

Aus dem Institut für Medizinischen Psychologie
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. E. Pöppel

Geschlechtsspezifische Unterschiede
bei der Medikamentenverordnung
in der Sekundärprophylaxe
der koronaren Herzkrankheit:
Erhalten Frauen eine ihrem Risikoprofil
angemessene pharmakologische Therapie?

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Stephanie Gerstenhöfer
aus
Dachau, Bayern
2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Pöppel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. St. Kääb

Prof. Dr. med. J. Seißler

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	3
2	Zusammenfassung	5
3	Zum gegenwärtigen Forschungsstand	7
3.1	Medikamentenverordnung bei Männern und Frauen; biologische und psychosoziale Einflussfaktoren	7
3.2	Empfohlene Medikamente in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit	8
3.2.1	Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien	9
3.2.2	Betarezeptorenblocker	9
3.2.3	Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	10
3.2.4	Lipidsenker	10
3.3	Empirische Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden	11
4	Ziel und Fragestellung	19
5	Material und Methode	21
5.1	Allgemeine Zielsetzungen der Studie zu “geschlechtsspezifischen Unterschieden in der kardiologischen Rehabilitation“, Höhenried (1999-2005)	21
5.2	Studiendesign	21
5.2.1	Untersuchungsinstrumente	22
5.2.2	Qualitätssicherung	25
5.3	Ziel- und Einflussvariablen der vorliegenden Analyse	29
5.3.1	Abhängige Variablen	31
5.3.2	Kovariablen und Confounder	32
5.4	Statistische Methoden	33
6	Ergebnisse	35
6.1	Altersadjustierte Gesamtzahl verordneter Medikamente	35
6.2	Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente	37
6.3	Verordnungshäufigkeiten einzelner Medikamentengruppen	40
6.3.1	Tabellarische Übersicht	42
6.3.2	Graphische Übersicht	49
6.4	Häufigkeitsverteilung von Begleiterkrankungen in der Studienpopulation	52
6.4.1	Herzinsuffizienz	53
6.4.2	Angina pectoris	55
6.4.3	Arterieller Hypertonus	56
6.4.4	Dyslipidämie	57

6.4.5 Diabetes mellitus	58
6.5 Geschlechtspezifische Unterschiede nach multivariater Adjustierung.....	60
7 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	63
7.1 Anzahl der Verordnungen	63
7.2 Verordnungshäufigkeiten einzelner Medikamentengruppen	64
7.2.1 Zur Sekundärprophylaxe der KHK empfohlene Medikamente	64
7.2.2 Weitere Medikamente.....	66
7.3 Anmerkungen zu den Begleiterkrankungen	68
7.4 Stärken und Schwächen der Untersuchung	69
8 Schlussfolgerungen.....	71
9 Abkürzungsverzeichnis.....	74
10 Tabellen	75
11 Abbildungen	76
12 Literatur	77
13 Danksagung	81
14 Lebenslauf.....	82
15 Anhang.....	83

1 Einleitung

Der Herzinfarkt existiert im allgemeinen Bewusstsein als Schicksalsschlag, welcher vornehmlich das männliche Geschlecht ereilt. Begegnet man dem Thema in der Romanliteratur, so fast ausschließlich im Zusammenhang mit Männern. In seinem Lied „Männer“ zählt Herbert Grönemeyer typisch männliche Eigenschaften zur Charakterisierung seines Geschlechts auf. Eine seiner Aussagen lautet schlicht: „Männer haben Herzinfarkt“.

Dieses verbreitete Meinungsbild wird der Realität nicht gerecht: Die koronare Herzkrankheit ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen häufig und bedrohlich. In Deutschland verstarben im Jahr 2003 neben 77123 Männern 86322 Frauen an den Folgen der ischämischen Herzkrankheit [Statistisches Bundesamt, ICD 120-125]. Herzkreislauferkrankungen sind in Deutschland wie auch in anderen vergleichbaren Industrienationen die derzeit häufigste Todesursache bei Frauen [45, 54].

Ende der achtziger Jahre belegten mehrere Untersuchungen, dass Frauen mit Herzinfarkt häufig weder adäquat diagnostiziert noch nachhaltig therapiert wurden, und entfachten damit eine Diskussion über Gleichberechtigung von weiblichen Patienten im Gesundheitswesen [6, 7, 19, 21, 26, 38, 50, 51, 53]. Man fand, dass Thrombolytische Therapie, Koronarangiographie, Koronarangioplastie, koronare Bypass-Operationen und stationäre Rehabilitationsprogramme bei Frauen deutlich seltener durchgeführt wurden [3, 8, 12, 44, 46, 47]. Auch im Bereich der medikamentösen Sekundärprophylaxe zeigte sich eine Unterversorgung des weiblichen Geschlechts (Punkt 3.3.). Gleichzeitig nimmt man insbesondere für jüngere Frauen eine ungünstigere Kurz- und Langzeitprognose an.

Mit zunehmendem Bewusstsein dieses Sachverhalts, ist eine Abnahme der Diskrepanz in der Behandlung von Männern und Frauen hinsichtlich der koronaren Herzkrankheit zu verzeichnen. Aus den gewonnenen Erkenntnissen über Eigenheiten bei Männern und Frauen mit koronarer Herzkrankheit können geschlechtssensible Programme zur Optimierung der Therapie erarbeitet werden. Die Entwicklung verläuft weg von der Unterversorgung durch Voreingenommenheit hin zur Anpassung der Behandlung an biologisch vorgegebene, geschlechtsspezifische Besonderheiten.

In der vorliegenden Arbeit sollen zunächst einleitend biologische und soziale Einflussfaktoren der Medikamentenverordnungen bei Männern und Frauen zusammengefasst werden. Nach Erläuterung der zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit empfohlenen Präparate werden Forschungsergebnisse von Studien über geschlechtsspezifische Unterschiede auf diesem Gebiet dargelegt.

Der Kern der Arbeit befasst sich mit Analyse und Erörterung von geschlechtsspezifischen

Unterschieden der medikamentösen Therapie bei Teilnehmern einer prospektiven Kohortenstudie zur kardialen Rehabilitation, die in den Jahren 1999-2003 an den LVA-Kliniken Höhenried und Bad Wörishofen und der Privatklinik Lauterbacher Mühle durchgeführt wurde.

Die Daten sollen im Hinblick darauf untersucht werden, ob Frauen unter Berücksichtigung ihres unterschiedlichen Risikoprofils die gleichen Medikamente erhalten wie Männer und ob bei Frauen wichtige Medikamente rascher wieder abgesetzt werden.

2 Zusammenfassung

Gegenstand der Untersuchung sind etwaige geschlechtsspezifische Unterschiede bei der medikamentösen Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit. Ergebnisse bisheriger Forschung weisen auf eine Minderversorgung der Frauen und eine dadurch ineffizientere Prophylaxe koronarer Ereignisse hin.

Im Rahmen der prospektiven Follow-up-Studie zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der kardialen Rehabilitation [20] wurden an drei beteiligten Rehabilitationskliniken (LVA-Kliniken Höhenried und Bad Wörishofen, Privatklinik Lauterbacher Mühle, Bayern) 510 Patienten unter 75 Jahren, darunter 201 Frauen, mit Zustand nach erstem Myokardinfarkt oder angiographisch gesichertem, akuten koronaren Erstereignis rekrutiert. Zu Anfang, am Ende und 1,5 Jahre nach der stationären Rehabilitationsmaßnahme wurden unter anderem Daten zur pharmakologischen Therapie erhoben. Diese ermöglichen Rückschlüsse auf das ärztliche Ordnungsverhalten gegenüber Frauen und Männern im Akutkrankenhaus, in der Rehabilitationsklinik sowie im niedergelassenen Bereich. Angaben zu Begleiterkrankungen wurden ebenso wie zahlreiche weitere Einflussfaktoren der Medikamentenverschreibung bei der Datenerhebung berücksichtigt.

Die Annahme einer generellen Unterversorgung von Frauen in der medikamentösen Sekundärprophylaxe bestätigt sich nicht. Allerdings erhalten jüngere Frauen (bis 60 Jahre) zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus signifikant weniger Medikamente zur Sekundärprophylaxe verordnet als Männer ($p < 0,017$).

Zudem lassen sich bei einigen Arzneimittelgruppen deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit erkennen. Frauen erhielten bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik (adjustiert nach Alter und Begleiterkrankungen) signifikant häufiger Lipidsenker ($OR = 2,559 [1,222-5,361]$; $p = 0,013$) verordnet und bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus signifikant seltener Betarezeptorenblocker ($OR = 0,485 [0,287-0,820]$; $p = 0,007$). Bei Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems, Thrombocytenaggregationshemmern und Antikoagulantien waren keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar. Neben diesen ausdrücklich zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit empfohlenen Medikamenten wurden die Verordnungshäufigkeiten von Diuretika, Antidiabetika, Nitraten und Molsidomin untersucht. Letztere wurden Frauen auch unter Berücksichtigung der Prävalenz von Angina Pectoris sowohl bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik ($OR = 1,812 [1,055-3,111]$; $p = 0,031$) als auch 1,5 Jahre ($OR = 2,649 [1,503-4,668]$; $p < 0,001$) danach signifikant häufiger verordnet als Männern. Bei der Berechnung aller odds ratios wurde ein möglicher Einfluss von Alter, Schulabschluss und Versicherungsstatus sowie der jeweiligen Indikationen (Arterielle Hypertonie, Herzinsuffi-

zienz, Angina pectoris, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Varizen, Nierenerkrankungen) und Kontraindikationen (pAVK, Lebererkrankungen) berücksichtigt. Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Varizen und Nierenerkrankungen waren bei weiblichen Studienteilnehmern signifikant häufiger.

In den nach Altersgruppen getrennten Analysen war auffallend, dass gerade jüngere Frauen (unter 60 Jahren) bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus höchstsignifikant ($p < 0,001$) seltener Betarezeptorenblocker verordnet bekamen als gleich alte Männer oder ältere Frauen und auch seltener Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. Angesichts der Tatsache, dass gerade jüngere Frauen eine höhere Postinfarktmortalität aufweisen als Männer [19, 49], muss diesem Ergebnis besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Eine signifikant seltenere Verordnung von Betarezeptorenblockern an Frauen nach akutem koronarem Ereignis wurde in den bisher zu dieser Thematik veröffentlichten Analysen bereits mehrfach beschrieben [7, 24, 33, 39, 41, 52, 53]. Die Ursache der selteneren Beta-Blocker-Verordnung bei Frauen ist bislang nicht geklärt.

Positiv zu vermerken ist, dass die stationäre Rehabilitation offenbar dazu beiträgt, die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Medikamentenverordnung zu verringern. Dies ist von besonderer Bedeutung im Zusammenhang mit der Inanspruchnahme von kardiologischen Rehabilitationsmaßnahmen, bei denen Frauen eher unterrepräsentiert sind.

3 Zum gegenwärtigen Forschungsstand

3.1 Medikamentenverordnung bei Männern und Frauen; biologische und psychosoziale Einflussfaktoren

Die Verordnungshäufigkeiten der verschiedenen Arzneimittelgruppen zeigen in vielen Untersuchungen wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Der Bundes-Gesundheitssurvey [25] zeigt, dass Frauen aller Altersgruppen insgesamt mehr Medikamente einnehmen als Männer. Frauen erhalten deutlich häufiger Antihypertonika, Schilddrüsenpräparate, Hormone, Psychopharmaka, Vitamin- und Eisenpräparate, dafür deutlich seltener Gichtmittel und Urologika. Auch in Finnland [13], Frankreich [27], Norwegen [11], Spanien [9] und in den USA [28] zeigen Untersuchungen eine häufigere Medikamenteneinnahme bei Frauen. Bei der Auswertung von Krankenkassendaten der GEK [14] zeigen sich folgende Unterschiede: Frauen erhalten deutlich häufiger Hypnotika, Tranquillizer, Antidepressiva, pflanzliche Psychopharmaka, Schilddrüsenhormone und andere Hormone und deutlich seltener Antidiabetika, Alpharezeptorenblocker, Thrombocytenaggregationshemmer, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Antihypertonika, Calciumkanalblocker und CSE-Hemmer. Die häufigere Verordnung von Psychopharmaka wird durch zahlreiche andere Studienergebnisse bestätigt. Diese Beobachtungen können auf vielfältige Weise interpretiert werden.

Biologische und soziale Faktoren, welche die Medikamentenverordnung beeinflussen:

In der einschlägigen Literatur wird hervorgehoben, dass die Medikamentenverordnung bei Männern und Frauen einerseits durch biologische Andersartigkeit und andererseits durch geschlechtsbezogene Segregation beeinflusst sei. Die Unterscheidung zwischen biologischem und sozialem Geschlecht, im angloamerikanischen Sprachgebrauch „sex and gender“, ist danach eine notwendige Voraussetzung zum Verständnis komplexer Beziehungen und Einflüsse [10].

Biologische Unterschiede finden sich auf genetischer, immunologischer, hormoneller, metabolischer und nicht zuletzt psychischer Ebene und prägen das sich dem Arzt präsentierende Krankheitsbild. Zum Teil sind sie offensichtlich, zum Teil auch durch intensive Forschungsbemühung nicht fassbar. Als naturgegeben sind sie relativ unveränderbar. Der behandelnde Arzt wird dies im Rahmen seiner diagnostischen Bemühungen erfassen, bewerten und bei der Verschreibung berücksichtigen. Zudem zeigen Medikamente aufgrund der unterschiedlichen Konstitution von Mann und Frau differente Wirkungen und Nebenwirkungen [42]. Informationen aus der hierüber publizierten Literatur einerseits und

praktische Erfahrung andererseits wirken sich auf die Verschreibung aus.

Eine Vielzahl sozialer Einflüsse auf das Ordnungsverhalten des Arztes gegenüber Männern und Frauen ist denkbar. Ihre Auswirkungen sind schwer zu differenzieren, einzuschätzen und statistisch eingeschränkt fassbar. In charakteristischer Weise zeigen sie regionale und temporale Unterschiede. Frauen unterscheiden sich in der entwickelten Gesellschaft schon darin von Männern, dass sie deutlich häufiger ärztlichen Rat einholen. Dies kann ein Grund für die insgesamt häufigere Medikamenteneinnahme sein. Die gesellschaftlich verankerte Rollenzuweisung bestimmt die Arzt-Patienten-Interaktion. Art und Weise, wie Patienten und Patientinnen über ihre Empfindungen berichten, unterscheiden sich ebenso wie die Bewertung des Gehörten durch den Arzt [16]. Dieser Bewertung kommt hinsichtlich der Verordnung die zentrale Rolle zu. Sie basiert auf fachlichem Wissen, gesellschaftlich geprägter Erwartungshaltung und persönlicher Erfahrung des handelnden Arztes.

Zur Illustration dieser Zusammenhänge biologischer und sozialer Gegebenheiten kann das Management nach Myokardinfarkt dienen. Eine fehlende Wahrnehmung des Postinfarkttrisikos bei Frauen könnte daraus resultieren, dass die Bedrohung durch Herzinfarkt eher im Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht gesehen wird. Der Grund hierfür wiederum könnte darin liegen, dass insbesondere jüngere Männer eine relativ hohe Herzinfarktmorbidität und -mortalität aufweisen. Dies prägt sich dem Bewusstsein als tragisches Ereignis stärker ein, als der Tod durch Herzinfarkt bei Frauen, welche zum Zeitpunkt der Erkrankung meist älter sind und häufig ihre soziale Rolle bereits weitgehend erfüllt haben.

Bei der Medikamentenverordnung zu wenig berücksichtigte biologische Merkmale oder soziale Einflüsse müssen identifiziert werden, um eine adäquate Versorgung von Männern und Frauen gewährleisten zu können.

3.2 Empfohlene Medikamente in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit

Aktuell sind Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien, Betarezeptorenblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems und Lipidsenker zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit empfohlen.

Nach derzeitigem Forschungsstand profitieren Frauen durch die Medikamenteneinnahme im Rahmen einer Sekundärprophylaxe bei bekannter koronarer Herzkrankheit in gleicher Weise wie Männer. Dies ist einer speziellen Leitlinie zur Prävention der koronaren Herz-

krankheit bei Frauen [37] zu entnehmen. Hier werden nur an Frauen erhobene Forschungsergebnisse berücksichtigt. Die Empfehlungen, welche daraus hinsichtlich der medikamentösen Sekundärprophylaxe abgeleitet werden, decken sich im wesentlichen mit den Empfehlungen der allgemeinen Leitlinien des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association(AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) [2 , 4, 5, 29, 30, 40]. Bei Frauen sollte die Therapie mit Lipidsenkern jedoch bereits ab einem HDL-Cholesterinspiegel von unter 50 mg/dl initiiert werden, während dies allgemein erst ab einem HDL-Cholesterinspiegel von unter 45mg/dl (ESC) bzw.40 mg/dl (ACC/AHA) empfohlen wird.

Zur Beurteilung der in den Leitlinien publizierten Empfehlungen werden verschiedene Stufen der Evidenz unterschieden:

Level of Evidence A: Mehrere randomisierte klinische Studien oder Metaanalyse

Level of Evidence B: Eine randomisierte klinische Studie oder mehrere nicht randomisierte Studien

Level of Evidence C: Expertenkonsensus und/oder kleinere Studien

3.2.1 Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien

Nach Myokardinfarkt sollten alle Patienten täglich Acetylsalicylsäure einnehmen (Level of Evidence: A). Der Vorteil, welcher durch die Vorbeugung weiterer koronarer Ischämien durch Thrombenbildung entsteht, überwiegt den Nachteil der gesteigerten Gefahr ernsthafter Blutungen beispielsweise des Gastrointestinaltraktes.

Falls eine Allergie gegen Acetylsalicylsäure besteht, kann die Verordnung von Clopidogrel oder Ticlopedin (Level of Evidence: C), oder aber die Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit mit Vitamin-K-Antagonisten erwogen werden (Level of Evidence: C). Zu den Voraussetzungen für letztgenanntes gehört, dass der Patient nicht älter als 75 Jahre ist, ein geringes Risiko für Blutungen hat und eine gewissenhafte Kontrolle der Gerinnungsparameter gewährleistet ist.

3.2.2 Betarezeptorenblocker

Alle Patienten - Männer wie Frauen - sollen nach Myokardinfarkt mit Betarezeptorenblockern therapiert werden (Level of Evidence: A). Auch für Patienten mit geringem Risiko, d.h. mit normaler oder nahezu normaler Ventrikelfunktion, erfolgreicher Reperfusion und ohne nennenswerte ventrikuläre Arrhythmien, scheint die Verordnung von Betarezeptorenblockern sinnvoll zu sein. Die Behandlung sollte innerhalb der ersten Tage nach dem Ereignis begonnen und unbegrenzt fortgesetzt werden.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind pulmonale Obstruktion, Bradykardie, AV-Block, Verschlechterung der peripheren Durchblutungssituation, Impotenz und Maskierung von hypoglykämischen Zuständen. Kontraindikationen sind dementsprechend bronchospastische Lungenkrankheiten, symptomatische Hypotonie oder Bradykardie, höhergradiger AV-Block und schwere Herzinsuffizienz. Als relative Kontraindikationen gelten Diabetes mellitus und die periphere arterielle Verschlusskrankheit.

3.2.3 Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems

(Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten)

Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit profitieren von einer Langzeitmedikation mit ACE-Hemmern (Level of Evidence: A), ungeachtet dessen, ob zusätzlich eine Herzinsuffizienz vorliegt. Vor allem bei Diabetikern spielt der gefäßprotektive Effekt eine wichtige Rolle.

Absolute Kontraindikationen sind angioneurotisches Ödem oder beidseitige Nierenarterienstenose. Leichte Niereninsuffizienz, geringe Hyperkaliämie oder niedriger Blutdruck sind keine Kontraindikationen für die Behandlung mit ACE-Hemmern. Hier sollte die Therapie jedoch mit sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion einhergehen. Das Risiko eines Funktionsverlusts der Nieren, einer Hyperkaliämie oder eines starken Blutdruckabfalls steigt mit höheren Dosen, mit zunehmendem Patientenalter, bei Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz bzw. Niereninsuffizienz, Hyponatriämie, oder gleichzeitiger Diuretikaverordnung. Bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie sollten keine ACE-Hemmer verordnet werden.

Als unangenehme Nebenwirkung tritt in bis zu 10 % der Fälle ein trockener Husten auf.

Falls die Verordnung eines ACE-Hemmers wegen Unverträglichkeit nicht möglich ist und klinische oder radiologische Zeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen, wird zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt die Verschreibung eines Angiotensin-II-Antagonisten (Valsartan, Candesartan) befürwortet (Level of Evidence: B).

3.2.4 Lipidsenker

In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und des American College of Cardiology/ der American Heart Association (ACC/AHA) gelten unterschiedliche Schwellenwerte für die Empfehlung zur medikamentösen Therapie. Die Therapie mit Cholesterinesterasehemmern (Statinen) sollte auf jeden Fall bei allen Patienten mit LDL-Cholesterinwerten über 115 mg/dl (ESC) bzw. 100 mg/dl (ACC/AHA) durchgeführt werden (Level of Evidence: A). Eine Verordnung erscheint auch bei Gesamtcholesterinwerten von über 190 mg/dl sinnvoll (Level of Evidence: A). Fraglich bleibt, ob die generelle Verord-

nung von Statinen für alle Patienten nach Myokardinfarkt - unabhängig von der Höhe der Laborwerte - sinnvoll ist (Level of Evidence: B). Falls der HDL-Cholesterinwert unter 45 mg/dl (ESC) bzw. 40 mg/dl (ACC/AHA) liegt und eine Hypertriglyzeridämie von über 200 mg/dl besteht, wird die Verschreibung von Niacin oder Fibraten empfohlen (Level of Evidence: A). In der frauenspezifischen Leitlinie wird die Niacin- oder Fibratverordnung bereits ab einem HDL-Cholesterinspiegel von unter 50 mg/dl empfohlen.

Als Nebenwirkungen zeigen sich gelegentlich gastrointestinale Beschwerden, Beeinträchtigung der Leber- und Pankreasfunktion, allergische Reaktionen, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, Blutbildveränderungen, Impotenz, periphere Neuropathien, psychische Beeinträchtigungen sowie schmerzhafte und entzündliche Affektionen der Muskulatur. Als seltene, schwere Nebenwirkung der Statine wurde eine mitunter tödlich verlaufende Rhabdomyolyse beobachtet. Aus diesem Grund wurde z.B. Cerivastatin vom Markt genommen.

3.3 Empirische Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden

Ungleichheit in Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit bei Männern und Frauen wird Ende der achtziger Jahre erstmals thematisiert. Vor diesem Hintergrund wurden seither mehrere Untersuchungen publiziert. Einigen davon sind konkrete Aussagen zu Medikamentenverordnungen im Rahmen der Sekundärprophylaxe zu entnehmen.

Im Folgenden sollen Ergebnisse relevanter Studien sortiert nach Ländern vorgestellt werden. In der Literatur findet sich leider keine einheitliche Gruppierung von Medikamenten der Sekundärprophylaxe, was den Vergleich der Forschungsergebnisse erschwert.

Deutschland

Bei der Sekundäranalyse von Daten der Gemünder Ersatzkasse schlossen G. Glaeske und K. Jahnsen auf eine Unterversorgung von Frauen in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit [14]. Bei 1816 Männern und 483 Frauen mit Entlassungsdiagnose Myokardinfarkt im Zeitraum von Januar 2001 bis Juni 2002 wurde untersucht, ob anschließend eine Dauerverordnung von Thrombocytenaggregationshemmern, Betarezeptorenblockern, Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems oder CSE-Hemmern erfolgt ist. Eine Dauerverordnung wurde angenommen, wenn mehr als 90 DDD des Medikamentes in den ersten sechs Monaten nach dem stationären Aufenthalt verordnet worden sind. Die Ergebnisse wurden in geschlechtsbezogenen Prozentzahlen, getrennt nach Altersgruppen, dargestellt. 42,46% der Männer und 33,95% der Frauen erhielten Thrombocytenaggregationshemmer, 24,01% der Männer und 19,25% der Frauen Betarezeptorenblo-

cker, 32,05% der Männer und 31,26% der Frauen Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems und 41,63% der Männer und 27,95% der Frauen CSE-Hemmer in Dauerverordnung

Bei der Einnahme von Thrombocytenaggregationshemmern zeigte sich der geringste Unterschied in der Altersgruppe der 60-69 Jährigen (Männer: 43,37%, n=219; Frauen: 41,46%, n=51) bei 80-90 Jährigen zeigte sich dagegen eine deutliche Differenz (Männer: 44,12%, n=45; Frauen: 29,41%, n=20).

Betarezeptorenblocker wurden nach dieser Untersuchung nur gering seltener bei Frauen angewendet. Ein altersspezifischer Trend, in dem Sinne, dass jüngere Frauen weniger Verordnungen als gleichaltrige Männer erhielten, ist nicht erkennbar. Gleiches gilt für die Verordnung von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems.

CSE-Hemmer bekamen besonders jüngere Frauen auffallend seltener verordnet. In der Gruppe der 40-49 Jährigen bekamen 48,76% der Männer (n=157) und 26,67% der Frauen (n=12) CSE-Hemmer in Dauerverordnung, bei den 60-69 Jährigen 46,43% der Männer (n=235) und 40,65% der Frauen (n=50).

Leider findet sich in dieser Publikation ausschließlich deskriptive Statistik ohne Stellungnahme zur Signifikanz der gefundenen Unterschiede. Auch lässt der Ansatz keine genauere Betrachtung der Begleitumstände im Sinne einer multivariaten Analyse zu. Als Nachteil einer retrospektiven Auswertung von Krankenkassendaten gilt außerdem, dass die bei einer speziellen Kasse Versicherten keine für die Gesamtbevölkerung repräsentative Gruppe darstellen.

O. Mittag [35] beobachtete 310 Patienten (206 Männer, 104 Frauen) mit koronarem Erstereignis über einen Zeitraum von einem Jahr. Koronares Erstereignis bedeutete erster Herzinfarkt, aortocoronare Venenbypass-Operation (ACVB-Op) oder percutane, transluminale Coronarangioplastie (PTCA). Die zu drei verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Daten zur Pharmakotherapie zeigten keinen „statistisch oder klinisch bedeutsamen“ geschlechtsspezifischen Unterschied. Einer Graphik lässt sich entnehmen, dass Frauen bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus geringfügig (etwa 2-3 Prozentpunkte) weniger Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien, Betarezeptorenblocker und ACE-Hemmer verordnet bekamen und etwas häufiger lipidsenkende Medikamente. Ein Jahr nach stationärer Rehabilitation erhielten sie seltener (ca.5%) Lipidsenker und Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien, deutlich häufiger (ca.13%) ACE-Hemmer und etwa gleich häufig Betarezeptorenblocker. Verordnungshäufigkeiten bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik wurden nicht dargelegt. Da genauere Angaben über das Vorgehen bei der statistischen Auswertung fehlen, bleibt unklar, ob Alter

und andere wichtige Kovariaten wie etwa die höhere Hypertonie-Prävalenz bei weiblichen Studienteilnehmerinnen bei der Analyse berücksichtigt wurden.

USA

Anhand mehrerer zeitlich versetzter Querschnittsuntersuchungen an Myokardinfarktpatienten zwischen 1975 und 1990 konnten R. Pagley et al. [39] zeitliche Trends bei geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Medikamentenverordnung beschreiben. Das Projekt umfasst insgesamt Daten von 3361 Männern und 2119 Frauen mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt.

Zusammengenommen erhielten Frauen in dieser Untersuchung höchstsignifikant ($p < 0,001$) seltener Betarezeptorenblocker, Thrombocytenaggregationshemmer und Nitrate, dagegen höchstsignifikant häufiger Diuretika (Chi-Quadrat-Test). Nach multivariater Analyse unter Berücksichtigung demographischer, anamnestischer und klinischer Merkmale blieb der Unterschied für Thrombocytenaggregationshemmer ($OR = 0,82[0,63-0,98]$) und Diuretika ($OR = 1,25[1,13-1,35]$) signifikant. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen nahm im Laufe der Zeit ab. Einflüsse von Alter, Zeitpunkt der Untersuchung, Infarktlokalisierung, Infarkttyp, Komplikationen und Vorliegen von Angina pectoris, Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie wurden berücksichtigt.

G. Phillips et al. [41] überprüften Patientenakten von 500 Patienten, welche wegen Myokardinfarkt in einem der 12 beteiligten Universitätskliniken behandelt worden sind. Betrachtet wurden die Pharmakotherapie 72 Stunden nach dem koronaren Ereignis und die Entlassungsmedikation.

Frauen erhielten nach dieser Studie signifikant weniger Betarezeptorenblocker, sowohl in den ersten 72 Stunden nach dem koronaren Ereignis ($OR = 0,61[0,55-0,67]$) als auch bei Entlassung ($OR = 0,53[0,48-0,58]$). Diese Ergebnisse sind altersadjustiert. Andere Einflüsse fanden keine Berücksichtigung.

Irland

D. Williams et al. [53] untersuchten in einer Querschnittsstudie Routinedaten des für Irlands Osten zuständigen General Medical Service Scheme. Ausgewählt wurden 15 590 Patienten, 7751 Männer und 7839 Frauen, die zwischen September 1999 bis August 2000 mindestens eine Nitratverschreibung erhalten hatten. Aus der Nitratverschreibung wurde auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit geschlossen. Dann wurde überprüft, ob dementsprechend Medikamente zur Sekundärprophylaxe verordnet worden waren.

Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test ergab, dass Frauen höchstsignifikant seltener

Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer oder Aspirin verordnet bekamen. Die altersadjustierte Odds Ratio bestätigte diese Ergebnisse im Wesentlichen: Betarezeptorenblocker OR=0,84[0,79-0,89] ($p<0,001$), Aspirin OR=0,72 [0,67-0,78] ($p<0,001$), ACE-Hemmer OR=0,83[0,78-0,89] ($p<0,001$). Bei der Statinverschreibung relativiert sich das Ergebnis unter Einbeziehung des Alterseffektes. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede blieben auch bestehen, wenn ausschließlich Patienten mit Dauernitratmedikation - zwei Monate und mehr - betrachtet wurden.

Eine weitere interessante Beobachtung dieser Studie ist, dass Patientinnen mit Nitratverordnung einerseits signifikant häufiger als Männer mit Nitratverordnung (OR=1,71[1,59-1,85]) andererseits signifikant häufiger als Frauen der Kontrollpopulation (OR=1,2[1,16-1,23]) anxiolytische Benzodiazepine bekamen.

Als Hauptmangel der vorliegenden Untersuchung ist der Rückschluss von einer Nitratverschreibung auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit anzusehen. Es wurde argumentiert, dass der Arzt bei Nitratverordnung vom Vorliegen einer Angina pectoris und damit einer koronaren Herzkrankheit ausgehe und infolge dessen auch Medikamente zur Sekundärprophylaxe verordnen müsse. Nitrate werden aber auch bei ausgeprägter Herzinsuffizienz in Verbindung mit Digitalis, Diuretika oder ACE-Hemmern verordnet, außerdem bei pulmonalem Hypertonus, hypertoner Krise mit kardialer Dekompensation und bei Koronarspasmen (kathederinduziert oder bei Prinz-metal-Angina)

Großbritannien

In Großbritannien werteten J. Hippisley-Cox et al. [22] Patientendaten aus 18 Arztpraxen aus, um die Umsetzung der Sekundärprophylaxe bei koronarer Herzkrankheit zu überprüfen. 5891 Patienten, davon 2783 Frauen, mit bekannter ischämischer Herzkrankheit oder Nitratverschreibung wurden identifiziert.

Es zeigte sich, dass Frauen höchstsignifikant seltener Aspirin (Frauen 71%, Männer 76%; $p<0,0002$), Lipidsenker (Frauen 21%, Männer 31%; $p<0,0001$) und seltener Betarezeptorenblocker (Frauen 49%, Männer 51%; $p<0,14$) verordnet bekamen. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede blieben trotz Adjustierung für Alter, Zigarettenkonsum, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonus und Praxis, bei der der Patient registriert ist, bestehen. Bezüglich der Nitratverordnung gelten die oben erwähnten Limitierungen, jedoch änderte eine strengere Auswahl, bei der nur Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt oder zweitem Angina-Pectoris-Medikament aufgenommen wurden, nichts an den Ergebnissen.

K. Clarke et al. [7] untersuchten Daten des Nottingham Heart Attack Registers aus den Jahren 1989 und 1990. Für 1767 Patienten, davon 580 Frauen, wurde die Entlassungs-

medikamentation nach stationärer Behandlung wegen Myokardinfarkt überprüft.

Frauen erhielten signifikant seltener Betarezeptorenblocker ($p < 0,01$) und Aspirin ($p < 0,01$). Diese Ergebnisse wurden altersadjustiert. Andere Einflüsse fanden keine Berücksichtigung.

P. Wilkinson et al. [52] fanden etwa zur gleichen Zeit im Rahmen einer Beobachtungsstudie an 607 Männern und 216 Frauen vergleichbare Ergebnisse: Bei dieser Untersuchung erhielten Frauen bei Entlassung nach Myokardinfarkt höchstsignifikant seltener Betarezeptorenblocker (41,1% Männer, 23,3% Frauen; $p < 0,001$). Auch die Verordnung von Aspirin war hier bei Frauen seltener, ohne sich jedoch signifikant von der bei Männern zu unterscheiden (88,6% Männer, 84,3% Frauen; $p = 0,19$)

Diese Ergebnisse wurden weder altersadjustiert noch fanden andere Einflüsse Berücksichtigung.

Frankreich

P. Marques-Vidal et al. [33] griffen auf Daten des MONICA-Projektes [48] zurück, die zwischen 1986 und 1993 in Südwest-Frankreich an Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhoben worden waren. 1218 Patienten – 1064 Männer und 154 Frauen – mit Myokardinfarkt wurden in die Betrachtung eingeschlossen.

Bei der Entlassung nach stationärer Behandlung erhielten Frauen signifikant seltener Betarezeptorenblocker ($OR = 0,64 [0,41-0,98]$; $p < 0,05$), Antikoagulantien ($OR = 0,67 [0,45-0,99]$; $p < 0,05$) und Thrombocytenaggregationshemmer ($OR = 0,62 [0,40-0,96]$; $p < 0,05$) dagegen häufiger Diuretika ($OR = 1,54 [1,03-2,29]$; $p < 0,05$). Nach multivariater Analyse mit Adjustierung nach Alter, Erkrankungsjahr, Herzfrequenz, Blutdruck, Nikotinkonsum und bekannter koronarer Herzkrankheit in der Vorgeschichte fanden sich bei Antikoagulantien und Thrombocytenaggregationshemmern keine signifikanten Unterschiede mehr.

Schweden

Eine Querschnittstudie von Kahan et al. [24] an 760 Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte, dass Männer signifikant häufiger Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien ($OR = 1,82 [1,26-2,62]$ $p = 0,001$), Betarezeptorenblocker ($OR = 1,82 [1,29-2,50]$ $p < 0,001$) und ACE-Hemmer ($OR = 1,79 [1,10-2,96]$ $p = 0,021$) verordnet bekamen. Frauen erhielten dagegen signifikant häufiger Diuretika ($OR = 0,45 [0,26-0,76]$ $p = 0,003$). Die Einnahme von Lipidsenkern wurde häufiger bei Männern angegeben. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Das relative Risiko wurde hier jeweils für Männer relativ zum Risiko der Frauen angegeben. Die multivariate Analyse berücksichtigte Alter, Geschlecht und Behandlungsort (Krankenhaus oder Praxis) Außerdem wurde das Vorliegen einer

Herzinsuffizienz bei ACE-Hemmern und Diuretika miteinbezogen. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte fand sich bei anteilig mehr männlichen Studienteilnehmern, Angina pectoris dagegen bei weiblichen. Dieser Umstand blieb in der Auswertung unberücksichtigt

Durch eine Patientenbefragung erhoben P.Nilsson et al. [38] 3-6 Monate bzw. 12 Monate nach koronarem Erstereignis unter anderem Informationen zur medikamentösen Sekundärprophylaxe. 9137 Patienten beteiligten sich bei der ersten Umfrage und 4802 Patienten bei der nachfolgenden. Jeweils 25 % davon waren Frauen. Der Chi-Quadrat-Test ergab hier einzig bei der Verordnung von Lipidsenkern ein signifikantes Ergebnis, welches allerdings nur für die Gruppe der älteren Frauen zutrifft: Sie erhielten 3-6 Monate nach dem koronaren Ereignis höchstsignifikant mehr Medikamente aus dieser Substanzgruppe als Männer (Frauen: 83,5%, Männer: 76,4%, $p < 0,001$). Junge Frauen erhielten zu diesem Zeitpunkt deutlich weniger Betarezeptorenblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Betarezeptorenblocker $p = 0,14$, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems $p = 0,05$).

Eine multivariate Analyse, etwa um die höhere Hypertonie-Prävalenz bei weiblichen Studienteilnehmern berücksichtigen zu können, wurde nicht durchgeführt.

Zusammenfassung

Neun der elf Publikationen berichten, dass Frauen mindestens bei einer Medikamentengruppe signifikant weniger Verordnungen erhielten als Männer: In sieben Fällen bekamen Frauen seltener Betablocker, in sechs Fällen seltener Antithrombotika, und in je zwei Fällen seltener Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems und Lipidsenker. Demgegenüber fand sich nie eine signifikant niedrigere Verordnungshäufigkeit der zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit empfohlenen Medikamente bei Männern. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass Diuretika – wichtig in der Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz- in drei Studien signifikant häufiger bei Frauen verordnet wurden.

Der von Pagley et al.[39] beschriebene zeitliche Trend, dass Frauen zunehmend eine den männlichen Patienten ähnliche Pharmakotherapie bei bekannter koronarer Herzkrankheit erhalten, wird durch die Beobachtungen anderer Studien nicht bestätigt.

Die Unterschiede der Ergebnisse sind vermutlich einerseits auf regionale Eigenheiten zurückzuführen, andererseits sicher auch von den sehr verschiedenen Ansätzen und Methoden der einzelnen Untersuchungen beeinflusst. Häufig handelte es sich um Sekundärdatenanalysen, was heißt, dass die untersuchten Daten ursprünglich zu nicht wissenschaftlichen Zwecken erhoben wurden. Dieser Ansatz erlaubt keine Berücksichtigung von Einflüssen sozialer Faktoren oder diesbezüglich wichtiger Begleitkrankheiten im Sinne

einer multivariaten Analyse.

Angesichts der sich häufenden Hinweise auf eine geschlechtsspezifische Ungleichheit in der medikamentösen Behandlung der koronaren Herzkrankheit, ist die vorliegende prospektive, sorgfältige Untersuchung dieser Thematik im deutschen Sprachraum sinnvoll und notwendig, um eventuelle Defizite in der medikamentösen Versorgung von Patientinnen zu erkennen, diese zu beheben und damit deren Prognose günstig beeinflussen zu können.

Tab. 01: Empirische Studien im Überblick

Studien zur medikamentösen Behandlung bei koronarer Herzkrankheit: Geschlechtsspezifische Unterschiede

Nr. ¹	Erstautor (Jahr)	Land	Studienpopulation Patienten mit:	Teiln. gesamt	Anzahl Frauen	Antithrombotika	Betarezeptorenblocker	Hemmst. des R.-A.-Syst.	Lipidsenker	Diuretika
14	Glaeske G. (2003) ²	Deutschland	AMI	2299	483	w<m ³	0 ⁴	0	w<m	0
35	Mittag O. (2003)	Deutschland	AMI /PTCA /ACVB, < 75 Jahre	310	104	0	0	0	0	0
39	Pagley R. (1990)	USA	AMI	5420	2119	w<m p<0,05	w<m p<0,05	0	0	w>m p<0,05
41	Phillips G. (1996)	USA	AMI	500	145	0	w<m p<0,05	0	0	0
53	Williams D. (2000)	Irland	Nitratverordnung	15590	7839	w<m p<0,001	w<m p<0,001	w<m p<0,001	0	0
22	Hippisley-Cox J. (2001)	Großbritannien	KHK-Diagnose / Nitratverschreibung	5891	2783	w<m p<0,001	0	0	w<m p<0,001	0
7	Clarke K. (1994)	Großbritannien	AMI-verdächtige Symptome	1767	580	w<m p<0,01	w<m p<0,01	0	0	0
52	Wilkinson P. (1994)	Großbritannien	AMI	823	216	0	w<m p<0,001	0	0	0
33	Marques-Vidal P. (1993)	Frankreich	AMI	1218	154	w<m p<0,05	w<m p<0,05	0	0	w>m p<0,05
24	Kahan T. (2000)	Schweden	AMI /PTCA /ACVB, < 75 Jahre	760	225	w<m p<0,001	w<m p<0,001	w<m p<0,05	0	w>m p<0,01
38	Nilsson P. (2003)	Schweden	AMI /PTCA /ACVB	9137	2284	0	0	0	0	0

¹ Erstes Feld gibt die Nummer wieder, unter der die entsprechende Publikation im Literaturverzeichnis zu finden ist

² Hier ist der Veröffentlichung keine quantitative Aussage zu entnehmen und so können die Ergebnisse nur qualitativ wiedergegeben werden

³ w<m: Frauen erhielten seltener eine Verordnung; w>m: Frauen erhielten häufiger eine Verordnung

⁴ 0: Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verordnungshäufigkeit

4 Ziel und Fragestellung

Ziel dieser Untersuchung ist, ein differenziertes Bild der Medikamentenverordnung im Rahmen der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit bei Frauen im Vergleich zu Männern zu erhalten, um eine eventuelle Fehlversorgung, wie sie in der Literatur bereits mehrfach beschrieben wurde (Punkt 3.3), zu erkennen oder diese für die untersuchte Studienpopulation ausschließen zu können.

Zentrale Fragen:

1. *Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Gesamtzahl eingenommener Medikamente?*

Die Anzahl der gesamten pro Patient eingenommenen Medikamente, also auch all jener, welche ohne kardiovaskulären Hintergrund verordnet wurden, soll einen Eindruck über generelle geschlechtsspezifische Trends vermitteln.

2. *Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit spezifischer Medikamente?*

Anhand der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt spezifischer Medikamente, soll ein Überblick über grundlegende Unterschiede oder Übereinstimmungen auf diesem Gebiet bei Männern und Frauen gegeben werden.

3. *Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Verordnung der einzelnen in diesem Zusammenhang relevanten Arzneimittelgruppen?*

Die Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Arzneimittelgruppen (Thrombocytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, Betarezeptorenblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Lipidsenker, Diuretika, Koronarmittel, Antidiabetika) sollen zeigen, welche Substanzen im Einzelnen bei Männern und Frauen mit unterschiedlicher Häufigkeit verordnet worden sind.

4. *Wie verhalten sich die beobachteten Unterschiede und Übereinstimmungen bei Berücksichtigung möglicher Einflüsse von Alter, Vorliegen von Begleiterkrankungen und sozialer Faktoren?*

Den unterschiedlichen Merkmalen der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer, zum Beispiel dem höheren Durchschnittsalter der Frauen und deren höherer Komorbidität, muss Rechnung getragen werden, da diese ausschlaggebenden Einfluss auf die Medikamentenverordnung haben.

Jede Medikamentenverordnung ist ein individueller Vorgang, ein Ergebnis der Interaktion von Arzt und Patient mit Hinsicht auf erfassbare Krankheitssymptome des Patienten und das Wissen und die Erfahrung des Arztes, also ein sehr komplexer Vorgang mit vielfältigen Einflüssen, welche mittels wissenschaftlicher Instrumente nur teilweise erfassbar sind. Dank der umsichtigen Planung dieser Studie können die wichtigsten, offensichtlichen Einflüsse bei der Auswertung berücksichtigt werden und somit valide Aussagen über geschlechtsspezifische Unterschiede gemacht werden. Die Ursachen eines unterschiedlichen Verordnungsverhaltens gegenüber Männern und Frauen sollen diskutiert und ihre Berechtigung hinterfragt werden.

5 Material und Methode

5.1 Allgemeine Zielsetzungen der Studie zu “geschlechtsspezifischen Unterschieden in der kardiologischen Rehabilitation“, Höhenried (1999-2005)

Die hier analysierten Daten wurden im Rahmen des Projektes „Geschlechtsspezifische, biomedizinische und psychosoziale Einflüsse auf den langfristigen Erfolg von Reha-Maßnahmen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit“ des rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbunds Bayern (RFB) erhoben. Die Projektleitung obliegt Frau Priv.-Doz. Dr. Ursula Härtel, Humanwissenschaftliches Zentrum der Ludwig-Maximilian-Universität, München, in Kooperation mit Herrn Dr. med. Jürgen Gehring und Prof. Dr. med. Gernot Klein der Klinik Höhenried gGmbH, Bernried am Starnberger See [20].

Das Projekt umfasst eine nicht-interventionelle Kohortenstudie zur Untersuchung des Einflusses von geschlechtsspezifisch unterschiedlich wirkenden psychischen, medizinischen, sozialen und verhaltensbedingten Faktoren auf den Erfolg der Rehabilitation gemessen an Reinfarktrisiko, Rückkehr in den Beruf, Reintegration in das Alltagsleben, subjektive und objektive Gesundheit und Veränderungen der klassischen koronaren Risikofaktoren sowie Veränderungen im Gesundheitsverhalten.

Aufbauend auf die so gewonnenen Erkenntnisse folgt eine auf Frauen beschränkte Interventionsstudie, in der die kurz- und langfristige Wirksamkeit spezifisch für Frauen entwickelter therapeutischer Maßnahmen evaluiert werden, die bereits während der stationären Anschlussheilbehandlung beginnen und im Rahmen eines intensivierten Nachsorgeprogramms fortgesetzt werden.

5.2 Studiendesign

In den LVA-Kliniken Höhenried und Bad Wörishofen und der Privatklinik Lauterbacher Mühle konnten 1999/2000 insgesamt 510 Patienten (309 Männer, 201 Frauen) rekrutiert werden. Eingangsvoraussetzungen waren, dass die Teilnehmer zur Anschlussheilbehandlung nach erstem Myokardinfarkt oder erstem angiographisch gesicherten akuten koronaren Ereignis kamen und das 75. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten.

Im Sinne einer prospektiven Follow-up-Studie fanden Datenerhebungen zu drei verschiedenen Zeitpunkten, zu Beginn und am Ende der drei- bis vierwöchigen Anschlussheilbehandlung, sowie 1,5 Jahre danach, statt. Eine weitere Nachbeobachtung fand drei Jahre später statt, konnte in dieser Auswertung jedoch nicht mehr berücksichtigt werden. Neben der Registrierung der grundlegenden demographischen, anamnestischen und klinischen Merkmale wurden mittels standardisierter Interviews und Fragebögen Daten zu Therapie

und Verlauf erhoben.

Angaben über verordnete Medikamente wurden zu Beginn der Anschlussheilbehandlung den Überweisungsunterlagen des Akutkrankenhauses und zum Ende den Patientenakten der Rehabilitationsklinik entnommen. Beim Follow-up nach 1,5 Jahren waren die Patienten gebeten, sämtliche während der vorangehenden Woche eingenommenen Arzneimittel auf einem speziellen Fragebogen zu dokumentieren. Die Ärzte der Rehabilitationskliniken wurden in regelmäßig stattfindenden Informationsveranstaltungen über Form, Inhalt und Ziel der Studie aufgeklärt.

5.2.1 Untersuchungsinstrumente

Die Durchführung der Datenerhebung geschah mittels verschiedener standardisierter Fragebögen und persönlicher oder telephonischer standardisierter Interviews. Im folgenden Überblick sind die angewandten Erhebungsinstrumente einschließlich der jeweiligen Variablen aufgelistet.

Übersicht Untersuchungsinstrumente:

A) Standardisierter Erhebungsbogen zur Erfassung von medizinischen Befunden aus dem Akutkrankenhaus (auf der Basis von Überweisungsunterlagen)

- Datum des Infarkts, Aufnahme-, Verlegungs- und Entlassungsdatum
- Kardiologische Überweisungsdiagnose (nach ICD 10 kodiert)
- Durchgeführte kardiologische Untersuchungen und Operationen
- Befund der Koronarangiographie (vor und nach PTCA/Stent)
- Medikation bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus

B) Standardisierter Erhebungsbogen zur Erfassung von medizinischen Befunden zu Beginn der Anschlussheilbehandlung (in der Rehabilitationsklinik)

- Blutdruck (2x gemessen), Herzfrequenz, Körpergröße und Gewicht
- EKG-Befund (Infarktlokalisierung, Rhythmusstörungen)
- Klinischer Befund (Herzinsuffizienz, Angina pectoris)
- Ergometriebefund (Herzfrequenz, systol. und diastol. Blutdruck, Abbruchgründe, ST-Streckensenkung unter Belastung)
- Echokardiographiebefund
- Laborbefunde

C) Standardisiertes Patienteninterview zu Beginn der Anschlussheilbehandlung (innerhalb von fünf Tagen nach Aufnahme)

- Soziodemographie und familiärer Hintergrund
- Ausbildung, Erwerbstätigkeit, berufliche Position, Versicherungsstatus
- Fragen zum akuten koronaren Ereignis und weiteren Erkrankungen
- Gesundheitsverhalten vor dem Infarkt (Rauchen, Ernährung, Alkoholkonsum, Sport)
- Psychosoziale Belastung vor dem Infarkt
- Spezielle Fragen für Frauen (zu Einnahme von Hormonpräparaten)

D) Fragebogen zum Selbstauffüllen für Patienten zu Beginn der Anschlussheilbehandlung (innerhalb von fünf Tagen nach Aufnahme)

- Gesundheitliche Lebensqualität (SF12) und subjektive Beschwerden (v. Zers-

sen- Beschwerdeliste)

- Soziales Netzwerk/ Social Support (Alameda County Study)
- Einstellungen zur Gesundheit ("health locus of control")
- Typ-A/ Hostility (MMPI-2 Scale)
- Angst und Depression (Hospital-Anxiety and Depression Scale, HADS-D)

E) Fragebogen zum Selbstauffüllen für Patienten am Ende der Anschlussheilbehandlung

- Aktuelles gesundheitliches Befinden
- Häufigkeit der Teilnahme und Zufriedenheit mit den Rehabilitationsmaßnahmen (orientiert an IHRES-2, Gerdes und Jäckel)
- Soziale Kontakte zu anderen Patienten (eigene Skala)
- Angst und Depression (Hospital-Anxiety and Depression Scale, HADS-D)

F) Standardisierter Erhebungsbogen zur Erfassung von medizinischen Befunden und ärztlichen Empfehlungen am Ende der Anschlussheilbehandlung

- Blutdruck(2x gemessen), Herzfrequenz, Körpergröße und Gewicht
- Klinischer Befund (Herzinsuffizienz, Angina pectoris)
- Ergometriebefund (Herzfrequenz, systol. und diastol. Blutdruck, Abbruchgründe, ST-Streckensenkung unter Belastung)
- Laborbefunde
- Kardiovaskuläre Ereignisse während der Anschlussheilbehandlung und Begleiterkrankungen, welche die Rehabilitationsfähigkeit beeinträchtigen
- Entlassungsmedikation
- Vorschläge für nachfolgende Maßnahmen

G) Kurzfragebogen für Verweigerer der Studie

- Enthält Diagnose, Alter, Geschlecht, Beruf und Verweigerungsgründe

H) Standardisiertes telephonisches Patienteninterview 1,5 Jahre nach der Anschlussheilbehandlung

- Familiärer Hintergrund, Lebensveränderungen und berufliche Situation nach dem Infarkt

- Subjektive gesundheitliche Veränderungen
- Klassische Risikofaktoren
- Häufigkeit von Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten
- Rezidive und invasive Eingriffe nach der Anschlussheilbehandlung
- Teilnahme an ambulanten Herzgruppen und Gesundheitsverhalten nach der Anschlussheilbehandlung

I) Fragebogen zum Selbstauffüllen für Patienten 1,5 Jahre nach der Anschlussheilbehandlung

- Gesundheitliche Lebensqualität (SF12) und subjektive Beschwerden (v. Zerssen- Beschwerdeliste)
- Subjektive Veränderungen der Lebensqualität
- Angst und Depression (Hospital-Anxiety and Depression Scale, HADS-D)
- Soziales Netzwerk/ Social Support (Alameda County Study)
- Belastungen im Beruf und im Haushalt
- Spezieller Fragebogen zur Medikamenteneinnahme

(Die Patienten sind hier aufgefordert, sämtliche während der letzten 7 Tage eingenommenen Medikamente aufzulisten, ausdrücklich auch jene, welche nicht vom Arzt verschrieben wurden, wie z.B. Vitamintabletten.)

5.2.2 Qualitätssicherung

Die Untersuchung wurde von qualifiziertem Personal (medizinische Dokumentationsassistentin, Ärztin) unter Berücksichtigung von gängigen Qualitätsstandards durchgeführt (Manual of Operations, Kurzfragebogen für Studienverweigerer, sofortige Rücksprache bei Unklarheiten von medizinischen Befunden, Plausibilitätsprüfung vor und während der Dateneingabe, Doppeleingabe der Daten, etc.)

5.3 Beschreibung der Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich aus 309 Männern und 201 Frauen zusammen. Bei 12 Frauen und 24 Männern konnten beim Follow-up nach eineinhalb Jahren keine Daten erhoben werden. Erfasst wurden nur Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten koronaren Ereignisses, d.h. bei Erstinfarkt oder erstem angiographisch gesicherten akuten koronaren Ereignis, nicht älter als 75 Jahre waren. Teilnehmende Männer sind im Mittel 56 Jahre alt, Frauen 61 Jahre.

Hinsichtlich der soziodemographischen Merkmale (Tab.:2) fanden sich die größten Unterschiede zwischen Männern und Frauen beim Familienstand und den beruflichen Merkmalen. Zum Zeitpunkt des Infarktes waren bereits 26% der Frauen, aber nur 3% der Männer verwitwet und 28% der Frauen lebten allein in ihrem Haushalt gegenüber 16% der Männer. Auffallend war, dass 55% der Frauen in dieser Studienpopulation keine berufliche Ausbildung hatten, was nur auf 12% der Männer zutraf, während die Unterschiede in der schulischen Ausbildung (abgesehen von der Häufigkeit des Hochschulabschlusses) nicht so gravierend waren. Der höchste Schulabschluss von fast drei Viertel der Männer und Frauen war der Volks-/Hauptschulabschluss.

Deutliche Unterschiede fanden sich bei den Begleiterkrankungen (Komorbiditäten). Anhand einer Liste wurde vom Patienten erfragt, welche Erkrankungen bereits im Vorfeld des koronaren Erstereignisses bekannt waren und behandelt wurden. Wie aufgrund epidemiologischer Erkenntnisse zu erwarten war, wiesen Frauen vor ihrem Infarkt signifikant häufiger als Männer den bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor Hypertonie auf, allerdings unerwartet seltener (nicht signifikant) einen Diabetes mellitus. Frauen gaben außerdem signifikant häufiger das Vorliegen von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Nierenerkrankungen, Gallenblasenentzündungen/Gallensteinen, Schilddrüsenerkrankungen, Varizen, Osteoporose und Allergien an. Insgesamt 70% der Frauen gegenüber nur 46% der Männer waren zum Zeitpunkt des Infarktes durch mindestens drei weitere chronische Krankheiten belastet.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der während der Rehabilitationsbehandlung erhobenen Mess- und Laborwerte sowie der klinischen Diagnosen werden unter Punkt 6.4 besprochen.

Tab. 02: Soziodemographische Merkmale der Studienpopulation zum Zeitpunkt des Infarktes

	Männer	Frauen
Anzahl Patienten	N=309	N=201
Alter		
Mittelwert	56 Jahre	61 Jahre
Standardabweichung	(+/- 6,0 Jahre)	(+/- 6,9 Jahre)
Familienstand		
Ledig	8%	4%
Verheiratet	77%	61%
Geschieden	12%	10%
Verwitwet	3%	26%
Allein lebend	16%	28%
Schulabschluss		
Volks-/Hauptschule	71%	77%
Mittlere Reife/Realschule	11%	14%
Hochschul-/Fachhochschulreife	16%	6%
Anderer oder kein Abschluss	2%	3%
Berufliche Ausbildung		
Keine oder Anlernzeit ohne Lehre	12%	55%
Lehre mit Abschlussprüfung	55%	32%
Berufsfachschule/Meister/Technikerschule	12%	6%
Fachhochschule-/Ingenieurschulabschluss	6%	2%
Hochschul-/Universitätsabschluss	11%	2%
Anderer beruflicher Abschluss	4%	4%
Erwerbstätigkeit		
Erwerbslos (incl. Rentner, Arbeitslose)	27%	69%
Vollzeiterwerbstätig	70%	16%
Teilzeiterwerbstätig	2%	14%
Arbeitslos	18%	8%

Tab. 03.: Altersstandardisierte Prävalenz chronischer Krankheiten in den 12 Monaten vor dem koronaren Erstereignis (Selbstangaben der Patienten)

	Männer N=309	Frauen N=201
Hoher Blutdruck	40%	58% *
Erhöhte Blutfette	43%	47%
Diabetes mellitus	20%	16%
Herzschwäche, Herzinsuffizienz	5%	13% *
Angina pectoris	15%	23% *
Krampfadern	16%	36% *
Thrombose	1%	3%
Durchblutungsstörungen (Beine)	11%	9%
Rheuma/Polyarthritis	10%	11%
Arthrose Hüfte/Knie	30%	32%
Bandscheiben-/Wirbelsäulenschaden	39%	44%
Osteoporose	2%	8% *
Schilddrüsenerkrankung	9%	22% *
Magen-Darm-Geschwür/Gastritis	11%	13%
Gallenblasenentzündung, Gallensteine	2%	10% *
Lebererkrankungen	4%	4%
Nierenerkrankungen	2%	6% *
Urologische Erkrankungen	13%	9%
Allergien	10%	19% *
Krebserkrankungen	2%	3%
Mehr als drei chronische Krankheiten	46%	70% *

* p < 0,05

5.4 Ziel- und Einflussvariablen der vorliegenden Analyse

Zu allen drei Zeitpunkten wurden auf den Erhebungsbögen Handelsname und Dosierung sämtlicher pro Patient eingenommener Arzneimittel dokumentiert. Dabei wurde nicht differenziert, ob sie einen Bezug zur koronaren Herzkrankheit haben oder gegen andere Beschwerden eingesetzt werden. Durch Summieren der einzelnen Präparate pro Patient wurde die Variable „Gesamtzahl pro Patient verordneter Medikamente“ gebildet. Sämtliche dokumentierten Medikamente wurden durchkodiert und der jeweiligen Substanzgruppe zugeordnet. Auf diese Weise konnte für jede der Gruppen eine Variable gebildet werden, welche besagt, ob der jeweilige Patient das entsprechende Präparat einnimmt oder nicht. Auf diesen Variablen basiert die Berechnung der Anzahl an Medikamenten, welche dem einzelnen Patienten zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit verordnet worden ist. Eine Dokumentation dieses Vorgehens findet sich im Anhang.

Wie bereits erwähnt, ist eine Vielzahl an Einflüssen auf die Medikamentenverordnung denkbar. Das umfangreiche, im Rahmen der Studie gesammelte Datenmaterial, bietet die Möglichkeit, wichtige Aspekte in die Analysen mit einzubeziehen.

Im Folgenden werden die einzelnen Variablen, welche zur Berechnung herangezogen wurden, vorgestellt:

Tab. 04: Variablen im Überblick

<p>Abhängige Variablen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl aller pro Patient verordneten Medikamente • Anzahl der speziell zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt empfohlenen Medikamente pro Patient • Verordnung von: <ul style="list-style-type: none"> - Thrombocytenaggregationshemmern/Antikoagulantien - Betarezeptorenblockern - Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems - Lipidsenkern - Diuretika - Nitraten und Molsidomin - Antidiabetika
<p>Unabhängige Variable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht
<p>Kovariablen / Confounder</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Schulbildung • Versicherungsstatus • Vorliegen von Begleitdiagnosen: arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Varizen

5.4.1 Abhängige Variablen

Als abhängige Zielvariablen werden hier die Gesamtzahl der pro Patient verordneten Medikamente, die Zahl der speziell zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt pro Patient verordneten Medikamente und das Vorliegen einer Verordnung der einzelnen Medikamentengruppen zu allen drei Erhebungszeitpunkten analysiert.

Aus den Wirkprofilen der einzelnen Substanzen, den Empfehlungen der Leitlinien (Punkt 3.2) und praktischen Gründen ist die Zusammenfassung folgender Substanzen zu Gruppen sinnvoll:

Tab. 05: Zusammenfassung der Medikamente in Gruppen

Substanzgruppen	Substanzen
Thrombocytenaggregationshemmer und Antikoagulantien	Acetylsalicylsäure (Aspirin) Clopidogrel Tiklopidin Cumarin-Derivate (Marcumar) Heparin
Betarezeptorenblocker	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Andere selektive und nicht selektive β -Rezeptorenblocker
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	ACE-Hemmer Angiotensin-II-Antagonisten
Lipidsenker	Cholesterolsynthese-Enzym-Hemmer Clofibrinsäure-Derivate u. Strukturanaloga
Diuretika	Thiazide Schleifendiuretika Kaliumsparende Diuretika Andere Diuretika
Koronarmittel	Nitrate Molsidomin
Antidiabetika	Orale Antidiabetika Insuline und Insulin-Analoga

Die in älteren Studien aufgeführten Calciumantagonisten (Nifedipin etc.) sind nicht mehr zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt empfohlen und sollen nur noch bei klarer Indikation verordnet werden [4]. Erwartungsgemäß finden sich daher auch nur wenige Verordnungen dieser Präparate.

Hauptaugenmerk der Untersuchung liegt auf den ausdrücklich zur Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt empfohlenen Medikamenten (Thrombocytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, Betarezeptorenblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Lipidsenker).

Bei Kombinationspräparaten wird die Einnahme beider Wirkstoffe einzeln notiert (Beispiel Arelix ACE : Einnahme von Diuretika; Einnahme von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems). Bei der Gesamtzahl eingenommener Medikamente pro Patient zählen diese Präparate einfach, bei der Anzahl der für die Sekundärprophylaxe spezifischen Medikamente pro Patient zählen sie für jeden enthaltenen Wirkstoff.

5.4.2 Kovariablen und Confounder

Da in dieser Untersuchung angenommen wird, dass neben dem Alter der Patienten auch Schulbildung und Versicherungsstatus eine Bedeutung für die Medikamentenverordnung haben, werden diese bei der multivariaten Analyse berücksichtigt.

Wichtigster Einflussfaktor auf die Verordnung der hier untersuchten Medikamente ist jedoch das Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Indikationen bzw. Kontraindikationen:

- Herzinsuffizienz
- Angina Pectoris
- Arterielle Hypertonie
- Dyslipidämie
- Diabetes mellitus
- Nierenerkrankung
- Lebererkrankungen
- Varizen
- Periphere Verschlusskrankheit

Die Prävalenz dieser Begleiterkrankungen in der Studienpopulation, abgeleitet aus den jeweiligen diagnostischen Kriterien, wird im Ergebnisteil (Punkt 6.4) dargestellt.

5.5 Statistische Methoden

Unter Verwendung von SPSS (Version 12.0.1) kommen je nach Datenniveau und Fragestellung geeignete Tests zur Anwendung. Mittels univariater Varianzanalyse wurden die altersadjustierten Häufigkeiten der einzelnen Merkmale ermittelt. Durch die Berechnung der faktorenadjustierten Odds Ratio (multivariate logistische Regression) kann der geschlechtsspezifische Unterschied unter Einbeziehung von Kovariaten- und Confounder-Einfluss quantifiziert werden. Als Signifikanzniveau wurde wie allgemein üblich festgelegt: $p > 0,05$ (nicht signifikant), $p < 0,05$ (signifikant), $p < 0,01$ (hochsignifikant) und $p < 0,001$ (höchstsignifikant).

Chi-Quadrat-Test

Um die Abhängigkeit zu prüfen zwischen einer dichotomen abhängigen und einer dichotomen unabhängigen Variablen, z.B. zwischen „Einnahme von Betarezeptorenblockern“ und „Geschlecht“, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Dabei wurden zum einen die gesamte Studienpopulation betrachtet und zum anderen zwei Altersgruppen, wobei die Grenze zwischen jüngeren und älteren Studienteilnehmern bei 60 Jahren gezogen wurde.

Mediantest

Um die Abhängigkeit einer metrischen abhängigen Variablen von einer dichotomen unabhängigen Variablen zu überprüfen - hier die „Anzahl der Verordneten Medikamente“ von „Geschlecht“ - wurde der Mediantest eingesetzt. Der t-Test für unabhängige Stichproben kommt hier wegen fehlender Normalverteilung nicht in Frage.

Altersadjustierte Häufigkeiten

Um die Häufigkeiten der Verordnungen oder auch der Komorbiditäten vergleichen zu können, muss eine Altersadjustierung vorgenommen werden. Weibliche Teilnehmer zeigten sonst schon allein durch ihr höheres Durchschnittsalter andere Merkmale wie die männlichen. Erreicht wird dies durch eine univariate Varianzanalyse mit der Variablen „Geschlecht“ als festem Faktor und der Variablen „Alter“ als Kovariable

Faktorenadjustierte Odds Ratio

Um den Unterschied in der Medikamentenverordnung an Frauen und Männern quantifizieren zu können, wird das relative Risiko berechnet. Dieses Verfahren wurde ursprünglich entwickelt, um das Risiko von Merkmalsträgern – z.B. Hypertonikern – relativ zu merkmalsfreien Personen auszudrücken, dass ein bestimmtes Ereignis – z.B. Myocardinfarkt – eintritt. In dieser Untersuchung kann dementsprechend das Risiko von Frauen relativ zu Männern, ein bestimmtes Medikament verordnet zu bekommen, angegeben werden. Die

Berechnung erfolgt über die binär logistische Regression und erlaubt die Berücksichtigung von Einflüssen anderer Variablen, indem sie als Kovariaten in die Analyse einbezogen werden. Erst durch diese Operation ist es möglich, zu überprüfen, ob die gefundenen Unterschiede tatsächlich durch das Geschlecht bedingt sind, oder vielmehr durch andere Ursachen, welche aufgrund einer ungleichen Verteilung auf Männer und Frauen einen geschlechtsspezifischen Unterschied nur vortäuschen.

6 Ergebnisse

Der Betrachtung der Gesamtzahl pro Patient verordneter Medikamente und der Auswertung der Anzahl für die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt spezifischer Verordnungen folgt die Analyse der Verordnungshäufigkeiten der Substanzgruppen im Einzelnen.

6.1 Altersadjustierte Gesamtzahl verordneter Medikamente

Betrachtet wird hier die Zahl aller, pro Patient verordneten Medikamente, ungeachtet dessen, ob sie einen Bezug zur koronaren Herzkrankheit aufweisen. Neben Analgetika, Psychopharmaka, Urologika, Hormonpräparaten, Schilddrüsentherapeutika etc. werden hier auch Mineralstoffsublimente und Nahrungsergänzungspräparate subsumiert.

Im Mittel bekommen Patienten nach akutem kardiovaskulären Ereignis zwischen fünf und sechs verschiedene Medikamente verordnet. Die Zahl ist nach Entlassung aus dem Akutkrankenhaus höher als bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik. Beim Follow-up werden von den Patienten deutlich mehr Medikamente angegeben als dies während der Rehabilitation durch die behandelnden Ärzte geschieht. Die Zahl variiert hier stärker als dies bei den ersten beiden Erhebungen der Fall ist. Während von einigen Patienten bis zu dreizehn verschiedene Präparate angegeben werden, nennen andere nur sehr wenige oder gar keine.

Frauen und Männer erhalten nach Entlassung aus dem Akutkrankenhaus etwa gleich viele Medikamente verordnet. Bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik entfallen auf Frauen geringfügig mehr Verordnungen. Frauen geben nach eineinhalb Jahren mehr einzunehmende Medikamente an. Dieser Unterschied ist unter Berücksichtigung des Alters-effektes hochsignifikant ($p=0,003$). Bei der Bewertung dieser Zahlen ist unbedingt zu beachten, dass Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsmethode keine direkte Vergleichbarkeit zwischen Follow-up und den vorangehenden beiden Erhebungszeitpunkten besteht. Während bei letzt genannten medizinisches Personal jeweils nur die verordnungspflichtigen Substanzen notierten, wurden beim Follow-up auch nichtverschreibungspflichtige Präparate miterfasst. Außerdem erfolgten die Angaben hier durch den Patienten selbst und sind somit auch von dessen individueller Sorgfältigkeit abhängig.

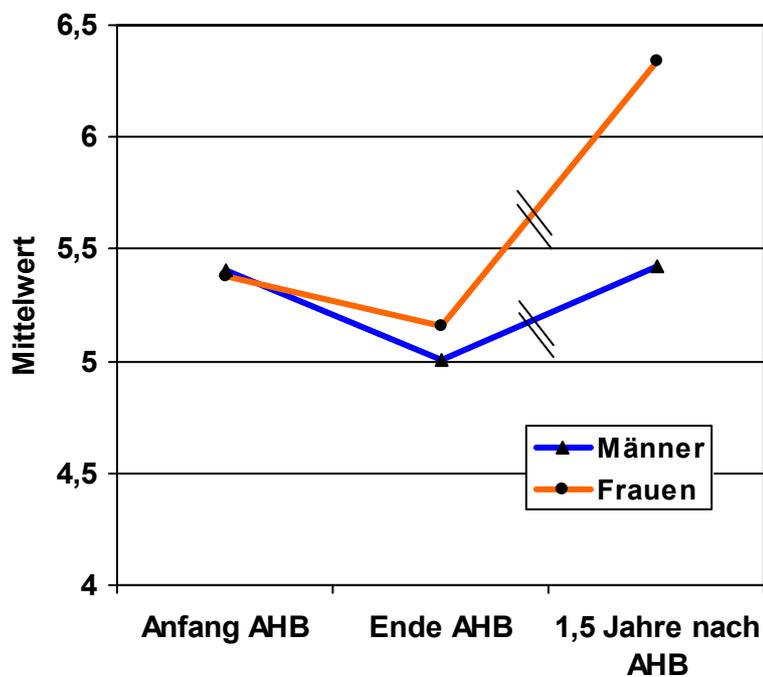
Tab. 06: Altersadjustierte Mittelwerte der Gesamtzahl pro Patient registrierter Medikamente ¹⁾

	Männer		Frauen		Unter-schied*
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	p
Anfang AHB	5,41	1,74	5,38	1,76	ns
Ende AHB	5,01	1,74	5,16	1,76	ns
1,5 J. nach AHB	5,42	2,30	6,34*	2,21	0,003

* univariate Varianzanalyse, Kovariate Alter

¹⁾ N=510; n=308 Männer, n=202 Frauen am Anfang und Ende der AHB
N=457; n=271Männer, n=186 Frauen 1,5 Jahre nach der AHB

Abb. 01: Altersadjustierte Mittelwerte der Gesamtzahl pro Patient verordneter Medikamente



6.2 Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente

Nach dem aktuellem Stand der Forschung wird zur medikamentösen Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt im Allgemeinen die Verordnung folgender Substanzgruppen unter Berücksichtigung der jeweiligen Kontraindikationen empfohlen:

- Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien
- Betarezeptorenblocker
- Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems
- Lipidsenker

(detailliertere Angaben unter 2.2.)

Von diesen bekommen Patienten im Mittel zwischen drei und vier Präparate verordnet. Die Zahl ist nach Entlassung aus der Rehabilitationsklinik höher als bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus. Bei der Patientenbefragung eineinhalb Jahre nach der Rehabilitation wurden einige Medikamente wieder abgesetzt. Der Unterschied zwischen Frauen und Männern ist zu allen drei Messpunkten klein. Frauen erhalten nach dem Aufenthalt im Akutkrankenhaus etwas weniger Medikamente verordnet, während sie dann bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik und eineinhalb Jahre nach der Anschlussheilbehandlung geringfügig mehr Verordnungen erhalten. Bei Männern werden Medikamente, welche während des Rehabilitationsaufenthaltes zur Sekundärprophylaxe als sinnvoll erachtet werden, schneller wieder abgesetzt als bei Frauen. Frauen unter 60 Jahren erhalten bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus signifikant weniger Medikamente zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt verordnet, Frauen zwischen 60 und 75 Jahren bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik signifikant mehr.

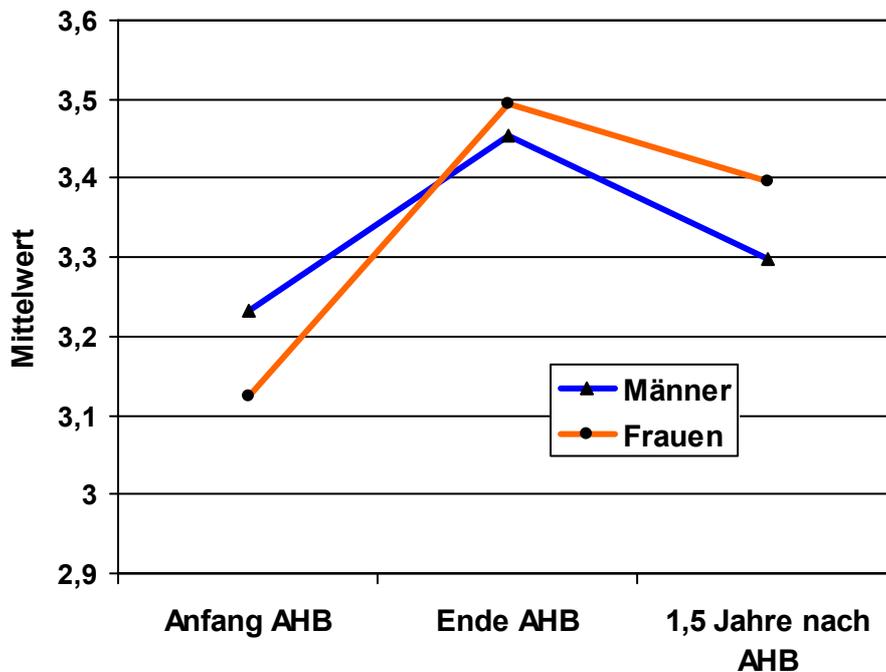
Tab. 07: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente; Gesamtpopulation ¹⁾

	Männer		Frauen		Unter- schied*
	Mittelwert	Standard- abweichung	Mittelwert	Standard- abweichung	p
Anfang AHB	3,23	0,83	3,13	0,77	ns
Ende AHB	3,45	0,62	3,50	0,60	ns
1,5 J. nach AHB	3,30	0,79	3,40	0,75	ns

*univariate Varianzanalyse, Kovariate Alter

¹⁾ N=510; n=308 Männer, n=202 Frauen am Anfang und Ende der AHB
N=457; n=271Männer, n=186 Frauen 1,5 Jahre nach der AHB

Abb. 02: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente



Tab. 08: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente; Studienteilnehmer unter 60 Jahren ¹⁾

	Männer		Frauen		Unterschied*
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	p
Anfang AHB	3,30	0,06	3,05	0,09	0,017
Ende AHB	3,47	0,04	3,42	0,07	ns
1,5 J. nach AHB	3,37	0,06	3,41	0,08	ns

*univariate Varianzanalyse, Kovariate Alter

¹⁾ N=303; n=216 Männer, n=87 Frauen an Anfang und Ende der AHB
N=267; n=187Männer, n=80 Frauen 1,5 Jahre nach der AHB

Tab. 09: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente; Studienteilnehmer von 60 bis 75 Jahren ¹⁾

	Männer		Frauen		Unterschied*
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	p
Anfang AHB	3,10	0,08	3,19	0,08	ns
Ende AHB	3,38	0,06	3,59	0,06	0,018
1,5 J. nach AHB	3,18	0,09	3,38	0,09	ns

* univariate Varianzanalyse, Kovariate Alter

¹⁾ N=207; n=92 Männer, n=115 Frauen an Anfang und Ende der AHB
N=190; n=84 Männer, n=106 Frauen 1,5 Jahre nach der AHB

6.3 Verordnungshäufigkeiten einzelner Medikamentengruppen

Einer detaillierten Betrachtung unterzogen werden in erster Linie die typischen Medikamentengruppen, die bei der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt empfohlen werden. Daneben werden aber auch die Verordnungshäufigkeiten von Diuretika, Antidiabetika sowie von Nitraten und Molsidomin untersucht. Ihnen kommt einesteils Bedeutung als Modulatoren von Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperglykämie) zu, andernteils dienen sie der Therapie von Begleiterscheinungen der koronaren Herzkrankheit (Herzinsuffizienz, Angina Pectoris). Andere Antihypertonika, Calciumkanalblocker, Herzglykoside, und Antiarrhythmika wurden nur selten verschrieben und finden hier keine Beachtung.

Verordnungshäufigkeiten getrennt nach Altersgruppen und Chi-Quadrat-Test:

Zunächst soll eine nach Altersgruppen getrennte Übersicht über die absoluten und relativen Häufigkeiten und der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Verordnung und Einnahme der einzelnen Medikamentengruppen am Anfang (entspricht Entlassmedikation des Akutkrankenhauses) und am Ende der Anschlussheilbehandlung (entspricht Entlassmedikation der Rehabilitationsklinik) und nach 1,5 Jahren (entspricht Dauermedikation durch niedergelassenen Hausarzt/Facharzt) gegeben werden. Um die Verhältnisse nachvollziehbar und anschaulich darzustellen, werden die Einzelergebnisse detailliert in tabellarischer Form aufgelistet (geordnet nach Medikamentengruppen) und anschließend graphisch aufgearbeitet (geordnet nach Erhebungszeitpunkten). Ergänzend wird der zeitliche Verlauf der alteradjustierten Verordnungshäufigkeiten der zur Sekundärprophylaxe empfohlenen Medikamente skizziert:

Thrombocytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

Annähernd alle Betroffenen, ungeachtet des Geschlechts, erhielten sowohl während der Anschlussheilbehandlung als auch später Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien verordnet. Lediglich dreizehn Personen erhielten keine Verordnung (Tab.10).

Betarezeptorenblocker

Jüngere Frauen erhalten seltener Betarezeptorenblocker verordnet als Männer, während ältere Frauen tendenziell (nicht signifikant) öfter eine Verordnung bekommen. Dieser Unterschied zeigt sich höchstsignifikant am Anfang der Anschlussheilbehandlung ($p=0,0005$) und besteht immer noch signifikant bei Entlassung ($p=0,029$). Nach 1,5 Jahren ist der Prozentsatz der Verordnung von Betarezeptorenblockern bei Männern stärker gesunken als bei Frauen, so dass sich der anfängliche Unterschied nun ausgleicht (Tab.11).

Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems

Bei der Verordnung von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems sind keine deutlichen Unterschiede festzustellen. Analog zur Therapie mit Betablockern erhalten auch hier die jüngeren Frauen anteilig am seltensten eine Verordnung. Der Unterschied zu Männern der gleichen Altersgruppe ist zu Beginn der Anschlussheilbehandlung besonders deutlich ($p=0,078$). (Tab.12)

Lipidsenker

Während Frauen anfangs etwa gleich häufig wie Männer Lipidsenker erhalten (Frauen: 66,2%, Männer: 66,9%), werden ihnen diese am Ende der Anschlussheilbehandlung signifikant häufiger verordnet. Da diese Medikamente bei Frauen in der Folgezeit jedoch rascher wieder abgesetzt werden, findet sich 1,5 Jahre später kein signifikanter Unterschied mehr (Frauen: 83,5%, Männer: 81,6%). Ältere Frauen bekommen im Vergleich besonders häufig Lipidsenker verordnet, ältere Männer besonders selten. (Tab.13)

Diuretika

Frauen erhalten zu allen drei Erhebungszeitpunkten signifikant häufiger als Männer ein Diuretikum verschrieben. Dieser Unterschied ist bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik am gravierendsten ($p=0,001$). Dies betrifft insbesondere ältere Frauen. Bei jüngeren Frauen besteht keine signifikante Häufung gegenüber Männern der gleichen Altersgruppe. (Tab.14)

Nitrate und Molsidomin

Insbesondere jüngere Frauen erhalten signifikant häufiger Nitrate oder Molsidomin verordnet. Besonders ausgeprägt ist dieser Unterschied nach 1,5 Jahren ($p<0,001$) (Tab.15)

Antidiabetika

Gemäß der Natur des Diabetes mellitus, welche bei Versagen einer diätetischen Blutzuckerregulierung eine konsequente Dauermedikation mit Antidiabetika nötig macht, zeigen sich hier die Verordnungszahlen stabil. Ältere Männer erhalten zu Beginn und am Ende der Rehabilitationsmaßnahme signifikant häufiger Antidiabetika verordnet als gleichaltrige Frauen. (Tab.16)

6.3.1 Tabellarische Übersicht

Tab. 10: Verordnungshäufigkeiten von Thrombocytenaggregationshemmern und Antikoagulantien

	N ¹	zu Beginn der AHB		am Ende der AHB		1,5 Jahre nach der AHB	
		n	%	n	%	n	%
Männer							
Gesamt	308 (271)	306	99,4	305	99,0	256	96,2
< 60 Jahre	216 (187)	201	99,5	200	99,0	165	96,5
60-75 Jahre	192 (84)	104	99,0	104	99,0	91	95,8
Frauen							
Gesamt	202 (186)	199	99,0	199	99,0	176	96,7
< 60 Jahre	87 (80)	82	98,8	83	100,0	74	98,7
60-75 Jahre	115 (106)	117	99,2	116	98,3	102	95,3
Männer und Frauen							
Gesamt	510 (457)	505	99,2	504	99,0	432	96,4
< 60 Jahre	303 (267)	283	99,3	283	99,3	239	97,2
60-75 Jahre	207 (190)	221	99,1	220	98,7	193	95,5

¹ Zahlen in Klammern geben Gesamtzahlen der Studienteilnehmer beim 1,5 Jahres Follow-up an. Auf diese beziehen sich die für das Follow-up angegebenen Prozentzahlen.

Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant ($p < 0,05$); ** = hochsignifikant ($p < 0,01$); *** = höchstsignifikant ($p < 0,001$)

Tab. 11: Verordnungshäufigkeiten von Betarezeptorenblockern

	N ¹	zu Beginn der AHB		am Ende der AHB		1,5 Jahre nach der AHB	
		n	%	n	%	n	%
Männer							
Gesamt	308 (271)	271	88,0	288	93,5	231	86,8
< 60 Jahre	216 (187)	184	91,1	194	96,0	153	89,5
60-75 Jahre	192 (84)	86	81,9	93	88,6	78	82,1
Frauen							
Gesamt	202 (186)	159	**79,1	181	90,0	156	85,7
< 60 Jahre	87 (80)	62	***74,7	74	* 89,2	64	85,3
60-75 Jahre	115 (106)	97	82,2	107	90,7	92	86,0
Männer und Frauen							
Gesamt	510 (457)	430	84,5	201	92,1	387	86,4
< 60 Jahre	303 (267)	246	86,3	268	94,0	217	88,2
60-75 Jahre	207 (190)	183	82,1	200	89,7	170	84,2

¹ Zahlen in Klammern geben Gesamtzahlen der Studienteilnehmer beim 1,5 Jahres Follow-up an. Auf diese beziehen sich die für das Follow-up angegebenen Prozentzahlen.

Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant (p<0,05); ** = hochsignifikant (p<0,01); *** = höchstsignifikant (p<0,001)

Tab. 12: Verordnungshäufigkeiten von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems

	N ¹	zu Beginn der AHB		am Ende der AHB		1,5 Jahre nach der AHB	
		n	%	n	%	n	%
Männer							
Gesamt	308 (271)	215	69,8	195	63,3	176	66,2
< 60 Jahre	216 (187)	141	69,8	124	61,4	111	64,9
60-75 Jahre	192 (84)	73	69,5	70	66,7	65	68,4
Frauen							
Gesamt	202 (186)	135	67,2	135	67,2	131	72,0
< 60 Jahre	87 (80)	50	60,2	49	59,0	53	70,7
60-75 Jahre	115 (106)	85	72,0	86	72,9	78	72,9
Männer und Frauen							
Gesamt	510 (457)	350	68,8	330	64,8	301	68,5
< 60 Jahre	303 (267)	191	67,0	173	60,7	164	66,7
60-75 Jahre	207 (190)	158	70,9	156	70,0	143	70,8

¹ Zahlen in Klammern geben Gesamtzahlen der Studienteilnehmer beim 1,5 Jahres Follow-up an. Auf diese beziehen sich die für das Follow-up angegebenen Prozentzahlen.

Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant (p<0,05); ** = hochsignifikant (p<0,01); *** = höchstsignifikant (p<0,001)

Tab. 13: Verordnungshäufigkeiten von Lipidsenkern

	N ¹	zu Beginn der AHB		am Ende der AHB		1,5 Jahre nach der AHB	
		n	%	n	%	n	%
Männer							
Gesamt	308 (271)	206	66,9	273	88,6	217	81,6
< 60 Jahre	216 (187)	140	69,3	181	89,6	146	85,4
60-75 Jahre	192 (84)	66	62,9	91	86,7	71	74,7
Frauen							
Gesamt	202 (186)	133	66,2	190	*94,5	152	83,5
< 60 Jahre	87 (80)	59	71,1	79	95,2	65	86,7
60-75 Jahre	115 (106)	74	62,7	111	94,1	87	81,3
Männer und Frauen							
Gesamt	510 (457)	339	66,6	463	91,0	369	82,4
< 60 Jahre	303 (267)	199	69,8	260	91,2	211	85,8
60-75 Jahre	207 (190)	140	62,8	202	90,6	158	78,2

¹ Zahlen in Klammern geben Gesamtzahlen der Studienteilnehmer beim 1,5 Jahres Follow-up an. Auf diese beziehen sich die für das Follow-up angegebenen Prozentzahlen.

Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant (p<0,05); ** = hochsignifikant (p<0,01); *** = höchstsignifikant (p<0,001)

Tab. 14: Verordnungshäufigkeiten von Diuretika

	N ¹	zu Beginn der AHB		am Ende der AHB		1,5 Jahre nach der AHB	
		n	%	n	%	n	%
Männer							
Gesamt	308 (271)	76	24,7	101	32,8	91	34,2
< 60 Jahre	216 (187)	48	23,8	62	30,7	55	32,2
60-75 Jahre	192 (84)	27	25,7	38	36,2	36	37,9
Frauen							
Gesamt	202 (186)	66	*32,8	95	**47,3	81	**44,5
< 60 Jahre	87 (80)	21	25,3	33	39,8	24	32,0
60-75 Jahre	115 (106)	45	*38,1	62	*52,5	57	*53,3
Männer und Frauen							
Gesamt	510 (457)	142	27,9	196	38,5	172	38,4
< 60 Jahre	303 (267)	69	24,2	95	33,3	79	32,1
60-75 Jahre	207 (190)	72	32,3	100	44,8	93	46,0

¹ Zahlen in Klammern geben Gesamtzahlen der Studienteilnehmer beim 1,5 Jahres Follow-up an. Auf diese beziehen sich die für das Follow-up angegebenen Prozentzahlen.

Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant ($p < 0,05$); ** = hochsignifikant ($p < 0,01$); *** = höchstsignifikant ($p < 0,001$)

Tab. 15: Verordnungshäufigkeiten von Nitraten und Molsidomin

	N ¹	zu Beginn der AHB		am Ende der AHB		1,5 Jahre nach der AHB	
		n	%	n	%	n	%
Männer							
Gesamt	308 (271)	56	18,2	38	12,3	27	10,2
< 60 Jahre	216 (187)	33	16,3	26	12,9	17	9,9
60-75 Jahre	192 (84)	22	21,0	11	10,5	10	10,5
Frauen							
Gesamt	202 (186)	50	24,9	38	*18,9	40	***22,0
< 60 Jahre	87 (80)	23	*27,7	20	*24,1	18	**24,0
60-75 Jahre	115 (106)	27	22,9	18	15,3	20	20,6
Männer und Frauen							
Gesamt	510 (457)	106	20,8	76	14,9	67	15,0
< 60 Jahre	303 (267)	56	19,6	46	16,1	35	14,2
60-75 Jahre	207 (190)	49	22,0	29	13,0	32	15,8

¹ Zahlen in Klammern geben Gesamtzahlen der Studienteilnehmer beim 1,5 Jahres Follow-up an. Auf diese beziehen sich die für das Follow-up angegebenen Prozentzahlen.

Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant ($p < 0,05$); ** = hochsignifikant ($p < 0,01$); *** = höchstsignifikant ($p < 0,001$)

Tab. 16: Verordnungshäufigkeiten von Antidiabetika

	N ¹	zu Beginn der AHB		am Ende der AHB		1,5 Jahre nach der AHB	
		n	%	n	%	n	%
Männer							
Gesamt	308 (271)	45	14,6	46	14,9	43	16,2
< 60 Jahre	216 (187)	19	9,4	22	10,9	19	11,1
60-75 Jahre	192 (84)	26	24,8	24	22,9	24	25,3
Frauen							
Gesamt	202 (186)	28	13,9	28	13,9	27	14,8
< 60 Jahre	87 (80)	12	14,5	13	15,7	11	14,6
60-75 Jahre	115 (106)	16	*13,6	15	*12,7	16	15,0
Männer und Frauen							
Gesamt	510 (457)	73	14,3	74	14,5	70	15,6
< 60 Jahre	303 (267)	31	10,9	35	12,3	30	12,2
60-75 Jahre	207 (190)	42	18,8	39	17,5	40	19,8

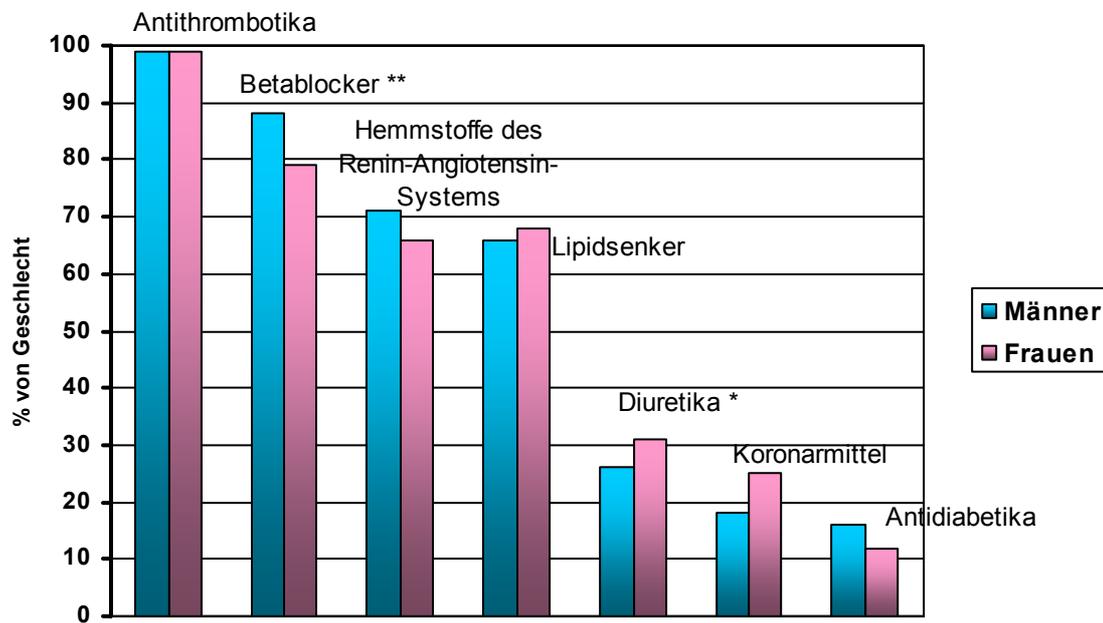
¹ Zahlen in Klammern geben Gesamtzahlen der Studienteilnehmer beim 1,5 Jahres Follow-up an. Auf diese beziehen sich die für das Follow-up angegebenen Prozentzahlen.

Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant ($p < 0,05$); ** = hochsignifikant ($p < 0,01$); *** = höchstsignifikant ($p < 0,001$)

6.3.2 Graphische Übersicht

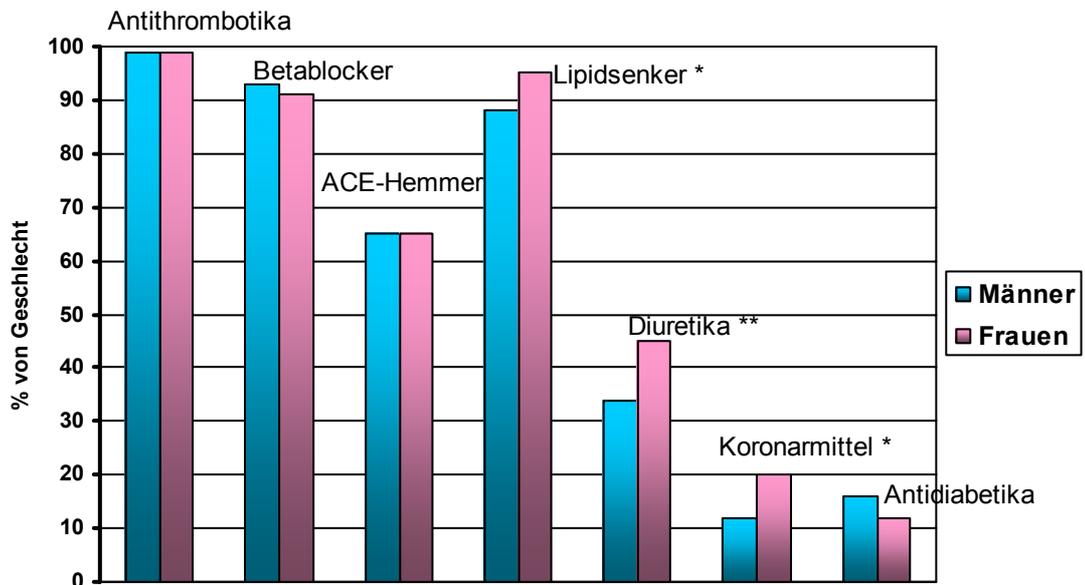
Abb. 03: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten der wichtigsten Medikamentengruppen zu Beginn der Anschlussheilbehandlung



Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant ($p < 0,05$); ** = hochsignifikant ($p < 0,01$); *** = höchstsignifikant ($p < 0,001$)

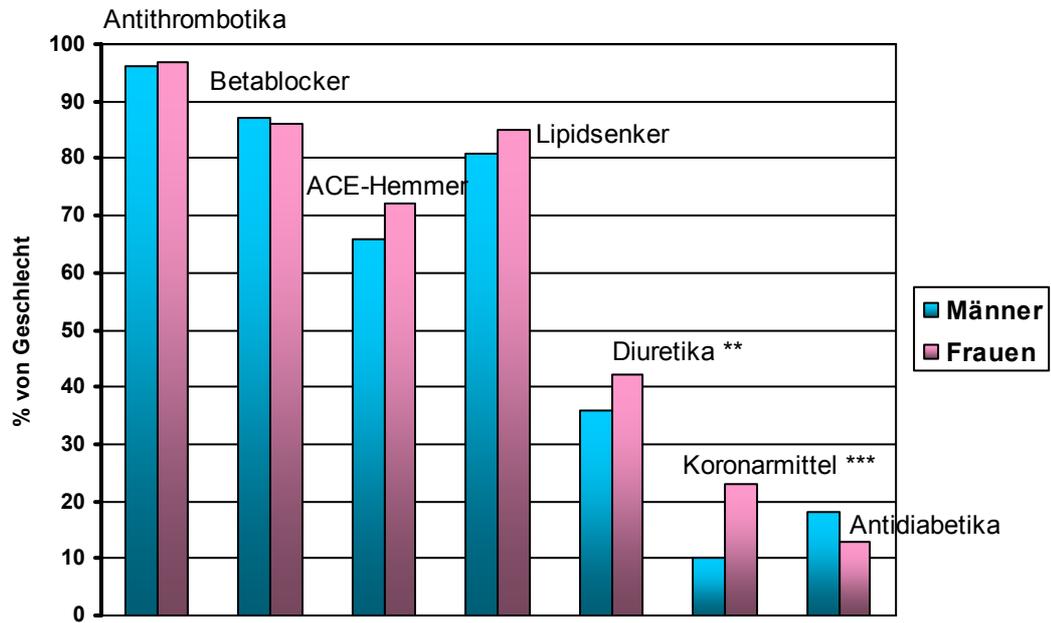
Abb. 04: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten der wichtigsten Medikamentengruppen am Ende der Anschlussheilbehandlung



Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant ($p < 0,05$); ** = hochsignifikant ($p < 0,01$); *** = höchstsignifikant ($p < 0,001$)

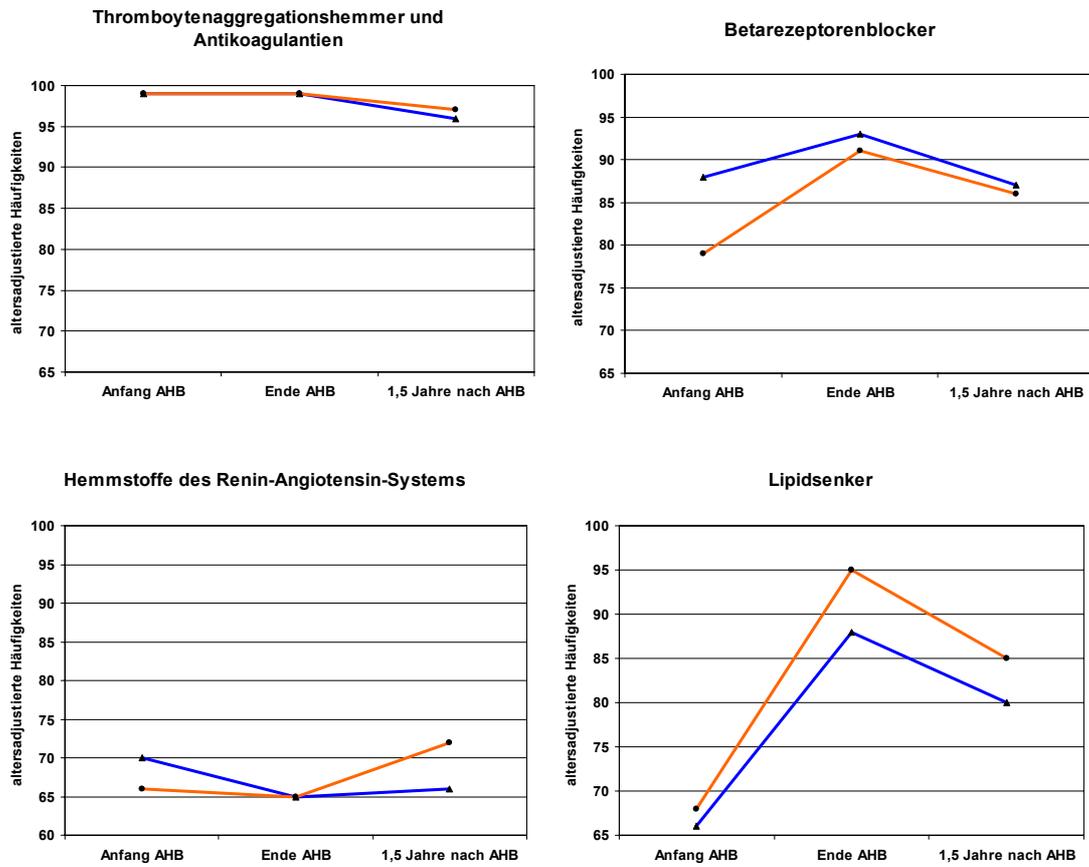
Abb. 05: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten der wichtigsten Medikamentengruppen 1,5 Jahre nach dem koronaren Ereignis



Unterschied zwischen Frauen und Männern:

* = signifikant ($p < 0,05$); ** = hochsignifikant ($p < 0,01$); *** = höchstsignifikant ($p < 0,001$)

Abb. 06: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten (%) der einzelnen Medikamentengruppen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten 1)



1) Angaben in Prozent von der Gesamtanzahl Frauen bzw. Männer

6.4 Häufigkeitsverteilung von Begleiterkrankungen in der Studienpopulation

Im Rahmen der Studie wurden mehrere Merkmale erhoben, welche Hinweise auf das Vorliegen von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen liefern. Beim Patienteninterview zu Beginn der Anschlussheilbehandlung wurden Angaben zu bereits vor dem koronaren Ereignis bekannten Begleiterkrankungen erfragt. Darüber hinaus wurden wichtige Informationen aus Anamnese und Untersuchung auf einem Fragebogen dokumentiert, der auch Angaben zu Labor- und Blutdruckwerten sowie Ergometer- und Ultraschalldiagnostik des Herzens beinhaltet. Diese umfangreichen Informationen erlauben eine differenzierte Sichtweise auf das Vorliegen der einzelnen Diagnosen in der Studienpopulation und ermöglichen damit einen aussagekräftigen Vergleich der Verordnungshäufigkeiten bei Männern und Frauen.

Nachfolgend aufgeführte Tabellen sollen die Häufigkeiten der einzelnen Merkmale bzw. Begleitdiagnosen bei Männern und Frauen veranschaulichen.

Bei der Ermittlung, ob eine Begleiterkrankung vorliegt oder nicht, ergeben sich einige Schwierigkeiten. Selbstangaben der Patienten sind als stark subjektiv zu betrachten. Durch Labortechnik und Messverfahren objektiv erfassbare Parameter wie Lipidwerte oder Blutdruckwerte werden durch vorangehende Medikation beeinflusst. Beispielsweise führt eine mit Statinen erfolgreich behandelte Hypercholesterinämie oder ein mit Antihypertonika gut eingestellter Hypertonus zu unauffälligen Ergebnissen bei der Bestimmung der Lipidwerte bzw. bei der Blutdruckmessung. Im Falle des Lipidprofils können die Werte innerhalb der ersten vier Wochen nach dem Infarkt ereignis niedrig sein, während sie später wieder ansteigen. Bestimmte Messungen, insbesondere die Blutdruckmessung, sind erst bei mehrfach auffälligem Ergebnis aussagekräftig (nach WHO ist das Vorliegen eines Hypertonus bei Messung von Ruhewerten über 140/90mmHg an mehreren verschiedenen Zeitpunkten anzunehmen).

Die Prävalenz der Begleiterkrankungen wurde im vorliegenden Fall mit Hilfe von Schnittmengen bestimmt, welche auf verschiedenen Parametern basieren: den Selbstangaben der Patienten (über ihre chronischen Krankheiten zum Zeitpunkt des Infarkts), den ärztlichen Befunden und apparativen sowie labortechnischen Messungen während der stationären AHB. Eine bevorzugte Zuordnung eines Geschlechtes aufgrund der Selbstangabe oder auch aufgrund der ärztlichen Diagnose wurde soweit möglich vermieden.

Als entscheidend für die Beurteilung der Medikamentenvergabe anzusehen ist die Meinung des verordneten Arztes: Je nachdem, ob er bei einem Patienten eine bestimmte

Diagnose stellt oder nicht stellt - aus welchen Gründen auch immer- wird er eine entsprechende Verschreibung vornehmen oder unterlassen.

Schwierigkeiten der Zuordnung bei Herzinsuffizienz und Angina pectoris:

Ergebnisse aus apparativen Untersuchungen (Ventrikulographie, UKG, EKG, Belastungs-EKG), Patientenbefragung und ärztlichen Diagnosen hinsichtlich der Herzinsuffizienz und der Angina pectoris stimmen wenig überein. Vermutlich ist der subjektive Charakter dieser Krankheitsbilder hierfür verantwortlich. (Herzinsuffizienz ist durch Vorliegen einer kardial bedingten Dyspnoe, die Angina pectoris durch Schmerz in der Herzgegend durch kardiale Hypoxie charakterisiert)

Frauen weisen bei den meisten abgefragten Merkmalen, welche das Vorliegen von Herzinsuffizienz oder Angina pectoris beschreiben, den gegenüber Männern größeren Anteil auf. Stärker ist dieser Unterschied bei den Angaben von Ärzten und Patienten selbst, während Frauen bei den Messwerten oder direkt zu beobachtenden Ereignissen im Schnitt nur gering häufiger pathologische Ergebnisse aufweisen.

Es ist nicht auszuschließen, dass Frauen aufgrund einer differenten Selbsteinschätzung andere Angaben machen als Männer, und infolge dessen auch der die Anamnese erhebende Arzt zu einer anderen Einschätzung der Symptomatik kommt. Nachdem die Bewertung des behandelnden Arztes für die Medikamentenverordnung entscheidend ist, werden diese Angaben bei der Berechnung berücksichtigt.

6.4.1 Herzinsuffizienz

Bei der Abwägung, welche Patienten als herzinsuffizient einzustufen sind, fällt auf, dass die subjektive Angabe Herzschwäche signifikant häufiger von Frauen gemacht wurde und Ärzte signifikant häufiger bei Frauen eine Herzinsuffizienz leichten Grades (NYHA II) diagnostizieren, während die Ejektionsfraktion keinen deutlichen Unterschied feststellen lässt und auch beim Belastungstest Frauen nur etwas häufiger wegen Atemnot abbrechen mussten. 15 Patienten weisen eine eingeschränkte Ejektionsfraktion auf, ohne vom Arzt als herzinsuffizient eingestuft worden zu sein, während 40 Patienten, welche laut Arzt eine Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) haben, weder bei der Koronarventrikulographie noch im Echokardiogramm eine eingeschränkte Ejektionsfraktion aufweisen. Diese Beobachtungen bestätigen, dass zwischen gemessener Ejektionsfraktion und tatsächlichem Beschwerdebild kein zwingender Zusammenhang besteht. So ist einerseits Beschwerdefreiheit bei eingeschränkter Ejektionsfraktion zu beobachten und andererseits deutliche klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz bei unauffälliger Ejektionsfraktion. 14 Patienten haben zwar bei der Koronarangiographie nicht jedoch beim Echokardiogramm eine auffällige Ejektionsfraktion, und für 16 Patienten gilt dies im umgekehrten Sinne. Diese erstaunli-

chen Ergebnisse, sind wohl auf dynamische Prozesse, welche sich am Myokard in der Regenerationsphase nach stattgehabter Ischämie abspielen, zurückzuführen. Bei den zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Messungen zeigen sich so unterschiedliche Werte. Zusätzlich beeinflusst die aktuelle Medikation die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren und auch des Belastungstests. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind gerade bei den durch Arzt oder Patient gemachten subjektiven Angaben sehr ausgeprägt, werden jedoch nicht durch die objektiveren Daten - Ejektionsfraktion und Dyspnoe bei Belastung - bestätigt. Hier findet sich nur ein gering höherer Frauenanteil.

Tab. 17: Häufigkeit Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien

	Männer (N=308)		Frauen (N=202)		p
	n	%	n	%	
EF < 40% Ventrikulographie	15	4,9	10	5,0	ns
EF < 40% Echokardiographie	14	4,5	13	6,4	ns
Belastungs-EKG wegen Dyspnoe abgebrochen	108	36,0	76	39,6	ns
Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) Ärztliche Diagnose	30	9,7	36	17,8	0,01
Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) Ärztliche Diagnose	6	1,9	6	3,0	ns
Herzschwäche (Herzinsuffizienz) Selbstangabe	14	4,5	28	13,9	<0,001
Herzinsuffizienz behandelt Selbstangabe	7	2,3	18	9,0	0,001
Therapiepflichtige Herzinsuffizienz wird angenommen *	36	11,7	48	23,8	<0,001

* falls Herzinsuffizienz II bis IV Grades (NYHA), Ärztliche Diagnose und/oder Herzinsuffizienz behandelt Selbstangabe

6.4.2 Angina pectoris

Bei 6 von 15 Patienten, welche wegen Angina-pectoris-Symptomatik den Ergometerbelastungstest abbrechen mussten, wird die Angabe gemacht, dass während des Klinikaufenthalts Angina-pectoris-Symptomatik mit EKG-Veränderungen aufgetreten seien. Keiner der 8 Patienten, bei denen laut ärztlicher Diagnose eine Angina pectoris III-IV CCS vorliegt, hat während der Anschlussheilbehandlung eine Angina-pectoris-Symptomatik. Zwei aus dieser Gruppe müssen den Ergometerbelastungstest aus diesem Grund abbrechen. Von den 90 Patienten, die von Angina-pectoris-Symptomatik im Vorfeld berichten, bekommen 12 die Diagnose Angina pectoris Grad II-IV CCS in der Rehabilitationsklinik. Von den 29 Patienten, die angeben, im Vorfeld eine behandelte Angina pectoris gehabt zu haben, bekommen 4 die Diagnose Angina pectoris Grad II-IV CCS in der Rehabilitationsklinik.

Diese Unregelmäßigkeiten und fehlenden Übereinstimmungen der einzelnen Beobachtungskriterien untereinander entsprechen dem unsteten, inter- wie intraindividuell stark variierenden Charakter der Angina-pectoris-Symptomatik.

Tab. 18: Häufigkeit Angina pectoris bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien

	Männer (N=308)		Frauen (N=202)		p
	n	%	n	%	
AP mit EKG-Veränderungen während AHB	8	2,6	7	3,5	ns
Angina pectoris während des Belastungstests	8	2,6	7	3,5	ns
Angina pectoris II-IV (CCS) Ärztliche Diagnose	12	3,9	16	7,9	0,04
Angina pectoris III-IV (CCS) Ärztliche Diagnose	4	1,3	4	2,0	ns
Angina pectoris Selbstangabe	46	14,9	44	21,8	0,03
Angina pectoris behandelt Selbstangabe	13	4,2	16	7,9	ns
Vorliegen von Angina pectoris angenommen*	29	9,4	26	12,9	ns

*falls Angina pectoris mit EKG-Veränderungen während AHB und/oder Angina pectoris während des Ergometerbelastungstests und/oder Angina pectoris II-IV (CCS) ärztliche Diagnose und/oder Angina pectoris behandelt Selbstangabe

6.4.3 Arterieller Hypertonus

Der Blutdruck wurde während der Anschlussheilbehandlung pro Patient insgesamt sechsmal dokumentiert. Vier dieser Messungen wurden explizit für die Studie durchgeführt, zwei Werte wurden im Rahmen des Belastungs-EKG erhoben (Ruheblutdruck vor Beginn der Belastung).

84 der 212 Patienten, welche angaben, wegen arteriellem Hypertonus behandelt zu werden, hatten trotzdem pathologische Messwerte. Unter diesen fanden sich hochsignifikant mehr Frauen als Männer.

Tab. 19: Häufigkeit von arteriellem Hypertonus bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien

	Männer (N=308)		Frauen (N=202)		p
	n	%	n	%	
Blutdruck >130/85mmHg bei mindestens drei Messungen	64	20,8	59	29,2	0,034
Bluthochdruck Selbstangabe	118	38,3	121	59,9	<0,001
Bluthochdruck behandelt Selbstangabe	103	33,4	109	54,0	<0,001
Bluthochdruck behandelt und dennoch Blutdruck >130/85mmHg bei mindestens drei Messungen	38	12,3	46	22,8	<0,01
Vorliegen von arterieller Hypertonie wird angenommen*	129	41,9	122	60,4	<0,001

*falls Blutdruck >130/85mmHg bei mindestens drei Messungen und/oder Bluthochdruck behandelt Selbstangabe

6.4.4 Dyslipidämie

Zu Beginn und am Ende der Anschlussheilbehandlung wurde das Lipidprofil der Patienten bestimmt, was ermöglicht, unter Anwendung der Leitlinien herauszufiltern, welche Patienten von diesen Werten ausgehend eine lipidsenkende Therapie erhalten sollen.

Hier ergibt sich ein Unterschied zwischen Männern und Frauen, da für letztere schon ein HDL-Cholesterinwert von unter 50mg/dl als zu niedrig und damit therapiepflichtig angesehen wird. Für die Therapie mit Lipidsenkern gilt außerdem: Für Patienten mit pathologischen Lipidwerten ist der Nutzen einer lipidsenkenden Therapie nach dem derzeitigen Forschungsstand sicher gegeben, aber auch bei KHK-Patienten ohne pathologische Lipidwerte scheint sie sinnvoll (Punkt 3.2) Das bedeutet, alle Studienteilnehmer sollten - sofern keine Kontraindikation besteht - Lipidsenker verordnet bekommen, bei den hier zusammengefassten Patienten mit Dyslipidämie besteht jedoch eine höhere Notwendigkeit dieser Maßnahme.

Tab. 20: Häufigkeit von Dyslipidämie bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien

	Männer (N=308)		Frauen (N=202)		p
	n	%	n	%	
Gesamtcholesterin >190mg/dl	116	37,7	95	47,0	0,022
LDL-C. >115mg/dl	127	41,2	94	46,5	ns
HDL-C.<40mg/dl Frauen<50mg/dl	201	65,3	136	67,3	ns
Triglyceride >200mg/dl	80	0,6	25	1,0	<0,001
Selbstangabe erhöhte Blutfette	131	42,5	97	48,0	ns
Therapiebedarf angenommen*	281	91,2	183	90,6	ns

*falls Gesamtcholesterin >190mg/dl, LDL-C >115mg/dl, HDL-C<40mg/dl (Frauen<50mg/dl) und Triglyceride >200mg/dl am Anfang oder Ende der AHB und/oder Selbstangabe erhöhte Blutfette behandelt

6.4.5 Diabetes mellitus

Bei den 93 Patienten, welche das Vorliegen eines Diabetes mellitus vor dem kardialen Ereignis angeben, haben 64 zu Beginn und/oder am Ende der AHB einen erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel. Keine Auffälligkeiten bei der Blutzuckermessung zeigten 29 Patienten dieser Gruppe. 13 Patienten haben erhöhte Werte, ohne dass vorher ein Diabetes mellitus bekannt war.

Diese klar durch Laborwerte definierte Krankheit zeigt also hohe Übereinstimmung von Messwerten und Selbstangaben.

Tab. 21: Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien

	Männer (N=308)		Frauen (N=202)		p
	n	%	n	%	
Blutzucker >126mg/dl	47	15,3	30	14,9	ns
Zuckerkrank Selbstangabe	55	17,9	38	18,8	ns
Diabetes mellitus behandelt Selbstangabe	54	17,5	38	18,8	ns
Diabetes mellitus wird angenommen*	66	21,4	40	19,8	ns

*falls Nüchternblutzucker >126mg/dl zu Beginn und/oder Ende der AHB oder Selbstangabe Diabetes mellitus

Für die Begleitdiagnosen Varizen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Nieren- und Lebererkrankungen liegen ausschließlich Selbstangaben vor.

Zusammenfassung

Nach Einbeziehung des Alterseffektes zeigt sich, dass bei Frauen signifikant häufiger Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Varizen und Nierenerkrankungen vorliegen. Auch Angina pectoris kommt bei Patientinnen häufiger vor, während Dyslipidämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit und erstaunlicher Weise auch Diabetes mellitus häufiger bei männlichen Studienteilnehmern zu beobachten ist.

Tab. 22: Altersadjustierte Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen bei Männern und Frauen

Diagnosen	Männer (N=308)		Frauen (N=202)		Unter- schied
	n	%	n	%	p
Herzinsuffizienz	36	13,1	48	21,6	0,014
Angina pectoris	29	9,5	26	12,7	ns
Arterielle Hypertonie	129	44,5	122	56,4	0,010
Dyslipidämie	281	91,5	183	90,3	ns
Diabetes mellitus	66	23,2	40	17,1	ns
Nierenerkrankungen	6	2,1	12	5,8	0,034
Lebererkrankung	12	3,9	8	3,9	ns
Varizen	46	16,4	76	35,3	<0,001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	31	10,6	20	9,2	ns

6.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede nach multivariater Adjustierung

Um ein Maß für die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit von Frauen und Männern, ein bestimmtes Präparat verschrieben zu bekommen, angeben zu können, wird das relative Risiko von Frauen im Vergleich zu Männern, dieses Medikament verschrieben zu bekommen, berechnet. Als Kovariate gehen in die logistische Regression Alter, Schulabschluss und Versicherungsstatus ein, um relevante Effekte dieser Variablen auszugleichen. Zusätzlich werden die den einzelnen Substanzgruppen zugehörigen Indikationen und Kontraindikationen in die Berechnung aufgenommen (Tab.23).

Unter der Berücksichtigung von Alter, Schulbildung, Versicherungsstatus und der Prävalenz von Hypertonie und Herzinsuffizienz in der Studienpopulation ist der Unterschied der Diuretikaverordnungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen nicht mehr signifikant (Tab.24-26). Ebenso verhält es sich mit der Verordnung von Antidiabetika im Bezug auf das Vorliegen von Diabetes mellitus.

Hochsignifikant bleibt der Unterschied bei der Verordnung von Betablockern bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus ($p=0,007$). Das relative Risiko, einen Betablocker verordnet zu bekommen, liegt für Frauen bei $0,48[0,28-0,81]$ im Vergleich zu Männern. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems werden ebenfalls seltener verordnet, hier ist der Unterschied jedoch nicht signifikant ($OR=0,70[0,46-1,06]$; $p=0,095$).

Frauen bekommen während des Rehabilitationsaufenthalts signifikant häufiger Lipidsenker verordnet ($p=0,013$). Dieser Unterschied bleibt auch nach 1,5 Jahren feststellbar, ist dann jedoch nicht mehr signifikant.

Auch bei Beachtung der höheren Angina-pectoris-Prävalenz weiblicher Studienteilnehmer erhalten Frauen zu jedem Zeitpunkt mehr Nitrate und Molsidomin. Bei Beendigung der stationären Rehabilitation ist dieser Unterschied signifikant ($p=0,031$), nach 1,5 Jahren höchstsignifikant ($p<0,001$).

Es liegt auf der Hand, dass Begleiterkrankungen die Verordnungen beeinflussen. Warum jedoch der Bildungsgrad, hier gemessen am Schulabschluss, und der Versicherungsstatus (privat versus gesetzliche Versicherung) teils signifikanten Einfluss auf die Verordnungswahrscheinlichkeiten hat ist weniger offensichtlich. Da diese Merkmale ungleich auf Männer und Frauen der Studienpopulation verteilt sind, ist ihre Berücksichtigung bei der Beurteilung der geschlechtsspezifischen Unterschiede unbedingt erforderlich.

Tab. 23: Berücksichtigte Variablen mit potentielltem Einfluss auf die Verordnung der einzelnen Substanzgruppen

Substanzgruppe	Multivariate Adjustierung
Betarezeptorenblocker:	Alter Schulbildung Versicherungsstatus Arterielle Hypertonie Herzinsuffizienz Angina pectoris periphere art. Verschlusskrankheit
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	Alter Schulbildung Versicherungsstatus Arterielle Hypertonie Herzinsuffizienz
Diuretika	Alter Schulbildung Versicherungsstatus Arterielle Hypertonie Herzinsuffizienz Varizen Nierenerkrankungen
Lipidsenker	Alter Schulbildung Versicherungsstatus Hyperlipidaemie Lebererkrankungen
Nitrate und Molsidomin	Alter Schulbildung Versicherungsstatus Angina pectoris
Antidiabetika	Alter Schulbildung Versicherungsstatus Diabetes mellitus

Tab. 24: Multivariat adjustierte Odds ratio ¹

Medikamentengruppe	Frauen	Männer	OR [95% CI] ²	P
Anfang der AHB				
Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien	99 %	99 %	0,92 [0,11-7,59]	0,938
Betarezeptorenblocker	79 %	88 %	0,49 [0,29-0,82]	0,007 **
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	66 %	70 %	0,70 [0,46-1,06]	0,095
Lipidsenker	68 %	66 %	1,11 [0,74-1,67]	0,608
Diuretika	31 %	26 %	0,98 [0,62-1,54]	0,914
Nitrate oder Molsidomin	25 %	18 %	1,38 [0,87-2,19]	0,173
Antidiabetika	12 %	16 %	1,25 [0,53-2,92]	0,607
Ende der AHB				
Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien	99 %	99 %	1,04 [0,16-7,00]	0,965
Betarezeptorenblocker	91 %	93 %	0,65 [0,32-1,30]	0,222
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	65 %	65 %	0,77 [0,50-1,17]	0,223
Lipidsenker	95 %	88 %	2,56 [1,22-5,36]	0,013 *
Diuretika	45 %	34 %	1,23 [0,81-1,88]	0,330
Nitrate oder Molsidomin	20 %	12 %	1,81 [1,06-3,11]	0,031 *
Antidiabetika	12 %	16 %	0,93 [0,38-2,26]	0,868
1,5 Jahre nach dem koronaren Ereignis				
Thrombocytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien	97 %	96 %	1,39 [0,47-4,13]	0,555
β-Rezeptorenblocker	86 %	87 %	0,79 [0,44-1,42]	0,422
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	72 %	66 %	1,00 [0,63-1,58]	0,981
Lipidsenker	85 %	80 %	1,58 [0,92-2,73]	0,101
Diuretika	42 %	36 %	0,89 [0,57-1,41]	0,628
Nitrate oder Molsidomin	23 %	10 %	2,65 [1,50-4,67]	0,001 ***
Antidiabetika	13 %	17 %	0,78 [0,30-2,02]	0,615

* = signifikant (p<0,05), ** = hochsignifikant (p<0,01), *** = höchstsignifikant (p<0,001)

¹ Die je nach Substanzgruppe berücksichtigten Variablen sind Tab. 23 zu entnehmen

² OR[95% CI] bedeutet das relative Risiko von Frauen gegenüber Männern mit einem Konfidenzintervall von 95%

7 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Je nach Erhebungszeitpunkt lassen sich aus den vorliegenden Daten Aussagen über das Verordnungsverhalten im Akutkrankenhaus (Anfang AHB), in der Rehabilitationseinrichtung (Ende AHB) oder der Allgemeinärzte im niedergelassenen Bereich (Follow-up) ableiten.

7.1 Anzahl der Verordnungen

Die Gesamtzahl eingenommener Medikamente pro Patient ist bei der Patientenbefragung 1,5 Jahre nach der Rehabilitationsmaßnahme bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Weder die Entlassmedikation des Akutkrankenhauses noch die der Rehabilitationsklinik zeigen signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass hier kein direkter Vergleich zwischen den ersten beiden und dem letzten Erhebungszeitpunkt erfolgen kann, da die Datenerhebung hier auf andere Weise durchgeführt wurde: Anfang und Ende der AHB erfolgte die Dokumentation der Arzneimittelverschreibungen durch das Studienpersonal, während beim Follow-up die Patienten selbst aufgefordert wurden, ihre Medikamente aufzulisten. Außerdem sollten hier auch ausdrücklich nicht verschreibungspflichtige Präparate wie Nahrungsergänzungsmittel mit aufgeführt werden. Demnach lässt sich nicht aussagen, dass Patienten während des Aufenthaltes in der Rehabilitationsklinik deutlich weniger Medikamente zu sich nehmen. Ebenso wenig lässt sich mit Sicherheit sagen, dass Ärzte im niedergelassenen Bereich Frauen mehr Medikamente verordnet haben. Es wäre auch denkbar, dass Frauen häufiger zusätzliche Präparate auf eigene Initiative eingenommen haben oder ihre Medikation schlicht sorgfältiger dokumentiert haben. Allerdings ist eine häufigere Einnahme bei Frauen von Medikamenten im Allgemeinen wiederholt beschrieben (Punkt 3.1). Meist werden die bei Frauen häufigeren Arztbesuche als ausschlaggebend für diesen Umstand gesehen.

Zum Ende der Anschlussheilbehandlung ist die Anzahl spezifisch zur Sekundärprophylaxe verordneter Medikamente am höchsten. Da die behandelnden Ärzte der Rehabilitationskliniken in erster Linie die Therapie der koronaren Herzkrankheit im Blickfeld haben, ist zu erwarten, dass sie auf die Umsetzung der Leitlinien besonderen Wert legen. Denkbar ist, dass nicht KHK-relevante Begleitdiagnosen wie etwa Hyperurikämie, benigne Prostatahyperplasie oder rheumatische Erkrankungen in den Hintergrund rücken, was die niedrigere Gesamtzahl verordneter Präparate erklären könnte.

Frauen wurden mit durchschnittlich weniger Medikamenten aus dem Akutkrankenhaus entlassen als Männer. Dies bestätigt bisherige Forschungsberichte. Es fällt auf, dass be-

sonders jüngere Frauen (unter 60 Jahren) im Vergleich zu gleich alten Männern bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus signifikant weniger KHK-spezifische Medikamente verordnet bekommen ($p=0,017$).

Zum Ende der Anschlussheilbehandlung und 1,5 Jahre später erhalten Frauen mehr Verordnungen von Medikamenten der Sekundärprophylaxe als Männer. Die Entlassungsmedikation der Rehabilitationskliniken wird von den Allgemeinärzten im Wesentlichen beibehalten. Nur selten werden Präparate wieder abgesetzt, bei Männern geringfügig häufiger als bei Frauen, was für Toleranz und Akzeptanz der Dauermedikation bei beiden Geschlechtern und gegen eine Benachteiligung der Frauen spricht.

Die Leitlinienempfehlungen wurden bei einem relativ zu Ergebnissen anderer Studien hohen Prozentsatz der Studienteilnehmer umgesetzt. Dies gilt für alle drei Erhebungszeitpunkte.

7.2 Verordnungshäufigkeiten einzelner Medikamentengruppen

7.2.1 Zur Sekundärprophylaxe der KHK empfohlene Medikamente

Thrombocytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen (Punkt 3.3, Tab.1) finden sich in Bezug auf diese Substanzgruppe keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Thrombocytenaggregationshemmer und Antikoagulantien erhielten bis auf wenige Ausnahmen alle Studienteilnehmer zu jedem der drei Zeitpunkte. Dies entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und stellt einen wesentlichen Faktor der medikamentösen Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit dar. Lediglich 13 Patienten bleiben vermutlich aufgrund von Kontraindikationen ohne Verschreibung.

Betarezeptorenblocker

Bei der Verordnung von Betarezeptorenblockern lassen sich deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede feststellen. Dies bestätigen die Resultate anderer Studien [7, 24, 33, 39, 41, 52, 53]. Dabei bekommen jüngere Frauen (bis 60 Jahre) deutlich seltener Verordnungen als gleichaltrige Männer, ältere Frauen in ihrer Altersgruppe dagegen eher etwas häufiger. Der Unterschied zwischen unter 60-jährigen Männern und Frauen zeigt sich höchstsignifikant am Anfang der Anschlussheilbehandlung ($p=0,0005$) und besteht immer noch signifikant bei Entlassung ($p=0,029$). Nach 1,5 Jahren ist der Prozentsatz der Verordnung von Betarezeptorenblockern bei Männern stärker gesunken als bei Frauen, so dass der Unterschied nun nicht mehr signifikant ist. Die Berücksichtigung von weiteren, die ärztliche Verordnung beeinflussenden Umständen im Rahmen einer multivariaten logistischen Regression untermauert den Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit. So liegt

bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus das relative Risiko, einen Betablocker verordnet zu bekommen, für Frauen im Vergleich zu Männern bei 0,480[0,284-0,812] ($p=0,006$). In diese Berechnung wurden Alter, Schulbildung, Versicherungsstatus, Vorliegen einer Herzinsuffizienz und Hypertonie als Kovariaten aufgenommen.

Nimmt man für jüngere Frauen eine ungünstigere Kurz- und Langzeitprognose an, wie es die Ergebnisse groß angelegter, prospektiver Studien nahe legen [19, 43, 49], muss dieser Unterschied umso ernster genommen werden. Die speziell für Frauen entwickelte Leitlinie zur Prävention der koronaren Herzkrankheit [37] empfiehlt eindeutig (Class I, Level of Evidence A) die Einnahme von Betablockern frühest möglich nach dem ischämischen Ereignis und auf unbegrenzte Zeit, falls keine Kontraindikationen vorliegen. Es ist durchaus denkbar, dass eine kausale Verknüpfung zwischen weniger nachhaltiger Therapie und ungünstigerer Prognose besteht.

Gleichberechtigung von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern bei der Verordnung von Lipidsenkern, Thrombocytenaggregationshemmern und Antikoagulantien spricht hier gegen die nahe liegende Interpretation, Ärzte nähmen das koronare Risiko der Frauen nicht wahr. Der Grund für die seltenere Verschreibung von Betarezeptorenblockern an weibliche Patienten mit koronarer Herzkrankheit bleibt unklar.

Leider ist den Publikationen bisheriger Ergebnisse nicht zu entnehmen, ob die seltenere Verordnung von Betarezeptorenblockern speziell bei jüngeren Frauen zu finden war.

Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems

Auch in dieser Substanzgruppe sind es die jüngeren Frauen und vor allem bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus, welche deutlich weniger Verordnungen erhalten: 60,2 % gegenüber 69,8 % bei Männern der gleichen Altersgruppe und 72,0 % bei Frauen zwischen 60 und 75 Jahren. Zum Ende der Anschlussheilbehandlung erhalten sie diese Medikamente weiterhin etwas seltener, nach 1,5 Jahren dagegen häufiger verschrieben. Signifikante Unterschiede finden sich auch nach Berücksichtigung weiterer wichtiger Einflussfaktoren, wie etwa die geschlechtsspezifisch differente Hypertonieprävalenz, nicht.

Lipidsenker

Die Verordnung der Lipidsenker erfolgt hier zu allen Zeitpunkten unabhängig von den vorliegenden Lipidwerten gemäß der Annahme, dass der Nutzen einer Statinmedikation unabhängig von den initialen Lipidwerten ist (Level of Evidence B), da diese neben der Lipidsenkung weitere protektive Wirkung entfalten.

Die gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede widersprechen hier den Erwartungen. Frauen erhalten während des Aufenthaltes in der Rehabilitationsklinik signifikant

häufiger lipidsenkende Medikation ($OR=2,528[1,201-5,323];p=0,015^*$), welche auch im niedergelassenen Bereich größtenteils fortgesetzt wird.

Inwieweit diese Ergebnisse durch das Studiendesign beeinflusst sind, lässt sich nicht überprüfen. Eine Unterversorgung der Frauen mit Lipidsenkern im Anschluss an den Aufenthalt im Akutkrankenhaus lässt sich jedoch ausschließen, da sie hier gleich viele Lipidsenker verordnet bekommen wie Männer.

Auch andere Faktoren beeinflussen die Verschreibung: Seltener bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus und signifikant seltener im niedergelassenen Bereich erhalten ältere Patienten (60-75 Jahre) Lipidsenker. Privatversicherte bekommen beim Allgemeinarzt signifikant häufiger eine Verordnung.

7.2.2 Weitere Medikamente

Um einen umfassenden Einblick in die Versorgungssituation von KHK-Patienten zu vermitteln, werden im folgenden Verordnungshäufigkeiten von Arzneimitteln besprochen, welche zwar nicht zu den zur Sekundärprophylaxe empfohlenen Medikamenten zählen, jedoch eine wichtige Rolle bei der Modulation der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus spielen, bzw. zur Behandlung der Angina-pectoris-Symptomatik eingesetzt werden.

Diuretika

Zu allen drei Zeitpunkten erhalten Frauen signifikant häufiger Diuretika verordnet (Chi-Quadrat-Test). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen [24, 33, 39]. Durch multivariate Analyse unter Einbeziehung von arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung und Varizen zeigt sich, dass die häufigere Verordnung der erhöhten Prävalenz dieser Erkrankungen bei Frauen entspricht.

Nitrate und Molsidomin

Nitrate und Molsidomin – Medikamente, welche in erster Linie zur symptomatischen Behandlung und Prophylaxe der Angina pectoris indiziert sind – werden bei Frauen zu allen drei Zeitpunkten deutlich häufiger eingesetzt. Das gilt vor allem bei Frauen unter 60 Jahren, welche diese Präparate zu allen drei Zeitpunkten signifikant häufiger verordnet bekommen als gleich alte Männer. Aber auch Patientinnen zwischen 60 und 75 Jahren erhalten öfter Nitrate oder Molsidomin. Beachtet man die Einflüsse von Alter, Schulbildung, Versicherungsstatus und Vorliegen einer Angina pectoris, so ergibt sich ein adjustiertes relatives Risiko der Frauen gegenüber Männern von $1,798[1,046-3,091](p=0,034)$ am Ende der Anschlussheilbehandlung und von $2,619[1,488-4,610](p<0,001)$ 1,5 Jahre danach.

Leider liegen bisher kaum Daten über die Verordnung von Nitraten und Molsidomin bei KHK-Patienten vor. Williams et al. haben in ihrer Studie [53] die Nitratverordnung als Eingangsvoraussetzung definiert, in der Annahme, diese gehe Hand in Hand mit der koronaren Herzkrankheit. Aus der Stichprobe (N=334 000) erfüllten 7751 Männer und 7839 Frauen dieses Kriterium (ein Verhältnis, das sich nicht mit der tatsächlichen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit in der Bevölkerung deckt). Frauen erhielten hier signifikant häufiger als Männer (OR=1,71[1,59-1,85]) anxiolytische Benzodiazepine. Sie erhielten auch signifikant häufiger Verordnungen dieser Substanzgruppe als Frauen der Kontrollpopulation (OR=1,2[1,16-1,23]). Möglicherweise erhalten Frauen mehr Nitrat- oder Molsidominverschreibungen, weil der behandelnde Arzt die ihm berichteten Beschwerden durch die begleitende Angstsymptomatik stärker gewichtet. In unserer Studie haben 22,8% der Frauen gegenüber 14,1% der Männer auffällige Angstwerte ($p < 0,05$). Auffällige Angstwerte meint hier Angstwerte über 10 auf der Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale (HADS). Für Patienten mit auffälligen Angstwerten beim Follow-up findet sich zwar ein gegenüber Patienten mit normalen Angstwerten deutlicher, aber nicht mehr signifikanter Unterschied ($p = 0,079$) in der Nitrat- oder Molsidomin-Verordnung. Die Signifikanz des geschlechtsspezifischen Unterschieds bleibt davon jedoch unbeeinflusst. Zu den anderen Zeitpunkten ist kein Zusammenhang zu erkennen.

Eine denkbare Ursache für die Mehrverordnung von Nitraten und Molsidomin könnte darin bestehen, dass Frauen, und vielleicht gerade jüngere Frauen unter 60 Jahren, durch heftigeres Schmerzempfinden ausgezeichnet sind. 40% der Frauen gegenüber 28% der Männer geben Stiche, Schmerzen, Ziehen in der Brust als Beschwerden vor dem Erstinfarkt an ($p < 0,05$). Mit diesen Überlegungen im Einklang stehen die von Ärzten und Patienten erhobenen Angaben, welche zum Vorliegen der Diagnose Angina pectoris Auskunft geben (Punkt 6.4.2): Ärzte diagnostizieren das Vorliegen einer Angina pectoris bei Frauen signifikant häufiger und auch die Selbstangabe liegt hier bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Patientenangaben über Schmerzen (Stiche, Schmerzen oder Ziehen in der Brust) werden beim Follow-up signifikant häufiger von Frauen gemacht und lassen auch einen hochsignifikanten Einfluss auf die Nitrat- und Molsidominverordnung erkennen, doch können sie nur teilweise den deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschied erklären. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass im weiblichen Anteil der Bevölkerung häufiger als bei Männern Brustschmerz ohne ursächliche Veränderungen der Koronararterien auftritt [51]. Eventuell werden bei Frauen mit bekannter koronarer Herzkrankheit solche Schmerzen, deren Ursachen im muskuloskelettalen System oder im psychosomatischen Bereich zu suchen sind, fälschlicherweise mit antiangi-nösen Medikamenten behandelt.

Antidiabetika

Die Zahl der Patienten mit Verordnung von Blutzucker senkenden Medikamenten bleibt zu allen drei Zeitpunkten weitgehend konstant. Nach Adjustierung an die Diabetes-Prävalenz in der Studienpopulation finden sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der vorliegenden Studie.

7.3 Anmerkungen zu den Begleiterkrankungen

Die verschiedenen Diagnosekriterien, welche über die Prävalenz von Begleiterkrankungen Auskunft geben (Selbstangaben der Patienten, ärztliche Diagnose, apparative sowie labortechnische Messungen) stimmen untereinander zum Teil wenig überein. Besonders betrifft dies Herzinsuffizienz und Angina pectoris, vermutlich aufgrund des stärker subjektiven Charakters dieser beiden Diagnosen. Die verschiedenen Kriterien, welche zum Vorliegen derselben Krankheit Auskunft geben, zeigen unterschiedliche Verhältnisse zwischen den Geschlechtern. Um der tatsächlichen Prävalenz der relevanten Begleiterkrankungen nahe zu kommen, wurden daher mehrere Diagnosekriterien herangezogen. Nach Altersadjustierung ergab sich, dass bei weiblichen Studienteilnehmern signifikant häufiger arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Varizen und Nierenerkrankungen vorlagen. Im Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit interessieren vor allem die beiden Erstgenannten: Die arterielle Hypertonie als gefäßschädigender Risikofaktor und die Herzinsuffizienz als Symptom mit Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Für beide Krankheitsbilder bestehen unumstritten wirksame und seit langem gebräuchliche pharmakologische Therapieoptionen. Zu nennen sind hier zum Beispiel Diuretika, Betarezeptorenblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. Bei der Analyse der Verordnungshäufigkeiten dieser Arzneimittelgruppen wurde deshalb mit Hilfe eines multivariaten Modells die Bedeutung der Begleitdiagnosen berücksichtigt.

Effektivität der antihypertonen Therapie:

Die im Rahmen der Studie erhobenen Kriterien zur Prävalenz der arteriellen Hypertonie ermöglichen es, eine Aussage zu treffen, wie erfolgreich die antihypertone Therapie im Anschluss an das stattgehabte akute koronare Ereignis durchgeführt werden konnte. Bei Patienten, welche angaben, bereits vor dem Infarkt wegen arterieller Hypertonie behandelt worden zu sein, wurden die während der Anschlussheilbehandlung gemessenen Blutdruckwerte überprüft. In der Patientengruppe, welche trotz behandelter Hypertonie (Selbstangabe) mehr als dreimal mit pathologischen Blutdruckwerten auffielen, finden sich signifikant mehr Frauen als Männer (Detaillierte Analyse in Bezug auf diese Thematik siehe Härtel et al. 2005 [20]). Der Blutdruck als wichtiger Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit wurde bei Frauen weniger erfolgreich evtl. weniger konsequent therapiert als bei

Männern. Parallel dazu fand sich bei Frauen eine seltenere Verordnung von Betarezeptorenblockern und von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems.

Prävalenz des Diabetes mellitus:

Man geht davon aus, dass Diabetes mellitus bei Frauen als Risikofaktor im Vorfeld eines Myokardinfarktes eine größere Rolle spielt als bei Männern. Eine mögliche Erklärung für die unerwartet höhere Prävalenz dieser Erkrankung bei Männern der Studienpopulation könnte darin bestehen, dass Diabetes mellitus bei Frauen nicht nur ein stärkerer Risikofaktor bei der Infarktentscheidung, sondern auch für das Überleben nach Infarkt ist. Dem entsprechend könnten Frauen mit Diabetes mellitus häufiger als Männer das akute koronare Ereignis nicht überlebt haben und würden so auch nicht in einem während der Rehabilitation rekrutiertem Kollektiv erscheinen.

7.4 Stärken und Schwächen der Untersuchung

Die Studie unterscheidet sich von vergleichbaren Untersuchungen in erster Linie dadurch, dass durch ihren prospektiven Ansatz – mit gründlicher, vorausschauender Planung – Aspekte miteinbezogen werden konnten, welche eine nicht unerhebliche Auswirkung auf die Medikamentenverordnungen haben, aber bisher selten berücksichtigt wurden. Häufig scheiterte dies schon daran, dass die entsprechenden Informationen den herangezogenen Sekundärdaten, welche ursprünglich zu nicht-wissenschaftlichen Zwecken gesammelt wurden, nicht zu entnehmen waren und selbst in prospektiven Verlaufstudien zu wenig Beachtung fanden. Erst die detaillierte Erfassung der Situation eines jeden Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten, die nicht auf biomedizinische Faktoren beschränkt bleibt, sondern auch psychische und soziale Aspekte berücksichtigt, ermöglicht eine differenzierte Analyse.

Häufig werden Begleitdiagnosen allein an einem einzelnen Kriterium – beispielsweise dem Laborwert oder der ärztlichen Diagnose – festgemacht. Dies birgt eine erhebliche Irrtumswahrscheinlichkeit: Die vorliegende Analyse zeigt, dass die einzelnen Diagnosekriterien oft verschiedene, wenig übereinstimmende Ergebnisse liefern (Punkt 6.4). Durch die Berücksichtigung möglichst vieler Einzelkriterien konnte in dieser Untersuchung eine genauere Zuordnung von Begleiterkrankungen vorgenommen werden.

Weitere Stärken ergeben sich aus der Durchführung der Studie durch hierzu qualifiziertes Personal der Universität München, welches nicht den teilnehmenden Kliniken angehört, der Verwendung von standardisierten Erhebungswerkzeugen und der konsequenten Qualitätssicherung auf allen Ebenen der Datenverarbeitung. Die hohe Zahl der teilnehmenden Patienten mit einem den Umständen entsprechend hohen Frauenanteil und sehr niedriger Drop-out-Rate während des gesamten Follow-ups ermöglicht valide statistische Aussa-

gen. Die strengen Einschlusskriterien – erster Myokardinfarkt oder erstes angiographisch gesichertes akutes koronares Ereignis – erhöhen die Aussagekraft und Präzision der vorliegenden Ergebnisse.

Eine zu diskutierende Schwäche der Studie ist, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Medikamentenverordnungen während der Rehabilitation vielleicht unterschätzt wurden. Das Verordnungsverhalten der behandelnden Ärzte der Rehabilitationskliniken könnte dadurch beeinflusst sein, dass ihnen Ziel und Durchführung der Studie bekannt war. Die Vorgaben aus der Fachklinik beeinflussen die Folgeverschreibungen der Allgemeinärzte. Diese sind jedoch, wie auch die Ärzte der Akutkliniken, nicht über die Studie informiert, so dass die Ergebnisse hier vielleicht eher repräsentativ für die Unterschiede in den Verordnungshäufigkeiten waren. Andererseits ist es praktisch nicht möglich, eine so umfangreiche Rehabilitationsstudie ohne das Wissen der behandelnden Ärzte durchzuführen.

Bei der Analyse von Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Arzneimittelgruppen wäre es auch wünschenswert gewesen, Kontraindikationen, welche eine Verschreibung verbieten, einzubeziehen (z.B. Asthma bei Betarezeptorenblockern). Dies war in der vorliegenden Untersuchung leider nicht möglich.

8 Schlussfolgerungen

Für die Sekundärprävention relevante Implikationen:

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist keine generelle Benachteiligung der Frauen bei der medikamentösen Sekundärprophylaxe abzuleiten. Dennoch weisen Frauen trotz bekanntem und behandeltem Hypertonus signifikant häufiger als Männer zu hohe Blutdruckwerte auf. Dieser wichtige Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit ist mittels geeigneter anti-hypertoner Pharmakotherapie in aller Regel gut zu beeinflussen. Die Behandlung und Kontrolle muss bei Frauen mit gleich gutem Ergebnis erfolgen wie bei Männern, um weiteren koronaren Problemen wirksam vorbeugen zu können.

Betarezeptorenblocker sind seit langem wichtiger Bestandteil der Behandlung von arterieller Hypertonie. Außerdem wird ihr Einsatz in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit unumstritten empfohlen. Doch gerade diese werden im Anschluss an das akute Geschehen Frauen trotz gleichen Bedarfs signifikant seltener verordnet als betroffenen Männern. Diese Aussage wird durch weitere in verschiedenen Ländern zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführte Studien bekräftigt. In der vorliegenden Untersuchung sind gerade jüngere Frauen unter 60 Jahren betroffen. Es ist möglich, dass hier ein kausaler Zusammenhang zu der ungünstigeren Kurzzeitprognose bei jüngeren Frauen besteht. Eine klare Ursache/ Wirkungs-Relation besteht zwischen der selteneren Verordnung von Betarezeptorenblockern und Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems an Frauen und dem bei ihnen weniger erfolgreich kontrollierten, gefäßschädigenden arteriellen Hypertonus. In diesem Zusammenhang darf nicht vergessen werden, dass sich diese Aussagen auf die Zeit unmittelbar nach dem akuten koronaren Ereignis beziehen. Während der Rehabilitation und der anschließenden Langzeitprophylaxe lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Medikation feststellen, obwohl auch hier Frauen weiterhin seltener Betarezeptorenblocker verordnet bekommen. Für die Periode nach Entlassung aus der stationären Rehabilitation liegen keine Blutdruckmesswerte vor, um den Therapieerfolg beurteilen zu können. Die Überlegung muss nun sein, welche Gründe für die schlechtere Versorgung mit Betarezeptorenblockern im Anschluss an den Aufenthalt im Akutkrankenhaus verantwortlich sind. Häufig wurde aus bisherigen Untersuchungen gefolgert – insbesondere dann, wenn gleichzeitig auch andere Arzneimittelgruppen bei Frauen signifikant seltener verschrieben wurden –, dass eine generelle Fehlwahrnehmung des koronaren Risikos der Frauen bestünde und diese dadurch auf der ganzen Linie unterversorgt würden. Einer solchen verallgemeinerten Sicht widersprechen die hier vorgelegten Ergebnisse: Bei Lipidsenkern, Thrombocytenaggregationshemmern und Antikoagulantien sind keine Unterschiede festzustellen. Ältere Frauen (60-75 Jahre) sind nicht davon be-

troffen und erhalten etwa gleich oft Betarezeptorenblocker verschrieben wie gleich alte Männer. Allerdings muss eingeräumt werden, dass Frauen unter 60 Jahren auch seltener Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems verordnet bekamen, so dass sie tatsächlich durchschnittlich signifikant weniger Medikamente zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit erhielten. Lipidsenker, Thrombocytenaggregationshemmer und Antikoagulantien erhielten sie jedoch gleich häufig wie die männliche Vergleichsgruppe. Das bedeutet also, dass die zurückhaltendere Verordnung nur die jüngeren Frauen betrifft und sich in erster Linie auf die Substanzgruppe der Betarezeptorenblocker aber auch auf die Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems bezieht. Die Ursachen dieser weniger nachhaltigen medikamentösen Sekundärprophylaxe sind unklar und auch aus den umfangreichen Informationen über Begleitumstände der Studienteilnehmer nicht begründbar. Man kann spekulieren, dass hier tatsächlich eine Unterschätzung des Risikos bei jüngeren Frauen mit koronarer Herzkrankheit zugrunde liegt. Dagegen spricht die gleichhäufige Verordnung von Lipidsenkern, Thrombocytenaggregationshemmern und Antikoagulantien an Männer und Frauen dieses Alters. Sinnvoll wäre nachzuprüfen, ob bei Frauen häufiger Symptome oder Begleiterkrankungen vorkommen, bei denen die Verordnung von Betarezeptorenblockern kontraindiziert ist. Eine kritische Haltung von Frauen gegenüber der Einnahme von Betarezeptorenblockern könnte eine Rolle spielen, ist jedoch in dem Fall nicht sehr wahrscheinlich. Bei der Überlegung sollte beachtet werden, dass der Unterschied zwar bei der Entlassungsmedikation aus dem Akutkrankenhaus signifikant war, nach Aufenthalt in der Rehabilitationsklinik und im dann niedergelassenen Bereich jedoch weniger deutlich zu beobachten war.

Für die seltenere Verordnung von Betarezeptorenblockern und in geringerem Maße auch die seltenere Verordnung von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems an jüngere Frauen scheint also kein Grund ersichtlich, der diesen Unterschied notwendig machen und damit rechtfertigen könnte. Es lässt sich nicht nachvollziehen, warum Frauen nach stationärer Versorgung wegen eines akuten koronaren Ereignisses eine weniger sorgfältige pharmakologische Sekundärprophylaxe erhalten als Männer.

Forschungsrelevante Implikationen:

Aus den im Rahmen dieser Studie gemachten Beobachtungen lässt sich ableiten, dass ein Vergleich von Verordnungshäufigkeiten ohne die Berücksichtigung der Verteilung der wichtigsten Einflussfaktoren in der Studienpopulation zu keinem aussagekräftigen Ergebnis führen kann. Neben dem Patientenalter sind dies in erster Linie die Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie oder Herzinsuffizienz, welche das Bild durch ihre ungleiche Prävalenz in den zu vergleichenden Gruppen verzerren. Eine Analyse ohne multivariaten

Ansatz ist nicht in der Lage, dem Sachverhalt in seiner Komplexität nahe zu kommen.

Häufig wird die Prävalenz einer Krankheit im untersuchten Patientenkollektiv aus nur einem diagnostischen Kriterium abgeleitet. In dieser Arbeit wird jedoch deutlich, dass unterschiedliche diagnostische Kriterien ein und derselben Krankheit teilweise deutlich voneinander abweichende Ergebnisse liefern. Dies betrifft vor allem Krankheiten, welche durch subjektive Symptome definiert sind, beispielsweise die Angina pectoris. Stützt sich die Untersuchung also auf ein einzelnes Diagnosekriterium, so erhält man zufällig ganz andere Aussagen, als wenn ein anderes gewählt worden wäre. Um solche Unwägbarkeiten zu umgehen, müssen möglichst zahlreiche diagnostische Hinweise evaluiert werden, um so die tatsächliche Prävalenz einer Krankheit abschätzen zu können.

Die drei Erhebungszeitpunkte der Medikamentenverordnung sind in dieser Untersuchung so gewählt, dass eine klare Zuordnung, durch wen die Verschreibungen getätigt worden waren, möglich ist. Dadurch konnte gezeigt werden, dass sich das Verordnungsverhalten in Akutkrankenhaus, Rehabilitationsklinik und im niedergelassenen Bereich deutlich voneinander unterscheidet und infolge dessen auch getrennt voneinander betrachtet werden sollte.

9 Abkürzungsverzeichnis

ACE = Angiotensin-Converting-Enzym

ACVB = Aortokoronarer Venenbypass

AHB = Anschlussheilbehandlung

AMI = Akuter Myokardinfarkt

AP = Angina pectoris

Art = arteriell

CCS = Canadian Cardiovascular Society

CSE = Cholesterinesterase

DDD = Defined Daily Doses

EF = Ejektionsfraktion

EKG = Elektrokardiographie

KHK = Koronare Herzkrankheit

LVA = Landesversicherungsanstalt

NYHA = New York Heart Association

OR = Odds Ratio

PTCA = Percutane transluminale Koronarangioplastie

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

UKG = Echokardiographie

10 Tabellen

Tab. 01: Empirische Studien im Überblick	18
Tab. 02: Soziodemographische Merkmale der Studienpopulation zum Zeitpunkt des Infarktes	27
Tab. 03.: Altersstandardisierte Prävalenz chronischer Krankheiten in den 12 Monaten vor dem koronaren Erstereignis (Selbstangaben der Patienten).....	28
Tab. 04: Variablen im Überblick	30
Tab. 05: Zusammenfassung der Medikamente in Gruppen	31
Tab. 06: Altersadjustierte Mittelwerte der Gesamtzahl pro Patient registrierter Medikamente ¹⁾	36
Tab. 07: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente; Gesamtpopulation ¹⁾	38
Tab. 08: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente; Studienteiln. unter 60 Jahren ¹⁾	39
Tab. 09: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente; Studienteiln. von 60 bis 75 Jahren ¹⁾	39
Tab. 10: Verordnungshäufigkeiten von Thrombocytenaggregationshemmern und Antikoagulantien	42
Tab. 11: Verordnungshäufigkeiten von Betarezeptorenblockern	43
Tab. 12: Verordnungshäufigkeiten von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems...	44
Tab. 13: Verordnungshäufigkeiten von Lipidsenkern.....	45
Tab. 14: Verordnungshäufigkeiten von Diuretika	46
Tab. 15: Verordnungshäufigkeiten von Nitraten und Molsidomin	47
Tab. 16: Verordnungshäufigkeiten von Antidiabetika.....	48
Tab. 17: Häufigkeit Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien.....	54
Tab. 18: Häufigkeit Angina pectoris bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien.....	55
Tab. 19: Häufigkeit von arteriellem Hypertonus bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien.....	56
Tab. 20: Häufigkeit von Dyslipidämie bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien.....	57
Tab. 21: Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Männern und Frauen, differenziert nach verschiedenen Diagnosekategorien.....	58
Tab. 22: Altersadjustierte Häufigkeiten der einzelnen Diagn. bei Männern und Frauen..	59
Tab. 23: Berücksichtigte Variablen mit potentielltem Einfluss auf die Verordnung der einzelnen Substanzgruppen	61
Tab. 24: Multivariat adjustierte Odds ratio ¹⁾	62

11 Abbildungen

Abb. 01: Altersadjustierte Mittelwerte der Gesamtzahl pro Patient verordneter Medikamente	36
Abb. 02: Altersadjustierte Mittelwerte der Anzahl verordneter, für die Sekundärprophylaxe der KHK spezifischer Medikamente	38
Abb. 03: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten der wichtigsten Medikamentengruppen zu Beginn der Anschlussheilbehandlung	49
Abb. 04: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten der wichtigsten Medikamentengruppen am Ende der Anschlussheilbehandlung	49
Abb. 05: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten der wichtigsten Medikamentengruppen 1,5 Jahre nach dem koronaren Ereignis	50
Abb. 06: Altersadjustierte Verordnungshäufigkeiten (%) der einzelnen Medikamentengruppen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten 1)	51

12 Literatur

1. LiteraturAdes PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345:892-902.
2. Antman E, Anbe D, Armstrong P, Bates E, Green L, Hand M, et al. (Expert Panel/Writing Group). Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. ACC/AHA. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.
3. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991;325:221-5.
4. Betriu A, Van de Werf F, Ardissino D, Cokkinos D, Erlin F, Fox K, et al. (Expert Panel/Writing Group). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66
5. Bertrand M, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809–1840.
6. Brezinka V. Ungleichheiten bei Diagnostik und Behandlung von Frauen mit koronarer Herzkrankheit. Eine Übersicht. *Z Kardiol* 1995;84:99-104.
7. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *Br Med J* 1994;309:563-6.
8. Cole PL. Coronary artery disease in women: differences in diagnosis, therapy, and prognosis. *Coron Artery Dis* 1993;4:595-604.
9. Del Rio MC, Prada C, Alvarez FJ. The use of medication by the Spanish population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:41-8.
10. Doyal L. Sex und Gender: Fünf Herausforderungen für Epidemiologinnen und Epidemiologen. *Gesundheitswesen* 2004;66:153-7.
11. Eggen AE. Patterns of medicine use in a general population (0-80 years). The Influence of age, gender, diseases and place of residence on drug use in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:179-87.
12. Evenson KR, Rosamond WD, Luepker RV. Predictors of outpatient cardiac rehabilitation utilization: the Minnesota Heart Surgery Registry. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:192-8.
13. Furu K, Straume B, Thelle DS. Legal drug use in a general population: association with gender, morbidity, health care utilization, and lifestyle characteristics. *J Clin Epidemiol* 1997;50:341-9.
14. Glaeske G, Janhsen K. GEK Arzneimittelreport. Hippe: Asgard-Verlag; 2003.
15. Glaeske G, Janhsen K. GEK Arzneimittelreport. Hippe: Asgard-Verlag; 2004.
16. Hall JA, Irish JT, Roter DL, Ehrlich CM, Miller LH. Gender in medical encounters: an analysis of physician and patient communication in a primary care setting. *Health Psychol* 1994;13:384-92.
17. Härtel U. Geschlechtsspezifische Prädiktoren der Inanspruchnahme kardiologischer Rehabilitation aus epidemiologischer Sicht. *Rehabilitation (Stuttg)* 1999;38:142-7.

18. Härtel U. Geschlechtsspezifische Aspekte in der Rehabilitation: Das Beispiel koronare Herzkrankheit. In: Bengel J, Herausgeber. Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften. Berlin: Springer; 2000.
19. Härtel U. Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems bei Männern und Frauen. In: Hurrelmann K, Kolip P, Herausgeber. Geschlecht, Gesundheit und Krankheit. Bern: Verlag Hans Huber; 2002.
20. Härtel U, Gehring J, Klein G. Untersuchung geschlechtsspezifischer, biomedizinischer und psychosozialer Einflüsse auf den langfristigen Erfolg von Reha-Maßnahmen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Schlußbericht Projekt A1 RFB 2003.
21. Herholz H, Goff DC, Ramsey DJ, Chan FA, Ortiz C. Women and Mexican Americans receive fewer cardiovascular drugs following myocardial infarction than men and non-Hispanic whites: the Corpus Christi Heart Project, 1988-1990. *J Clin Epidemiol* 1996;49:279-87.
22. Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, Meal A, Wynn A. Sex inequalities in ischaemic heart disease in general practice: cross sectional survey. *Br Med J* 2001;322:832.
23. Judelson DR. Coronary Heart Disease in Women: Risk Factors and Prevention. *J Am Med Womens Assoc* 1994;49:186-91.
24. Kahan T, Wändell P. Risk factors in established coronary heart disease: evaluation of a secondary prevention programme. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:73-80.
25. Knopf H, Melchert HU. Subjektive Angaben zur täglichen Anwendung ausgewählter Arzneimittelgruppen-Erste Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Gesundheitswesen* 1999;61:151-7.
26. Kostis JB, Wilson AC, O'Dowd K, Gregory P. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction. A statewide study. MIDAS Study Group. Myocardial Infarction Data Acquisition System. *Circulation* 1994;90:1715-30.
27. Lapeyre-Mestre M, Chastan E, Louis A, Montastruc JL. Drug consumption in workers in France: a comparative study at a 10-year interval (1996 versus 1986). *J Clin Epidemiol* 1999;52:471-8.
28. Lassila HC, Stoehr GP, Ganguli M, Seaberg EC, Gilby JE. Use of prescription medications in an elderly rural population: the MoVIES Project. *Ann Pharmacother* 1996;30: 589-95.
29. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni A, Dargie H, et al. (Expert Panel/Writing Group). Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
30. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni A, Dargie H, et al. (Expert Panel/Writing Group) Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1454–1470.
31. Löwel H, Lewis M, Keil U, Hörmann A, Bolte HD, Willich S, et al. Zeitliche Trends von Herzinfarktmorbidität, -mortalität, 28-Tage-Letalität und medizinischer Versorgung. Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters von 1985 bis 1992 *Z Kardiol* 1995;84:596-605.
32. Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A, Kuch B, Gostomzyk J, et al. Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt - Ergebnisse des bevölkerungsbasierten KORA1/MONICA Augsburg Herzinfarkt-Registers 1985 bis 1998 *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2311-6.

33. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. Trends in myocardial infarction treatment in subjects aged 35-64 in Southwestern France, 1986-93. *Int J Cardiol* 2003;88:239-45.
34. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:799-805.
35. Mittag O. Ergebnisse zur Versorgungsqualität in der kardiologischen Rehabilitation bei Frauen und Männern: Sind Frauen benachteiligt? VOLUME? Rehabilitation (Stuttg) 2003;42:204-10.
36. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Barrett-Connor E, Manolio T. et al. (Expert Panel/Writing Group). Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1997;96:2468-82.
37. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N; Fabunmi RP, et al. (Expert Panel/Writing Group). Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:900-21.
38. Nilsson P, Brandström H, Lingfors H, Erhardt L, Hedbäck B. Gender differences in secondary prevention of coronary heart disease: reasons to worry or not? *Scand J Prim Health Care* 2003;21:37-42.
39. Pagley PR, Yarzebski J, Goldberg R, Chen Z. Gender differences in the treatment of patients with acute myocardial infarction. A multihospital, community-based perspective. *Arch Intern Med* 1993;153:625-9.
40. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. (Expert Panel/Writing Group). Expert consensus document on the Use of Antiplatelet agents The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166–181.
41. Phillips BG, Yim JM, Brown EJ, Jr Bittar N, Hoon TJ, Celestin C. Pharmacologic profile of survivors of acute myocardial infarction at United States academic hospitals. *Am Heart J* 1996;131:872-8.
42. Rochon PA, Clark JP, Binns MA, Patel V, Gurwitz JH. Reporting of gender-related information in clinical trials of drug therapy for myocardial infarction *CMAJ* 1998;159:321-7.
43. Rosengren A, Spetz CL, Köster M, Hammar N, Alfredsson L, Rosén M. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden; data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction Register. *Eur Heart J* 2001;22:314-22.
44. Scheuermann W, Ladwig KH. Geschlechtsspezifische Unterschiede in Risiken und Versorgung der koronaren Herzerkrankung. *Z Kardiol* 1998;87:528-36.
45. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2003. Fachserie 12: Reihe 4; 2005.
46. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:226-30.
47. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, Steingart RM, Budner N. Sex bias in considering coronary bypass surgery . *Ann Intern Med* 1987;107:19-25.

48. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
49. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-81.
50. Wenger NK. An update on coronary heart disease in women. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:84-90.
51. Wenger NK. Gender, coronary artery disease, and coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1990;112:557-8.
52. Wilkinson P, Laji K, Ranjadayalan K, Parsons L, Timmis AD. Acute myocardial infarction in women: survival analysis in first six months. *Br Med J* 1994;309:566-9.
53. Williams D, Bennett K, Feely J. Evidence for an age and gender bias in the secondary prevention of ischaemic heart disease in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:604-8.
54. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular disease: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53

13 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen Menschen bedanken, mit deren Hilfe diese Arbeit zustande kommen konnte.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. Ursula Härtel für den geistigen Ansporn und die wissenschaftliche Betreuung während der gesamten Zeit. Gleichzeitig möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Studie, Frau Esther Ruf und Frau Cornelia Symannek für Ihre freundliche Mithilfe bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Herrn Dr. med. Gehring, Chefarzt der Rehabilitationsklinik Höhenried, danke ich für die medizinische Beratung. Freundliche Hilfe in mathematischen Angelegenheiten gewährte mir Herr Dr. M. Hollenhorst vom Institut für angewandte Mathematik, Justus-Liebig-Universität, Gießen.

Ohne Verständnis und Unterstützung meiner Familie wäre es mir nicht möglich gewesen, dieses Vorhaben in die Tat umzusetzen!

14 Lebenslauf

Name: Anna Stephanie Gerstenhöfer
Geburtsdatum: 09.03.1974
Geburtsort: Dachau (Oberbayern)

Eltern: Isolde Gerstenhöfer, geb. Steinbrück, Sekretärin
Gerhard Franz Maximilian Gerstenhöfer, Dipl. Ing. für Elektrotechnik

Geschwister: Georg Franz Maximilian Gerstenhöfer, Dipl. Ing. für Maschinenbau
Josef Konrad Sebastian Gerstenhöfer, Schüler

Lebensgefährte: Matthias Alois Beck, Dipl. Ing. für Energie und Wärmetechnik

Kinder: Luzie Sophia Gerstenhöfer (geb.1995)
Peter Johannes Gerstenhöfer (geb.1998)
Anton Markus Gerstenhöfer (geb.2004)

Schulbesuch: 1980 - 1984 Grundschule Adelzhausen/Tödtenried
1984 - 1993 Deutschherren-Gymnasium Aichach
1993 Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung: 1994 - 1995 Schule für Gesundheitsberufe Berlin/Buch
Masseurin und med. Bademeisterin

Studium: 1996 - 2005 Ludwig-Maximilian-Universität München
Studium der Humanmedizin
2003 - 2004 Praktisches Jahr am Klinikum Ingolstadt und
der Kinderklinik des Zentralklinikums, Augsburg
2005 Approbation

Beruf: 2005 - dato Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Ärztin)
Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik IV (Hämatologie/Onkologie)

15 Anhang

Dokumentation der Datenverarbeitung

1. Handschriftliche Dokumentation der Handelsnamen der verordneten Medikamente
2. Eingabe der Handelsnamen zur elektronischen Datenverarbeitung (Microsoft Access)
3. Umcodierung von Handelsnamen in Arzneimittelgruppenzugehörigkeit bzw. Kennzeichnung als im untersuchten Zusammenhang irrelevant.
z.B.: Beloc Zok mite in BB (Betarezeptorenblocker)
Voltaren DispersinX(irrelevant)
4. Abzählen der insgesamt notierten Medikamente pro Patient pro Erhebungszeitpunkt
5. Umwandeln der als Stringvariablen vorliegenden Medikamente in numerische Variablen.
z.B. Betarezeptorenblocker:
0 = Medikament wurde nicht verordnet
1 = Patient bekam Medikament verordnet
6. Analyse der Daten mit SPSS 12.0