassung. \*  $p < 0,05$  für Innere allg. versus Kardiologie. #  $p < 0,05$  für Patienten mit akutem versus altem Myokardinfarkt

hielten alle mit lipidsenkenden Medikamenten behandelte Patienten ein Statin.

Unter der lipidsenkenden Therapie erreichten 32% der Patienten Serum-Gesamtcholesterinkonzentrationen unter 5,2 mmol/l; bei 28% lagen die Gesamtcholesterinkonzentrationen weiterhin oberhalb von 6,2 mmol/l.

### ACE-Hemmer

ACE-Hemmer waren neben Nitraten die am häufigsten verordnete Arzneimittelgruppe (prästationär ca. 40%). Infolge des stationären Aufenthaltes ergab sich eine Zunahme der Verordnungshäufigkeit gegenüber dem prästationären Zeitpunkt um ca. 20%, wobei sich nur geringfügige Differenzen zwischen beiden Kliniken fanden (Abb. 4). Hervorstechend war lediglich die hohe Verordnungsrate von ACE-Hemmern an Patienten nach akutem Myokardinfarkt in der kardiologischen Klinik (ca. 85%). Diese wurde von den ambulant weiterbehandelnden Ärzten nach der

**Tab. 2** ACE-Hemmer-Dosierungen

	Tagesdosierung (mg)	
	Entlassung	poststationär
<i>Captopril</i>		
Gesamt	50,0 ± 5,7	50,7 ± 5,9
Innere allg.	25,5 ± 7,0*	26,0 ± 7,5*
Kardiologie	58,6 ± 6,7	58,9 ± 6,9
<i>Enalapril</i>		
Gesamt	6,5 ± 0,8	6,7 ± 1,4
Innere allg.	5,4 ± 0,9*	6,6 ± 0,9
Kardiologie	7,9 ± 1,4	6,9 ± 1,9

Die Angaben sind Mittelwerte ± Standardfehler.

\*  $p < 0,05$  versus Kardiologie zum gleichen Untersuchungszeitpunkt

Entlassung beibehalten. Das Bestehen von Kontraindikationen für die Einnahme von ACE-Hemmern führte in keiner der beiden Kliniken zu einer deutlichen Reduktion der Verordnungshäufigkeit für diese Substanzklasse.

Die am häufigsten verordneten ACE-Hemmer waren Captopril und Enalapril. Für beide Substanzen wurden weder in der Entlassungsempfehlung der Kliniken noch in der ambulanten Weiterbehandlung die gemäß Therapieleitlinien anzustrebenden Zieldosierungen erreicht (Tab. 2).

**Nitrate**

Nitrodonatoren waren die mit Abstand am häufigsten verordnete Substanzklasse in der prästationären Therapie. In der stationären Entlassungsempfehlung kam es zu einer signifikanten Steigerung der Nitrat-Verordnungen bei allen Patienten (Abb. 5). Diese Steigerung war in der allgemein-internalistischen Klinik ausgeprägter als in der kardiologischen Klinik ( $p < 0.05$  zwischen beiden Kliniken).

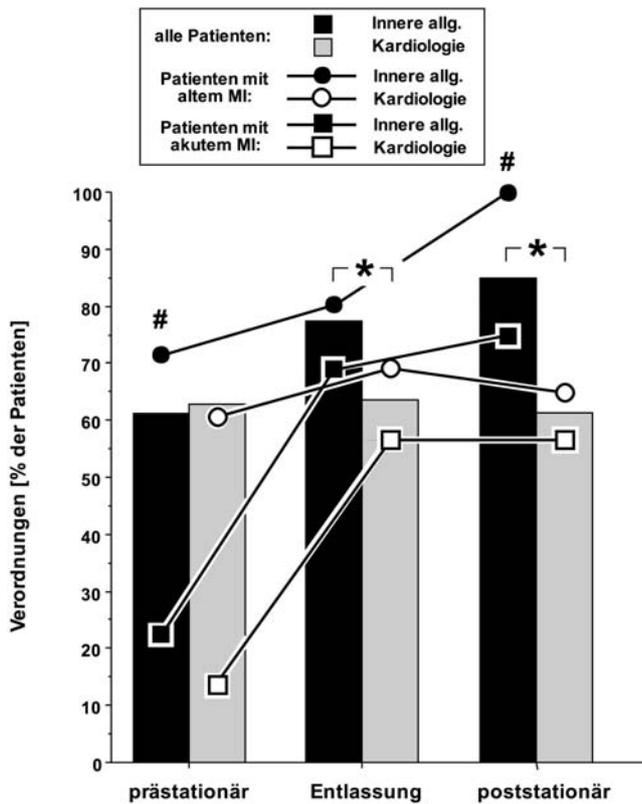
Prästationär waren 86% der verordneten Nitrodonatoren langwirksame Nitrate, deren Nutzen in der Dauertherapie der KHK nicht Evidenz-belegt ist. Dieser Anteil

stieg in der stationären Entlassungsmedikation und in der poststationären Therapie auf jeweils 95%. Schließlich fanden wir, dass bei einigen Patienten die abendliche Gabe von Molsidomin die einzige Verordnung eines NO-Donators darstellte (prästationär 9,5%, Entlassungsmedikation 6,5%, poststationär 15%).

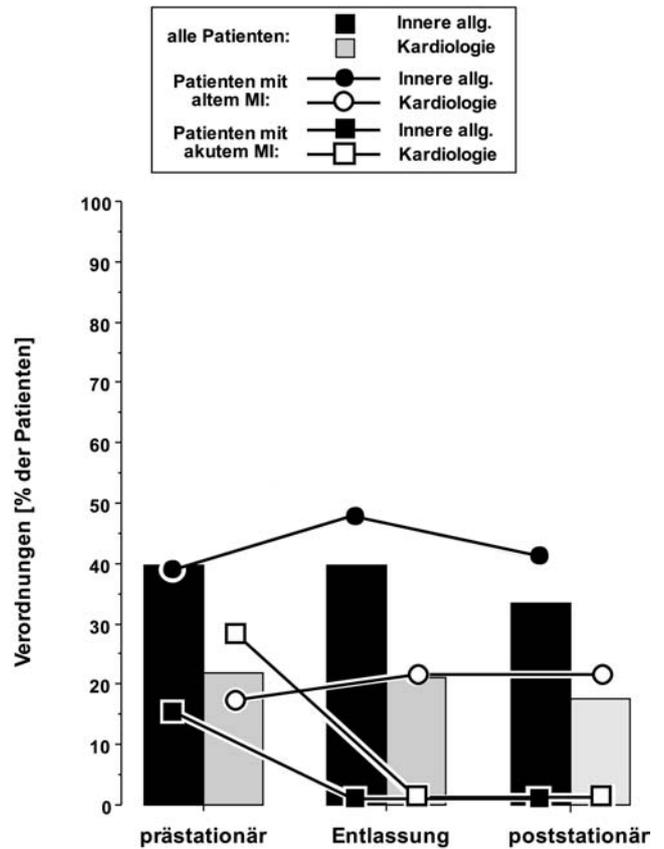
**Calcium-Kanalblocker**

Auch für die Klasse der Calcium-Kanalblocker waren die Verordnungsdaten in der allgemein-internalistischen Klinik höher als in der kardiologischen Klinik. Insgesamt war ein leichter Trend zur Reduktion der Verordnungen infolge der stationären Behandlung festzustellen, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Auffallend war allerdings der völlige Verzicht auf die Verordnung von Calcium-Kanalblockern bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Abb. 6).

Unter den Calcium-Kanalblockern vom Dihydropyridin-Typ betrug der Anteil der langwirksamen Sub-



**Abb. 5** Verordnung von Nitrodonatoren bei Patienten in der allgemein-internalistischen und der kardiologischen Klinik. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, dem ein Nitro-Präparat verordnet wurde. Prästationär: hausärztliche Verordnung vor Krankenhausaufnahme; poststationär: hausärztliche Medikation drei Monate nach der Entlassung. \*  $p < 0,05$  für Innere allg. versus Kardiologie. #  $p < 0,05$  für Patienten mit akutem versus altem Myokardinfarkt



**Abb. 6** Verordnung von Calcium-Kanalblockern bei Patienten in der allgemein-internalistischen und der kardiologischen Klinik. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, dem ein Calcium-Kanalblocker verordnet wurde. Prästationär: hausärztliche Verordnung vor Krankenhausaufnahme; poststationär: hausärztliche Medikation drei Monate nach der Entlassung. \*  $p < 0,05$  für Innere allg. versus Kardiologie. #  $p < 0,05$  für Patienten mit akutem versus altem Myokardinfarkt

stanzen prästationär 50%, im Entlassungsbrief 46% und in der poststationären Weiterbehandlung 73%.

Der Anteil der nicht-herzfrequenzsteigernden Calcium-Kanalblocker Verapamil und Diltiazem betrug prästationär 47%, im Entlassungsbrief 51% und poststationär 46%.

## Diskussion

Definiert man die Umsetzung der bis zum Jahr 1996 publizierten Therapieempfehlungen für die medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit als Stand der Evidenz-basierten Medizin zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung, so ist grundsätzlich erkennbar, dass eine auf den Kriterien Evidenz-basierter Therapie basierende Arzneimittelverordnung nur ungenügend erfolgt ist: Praktisch alle Arzneimittelklassen mit nachgewiesener mortalitätssenkender Wirksamkeit wurden zu selten verordnet.

Mit einer Quote von 61,7% liegt unsere Studie im oberen Bereich der in der Literatur für vergleichbare Studien publizierten Rücklaufquoten (zwischen 35 und 65%), so dass die Ergebnisse der nachstationären Hausarztbefragung als valide einzustufen sind (1).

Bei den insgesamt niedrigen Verordnungszahlen wurden die Empfehlungen zur Behandlung der KHK am ehesten noch durch die Verordnungshäufigkeit an Acetylsalicylsäure umgesetzt, während bei  $\beta$ -Blockern und insbesondere bei 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 KHK durchgeführt wurden. So ergaben beispielsweise die 1996 veröffentlichten Untersuchungen der ASPIRE Steering Group, dass in England nur einer von drei Post-Infarktpatienten einen  $\beta$ -Blocker verordnet bekam, und dass ein Fünftel aller Patienten, die nach akutem Myokardinfarkt Zeichen einer Ischämie zeigten, kein Acetylsalicylsäure-haltiges Präparat erhalten hatten (2). Im darauffolgenden Jahr wurden die Ergebnisse der großangelegten europaweiten EUROASPIRE-Studie zum Verschreibungsverhalten bei koronarer Herzkrankheit publiziert (8). Es zeigten sich mit 54 (58% bei Post-Infarktpatienten) höhere, wenn auch nicht zufriedenstellende Verordnungsfrequenzen an  $\beta$ -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. Thrombozytenaggregations-

hemmer 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 4035 Post-Infarktpatienten hinsichtlich der Verordnungshäufigkeit von  $\beta$ -Blockern und Antithrombotika untersucht (25). Während an 73% der eingeschlossenen Patienten Acetylsalicylsäure in ihrer Entlassungsmedikation verordnet wurde, wurden nur 48% der Patienten, welche keine Kontraindikation für einen  $\beta$ -Blocker aufwiesen, mit dieser medikamentösen Therapie entlassen. Ähnlich hohe Zahlen an Verschreibungen von Acetylsalicylsäure an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ergab eine an über 6000 Patienten durchgeführte Studie: Nahezu drei Viertel der Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, während weniger als ein Fünftel mit einem Lipidsenker behandelt wurde (5).

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  $\beta$ -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 einen  $\beta$ -Blocker erhielten (23).

Unterschiedliche Faktoren können die Umsetzung Evidenz-basierter Therapieleitlinien in die Praxis beeinflussen: Das Vorliegen von Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen beim individuellen Patienten kann für den behandelnden Arzt ein Grund sein, eine Substanz, deren Nutzen primär nachgewiesen ist, doch nicht zu verordnen. Obwohl wir die sehr weit gefassten Definitionen der Roten Liste® verwendeten, spielten Kontraindikationen jedoch ausgenommen bei der Verordnung von  $\beta$ -Blockern keine Rolle als Grund für die geringen Verordnungsraten. Schuster und Kollegen (23) sowie Woods und Kollegen (25) fanden in ihren Studien an Patienten, bei denen explizit keine Kontraindikationen vorlagen, ebenfalls Verordnungsraten, die nicht dem Stand Evidenz-basierter Therapieempfehlungen entsprachen.

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. Für

diese Patienten könnte postuliert werden, dass die weniger strikten Richtlinien zur Primärprävention anzuwenden sind. Betrachtet man jedoch 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 dieser Patientengruppe niedrige Verordnungszahlen für alle zur Therapie der KHK empfohlenen Arzneimittelgruppen.

Medikamente, deren therapeutischer Nutzen in der Langzeit-Reduktion des KHK-Mortalitätsrisikos besteht, haben häufig keine unmittelbaren Auswirkungen auf das subjektive Wohlbefinden. Dies kann dazu führen, dass bei den Patienten Bedenken wegen möglicher Nebenwirkungen gegenüber ihrer Einsicht in die Notwendigkeit der Therapie überwiegen und sie diese Medikamente eigenmächtig absetzen. Der den Patienten oftmals langjährig betreuende Hausarzt wird solche Beweggründe seines Patienten eher erkennen und voraussehen als der Krankenhausarzt, der den Patienten nur vorübergehend betreut. 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 (14).

Oftmals wird kritisiert, dass in der therapeutischen Praxis die Zieldosierungen, mit denen in kontrollierten klinischen Studien eine Mortalitätsreduktion bewirkt wurde, nicht erreicht werden. In der vorliegenden Studie fanden wir ein solches Ergebnis für die Dosierung der beiden ACE-Hemmer Captopril und Enalapril. Zwar bleibt offen, ob eine Niereninsuffizienz oder eine durch andere Substanzgruppen bewirkte Blutdrucksenkung eine Höherdosierung der ACE-Hemmer verhinderte; allerdings waren die mittleren Tagesdosierungen so weit von den publizierten Dosierungen entfernt, dass ein Evidenz-basierter Nutzen dieser Verordnungen zumindest zweifelhaft erscheinen muss.

Wenn Therapieempfehlungen nicht den gewünschten Erfolg haben, kann dies daran liegen, dass sie die beabsichtigte Zielgruppe nicht erreichen. Die Verbreitung von Therapieempfehlungen in Form von Druckschriften allein kann das Ordnungsverhalten kaum beeinflussen (3) und hat – wenn überhaupt – nur einen kurzzeitigen Einfluss (4, 22). In einer 1993 veröffentlichten Studie zur Umsetzung von 59 publizierten „Guidelines“ konnte zwar eine Verbesserung der klinischen Praxis durch Leitlinien gezeigt werden, das Ausmaß des Nutzens variierte in

den einzelnen Studien jedoch stark (10). Zur Verunsicherung im Umgang mit Empfehlungen hat beigetragen, dass nicht nur von großen, anerkannten Gesellschaften, sondern zunehmend auch von kleineren Organisationen und Einzelpersonen Empfehlungen ausgesprochen werden, die nicht immer den Anspruch, Evidenz-basiert zu sein, erfüllen. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass mittlerweile Leitlinien zur Entwicklung und Gestaltung von Leitlinien publiziert wurden (11, 12, 24).

Ein weiterer Grund für unterschiedlich ausgeprägte Akzeptanz von Therapieempfehlungen kann in der Zugehörigkeit eines Arztes zu einer bestimmten Fachgruppe liegen. 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 (16) in ihrer Untersuchung zum Ausmaß der Umsetzung von Consensus-Empfehlungen des US National Institutes of Health, sowie McColl und Kollegen (18) in einer Fragebogen-basierten Erhebung unter Hausärzten. Eine Studie von Kizer und Mitarbeitern zeigte deutlich den Unterschied im Ordnungsverhalten 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 an Studien beteiligt waren, schneller und konsequenter umgesetzt als von anderen Ärzten (15). Diese Unterschiede zwischen Fachgruppen könnten zum Teil die von uns gefundenen Unterschiede in der Umsetzung Evidenz-basierter Therapie in Hannover und Magdeburg erklären. Allerdings können hier auch andere Faktoren eine Rolle spielen, deren Einfluss in Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht quantifizierbar war. Hierzu zählen Unterschiede im Ordnungsverhalten zwischen alten und neuen Bundesländern (14) sowie eine unterschiedliche Struktur der einweisenden Ärzte.

Zunehmende ökonomische Restriktionen machen es erforderlich, langfristige Therapiemaßnahmen nicht nur nach dem medizinischen Nutzen, sondern auch nach den Kosten zu beurteilen (17). Nach Schätzung der American Heart Association machen Arzneimittel lediglich sechs Prozent aller mit der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen einher-

gehenden Gesamtkosten aus (13). Eine vor kurzem publizierte Studie zur Kosteneffizienz der in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt eingesetzten Medikamente ergab, dass sowohl  $\beta$ -Blocker, Acetylsalicylsäure und ACE-Hemmer, als auch Statine – die derzeit das teuerste Therapieprinzip in der medika-

mentösen Sekundärprävention darstellen –, bei Berücksichtigung der Gesamt-Krankheitskosten kosteneffiziente Maßnahmen darstellen und daher nicht nur aus medizinischen, sondern auch aus ökonomischen Erwägungen heraus indiziert sind (17).

## Literatur

1. Asch DA, Jedrzejewski MK, Christakis NA (1997) Response rates to mail surveys published in medical journals. *J Epidemiol* 50:1129–1136
2. ASPIRE Steering Group (1996) A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Heart* 75:334–342
3. Avorn J, Soumerai SB (1983) Improving drug therapy decision through educational outreach. *N Engl J Med* 308:1457–1463
4. Berbatis CG, Maher MJ, Plumbridge RJ, Stoehlwinder JU, Zubrick SR (1982) Impact of a drug bulletin on prescribing oral analgesics in a teaching hospital. *Am J Hosp Pharm* 38:98–100
5. Cannon PJ, Stockley IH, Connell PA, Garner ST, Hampton JR (1988) Prevalence of angina as assessed by a survey of prescriptions for nitrates. *Lancet* i:979–981
6. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (1997) Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiol* 86:776–777
7. ESC Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction (1996) Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 17:43–63
8. EUROASPIRE Study Group (1997) EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease, principal results. *Eur Heart J* 18:1569–1582
9. Gohlke H (1999) Evidence-based medicine in der Kardiologie am Beispiel der Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung. *Z Ärztl Fortbild Qual Sich.* 93:403–407
10. Grimshaw JM, Russell JT (1993) Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 342:1317–1322
11. Haines A, Feder G (1992) Guidance on guidelines. Writing them is easier than making them work. *Br Med J* 305:785–786
12. Hayward RSA, Laupacis A (1993) Initiating, conducting and maintaining guideline development programs. *Can Med Assoc J* 148:507–512
13. Heart and Stroke Facts: 1995. Statistical Supplement. Dallas, Texas: American Heart Association, 1995
14. Himmel W, Kron M, Thies-Zajonc S, Kochen MM (1997) 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* 35:164–168
15. Kizer JR, Cannon CP, McCabe CH, Mueller HS, Schweiger MJ, Davis VG, Perritt R, Antman EM (1999) 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* 137:79–92
16. Kosekoff J, Kanouse DE, Rogers WH, McCloskey L, Winslow CM, Brook RH (1987) Effects of the National Institutes of Health Consensus Development Program on physician practice. *J Am Med Assoc* 258:2708–2713
17. Kreuzer J, Kübler W (2001) Sekundärprävention nach Herzinfarkt. Therapeutische Effizienz – Kosten-Nutzen-Relation. *Internist* 42:713–719
18. McColl A, Smith H, White P, Field J (1998) General practitioners' perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *Br Med J* 316:361–365
19. Pyörälä K, de Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D (1994) 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* 15:1300–1331
20. 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 (1996) 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* 94:2341–2350
21. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *Brit Med J* 312:71–72
22. Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF, Miller WO (1983) Improving antibiotic prescribing in office practice. *J Am Med Assoc* 250:1728–1732
23. 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, Seneges J (1997) Frühbehandlung des akuten Myokardinfarktes: Umsetzung von Therapierichtlinien in den klinischen Alltag, MITRA-Pilotphase. *Z Kardiol* 86:273–283
24. Thomson R, Lavender M, Madhok R (1995) How to ensure that guidelines are effective. *Br Med J* 311:237–242
25. 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 (1998) Beta-blockers and antithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 19:74–79