

endlich nicht vom Vorgehen bei einer akuten Blutung unter Phenprocoumon. In beiden Fällen kann bei lebensbedrohlicher Blutung versucht werden, mittels Prothrombinkomplex-Konzentrats (PPSB-Konzentrat) bestehend aus rekombinanten Gerinnungsfaktoren die überschießende Wirkung der Gerinnungshemmer zu antagonisieren (von Heymann et al. 2014).

4.2 Inanspruchnahme der oralen Antikoagulation (OAK)

4.2.1 Allgemeine Therapieempfehlungen für die Thrombembolieprophylaxe

Über die spezifischen Zuständigkeiten hinweg ist die Schlaganfallprävention gemeinsames Therapieziel aller beteiligten Akteure in der Versorgungskette von Patienten mit VHF. Es wird deutlich, wie wichtig eine gute Abstimmung und Schnittstellenkommunikation für eine wirksame Schlaganfallprävention ist.

Aufgrund der multifaktoriellen Genese und häufiger Begleiterkrankungen sind in der Regel mehrere Fachrichtungen in die Behandlung der Patienten mit VHF involviert. Während die Diagnosestellung in den kardiologischen Versorgungsbereich fällt, kommt aufgrund der altersabhängigen Erkrankungshäufigkeit und Patientenstruktur in der Basisversorgung, der hausärztlichen Versorgung und der Früherkennung des VHF eine besondere Bedeutung zu. Der episodenhafte Verlauf des paroxysmalen VHF erschwert (insbesondere) bei asymptomatischen Patienten die Diagnosestellung. Das opportunistische Screening hat sich in der hausärztlichen Versorgung als Methode bewährt, Patienten mit VHF zu identifizieren (siehe Kap. 3). Die Auswahl und Durchführung der Behandlungsmethode und Initiierung der Thrombembolieprophylaxe wird in aller Regel durch kardiologische Fachärzte im ambulanten bzw. stationären Versorgungssektor eingeleitet. Die dauerhafte Umsetzung sowie das Monitoring der Thrombembolieprophylaxe erfolgt hingegen in der hausärztlichen Versorgung (DEGAM 2013b, DGK 2013). Bei Patienten mit VHF nach Schlaganfall sind bei vielen Patienten Einrichtungen der Rehabilitation oder Pflege in die Thrombembolieprophylaxe involviert (Sekundärprävention, siehe Kap. 4.3.3).

Gemäß aktuellem Update der allgemeinen Empfehlungen der DGK (und ESC) zur Prävention thrombembolischer Ereignisse bei VHF sollen alle

Patienten mit VHF eine antithrombotische Therapie erhalten. Ausgenommen sind Patienten mit niedrigem Risiko für ein thrombembolisches Ereignis sowie Patienten mit Kontraindikationen (Tab. 4.2, DGK 2013).

4.2.2 Inanspruchnahme der Thrombembolieprophylaxe in der Versorgungsrealität

Die Evaluation der Inanspruchnahme einer OAK unter Patienten mit VHF ergibt ein heterogenes Bild. Zwischen 57 und 87% der VHF-Patienten in der spezialisierten Versorgung erhielten eine OAK als Monotherapie oder in Kombination mit einem TAH (Abb. 4.1, Bonnemeier et al. 2011, Kirchhof et al. 2014, Nabauer et al. 2009).

In einer Auswertung europäischer Registerdaten zum Management von Patienten mit VHF nach Veröffentlichung der aktuell gültigen Handlungsempfehlungen (Camm et al. 2010) wurden VHF-Patienten für das PRevention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) aus 7 europäischen Ländern (Gesamtzahl der Teilnehmer $n = 7243$, aus Deutschland, Österreich und der Schweiz $n = 1771$) rekrutiert und bezüglich Umsetzung der aktuellen Handlungsempfehlungen in der Therapie des VHF durch Kardiologen beobachtet: insgesamt erhielten 95% der im deutschsprachigen Raum rekrutierten Patienten eine antithrombotische Therapie und 87,4% der Patienten mit VHF eine OAK (Kirchhof et al. 2014).

Eine prospektive, multizentrische Studie des zentralen Registers des Deutschen Kompetenznetzwerks Vorhofflimmern (AFNET) zu Patientencharakteristika und initialen Behandlungsansätzen von stationären und ambulanten Patienten mit VHF ($n = 9582$) in der spezialisierten Versorgung zeigte, dass lediglich 67,5% der beobachteten VHF-Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko und unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen ($n = 7194$) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (2004–2006) eine OAK erhielten. Weitere 3,9% der Patienten erhielten Heparin, sodass eine Antikoagulation schon bestand. Insgesamt wurde bei 71,4% der Patienten mit Indikation für eine OAK diese auch umgesetzt (Nabauer et al. 2009).

In der prospektiven, epidemiologischen Multi-centerstudie MOVE (MORbiditätsdaten von Vorhofflimmern-Patienten Evaluieren) wurden 3354 konsekutive VHF-Patienten (mit mindestens einem EKG-Befund und Episode während der letzten 12

Tabelle 4.2 Auszug aus den allgemeinen Empfehlungen zur Thrombembolieprophylaxe gemäß aktuellem Update der Leitlinien für das Management von VHF (DGK 2013).

Empfehlung	Empfehlungsgrad ⁴³	Evidenzgrad ⁴⁴
Bei allen Patienten mit VHF wird eine antithrombotische Therapie zur Thrombembolieprophylaxe empfohlen. Ausgenommen sind Patienten mit niedrigem Risiko („lone atrial fibrillation“, Alter < 65 Jahre) oder mit Kontraindikationen zur OAK.	I	A
Die Wahl der antithrombotischen Therapie sollte auf der Abwägung der absoluten Risiken für Schlaganfall/Thrombembolie und Blutungen und dem tatsächlichen klinischen Nutzen für den individuellen Patienten basieren.	I	A
Die Empfehlungen für VHF gelten auch für Patienten mit Vorhofflattern.	I	C
Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score ≥ 2 sollen eine OAK erhalten. Die OAK kann, solange keine Kontraindikationen bestehen, mittels VKA (INR 2–3) oder mittels direktem Inhibitor von Thrombin (Faktor II a) (Dabigatran) oder mittels direkten Inhibitoren von aktiviertem Faktor X (Rivaroxaban und Apixaban) erfolgen.	I	A
Bei Patienten mit CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score = 1 soll eine OAK unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos und Patientenwillen in Erwägung gezogen werden. Die OAK kann, solange keine Kontraindikationen bestehen, mittels VKA (INR 2–3) oder mittels direktem Inhibitor von Thrombin (Faktor II a) (Dabigatran) oder mittels direkten Inhibitoren von aktiviertem Faktor X (Rivaroxaban und Apixaban) erfolgen.	II a	A
Für Patienten mit CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score = 0 wird keine antithrombotische Therapie empfohlen.	I	B
Bei weiblichen VHF-Patienten < 65 Jahre und mit VHF ohne Begleiterkrankungen, aber mit CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score = 1 soll der Verzicht auf eine antithrombotische Therapie in Erwägung gezogen werden.	II a	B
Die Wahl der antithrombotischen Therapie sollte unabhängig von der klinischen Klassifikation des VHF (in paroxysmal, persistierend oder permanent) erfolgen.	II a	B
Für den Fall, dass Patienten eine OAK ablehnen, soll alternativ eine TAH mittels dualer TAH (ASS/Clopidogrel) oder ASS als Monotherapie in Erwägung gezogen werden.	II A	B

⁴³ Die Handlungsempfehlungen der DGK sind eine Adaptation der von der ESC veröffentlichten „Kitteltaschenausgabe“ der Handlungsempfehlungen 2012. Empfehlungsgrad I bedeutet, dass die Evidenz zeigt und/oder, dass es eine allgemeine Übereinkunft darüber gibt, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist. Empfehlungsgrad II bedeutet, dass es widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme gibt. Wobei Empfehlungsgrad II a bedeutet, dass Evidenzen/Meinungen den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme favorisieren und II b bedeutet, dass Nutzen/Effektivität einer Maßnahme weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt ist. Empfehlungsgrad III bedeutet, dass es Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft darüber gibt, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann (DGK 2013).

⁴⁴ Evidenzgrad beschreibt, aus welcher Studienlage (Studiendesign) sich eine Empfehlung ableitet. Evidenzgrad A bedeutet, dass die der Empfehlung zugrunde liegenden Daten auf mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen beruhen. Evidenzgrad B bedeutet, dass die Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien stammen und Evidenzgrad C bedeutet, dass sich eine Empfehlung aus einer Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern ableitet (DGK 2013).

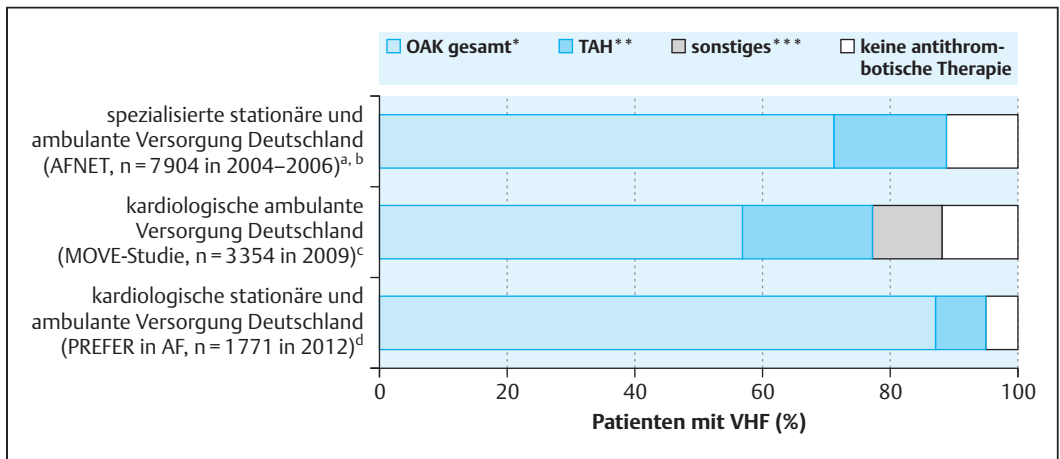


Abb. 4.1 Anteil an VHF-Patienten mit OAK und/oder TAH für die Thrombembolieprophylaxe in der spezialisierten Versorgung in Deutschland. Quelle: IGES – eigene Darstellung nach Bonnemeier et al. 2011, Kirchhof et al. 2014, Nabauer et al. 2009; konsekutive Patienten mit mindestens einer VHF-Diagnose im Zeitraum 12 Monate vor Studieneinschluss; * VKA und/oder NOAK, auch in Kombination mit TAH; ** Monotherapie; *** TAH in Monotherapie oder Kombination oder Heparin oder missing values. ^a inklusive peri-interventionelle (Kardioversion, Ablation) Patienten; ^b exklusive Patienten mit dokumentierten potenziellen Kontraindikationen wie beispielsweise Zustand nach Blutung oder hämorrhagischem Infarkt, Malignom; ^c eigene Berechnung aus Angaben zur Anzahl (n) (Tab. 3); ^d inklusive Österreich und Schweiz.

Monate) hinsichtlich Typisierung und Management des VHF in der kardiologischen/internistischen ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland (n=638 Kardiologen, 78% ambulant tätig, 12,7% stationär) untersucht: 81,5% der Patienten mit VHF erhielten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (2009) überhaupt ein Arzneimittel zur Prävention thrombembolischer Ereignisse. In 75,2% der Fälle war eine OAK der gewählte Therapieansatz. Dies entsprach einem Anteil von lediglich 56,9% der VHF-Patienten (n = 1908/3354) (eigene Berechnung aus Bonnemeier et al. 2011).

Die Untersuchungen MOVE, AFNET und PREFER in AF basieren auf Versorgungsdaten von Patienten, die hauptsächlich durch Einrichtungen der spezialisierten Versorgung rekrutiert wurden (z.B. universitäre Einrichtungen, kardiologische und internistische Praxen oder Ambulanzen). Sie bilden daher das breite Spektrum der verschiedenen Versorgungseinrichtungen in der Behandlung von VHF-Patienten durch Spezialisten ab.

Das ATRIUM-Register (outPATienT Registry Upon Morbidity of Atrial Fibrillation) basiert ausschließlich auf Daten aus der hausärztlichen Versorgung Deutschlands. Mit dem Ziel, die Epidemiologie und ambulante Behandlung des VHF in der

hausärztlichen Versorgung in Deutschland darzustellen, wurden in einer prospektiven, multizentrischen Untersuchung 3667 Patienten (aus n = 730 Praxen) im Jahr 2009 eingeschlossen: 93% der Patienten erhielten überhaupt eine antithrombotische Therapie. 83% der Patienten mit VHF erhielten eine OAK (Meinertz et al. 2011).

Der Einschluss der Einrichtungen, der Praxen und somit der Patienten in die genannten Register erfolgte nicht zufällig. Die Ergebnisse sind daher anfällig für Verzerrung (Selektionsbias). Es könnte beispielsweise sein, dass der Anteil besonders motivierter und interessierter Ärzte überdurchschnittlich hoch und somit der Anteil an gut versorgten Patienten entsprechend überrepräsentiert ist (siehe Kap. 7).

Aussagen zum Versorgungsgrad mit höherer Übertragbarkeit auf die Gesamtversorgungssituation werden beispielsweise mit den Auswertungen der deutschen Kohorte des GARFIELD-Registers erwartet (siehe Kap. 6 und 7).

In der Gutenberg-Gesundheitsstudie (Gutenberg Health Study, GHS), einer bevölkerungsbasierenden Untersuchung innerhalb einer zufälligen Stichprobe von Einwohnern zwischen 35 und 74 Jahren aus Mainz/Mainz-Bingen (n = 5000) zur Bestim-

mung kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren, betrug die Prävalenz des VHF innerhalb der Studienpopulation 3,2% ($n = 161$). 57,8% der untersuchten Patienten mit VHF erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung überhaupt eine antithrombotische Therapie. Der Anteil der Patienten mit VHF, die eine OAK erhielten, betrug lediglich 37,2% (Schnabel et al. 2012). Im Rahmen der GHS wurde nur eine besonders kleine Fallzahl ($n = 161$ Patienten mit VHF) in der Altersgruppe berücksichtigt. Die Angaben zur Inanspruchnahme einer OAK wurden nicht dahingehend differenziert, ob überhaupt eine Indikation⁴⁵ für eine OAK bestand. Über das Effektausmaß der limitierenden Faktoren auf die Auswertung der Ergebnisse kann nur spekuliert werden, und eine belastbare Aussage zum Versorgungsgrad der Patienten mit VHF lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten. Dennoch ergibt sich ein möglicher Hinweis auf eine sehr viel deutlichere Unterversorgung, als die Auswertungen der Registerstudien es vermuten lassen.

Eine Auswertung von Abrechnungsdaten von 3 gesetzlichen Krankenkassen aus der Deutschen Pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank hinsichtlich Epidemiologie des VHF und der Inanspruchnahme einer antithrombotischen Therapie unter älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit neudiagnostiziertem VHF ergab, dass die Wahrscheinlichkeit, keine OAK zu erhalten, in den höheren Altersgruppen zunimmt: im Vergleich zu jüngeren Patienten stieg das Risiko, keine OAK zu erhalten, in der Altersgruppe 80–84 Jahre um das 1,6-Fache (80–84 Jahre: OR 1,6; 95% KI 1,4–1,8). In der Altersgruppe über 90 Jahre war das Risiko für die Nichtinanspruchnahme einer OAK um das 12-Fache erhöht (≥ 90 Jahre: OR 12,4; 95%-KI 6,3–24,4)⁴⁶ (Ohlmeier et al. 2013).

Da auch das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, mit höherem Alter steigt, sind eventuell diese Patienten, die besonders risikobelastet sind, hinsichtlich einer effektiven Schlaganfallprävention unterversorgt (Ohlmeier et al. 2013, siehe Kap. 7).

Thrombembolieprophylaxe differenziert nach Risikostratifikation

Jede Form der antithrombotischen Therapie kann zu einer erhöhten Blutungsneigung mit einem erhöhten Risiko mitunter schwerer Blutungskomplikationen führen. Die Therapie der Wahl für die Thrombembolieprophylaxe bei VHF ist die OAK. Die Entscheidung für die Anwendung einer OAK soll auf der Abwägung zwischen individuellem absolutem Schlaganfallrisiko (ermittelt mittels $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score) und dem Blutungsrisiko (ermittelt mittels HAS-BLED -Risikoscore) (siehe Kap. 3.1.3) unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen (siehe Kap. 1.1.4) erfolgen (DGK 2013).

In einer Auswertung des ATRIUM-Registers bezüglich der Häufigkeit einer OAK in der hausärztlichen Versorgung von Patienten mit VHF differenziert nach Schlaganfallrisiko nimmt die Inanspruchnahme der OAK mit dem Schlaganfallrisiko zu. Nichtsdestoweniger erhielten gut 14% der Patienten mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ und über 27% der Patienten mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ keine OAK (Abb. 4.2). Der Anteil der Patienten, die gemäß Handlungsempfehlung kein erhöhtes Thrombembolierisiko hatten und trotzdem eine OAK erhielten, war ebenfalls hoch: 44,9% der Patienten mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$ erhielten eine OAK (Meinertz et al. 2011).

Die differenzierte Betrachtung europäischer Registerdaten (PREFER in AF) bezüglich der Anwendung einer OAK in Abhängigkeit des Schlaganfallrisikos ergab ähnliche Ergebnisse: gut 14% aller Patienten mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ und gut 30% der Patienten mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ erhielten keine OAK (Kirchhof et al. 2014).

Der Anteil der Patienten mit VHF, die eine OAK erhielten, erhöhte sich dabei mit steigenden $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Werten (Abb. 4.3). Eine Zunahme in der Inanspruchnahme war insbesondere bis zu einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 3$ zu beobachten. Bei höheren Werten war keine wesentliche Zunahme mehr zu vermerken (mit Ausnahme in der Subpopulation von Patienten mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 9$. Aufgrund der geringen Fallzahl von $n = 9$ sind die Angaben allerdings wenig aussagekräftig. Auch diese Auswertung ergab einen hohen Anteil an VHF-Patienten, die trotz niedrigem Thrombembolierisiko eine

⁴⁵ Mit Indikation ist gemeint: unter Berücksichtigung des individuellen Schlaganfall- und Blutungsrisikos und unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen.

⁴⁶ Es wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt.

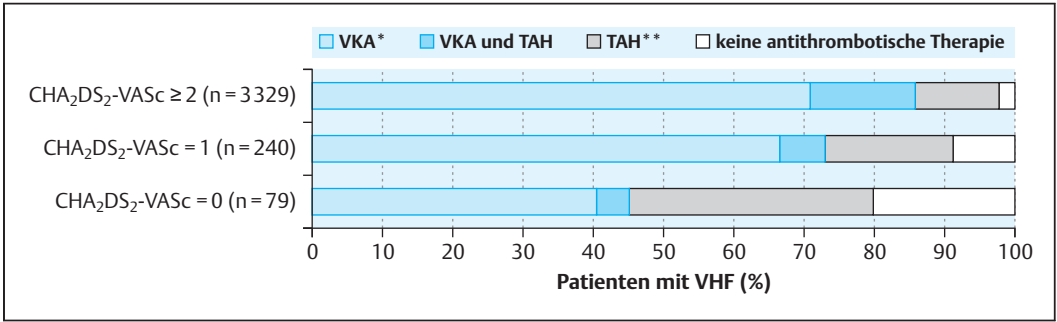


Abb. 4.2 Anteil an Patienten mit VHF und Thrombembolieprophylaxe differenziert nach Schlaganfallrisiko in der hausärztlichen Versorgung. Quelle: IGES – eigene Darstellung; Daten aus Meinertz et al. 2011. * VKA und Heparin (Inanspruchnahme Heparin mit 4% angegeben); ** Monotherapie. Im Originalartikel gibt es eine Diskrepanz zwischen Angaben im Text und Angaben in der Bezifferung in der entsprechenden Abb. bezüglich der Anzahl (n gesamt) pro Risikogruppe. Die Erstellung dieser Abb. erfolgte auf Basis der im Text gemachten Angaben. Es wurden im Originalartikel nur getrennte Angaben für VKA und Heparin bezogen auf die Gesamtpopulation gemacht. Die dargestellten Angaben beziehen sich auf Patienten ohne Kontraindikation für eine OAK.

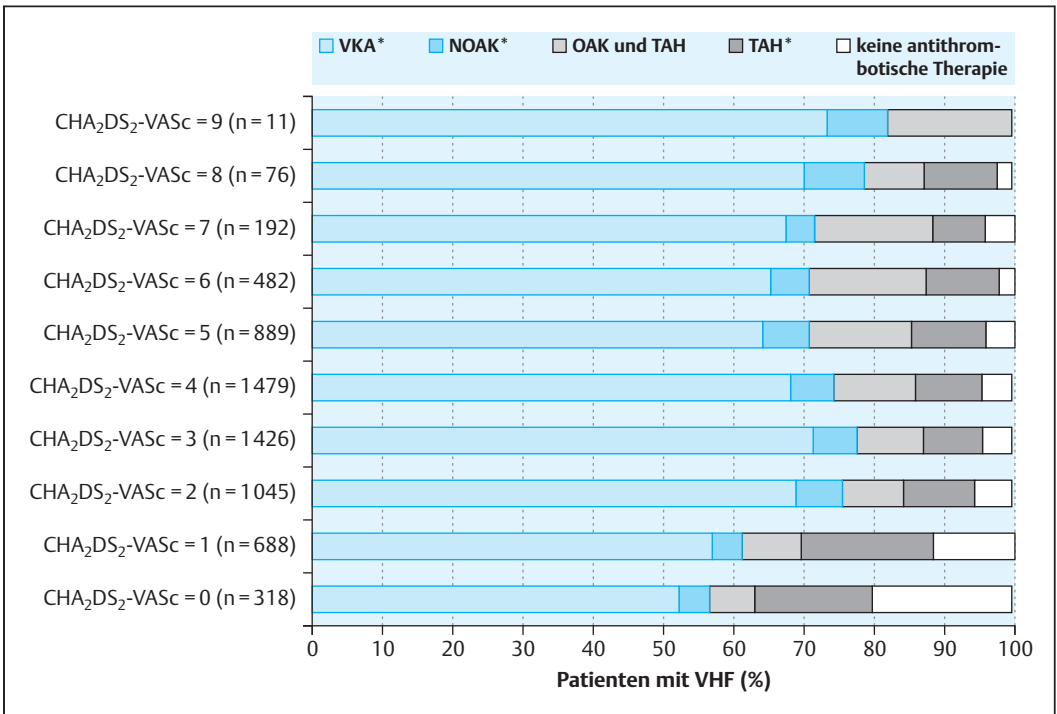


Abb. 4.3 Anteil von Patienten mit VHF und Thrombembolieprophylaxe differenziert nach Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc) in der spezialisierten Versorgung in Europa. Quelle: IGES – eigene Darstellung aus Kirchhof et al. 2014; * Monotherapie; Patienten mit Kontraindikationen für eine OAK waren von der Beobachtung ausgeschlossen.

OAK erhielten (62,5% der Patienten mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$) (Kirchhof et al. 2014).

Thrombembolieprophylaxe differenziert nach VHF-Typen

Aufgrund des vergleichbaren Schlaganfallrisikos von Patienten mit paroxysmalen VHF im Vergleich zu Patienten mit permanenten VHF soll gemäß Handlungsempfehlung der DGK die Anwendung einer OAK unabhängig vom Typ des VHF erfolgen (DKG 2013).

Nichtsdestoweniger scheint die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit permanentem oder persistendem VHF höher, eine OAK zu erhalten, im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalen VHF

(Tab. 4.3, Bonnemeier et al. 2011, Nabauer et al. 2009).

Eine Risikoanalyse europäischer Registerdaten des European Heart Surveys (EHS) bezüglich Einflussfaktoren auf die Verschreibung von OAK bei Patienten mit VHF ergab, dass neben dem Schlaganfallrisiko der VHF-Typ einen unabhängigen Einflussfaktor für die Anwendung einer OAK darstellt⁴⁷: Patienten mit permanentem VHF hatten im Vergleich zu Patienten mit neu diagnostiziertem VHF eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit (OR 2,83; 95%-KI = 2,16–3,71), eine OAK zu erhalten, während Patienten mit paroxysmalen VHF im Vergleich zu Patienten mit neu diagnostiziertem VHF mit gleicher Wahrscheinlichkeit eine OAK er-

Tabelle 4.3 Anteil von Patienten mit VHF und Thrombembolieprophylaxe differenziert nach VHF-Typ.

	paroxysmales VHF	persistierendes VHF	permanentes VHF
spezialisierte stationäre und ambulante Versorgung (AFNET, n = 7904 in den Jahren 2004–2006) ^{a, b}			
	n = 2893	n = 1873	n = 3141
OAK* (%)	55,6	74,4	70,7
OAK und TAH (%)	14,2	14,8	9
TAH* (%)	25,8	16,1	20,6
Heparin (%)	10,1	10,7	5,1
kardiologische ambulante Versorgung (MOVE-Studie, n = 3354 im Jahr 2009) ^c			
	n = 1136	n = 899	n = 1295
OAK (%)	40,2	62,7	67,8
TAH* (%)	29,8	17,4	13,9
TAH (%)	36,6	22,4	18,3
Sonstiges (%)	13,9	14,3	6,2

Quelle: IGES – eigene Darstellung aus Bonnemeier et al. 2011, Nabauer et al. 2009; * Monotherapie;

^a inklusive peri-interventionelle (Kardioversion, Ablation) Patienten;

^b exklusive Patienten mit dokumentierten potenziellen Kontraindikationen wie beispielsweise Zustand nach Blutung oder hämorrhagischem Infarkt, Malignom;

^c eigene Berechnung aus Angaben zur Anzahl (n) aus Tab. 3 des Originalartikels, denn die im Artikel gemachten Prozentangaben beziehen sich nicht auf die Gesamtpopulation (n = 3354), sondern auf die Subpopulation von Patienten mit antithrombotischer Therapie (n = 2592) (Bonnemeier et al. 2011).

⁴⁷ Die Analyse erfolgte mittels multivariater schrittweiser logistischer Regressionsanalyse.