

**Qualitätsverbesserung der
antithrombotischen Therapie bei Patienten
mit chronischem Vorhofflimmern**

D I S S E R T A T I O N

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2009

vorgelegt von

Katrin Schwarz

Diese Arbeit wurde in der Zeit vom 1.10.2006 bis 30.07.2009 unter der Anleitung von Prof. Dr. Christoph H. Gleiter, Prof. Dr. Klaus Mörike und Prof. Dr. Peter Ruth am Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie angefertigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2009

Dekan: Prof. Dr. L. Wesemann

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. C. H. Gleiter

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. P. Ruth

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Form veröffentlicht bzw. sind zur Veröffentlichung eingereicht:

Wissenschaftliche Publikationen:

1. Bücheler R, Bösel R, Fux R, Danielyan L, Jäggle C, Schwarz K, Gleiter CH, Mörike K. *Predictors for guideline-nonadherence of antithrombotic therapy in outpatients with chronic atrial fibrillation*. Manuskript angenommen 06/2009 bei Acta Medica Biotechnica.

Posterpräsentationen:

1. Schwarz K, Mörike K, Fux R, Henke D, Meisner C, Gleiter CH. *Verbesserung der Leitlinienkonformität bei der antithrombotischen Therapie von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern? Ergebnisse einer prospektiven interventionellen Kohortenstudie*. 10. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie, Berlin, 6.-8. Nov. 2008
2. Meisner C, Schwarz K, Henke D, Mörike K, Gleiter CH. *Beitrag eines computergestützten Systems zur Entscheidungsunterstützung (CDSS) zur Verbesserung der antithrombotischen Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern*, Abstract angenommen bei Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Essen 7.-10. September 2009
3. Schwarz K, Mörike K, Meisner C, Fux R, Gleiter CH. *Adherence to guidelines of antithrombotic treatment of atrial fibrillation and reasons for guideline violation*. 11. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie, Heidelberg, 22.-24. Okt. 2009

Abstracts:

1. Schwarz K, Mörike K, Meisner C, Fux R, Gleiter CH. *Improving Guideline Adherence of Antithrombotic Therapy in Patients with Chronic Atrial Fibrillation: A Prospective Interventional Cohort Study*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 104, 491-528.
2. Schwarz K, Mörike K, Meisner C, Fux R, Gleiter CH. *Adherence to guidelines of antithrombotic treatment of atrial fibrillation and reasons for guideline violation*. British Journal of Clinical Pharmacology, Oktoberausgabe 2009

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von Oktober 2006 bis Juli 2009 unter wissenschaftlicher Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Christoph H. Gleiter am Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Tübingen in der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen angefertigt.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christoph H. Gleiter für die Bereitstellung des interessanten Themas und die freundliche Unterstützung bei allen aufkommenden Fragen zur Durchführung von Studien.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Peter Ruth für die Betreuung der Arbeit von pharmazeutischer Seite aus und die Erstellung des Zweitgutachtens. Prof. Dr. Stefan Laufer danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes. PD Dr. Martina Düfer danke ich ganz herzlich für das spontane Einspringen als Prüferin.

Bei Herrn Prof. Dr. Klaus Mörike möchte ich mich ganz herzlich für seine intensive Betreuung bedanken. Durch sein umfangreiches Wissen auf dem Gebiet der klinischen Pharmakologie, sowie der Versorgungsforschung blieb keine Frage unbeantwortet. Ich habe sehr viel von ihm gelernt, nochmals vielen Dank Herr Mörike.

Ein weiterer Dank gilt Dr. Richard Fux, der mir als Zimmerkollege bei allen kleineren und größeren Problemen zur Seite stand. Außerdem danke ich Frau Weber für Ihre unermüdliche Unterstützung in allen organisatorischen Dingen und der gesamten Abteilung für interessante Gespräche und den Einblick in die Welt der Studien.

Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei Dr. Christoph Meisner, Frau Pützer und Frau Henke für die Unterstützung in den Bereichen der Datenauswertung, des Datenmanagements und der Entwicklung des Behandlungsalgorithmus.

Das Projekt wurde von der Bundesärztekammer im Rahmen der Versorgungsforschung gefördert, weshalb ich mich für die finanzielle Unterstützung bedanken möchte. Ein Dank gilt vor allem auch unserem Projektpaten Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen der uns in allen wissenschaftlichen Fragen unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Freund Rudolf Koopmann, der mich über die Jahre immer wieder motivierte und mich in meiner Arbeit bestätigte. Außerdem danke ich ihm für die wunderschöne Zeit neben der Arbeit.

Meiner Familie möchte ich dafür danken, dass sie mich auch in dieser Lebensphase in allen Belangen unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	2
2.1	Vorhofflimmern.....	2
2.2	Klassifikation, Ursachen und Pathogenese von Vorhofflimmern.....	4
2.2.1	Klassifikation	4
2.2.2	Ursachen und prädisponierende Erkrankungen.....	5
2.2.3	Pathogenese.....	5
2.3	Epidemiologie	7
2.4	Therapie	8
2.4.1	Frequenzkontrolle.....	9
2.4.2	Rhythmuskontrolle	10
2.4.3	Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle	10
2.4.4	Antithrombotische Therapie.....	11
2.4.4.1	Einschätzung des Thromboembolierisikos und Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe	12
2.4.4.2	Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine)	15
2.4.4.3	Therapiekontrolle unter oralen Antikoagulantien	17
2.4.4.4	Thrombozytenaggregationshemmer.....	19
2.4.5	Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse.....	20
2.4.5.1	Orale Antikoagulation im Vergleich mit Placebo oder Kontrolle.....	20
2.4.5.2	Thrombozytenaggregationshemmer im Vergleich mit Placebo oder Kontrolle	23
2.4.5.3	Orale Antikoagulation im Vergleich zu Acetylsalicylsäure.....	24
2.4.6	Sonderfälle der antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern.....	26
2.4.7	Komplikationen der antithrombotischen Therapie.....	26
2.4.8	Ausblick für die antithrombotische Therapie von Vorhofflimmern	28
2.5	Leitlinien	30
2.5.1	Leitlinienimplementierung.....	32
2.5.2	Leitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns.....	35
2.6	AFib-Vorprojekt.....	38
2.7	Zielsetzung	38
3	Material und Methoden	40

3.1	Studiendesign	40
3.1.1	Randomisierung	41
3.1.1.1	Arztpraxenrandomisierung.....	41
3.1.1.2	Zufällige Auswahl von Patienten	41
3.1.2	Studiendauer.....	42
3.2	Studienpopulation	42
3.2.1	Rekrutierung.....	43
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	45
3.2.3	Fallzahlbestimmung	46
3.3	Studienmedikation	47
3.4	Studienverlauf	48
3.4.1	Rekrutierung und Aufnahme des Studienpatienten.....	48
	(Studienphase I).....	48
3.4.2	Analyse des Ist-Zustandes in der 1. Versorgungsanalyse	49
	(Studienphase II)	49
3.4.3	Entwicklung des computergestützten Behandlungsalgorithmus.....	49
	und der Fortbildungsmaterialien (Studienphase III)	49
3.4.4	Intervention (Studienphase IV)	51
3.4.5	2. Versorgungsanalyse (Studienphase V).....	51
3.4.6	Auswertung und Information der Prüfarzte (Studienphase VI)	52
3.5	Implementierungsinstrumente	52
3.5.1	Fortbildung	52
3.5.2	Computergestützter Behandlungsalgorithmus	53
3.6	Internetfähigkeit, Praxissoftware/-EDV	57
3.7	Erfolgskontrolle der Intervention Fortbildung	58
3.8	Definition der Zielgrößen	58
3.8.1	Primäre Zielgröße.....	58
3.8.2	Sekundäre Zielgrößen	59
3.8.3	Definition des Begriffs „leitliniengerecht“	59
3.8.4	Definition des Begriffs „Kontraindikationen“	63
3.9	Datenbasis und Datenerfassung	65
3.9.1	Datenbasis/-management	65
3.9.2	Datenerfassung	65
3.10	Individuelle und allgemeine Abbruchkriterien	66

3.11	Angaben zur statistischen Auswertung	66
3.11.1	Beschreibende Statistik	67
3.11.2	Signifikanzniveau der statistischen Tests	67
3.11.3	Statistische Analyse	67
3.11.3.1	Sekundäre Zielparameter	69
3.11.4	Zwischenanalyse, Studienabbruch	69
3.12	Ethische und gesetzliche Belange	69
4	Ergebnisse	71
4.1	Studienverlauf	71
4.2	Arzt-/Patientencharakteristika	73
4.2.1	Arztcharakteristika	73
4.2.2	Patientencharakteristika	74
4.3	Internetfähigkeit, Praxissoftware/-EDV	77
4.4	Erfolgskontrolle der Intervention Fortbildung	79
4.5	Ausdrucke und Befragung zum computergestützten Behandlungsalgorithmus	79
4.6	Antithrombotische Therapie	81
4.6.1	Antithrombotische Therapie unter Berücksichtigung der Risikogruppe	82
4.6.2	Andere antithrombotische Therapie	85
4.6.3	INR-Werte und Abstand der INR-Werte	85
4.7	Risikofaktoren	87
4.7.1	Niedrige Risikofaktoren	87
4.7.2	Mittlere Risikofaktoren	88
4.7.3	Hohe Risikofaktoren	90
4.7.4	Vergleich der Risikofaktoren zwischen VA1 und VA2	92
4.8	Einteilung in Risikogruppen	93
4.9	Kontraindikationen (KI)	95
4.10	Leitlinienkonformität (Hauptzielparameter)	95
4.10.1	Korrekte antithrombotische Behandlung in der Hochrisikogruppe	101
4.11	Gründe für die Nichtleitlinienkonformität	102
4.12	Sekundäre Zielparameter	105
5	Diskussion	106
5.1	Studienpopulation	106
5.2	Stärken der Studie	106

5.3	Limitationen der Studie	106
5.3.1	Selektionsbias bei Studienteilnehmern.....	106
5.3.2	Zeitfaktor	107
5.3.3	Fallzahlbetrachtung	108
5.4	Leitlinie.....	108
5.4.1	Auswahl der Leitlinie	108
5.4.2	Leitlinienkonform/ Leitlinienkonformität	109
5.4.3	Wie viel Prozent Leitlinienkonformität können erreicht werden?	112
5.5	Implementierungsmaßnahmen/ Interventionseffekt	113
5.6	Leitliniengerechte Behandlung gleich Nutzen für den Patienten?	115
5.7	Antikoagulation	117
5.8	Schlussfolgerung.....	118
5.9	Ausblick.....	118
6	Anhang.....	120
6.1	Screeningbogen.....	120
6.2	CRF (Case Report Form)	121
6.3	Abkürzungen	130
6.4	Abbildungsverzeichnis	133
6.5	Tabellenverzeichnis.....	135
7	Literaturverzeichnis	137

1 Zusammenfassung

Vorhofflimmernpatienten haben durchschnittlich ein bis zu 5-fach erhöhtes thromboembolisches Risiko. Eine gefürchtete Komplikation ist der ischämische Schlaganfall. 15-20 % der gesamten Schlaganfälle können auf Vorhofflimmern (AFib = atrial fibrillation) als Ursache zurückgeführt werden [99]. Schätzungen zufolge verursacht ein Schlaganfall in Deutschland jährliche Kosten von ca. 85.000 €. In Deutschland leben etwa 800 000 AFib-Patienten, es wird erwartet, dass diese Zahl mit zunehmender Alterung der Gesellschaft weiter zunehmen wird.

Metaanalysen von großen randomisierten Studien konnten zeigen, dass durch eine Antikoagulation im Vergleich zu Placebo eine Risikoreduktion des Schlaganfallrisikos von 68 % erreichbar ist, bei einer antithrombotischen Behandlung mit Acetylsalicylsäure eine Risikoreduktion von 22 % [68]. Dementsprechend empfehlen die Leitlinien eine antithrombotische Therapie entsprechend des individuellen thromboembolischen Risikos des Patienten, unabhängig von der Art des Vorhofflimmerns.

Trotz der bestehenden Leitlinien und des eindeutig belegten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses der antithrombotischen Therapie werden die Leitlinien bislang nicht in befriedigender Weise umgesetzt. Eine eigene Vorarbeit der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen zeigte, dass lediglich 45,5 % von 413 ambulant behandelten AFib-Patienten leitlinienkonform behandelt wurden [22].

Aus diesem Ergebnis resultierte die Notwendigkeit, die defizitäre Versorgung von AFib-Patienten durch Implementierung der Leitlinien zu verbessern.

Diese Arbeit hatte das Ziel, Leitlinien mit Hilfe eines computergestützten Behandlungsalgorithmus (CBA) und einer Fortbildung in den Praxisalltag von niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen und Internisten zu implementieren und dadurch den Anteil leitlinienkonform behandelter Patienten zu erhöhen. Das Projekt soll damit am Beispiel Vorhofflimmern Wege zur Verbesserung der Patientenversorgung aufzeigen.

Innerhalb einer prospektiven, multizentrischen, kontrollierten, interventionellen Kohortenstudie wurde durch eine 1. Versorgungsanalyse in Form eines neunseitigen Fragebogens die leitlinienkonforme Behandlung zum Ist-Zeitpunkt festgestellt. Die Kohorten bestanden aus einer Interventionsgruppe (Süd-/Nordwürttemberg) und einer Kontrollgruppe (Südbaden). Nach der 1. Versorgungsanalyse erfolgte eine Randomisierung der Interventionsgruppe in eine Intensive und eine Konventionelle Interventionsgruppe.

Für die folgende Intervention war die Grundvoraussetzung die Entwicklung des Behandlungsalgorithmus, welcher die ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie [48] abbildet und dem Arzt im Praxisalltag als Hilfe bei der Therapieentscheidung fungieren soll. Solche elektronischen Entscheidungshilfen haben sich in vorausgegangenen Studien als besonders effektive Implementierungsinstrumente erwiesen. Die Intensive Interventionsgruppe erhielt eine Fortbildung und den CBA, die Konventionelle Interventionsgruppe lediglich die Fortbildung und bei der Kontrollgruppe wurde keine Intervention durchgeführt. Durch eine 2. Versorgungsanalyse sollte im Anschluss der Interventionseffekt festgestellt werden.

Nach der Intervention konnte nur in der Konventionellen Interventionsgruppe ein Anstieg der Leitlinienkonformität von 65 % auf 72 % festgestellt werden. Weder dieser Anstieg, noch die beobachteten Häufigkeiten in allen anderen Kohorten und die Vergleiche der Häufigkeiten zwischen den Kohorten, ergaben statistisch signifikante Unterschiede.

Durch die Studie konnte daher kein Interventionseffekt nachgewiesen werden. Die Anwendung des CBA bei der Therapieentscheidung der antithrombotischen Therapie konnte im Hinblick auf die Erhöhung der Leitlinienkonformität in dieser Studie keinen zusätzlichen Nutzen erzielen. Durch eine zusätzliche Befragung zum CBA zur Akzeptanz und Zufriedenheit konnte gezeigt werden, dass die Prüfarzte den Algorithmus als hilfreich und lehrreich empfunden haben und sie sich einen solchen Algorithmus auch für andere Leitlinien wünschen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch die Studie gezeigt werden konnte, dass der CBA in seiner jetzigen Form nicht als Instrument zur Leitlinienimplementierung und damit zur Erhöhung der Leitlinienkonformität beiträgt, ein solches Instrument aber durchaus von den Ärzten angenommen und als hilfreich empfunden wird.

2 Einleitung

2.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (AFib = Atrial fibrillation) ist bei weitem die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Herzens. Vorhofflimmern selbst ist nicht unmittelbar lebensbedrohlich, doch haben Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, ein durchschnittlich bis zu 5-fach erhöhtes Risiko thromboembolischer Komplikationen, insbesondere ischämischer Schlaganfälle. Vorhofflimmern fördert die Entstehung von Schlaganfällen durch die Begünstigung der Thrombenentstehung im linken Herzohr, in dem es zu einer Blutstase

kommt [75], außerdem durch Aktivierung gewebständiger prothrombotischer Faktoren [30]. Bei ungefähr 15-25 % der gesamten Schlaganfälle ist Vorhofflimmern die Ursache [99]. Diese Schlaganfälle sind meist schwerwiegend und gehen mit größeren neurologischen Schäden einher, weshalb die dauerhaften Beeinträchtigungen häufig mit Pflegebedürftigkeit einhergehen. Auch ist die Sterberate von Vorhofflimmernpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa doppelt so hoch. In kontrollierten Studien liegt sie bei 1,6 - 4,2 % [88].

Bei Vorhofflimmern treten Vorhoffrequenzen von 350-600 Schlägen pro Minute auf, wodurch eine hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion mit Weitertransport des Blutes in den linken Ventrikel („atrial kick“) nicht mehr möglich ist und das Herzzeitvolumen um bis zu 20 % vermindert wird [76]. Im EKG kann man Vorhofflimmern durch unregelmäßige RR-Intervalle, das Fehlen regulärer P-Wellen und die typischen Flimmerwellen identifizieren. Die unregelmäßige Kammer- und damit Pulsfrequenz ohne erkennbares Muster hat zu der Bezeichnung „*absolute Arrhythmie*“ geführt [78].

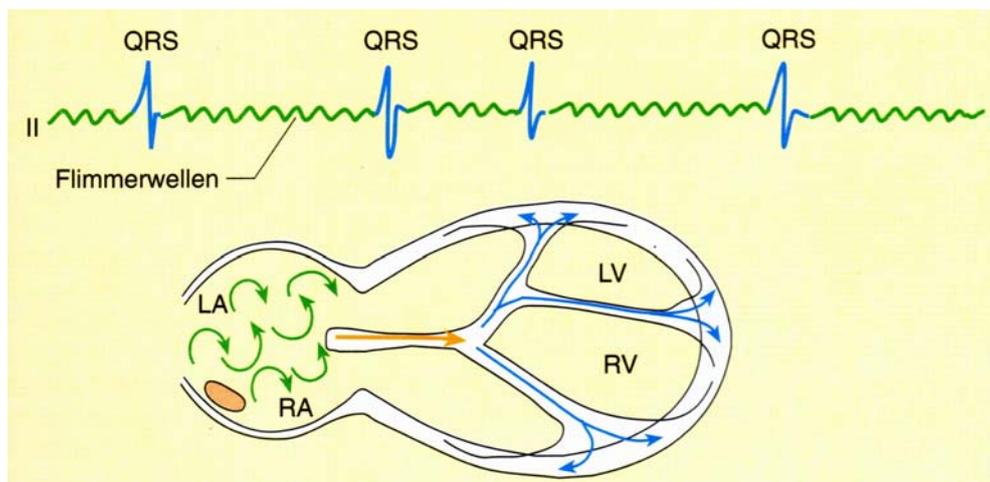


Abb. 1: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge bei Vorhofflimmern[138]

Die klinische Präsentation der Erkrankung ist sehr unterschiedlich. Bei vielen Patienten werden die ersten Vorhofflimmerepisoden gar nicht bemerkt und führen zu keinerlei Beschwerden. Bei solchen asymptomatischen Patienten erfolgt die Erstdiagnose meist durch Zufall. Die Erstmanifestation kann aber auch ein Schlaganfall sein. Wenn das Vorhofflimmern hingegen symptomatisch ist, treten Symptome wie Herzrasen, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schwindel oder verringerte Leistungsfähigkeit auf [89].

2.2 Klassifikation, Ursachen und Pathogenese von Vorhofflimmern

2.2.1 Klassifikation

Vorhofflimmern tritt in unterschiedlichen klinischen Formen auf. Obwohl sich diese Formen der Arrhythmie über die Zeit verändern und ineinander übergehen können, ist es für die Therapie des Vorhofflimmerns sehr wichtig zu bestimmen, welche Form zu einem gegebenen Zeitpunkt vorliegt. Für die antithrombotische Therapie des Vorhofflimmerns spielt die klinische Form des Vorhofflimmerns allerdings keine Rolle, sie wird nach dem Risikoprofil des Patienten festgelegt.

Es wurden viele verschiedene Klassifizierungsschemata vorgeschlagen, aber keines deckt wirklich alle wichtigen Aspekte des Vorhofflimmerns ab. Ein Klassifizierungsschema, das klinische Relevanz hat und in der aktuellen ACC/AHA/ESC-Leitlinie [48] verwendet wird, ist die Einteilung in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern. Diese Klassifikation soll den Ärzten helfen, die richtige Therapieoption zu wählen, und sie soll zudem die ärztliche Kommunikation vereinfachen [100].

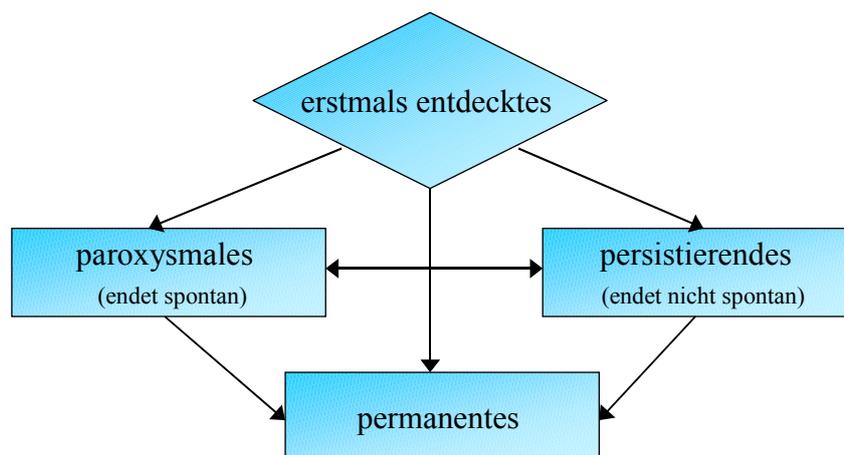


Abb. 2: Formen des Vorhofflimmerns
(modifiziert nach Fuster et. al., JAMA 2006 [48])

Die Kliniker unterscheiden rezidivierende Arrhythmien (paroxysmal, persistierend), Vorhofflimmern das zweimal oder häufiger aufgetreten ist, von erstmalig aufgetretenem (first detected) Vorhofflimmern, sowie von bereits etabliertem (permanentem) Vorhofflimmern [48, 78]. Einteilung nach den ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinien 2006 [48]:

1. erstmals entdecktes Vorhofflimmern
2. paroxysmales Vorhofflimmern (Episode endet spontan innerhalb von 7 Tage bzw. meistens nach weniger als 48 Stunden)

3. persistierendes Vorhofflimmern (Episode hält länger als 7 Tage an oder bedarf zur Beendigung einer pharmakologischen/elektrischen Kardioversion)
4. permanentes Vorhofflimmern (kann nicht mehr durch Kardioversion beendet werden oder tritt innerhalb von 24 Stunden neuerlich auf)

Teilweise wird im Zusammenhang mit Vorhofflimmern der Begriff „lone AFib“ verwendet. Mit diesem Begriff werden Vorhofflimmernpatienten bezeichnet, die jünger als 60 Jahre sind und keine Hinweise auf kardiopulmonale Erkrankungen zeigen, was eine Hypertonie einschließt. Diese Patienten haben ein sehr geringes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis und müssen deshalb separat betrachtet werden [48, 110].

2.2.2 Ursachen und prädisponierende Erkrankungen

Mögliche Ursachen für Vorhofflimmern können kardiale oder nichtkardiale Grund- bzw. Begleiterkrankungen sein. Man geht davon aus, dass diese Erkrankungen Vorhofflimmern beeinflussen bzw. auslösen, weshalb empfohlen wird, die Grunderkrankungen neben anderen Therapiemaßnahmen zu behandeln.

Häufige kardiale Grunderkrankungen bzw. Risiken sind Herzklappenfehler, arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, koronare Herzerkrankung einschließlich des akuten Myokardinfarkts, Kardiomyopathien, bradykarde Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Sinusknoten-Dysfunktion und herzchirurgische Operationen. Nichtkardiale Begleit- bzw. Grunderkrankungen sind zum Beispiel bronchopulmonale Erkrankungen oder endokrine Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus oder Hyperthyreose [48, 57, 118]. Als reversible Ursachen für Vorhofflimmern werden der Konsum großer Mengen von Alkohol („*Holiday-Heart*“-*Syndrom*), Stress, Schlafentzug oder opulente Mahlzeiten angesehen. Vorhofflimmern kann in ca. 10-30 % der Fälle auch ohne Ursache ausgelöst werden, man spricht dann von idiopathischem Vorhofflimmern.

2.2.3 Pathogenese

Grundlage tachykarder Herzrhythmusstörungen sind Störungen der Erregungsbildung und der Erregungsleitung sowie ihre Kombination [124]. In den letzten Jahren hat intensive Forschung zu einem besseren Verständnis für pathophysiologische Prozesse des Vorhofflimmerns geführt.

einer myozytären Calciumüberladung führt. Diese führt über einen Feedback-Mechanismus [31, 97] zur funktionellen Hemmung der L-Typ Calciumkanäle und damit zu einem verminderten Calciumeinstrom. Ein genauer Mechanismus ist allerdings noch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass das „*elektrische Remodelling*“ eine Art Schutzmechanismus darstellt, um den Zelltod von Vorhofkardiomyozyten zu vermindern. Liegt über einen Zeitraum von ungefähr vier Wochen wieder ein Sinusrhythmus vor, ist der Umbauprozess reversibel [90].

Darüber hinaus bewirkt die zytosolische Calciumüberladung einen Verlust der Vorhofkontraktionskraft. Dieses sogenannte „*kontraktile Remodelling*“ bleibt noch einige Zeit nach Ende der Rhythmusstörung erhalten [10].

Die verminderte Kontraktionskraft der Vorhöfe fördert die Dilatation der durch erhöhten intraatrialen Druck gedehnten Vorhöfe [136]. Die entstehende Vorhofvergrößerung und die zytosolische Calciumüberladung setzen strukturelle Umbauprozesse in Gang. Dieses „*strukturelle Remodelling*“ ist durch elektronenmikroskopische Veränderungen der Ultrastruktur der Myozyten sichtbar. Bereits nach wenigen Wochen anhaltendem Vorhofflimmern ist ein beschleunigter Zelltod, eine zelluläre Hypertrophie und eine Fibrosierung sichtbar [10, 56]. Diese Vorhoffibrose führt zu einer elektrischen Entkopplung der Vorhofmyozyten und damit zu einer Reizleitungsstörung, die einen funktionellen Reentry und eine fokale Aktivität begünstigen.

Inwieweit genetische Prädispositionen und familiäres Vorhofflimmern zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie beitragen, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend geklärt.

2.3 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist heute die am häufigsten diagnostizierte anhaltende Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung. Ihre Erstbeschreibung am Tier geht auf Harvey vor über 300 Jahren zurück [118].

In den westlichen Industrienationen leiden ca. 0,5-1 % der Gesamtbevölkerung an Vorhofflimmern, was ungefähr 800 000 – 1 000 000 Einwohnern in Deutschland und 2,3 Millionen in den USA entspricht [54, 110]. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter an. So liegt die Prävalenz bei den unter 50-Jährigen deutlich unter 1 %, bei den über 60-Jährigen bei 4-6 % und bei den über 80-Jährigen bei 9-16 % [110]. Man spricht teilweise auch von einer Verdopplung der Prävalenz pro Altersdekade. Nach den Daten der Framingham-Studie haben Männer gegenüber Frauen ein 1,5-fach erhöhtes Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken [87].

Aus den Daten dieser Studie lässt sich ebenfalls ableiten, dass die Inzidenz von Vorhofflimmern altersabhängig stark zunimmt.

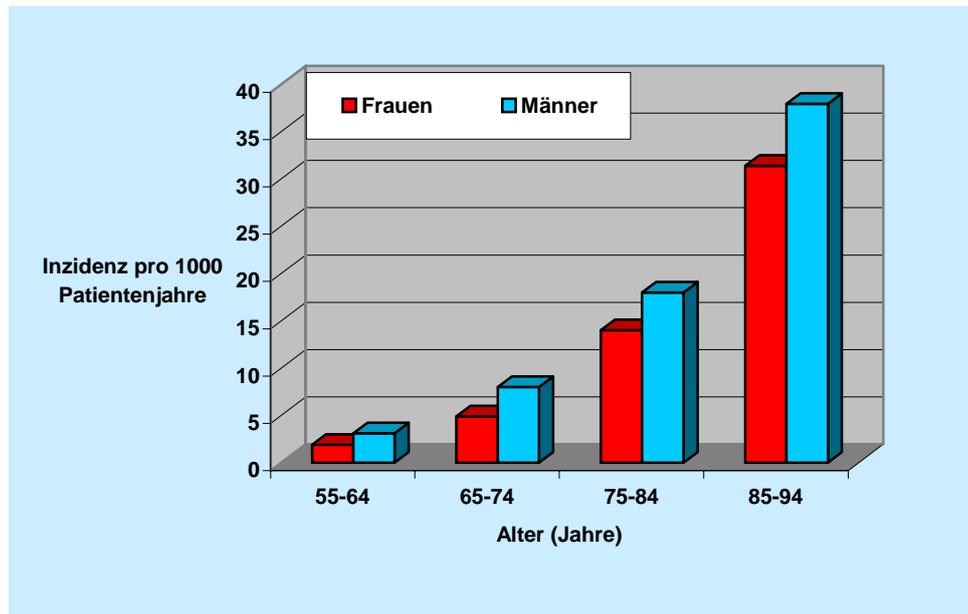


Abb. 4: Inzidenz von Vorhofflimmern
in der Framingham Studie für Frauen (rot) und Männer (blau). Für beide Geschlechter gibt es eine deutliche Altersabhängigkeit (modifiziert nach Benjamin et al., JAMA 1994) [78]

Die Prävalenz und die Inzidenz von Vorhofflimmern haben in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen, was zum Teil sicherlich auf eine Zunahme der mittleren Lebenserwartung zurückgeht. Eine interessante Untersuchung von Go et al. [54] zeigt für die USA, dass im Jahr 1995 ca. zwei Millionen an Vorhofflimmern litten, diese Zahl 2020 auf geschätzte drei Millionen ansteigen wird, und im Jahr 2050 werden nach dieser Untersuchung sogar 5,6 Millionen Menschen an Vorhofflimmern leiden. Dass diese Entwicklung auch eine enorme ökonomische Belastung mit sich bringt, zeigt die Zunahme der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Vorhofflimmern. Sowohl in Europa als auch in den USA haben diese um das zwei- bis dreifache zugenommen [155]. Angesichts dieser Zahlen ist die Vermutung, dass die bisher ermittelte Häufigkeit von Vorhofflimmern unterschätzt worden ist, beunruhigend.

2.4 Therapie

Vorhofflimmern selbst ist nicht lebensbedrohlich, kann aber schwerwiegende Folgen haben. Deshalb sollte die Rhythmuserkrankung auf alle Fälle therapiert werden, auch dann, wenn der Betroffene keine Symptome spürt. Durch die Therapie können Beschwerden vermindert und die Lebensqualität erhöht werden, außerdem können Umbauprozesse des Herzens sowie

arterielle Thromboembolien verhindert und die Selbstverstärkung des Vorhofflimmerns aufgehalten werden [21, 110].

Die Behandlung der Grunderkrankungen ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie des Vorhofflimmerns. Die Therapie von Vorhofflimmernpatienten umfasst drei Behandlungsstrategien, die Frequenzkontrolle, die Rhythmuskontrolle und die Prävention von Thromboembolien [48]. Die ersten beiden Therapiemöglichkeiten können durch eine medikamentöse Therapie, die bis heute Therapie der 1. Wahl ist, oder durch eine nicht medikamentöse Therapie (elektrische Kardioversion, verschiedene Ablationsverfahren, operative Maßnahmen) erreicht werden.

Unabhängig davon, ob eine Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle durchgeführt wird sollte eine zusätzliche nach Risikofaktoren festgelegte antithrombotische Therapie zur Prävention von Thromboembolien vorrangig durchgeführt werden [48].

2.4.1 Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle wird häufig bei älteren Patienten, die eine geringe Symptomatik aufzeigen, große Vorhöfe haben und bereits häufige Rezidive nach Kardioversion hatten, eingesetzt [135]. Ziel der Frequenzkontrolle ist die Regulation der Kammerfrequenz bei weiter bestehendem Vorhofflimmern. Weiterhin soll neben einer Minimierung der Symptomatik der Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Prävention einer tachykardiebedingten Kardiomyopathie erreicht werden [42, 135]. Um die „Normalisierung“ bzw. die Verlangsamung der Kammerfrequenz in Ruhe und unter körperlicher Belastung zu erreichen, werden Substanzen eingesetzt, welche die AV-Knotenüberleitung beeinflussen. Hierzu gehören Betablocker (z.B. Metoprolol, Bisoprolol, Esmolol), Calciumkanalblocker vom nicht Dihydropyridintyp (z.B. Diltiazem und Verapamil) oder Digitalispräparate (z.B. Digoxin) [110, 135]. Eine adäquate Frequenzkontrolle unter Monotherapie wird nach Daten der AFFIRM-Studie nur bei etwa der Hälfte der Patienten erreicht [157]. Für eine effektive Frequenzkontrolle wird deshalb häufig eine Kombinationstherapie aus zwei bzw. drei dieser Substanzen angewendet. Nach Ergebnissen der AFFIRM-Studie lässt sich unter einer Dreifachkombination bei 80 % der Patienten eine effektive Frequenzkontrolle erreichen [135].

Eine weitere Möglichkeit für die Frequenzkontrolle sind interventionelle Therapieansätze, die dann zum Einsatz kommen, wenn pharmakologische Therapieformen nicht ausreichen. Beispiele hierfür sind die AV-Knoten-Modulation, sowie die His-Bündel- oder AV-Knoten-Ablation, wobei die letzten beiden einen permanenten Schrittmacher erfordern [135].

2.4.2 Rhythmuskontrolle

Hauptziel der Rhythmuskontrolle ist es den Sinusrhythmus wieder herzustellen und ihn dann zu erhalten. Wie auch schon bei der Frequenzkontrolle muss die Therapieentscheidung individuell getroffen werden. Faktoren, die für eine Rhythmuskontrolle sprechen, sind eine belastende Symptomatik und die Wahrscheinlichkeit für eine zumindest mittelfristige Erhaltung des Sinusrhythmus, sowie, zumindest aufgrund theoretischer Überlegungen, auch einer Verhinderung thromboembolischer Komplikationen. Zur Herstellung des Sinusrhythmus wird zwischen der pharmakologischen und elektrischen Kardioversion unterschieden. Die pharmakologische Kardioversion ist bei erst kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern sehr effektiv, hier muss aber auch das Risiko einer ventrikulären Proarrhythmie bedacht werden. Arzneimittel mit erwiesener Wirksamkeit und hohem Evidenzgrad, die eingesetzt werden sind: Flecainid, Ibutilid, Propafenon oder Amiodaron. Nicht empfohlen werden für diesen Zweck Digoxin, weil es Vorhofflimmern eher stabilisiert, und Sotalol [101]. Die elektrische Kardioversion ist ein einfach durchzuführendes Verfahren mit guter Effektivität und inzwischen ein Standardverfahren im Klinikalltag, der einzige Nachteil ist die Notwendigkeit einer Narkose. Bei einer unklaren Dauer bzw. bei Vorhofflimmern das länger als 48 Stunden andauert muss vor der Kardioversion zur Vermeidung einer Thromboembolie entweder eine transösophageale Echokardiografie zum sicheren Ausschluss eines bestehenden Thrombus im linken Vorhof oder eine orale Antikoagulation über mindestens drei Wochen durchgeführt werden [48, 101]. Nach der Kardioversion erfolgt die medikamentöse Rezidivprophylaxe entweder mit einem Betablocker oder einem Klasse-I- oder Klasse-III-Antiarrhythmikum. Ein Jahr nach der Kardioversion sind mit dieser Therapie etwa noch 50-60 % der Patienten im Sinusrhythmus, ohne Therapie sind es etwa nur noch 23 % [101].

Ein alternatives Verfahren zur Herstellung des Sinusrhythmus ist die Katheterablation.

2.4.3 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle

Randomisierte Studien haben die Resultate von Gegenüberstellungen der Rhythmus- und der Frequenztherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst [48].

Studie	Patienten (n)	Dur.-alter (Jahre \pm SA)	Klinische Ereignisse			
			Schlaganfall/Embolie		Tod	
			Frequenz	Rhythmus	Frequenz	Rhythmus
AFFIRM	4060	70 \pm 9	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE	522	68 \pm 9	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF	252	61 \pm 10	0/123	2/127	2/125	2/127
STAF	200	66 \pm 8	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFE	205	61 \pm 11	1/101	3/104	1/101	3/104
Dur.=Durchschnittsalter; SA=Standardabweichung						

Tab. 1: Studien die Behandlungsstrategien für Frequenz- und Rhythmuskontrolle vergleichen bei Patienten mit Vorhofflimmern
(modifiziert nach Fuster et. al., JAMA, 2006 [48])

In keiner der vergleichenden Studien konnte im Hinblick auf Thromboembolien und Mortalität ein wesentlicher Vorteil für eine der beiden Therapien festgestellt werden. Lediglich in der PIAF- und HOT CAFE Studie [79, 121] zeigte die Rhythmuskontrolle eine bessere Belastungstoleranz der Patienten, welche sich aber nicht in einer verbesserten Lebensqualität widerspiegelte [48].

2.4.4 Antithrombotische Therapie

Die antithrombotische Behandlung ist bei der Therapie des Vorhofflimmerns neben der antiarrhythmischen Therapie von großer Bedeutung. Denn Morbidität und Mortalität werden bei Vorhofflimmern entscheidend durch embolische Komplikationen bestimmt [118]. Bei einem bedeutenden Teil (15 – 25 %) aller Schlaganfälle vermutet man, dass Vorhofflimmern die grundlegende Ursache ist [99]. In einer kleinen retrospektiven Studie über 3 Jahrzehnte konnte gezeigt werden, dass das Thromboembolierisiko für Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern in 15 Jahren nur 1,3 % beträgt [93]. Dieses Risiko steigt bei Vorhandensein von entsprechenden klinischen Risikofaktoren um ein Vielfaches an. Bei Patienten mit Hypertonie und Kardiomegalie steigt es auf ca. 28 % nach 11 Jahren. Ob das bestehende Vorhofflimmern persistierend oder paroxysmal ist spielt für das Thromboembolierisiko keine Rolle [70].

Derzeitige gesicherte Therapieoptionen zur Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern sind Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon, Warfarin) und Acetylsalicylsäure (ASS). Welche Therapie anzuwenden ist, sollte für jeden Patienten anhand seines bestehenden thromboembolischen Risikos entschieden werden und gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden.

2.4.4.1 Einschätzung des Thromboembolierisikos und Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe

Das relative Risiko für ischämische Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern wird mit klinischen Faktoren in Verbindung gebracht. Untersucht wurde dieser Zusammenhang in einer Analyse aus fünf kontrollierten und randomisierten Studien (AFASAK [125], BAATAF [1], CAFA [28], SPAF [2], SPINAF [38]), bei denen die Patienten in der Kontrollgruppe keine antithrombotische Therapie erhalten haben [4] (siehe Tabelle 2).

Risk Factors	Relative Risk
Previous stroke or TIA	2.5
Diabetes mellitus	1.7
History of hypertension	1.6
Heart failure	1.4
Advanced age (continuous, per decade)	1.4

Tab. 2: Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem AFib. [4, 48].

Daten aus einer gemeinsamen Analyse mit unbehandelten Kontrollgruppen in fünf Primärpräventions-Studien.

Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern ist ein vorausgegangener Schlaganfall oder eine TIA (Transitorische ischämische Attacke) der stärkste unabhängige Risikofaktor. Zusätzlich konnten Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, und Diabetes mellitus als unabhängige Risikofaktoren festgestellt werden [69]. Andere Faktoren, wie weibliches Geschlecht, linksventrikuläre Dysfunktionen, Hyperthyreose und hypertrophe Kardiomyopathie, konnten nur in einem Teil der Studien mit erhöhtem Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht werden [70, 118]. Neben dem vorausgegangenen Schlaganfall ist das Alter ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor. Allerdings ist hier zu beachten, dass im Alter das Risiko antikoagulationsbedingter Blutungen ebenfalls zunimmt [96], was eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich macht.

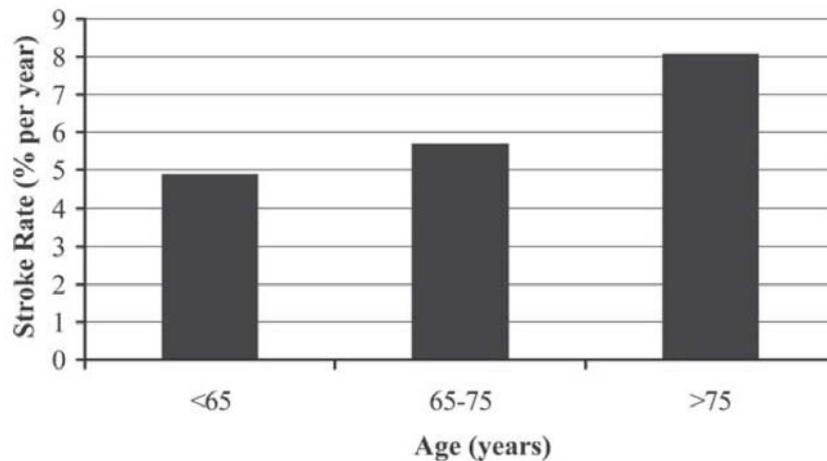


Abb. 5 : Schlaganfallrate im Verhältnis zum Alter bei Patienten in unbehandelten Kontrollgruppen aus randomisierten Studien zur antithrombotischen Therapie [4, 48].

Für die Risikostratifizierung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern wurden verschiedene Schemata entwickelt, z.B integriert der CHADS₂-Index viele Elemente dieser Schemata. Er ist ein Punktescore, bei dem der Risikofaktor Schlaganfall/TIA mit zwei Punkten berücksichtigt wird und die anderen Risikofaktoren wie Alter über 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz mit jeweils 1 Punkt. Durch Addition der Punkte erhält man das für den Patienten individuell entsprechende Risiko (siehe Tabelle 3) [49, 150]. Auch wenn solche Risikostratifizierungsschemata das Thromboembolierisiko etwas eingeschränkt wiedergeben, stellen sie für die Risikoabwägung und die damit verbundene Therapie eine große Hilfe dar [119]. Es wird dadurch ein gezielter und sicherer Einsatz von Antikoagulantien unterstützt.

CHADS ₂ Risk Criteria		Score
Prior stroke or TIA		2
Age >75 y		1
Hypertension		1
Diabetes mellitus		1
Heart failure		1

Patients (N=1733)	Adjusted Stroke Rate (%/y)* (95% CI)	CHADS ₂ Score
	120	
463	2.8 (2.0 to 3.8)	1
523	4.0 (3.1 to 5.1)	2
337	5.9 (4.6 to 7.3)	3
220	8.5 (6.3 to 11.1)	4
65	12.5 (8.2 to 17.5)	5
5	18.2 (10.5 to 27.4)	6

Tab. 3: Schlaganfallrisiko bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, ohne orale Antikoagulation, entsprechend dem CHADS₂-Index [48, 49, 150].

Das aktuelle Risikostratifizierungsschema der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie verwendet als Grundlage den CHADS₂-Index. Die Empfehlungen der Leitlinie sind in Tabelle 4 zusammengefasst [48, 119].

Risk Category	Recommended Therapy	
No risk factors	Aspirin, 81 to 325 mg daily	
One moderate-risk factor	Aspirin, 81 to 325 mg daily, or warfarin (INR 2.0 to 3.0, target 2.5)	
Any high-risk factor or more than 1 moderate-risk factor	Warfarin (INR 2.0 to 3.0, target 2.5)*	
Less Validated or Weaker Risk Factors	Moderate-Risk Factors	High-Risk Factors
Female gender	Age greater than or equal to 75 y	Previous stroke, TIA or embolism
Age 65 to 74 y	Hypertension	Mitral stenosis
Coronary artery disease	Heart failure	Prosthetic heart valve*
Thyrotoxicosis	LV ejection fraction 35% or less	
	Diabetes mellitus	

*If mechanical valve, target international normalized ratio (INR) greater than 2.5.

INR indicates international normalized ratio; LV, left ventricular; and TIA, transient ischemic attack.

Tab. 4: Empfehlungen der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie; Antithrombotische Therapie für Patienten mit Vorhofflimmern [48].

Wird der Patient als Hochrisiko-Patient eingestuft, wird eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten im INR-Zielbereich von 2,0-3,0 empfohlen. Je mehr Risikofaktoren ein Patient hat, desto höher ist sein Risiko für Thromboembolien und umso dringender ist eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Für einen Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko empfiehlt die Leitlinie entweder die Antikoagulation im genannten Zielbereich oder die Therapie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure im Dosisbereich von 81–325mg/Tag. Bei niedrigem Risiko empfiehlt die Leitlinie Acetylsalicylsäure im genannten Dosisbereich oder keine antithrombotische Therapie.

Bei diesem Schema haben die Ärzte bei Patienten, die unter die mittlere Risikogruppe fallen, eine Entscheidungsfreiheit. In dieser Gruppe sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen und die Faktoren, die nur in Teilen der Studien ein erhöhtes Schlaganfallrisiko gezeigt haben, die so genannten „schwächeren Risikofaktoren“, berücksichtigt werden [119].

2.4.4.2 Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine)

Entdeckt wurde die antikoagulatorische Wirkung der Cumarinderivate Anfang der 20er Jahre. Rinder in Kanada und USA erkrankten zu dieser Zeit häufig an schweren, oft tödlichen Blutungen. Link konnte 1944 aus verdorbenem Süßklee die Substanz Dicoumarol isolieren und nachweisen, dass diese Substanz die Ursache für die Blutungsneigung war [8, 113].

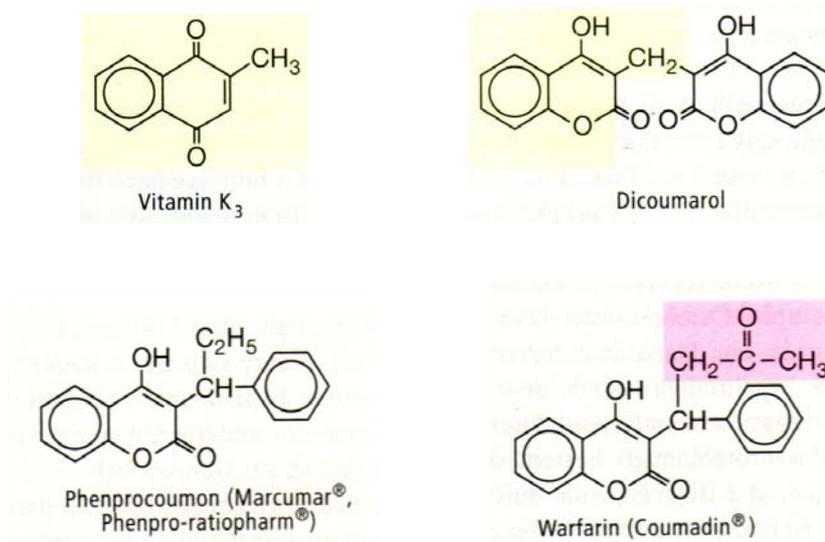


Abb. 6: Vitamin-K₃ und Vitamin-K-Antagonisten
(modifiziert nach Mutschler et al.,[113])

Die Dicoumarol-Analoga hemmen als Vitamin-K-Antagonisten die Synthese von funktionsfähigen Gerinnungsfaktoren in der Leber. Da die Vitamin-K-Antagonisten nicht

direkt in die Gerinnungskaskade eingreifen, bezeichnet man sie als indirekte Antikoagulantien. In Deutschland therapeutisch eingesetzt werden Warfarin und Phenprocoumon zwischen denen es keine pharmakologischen Unterschiede gibt, sie werden lediglich verschieden schnell ausgeschieden. Phenprocoumon hat eine Eliminationshalbwertszeit (HWZ) von 150 Stunden, Warfarin von 37-50 Stunden [104]. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und Protein S in der Leber. Die Vitamin-K-Antagonisten verhindern die Vitamin-K-vermittelte γ -Carboxylierung der Glutaminsäure in Vorstufen von Gerinnungsfaktoren. Diese Carboxylierungen sind für die Bindung von Calciumionen notwendig, die wiederum für die Bindung der Faktoren II, VII, IX, X an Phospholipide erforderlich sind. Sie blockieren die für einen normalen Ablauf der Carboxylierungsprozesse notwendige Regeneration von Vitamin-K-Hydrochinon aus Vitamin-K-epoxid durch Hemmung der Vitamin-K-epoxid-Reduktase und der Vitamin-K-Chinon-Reduktase (Abb. 7) [8, 113].

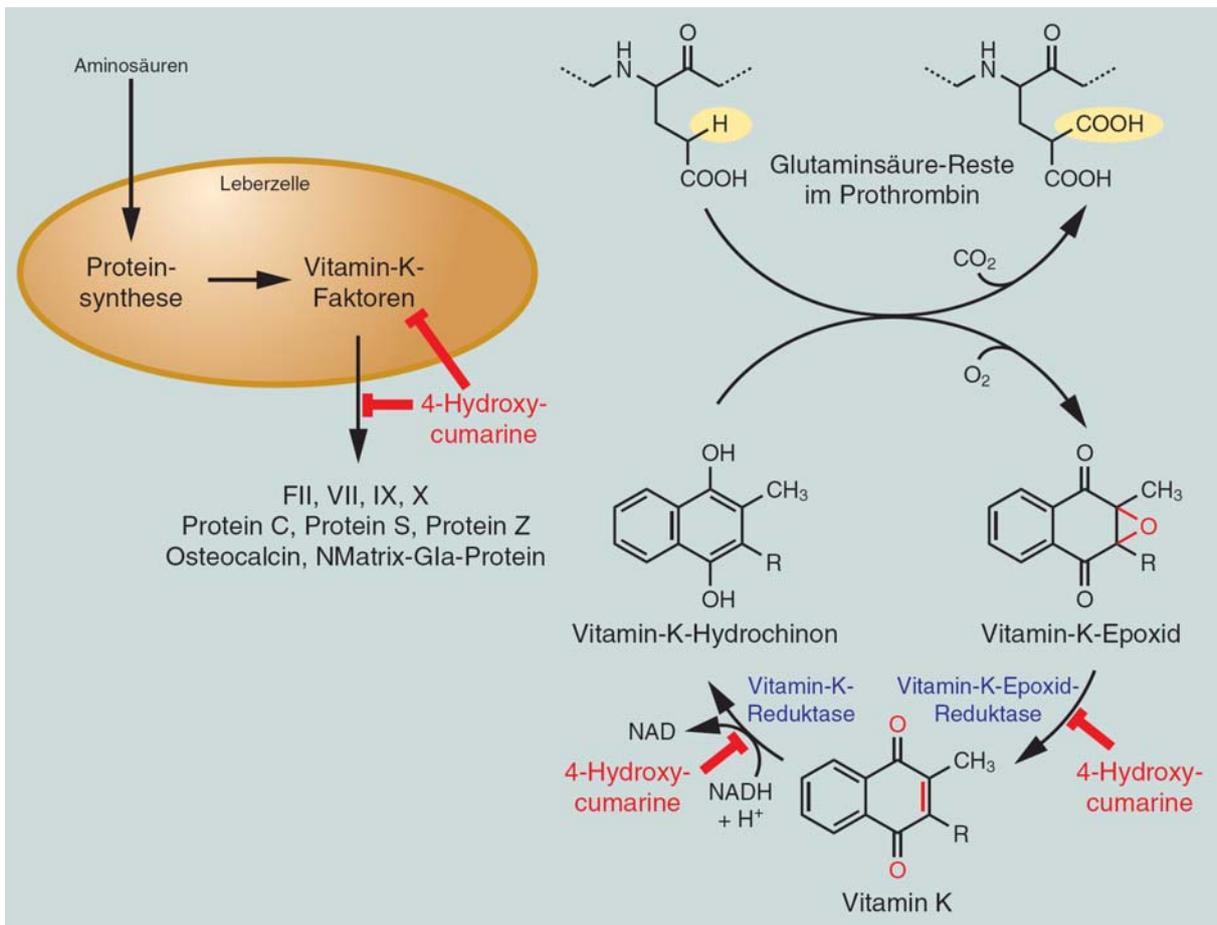


Abb. 7 : Molekularer Wirkmechanismus der K-Vitamine und Angriffspunkte von Cumarinen [72]

Dieser Wirkmechanismus und die Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren begründen warum die Gerinnungshemmung erst nach einer Latenz von 1-3 Tagen eintritt.

Nach oraler Gabe erfolgt eine gute Resorption der Cumarine, die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal in Form von Metaboliten. Neben der Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern, Herzklappenersatz und Kardiomyopathie werden Cumarine zur Therapie und Prophylaxe von Venenthrombosen, Lungenembolie oder bei rezidivierenden systemischen Embolien eingesetzt. Die Dosierung muss individuell erfolgen, da die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Patient zu Patient sehr unterschiedlich ist. Zu einem wesentlichen Teil beruht diese individuelle Variabilität auf genetischen Polymorphismen des CYP2C9, das am Metabolismus der Cumarine beteiligt ist und damit die Dosis-Wirkungs-Beziehung beeinflusst und der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKOR), des therapeutischen Targets der Cumarine. Eine Überwachung der Behandlung erfolgt durch den INR-Wert (International Normalized Ratio), die Bestimmung der Prothrombinzeit. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Blutungen, sehr selten treten allergische Reaktionen, gastrointestinale Unverträglichkeiten und Haarausfall auf. Außerdem können Cumarinnekrosen und das sogenannte Purple-Toes-Syndrom auftreten. Interaktionen können durch Vitamin-K-reiche bzw. -arme Ernährung auftreten, sowie durch Medikamente, welche die Resorption beeinflussen bzw. den Metabolismus beschleunigen oder hemmen [8, 113].

2.4.4.3 Therapiekontrolle unter oralen Antikoagulantien

Eine Überwachung der Behandlung erfolgt durch die Bestimmung der Prothrombinzeit. Die herkömmliche Bestimmung durch den Quick-Wert wurde weitgehend durch die International Normalized Ratio (INR) abgelöst, da diese im Gegensatz zum Quick-Wert Reagenzien- und Geräte-abhängige Unterschiede berücksichtigt. Dies wird in der Formel durch den *International Sensitivity Index (ISI)* deutlich.

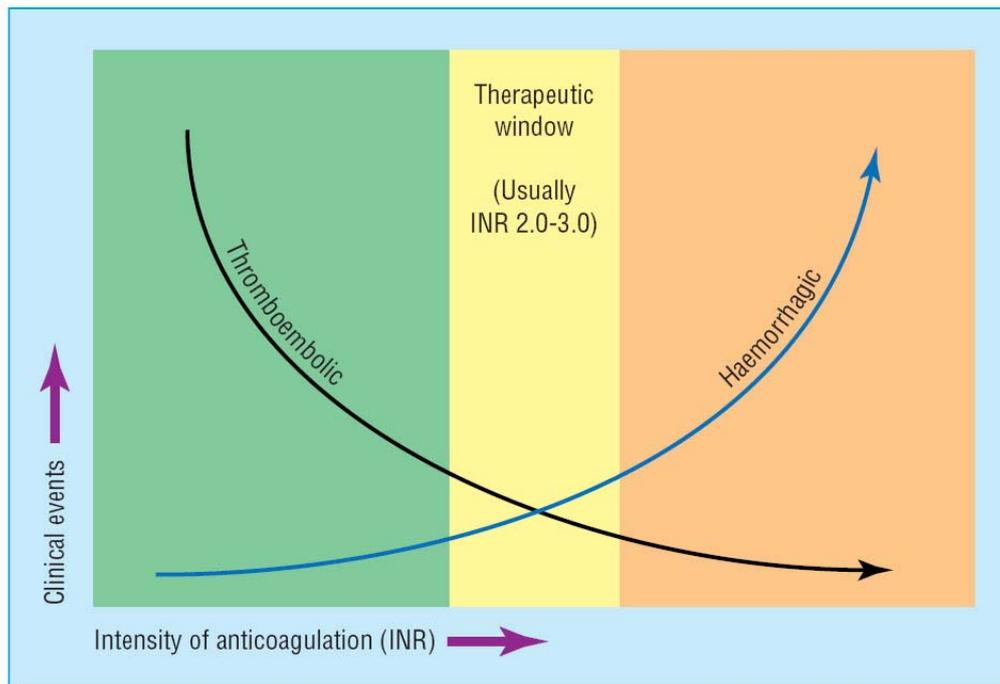
$$\mathbf{INR = (TPZ_{Patient} : TPZ_{Normal})^{ISI}}$$

TPZ : Thromboplastinzeit
ISI : International Sensitivity Index

Formel für die International Normalized Ratio (INR) zur Therapiekontrolle bei oraler Antikoagulation [18]

Der *International Sensitivity Index* spiegelt die Empfindlichkeit des verwendeten Thromboplastins gegenüber dem *British Comparative Thromboplastin*, einem Standardthromboplastin, wider.

Bei Therapiebeginn (Einstellung) sollte die Kontrolle mindestens wöchentlich und bei der Erhaltung mindestens monatlich erfolgen [48]. Der Ziel-INR liegt bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern zwischen INR 2,0-3,0, da in diesem Bereich das beste Verhältnis zwischen der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse und dem Vorkommen von Blutungen besteht. Ab einem INR größer 4,0 steigt die Wahrscheinlichkeit für größere Blutungen rapide an, wohingegen bei einem INR unter 2,0 die Effektivität der Schlaganfallreduktion abnimmt [153], bei gleichbleibend geringem Blutungsrisiko.



The therapeutic “window” is a balance between the best reduction in thromboembolic events and increased risk of bleeding with higher intensities of anticoagulation. Adapted from Hylek EM, et al. *New Engl J Med* 1993;120:897-902

Abb. 8: Thrombose- bzw. Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom INR-Wert [18]

Die Qualität der INR-Werte lässt sich gut über die Zeit innerhalb des therapeutischen Bereichs (*time in the therapeutic range* = TTR) bestimmen.

In einer Analyse der SPORTIF III und IV Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für einen Schlaganfall oder ein thromboembolisches Ereignis sich verdoppelt, wenn die TTR <60 % beträgt im Vergleich zu einer TTR >70 % [29, 119]. Neben den Faktoren die den INR-Wert beeinflussen und bereits oben genannt wurden ist die Dosisanpassung zu nennen. Hier konnte gezeigt werden, dass erfahrene Zentren, die standardisierte computerbasierte Methoden zur Dosisanpassung verwenden und Patienten, welche Selbstmessung sowie eine eigene Dosisanpassung betreiben, verbesserte TTR Ergebnisse zeigen [50, 74].

2.4.4.4 Thrombozytenaggregationshemmer

Aufgrund eines Endothelschadens oder einer Gefäßverletzung werden Thrombozyten aktiviert und dadurch die primäre Hämostase eingeleitet. Aktivierte Plättchen aktivieren andere Thrombozyten durch Ausschüttung von Mediatoren, wodurch es innerhalb kurzer Zeit zu einem Netzwerk aus Thrombozyten und Fibrinogen kommt, zusätzlich wird eine Gefäßverengung durch Thromboxan A₂ und Serotonin gefördert [143]. Die Aggregation der Thrombozyten ist über verschiedene Angriffspunkte möglich, eine Übersicht dieser und ihrer Hemmstoffe gibt Abbildung 9.

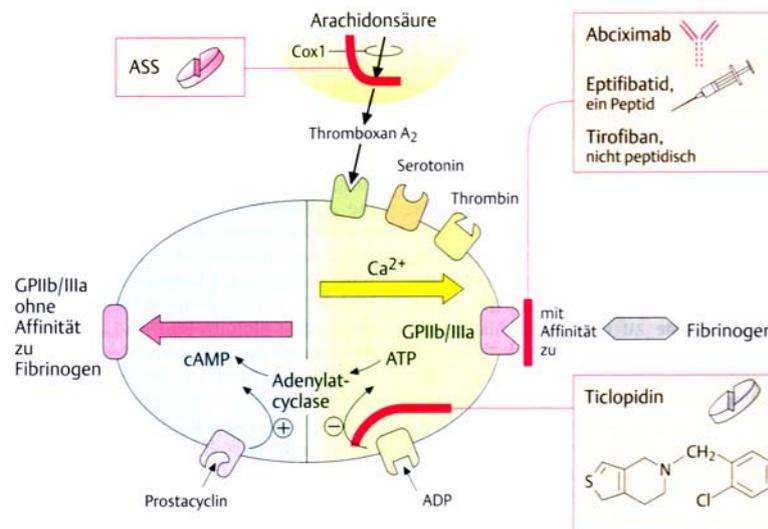


Abb. 9 : Angriffspunkte und Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation [104]

Acetylsalicylsäure ist der bedeutendste Thrombozytenaggregationshemmer, er wird bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe eingesetzt. Andere Indikationen sind z.B. akutes Koronarsyndrom (incl. Myokardinfarkt), periphere oder cerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen [8]. Der Wirkmechanismus der Acetylsalicylsäure ist die irreversible Acetylierung des Serinrestes 530 der Cyclooxygenasen, damit wird die Umwandlung von Arachidonsäure zu Thromboxan A₂ und damit die Thrombozytenaggregation verhindert.

Die Cyclooxygenasen befinden sich sowohl in den Thrombozyten als auch in den Endothelzellen, so dass ebenfalls die Prostacyclinsynthese gehemmt wird, welche die Aggregation der Plättchen verhindert. Allerdings wird hier die Cyclooxygenase rasch nachgebildet, so dass die Prostacyclin-Bildung nur kurzfristig gestört ist. Da Thrombozyten keinen Zellkern haben, sind sie nicht in der Lage, das Enzym nachzubilden. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation entspricht somit der Lebensdauer (8-11 Tage) der Thrombozyten [104]. Zur Vermeidung einer Thrombozytenaggregation bestehen

unterschiedliche Empfehlungen zur Dosierung. Es gibt keine Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung und optimalen Dosis [77]. Die Empfehlungen reichen von 30 mg bis 300 mg pro Tag, häufig ist die Empfehlung 100 mg pro Tag. Nach oraler Einnahme erfolgt eine rasche fast vollständige Resorption. Die Metabolisierung von ASS erfolgt präsystemisch sowohl im Gastrointestinaltrakt als auch in der Leber, die Metaboliten werden renal eliminiert. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen z.B. Magen-Darm-Beschwerden, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Mikroblutungen, Hautreaktionen, Schwindel, Kopfschmerzen und Verwirrtheit [15].

2.4.5 Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse

Um die Effektivität und Sicherheit antithrombotischer Substanzen bei Vorhofflimmern zu ermitteln wurden diverse klinische Studien durchgeführt. Die meisten Studien haben Acetylsalicylsäure und Warfarin in unterschiedlichen Dosierungen gegen Placebo und gegeneinander getestet, aber auch andere Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer wurden untersucht.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass orale Antikoagulantien sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention zur Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern hoch effektiv sind. Die Überlegenheit von Vitamin-K-Antagonisten gegenüber Acetylsalicylsäure konnte gezeigt werden, vor allem bei Hochrisikopatienten [17].

2.4.5.1 Orale Antikoagulation im Vergleich mit Placebo oder Kontrolle

In einer Metaanalyse von Hart et al. [67] werden alle 6 verfügbaren klinischen Studien die Vitamin-K-Antagonisten gegenüber Placebo und Kontrolle bei Vorhofflimmern testen zusammengefasst, sie zeigen sehr gut die Überlegenheit von Vitamin-K-Antagonisten in der Schlaganfallprävention. Eine Übersicht über die in die Metaanalyse integrierten Studien [1-3, 28, 38, 125] gibt Tabelle 5.

Study (Reference)	Year	Type of Prevention	Total Participants	Target International Normalized Ratio	Warfarin Group			Placebo Group			Relative Risk Reduction (95% CI)†	Absolute Risk Reduction per Year
					Strokes	Participants	Person-Years	Strokes	Participants	Person-Years		
				<i>n</i>	<i>n</i>			<i>n</i>			%	
AFASAK	1989	Primary	671	2.8–4.2	9	335	413	19	336	398	54	2.6
SPAF	1991	Primary	421	2.0–4.5‡	8	210	263	19	211	245	60§	4.7
BAATAF	1990	Primary	420	1.5–2.7‡	3	212	487	13	208	435	78§	2.4
CAFA	1991	Primary	378	2.0–3.0	6	187	237	9	191	241	33	1.2
SPINAF	1992	Primary	571	1.4–2.8‡	7	281	489	23	290	483	70§	3.3
EAFT ¶	1993	Secondary	439	2.5–4.0	20	225	507	50	214	405	68§	8.4
All trials**	–	–	2900	–	53	1450	2396	133	1450	2207	62 (48–72)	3.1

* AFASAK = Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

† For combined ischemic and hemorrhagic stroke by intention-to-treat analysis; trials of primary prevention included 3%–8% of participants with previous stroke or transient ischemic attack. In EAFT, a variety of coumarins were used, not only warfarin.

‡ Prothrombin time ratios were used; international normalized ratios were estimated by the investigators.

§ $P < 0.05$, two-sided.

|| 46% of exposure in the control group occurred during self-selected use of varying doses of aspirin.

¶ Various types of coumarin were used.

** Weighted estimates of relative risk reduction ($P > 0.2$ for homogeneity) and absolute risk reduction ($P > 0.2$ for homogeneity); see the Methods section.

Tab. 5: Warfarin im Vergleich mit Placebo und Kontrolle [69]
(modifiziert nach, Hart et al., *Ann Intern Med.* 1999 [67])

Die CAFA Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da positive Ergebnisse von anderen Studien mit ähnlichem Design bekannt wurden.

In diesen sechs Studien wurden 2900 Patienten eingeschlossen und im Durchschnitt über 1,6 Jahre beobachtet, in diesem Zeitraum traten 186 Schlaganfälle auf. Der INR-Wert variierte, er lag in den fünf Primärpräventionsstudien bei 2,0–2,6 und in der Sekundärpräventionsstudie durchschnittlich bei 2,9. Das Durchschnittsalter lag bei 69 Jahren, 45 % der Patienten hatten Hypertonie und 20 % hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA (Transitorische ischämische Attacke). Betrachtet man die Schlaganfallhäufigkeit (hämorrhagische und ischämische) der Placebo- und Kontrollgruppen so liegt sie bei den Primärpräventionsstudien bei 4,6 % pro Jahr und bei den Sekundärpräventionsstudien bei 12,3 %.

Die Metaanalyse ergab für Warfarin eine relative Schlaganfallrisikoreduktion von 62 % (KI 95 %, 48 % bis 72 %), was einer absoluten Risikoreduktion von 3,1 % pro Jahr entspricht.

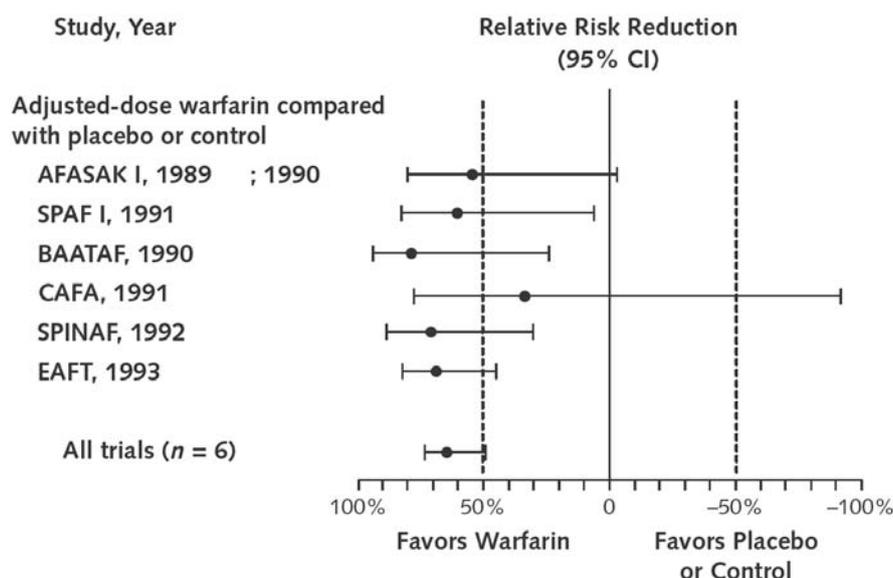


Abb. 10: Relativer Effekt von Warfarin vs. Placebo/Kontrolle an Schlaganfällen in randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern
(modifiziert nach Hart et al., Ann Intern Med. 2007 [68])

Die absolute Risikoreduktion aller Schlaganfälle beträgt in der Primärprävention 2,7 % pro Jahr, was eine NNT (*number needed to treat*) von 37 bedeutet. Für die Sekundärprävention beträgt die absolute Risikoreduktion 8,4 % pro Jahr, was einer NNT von 12 entspricht. Der sehr guten Wirksamkeit zur Schlaganfallprävention steht das Blutungsrisiko gegenüber, das im Durchschnitt für diese sechs Studien, bezogen auf intrakranielle Blutungen, 0,3 % pro Jahr bei Vitamin-K-Antagonisten gegenüber 0,1 % bei Kontrolle bzw. Placebo betragen hat. Betrachtet man größere extrakranielle Blutungen, betrug das relative Risiko unter Vitamin-K-Antagonisten 2,4 % und unter Placebo 0,3 % pro Jahr, was einer absoluten Risikoerhöhung von 0,3 % entspricht [67]. Zusammenfassend kann man sagen, dass bei einer Risiko-Nutzen-Bewertung von Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern der Nutzen – zumindest bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboembolierisiko - deutlich überwiegt. Nimmt man z.B. die absolute Risikoreduktion der Schlaganfälle von 3,1 % gegenüber einer absoluten Risikoerhöhung der extrakraniellen Blutungen von 0,3 % und der intrakraniellen Blutungen von 0,2 % so bedeutet das, dass die Behandlung von 1000 Patienten pro Jahr mit Vitamin-K-Antagonisten 31 Schlaganfälle verhindert bei 3 zusätzlichen extrakraniellen und 2 zusätzlichen intrakraniellen Blutungen. Zu ergänzen ist, dass Vitamin-K-Antagonisten die Schwere der Schlaganfälle verringern, da sie vermutlich mehr schwere embolische Schlaganfälle verhindern [145].

2.4.5.2 Thrombozytenaggregationshemmer im Vergleich mit Placebo oder Kontrolle

In einer weiteren Metaanalyse von Hart et al. [68] wurde der Zeitraum 1966 bis 2007 berücksichtigt und eine Analyse von acht Studien [2, 3, 33, 36, 41, 125, 130, 134] angefertigt, die Thrombozytenaggregationshemmer mit Placebo verglichen haben. Insgesamt waren 4876 Patienten eingeschlossen, das Durchschnittsalter betrug 69 Jahre und 29 % hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA. Während einer Beobachtungszeit von ca. 1,7 Jahren kam es zu 488 Schlaganfällen. Betrachtet man die sieben Studien die Acetylsalicylsäure mit Placebo verglichen haben, schwankte die Acetylsalicylsäuredosis zwischen zweimal täglich 25 mg bis zu täglich 1300 mg, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten betrug 3990. Die Schlaganfallrisikoreduktion durch ASS betrug für die Studien insgesamt 19 % (KI, -1 % - 35 %). Die absolute Risikoreduktion betrug für die Primärprävention 0,8 % (NNT 125) und für die Sekundärprävention 2,5 % (NNT 40) pro Jahr. Es wurden zwei zusätzliche Studien durchgeführt, die Dipyridamol, Dipyridamol plus Aspirin oder Aspirin plus niedrig dosiertes Warfarin gegen Placebo oder Kontrolle testeten. Allerdings waren die Daten zu mangelhaft um aussagekräftig zu sein.

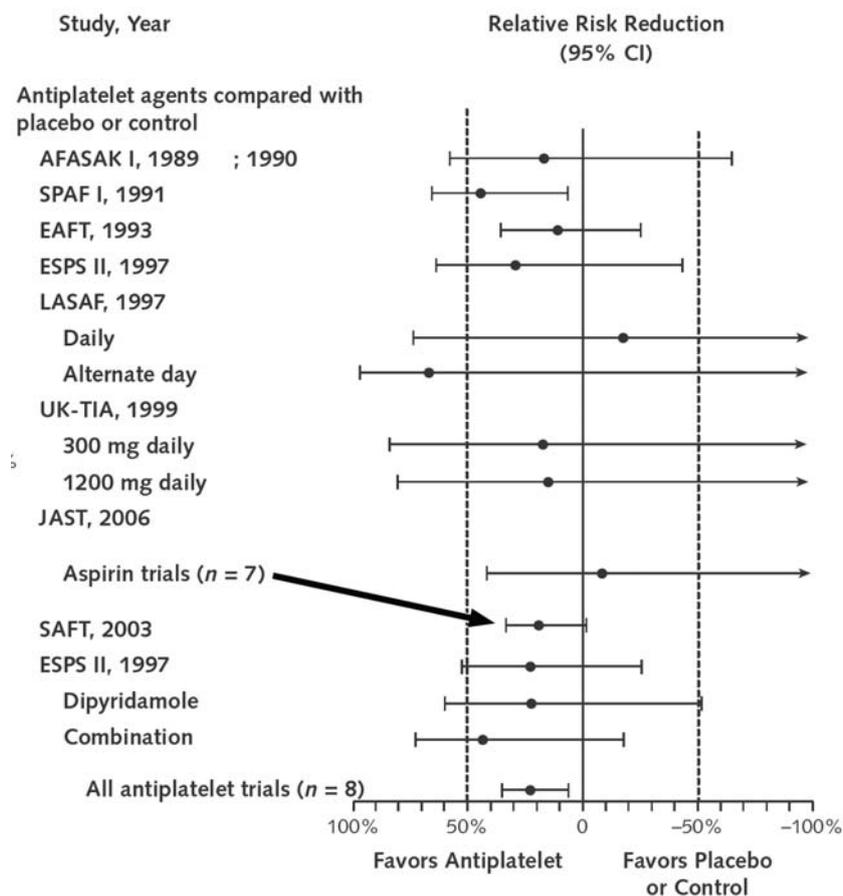


Abb. 11: Relativer Effekt von Aspirin vs. Placebo/Kontrolle an Schlaganfällen in randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern (modifiziert nach Hart et al., Ann Intern Med. 2007 [68])

In einer früheren Metaanalyse [67] wurden bereits sechs der oben genannten sieben Studien (zusätzliche Studie ist die JAST-Studie [134]), die ASS mit Placebo oder Kontrolle verglichen haben, untersucht. Hier wurde darauf hingewiesen, dass zwar bei fast allen Studien ein Trend für die Schlaganfallreduktion durch ASS gesehen wurde, aber die SPAF-Studie die einzige mit einem signifikanten Ergebnis war. Außerdem werden hier die auftretenden Blutungsereignisse genannt. Es gab lediglich 7 intrakranielle Blutungen, wovon 4 in der ASS-Gruppe und 3 in der Placebogruppe auftraten und 28 größere extrakranielle Blutungen, 13 in der ASS-Gruppe und 15 in der Placebogruppe. Zusammenfassend kann man für diese Metaanalyse sagen, dass Acetylsalicylsäure die Häufigkeit der Schlaganfälle geringfügig reduziert und das Blutungsrisiko nicht signifikant erhöht.

2.4.5.3 Orale Antikoagulation im Vergleich zu Acetylsalicylsäure

Die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich zu verschiedenen Dosierungen von Acetylsalicylsäure wurde in neun randomisierten Studien [2, 3, 5, 66, 73, 80, 125, 131, 151] untersucht und in einer Metaanalyse von Hart et al. [68] analysiert. Außerdem wurden Antikoagulantien in 3 weiteren Studien [27, 112, 123] mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern verglichen und mit ASS kombiniert zusammen mit einer sehr geringen Dosis von Warfarin. In diesen zwölf Studien waren 11748 Patienten eingeschlossen, es traten 462 Schlaganfälle in einer Beobachtungszeit von 1,5 Jahren pro Patient auf. Das Durchschnittsalter lag bei 70 Jahren und 23 % hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA. Die Schlaganfallrate lag in der Thrombozytenaggregationshemmer-Gruppe für die Primärprävention bei 2,6 %, für die Sekundärprävention bei 8,0 % pro Jahr. Auf der Grundlage dieser zwölf Studien konnte für Vitamin-K-Antagonisten eine relative Risikoreduktion von 37 % gegenüber Thrombozytenaggregationshemmern gezeigt werden.

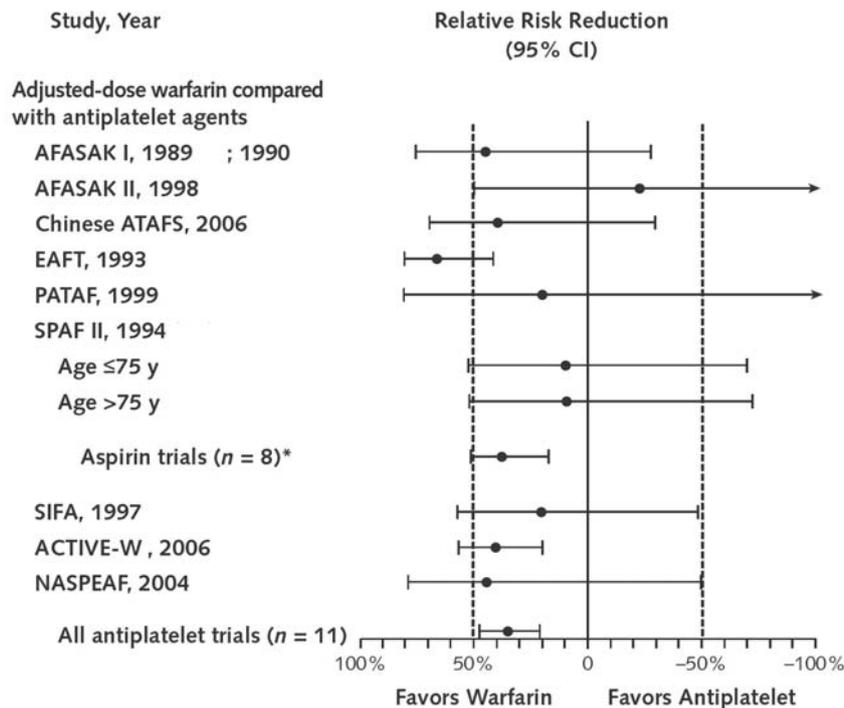


Abb. 12: Relativer Effekt von Warfarin vs. Aspirin an Schlaganfällen in randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern
(modifiziert nach Hart et al., Ann Intern Med. 2007 [68])

Betrachtet man lediglich die 9 Studien, in denen Vitamin-K-Antagonisten mit ASS verglichen wurden, zeigt sich eine relative Risikoreduktion von 38 % für Vitamin-K-Antagonisten was eine absolute Risikoreduktion für die Primärprävention von 0,7 % (NNT 143) bedeutet und 7,0 % (NNT 15) pro Jahr für die Sekundärprävention. In einer früheren Metaanalyse von Hart et al. [67] wurden 5 Studien betrachtet die Vitamin-K-Antagonisten mit ASS vergleichen. Hier betrug die relative Reduktion des Schlaganfalls durch Vitamin-K-Antagonisten pro Jahr 36 %. Intrakranielle Blutungen traten hier bei 17 Patienten der Vitamin-K-Antagonisten Gruppe im Vergleich zu 7 in der Thrombozytenaggregationsgruppe auf, bei größeren extrakraniellen Blutungen betrug die absolute Risikoerhöhung bei der Vitamin-K-Antagonisten Gruppe 0,2 % pro Jahr. Zusammenfassend kann man sagen, dass der Nutzen, also die Verhinderung von Schlaganfällen durch Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich zu ASS gegenüber dem Risiko (Blutungsereignisse) deutlich überwiegt, vor allem bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall bzw. hohem Risiko. Eindrücklich unterstützt wird diese Aussage durch eine Abnahme der Gesamtmortalität von 1,6% im Jahr in den antikoagulierten Gruppen [149]. Betrachtet man alle vorhandenen Daten, so gibt es eine solide Beweislage für die hohe Effizienz der oralen Antikoagulantien hinsichtlich der Schlaganfallprävention, weniger solide sind die Daten für ASS [139].

2.4.6 Sonderfälle der antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern

In der ACC/AHA/ESC Leitlinie 2006 für Vorhofflimmern [48] wird für therapeutische oder diagnostische Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko empfohlen, die Antikoagulation bis zu sieben Tage zu unterbrechen, ohne Heparin zu substituieren. Allerdings gilt das nicht für Hochrisikopatienten bzw. wenn mehrere Eingriffe hintereinander folgen, für diese Situationen ist eine Substitution mit Heparin während einer Einnahmepause zwingend notwendig [48, 149].

Erleidet ein koagulationspflichtiger Vorhofflimmerpatient einen Myokardinfarkt und folgt zusätzlich eine Stentimplantation, stellt sich die Frage ob dieser Patient eine Dreierkombination aus ASS, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist bekommen soll. Die Aussagen sind hier durchaus widersprüchlich, die amerikanische Richtlinie STEMI (ST-Hebungsinfarkt) von 2004 [95] empfiehlt die Dreifachkombination, wohingegen die ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie von 2006 [48] lediglich eine Kombination aus Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist empfiehlt, da ASS keinen zusätzliche Nutzen erbringe das Blutungsrisiko aber erhöhe. In dem Kommentar der Deutschen Gesellschaft der Kardiologie zur ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie von 2006 wird bei strenger Indikation der Antikoagulation eine Zweifach-Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten und Clopidogrel oder ASS empfohlen [102].

2.4.7 Komplikationen der antithrombotischen Therapie

Eine antithrombotische Therapie führt gemäß ihrer Wirkung zu einer erhöhten Blutungsneigung. Gefürchtete Komplikationen der antithrombotischen Therapie sind intrakranielle und extrakranielle Blutungen, intrakranielle Blutungen führen häufig zum Tod bzw. zu schweren Behinderungen. Das Risiko für schwere Blutungen lag in den wegweisenden Studien bei 0,3 % bis 0,5 %, sofern der INR-Bereich von 2,0-3,0 in der mit Antikoagulantien behandelten Gruppe überwog. In den Kontrollgruppen lag das Blutungsrisiko bei 0,1 %. Es ist unklar ob die geringe Rate an Blutungen innerhalb dieser Studien damit zu begründen ist, dass Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko erst gar nicht eingeschlossen wurden. Allerdings liegt die Inzidenz für intrazerebrale Hämorrhagien in neueren Studien ebenfalls bei 0,1-0,6 %. Man vermutet, dass dies einer besseren Einstellung der INR-Werte, sowie einem besseren Monitoring und einer optimierten Hypertonuskontrolle zugrunde liegt [9, 71, 83, 102].

In einem systematischen Review von Hughes und Lip wurden neun Studien untersucht, die von antikoagulationsbedingten Blutungskomplikationen bei Vorhofflimmern berichteten [81]. Als Faktoren, die das Blutungsrisiko bei einer Antikoagulation fördern, konnten folgende identifiziert werden: fortgeschrittenes Alter, unkontrollierte Hypertonie, Myokardinfarkt oder KHK in der Vorgeschichte, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Anämie oder Blutungen in der Vorgeschichte und die gleichzeitige Einnahme von Mitteln wie Thrombozytenaggregationshemmern. Keine Risikoerhöhung zeigten dagegen Diabetes mellitus, eine gut eingestellte Hypertonie und Geschlecht. Einige der genannten Faktoren stellen gleichzeitig Risikofaktoren für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko dar, was die Nutzen-Risiko-Abwägung erschwert und möglicherweise in Hinblick auf das Alter eine Erklärung für die Unterversorgung der über 80-Jährigen darstellt [154].

Bei näherer Betrachtung des Faktors „Alter“ sind zwei Studien interessant. Eine Studie von Hylek et al. [82] untersuchte in einer älteren Population von Vorhofflimmernpatienten das Auftreten größerer Blutungen und die Verträglichkeit der Therapie innerhalb des ersten Jahres. Unter den 472 Patienten waren 32 % ≥ 80 Jahre und 91 % hatten ≥ 1 Risikofaktor. Die kumulative Inzidenz von Blutungen war für die ≥ 80 -Jährigen pro 100 Personenjahren signifikant erhöht und betrug 13,1 % im Vergleich zu 4,7 % bei den < 80 -Jährigen. Mit einem erhöhten Blutungsrisiko waren neben dem Alter, die ersten 90 Tage der Therapie und ein INR-Wert $> 4,0$ assoziiert. In die BAFTA Studie [108] wurden ebenfalls ältere Patienten eingeschlossen, ihr Durchschnittsalter betrug 81,5 Jahre. In dieser Studie wurden Warfarin (INR 2,0-3,0) und Acetylsalicylsäure (75 mg) im Hinblick auf das Auftreten von Schlaganfällen, systemischen Embolien und intrakraniellen Blutungen miteinander verglichen. Bei der Reduktion von schweren Schlaganfällen und arteriellen Embolie war Warfarin signifikant besser, das jährliche Risiko betrug 1,8 % im Vergleich zu 3,8 % in der ASS-Gruppe. Größere Blutungsereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar, 1,9 % pro Jahr bei Warfarin im Vergleich zu 2,0 % pro Jahr bei ASS. Die Daten dieser Studie unterstützen somit die Antikoagulationstherapie auch bei älteren Vorhofflimmernpatienten und bestätigen den positiven Nutzen aus den Studien, welche die orale Antikoagulation mit Placebo oder ASS verglichen haben. Allerdings zeigt die ebenfalls vorhandene Widersprüchlichkeit zu der Studie von Hylek et al., dass in diesem Bereich weitere Studien gemacht werden sollten, um das Schlaganfallrisiko und das Blutungsrisiko noch besser gegeneinander abschätzen zu können und konkrete Empfehlungen geben zu können.

Interessant ist ebenfalls die Fallkontrollstudie von Fang et al. [39], die den Einfluss von Alter und Intensität der Antikoagulation untersuchte. In die Studie wurden 170 Patienten mit

intrakraniellen Blutungen unter einer Vitamin-K-Antagonisten Therapie eingeschlossen. Die Inzidenz intrakranieller Blutungen nahm bei den 80-84-Jährigen leicht und bei den ≥ 85 -Jährigen deutlich zu im Vergleich zur der Altersgruppe der 60-79-Jährigen. Noch beeindruckender als die altersbezogene Zunahme der Blutungen war jedoch die Zunahme des Blutungsrisikos in Abhängig von der Intensität der Antikoagulation. Die Inzidenz intrakranieller Blutungen nahm bei einer INR von 3,5-3,9 um den Faktor 4,6, bei einer INR von ≥ 4 sogar um den Faktor 8,8 zu im Vergleich zu dem Ziel-INR von 2,0-3,0. Ein INR $\leq 2,0$ zeigte hingegen kein geringeres Blutungsrisiko aber dafür ein erhöhtes Thromboembolierisiko.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Antikoagulation nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung auch im höheren Alter einen Vorteil bedeutet, eine Altersobergrenze lässt sich aufgrund der Datenlage allerdings nicht festlegen. Da das Blutungsrisiko in starkem Maße von der Intensität der Antikoagulation abhängt, ist eine regelmäßige und strenge Kontrolle sowie die Berücksichtigung von Interaktionen die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie [149].

2.4.8 Ausblick für die antithrombotische Therapie von Vorhofflimmern

Die Schwierigkeit der antithrombotischen Therapie allgemein ist die Behandlung der Vorhofflimmernpatienten nach ihrem tatsächlichen thromboembolischen Risiko unabhängig von der Art des Vorhofflimmerns und die Abwägung gegenüber dem Blutungsrisiko. Die Schwierigkeit der Therapie mit den zurzeit vorhandenen oralen Antikoagulantien ist die Notwendigkeit der engmaschigen INR-Kontrolle, sowie die Stabilisierung des INR-Wertes innerhalb des therapeutischen Bereiches. Diese Schwierigkeiten können eventuell neue Antikoagulantien die kein Monitoring erfordern, sowie weniger Interaktionen aufzeigen, beseitigen. Es wurden verschiedene Wirkstoffe für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmernpatienten entwickelt und teilweise auch schon in klinischen Studien getestet [119], eine Übersicht gibt Tabelle 6.

Drug	Class	Phase 2 trial in AF	Phase 3 trial in AF	
			Non-inferiority trial versus OAC*	Superiority trial versus aspirin†
Dabigatran etexilate	Direct thrombin inhibitor	Completed ²⁹	NCT00262600‡ (RE-LY) Results 2009	Not done
AZD0837	Direct thrombin inhibitor	Not done	Planned	Not done
Rivaroxaban	Oral factor Xa inhibitor	Not done	NCT00403767 Results 2010	Not done
Apixaban	Oral factor Xa inhibitor	Not done	NCT00412984 Results 2010	NCT00496769 (AVERROES) Results 2010
Betrixaban	Oral factor Xa inhibitor	Planned 1 October 2008	–	Not done
Du-176b	Oral factor Xa inhibitor	Completed NCT00504556	–	Not done
Biotinylated idraparinux	Parenteral factor Xa inhibitor	Not done	NCT00580216 (BOREALIS-AF) Results 2010?	Not done
Clopidogrel and aspirin	Dual antiplatelet therapy	Not done	Proven inferior ²⁷	NCT00249873 (ACTIVE A) ²⁸ Results 2009

*In patients with AF with at least one additional stroke risk factor; †in patients with AF with at least one additional stroke risk factor in whom OAC were thought or proved not to be tolerated, or who were unwilling to take OAC; ‡NCT codes indicate the <http://www.clinicaltrials.gov> registration (accessed 6 November 2008) code (with study acronym if applicable).

Tab. 6: Antithrombotische Wirkstoffe in der Entwicklung für die Behandlung von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern [119]

Die SPORTIF Studie [9] testete die Nichtunterlegenheit eines direkten Thrombininhibitors, Ximelagatran, gegen Warfarin im INR-Bereich 2,0-3,0. Das Ergebnis zeigte, dass diese beiden Substanzen bezogen auf die Mortalität und Schlaganfallreduktion vergleichbar waren, allerdings wurde Ximelagatran aufgrund von Leberschäden wieder vom Markt genommen. Ein anderer direkter Thrombininhibitor wird gerade in einer Phase 3 Studie getestet. Die ACTIVE-W Studie [27] zeigte, dass die Kombination von Clopidogrel + Acetylsalicylsäure gegenüber Warfarin unterlegen ist. Idraparinux, ein Faktor-Xa-Inhibitor, der subkutan einmal wöchentlich verabreicht wird, wurde in der AMADEUS Studie [20] gegen Warfarin getestet. Idraparinux war nicht signifikant schlechter als Warfarin, es kam aber zu deutlich mehr Blutungsereignissen. Verschiedene andere Faktor-Xa-Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass derzeit Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure weiterhin an erster Stelle der antithrombotischen Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern stehen, es sind aber einige Substanzen in der Pipeline, deren klinische Entwicklung es abzuwarten gilt.

2.5 Leitlinien

Bereits 1924 wurden Leitlinien erstmals in gesundheitspolitische Diskussionen eingeführt, Tabelle 7 zeigt die damals aufgestellten Leitsätze des Reichsgesundheitsrates.

Leitsätze des Reichsgesundheitsrates für eine sparsame und doch sachgemäße Behandlungsweise der Kranken durch Aerzte vom 09.11.1924

1. Wirtschaftlich zweckmäßige, möglichst einfache Behandlungsweise...
2. Unter gleichwertigen Arzneimitteln stets das billiger verordnen, ... die mit Namensschutz versehenen ... Spezialpräparate durch gleichwertige Präparate... ersetzen ...
3. Neueste Arzneimittel nur dann verschreiben, wenn ihr Wert durch systematische Untersuchungen ... erwiesen oder wahrscheinlich gemacht worden ist ...
4. ... , dass Vielverschreibung und sonstige Polypragmasie, die freilich oft durch die Neigung des Publikums selbst gefördert, unterbleibt.
5. Die Verordnungen der Kassenärzte unter strenge Kontrolle gestellt ...
6. Wirksamer als die obligatorische Beschränkung des ärztlichen Handelns werden sein:
In kollegialer Weise gegebene Richtlinien ... , umfassende, aber kurz dargestellte therapeutische Ratschläge vom Gesichtspunkt ökonomischer Krankenbehandlung aus, verfasst von hervorragenden Praktikern und Theoretikern ... , wiederholte Fortbildungskurse für Ärzte, Einwirkung auf den ärztlichen Nachwuchs ... Aber auch das Krankenkassenpublikum sollte von seiten der Krankenkassen darüber aufgeklärt werden, dass Sparsamkeit bei der Verordnung von Arzneien durchaus sachgemäß und für den Kranken nutzbringend sein kann.

Zitat gefunden von Dr. Geldmacher, KV Südbaden

Tab. 7: Leitsätze des Reichsgesundheitsrates [120]

1993 wurde das Thema wieder aufgegriffen, medizinische Leitlinien haben dadurch in Deutschland in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung erlangt. Die international akzeptierte Definition für Leitlinien ist, „systematisch entwickelte Feststellungen, um die Entscheidungen von Medizinern und Patienten in spezifischen klinischen Situationen zu unterstützen“ [44]. Leitlinien stellen eine komprimierte Darstellung der kontinuierlich zunehmenden Informationsmenge an wissenschaftlicher Evidenz und Expertenmeinungen zu einem bestimmten Bereich dar. Sie haben zum Ziel, das umfangreiche Wissen zu speziellen Versorgungsproblemen zu werten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter einer Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl in konkreten Entscheidungshilfen bereit zu stellen. Relevante Zielgrößen sind dabei nicht nur Morbidität und Mortalität, sondern auch Patientenzufriedenheit und Lebensqualität [86, 103]. Die Anforderung und Erwartungen an Leitlinien sind sehr hoch, das Ärztliche Zentrum für Qualität (ÄZQ) formuliert sie in folgenden Punkten [91]. Die Berücksichtigung ärztlicher Leitlinien trägt dazu bei:

- eine wissenschaftlich begründete und ökonomisch angemessene ärztliche Vorgehensweise unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und Wünsche des Patienten zu motivieren,
- die Einbeziehung der Patienten in ärztliche Entscheidungsprozesse zu fördern
- unerwünschte Qualitätsschwankungen (z.B. Unter-, Überversorgung) im Bereich der ärztlichen Versorgung zu vermeiden,
- das Risiko von Rechtsstreitigkeiten über die Angemessenheit medizinischer Maßnahmen zu vermindern,
- die Qualität der gesundheitlichen Versorgung zu sichern und zu verbessern.

Zudem erhofft man sich bei einer angemessenen Nutzung der Leitlinien im Idealfall eine Effizienzsteigerung und damit eine Kostendämpfung im Gesundheitswesen [24, 37]. Dies bedeutet, dass Leitlinien nicht nur als Instrument des internen Qualitätsmanagements vorgesehen sind, sondern auch als Steuerungsinstrument im Gesundheitswesen [120].

Nachdem anfänglich sehr viele Leitlinien unterschiedlichster Qualität entwickelt wurden und man festgestellt hat, dass die Akzeptanz einer Leitlinie auch wesentlich von ihrer Qualität beeinflusst wird [60, 61], haben sich im Sommer 1999 die Selbstverwaltungskörperschaften im Gesundheitswesen und die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) zusammen auf ein gemeinsames Programm zur Förderung der Qualität von Leitlinien in der Medizin geeinigt. Grundlagen dieses Programms sind die Empfehlungen des Europarates zur Leitlinien-Methodik [37], die Erstausgabe der Checkliste zur methodischen Qualität von Leitlinien von ÄZQ und AWMF [13], sowie die Qualitätsanforderungen der Partner des Leitlinien-Clearingverfahrens der Selbstverwaltungskörperschaften im Gesundheitswesen [25]. Durch entwickelte Instrumente dieses Programms soll unter anderem den Entwicklern von Leitlinien eine Hilfe zur Leitlinienentwicklung und Qualitätsbeurteilung bereitgestellt werden, nationale und lokale Leitlinien besser aufeinander abgestimmt werden und Disseminierung und Implementierung von guten Leitlinien unterstützt werden.

Im Moment werden Leitlinien sowohl dezentral z.B. durch Qualitätszirkel, Kliniken, Praxen entwickelt, als auch zentral durch Fachgesellschaften beziehungsweise auf internationaler Ebene z.B. von der WHO [91]. Die Leitlinienentwicklung ist ein aufwendiges und zeitintensives Unternehmen, man rechnet mit einem mittleren Zeitaufwand von 30 Monaten bis zur Fertigstellung einer Leitlinie [117]. Auf dem Entwicklungsprozess werden folgende Schritte durchlaufen: Organisation der Leitlinienentwicklung, Auswahl des Leitlinien-Themas, Autoren der Leitlinie, systematische Evidenz-Recherche, Formulierung der

Empfehlungen, Begutachtung und Pilotversuch, Präsentation und Disseminierung, Implementierung und die planmäßige Überarbeitung [11].

2.5.1 Leitlinienimplementierung

Bereits 1993 konnten Grimshaw et al. die Qualitätsverbesserung der medizinischen Versorgung durch Leitlinien zeigen [58, 59]. Auch konnte mit Hilfe der MAHLER Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund guter Leitlinienadhärenz ein verbessertes „outcome“ (Häufigkeit und Dauer bis zu einer kardiovaskulär bedingten Krankenhauseinweisung) nachgewiesen werden. Trotz dieser positiven Belege zeigen Untersuchungen zur tatsächlichen Umsetzung und Kenntnis der Leitlinien im Praxisalltag verbesserungsbedürftige Ergebnisse [53, 65, 141, 152]. Es existieren offensichtlich große Lücken zwischen Kenntnis und Berücksichtigung der Leitlinien durch die Ärzteschaft [53]. Die möglichen Umsetzungsbarrieren sind sehr vielfältig. Cabana et al. [26] wertete in seinem Review insgesamt 120 Untersuchungen aus, um Barrieren der Leitlinienanwendung zu identifizieren. Als Ursachen wurden die Leitlinie selbst, der Arzt, externe Ursachen und der Patient identifiziert. Die festgestellten Barrieren wurden von Cabana in Abbildung 13 aufgezeigt.

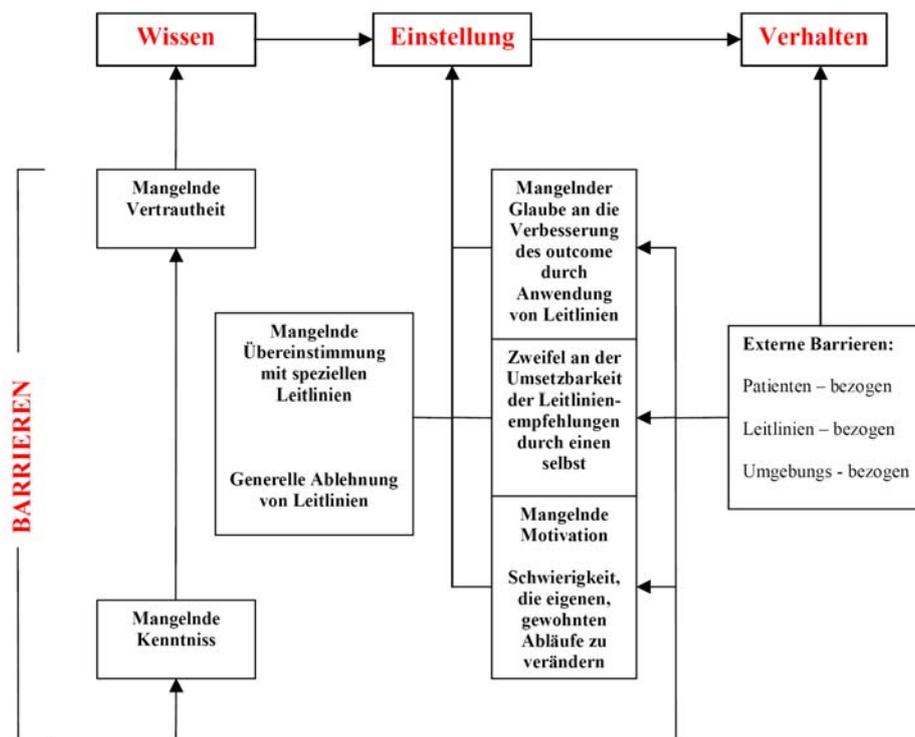


Abb. 13: Barrieren der Leitlinienanwendung [94]
(modifiziert nach Cabana et al., JAMA 1999 [26])

Neben diesen Barrieren werden häufig die mangelnde Qualität, sowie Transparenz der Leitlinien genannt, außerdem der fehlende Adressatenbezug, unklare juristische Implikationen, Leitlinieninflation, fehlende Praktikabilität, mangelnde wirtschaftliche Anreize für die Umsetzung und viele andere. Es ist nicht bekannt, wie viele Ärzte die für sie relevanten Leitlinien tatsächlich kennen. Man kann nur anhand von zunehmenden Zugriffszahlen auf Leitliniendatenbanken und Linksammlungen für deutsche und englischsprachige Leitlinien erkennen, dass das Interesse an Leitlinien zunimmt [120]. Doch selbst gute Qualität und leichte Verfügbarkeit der Leitlinien sowie entsprechende Aufarbeitung in Form von Kurzfassungen, Pocket-Versionen und Patienteninformationen allein reichen nicht aus, um ihre Umsetzung zu gewährleisten. Es bedarf spezieller Verbreitungs- und Implementierungsstrategien, um die Wirksamkeit der Leitlinien im Praxisalltag zu verbessern [43, 60]. Für Implementierung von Leitlinien gibt es zwei sehr gute Definitionen die sich ergänzen und eine gute Gesamtaussage bilden. Die erste ist, „die Implementierung einer Leitlinie ist die konkrete Festlegung von Strukturen und Abläufen in einer Klinik oder Praxis unter Berücksichtigung von vorhandenen Rahmenbedingungen und Regeln, so dass die Leitlinie im ärztlichen Alltag angewandt werden kann und wird“ [45]. Die zweite Definition lautet, „Transfer von Handlungsempfehlungen in individuelles Handeln bzw. Verhalten von Ärzten, anderen Gesundheitsberufen, Patienten, Betroffenen usw.“ [25]. Beide Definitionen beinhalten die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen in den Alltag der Gesundheitsversorgung und die erste berücksichtigt gleichzeitig noch die individuellen Rahmenbedingungen und organisatorischen Aspekte, die sicherlich von großer Bedeutung sind. Im Allgemeinen sind für einen erfolgreichen Transfer in den Praxis- und Klinikalltag von Leitlinien mehrere verschiedene, sich ergänzende Maßnahmen notwendig [122]. Die alleinige Erstellung, Publikation und Verbreitung einer Leitlinie mit Hilfe passiver Maßnahmen wie z.B. durch Fachzeitschriften, Lehrbuchartikel, CD-Roms oder Internet sowie durch Frontalvorträge auf Konferenzen und Seminaren, haben sich als wenig effektiv in Bezug auf Verhaltensänderungen erwiesen [32, 53, 58, 59]. Nach Grol und Grimshaw [62, 64] sind bei der Implementierung von Leitlinien folgende Theorien zu beachten, die „Kognitive Theorie“, die „Verhaltenstheorie“, die „Sozialtheorie“, die „Verkaufstheorie“ und die „Organisationstheorie“. Anhand dieser Theorien wurden Interventionen zur Optimierung der Implementierung von Leitlinien vorgeschlagen, für die eine systematische Übersichtsarbeit aus 235 Studien erfolgte [63]. Es ergaben sich für den Effekt der Implementierungsmaßnahmen drei Klassen, welche die Ergebnisse von Gross et al. [65] bestätigten [140].

Die Klasse für generell ineffektive Strategien beinhalten wie oben schon erwähnt:

- passive Verbreitung der Leitlinien über Journale, Broschüren und andere Medien
- Veranstaltungen mit Frontalvorträgen

Gelegentlich effektive Strategien sind:

- Audit der Verwendung von Leitlinien und Rückmeldungen mit Vergleichen
- Lokale Konsensusgruppen zu Übernahme bzw. Anpassung der Leitlinie
- Einbindung lokaler Meinungsbilder

Generell effektive Strategien sind:

- Erinnerungshilfen z.B. durch Informationstechnologien
- Interaktive Fortbildung und Betreuung (Qualitätszirkel)
- Besuche vor Ort
- Kombinierte Strategie (einschließlich des Einbaus ins Qualitätsmanagement der Einrichtungen)

Die Übersichtsarbeit spricht somit Empfehlungen für eine individuell gestaltete, kombinierte Strategie aus, was die häufig verbreitete Aussage stärkt, dass es die einzig wahre, überall einsetzbare Implementierungsmaßnahme nicht gibt.

Untersuchungen zufolge sind patientenspezifische, konkrete problembezogene Hinweise zum Zeitpunkt der Konsultation ideal für die Umsetzung von Leitlinien, so wie z.B. Erinnerungshilfen integriert in das Praxisinformationssystem [52]. Die sogenannten „computerized decision support systems“ (CDSS) haben sich im Hinblick auf Verhaltensveränderungen als besonders effektiv erwiesen. CDSS sind in den Computer integrierte Informationssysteme, die klinische Entscheidungsprozesse unterstützen und verbessern. Patienteninformationen werden mit Computerwissen abgeglichen, worauf ein Algorithmus eine patientenspezifische Empfehlung gibt [50]. Die Wissensgrundlage solcher Entscheidungshilfen basiert auf Expertenwissen, häufig aber auch auf evidenzbasierten Leitlinien. CDSS stellen daher eine gute Möglichkeit der Leitlinienimplementierung dar.

Garg et al. [50] untersuchte 2005 in einer systematischen Übersichtsarbeit den Effekt von CDSS auf die Verhaltensänderung/-verbesserung des Arztes und das Patientenoutcome im Vergleich zur Behandlung ohne CDSS. Untersucht wurden CDSS für diagnostische Zwecke, Erinnerungssysteme, Krankheitsmanagement Systeme und Wirkstoffdosierungshilfen. 62 von 97 Studien zeigten einen positiven Effekt in Bezug auf die Verhaltensänderung/-verbesserung des Arztes, wobei die Effektivität durch automatisches Starten des CDSS und durch Einbeziehung der anwendenden Ärzte in die Entwicklung erhöht werden konnte. 52 Studien untersuchten das Patientenoutcome hier war eine Verbesserung nur bei sieben Studien zu

sehen. Eine Verbesserung in dieser Übersichtsarbeit war, wenn mindestens 50 % der definierten Endpunkte einen statistisch signifikant positiven Effekt zeigten.

Bereits 1999 untersuchten Shiffman et al. [142] in einer Übersichtsarbeit die Funktionalität und Effektivität von computerbasierten Leitlinienimplementierungssystemen. Es wurden 20 unterschiedlich Systeme zur Leitlinienimplementierung identifiziert, von denen 11 auf internationalen Leitlinien basierten. Alle Systeme gaben patientenspezifische Empfehlungen aus und zwar fast alle zum Zeitpunkt der Konsultation. 14 von 18 Studien zeigten eine verbesserte Leitlinienadhärenz durch die Anwender. Acht Studien untersuchten das Patientenoutcome, wobei das „outcome“ sehr unterschiedlich definiert war und die Ergebnisse sehr inkonsistent waren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Verbreitung und Implementierung von Leitlinien eine ganz wesentliche Bedeutung für die Umsetzung und Wirksamkeit der Leitlinien im Praxisalltag zu Teil wird und sie deshalb von Anfang an in der Leitlinienentwicklung mit berücksichtigt werden muss. CDSS sind eine gute und effektive Möglichkeit der Leitlinienimplementierung, allerdings führt eine verbesserte Leitlinienadhärenz nicht zwangsläufig zu einem verbesserten Patientenoutcome. Die Evaluation der Studien und Implementierungsinstrumente ist die Grundvoraussetzung um ihren Nutzen zeigen zu können. Die Intervention tangiert in aller Regel kulturelle Aspekte, so dass eine Umsetzung der Studienergebnisse aus anderen Ländern wie Großbritannien oder den USA, in denen dieses Themengebiet schon mehr erforscht wurde, nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar ist [140]. Weitere Forschung in diesem Bereich ist in Deutschland deshalb unbedingt erforderlich.

2005 wurde auf dem 108. Ärztetag die Realisierung des vom Arbeitskreis „Versorgungsforschung“ vorgelegten Rahmenkonzepts zur Förderung der Versorgungsforschung durch die Bundesärztekammer beschlossen. Die erste Förderperiode dieses Rahmenkonzeptes beinhaltet einen Themenblock „Implementierung von Leitlinien in den ärztlichen Alltag“. Hieran kann man deutlich die Wichtigkeit und die Bemühungen für diesen Themenbereich erkennen.

2.5.2 Leitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns

Es gibt verschiedene internationale Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern. Leider gibt es keine nationale Leitlinie. Die Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie hat gemeinsam mit dem Nukleus der Arbeitsgruppe Arrhythmie beschlossen, keine nationale Leitlinie „Vorhofflimmern“ zu

erstellen sondern die Empfehlungen der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie zu kommentieren und die dort empfohlenen Behandlungsalgorithmen in die in Deutschland übliche Praxis einzuordnen [102].

Auf nationaler Ebene gibt es eine Leitlinie [77], die sich allgemein mit der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten beschäftigt und in ihrer neusten Version auch einen kleinen Abschnitt zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern hat. Die Leitlinie „Antikoagulation“ ist sehr praxisorientiert und bietet Hausärzten eine sehr gute Hilfestellung in vielen Fragen. Diese Leitlinie und Leitlinien zu anderen ausgewählten Themen werden von der Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie entwickelt und durch die ÄZQ (www.leitlinien.de) und die PMV forschungsgruppe regelmäßig im Internet veröffentlicht.

Zwei nationale Leitlinien zur Indikation Vorhofflimmern sind:

- Die NICE 2006 Leitlinie [114]: „*Atrial Fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care*“, erstellt 2006 vom *National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCC-CC)* in England und Wales .
- Die ACCP 2004 Leitlinie [145]: „*Seventh ACCP (American College of Chest Physicians) Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*“, erstellt 2004, im Juli 2008 die achte Auflage [144], für die Studie interessant das Kapitel „*Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation*“.

Auf internationaler Ebene gibt es eine bedeutende Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmernpatienten:

- Die ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie [48]: „*Management of Patients With Atrial Fibrillation*“, erstellt 2006 von der Arbeitsgemeinschaft des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) gemeinsam mit der European Society of Cardiology (ESC)

Alle drei Leitlinien legen großen Wert auf Transparenz, definieren klar die Absichten der Leitlinie, bemühen sich um die methodologische Exaktheit bei der Leitlinien-Entwicklung, definieren Schlüsselempfehlungen, stellen die Leitlinie in einer Kurzversion und Patientenversion zur Verfügung und vieles mehr. Sie sind von der Qualität sehr hoch einzustufen. Auch inhaltlich stimmen sie in großen Teilen überein, bei der Einstufung des thromboembolischen Risikos bestehen geringe Unterschiede, wie vergleichende Analysen von unterschiedlichen Risikostratifizierungsschemata zeigen [40, 127]. Einen Überblick über die Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei den Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie können Tabelle 8 entnommen werden.

	ACCP 2004	AHA/ESC/ACC 2006		NICE clinical guideline 2006
Risikogruppen	- Niedrig - Mittel - Hoch	- Sehr niedrig - Niedrig - Mittel - Hoch		- Niedrig - Mittel - Hoch
Risikofaktoren Niedrig	- Alter < 65 Jahre - Ohne weitere Risikofaktoren	- Alter < 65 Jahre - Keine weiteren Risikofaktoren		- Alter < 65 Jahre - Ohne weitere Risikofaktoren
Therapieempfehlung	ASS 325 mg/d	Keine Therapie oder ASS 81-325 mg/d		ASS 75-300 mg/d (wenn keine KI vorhanden)
Risikofaktoren Mittel	- Alter 65 – 75 Jahre - Ohne weitere Risikofaktoren	≥ 1 niedrigen Risikofaktoren: - Alter 65-74 Jahre - KHK - weibliches Geschlecht - Hyperthyreose	1 mittleren Risikofaktor: - Alter ≥ 75 Jahre - Hypertonie - Herzinsuffizienz - Auswurfraction der linken Herzkammer ≤ 35 % - Diabetes Mellitus	Alter ≥ 65 Jahre mit keinem Hochrisikofaktor Alter < 75 mit Hypertonie, Diabetes, KHK oder periphere vaskuläre Erkrankungen
Therapieempfehlung	ASS 325 mg/d oder Warfarin INR 2,0-3,0	ASS 81-325 mg/d oder Warfarin INR 2,0-3,0		Aspirin 75-300 mg/d oder Warfarin INR 2,0-3,0
Risikofaktoren Hoch	- Alter ≥ 75 - Z.n. Schlaganfall - Z.n. TIA - Z.n. system. Embolien - eingeschränkte links-ventrikuläre Kammerfunktion - Herzinsuffizienz - Hypertonie - Diabetes Mellitus	> 1 mittleren Risikofaktor: - Alter ≥ 75 Jahre - Hypertonie - Herzinsuffizienz - Auswurfraction der linken Herzkammer ≤ 35 % - Diabetes Mellitus	1 Hochrisikofaktor: - Schlaganfall - Z.n. Embolien - rheumatische Mitralstenose - künstl. Herzklappe	- Schlaganfall, TIA oder thromboembolische Ereignisse - Alter ≥ 75 Jahre mit Hypertonie, Diabetes, KHK oder periphere vaskuläre Erkrankungen - Herzklappenerkrankung - Herzinsuffizienz - Reduzierte Linksherzfunktion
Therapieempfehlung	Warfarin INR 2,0 – 3,0	Warfarin INR 2,0 – 3,0		Warfarin INR 2,0-3,0

Tab. 8: Vergleich der drei Vorhofflimmern Leitlinien (Gemeinsamkeiten und Unterschiede)

Zu Beginn der Studie „Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern“ war die ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie die aktuellste Leitlinie mit europäischer Beteiligung. Die Empfehlungen der Deutschen Herzstiftung, sowie der Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgruppe Arrhythmie beruhen auf ihr. Da diese Leitlinie Grundlage dieser Studie ist wird sie im Folgenden kurz beschrieben.

Zu Beginn der Leitlinie wird die Klassifikation sowie ein Grad der Evidenz der Empfehlungen vorgestellt, so dass der behandelnde Arzt den Wert der Empfehlung einschätzen kann. Außerdem wird auf Veränderungen der aktualisierten Leitlinie eingegangen, die alle neuen evidenzbasierten Erkenntnisse zwischen 2001 und 2006 zur Behandlung des Vorhofflimmerns betreffen. Sie betreffen zum Beispiel die Katheterablation, die Abwägung zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle, sowie der gesteigerte Entscheidungsspielraum für Patienten mit mittlerem Risiko bezüglich der antithrombotischen Therapie. Ebenso wird das Ziel der Leitlinie klar definiert. Danach folgen die klar strukturierten Empfehlungen zu den verschiedenen Bereichen zur Behandlung des Vorhofflimmerns, so dass der Arzt schnell einen Überblick über die Empfehlungen bekommt.

Im Folgenden wird ausführlicher auf verschiedene Bereiche des Vorhofflimmerns eingegangen von der Definition über die Pathophysiologie bis zur ausführlichen Darstellung der einzelnen Therapiestrategien. Für die Studie relevant ist vor allem der Abschnitt Prävention von Thromboembolien. Die Inhalte dieses Abschnitts zur Risikostratifizierung und die Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe sind in Tabelle 4 und im Kapitel „Einschätzung des Thromboembolierisikos und Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe“ bereits erläutert worden.

Die ACC/AHA/ESC 2006 Vorhofflimmern-Leitlinie gibt einen sehr guten Überblick über die aktuellen Kenntnisse und Empfehlungen zur Behandlung von Vorhofflimmernpatienten.

2.6 AFib-Vorprojekt

Die Studie „Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern“ baut auf einem Vorprojekt [23] auf das von 2001 – 2003 durchgeführt wurde. Das Studienziel war, die Qualität der antithrombotischen Versorgung von hausärztlich behandelten Patienten in zwei soziodemographisch vergleichbaren, regional getrennten Patientengruppen Deutschlands zu untersuchen. Die Versorgungsqualität ist dabei durch den Anteil der AFib-Patienten einer Region, der nach Empfehlungen internationaler Leitlinien antithrombotisch behandelt wird, definiert. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass unter 50 % der Patienten leitlinienkonform behandelt wurden, als Hauptgrund für die Nichteinhaltung der Leitlinien wurden absolute Kontraindikationen gegen Cumarine identifiziert. Die Studie hat somit deutlich gezeigt, dass ein erhebliches Verbesserungspotential der Qualität/leitlinienkonformer Behandlung bei der antithrombotischen Therapie von Vorhofflimmernpatienten besteht.

2.7 Zielsetzung

Diese prospektive, multizentrische, kontrollierte, interventionelle Kohortenstudie dokumentiert die antithrombotische Therapie von Patientengruppen mit chronischem Vorhofflimmern. Sie hat das Ziel, die ambulante therapeutische Versorgung von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern hinsichtlich des krankheitsbedingt erhöhten Thromboembolierisikos und dem damit verbundenen erhöhten Schlaganfallrisiko mittels Leitlinien insoweit zu verbessern, dass der Anteil der leitliniengerecht (Kapitel 3.7.3) behandelten Patienten erhöht wird.

Die Verbesserung der Prozessqualität soll durch einen computergestützten Behandlungsalgorithmus (CBA) und Fortbildungsmaßnahmen erreicht werden, die als wissenschaftliche Grundlage die aktuellen ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie [48] haben. Diese Leitlinie soll mithilfe der beiden Implementierungsinstrumente in den Praxisalltag implementiert werden. Grundvoraussetzung dafür war die Entwicklung eines Behandlungsalgorithmus der die Leitlinie abbildet und im Praxisalltag dem Arzt als Hilfe bei der Therapieentscheidung fungiert.

Es soll gezeigt werden, dass nicht allein die Entwicklung neuer Therapien und Erforschung ihrer pathophysiologischen Grundlagen zu einer besseren medizinischen Versorgung führt, sondern dass erst die Implementierung und die konsequente Umsetzung des evidenzbasierten Wissens in die primärärztliche Therapie eine effektive Versorgungsverbesserung bewirkt.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie war eine prospektive, multizentrische, interventionelle Kohortenstudie mit einem gruppen-randomisierten Design (*nested cohort design, group randomised trial*) in der Interventionsregion. Es wurden fixierte Patientenkohorten über die Zeit beobachtet. Es gab zwei Erhebungszeitpunkte, Versorgungsanalyse 1 (VA1) vor und Versorgungsanalyse 2 (VA2) nach der Intervention (*pretest- posttest design*).

In der Interventionskohorte (Südwestfalen, teilweise auch Praxen aus Nordrheinwestfalen), die in eine Intensive Interventionsgruppe und ein Konventionelle Interventionsgruppe randomisiert wurde, erfolgte nach der ersten Versorgungsanalyse eine Intervention. Es fanden die Implementierung eines eigens entwickelten Behandlungsalgorithmus und die Durchführung einer Fortbildung statt. Die Intensive Interventionsgruppe erhielt sowohl eine Fortbildung als auch den computerbasierten Behandlungsalgorithmus, die konventionelle Interventionsgruppe erhielt lediglich die Fortbildung. In der Kontrollkohorte (Südbaden) fand keinerlei Intervention statt. Circa sechs Monate nach der Intervention fand eine 2. Versorgungsanalyse statt, um den Effekt der Intervention messen zu können.

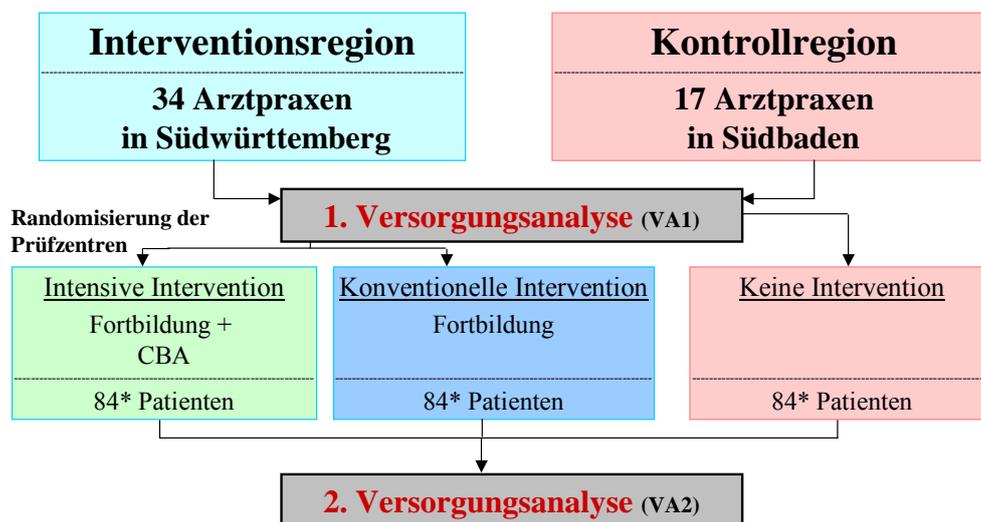


Abb. 14: Gesamtüberblick des Studienverlaufs

Die Arztpraxen- und Patientenzahlen in Abbildung 14 beziehen sich auf die Mindestanzahl pro Kohorte. Die Höchstzahl an Patienten pro Arzt wurde auf 10 festgelegt, um einen zu großen Einfluss einzelner Ärzte (Prüfärzte) zu vermeiden. Eine Mindestanzahl an Patienten

pro Arzt war ursprünglich im Studienprotokoll auf fünf festgelegt, in der Praxis musste allerdings davon abgewichen werden, so dass die Mindestanzahl nicht vorgeschrieben wurde.

3.1.1 Randomisierung

In dieser Studie erfolgte eine Gruppenrandomisierung und eine Auswahl der Patienten nach einem computergenerierten Zufallsverfahren pro Arztpraxis.

3.1.1.1 Arztpraxenrandomisierung

Bei einem gruppenrandomisierten Design werden nicht die eigentlichen Untersuchungseinheiten (die Patienten) randomisiert, sondern die Randomisierung erfolgt in Gruppen. Die Gruppenzuteilung in dieser Studie erfolgte über die behandelnde Arztpraxis. In der Interventionsregion (Süd-/Nordwürttemberg) wurden alle Patienten einer Arztpraxis einer der beiden Interventionsformen zugeordnet. Die Zuordnung jeder Praxis wurde randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nach der ersten geplanten Auswertung der primären Zielgröße in der 1. Versorgungsanalyse. In der Kontrollregion erfolgte keine Randomisierung. Auch die Zuteilung in Interventions- und Kontrollregion erfolgte nicht randomisiert, sondern durch die jeweilige Region, in der sich die Arztpraxis befand.

3.1.1.2 Zufällige Auswahl von Patienten

Von allen gemeldeten Vorhofflimmernpatienten einer Arztpraxis wurden mit Hilfe eines computergenerierten Zufallsverfahrens 5 Studienpatienten + 1 Ersatzpatient ausgewählt. Konnte aus bestimmten Gründen (z.B. Nichteinwilligung des Patienten, Krankenhausaufenthalt, ...) einer oder mehrere der ausgewählten Studienpatienten doch nicht an der Studie teilnehmen, kam entweder der Ersatzpatient zum Einsatz oder es wurden erneut 5 + 1 Studienpatienten ausgewählt. Für die zufällige Auswahl der Patienten waren mindestens zehn Patienten erforderlich. Hatte der Arzt bereits vor oder nach der ersten zufälligen Auswahl weniger als zehn Patienten auf der Liste, wurden diese willkürlich per Zufall durch das Studienzentrum ausgewählt. Um die erforderliche Anzahl an Patienten zu erreichen, wurden gegen Ende der Rekrutierungsphase die Ärzte angeschrieben, ob sie je nach Möglichkeit noch bis zu drei weitere Patienten einschließen können. Wenn dies möglich war, hat der Arzt aus Zeitgründen, die Vorhofflimmernpatienten, die als nächstes in die Arztpraxis kamen angesprochen und bei Einverständnis eingeschlossen.

3.1.2 Studiendauer

Individuelle Studiendauer:

Der Patient als primäre Beobachtungseinheit blieb Gegenstand der Beobachtungen vom Zeitpunkt der Rekrutierung bis zum Studienende (ca. 1-1,5 Jahre) bzw. bis zu seinem Ausscheiden durch Tod oder Dropout.

Die Hausärzte als Übermittler von medizinischen Patienteninformationen und primäre Zielgruppe der Intervention blieben 2-2,5 Jahre in die Studie involviert. Ihre Beteiligung endete mit dem Studienende, Abbruch der Zusammenarbeit oder Praxisschließung.

3.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste drei Kohorten von Patienten mit dokumentiertem chronischem oder paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Patienten gehörten zu Arztpraxen aus der Region Süd-/Nordwürttemberg bzw. den Landkreisen Tübingen, Reutlingen, Zollern Alb, Böblingen, Esslingen, Freudenstadt und der Region Südbaden bzw. den Landkreisen Freiburg im Breisgau, Emmendingen, Ortenau, Lörrach und Rottweil. Diese beiden Regionen wurden ausgewählt, da sie soziodemographisch vergleichbar, aber regional voneinander getrennt sind und somit eine gegenseitige Beeinflussung der Interventions- bzw. Kontrollgruppe unwahrscheinlich war.

Gescreente Patienten:

Alle Patienten von denen das Studienzentrum einen ausgefüllten Screeningbogen und eine Einverständniserklärung erhalten hatte.

Intention-to-Treat (ITT) Population:

Alle Patienten, welche die 1. Versorgungsanalyse abgeschlossen hatten.

Per-Protocol (PP) Population:

Alle Patienten, welche die 1. und 2. Versorgungsanalyse abgeschlossen hatten.

Drop outs:

Patienten, welche eine 1. aber keine 2. Versorgungsanalyse hatten, da sie aus bestimmten Gründen ausgeschieden waren. Für die Auswertung des primären Endpunkts wurden diese Patienten in der 2. Versorgungsanalyse als „nichtleitlinienkonform“ bewertet.

3.2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Studienpopulationen erfolgte in zwei Schritten. Der erste Schritt beinhaltete die Rekrutierung der Prüfarzte, der zweite Schritt beinhaltete die Rekrutierung der Studienpopulation.

Für die Studie relevant war die Behandlung durch eine bestimmte Arztgruppe, da die antithrombotische Langzeittherapie von AFib-Patienten in der Regel von Hausärzten (Internisten, Allgemeinärzte, praktische Ärzte) durchgeführt und überwacht wird. Deshalb wurden die Patienten ausschließlich über hausärztliche Praxen und nicht über Kliniken und Klinikambulanzen rekrutiert.

Zunächst wurden alle niedergelassenen Allgemeinärzte, Internisten und praktischen Ärzte der beiden Studienregionen mittels eines Briefes über das Ergebnis unseres Vorprojekts und das Anliegen der aktuellen Studie informiert und um Mitwirkung gebeten. Die Adressen der Ärzte wurden über die Suchmaschine der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg ermittelt. Die Ärzte wurden ebenfalls zu ihren Möglichkeiten zur Nutzung des Internets (Internetfähigkeit) befragt, da die längerfristige Anwendung des Behandlungsalgorithmus (im Anschluss an die Studie), über das Internet angedacht war. Als zusätzlichen Anreiz zur Förderung der Studienteilnahme, wurde den Ärzten eine geringe Aufwandsentschädigung bereitgestellt. Ärzte, die auf die erste Anfrage nicht reagiert haben, wurden ein zusätzliches Mal angeschrieben und um Antwort gebeten. Die Zusage oder Absage der Teilnahme an der geplanten Untersuchung teilte der angeschriebene Arzt schriftlich auf einem standardisierten Fax-Antwortbogen dem Studienzentrum mit.

Die kooperationswilligen Ärzte in Südwürttemberg/Nordwürttemberg wurden von der Studienkoordinatorin in ihrer Praxis besucht, es wurden alle für die Studie notwendigen Unterlagen übergeben und der Ablauf der Studie erläutert (Initiierungsbesuch). In Südbaden erfolgte der Initiierungsbesuch aufgrund der Distanz im Rahmen einer Informationsveranstaltung. Ärzten, die an dieser Veranstaltung nicht teilnehmen konnten, wurden alle notwendigen Unterlagen zugesendet und schriftlich bzw. telefonisch erläutert.

Aufgrund des epidemiologischen Charakters der Studie, die auf die freiwillige Mitarbeit von niedergelassenen Ärzten angewiesen ist, besteht die Möglichkeit eines Selektionsbias im Sinne einer Überrepräsentierung medizinisch-pharmakologisch besonders interessierter Ärzte/Ärztinnen und kann nicht komplett vermieden werden. Um eine möglichst repräsentative Auswahl von Ärzten und Patienten zu erhalten, wurde angestrebt, dass möglichst viele Ärzte an der Studie teilnehmen und die Patienten zufällig ausgewählt werden.

Die Zahl der Patienten, die pro Arzt rekrutiert werden sollte, wurde auf 5 Patienten geplant. Damit soll vermieden werden, dass einzelne Praxen einen größeren Einfluss haben als andere. In einem zweiten Schritt fand die Rekrutierung der Studienpopulation unter Vermittlung der Hausärzte statt. Nach dem Erhalt der Unterlagen beim Initiierungsbesuch sendete der Prüfarzt dem Studienzentrum eine pseudonymisierte Liste all seiner AFib-Patienten zu. Aus dieser Liste wurden nach einem computergenerierten Zufallsverfahren 5 + 1 Studienpatienten ausgewählt (genauerer Vorgehen siehe 3.1.1.2).

Die niedergelassenen Allgemeinärzte, Internisten und praktischen Ärzte informierten die ausgewählten Patienten anlässlich des nächsten Arztbesuches anhand einer schriftlichen Patienteninformation über die Studie. Wenn der Patient zur Teilnahme bereit war, holte der niedergelassene Arzt eine standardisiert formulierte, schriftliche Einverständniserklärung ein. Das Vorhofflimmern musste anhand eines EKGs belegt sein und ebenfalls dem Studienzentrum vorgelegt werden. Ebenfalls musste der Prüfarzt pro Patient einen Screeningbogen, auf welchem die Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt wurden, ausfüllen. Die Aufnahme des Patienten in die Studie erfolgte erst nach Begutachtung des EKG's, des Screeningbogens und der Einverständniserklärung durch die Studienkoordinatorin bzw. Studienärzte. Welche Patienten in die Studie aufgenommen worden sind, wurde dem Prüfarzt schriftlich mitgeteilt; erst dann erfolgte die endgültige Aufnahme des Patienten durch die Durchführung der 1. Versorgungsanalyse. Alle Daten wurden pseudonymisiert erhoben.

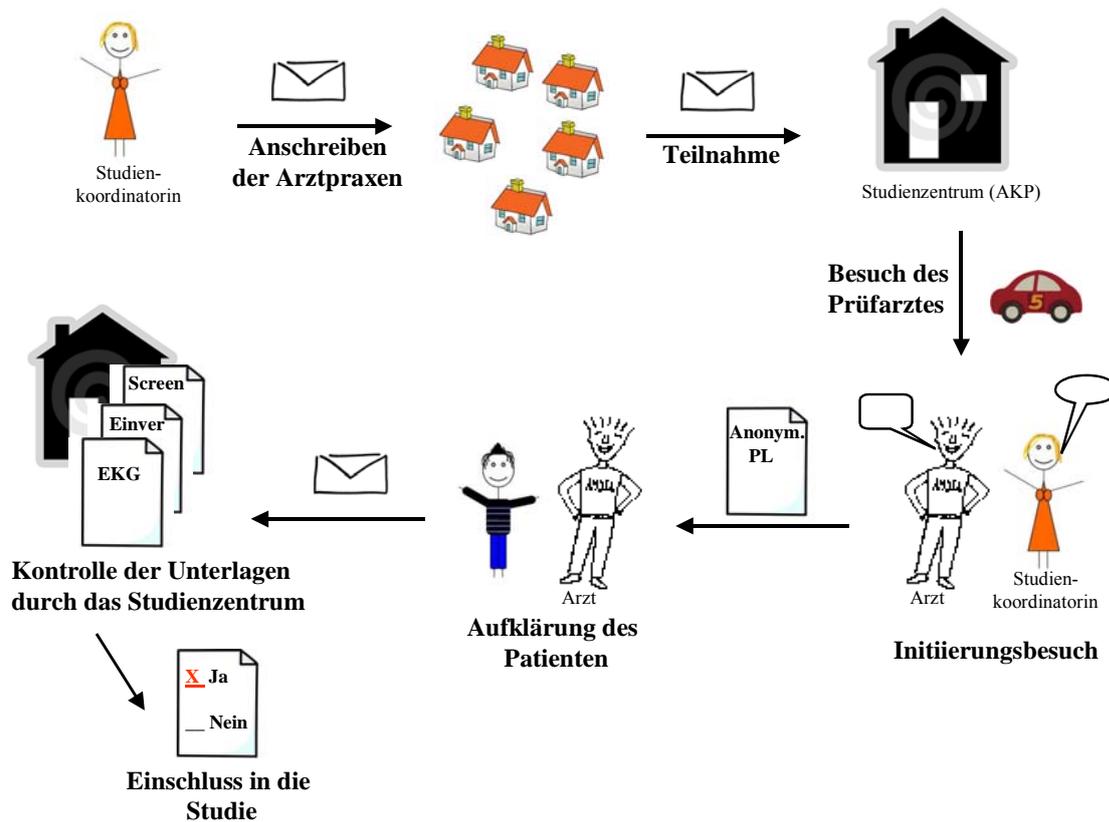


Abb. 15: Gesamter Ablauf der Rekrutierung (Nord-/Südwürttemberg)

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein primäres Ziel unserer Studie war die Verbesserung der antithrombotischen Behandlung von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern anhand der Implementierung von Leitlinien in den Praxisalltag. Um die realen Gegebenheiten bestmöglich in unseren Studienkohorten abbilden zu können wurden nur wenige Selektionskriterien angewandt.

Einschlusskriterien:

1. Gesicherte Diagnose eines chronischen/paroxysmalen Vorhofflimmerns (EKG \leq sechs Monate, bei paroxysmale AFib genügt das letzte Flimmer-EKG)
2. Alter zwischen 18 und 85 Jahren
3. Einverständnis des Patienten muss vorliegen

Die antithrombotische Therapie hingegen, die der Patient zum Zeitpunkt der Rekrutierung von seinem Hausarzt erhielt, entschied nicht über die Aufnahme oder Nicht-Aufnahme in die Studie. Es spielte also für den Einschluss in die Studie keine Rolle, ob ein Patient

Phenprocoumon (Marcumar®), Acetylsalicylsäure oder überhaupt keine antithrombotische Medikation z.B. beim Vorliegen eines erhöhten Blutungsrisikos erhielt. Entscheidend war allein die Sicherung der Diagnose eines chronischen/paroxysmalen Vorhofflimmerns.

Überschritt ein Patient im Verlaufe der Studie die Altersgrenze von 85 Jahren hatte das keinen Einfluss auf die Teilnahme an der Studie, das Alter bei Aufnahme war entscheidend.

Ausschlusskriterien:

1. Patient wird derzeit primär wegen anderer Erkrankung außer Vorhofflimmern antikoaguliert (z.B. Phlebothrombose, Lungenembolie, angeborene Thrombophilie)
2. Zustand nach antikoagulationspflichtigem Herzklappenersatz
3. Eine geplante elektive Konversion oder Ablation des Vorhofflimmerns im Zeitraum von vier Wochen nach Aufnahme des Patienten
4. Elektiver operativer Eingriff im Zeitraum von zwei Wochen nach Aufnahme des Patienten geplant

Durch die Ausschlusskriterien sichert man sich ab, dass eine Antikoagulation ausschließlich aufgrund des Vorhofflimmerns bestand und dadurch der Ziel-INR 2,0-3,0 angestrebt wurde und nicht durch eventuelle elektive Eingriffe momentan ein anderer INR-Wert angestrebt wurde.

3.2.3 Fallzahlbestimmung

Die Fallzahlbestimmung in der Planungsphase basierte auf der Annahme, dass die primäre Zielgröße zur Bewertung des Effektes der Intervention der Vergleich des Anteils der leitliniengerecht versorgten Patienten in den drei Vergleichskohorten nach der Intervention sein soll. Als leitliniengerecht versorgt galten dabei alle Patienten, die der Definition „leitliniengerecht/leitlinienkonform“ in Kapitel 3.8.3 entsprechen. Die Zahl der zu rekrutierenden Patienten wurde mit der Absicht bestimmt, die Überlegenheit der Interventionsstrategie gegenüber der Kontrollgruppe (ohne Intervention) nachzuweisen. Aufgrund einer vermuteten Abbruchrate von 20 %, wurde die Fallzahl um diese Prozentzahl erhöht.

Insgesamt sollen drei Kohorten von Studienpatienten zu je 105 Patienten rekrutiert werden (insgesamt 315 Patienten), davon zwei Studienkohorten aus der Region Süd-/Nordwürttemberg und einer Studienkohorte aus der Region Südbaden. Da von jeder teilnehmenden Praxis jeweils 5 Patienten eingeschlossen werden sollten, mussten in der

Region Süd-/Nordwürttemberg 42 (2 x21) und in der Region Südbaden 21 Praxen an der Studie teilnehmen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass nach Beendigung der Studie der Anteil leitlinienkonform behandelter Patienten zwischen den drei Studienkohorten bestimmt und statistisch verglichen wird. Die Fallzahl von 84 Patienten je Kohorte reicht aus, um einen Unterschied von 20 %, der als klinisch relevant bestimmt wurde, statistisch abzusichern.

Die Power für die Hauptfragestellung nach dem Anteil leitliniengerecht versorgter Patienten wurde mit dem Softwarepaket *nQuery 4.0* berechnet. Um bei einem Signifikanzniveau der Endauswertung von 0.05 (einseitig) für den einseitigen Fisher-Exakt-Test eine Power von 80 % zu erreichen, muss bei einem Anteil von 50 % leitliniengerecht behandelter Patienten in der Kontrollgruppe bei Patienten in der Interventionsgruppe der Anteil mindestens 70 % betragen. Sollte der Anteil geringer sein, so ergibt sich dann auch eine kleinere Power.

Die Fallzahlbestimmung zu Beginn der Studie ging von einer Unabhängigkeit der Beobachtungseinheiten (hier: Patient) von Gruppen (hier: Praxen) aus und berücksichtigte nicht das gruppenrandomisierte Design der Studie. Um die Clusterstruktur zu berücksichtigen, muss ein Inflationsfaktor berücksichtigt werden, der sich aus Annahmen der Intercluster-Korrelation (κ), als die Korrelation der Ergebnisse innerhalb eines Clusters, und der Größe der Cluster ergibt. Danach berechnet sich der Inflationsfaktor als $IF = 1+(m-1)\kappa$, wobei m für die Anzahl der Personen pro Cluster steht [34]. Aus dieser Formel ergibt sich, dass bereits geringe Korrelationen innerhalb des Clusters große Auswirkungen auf die Fallzahl haben. Auf Basis der Studienergebnisse zur Intercluster-Korrelation (die vor der Studie unbekannt war) kann bei konservativem Vorgehen von einem $\kappa=0,1$ ausgegangen werden. Bei einer konstanten Clustergröße $n=5$ ergibt sich damit ein Inflationsfaktor von 1,4 und damit eine korrigierte Fallzahl von $n=118$ ($84*1,4$) pro Gruppe, also insgesamt 354 Patienten.

Klinische Endpunkte, wie die kumulative Inzidenz von Schlaganfällen oder die Mortalität, wurden erfasst und ausgewertet. Allerdings wäre, um auch statistisch einen Effekt der Intervention auf die Schlaganfallprophylaxe nachweisen zu können, erheblich größere Patientenzahlen pro Kohorte erforderlich. Dies würde einen erheblich größeren, als den für das Projekt vorgesehenen, personellen und organisatorischen Rahmen erfordern. Deshalb erfolgte die Auswertung dieser Daten nach den Methoden der beschreibenden Statistik.

3.3 Studienmedikation

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich nicht um eine Arzneimittelstudie im Sinne des Arzneimittelgesetzes, sondern um eine epidemiologische Versorgungsstudie.

Untersucht wurde nicht die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit eines Medikamentes, sondern vielmehr, ob bei Patienten mit Vorhofflimmern Arzneimittel, die bereits seit vielen Jahren auf dem Markt sind, wie Acetylsalicylsäure und orale Antikoagulantien (in Deutschland meist Phenprocoumon (Marcumar®), seltener Warfarin (Coumadin®)) gemäß internationaler Leitlinie (ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie [48]) eingesetzt wurden. Die unmittelbare therapeutische Entscheidung für den individuellen Patienten traf in allen Kohorten stets der behandelnde, niedergelassene Arzt.

3.4 Studienverlauf

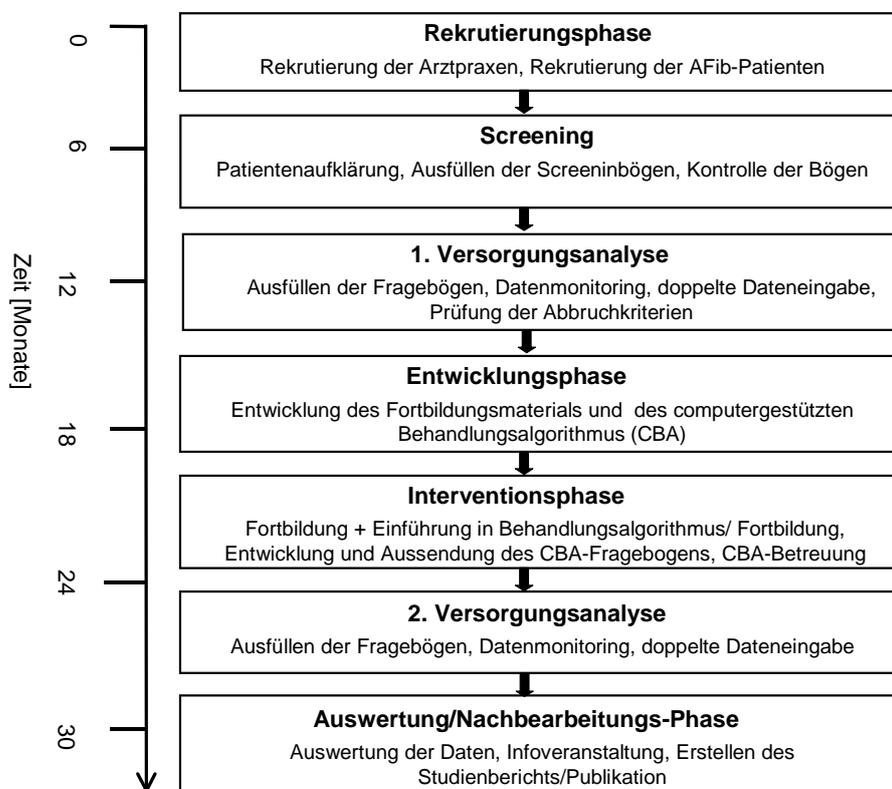


Abb. 16: Zeitliche Abfolge des geplanten Studienverlaufs
(der zeitliche Verlauf entspricht nicht der Dauer der einzelnen Phasen sondern soll nur die Gesamtdauer des Projekts von 2 ½ Jahren widerspiegeln)

3.4.1 Rekrutierung und Aufnahme des Studienpatienten (Studienphase I)

Start der Rekrutierung war Dezember 2006 +/- 1 Monat. Das Ende der Rekrutierungsphase war für Juni 2007 +/- 1 Monat vorgesehen. Die Rekrutierung der Studienpopulation ist im Kapitel 3.2.1 näher beschrieben. Die Rekrutierung endete mit der Aufnahme des Patienten in

die Studie. Dafür war es notwendig, dass der Hausarzt die Einverständniserklärung, den Screeningbogen und ein EKG des Patienten an das Studienzentrum schickte. Die Unterlagen wurden von der Studienkoordinatorin gemeinsam mit den Ärzten des Studienzentrums geprüft. Wenn alle Kriterien erfüllt worden sind, wurde der Patient aufgenommen und der Prüfarzt schriftlich darüber informiert.

3.4.2 Analyse des Ist-Zustandes in der 1. Versorgungsanalyse

(Studienphase II)

Unmittelbar nach Abschluss der Patientenrekrutierung war eine Analyse der Versorgungsstruktur in allen drei Kohorten vorgesehen. Bei der 1. Versorgungsanalyse hat der Arzt entweder direkt oder anhand seiner Krankenakte die Daten, welche für die Analyse der präinterventionellen medizinischen Versorgung notwendig sind, erhoben. Diese Daten wurden in einem strukturierten Fragebogen (CRF (siehe Anhang)) dokumentiert und an das Studienzentrum übermittelt.

Der standardisierte CRF fragte Daten zur antithrombotischen Therapie, Komedikation, thromboembolischen Risikofaktoren, Kontraindikationen, Blutungsrisiken und Blutungsereignissen ab. Alle eingegangenen Fragebögen der Ärzte wurden von der Studienkoordinatorin auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität hin überprüft, bevor die Eingabe der Daten in eine elektronische Maske erfolgte. Unstimmigkeiten wurden durch Rückmeldungen an die Ärzte geklärt.

In dieser Studienphase II wurde die aktuelle Versorgungsqualität ermittelt durch Bestimmung des Anteils der Patienten in allen drei Kohorten, die bereits nach den ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinien [48] behandelt wurden. Der ermittelte Ist-Wert im Bereich der aktuellen antithrombotischen Versorgung von AFib-Patienten diente als Ausgangswert für die Messung der Effektivität der Fortbildung und der Implementierung eines computergestützten Behandlungsalgorithmus in der Interventionskohorte.

3.4.3 Entwicklung des computergestützten Behandlungsalgorithmus und der Fortbildungsmaterialien (Studienphase III)

Parallel zur Erhebung der Daten der 1. Versorgungsanalyse wurden von der Studienkoordinatorin die Fortbildungsunterlagen entwickelt. Diese Unterlagen sowie das Konzept der Fortbildung basieren auf den Empfehlungen der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie

[48] zur antithrombotischen Behandlung des Vorhofflimmerns, sowie weiteren evidenzbasierten Unterlagen. Auf die im AFib-Vorprojekt identifizierten Defizite, d.h. insbesondere die Kontraindikationen für die Antikoagulation, wurde bei der Fortbildung spezielles Gewicht gelegt. Unterlagen für eine Erfolgskontrolle wurden ebenfalls entwickelt. Neben den Fortbildungsunterlagen wurde gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Biometrie (IMB) ein computergestützter Behandlungsalgorithmus entwickelt. Er diene der Entscheidungsfindung für die antithrombotische Behandlung im Sinne der Leitlinien. In der Vorarbeit [22] wurde ein Entscheidungsbaum entwickelt und verwendet, um die leitliniengerechte (Definition Kapitel 3.8.3) Behandlung eines AFib-Patienten zu identifizieren. Diese Vorarbeit bildete die Grundlage für die Entwicklung des Behandlungsalgorithmus. Der Algorithmus sollte den niedergelassenen Ärzten ermöglichen, die antithrombotische Behandlung der AFib-Patienten leitliniengerecht zu gestalten.

Die Empfehlungen der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie [48] wurden Schritt für Schritt von der Papierleitlinie in einen Algorithmus umgesetzt, inhaltlich wichtig war dabei die einzelnen Informationen, die zur Feststellung der Leitlinienkonformität notwendig sind in einer logischen Reihenfolge abzufragen. Zusätzlich zu den Inhalten der Leitlinie wurden ebenfalls noch Kontraindikationen für ASS und Vitamin-K-Antagonisten integriert. Als Quelle dienten hier die aktuellen Fachinformationen [14, 132], da die Kontraindikationen in der Leitlinie nur erwähnt aber nicht explizit genannt werden. Durch eine zusätzliche Befragung wurde das verwendete Betriebssystem und die Praxissoftware der Prüfarzte erfragt. Außerdem war bei der Entwicklung des Behandlungsalgorithmus die Praxistauglichkeit ein sehr wichtiger Faktor. In beratender Funktion waren deshalb zwei niedergelassene Ärzte in den Entwicklungsprozess integriert. Leichte und zeiteffiziente Bedienbarkeit, die Benutzung auf allen vorhanden Betriebssystemen, eine Dokumentationsmöglichkeit und die gleichzeitige Benutzung des Praxisinformationssystems waren Faktoren, die für eine Praxistauglichkeit zu erfüllen waren. Die inhaltliche Umsetzung des CBA erfolgte in zahlreichen gemeinsamen Sitzungen der beteiligten Parteien.

Neben den hohen Anforderungen an die inhaltliche Umsetzung der Leitlinie sowie die Berücksichtigung der Praxistauglichkeit, musste eine Programmierung in einem qualitätsgesicherten Prozess erfolgen, damit der Algorithmus tatsächlich im Behandlungsprozess eingesetzt werden kann. Die Programmentwicklung inklusive der Validierung (und Testung) wurde von der im IMB etablierten GCP-Programmiererguppe implementiert immer angelehnt an das qualitätsgesicherte Vorgehen, dass im Bereich der klinischen Studien notwendig und gesetzlich durch das Arzneimittelgesetz geregelt ist. Dieses

Vorgehen bei der Softwareentwicklung war gleichzeitig die Grundlage für die Nachhaltigkeit bzw. Verwertung des Programms nach Ende der Studie.

Eine genaue Beschreibung des Algorithmus erfolgt in Kapitel 3.5.

3.4.4 Intervention (Studienphase IV)

Die Fortbildung wurde in Workshops für die Prüfarzte der Interventionsregion durchgeführt. Dort wurde das Fortbildungsmaterial überreicht und präsentiert. Die Fortbildung fand für die gesamte Interventionsgruppe statt, die Einführung in den Behandlungsalgorithmus und die Aushändigung der CD fand lediglich für die Ärzte der Intensiven Interventionsgruppe statt. Ob der Algorithmus tatsächlich angewendet wurde und wie häufig, wurde anhand eines 2-seitigen Fragebogen und an das Studienzentrum zugesendeten Ausdrucken überprüft.

Um den Effekt der Fortbildung messen zu können, wurde direkt vor und direkt nach der Fortbildung eine Erfolgskontrolle durchgeführt. Sie erfolgte schriftlich als Multiple-Choice-Test mit zehn Fragen.

3.4.5 2. Versorgungsanalyse (Studienphase V)

Die Wirksamkeit der Intervention in Bezug auf die Leitlinienkonformität wurde durch eine 2. Versorgungsanalyse untersucht. Etwa ein halbes Jahr nach Abschluss der Fortbildung wurde den Hausärzten der beiden Interventionsregionen und der Kontrollregion wieder ein Fragebogen mit fast identischem Inhalt zugesandt. Der Fragebogen der 2. Versorgungsanalyse wurde wieder direkt oder anhand der Krankenakte, von denselben Patienten, welche in der Studienphase I rekrutiert wurden, durch den Arzt ausgefüllt. Alle eingehenden Fragebögen der Ärzte wurden erneut von der Studienkoordinatorin auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität hin überprüft, bevor die Eingabe der Daten in eine elektronische Maske erfolgte. Unstimmigkeiten wurden durch Rückmeldungen an die Ärzte geklärt. Es erfolgte wieder eine doppelte Dateneingabe aller erhobenen Daten und daraufhin die Auswertung.

Den Ärzten der Intensiven Interventionsgruppe wurde zusätzlich ein selbst entwickelter 2-seitiger Fragebogen zu dem Behandlungsalgorithmus zugeschickt. Es wurden Fragen zur Benutzerfreundlichkeit, zum Lerneffekt durch das Programm, zur Akzeptanz und Nützlichkeit für die Therapieentscheidung in der Praxis gestellt, außerdem wurden allgemeine Dinge zum Behandlungsalgorithmus abgefragt. Dieser Fragebogen wurde den Ärzten ca. 5 Monate nach der Intervention zugeschickt.

Die Anwendung des CBA wurde durch den 2-seitigen Fragebogen und die Zusendungen von Ausdrucken überprüft. Nach jeder Anwendung des CBA's für einen bestimmten Patienten, erstellte der Arzt einen Ausdruck der Empfehlungen und sendete ihn an das Studienzentrum. Die Ärzte wurden zwischen der Ausgabe des Programms und der Befragung vier Mal durch ein Anschreiben an die Anwendung des Algorithmus erinnert.

3.4.6 Auswertung und Information der Prüfarzte (Studienphase VI)

Aus den eingehenden Daten der 2. Versorgungsanalyse wurde in einem analogen Verfahren zu der Studienphase II der Anteil leitliniengerecht (Definition Kapitel 3.8.3) behandelter Patienten in der Interventions- und Kontrollregion ermittelt. Aus der Veränderung dieser Zielgröße konnte der Effekt der Interventionsmaßnahmen bestimmt werden. Zusätzlich wurden die sekundären Endpunkte erfasst. Zunächst folgte eine gründliche Sichtung der Daten (Datenmonitoring) und danach die Auswertung aller Daten.

Im Anschluss wurde den Ärzten in Südbaden und Süd-/Nordwürttemberg im Rahmen einer Informationsveranstaltung ein Überblick über die Ergebnisse gegeben. Außerdem wurde den Ärzten, die noch keinen Behandlungsalgorithmus erhalten hatten, eine CD und eine Einführung in das Programm gegeben. Die Informationsveranstaltung wurde ebenfalls genutzt, um die Meinungen der Ärzte zu den Ergebnissen zu diskutieren und eventuelle Verbesserungsvorschläge zu erhalten.

3.5 Implementierungsinstrumente

Die Instrumente zur Implementierung der Leitlinie beinhalteten die Fortbildung/Fortbildungsmaterialien und den Behandlungsalgorithmus.

3.5.1 Fortbildung

Die Fortbildung wurde für die Interventionsregion in Form von Workshops durchgeführt. Jeder Prüfarzt erhielt einen Fortbildungsordner mit den Inhalten der Schulung, dem Volltext der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie [48], einer kurzen Übersicht der Leitlinienempfehlungen (siehe Tab. 21) und weitere Literatur [14, 98, 132, 149]. Dieses Nachschlagewerk und vor allem die Kurzzusammenfassung der Leitlinie stellt ein praxistaugliches Instrument dar, um das thromboembolische Risiko der Patienten schnell zu überprüfen und die richtige Therapie zu wählen.

Die Fortbildung selbst war in vier Teile gegliedert. Nach jedem Teil bestand die Möglichkeit über die Inhalte zu diskutieren.

Inhalte der Fortbildung:

1. Einführung zu Vorhofflimmern, Möglichkeiten der antithrombotischen Therapie und pharmakologische Hintergründe
2. Ziele der AFib-Studie
3. Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern – Die aktuellen Leitlinien und ihre Wissenschaftlichen Hintergründe
4. Einführung in den Behandlungsalgorithmus

Der Algorithmus wurde anhand von praxisrelevanten Patientenbeispielen Schritt für Schritt erläutert. Die Ärzte wurden aktiv eingebunden, indem sie zu jedem Patientenbeispiel aufgefordert wurden, eine Einschätzung zum Thromboembolierisiko des Patienten und zur Therapie abzugeben. Für beide Gruppen wurde eine pseudonymisierte Befragung mit zehn Multiple-choice-Fragen direkt vor und direkt nach der Fortbildung durchgeführt, um den kurzfristigen Effekt der Fortbildung messen zu können. In der Kontrollregion erfolgte keinerlei Intervention.

3.5.2 Computergestützter Behandlungsalgorithmus

Der computergestützte Behandlungsalgorithmus (CBA) ist ein ausführbares Programm, das auf einer CD an die Ärzte weitergegeben wurde. Das Programm importiert keinerlei Daten und speichert auch keine. Es ist auf allen Betriebssystemen ausführbar.

Auf der CD sind außer dem eigentlichen Programm, eine PDF-Datei der verwendeten Leitlinie [48] und der verwendeten Fachinformationen [14, 132], sowie die Kurzzusammenfassung der Empfehlungen für die antithrombotische Therapie, des weiteren eine Readme-Datei mit Informationen zum Inhalt der CD und zum Starten des Programms.

Startet man das Programm, öffnet sich eine Startseite auf der das Impressum, die verwendete Literatur, die Leitlinienübersicht und ein Button zum Beenden und Starten des Programms hinterlegt ist.

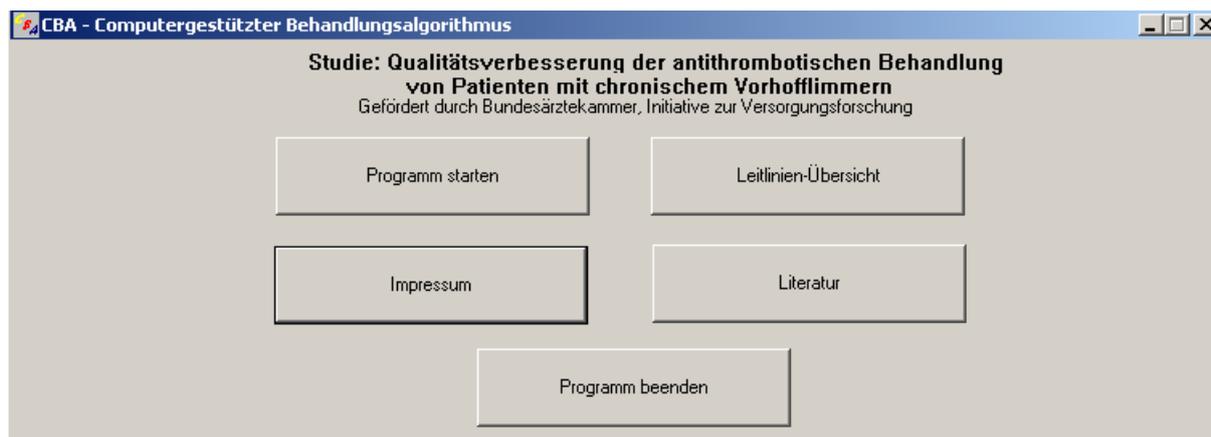


Abb. 17: Startseite des computergestützten Behandlungsalgorithmus

Betätigt man den Button „Programm starten“ gelangt man auf die Hauptseite des CBA's. Diese ist in fünf Abschnitte unterteilt. Für jeden Abschnitt gilt, dass jedes Feld ausgefüllt werden muss (Ausnahme, EDV-Nummer), um den nächsten Abschnitt zu erreichen. Nach jedem Ausfüllen der Abschnitte gelangt man auf die Hauptseite zurück, und die ausgewählten Parameter werden auf der Hauptseite angezeigt.

Der erste Abschnitt besteht aus der Frage „Liegt außer Vorhofflimmern noch eine andere Indikation für eine antithrombotische Behandlung vor?“. Diese Frage muss mit „nein“ beantwortet werden, da das Programm sonst für den Patienten ungeeignet ist und keine Aussage zur antithrombotischen Therapie gegeben werden kann. Erst wenn die Frage mit „nein“ beantwortet wird gelangt man zu Abschnitt zwei und kann hier die Patientendaten eingeben.

Abb. 18: Patientendaten (zweiter Abschnitt)

Notwendig sind Angaben zum Vor- und Nachnamen, Geschlecht, vorliegende Schwangerschaft, Altersklasse und optional die EDV-Nummer. Die Eingaben werden bei Betätigung des OK-Buttons auf die Hauptseite übernommen.

Im dritten Abschnitt werden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse abgefragt.

CBA - Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse

Name: S, K
Datum: 06.02.2009

OK
Abbrechen

Anamnestiche Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
Ischämisches zerebrovaskuläres Ereignis <input type="checkbox"/> <<Bitte wählen>>	Älter als 74 <input type="text" value="Nein"/>	Alter zwischen 65 und 74 <input type="text" value="Nein"/>
Andere systemische Ereignisse <input type="checkbox"/> <<Bitte wählen>>	Arterielle Hypertonie <<Bitte wählen>>	Weiblich <input type="text" value="Ja"/>
Rheumatische Mitralklappenstenose <<Bitte wählen>>	Diabetes mellitus <<Bitte wählen>>	Koronare Herzkrankheit <<Bitte wählen>>
	Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II oder größer <input type="checkbox"/> <<Bitte wählen>>	Hyperthyreose <<Bitte wählen>>
	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) <<Bitte wählen>>	

Abb. 19: Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (dritter Abschnitt)

Die Daten, die bereits bei Patientendaten eingetragen wurden, werden hier übernommen und müssen nicht noch einmal eingetragen werden. Die Seite ist eine Spalte mit hohen Risikofaktoren eine mit mittleren und eine mit niedrigen unterteilt, außerdem findet man für drei Risikofaktoren einen Infobutton; hier sind zusätzliche Informationen z.B. zur *New York Heart Association*-(NYHA)-Klasse der Herzinsuffizienz hinterlegt. Es müssen wieder alle Felder ausgewählt werden, um zum nächsten Abschnitt zu gelangen. Bei dem Parameter „Linksventrikuläre Globalfunktion“ kann auch die Funktion „unbekannt“ ausgewählt werden, da die linksventrikuläre Globalfunktion wegen eines fehlenden Echokardiogramms häufig nicht bekannt ist. Ist dieser aber für die Feststellung des thromboembolischen Risikos notwendig, erscheint ein Hinweis, dass er ermittelt werden muss, und das Programm kann in diesem Falle erst mit einem bekannten Wert fortgesetzt werden.

Im vierten Abschnitt werden Risikofaktoren für Blutungen und andere unerwünschte Wirkungen abgefragt. Auch hier müssen wieder alle Risikofaktoren eingetragen werden.

CBA - Risikofaktoren für Blutungen

Name: S, K
Datum: 06.02.2009

OK
Abbrechen

Risikofaktoren für Blutungen

Erkrankungen, die mit erhöhter Blutungsbereitschaft einhergehen

Hämorrhagische Diathese	<<Bitte wählen>>	Leberparenchym- erkrankung	<<Bitte wählen>>	Manifeste Nieren- insuffizienz	<<Bitte wählen>>
Schwere Thrombozytopenie	<<Bitte wählen>>				

Erkrankungen, bei denen der Verdacht der Läsion des Gefäßsystems besteht

Hämorrhagischer Insult	<<Bitte wählen>>	Ulzera im Magen-Darm- Bereich	<<Bitte wählen>>	Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS oder Auge	<<Bitte wählen>>
Hirnarterienaneurysma	<<Bitte wählen>>	Dissezierendes Aortenaneurysma	<<Bitte wählen>>	fortgeschrittene Arteriosklerose	<<Bitte wählen>>
Retinopathie mit Blutungsrisiko	<<Bitte wählen>>	Perikarditis	<<Bitte wählen>>	Floride Endokarditis lenta	<<Bitte wählen>>

Sonstiges

Makrohämaturie	<<Bitte wählen>>	Überempfindlichkeit gegen- über Acetylsalicylsäure	<<Bitte wählen>>	Überempfindlichkeit gegen- über Phenprocoumon	<<Bitte wählen>>
Ausgedehnte offene Wunden	<<Bitte wählen>>	Kavernöse Lungentuberkulose	<<Bitte wählen>>	Gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat	<<Bitte wählen>>
Asthma/allerg. Reaktion bei Einnahme von Salicylaten oder NSAR	<<Bitte wählen>>	Fixierte und behandlungs- refraktäre Hypertonie (größer 200/105 mmHg)	<<Bitte wählen>>	Leber- und Nierenversagen	<<Bitte wählen>>

Abb. 20: Risikofaktoren für Blutungen (vierter Abschnitt)

Nach dem Ausfüllen des vierten Abschnitts gibt das Programm einen Therapievorschlag, der im fünften Abschnitt zu sehen ist. Der Therapievorschlag umfasst die Einteilung in die Risikogruppe, den tatsächlichen Therapievorschlag und den Hinweis auf den entsprechenden Dosisbereich/INR-Zielbereich und bei Phenprocoumon zusätzlich den Hinweis auf den einzuhaltenden Höchstabstand der INR-Messungen. Bei einer Interferenz zwischen einem Therapievorschlag und einer vorhandenen Kontraindikation wird diese ebenfalls genannt und ein alternativer Therapievorschlag gegeben.

CBA - Hauptseite

Liegt außer Vorhofflimmern noch eine andere Indikation für eine antithrombotische Behandlung vor? (z. B. künstliche Herzklappe, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Stent-Implantation, Myokardinfarkt, ...)

Nein

Patientendaten

Name: Vorhofflimmern, Chronisches
Geschlecht: Weiblich Schwanger: Nein
Altersklasse: 65 bis 74 EDV-Nummer:

Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse

Hohes Risiko: Ischämisches zerebrovaskuläres Ereignis

Mittleres Risiko: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II oder größer

Niedriges Risiko: Alter liegt zwischen 65 und 74 Jahren, Geschlecht ist weiblich

Risikofaktoren für Blutungen und andere unerwünschte Wirkungen

Bei Phenprocoumon: Keine

Bei Acetylsalicylsäure: Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure

Therapievorschlag

Nach der Leitlinie [1] wird der/die Patient/in in die hohe Risikogruppe für thromboembolische Komplikationen durch Vorhofflimmern eingeordnet.

Auf dieser Basis lautet der Therapievorschlag:
Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist, Zielbereich INR 2.0-3.0 (bei stabiler Einstellung mindestens monatliche INR-Kontrolle).

Buttons: neuer Patient, Startseite, Drucken, Literatur

Abb. 21: Hauptseite mit Therapievorschlag

Der gesamte Aufbau des computergestützten Behandlungsalgorithmus sowie der Therapievorschlag beruhen auf den Empfehlungen der ACC/ESC/AHA 2006 Leitlinie. Ausnahme sind die Kontraindikationen, die zwar in der Leitlinie global erwähnt aber nicht näher spezifiziert werden. Als Grundlage wurden daher die damals aktuellen Fachinformationen [14, 132] herangezogen.

Der Arzt hat unter der Funktion „Drucken“ die Möglichkeit, sich die eingegebenen Daten und den Therapievorschlag auszudrucken und dadurch für seine Praxis zu dokumentieren. Er kann außerdem seine tatsächliche Therapie durch Eingabe ergänzen und gegebenenfalls eine Begründung für seine Abweichung oder sonstige Bemerkungen angeben. Das Dokument kann ebenfalls als pdf gedruckt und damit elektronisch gespeichert werden.

3.6 Internetfähigkeit, Praxissoftware/-EDV

Bereits im Dezember 2006, zu Beginn der Studie, wurden die Prüfarzte aus der Interventionsregion zu ihren Möglichkeiten das Internet zu nutzen (Internetfähigkeit) befragt. Diese Information war notwendig, da zu Beginn eine internetbasierte Version des CBA (computergestützter Behandlungsalgorithmus) wegen besserer Aktualisierbarkeit geplant war. Folgende Informationen wurden abgefragt:

Haben Sie Internetzugang?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
Wenn ja,	<input type="checkbox"/> in der Praxis	<input type="checkbox"/> Zuhause

3.7 Erfolgskontrolle der Intervention Fortbildung

Zur Erfolgskontrolle der Fortbildung wurde ein Test mit 10 Multiple-choice-Fragen direkt vor und direkt nach der Fortbildung durchgeführt. Die Ärzte gaben einen Code an, so dass das Ganze anonymisiert war. Es wurden allgemeine Fragen zum Vorhofflimmern, der Therapie, zum INR-Wert und zu unerwünschten Wirkungen gestellt. Die Fragen zur Therapie wurden in Form von Fallbeispielen gestellt. Fast alle Fragen wurden im Laufe der Fortbildung beantwortet, außerdem durften die Ärzte den Fortbildungsordner beim Ausfüllen des zweiten Tests verwenden.

Zur Auswertung wurde der Vorzeichen-Test herangezogen, welches eine parameterfreie statistische Methode ist, um die Häufigkeitsverteilung einer gepaarten Stichprobe (Vorher-/Nachher-Test) zu untersuchen. Es wurde untersucht, ob die Fortbildung eine Verbesserung bewirkt. Die Nullhypothese war in diesem Fall also, dass sich das Ergebnis des 1. und 2. Durchgangs nicht voneinander unterscheiden.

3.8 Definition der Zielgrößen

3.8.1 Primäre Zielgröße

Primäre Zielgröße zur Bewertung der Wirksamkeit der Intervention war die Veränderung des Anteils der im Sinne der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie [48] mit oralen Antikoagulantien bzw. ASS behandelten AFib-Patienten. Zu diesem Zweck wurde auf individueller Ebene jeweils vor und nach der Intervention (1. Versorgungsanalyse bzw. 2. Versorgungsanalyse) festgestellt, ob ein Patient leitliniengerecht (Definition Kapitel 3.8.3) behandelt wurde oder nicht.

$$R = \frac{\text{Anzahl leitliniengerecht behandelter Patienten}}{\text{Anzahl der AFib-Patienten}} \times 100 \%$$

Der Anteil leitliniengerecht behandelter Patienten wurde für alle drei Kohorten in der 1. und 2. Versorgungsanalyse bestimmt. Ein hoher Prozentsatz sprach für eine Versorgungsqualität, die den international geforderten Behandlungsstandards weitgehend entspricht, ein geringer Prozentsatz wies auf die ungenügende Umsetzung der derzeitigen Behandlungsempfehlungen hin.

Bei der ITT-Auswertung wurden nicht durchgeführte Versorgungsanalysen der 2. Versorgungsanalyse bzw. nicht mögliche Bestimmungen der Leitlinienkonformität in der Auswertung generell als „nicht leitliniengerecht behandelt“ eingestuft.

3.8.2 Sekundäre Zielgrößen

Es sollten thromboembolische Ereignisse und Blutungen erfasst werden, die zwischen VA1 und VA2 auftraten. Falls mehrere Ereignissen auftraten, wurde immer das schwerwiegendste Ereignis gewertet.

Zwischen VA1 und VA2:

1. Ischämischer Insult (TIA, PRIND, Schlaganfall)
2. Mortalität
3. Hämorrhagischer Insult
4. Andere intrakranielle Blutungen
5. Nicht zerebrale thromboembolische Ereignisse
6. Schwere Blutungen

3.8.3 Definition des Begriffs „leitliniengerecht“

Die Definition für den Begriff „leitliniengerecht“/„leitlinienkonform“/„Leitlinienkonformität“ wurde folgendermaßen definiert:

- Richtige antithrombotische Therapie unter Berücksichtigung der Risikoeinstufung nach den ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinien [48].
- Keine absolute Kontraindikation, nach Fachinformationen [14, 132] gegen die aktuelle antithrombotische Therapie.
- Einer von zwei gemessenen INR-Werten muss innerhalb des Ziel-INR 2,0-3,0 liegen, außerdem muss der Abstand der beiden Messungen ≤ 38 Tage betragen. Bei Selbstmessung ist der Abstand nicht von Bedeutung, da man davon ausgeht, dass öfters als in der Praxis gemessen wird .

Waren diese Bedingungen alle erfüllt, galt der Patient als leitliniengerecht/ leitlinienkonform behandelt.

Die Beurteilung für jeden Patienten zu den Zeitpunkten VA1 und VA2 erfolgte sowohl schriftlich durch die Studienkoordinatorin als auch computerbasiert durch das IMB. Die Vorgehensweise wird im Folgenden durch die Darstellung eines Algorithmus erläutert.

- 1. Schritt: Feststellung des Schlaganfallrisikos mit Hilfe eines Punktescores/Algorithmus**
↓
- 2. Schritt: Entscheidung für die angemessene antithrombotische Therapie, empfohlen durch die ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie**
↓
- 3. Schritt: Vergleich der aktuellen antithrombotischen Therapie mit der Empfehlung der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie (+ INR-Wert + Abstand der Messungen)**
↓
- 4. Schritt: Feststellung des Blutungsrisikos anhand der Kontraindikationen**
↓
- 5. Schritt: Vergleich der aktuellen antithrombotischen Therapie mit der Empfehlung der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie + Berücksichtigung der absoluten Kontraindikationen**

Das detaillierte Vorgehen wird im Folgenden noch mal aufgeführt.

1. Schritt, Ermittlung der Risikogruppe

Die Risikogruppe und damit das Schlaganfallrisiko wurde mit Hilfe eines selbst entwickelten Punktescores und einem computergestützten Algorithmus durch das IMB ermittelt. Der Punktescore wurde als Instrument, zur vereinfachten Feststellung, des thromboembolischen Risikos und der korrekten antithrombotischen Therapie erstellt. Grundlage für den Punktescore war die ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie. Die Risikofaktoren und die antithrombotische Therapie wurden durch den Fragebogen ermittelt.

Ermittlung der Risikogruppen

Praxis Nr.

Pat. Initialen

Pat. Nr.

Risikofaktoren	Ja	Punkte
Patient ohne Risikofaktoren und Herzerkrankungen, unter 65 Jahren	<input type="checkbox"/>	1
Alter 65-74 Jahre	<input type="checkbox"/>	2
KHK	<input type="checkbox"/>	2
Weibliches Geschlecht	<input type="checkbox"/>	2
Hyperthyreose	<input type="checkbox"/>	2
Alter ≥ 75	<input type="checkbox"/>	9
Hypertonie	<input type="checkbox"/>	9
Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	9
Herzschwäche (Auswurfraction der linken Herzkammern $\leq 35\%$)	<input type="checkbox"/>	9
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	9
Schlaganfall (TIA, PRIND)	<input type="checkbox"/>	18
Systemische Embolien in der Vorgeschichte	<input type="checkbox"/>	18
Rheumatische Mitralstenose	<input type="checkbox"/>	18
Künstliche Herzklappe	<input type="checkbox"/>	18

Gesamtpunktzahl

<input type="checkbox"/>	1 Punkt	Sehr Niedrig	keine antithrombotische Therapie indiziert
<input type="checkbox"/>	2 – 17 Punkte	Niedrig/Mittel	ASS 81 – 325 mg oder Phenprocoumon INR 2–3
! Bemerkung: ASS wird bei Patienten mit niedrigem Risiko als Alternative zu Phenprocoumon empfohlen !			
<input type="checkbox"/>	≥ 18 Punkte	Hoch	Phenprocoumon INR 2 – 3

Abklärung der Leitlinienkonformität durch den Bogen
 „Beurteilung der Leitlinienkonformität“

 (Datum, Unterschrift)

Abb. 22: Bogen zur Ermittlung der thromboembolischen Risikogruppe

Anmerkung: die Risikogruppe „Niedrig“ geht von 2-8 Punkten, die Risikogruppe „Mittel“ geht von 9-17 Punkten. Beide haben dieselbe Therapieempfehlung und wurden deshalb hier in einer Gruppe zusammengefasst.

Patienten mit einem sehr geringen Risiko sollten laut Leitlinien keine Therapie erhalten. Für die AFib-Studie hatten wir festgelegt, dass die Gabe von ASS zulässig ist, da es in der

Leitlinie nicht explizit untersagt ist und in einer zusammenfassenden Tabelle (Tab. 4) der Empfehlungen sogar vorgeschlagen wird.

2. Schritt, Entscheidung über die angemessene Therapie

Die schriftlichen Empfehlungen der Leitlinie zur risikoadaptierten Therapie wurden vom Studienzentrum in einer Tabelle zusammengefasst (Tab. 21). Außerdem konnte die empfohlene Therapie je nach Risikogruppe bereits über den ermittelten Punktescore eingesehen werden. Die tatsächliche Therapie ist im Fragebogen unter dem Punkt „Aktuelle Medikation“ (S.2) angegeben.

3. Schritt, Vergleich der aktuellen antithrombotischen Therapie mit der Empfehlung der Leitlinie unter Berücksichtigung der INR-Werte und dem Abstand der Messungen

Zusätzlich zur richtigen medikamentösen Therapie schreibt die Leitlinie den INR-Bereich und den Abstand zwischen den INR-Kontrollen vor. Es wurde überprüft, ob der INR-Wert in den durch die Leitlinie vorgegebenen Grenzen zwischen INR 2,0-3,0 liegt. Es wurden die letzten beiden INR-Wert abgefragt und für die Studie wurde festgelegt, dass einer dieser beiden Werte innerhalb der Grenzen liegen muss. Ferner durfte der Abstand der Messungen nicht mehr als 38 Tage betragen. In der Leitlinie sind für den Abstand 30 Tage vorgegeben, wir haben den Abstand für die AFib-Studie auf 38 Tage festgelegt, Grund dafür sind Feiertage/Ferien etc..

Im Falle der Selbstmessung des Patienten, wurde der Abstand als richtig angenommen, da hier die Messungen normalerweise öfter erfolgen. Die angegebenen INR-Werte, die eventuell in der Arztpraxis gemessen oder erfragt wurden, musste ebenfalls innerhalb der vorgegebenen Grenzen liegen. (Falls nur ein INR-Wert angegeben wurde und dieser innerhalb lag, reichte dies aus.)

Zusammenfassung Schritt 1-3:

- Ermittlung des thromboembolischen Risikos
- Richtige Therapie laut Leitlinie/Punktescore
- 1 INR-Wert innerhalb der Grenze 2,0-3,0;
- der Abstand zwischen den Messungen höchstens 38 Tage

Wurde gegen einen dieser 3 Punkte verstoßen, galt der Patient als „nicht leitlinienkonform“ behandelt.

4. Schritt, Feststellung des Blutungsrisikos anhand der Kontraindikationen

Die antithrombotische Therapie wird in der Leitlinie für alle Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen außer für die mit „lone AFib“ oder „Kontraindikationen“.

RECOMMENDATIONS

Class I

- 1. Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except those with lone AF or contraindications. (Level of Evidence: A)**

Abb. 23: Auszug aus den Leitlinienempfehlungen [48]

Diese Kontraindikationen werden in der Leitlinie aber nicht erläutert, weshalb wir in unserer Studie die Kontraindikationen unter Berücksichtigung bestimmter Literatur festgelegt haben. Diese wird im Kapitel 3.8.4 genauer beschrieben.

5. Schritt, Vergleich der aktuellen antithrombotischen Therapie mit der Empfehlung der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie + Berücksichtigung der absoluten Kontraindikationen

Nach diesem Schritt konnte die Leitlinienkonformität unter Berücksichtigung der Kontraindikationen bestimmt werden.

3.8.4 Definition des Begriffs „Kontraindikationen“

Bislang wurden im Zusammenhang mit Leitlinien keine expliziten, allgemein verbindlichen Kontraindikationen (KI) für die Anwendung von ASS oder Marcumar® bei AFib-Patienten publiziert. Deshalb galten in unserer Untersuchung als Ausschlusskriterien die Kontraindikationen der Fachinformation Marcumar® (2006) [132] bzw. Aspirin® protect N 100-/ N 300 mg (2005) [14].

Alle in den Fragebögen angegebenen KI wurden nochmals einzeln durch das Studienzentrum geprüft. Bei Unklarheiten wurden Arztbriefe zur Beurteilung herangezogen bzw. der Arzt direkt um eine genaue Erläuterung der KI gebeten. Die folgende Tabelle stellt die KI dar, individuelle Beurteilungen sind grün markiert und werden in der letzten Spalte erläutert. Zum Beispiel wurde bei Leberparenchymerkrankung nach der Ursache und dem Schweregrad gefragt. Als absolute KI wurde sie nur beurteilt, wenn die Syntheseleistung eingeschränkt war. Häufig lag lediglich eine Fettleber vor, welche aufgrund der fehlenden Einschränkung der Syntheseleistung nicht als absolute KI beurteilt wurde.

Wirkstoff	Kontraindikation	Quelle	Bemerkung zur individuellen Beurteilung
Marcumar	Schwangerschaft	Fachinformation	
	behandlungsrefraktäre Hypertonie (>200/105)	Fachinformation, SPAF I, SPINAF	
	bekannte Überempfindlichkeit gegen Kumarine	Fachinformation	
	Hämorrhagischer Insult und andere intrakranielle Blutungen; Apoplexie	SPAF I, SPAF III und SPINAF, Fachinformation 06	teilweise individuelle Beurteilung erforderlich, wenn Ursache für Blutung beseitigt ist kann man nach gewisser Zeit bei entsprechendem Risiko sicherlich wieder Marcumar geben
	Fortgeschrittene diabetische Retinopathie mit Gefäßproliferation	Fachinformation 06	
	Hirnarterienaneurysma	Fachinformation 06	Größe und ob es dissezierend ist wird nachgefragt
	disseziierendes Aortenaneurysma	Fachinformation 06	Größe und ob es dissezierend ist wird nachgefragt
	fortgeschrittene Arteriosklerose	Fachinformation 06	wurde nochmal nach Schweregrad und Lokalisation hinterfragt, pAVK wurde ab Stadium III als aKI beurteilt, bei zentraler Lokalisation indiv. Beurteilung notwendig
	Ösophagusvarizen	SPINAF	
	Sonstige Gefäßanomalien		individuelle Beurteilung durch Studienärzte notwendig
	Z.n. chirug. Eingriffen am ZNS	Fachinformation 06	Abklärung mit dem Arzt ob es die Angaben zu Marcumar im Fragebogen beeinflusst
	Leberparenchymerkrankung	Fachinformation 06	Leberparenchymerkrankung wird nur dann als absolute KI gewertet, wenn eine Einschränkung der Syntheseleistung vorliegt
	Schwere Thrombozytopenie (< 100000/microliter)	Fachinformation, SPAF I, SPINAF	
	Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin > 3 mg/dl)	Fachinformation, SPAF I	
retroperitoneale Blutungen			
obere oder untere gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate	SPAF I und III	Maßnahmen des Arztes werden erfragt und beurteilt	
urogenitale Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate	SPAF I	Maßnahmen des Arztes werden erfragt und beurteilt	
Marcumar und ASS	Floride gastrointestinale Ulcera (akute Magen- und Darmgeschwüre), Ulzera im Magen-Darm-Bereich	Fachinformationen, SPINAF	
ASS	Schwangerschaft	Fachinformation 05	
	Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure	Fachinformation 05, SPAF III	
	Allergische Reaktionen/Asthmaanfälle bei Salicylaten oder anderen nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika	Fachinformation 05, SPAF III	
	Leber- und Nierenversagen	Fachinformation 05	

Abb. 24: Kontraindikation die für die Auswertung und Beurteilung der Leitlinienkonformität relevant sind

3.9 Datenbasis und Datenerfassung

3.9.1 Datenbasis/-management

Die studienbezogene Dokumentation aller Daten erfolgte durch die Prüfärzte bzw. die in den Zentren zuständigen Dokumentationskräfte auf den dafür vorgesehenen CRF's der 1. und 2. Versorgungsanalyse. Das Datenmonitoring erfolgte zentral durch die Studienkoordinatorin und umfasste sämtlich erhobene Daten mit Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität. Unstimmigkeiten wurden durch Rückmeldungen an die Ärzte geklärt. Durch das Studienzentrum erfolgte die doppelte Dateneingabe in das System koordobas (www.koordobas.de) [84]. Dazu erstellte das Institut für Medizinische Biometrie entsprechende Eingabemasken und Datentabellen auf der Basis der CRF's. Entstehende Diskrepanzen der doppelten Dateneingabe wurden durch Prüfung der Original CRF's geklärt und die entsprechenden Änderungen wurden vorgenommen. Alle Eingaben und Veränderungen an den Daten wurden in einem Audittrail protokolliert. Nach Datenbankschluss wurden die Daten für die Auswertung in das SAS-System eingelesen. Die statistischen Analysen wurden mit dem Auswertungssystem SAS, Version 9.1 TS Level 1M2 (Deutsch) für Windows durchgeführt.

3.9.2 Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Hilfe der Fragebögen (CRF's) der 1. und 2. Versorgungsanalyse. Die CRF's wurden auf der Grundlage des CRF's aus der Vorstudie [23] und relevanter aktueller Literatur entwickelt. Der Fragebogen umfasst neun Seiten, es wurden folgende Daten zu jedem Patienten erhoben:

- Daten zur Demographie und körperlichen Untersuchung
- zur Diagnose
- zur aktuellen Medikation, sowie Unverträglichkeiten und Allergien
- zur INR-Bestimmung
- zur Beurteilung der Herzfunktion
- Daten zu zerebralen Ereignissen in der Anamnese
- Daten zu thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese
- Daten zu Begleiterkrankungen und Kontraindikationen
- Daten zu Blutungsereignissen in der Anamnese und sonstigen Blutungen

Der Arzt bestätigte mit seiner Unterschrift die angegebenen Daten. In der 2. Versorgungsanalyse wurden dieselben Daten abgefragt, allerdings wurde bei Ereignissen wie z.B. zerebraler ischämischer Insult gefragt, ob sie seit der 1. Versorgungsanalyse aufgetreten sind, da hier nur die neu aufgetretenen Ereignisse für die Auswertung relevant waren. Durch die Fragebögen wurden somit alle relevanten Faktoren für die Beurteilung der Leitlinienkonformität erfasst.

3.10 Individuelle und allgemeine Abbruchkriterien

Abbruch der Studie bei einem Patienten (Drop out):

Die folgenden Umstände konnten zu einem Ausscheiden vor Studienende führen:

- Der Patient hat seine freiwillig gegebene Einwilligung widerrufen, die besagte, dass der Hausarzt Informationen zu seiner Person an das Studienzentrum liefern durfte.
- Der Patient wechselte seinen Wohnort und damit seinen Hausarzt
- Der Hausarzt weigerte sich, Daten an das Studienzentrum weiterzuleiten

Abbruch der gesamten Studie:

- Ein Abbruch wäre erfolgt vor Durchführung der ersten Versorgungsanalyse, wenn sich in beiden Kohorten unüberwindbare Rekrutierungsschwierigkeiten manifestiert hätten.
- Ein Abbruch war möglich vor der Durchführung von Fortbildungsmaßnahmen und der Einführung in den computergestützten Behandlungsalgorithmus, wenn in der 1. Versorgungsanalyse bereits mehr als 80 % der untersuchten Patienten nach den ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinien [48] behandelt worden wären und sich durch die Intervention kein statistisch signifikanter Effekt nachweisen lassen würde.

3.11 Angaben zur statistischen Auswertung

Alle Auswertungen wurden durch das Institut für Medizinische Biometrie durchgeführt, die Abteilung Klinische Pharmakologie hat die Ergebnisse mit einer eigenen Auswertung verglichen. Die Ergebnisse der Studie wurden in einem biometrischen Bericht in Form von Tabellen dargestellt und kommentiert. Die Daten dieses Berichts beziehen sich auf einen zuvor erstellten Auswertungsplan.

3.11.1 Beschreibende Statistik

Die Auswertung klinischer Endpunkte, sowie alle erhobenen Merkmale mit Ausnahme der primären Zielgröße erfolgte nach den Methoden der beschreibenden Statistik.

Für qualitative Merkmale wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Quantitative Merkmale wurden teilweise unter Verwendung der entsprechenden statistischen Maßzahlen dargestellt (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert).

3.11.2 Signifikanzniveau der statistischen Tests

Alle Ergebnisse der statistischen Tests wurden mit zweiseitigen p-Werten präsentiert. Der statistische Test zur Analyse der primären Zielgröße erfolgte mit dem Ziel des Nachweises der Überlegenheit einer der beiden Strategien zur Implementierung von Leitlinien gegenüber einer Kontrollgruppe bzw. zum Nachweis der Überlegenheit einer der beiden Strategien gegenüber der anderen. Dieser Test wurde zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ entschieden.

3.11.3 Statistische Analyse

Maßgeblich für die biometrische Bewertung der Ergebnisse zur primären Zielgröße waren die Analysen auf Basis der ITT.

Der Vergleich der drei Studienkohorten erfolgte nach einem vorgegebenen Plan hierarchisch geordneter Hypothesen. Bei diesem Vorgehen wurde das vorgegebene Signifikanzniveau von 5 % für alle Schritte eingehalten.

Schritt 1: Vergleich des Anteils leitlinienkonform behandelter Patienten in allen drei Studienkohorten mit einem Verfahren der verallgemeinerten Schätzgleichungen (*generalized estimation equations*, GEE) mit der Zielvariable: Leitliniengerechte Versorgung erhalten ja/nein unter Einbeziehung der Verteilung von Faktoren, welche – außer der Intervention – die Zielvariable beeinflussen könnten zum Signifikanzniveau von 5 Prozent. Falls der p-Wert des Modells für den Interventionsfaktor $>0,05$, werden keine weiteren Tests mehr durchgeführt.

Schritt 2: Vergleich des Anteils leitlinienkonform behandelter Patienten zwischen der Kohorte der Kontrollregion und der Kohorte der Patienten aus Praxen mit intensiver Intervention. Falls der p-Wert des Modells für den

Interventionsfaktor $>0,05$ beträgt, werden keine weiteren Tests mehr durchgeführt.

Schritt 3: Entsprechender Vergleich zwischen Kontrollkohorte und Studienkohorte mit konventioneller Intervention. Abbruch, falls entsprechender p-Wert $>0,05$.

Schritt 4: Entsprechender Vergleich zwischen den beiden Studienkohorten mit Intervention.

Die Intervention wurde dann als erfolgreich bewertet, wenn - auch bei Einbeziehung der relevanten Einflussgrößen - statistisch signifikant zum Niveau $\alpha = 5\%$ nachgewiesen wurde, dass der Anteil leitliniengerecht versorgter Patienten in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe war.

Das zu Beginn der Studie geplante Auswertungsverfahren wurde geändert, sodass statt des einfachen Tests zum Vergleich der Raten der Leitlinienkonformität (logistische Regression), die Analyse mit statistischen Verfahren für dichotome Zielgrößen unter Einbeziehung der Gruppenrandomisierung erfolgte. Als geeignetes Verfahren dafür, wurde das Verfahren der verallgemeinerten Schätzgleichungen (*generalized estimation equations*, GEE) angewendet. Dieses Verfahren berücksichtigt die Gruppenrandomisierung und die Tatsache dass eventuell die Behandlung von zwei Ärzten aus der gleichen Region nicht unabhängig von Einflüssen stattfinden kann. Es handelt sich somit um ein geschachteltes Modell („nested“) der Gruppen von AFib-Patienten innerhalb einer Praxis innerhalb einer Region.

Das GEE-Modell untersucht als Zielgröße die Leitlinienkonformität zum Zeitpunkt der zweiten Versorgungsanalyse. Die Abhängigkeiten aufgrund der Gruppenrandomisierung und der Einfluss der Ausprägung der primären Zielgröße vor der Intervention (Leitliniengerechtigkeit zum Zeitpunkt der 1. Versorgungsanalyse) werden im Modell als Kovariablen berücksichtigt.

Als Ergebnis ergab sich eine unverzerrte Schätzung der Wirkung der Intervention. Eventuelle Einflüsse durch Kovariablen wurden berücksichtigt.

Kovariablen:

- 1) Facharztzugehörigkeit der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes
(Allgemeinarzt vs. Internist)
- 2) Dauer der Niederlassung (< 5 Jahre vs. 5-10 vs. 10-15 vs. 15-20 vs. >20)
- 3) Größe des Zulassungsortes

(Landstadt (weniger als 5000 Einwohner), Kleinstadt (5000-20000 Einwohner), mittlere Stadt (20000-100000 Einwohner), Großstadt (über 100000 Einwohner) Quelle:

<http://www.statistik-bw.de/SRDB/home.asp?H=BevoelkGebiet>) (Zugriffsdatum 21.01.2009)

4) Alter der oder des AFib-Patienten (< 75 Jahre vs. >= 75 Jahre)

5) Zugehörigkeit der oder des AFib-Patienten zu einer thromboembolischen Risikogruppe

6) Vorhandensein von Kontraindikationen gegenüber Phenprocoumon.

Die Modelle wurden mit der Prozedur GENMOD in SAS berechnet. In einem GEE-Modell wurden die geplanten Schritte 1 bis 3 simultan durchgeführt. Falls in Schritt 4 die Nullhypothese abgelehnt wurde, konnte zusätzlich von einem Zusatznutzen der intensivierten Intervention im Vergleich zur konventionellen Intervention ausgegangen werden.

3.11.3.1 Sekundäre Zielparameter

Für die sekundären Zielkriterien erfolgte aufgrund der sehr niedrigen Häufigkeiten eine Differenzierung auf Basis von Einzelfalldarstellungen. Die Ergebnisse der Auswertung der sekundären Zielparameter sind in Kapitel 3.8.2 beschrieben.

3.11.4 Zwischenanalyse, Studienabbruch

Nach Abschluss der 1. Versorgungsanalyse wurde zunächst der Anteil leitliniengerecht versorgter Patienten in allen Kohorten bestimmt. Eine Intervention wurde nur dann durchgeführt, wenn der Anteil der leitliniengerecht versorgten Patienten in allen drei Kohorten höchstens 80 % betragen hat.

3.12 Ethische und gesetzliche Belange

Die aktualisierte Fassung der Erklärung von Helsinki (Revision von Edinburgh, Oktober 2000, sowie ergänzend der klarstellende Kommentar 2002 Washington; klarstellender Kommentar 2004 Tokio) war die anerkannte ethische Basis für diese Versorgungsstudie. Sie wurde von allen befolgt, die an dieser Untersuchung beteiligt waren.

Soweit für die Fragestellung relevant, wurden auch die folgenden Gesetze und Verordnungen angewandt:

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)

- Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom Bundesminister für Jugend, Frauen und Gesundheit
- Gute Klinische Praxis (GCP) für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft in der aktuellen Version.

Das Studienprotokoll wurde zunächst der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen (zuständig für Forschungsvorhaben am Universitätsklinikum Tübingen) vorgelegt (Projekt-Nummer 373/2006) und nach positivem Votum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (zuständig für die niedergelassenen Ärzte) (Aktenzeichen B-298-06-f). Nach Erhalt der positiven Voten von beiden Ethikkommissionen wurde die Durchführung der Studie nach Studienprotokoll AKP-30 Version 1.1 begonnen. Die Vorlage beim BfArM entfiel, da es sich nicht um eine Arzneimittelstudie handelte. Über Änderungen des Studienprotokolls, welche die unmittelbare Integrität des Patienten tangieren, wurden die Ethik-Kommissionen, informiert. Die Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an der Studie musste schriftlich erfolgen. Alle erhobenen pseudonymisierten Daten zur Person des Patienten unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht der beteiligten Prüf-/Studienärzte, wie auch den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Die erhobenen Daten wurden nur zu Studienzwecken verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Studienverlauf

Das Studiendesign und der geplante Ablauf der Studie (Kapitel 3.4) werden weiter oben im Detail erläutert. In Abbildung 25 ist der tatsächliche zeitliche Verlauf dargestellt. Vor der Rekrutierungsphase hatte die Anfertigung des Prüfplans und die Einreichung bei der Ethik-Kommission stattgefunden. Der zeitliche Rahmen der Studie konnte wie geplant eingehalten werden.

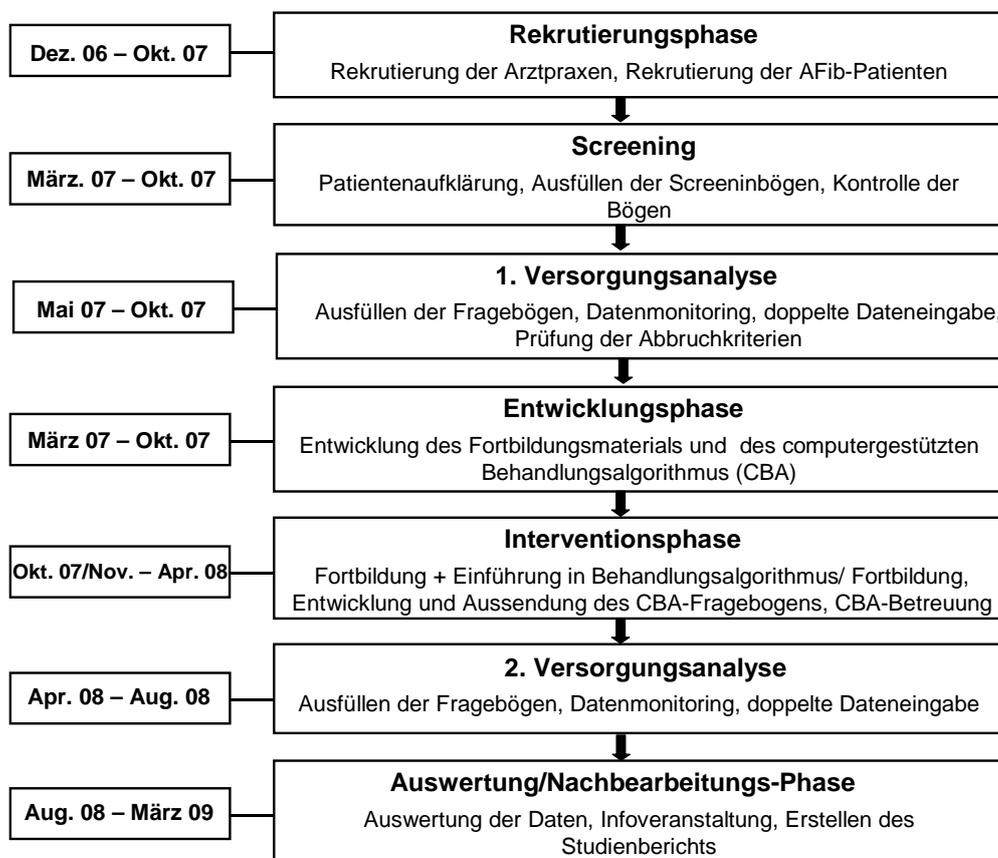


Abb. 25 : Zeitlicher Verlauf der AFib-Studie

Die Rekrutierung der Prüfarzte und der Patienten, sowie Einschlüsse und Ausschlüsse von Patienten im Verlauf der Studie sind im Flussdiagramm (Abb. 26) dargestellt. Die ITT (*intention-to-treat*)-Population betrug 315 Patienten und die PP (*per protocol*)-Population 303 Patienten. Dies macht deutlich, dass wenige Patienten im Laufe der Studie ausgeschieden sind.

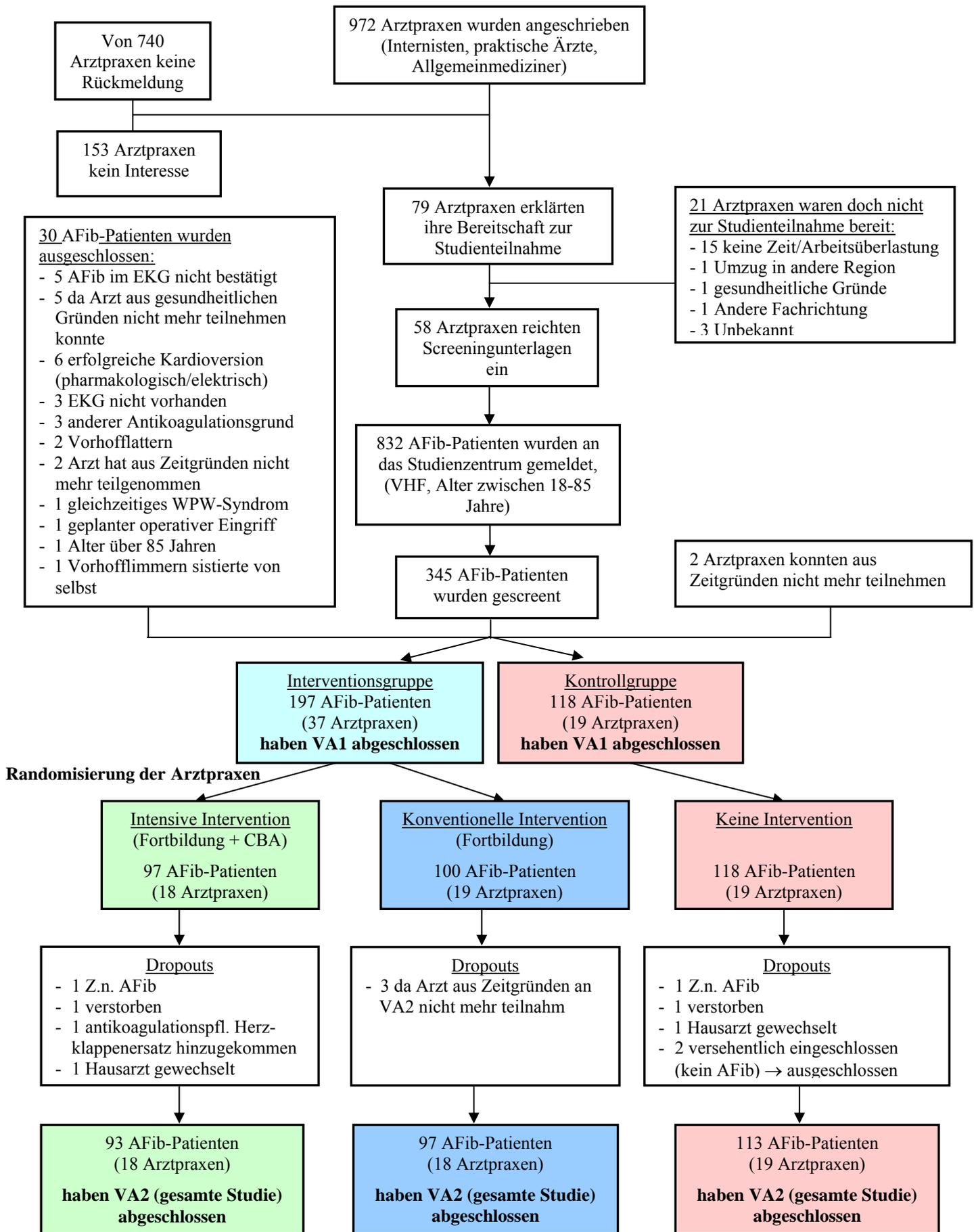


Abb. 26: Flussdiagramm der AFib-Studie

(Abkürzungen: Z.n. = Zustand nach, WPW = Wolff-Parkinson-White Syndrom, VA = Versorgungsanalyse, AFib = Atrial fibrillation (Vorhofflimmern), CBA = computergestützter Behandlungsalgorithmus)

4.2 Arzt-/Patientencharakteristika

Die Arzt- und Patientencharakteristika sind für den Zeitpunkt der 1. Versorgungsanalyse beschrieben. Die Patientenanzahl betrug 315 und die Arztpraxenanzahl 57, im Verlaufe der Studie sind lediglich 12 Patienten und eine Arztpraxis ausgeschieden. Das heißt insgesamt 56 Arztpraxen und 303 Patienten (Ausfallrate 3,8 %) haben sich an beiden Versorgungsanalysen beteiligt. Zur Vereinfachung werden die drei Kohorten im Folgenden als Kontrollgruppe, Fortbildungsgruppe oder CBA-Gruppe bezeichnet. Unter CBA-Gruppe versteht man die intensive Interventionsgruppe, die sowohl die Fortbildung als auch den Behandlungsalgorithmus erhalten haben.

4.2.1 Arztcharakteristika

Die Ärzte konnten Fachärzte der Allgemeinmedizin oder der Inneren Medizin sein. Die Verteilung der Fachärzte in den drei Kohorten wird in Abbildung 27 dargestellt.

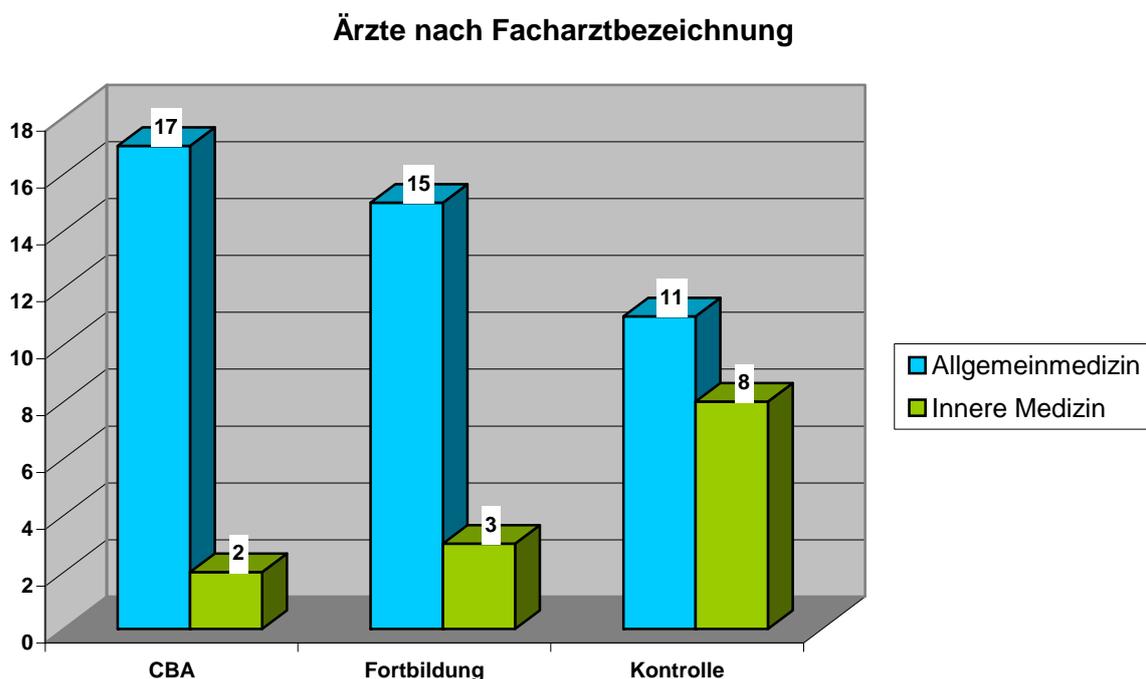


Abb. 27 : Aufteilung der Fachärzte innerhalb der drei Kohorten

In allen drei Gruppen waren mehr Allgemeinärzte als Internisten, allerdings war in der Kontrollgruppe der Anteil an Internisten höher. Die Fachrichtung hatte bei der statistischen Prüfung keinen Einfluss auf den primären Zielparameter, die Leitlinienkonformität.

Neben der Fachrichtung wurde die Dauer der ärztlichen Zulassung als möglicher Einflussparameter erfasst.

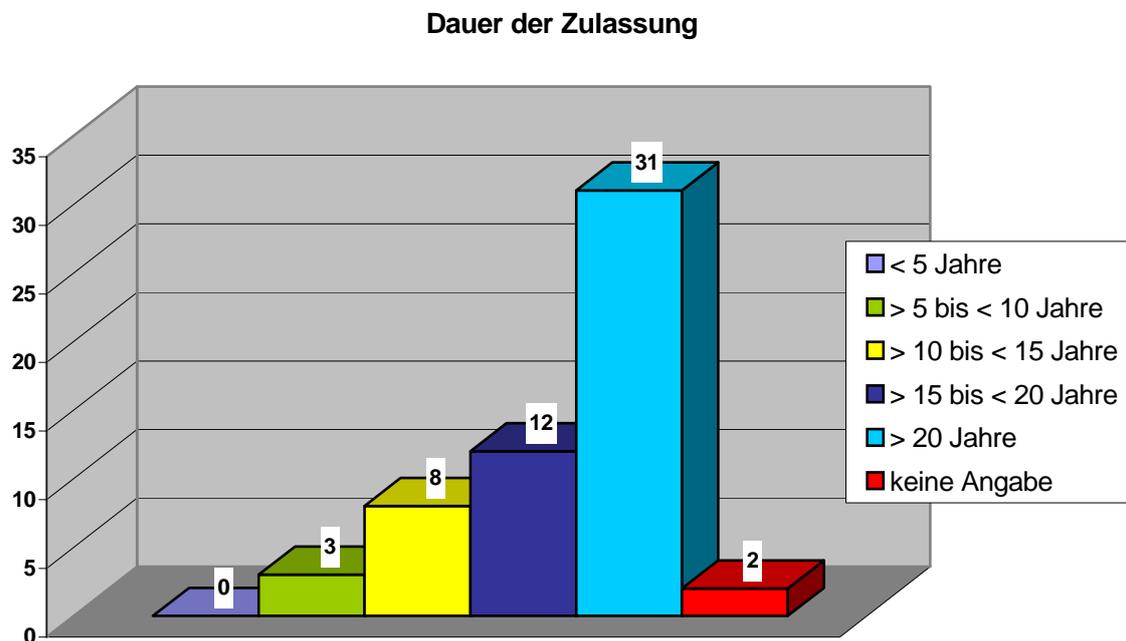


Abb. 28: Dauer der Zulassung der Ärzte für alle drei Kohorten
(Darstellung der Anzahl der Ärzte)

Ein großer Anteil der teilnehmenden Ärzte war bereits über 20 Jahre ärztlich tätig. Alle teilnehmenden Ärzte verfügten über mehr als 5 Jahre Zulassungserfahrung. Die Dauer der Zulassung hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Leitlinienkonformität.

4.2.2 Patientencharakteristika

Abbildung 29 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Patienten pro Kohorte. Im Folgenden wird die Geschlechtsverteilung und das Alter der Patienten dargestellt.

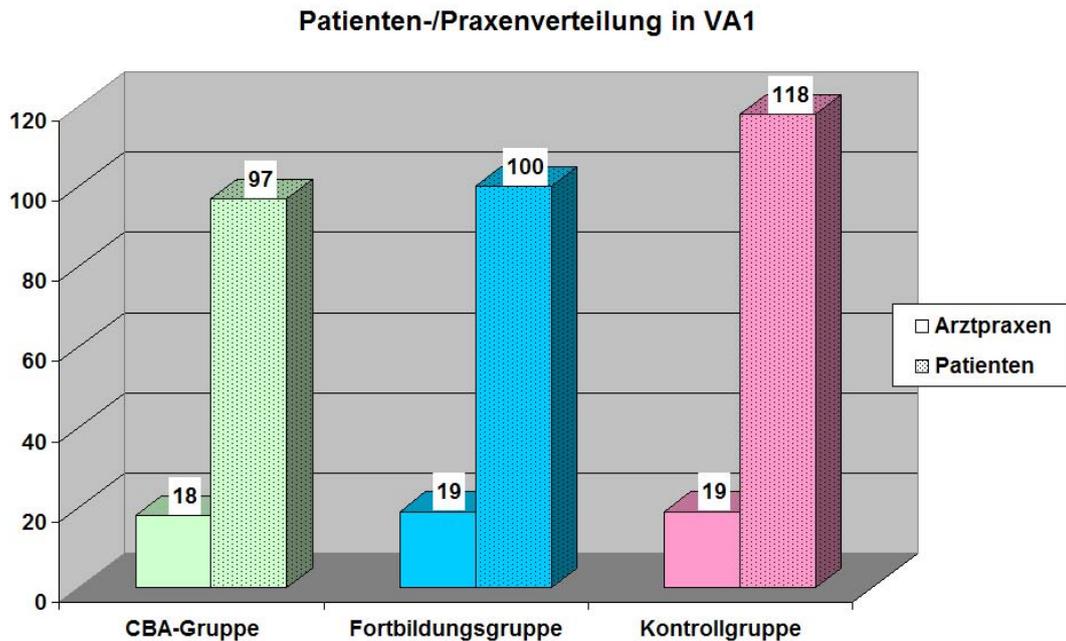


Abb. 29 : Verteilung der Patienten und Arztpraxen auf die 3 Kohorten zum Zeitpunkt der 1. Versorgungsanalyse

(Darstellung der Anzahl der Arztpraxen und der Patienten pro Kohorte)

Pro Zentrum wurden zwischen drei und dreizehn Patienten aufgenommen. Die durchschnittliche Patientenanzahl betrug pro Arztpraxis in der CBA-Gruppe 5,4, in der Fortbildungsgruppe 5,3 und in der Kontrollgruppe 6,2. Die Verteilung innerhalb der drei Kohorten war also sehr ähnlich.

Die Verteilung der Patienten in der 2. Versorgungsanalyse betrug 93 in der CBA-Gruppe, 97 in der Fortbildungsgruppe und 113 in der Kontrollgruppe. Die in der Fallzahlberechnung (siehe Kapitel 3.2.2) geplante Mindestanzahl von 84 Patienten pro Kohorte wurde somit für beide Versorgungsanalysen übertroffen.

Die Geschlechterverteilung der AFib-Patienten betrug ungefähr 36,5 % weibliche zu 63,5 % männliche AFib-Patienten. Die Verteilung innerhalb der 3 Kohorten war sehr ähnlich, wie Tabelle 9 zeigt.

	CBA-Gruppe (n=97)	Fortbildungsgruppe (n=100)	Kontrollgruppe (n=118)
weiblich	36,1%	37,0%	36,4%
männlich	63,9%	63,0%	63,6%

Tab. 9: Geschlechterverteilung innerhalb der drei Kohorten

(Angabe der relativen Häufigkeiten)

Der durchschnittliche Altersmedian innerhalb der drei Kohorten lag bei den Männern bei 72 Jahren (Range 34-85) und bei den Frauen bei 76 Jahren (Range 58-85).

Teilt man die Patienten in Altersklassen ein, wie es für die Einschätzung des thromboembolischen Risikos notwendig ist, ergibt sich für alle drei Kohorten folgende Verteilung (Abb. 31).

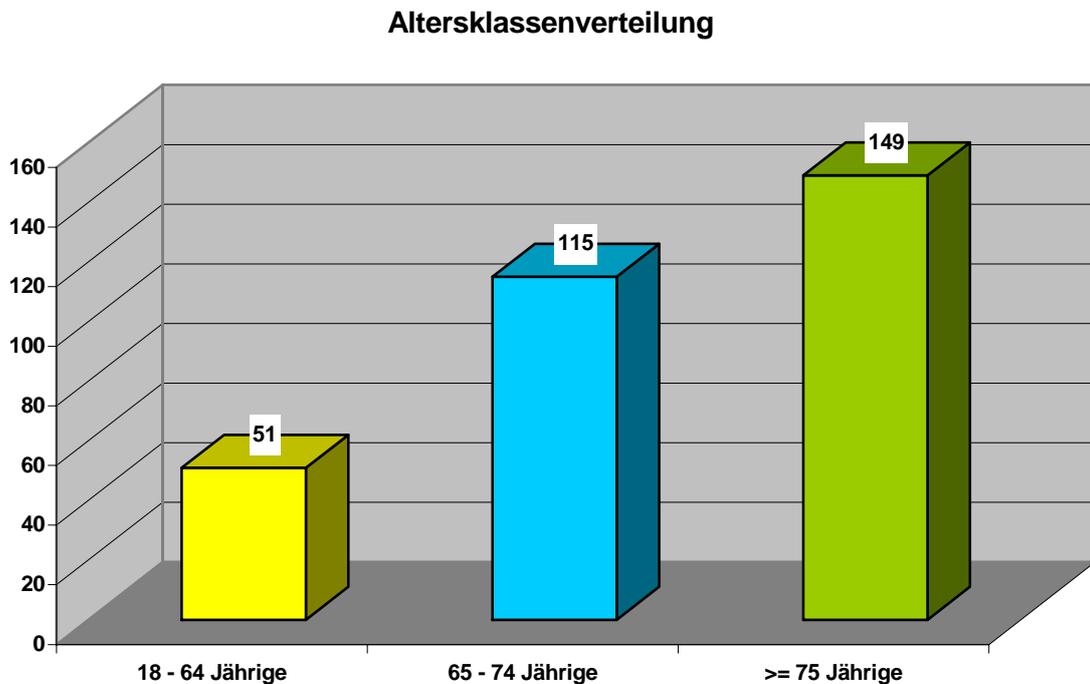


Abb. 30: Altersklassenverteilung innerhalb der drei Kohorten zum Zeitpunkt VA1

(Angabe der Patientenanzahl)

Die Altersklassenverteilung innerhalb der drei Kohorten zeigt, dass in der Klasse der ≥ 75 Jährigen deutlich mehr Patienten mit Vorhofflimmern sind, als in den anderen beiden Altersklassen. Die Prävalenz der Vorhofflimmernpatienten nimmt, wie in der Literatur beschrieben, mit steigendem Alter zu. Betrachtet man die Altersklassen in Bezug auf die einzelnen Kohorten, ergeben sich Unterschiede (Tab. 10). Die Fortbildungsgruppe ist insgesamt etwas jünger.

Der Einflussfaktor Alter hatte bei der statistischen Analyse der Leitlinienkonformität keinen Einfluss.

	CBA-Gruppe (n=97)	Fortbildungsgruppe (n=100)	Kontrollgruppe (n=118)
18 - 64 Jährige	10,3%	17,0%	20,3%
65 - 74 Jährige	39,2%	44,0%	28,0%
≥ 75 Jährige	50,5%	39,0%	51,7%

Tab. 10: Altersklassenverteilung innerhalb der drei Kohorten zum Zeitpunkt der VA1

(Angabe der relativen Häufigkeiten)

Die Klassifikation des Vorhofflimmerns wurde im Fragebogen abgefragt, um einen Überblick über die Verteilung der verschiedenen AFib-Formen zu bekommen.

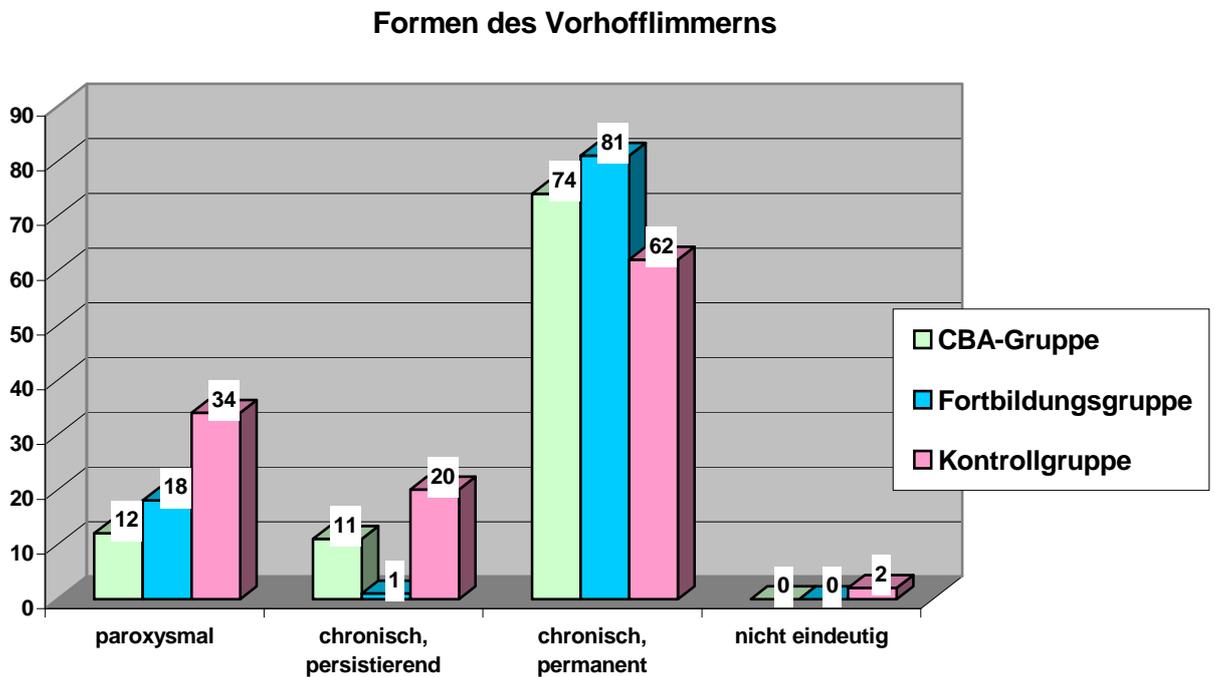


Abb. 31 : Verschiedene Formen des AFib innerhalb der 3 Kohorten zum Zeitpunkt VA1

Abbildung 31 zeigt, dass die meisten Patienten permanentes Vorhofflimmern haben. Betrachtet man die 3 Kohorten gibt es Unterschiede.

Der durchschnittliche Median für die Dauer des Vorhofflimmerns seit der Erstregistrierung betrug für alle drei Kohorten ca. 53 Monate. In 94 Fällen war die genaue Dauer allerdings gar nicht bekannt, was sicherlich auch durch Hausarztwechsel bedingt war.

4.3 Internetfähigkeit, Praxissoftware/-EDV

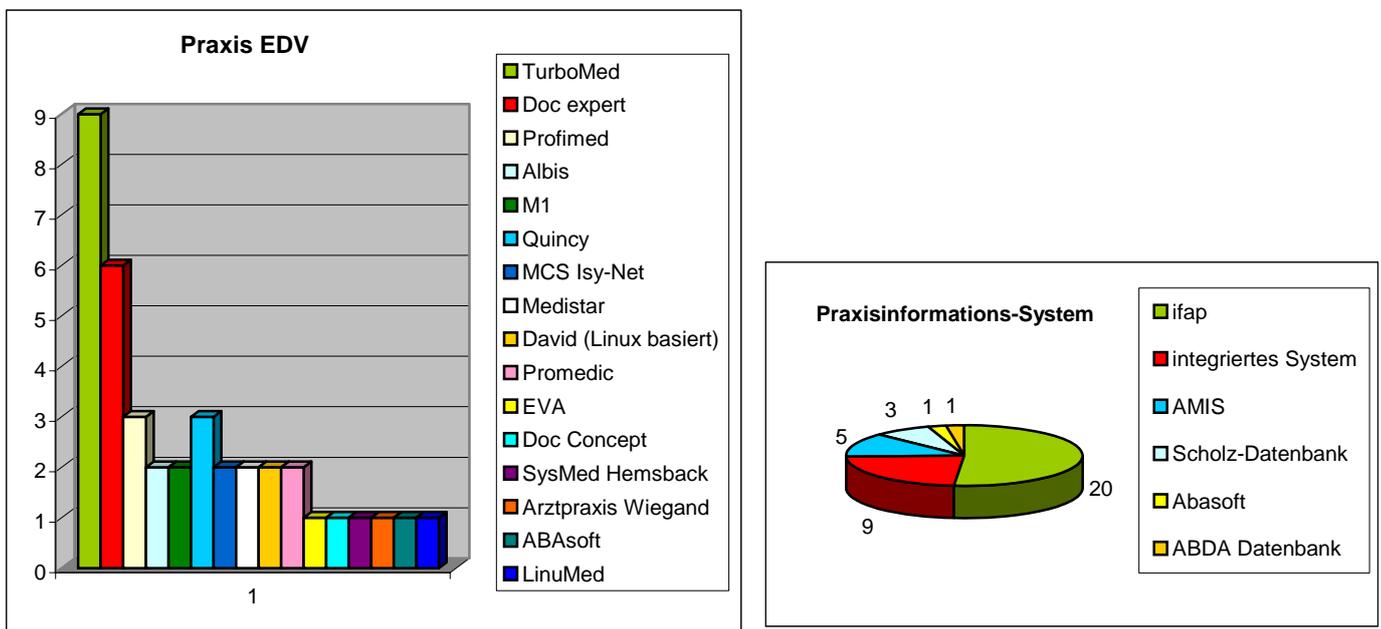
Die Ärzte der Interventionsregion wurden zu ihrer Internetfähigkeit und ihrer Praxissoftware und Praxis-EDV befragt (Kapitel 3.6).

Von den 37 teilnehmenden Ärzten hatten lediglich 43,2 % Internet in ihrer Praxis, wie Tabelle 11 zeigt. Da die Durchführung des Programms zuhause kaum realisierbar gewesen wäre, da die notwendigen Patientendaten hier nicht zur Verfügung gestanden hätten und die Anwendung in diesem Fall praxisfern gewesen wäre, wurde beschlossen, eine CD-basierte Version des CBA's zu entwickeln. Diese kann ohne Internet in den Praxen parallel zum normalen EDV-Programm angewendet werden, das heißt auch direkt zum Zeitpunkt der Konsultation.

	Arztanzahl (n=37)	Prozent
Zuhause	17	45,9%
Praxis	16	43,2%
Kein Internet	3	8,1%
Keine Aussage	1	2,7%

Tab. 11: Internetfähigkeit der Ärzte der Interventionsregion

Die Integration des CBA in das Praxis EDV-System zur vereinfachten Anwendung und die Nutzung des Praxisinformationssystems wurde ebenfalls angedacht. Diese Informationen wurden beim Initiierungsbesuch direkt abgefragt. Die Anzahl der befragten Ärzte betrug 39.



Tab. 12: Praxis EDV und Praxisinformations-System der 39 befragten Arztpraxen der Interventionsregion

Aus den beiden Schaubildern kann man entnehmen, dass es unter den Ärzten der Interventionsregion 16 verschiedene Praxis EDV-Systeme und 6 unterschiedliche Arzneimittelinformations-Systeme gibt. Die aufgezeigte Vielfalt bedingt die Notwendigkeit einer Softwareschnittstelle, um Informationen aus dem EDV-System für den CBA zugänglich zu machen. Solche Schnittstellen werden von Firmen angeboten und entwickelt, jedoch war dies mit den Ressourcen dieses Projekts nicht realisierbar. Deshalb wurde ein CBA entwickelt, der unabhängig von der Praxissoftware bedienbar ist und keine Daten importiert oder exportiert.

4.4 Erfolgskontrolle der Intervention Fortbildung

Die Ergebnisse des Vorher-/Nachher-Test zur Erfolgskontrolle werden im Folgenden dargestellt. 36 der insgesamt 37 Prüfarzte waren bei der Veranstaltung anwesend, ein Arzt wurde persönlich in seiner Praxis nachgeschult. Insgesamt konnten 31 Vorher-/Nachher-Tests (auswertbare Paarungen) ausgewertet werden. Vier Tests konnten nicht ausgewertet werden, da nur jeweils ein Test vorhanden war.

Namenscode Arzt	Durchgang 2 richtige Antwort	Durchgang 1 richtige Antwort	Namenscode Arzt	Durchgang 2 richtige Antwort	Durchgang 1 richtige Antwort
F.F.	8	2	BAX	9	5
	9	6	157	8	3
US	8	4	MXD	3	2
MRMG	4	2	MAUS	8	7
HUZ	10	7	1714	5	3
PAL	10	4	Lotti	9	4
OPA	9	6	AB*	9	2
OO7	6	2	MH	9	6
HoBr	6	4	SH	8	5
12345	7	5	UZI	10	3
F4	3	1	KW	8	4
P3	4	3	A.H.	8	4
STR	9	5	caro5	9	7
ASKO	8	4	IH	5	6
AB	7	4	Q	9	4
			PX	7	3

Tab. 13: Individuelle Veränderungen des Vorher-/Nachher-Tests für den 1. und 2. Durchgang
(31 Tests waren insgesamt auswertbar)

Der Median des 1. Durchgangs betrug 4 richtige Antworten, der des 2. Durchgangs 8. Der statistische Test ergab einen p-Wert von $<0,0001$ womit die Nullhypothese verworfen werden konnte. Gemessen an der Zahl der richtigen Antworten konnte eine deutliche Verbesserung zwischen den beiden Befragungen und damit ein positiver Effekt der Fortbildung festgestellt werden.

4.5 Ausdrücke und Befragung zum computergestützten Behandlungsalgorithmus

18 niedergelassene Ärzte der Intensiven Interventionsregion hatten den CBA für einen Zeitraum von ca. 6 ½ Monate angewendet. Wie oft sie den Algorithmus anwendeten wurde ihnen selbst überlassen. Ob sie den Algorithmus überhaupt anwandten wurde zum einen durch Ausdrücke und zum anderen durch einen zweiseitigen Akzeptanz-Fragebogen überprüft. Der Arzt war dazu angehalten bei jeder Anwendung des Programms einen

Ausdruck anzufertigen und ans Studienzentrum zu schicken. Der zweiseitige Fragebogen beinhaltete Fragen zum Inhalt und zu technischen Aspekten des Algorithmus.

15 der 18 Ärzte schickten Ausdrucke an das Studienzentrum. Insgesamt waren es 112 Ausdrucke also im Durchschnitt ungefähr 7,5 (Range 15-1) Ausdrucke pro Arzt. 17 der 18 Ärzte wurde der Fragebogen (1 ist in Rente gegangen) zugeschickt und 14 sendeten ihn zurück. Einer der Ärzte sendete den Fragebogen aber keine Ausdrucke und einer sendete Ausdrucke aber keinen Fragebogen zurück. Lediglich zwei Ärzte haben nichts zurückgeschickt. Somit hatten von 18 Ärzten 16 den Algorithmus mit Sicherheit verwendet, das sind 88,9 %.

Der Fragebogen, mit dem neben technischen und inhaltlichen Aspekten auch die Akzeptanz und die Notwendigkeit des CBA bei den Ärzten abgefragt wurden, war in zwei Sektionen unterteilt. Die eine beinhaltete Fragen, die andere auszuwählende Alternativaussagen. Die Ergebnisse wurden in den zwei unten stehenden Tabellen zusammengefasst.

1) Für wie viele Patient haben Sie das CBA-Programm verwendet?	1-5 Patienten	6-10 Patienten	> 10 Patienten		
	6	4	4		
2) Wie lange haben Sie im Durchschnitt für die Anwendung pro Patient benötigt?	< 5 min	5-10 min	10-20 min	> 20 min	
	6	6	2	0	
3) Haben Sie das Programm schon mehrfach für den gleichen Patienten verwendet?	Ja	Nein			
	3	11			
4) In welchen Zeitabständen ist es Ihrer Meinung nach sinnvoll, das Programm für den gleichen Patienten anzuwenden?	3-6 Monate	6-12 Monate	> 12 Monate	Mehrfach- anwendung ist nicht sinnvoll	Andere
	4	5	0	4	1*
5) Sind Unterschiede zwischen Ihrer Therapie und dem Therapieverschlagn des CBA-Programmes aufgetreten oder nicht?	Ja	Nein			
	4	10			
6) Falls ja – Haben Sie Ihre Therapie deshalb geändert?	Ja	Ja, teilweise	Nein		
	0	3	1		
7) Haben Sie das CBA-Programm auch dazu verwendet, um einem Patienten Ihre Therapieentscheidung zu erläutern?	Ja	Nein			
	2	12			
8) Traten bei der Bedienung des CBA-Programms technische Probleme auf?	Ja	Nein			
	1**	13			

Tab. 14: Fragen zum computergestützten Behandlungsalgorithmus

(Extra Antworten/ Verbesserungsvorschläge: *wenn sich der Gesundheitszustand ändert, ** ein zweites Fenster um den Algorithmus und den normalen Arbeitsablauf gleichzeitig benutzen zu können wäre wünschenswert (Bemerkung: die letztgenannte Option ist natürlich möglich))

Welche der folgenden Aussagen zum CBA-Programm treffen zu:	Trifft zu	Trifft nicht zu
A1) Das CBA-Programm ist leicht bedienbar.	14	0
A2) Es dauert zu lange bis man zu einer Therapieempfehlung kommt.	3	11
A3) Das CBA-Programm enthält keine Informationen, die mir nicht schon vorher bekannt waren.	5	9
A4) Das CBA-Programm ist eine nützliche Entscheidungsunterstützung bei der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern	14	0
A5) Durch die Verwendung des CBA-Programms habe ich einen Lerneffekt.	12	2
A6) Das Programm ist in seiner jetzigen Form in der Praxis verwendbar.	13	1
A7) Ich halte es für sinnvoll, wenn ähnliche Programme für andere Krankheitsbilder/Leitlinien zur Verfügung stehen würden.	13	1
A8) Ich würde das Programm weiterempfehlen.	13	1

Tab. 15: Aussagen zum computergestützten Behandlungsalgorithmus

Zusammenfassend waren die Rückmeldungen sehr positiv, der Algorithmus ist auf große Akzeptanz gestoßen. Der Algorithmus war einfach zu bedienen, die meisten Ärzte benötigten weniger als 10 Minuten für die Anwendung des Programms, sie hatten einen Lerneffekt, das Programm war in seiner jetzigen Form in der Praxis verwendbar, und die Ärzte wünschten sich ein Programm auch für Leitlinien anderer Krankheitsbilder. Angegebene Verbesserungsvorschläge waren z.B. die Integration von Kollektivbuttons wie „alle nein“, direkte ja-/nein-Buttons, geringere Dateneingabe und die Integration ins Praxis EDV-System.

4.6 Antithrombotische Therapie

Die antithrombotische Therapie wurde zunächst ohne Berücksichtigung der Risikogruppen oder sonstigen Einflussfaktoren, welche für die Beurteilung der Leitlinienkonformität wichtig waren, dargestellt um so einen Überblick zu ermöglichen, welche Therapie wie häufig vorlag.

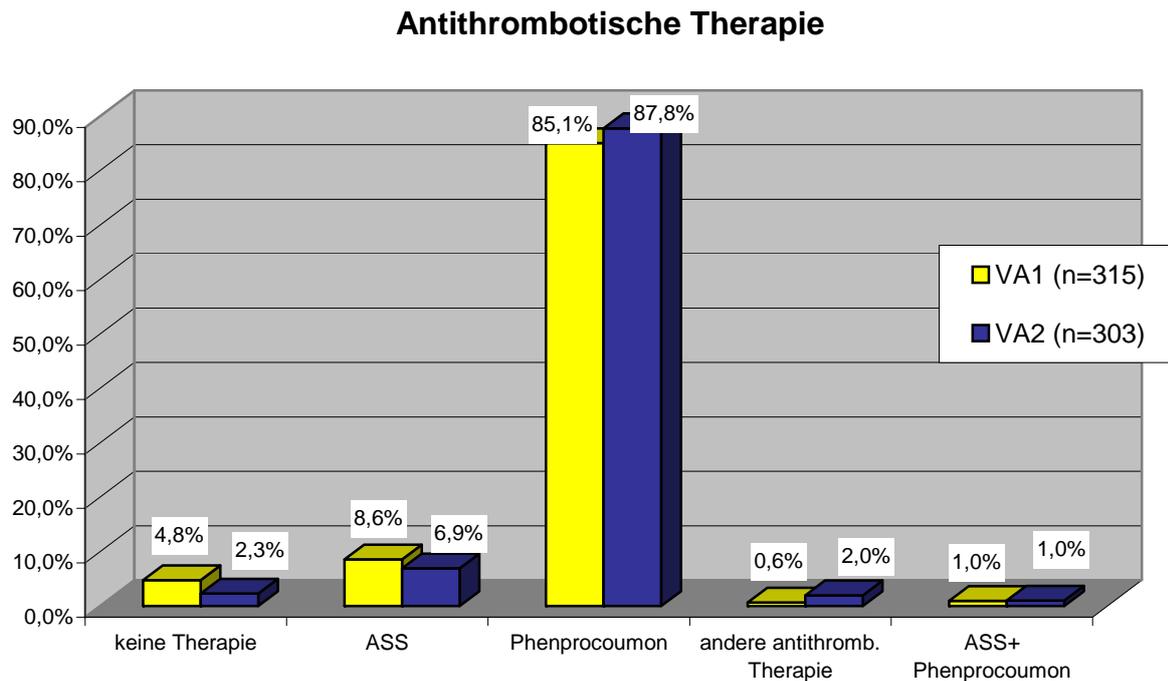


Abb. 32: Antithrombotische Therapie von allen AFib-Patienten

(Angaben der relativen Häufigkeiten in % für VA1 und VA2. Andere Antithrombotische Therapien: Kombinationen aus ASS, Clopidogrel, Phenprocoumon bzw. Clopidogrel allein oder Heparine oder die Kombination Dipyridamol + ASS)

Über 80 % der AFib-Patienten wurden mit Phenprocoumon behandelt (Abb. 33). Lediglich ein geringer Teil erhielt ASS und einige Patienten erhielten gar keine antithrombotische Therapie. Andere antithrombotische Therapien waren z.B. Clopidogrel, ASS + Clopidogrel, Clopidogrel + Phenprocoumon, ASS + Clopidogrel + Phenprocoumon, Dipyridamol + ASS, ASS + Clopidogrel + Enoxaparin, Certoparin. Diese antithrombotischen Therapien, die von der Leitlinie abweichen, wurden bei Prüfung der Leitlinienkonformität noch einmal hinterfragt und die Notwendigkeit beurteilt. Dies galt auch für die Kombination von ASS + Phenprocoumon, die ebenfalls nicht in der AFib-Leitlinie empfohlen wird.

4.6.1 Antithrombotische Therapie unter Berücksichtigung der Risikogruppe

Es sind die Risikogruppen ‚hoch‘ und ‚niedrig/mittel‘ für VA1 und VA2 dargestellt. Die Risikogruppe ‚sehr niedrig‘ ist nicht dargestellt, da hier laut Leitlinie keine antithrombotische Therapie empfohlen wird. Wurde in dieser Gruppe ASS gegeben, wurde das wie oben beschrieben akzeptiert. Die Gabe einer abweichenden Therapie wird bei Gründen für die Nichtleitlinienkonformität aufgeführt.

Die Risikogruppen ‚mittel‘ und ‚niedrig‘ sind im Folgenden zusammengefasst, da für beide der Therapievorschlag ASS 81-325 mg oder Phenprocoumon INR 2,0-3,0 lautet. Unter Berücksichtigung der Risikogruppen sieht die antithrombotische Therapie für die mittlere und niedrige Risikogruppe folgendermaßen aus.

Antithrombotische Therapie in der Risikogruppe niedrig/mittel

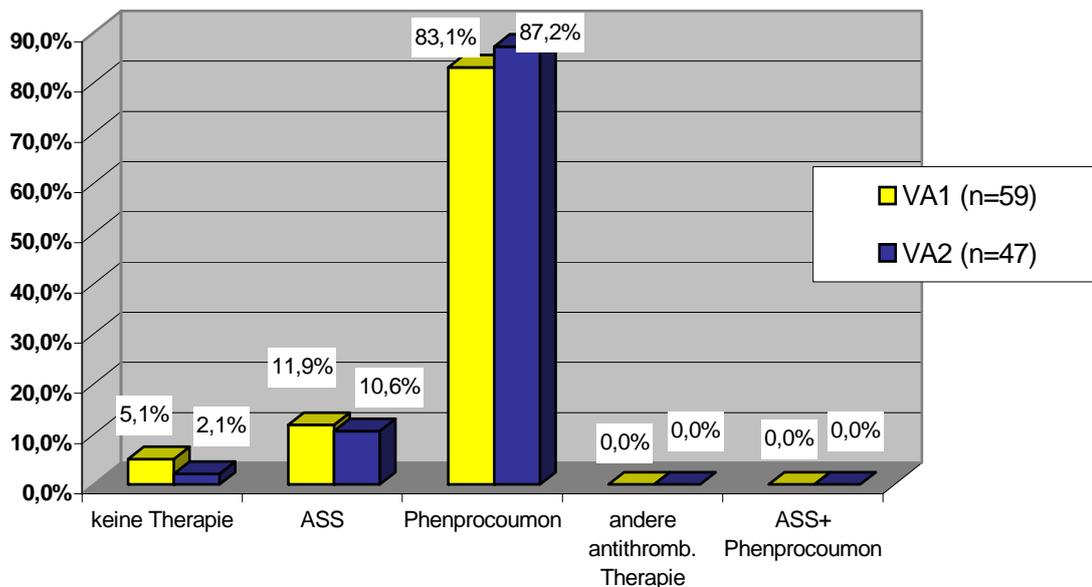


Abb. 33: Antithrombotische Therapie der mittleren und niedrigen Risikogruppe

(Angabe der relativen Häufigkeiten in % für VA1 und VA2, mittlere Risikogruppe VA1 n=48, VA2 n=42, niedrige Risikogruppe VA1 n=11, VA2 n=5))

Man sieht deutlich, dass die meisten Patienten Phenprocoumon bekommen haben und nur ein kleiner Teil ASS. Allerdings gab es auch einige Patienten, die trotz eines entsprechenden Risikos keine Therapie bekommen haben. Dies betraf drei Patienten in VA1 und einen Patienten in VA2, alle 4 hatten keine Kontraindikation gegen ASS oder Phenprocoumon und hätten aufgrund ihres Risikos daher eines von beiden bekommen müssen.

Die antithrombotische Therapie für Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko wird in Abbildung 34 dargestellt.

Antithrombotische Therapie in der hohen Risikogruppe

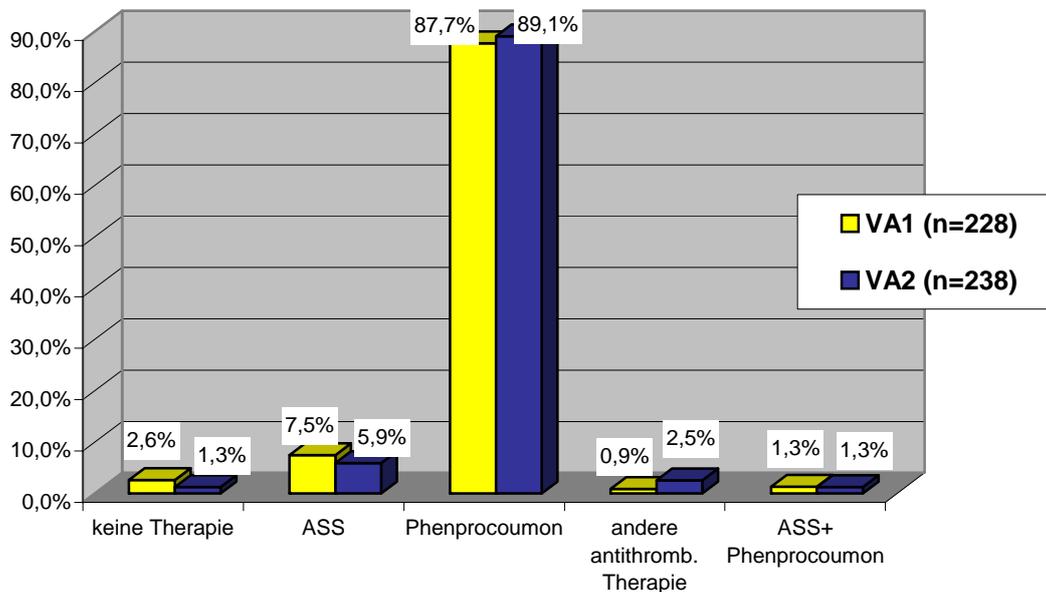


Abb. 34: Antithrombotische Therapie in der hohen Risikogruppe

(Angabe der relativen Häufigkeiten in % für VA1 und VA2, hohe Risikogruppe VA1 n=228, VA2=238)

Die Leitlinienempfehlung für Patienten in der hohen Risikogruppe ist Phenprocoumon mit einem Ziel-INR 2,0-3,0. Die meisten Patienten erhielten diese Therapie, einige Patienten erhielten aber auch ASS und einige wenige keine antithrombotische Therapie.

Keine Therapie bekamen sechs Patienten in VA1 und drei Patienten in VA2. Insgesamt lag viermal eine Kontraindikation vor, so dass die Nichtgabe von Phenprocoumon und alternativ von ASS richtig war. Fünfmal reichte der angegebene Grund für die Nichtgabe von Phenprocoumon nicht aus bzw. es war keiner angegeben. 14 Patienten bekamen in VA2 und 17 Patienten in VA1 ASS anstatt Phenprocoumon. Insgesamt war dies in sechs Fällen durch die angegebenen Kontraindikationen begründet. In insgesamt 24 Fällen war der angegebene Grund nicht ausreichend. In einem Fall hätte der Patient auch kein ASS aufgrund der KI bekommen dürfen.

Bei Fällen, bei denen ASS + Phenprocoumon gegeben wurde, wurde der Grund dafür mit dem Arzt abgeklärt. In allen Fällen war die zusätzliche Gabe von ASS mit dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder einer Stentimplantation begründet [102] und wurde daher vom Studienzentrum akzeptiert.

Fälle, bei denen aufgrund des niedrigen Risikos keine Therapie indiziert war, aber trotzdem Phenprocoumon angewandt wurde, sind bei Gründe für ‚Nichtleitlinienkonformität‘ im einzelnen aufgeführt und erläutert.

4.6.2 Andere antithrombotische Therapie

Was man unter einer anderen antithrombotischen Therapie versteht, ist in Kapitel 4.6 erläutert worden. Es folgt eine Aufstellung aller aufgetretenen Fälle in VA1 und VA2 zur Verdeutlichung der Problematik und der daraus resultierenden Beurteilung für die Leitlinienkonformität:

antithr. Wirkstoffe	Risiko	Versorgungs-analyse	Begründung	Begründung durch Studienzentrum akzeptiert
Clopidogrel, Phenprocoumon	hoch	1	Begründung durch Ärztin, Clopidogrel zusätzlich aufgrund von Hauptstammstenose	ja
Certoparin-Natrium	hoch	1	Heparin-gabe wegen rezidivierender Stürze	nein
ASS, Clopidogrel, Enoxaparin-Natrium	hoch	2	ASS-Gabe in Ordnung aufgrund der schweren pAVK (Stadium IV)	ja
ASS, Clopidogrel, Phenprocoumon	hoch	2	Zusätzlich Gabe von ASS ok aufgrund von KHK (Mykardinfarkt und Stent 04/2008)	ja
ASS, Clopidogrel	hoch	2	erhält ASS und Clopidogrel aufgrund von Stentimplantation 09/2007 müsste aber normalerweise aufgrund des Risikos wieder Marcumar bekommen	nein
Dipyridamol + ASS	hoch	2	erhält kein Marcumar aufgrund von intrakranieller Blutung 2007, erhält nun eine Kombi aus Dipyridamol und ASS	ja
ASS, Clopidogrel	hoch	2	Stadium IV, aKI, Gabe von ASS ok	ja
Clopidogrel	hoch	2	keine antithrombotische Therapie trotz Risikofaktoren; Patient verstarb aufgrund eines Multiorganversagens (kein Zusammenhang mit Therapie/VHF)	nein

Abb. 35: Andere antithrombotische Therapie mit Begründung und Beurteilung

4.6.3 INR-Werte und Abstand der INR-Werte

Die Qualität der antithrombotischen Therapie definiert sich nicht nur über die richtige Indikationsstellung aufgrund der entsprechenden Risikogruppe, sondern auch im Falle der Antikoagulation über die INR-Werte und den Abstand zwischen den INR-Messungen. Die INR-Werte sollten nach Leitlinie im Zielbereich 2,0-3,0 liegen und der Abstand der Messungen sollte 30 Tage nicht übersteigen. Beim Abstand hatte das Studienzentrum den Zeitraum für die AFib-Studie auf 38 Tage erweitert. Mit dieser Erweiterung sollten eventuell auftretende Verlängerungen der Messabstände durch Feiertage, Wochenenden, Ferien etc. berücksichtigt und damit der Alltag besser abgebildet werden. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die Phenprocoumon erhalten haben, unabhängig von ihrer Risikogruppe.

Abstand der INR-Messungen für VA1

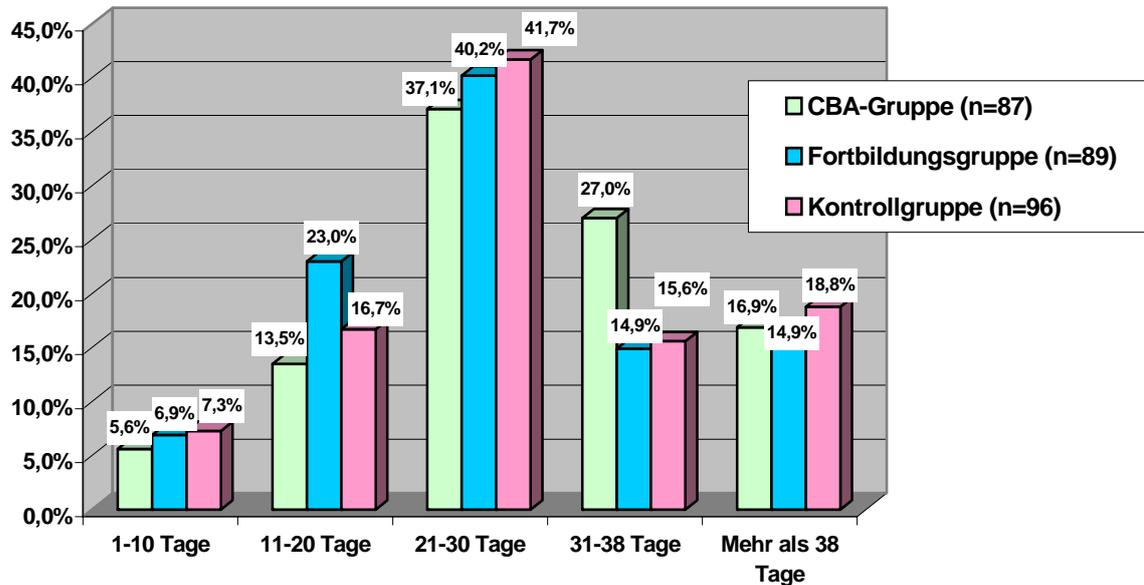


Abb. 36: Abstand der INR-Werte in mehrere Abschnitte unterteilt (Zeitpunkt VA1)

Die Abbildung verdeutlicht, dass die meisten Messungen innerhalb des vorgegebenen Abstandes lagen. Tabelle 16 macht deutlich wie häufig die 38 Tage in VA1 und VA2 überschritten wurden.

	CBA-Gruppe VA1 (n=89) und VA2 (n=88)	Fortbildungsgruppe VA1 (n=87) und VA2 (n=86)	Kontrollgruppe VA1 (n=96) und VA2 (n=96)
<= 38 Tage	83,2% und 77,3%	85,0% und 86,1%	81,3% und 79,2%
> 38 Tage	16,9% und 22,7%	14,9% und 12,8%	18,8% und 20,8%

Tab. 16: INR-Abstände innerhalb/außerhalb der 38 Tage für VA1 und VA2

(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

Es wurden innerhalb der Studie insgesamt vier INR-Werte für jeden Patienten abgefragt, zwei in der 1. Versorgungsanalyse, zwei in der 2. Versorgungsanalyse, also zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten. Tabelle 17 zeigt für VA1 und VA2, wie viele INR-Werte innerhalb des Ziel-INR 2,0-3,0 lagen und wie viele nicht. Zusätzlich gibt es eine Spalte, die angibt, dass einer der beiden angegebenen Werte innerhalb des Ziel-INR liegt. Für die AFib-Studie wurde vorab festgelegt, dass es für die Leitlinienkonformität ausreichend ist, wenn ein Wert innerhalb des Ziel-INR-Bereichs liegt. Die Absolutzahlen beziehen sich dabei auf alle Patienten der niedrigen, mittleren und hohen Risikogruppe, die Phenprocoumon erhalten haben.

	CBA-Gruppe VA1 (n=80) und VA2 (n=83)	Fortbildungsgruppe VA1 (n=81) und VA2 (n=80)	Kontrollgruppe VA1 (n=88) und VA2 (n=90)
beide INR außerhalb	8,8% und 8,4%	17,3% und 7,5%	14,8% und 11,1%
ein INR innerhalb	35% und 39,8%	33,3% und 35,0%	36,4% und 37,8 %
beide INR 2-3	56,3% und 51,8%	49,4% und 57,5%	48,9% und 51,1%

Tab. 17: Angabe der Häufigkeiten der INR-Werte innerhalb des Ziel INR 2,0-3,0 (bzw. ein Wert innerhalb) und außerhalb für die Zeitpunkte VA1 und VA2
(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

Die Tabelle 17 zeigt, dass einige INR-Werte außerhalb des Ziel-INR-Bereichs lagen je nach Kohorte zwischen 7,5 % und 17,3 %. Die meisten Werte lagen aber innerhalb des Zielbereichs 2,0-3,0.

4.7 Risikofaktoren

Alle Risikofaktoren werden für die 1. Versorgungsanalyse in allen drei Kohorten dargestellt. Die Darstellung soll einen Überblick über die Häufigkeit der Risikofaktoren für die AFib-Population geben.

4.7.1 Niedrige Risikofaktoren

Die niedrigen Risikofaktoren sind nach der ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie [48]:

- Alter zwischen 65-74 Jahren
- Koronare Herzkrankheit
- weibliches Geschlecht
- Hyperthyreose

Diese Risikofaktoren waren in der AFib-Studienpopulation für die 1. Versorgungsanalyse folgendermaßen verteilt:

Niedrige Risikofaktoren VA1

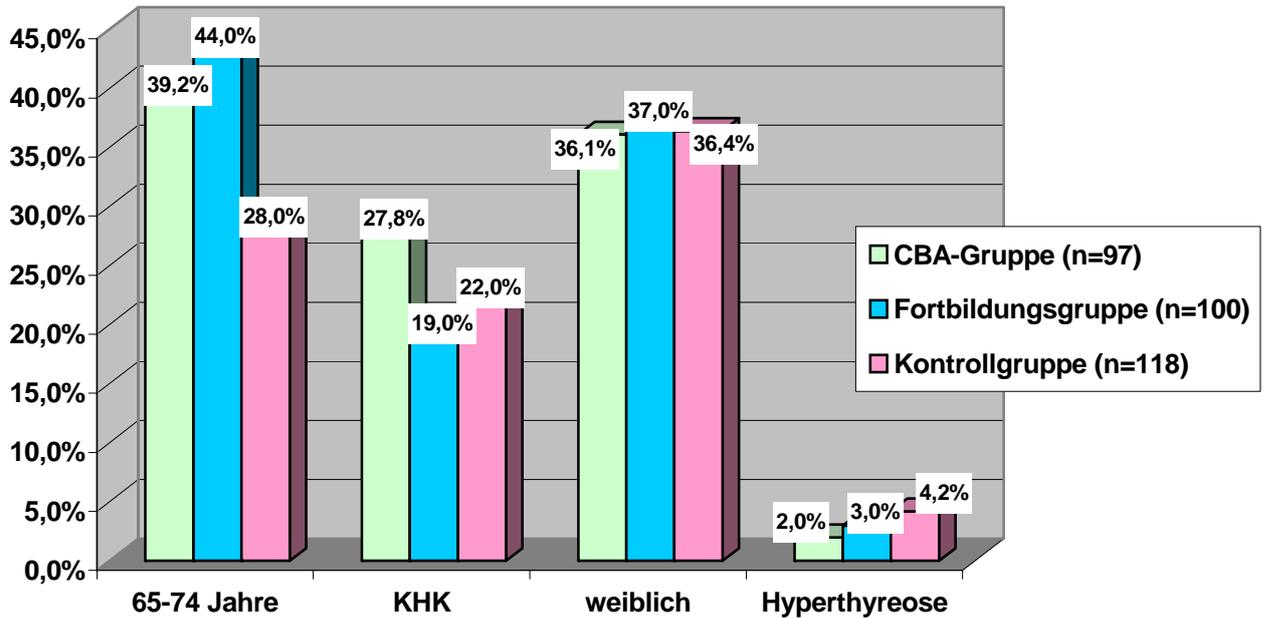


Abb. 37: Verteilung der niedrigen Risikofaktoren innerhalb der 3 Kohorten für VA1
(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

Bei dem Risikofaktor Koronare Herzkrankheit wurde zusätzlich abgefragt, ob ein Myokardinfarkt, Zustand nach Bypass-Operation oder Zustand nach perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) bzw. Stentimplantation vorliegt. Die folgende Tabelle zeigt, mit welchen Häufigkeiten diese Merkmale vorlagen:

	CBA-Gruppe (n=97)	Fortbildungsgruppe (n=100)	Kontrollgruppe (n=118)	Gesamt VA1 (n=315)
Myokardinfarkt	10,3%	9,0%	9,3%	9,5%
Z.n. Bypass-OP	5,2%	7,0%	5,1%	5,7%
Z.n. PTCA/Stent	12,4%	8,0%	8,5%	9,5%

Tab. 18 :Klinisch manifeste Ereignisse der Koronaren Herzkrankheit, Zeitpunkt VA1
(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

Zwischen VA1 und VA2 sind insgesamt drei Myokardinfarkte, eine Bypass-OP und sechs PTCA's/Stent's aufgetreten.

4.7.2 Mittlere Risikofaktoren

Die mittleren Risikofaktoren sind nach der ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie [48]:

- Alter \geq 75 Jahre
- Hypertonie

- Herzinsuffizienz
- Herzschwäche (Ausmaß der Globalfunktion $\leq 35\%$ (GF))
- Diabetes Mellitus

Hypertonie wurde auch dann als Risikofaktor gezählt, wenn die Hypertonie anamnestisch bekannt war.

Bei dem Risikofaktor Herzinsuffizienz wurde die Einstufung nach NYHA-Klasse abgefragt:

Funktionelle Klassifizierung der chronischen Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA)

- I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrig.

Abb. 38: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz [12]

Als Risikofaktor wurde gezählt, wenn NYHA II oder höher angegeben war, da ab diesem Stadium die Diagnose als gesichert angenommen wurde (Festlegung durch das Studienzentrum). Bei Fällen, bei denen in VA1 NYHA II oder höher angekreuzt wurde, in VA2 aber NYHA I, wurde Herzinsuffizienz trotzdem als Risikofaktor gewertet (in fast allen Fällen erfolgte Rücksprache mit den Ärzten).

Das Ausmaß der Globalfunktion wurde als Risikofaktor gewertet, wenn sie $\leq 35\%$ war.

Bei Diabetes mellitus wurde abgefragt, ob dieser Risikofaktor besteht. Zusätzlich wurde die Therapieform (diätpflichtig, tablettenpflichtig, insulinpflichtig) abgefragt, welche aber keinen Einfluss auf die Wertung als Risikofaktor hatte.

Die mittleren Risikofaktoren waren in der AFib-Population für die 1. Versorgungsanalyse folgendermaßen verteilt:

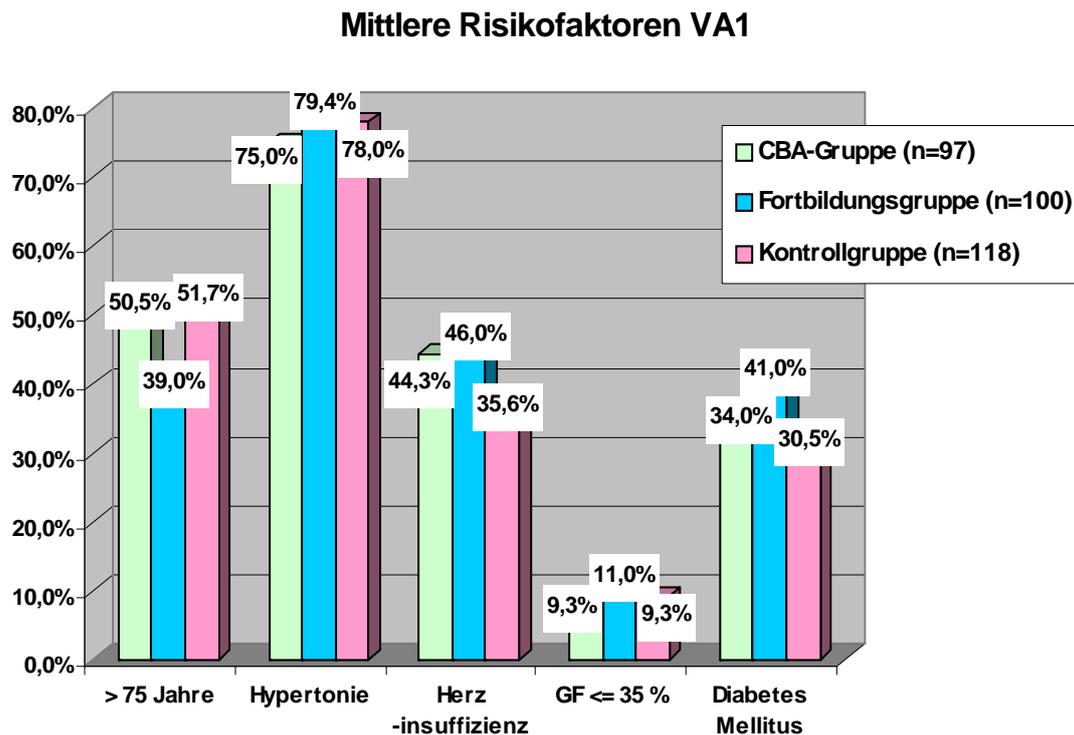


Abb. 39: Verteilung der mittleren Risikofaktoren innerhalb der 3 Kohorten zum Zeitpunkt VA1

(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

Die Therapieformen für Patienten, die Diabetes mellitus haben, werden in untenstehender Tabelle für die 3 Kohorten und insgesamt angegeben.

	CBA-Gruppe (n=33)	Fortbildungsgruppe (n=41)	Kontrollgruppe (n=36)	Gesamt VA1 (n=110)
diätpflichtig	27,3%	43,9%	27,8%	33,6%
tablettenpflichtig	31,7%	42,4%	47,2%	40,0%
insulinpflichtig	24,4%	30,3%	25,0%	26,4%

Tab. 19: Therapieformen der Diabetes mellitus Patienten innerhalb der AFib-Studie (Zeitpunkt VA1)

(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

Die Globalfunktion war in 17,1 % der Fälle unbekannt, in 3,8 % der Fälle wurde gar keine Angabe dazu gemacht und in 69,2 % war sie > 35 %.

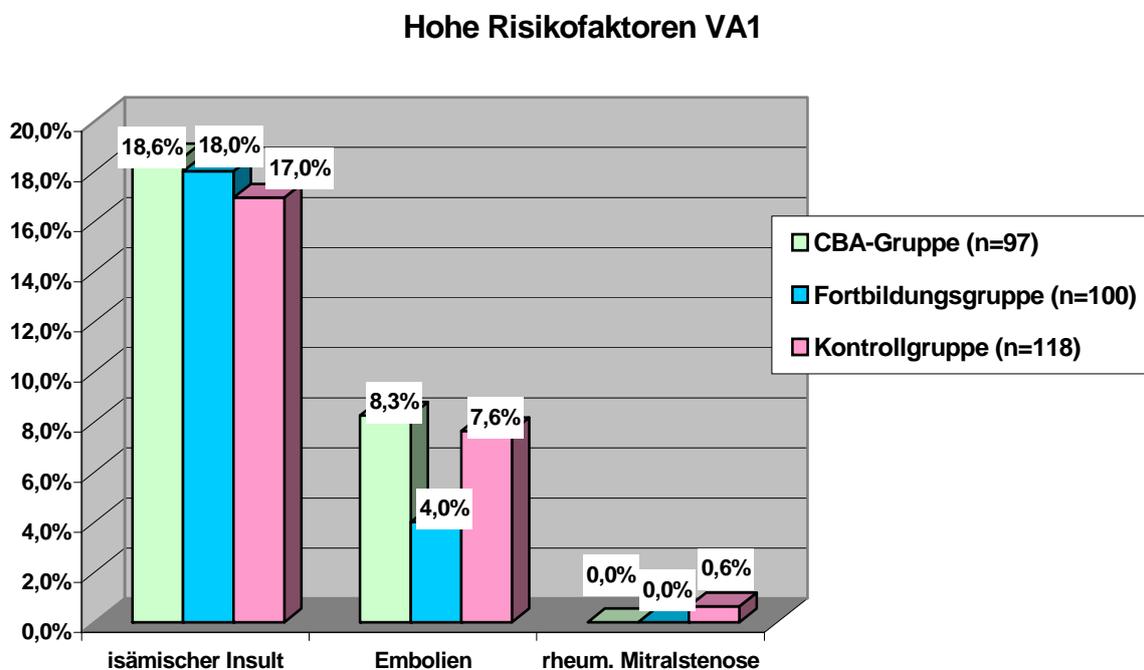
4.7.3 Hohe Risikofaktoren

Die hohen Risikofaktoren sind nach der ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie [48]:

- Schlaganfall, transitorische isämische Attacke (TIA)
- Systemische Embolien in der Vorgeschichte
- Rheumatische Mitralklappenstenose
- Künstliche Herzklappe

Bei den ischämischen Ereignissen wurde zusätzlich zur Ermittlung des Risikofaktors noch der Schweregrad (Schlaganfall, TIA, PRIND) abgefragt. Die künstliche Herzklappe war ein Ausschlusskriterium, weil sie in der Regel unabhängig von Vorhofflimmern eine Indikation zur Antikoagulation, teilweise sogar mit höherem Ziel-INR, darstellt. Dieses Merkmal wurde hauptsächlich nochmals abgefragt, um Fälle die zwischen VA1 und VA2 aufgetreten sind (d.h. zwischenzeitlich eine Klappen-Operation erhalten haben), zu detektieren. In der 1. Versorgungsanalyse trat kein Fall mit künstlicher Herzklappe auf, in der 2. einer, dieser Patient wurde ausgeschlossen. Dieser Risikofaktor ist nicht in Abbildung 40 aufgeführt.

Die hohen Risikofaktoren waren in der AFib-Population für die 1. Versorgungsanalyse folgendermaßen verteilt:



*Abb. 40: Verteilung der hohen Risikofaktoren innerhalb der drei Kohorten zum Zeitpunkt VA1
(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)*

Zwischen der 1. und 2. Versorgungsanalyse traten zwei ischämische Schlaganfälle auf. Beide Patienten waren Hochrisikopatienten der Kontrollgruppe und haben als Therapie Phenprocoumon erhalten. Die angegebenen INR-Werte (Range 2,5-3,4) und der Abstand der Messungen war in den geforderten Bereichen, es erfolgte keine zusätzliche antithrombotische Therapie.

Die Häufigkeiten der gesamten Risikofaktoren, die über 10 % waren, werden in Abbildung 41 wiedergegeben.

Häufigkeiten der Risikofaktoren VA1

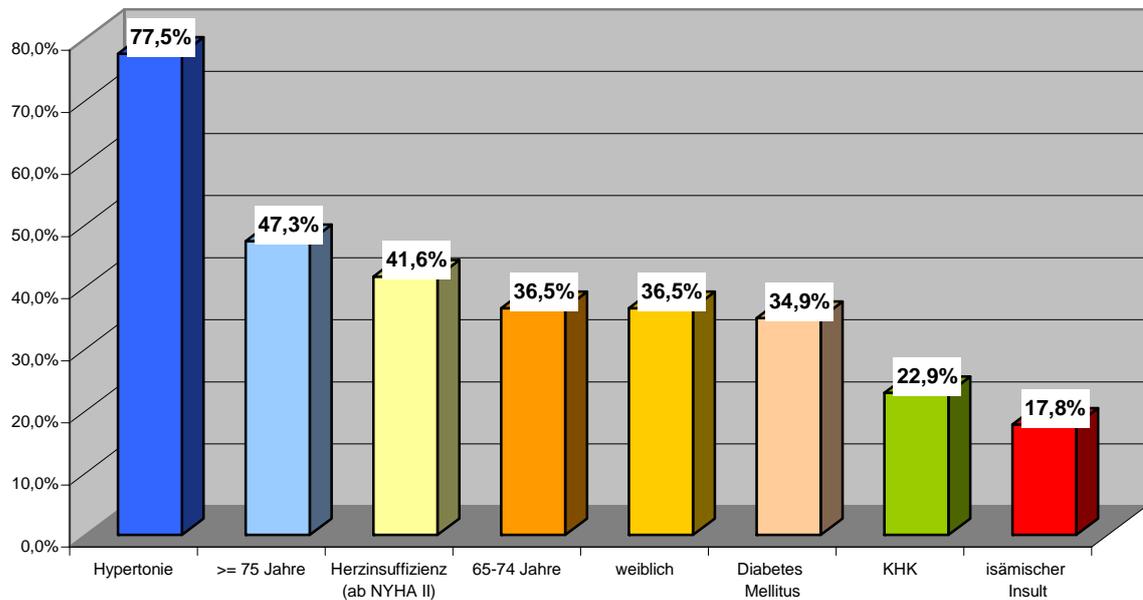


Abb. 41: Häufigkeiten der Risikofaktoren für die Gesamtpopulation (n=315) in VA1

(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

4.7.4 Vergleich der Risikofaktoren zwischen VA1 und VA2

	Gesamt VA1 (n=315)	Gesamt VA2 (n=303)
65-74 Jahre	36,5%	36,3%
KHK	22,9%	28,4%
weiblich	36,5%	37,0%
Hyperthyreose	3,2%	3,3%
> 75 Jahre	47,3%	50,8%
Hypertonie	77,5%	82,8%
Herzinsuffizienz	41,6%	48,2%
GF <= 35 %	9,8%	10,9%
Diabetes Mellitus	34,9%	38,9%
isämischer Insult	17,8%	17,8%
Embolien	6,7%	7,9%
rheum. Mitralstenose	0,6%	0,7%

Tab. 20: Vergleich der Risikofaktoren zwischen VA1 und VA2

(Angabe der relativen Häufigkeiten in %, keine Häufigkeitsangabe des Risikofaktors künstl. Herzklappe, da dies ein Ausschlusskriterium war)

Dieser Vergleich zeigt, dass die einzelnen Risikofaktoren über die Zeit tendenziell zunehmen.

4.8 Einteilung in Risikogruppen

Die untenstehende Tabelle gibt einen Überblick, wie die Patienten je nach vorhandenen Risikofaktoren einer bestimmten Risikogruppe zugeteilt wurden und dementsprechend der Therapieverschlagn lautete:

Empfehlungen der ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2006 zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern <small>(Fuster et al.: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. JACC 2006; 48: e149-246)</small>				
Schlaganfallrisiko-Kategorie	Sehr niedrig (lone AFib)	Niedrig	Mittel	Hoch
Definition des Risikos		Einer oder mehrere dieser Risikofaktoren:	Einer dieser Risikofaktoren:	Mehr als ein mittlerer Risikofaktor oder ein Hochrisikofaktor:
Risikofaktoren für Thromboembolien	Patienten ohne Risikofaktoren unter 65 Jahre * ²	<ul style="list-style-type: none"> • Alter 65-74 Jahre • KHK • Weibliches Geschlecht • Hyperthyreose 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 75 Jahre • Hypertonie • Herzinsuffizienz • Herzschwäche (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$) • Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Schlaganfall • Embolien in der Vorgeschichte • Rheumatische Mitralklappenstenose • Künstliche Herzklappe *¹
Therapieverschlagn	Eine Indikation zur antithrombotischen Behandlung besteht derzeit nicht (ACC/AHA/ESC 2006, S. e179) bzw. bei Patienten ohne Risikofaktoren ASS 81-325 mg/d (ACC/AHA/ESC 2006, S. e183, TABLE 13)	ASS 81-325 mg * ³ oder Vitamin K-Antagonist INR 2.0-3.0	ASS 81-325 mg oder Vitamin K-Antagonist INR 2.0-3.0	Vitamin K-Antagonist INR 2.0-3.0

*¹ Zusätzlicher Antikoagulationsgrund, INR-Zielbereich ist abhängig von der Art der Herzklappe

*² Studiendaten zu dieser Patientengruppe liegen für Patienten unter 60 Jahren vor. Die Erweiterung auf 65 wurde so festgelegt, um auch für diese Altersgruppe eine Empfehlung geben zu können (siehe auch „Herzrhythmusstörungen heute“, Deutsche Herzstiftung 2006)

*³ Bemerkung: ASS wird bei Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko als Alternative zu Phenprocoumon empfohlen

Tab. 21: Übersicht über die Einteilung in Risikogruppe und die entsprechenden Therapieempfehlungen nach den ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie 2006 [48]

17 Patienten in VA1 und 24 in VA2 konnten keiner Risikogruppe zugeteilt werden, da ihre Globalfunktion nicht bekannt war und dieser Faktor in bestimmten Fällen für eine eindeutige Zuteilung notwendig ist. Diese Patienten sind unter der Gruppe „nicht ermittelbar“ zusammengefasst. In den untenstehenden Abbildungen ist die Einteilung in den Risikogruppen für VA1 und VA2 für alle 3 Kohorten dargestellt, dies ermöglicht ebenfalls den Vergleich zwischen VA1 und VA2. Die Tendenz für VA2 ist eine Erhöhung des Risikos, die sich bereits bei den Risikofaktoren abgezeichnet hat. Die Gesamtanzahl der Patienten für VA2 betrug ebenfalls 315, alle dropouts gingen in die Gruppe „Risiko nicht ermittelbar“ ein.

Thromboembolisches Risiko VA1

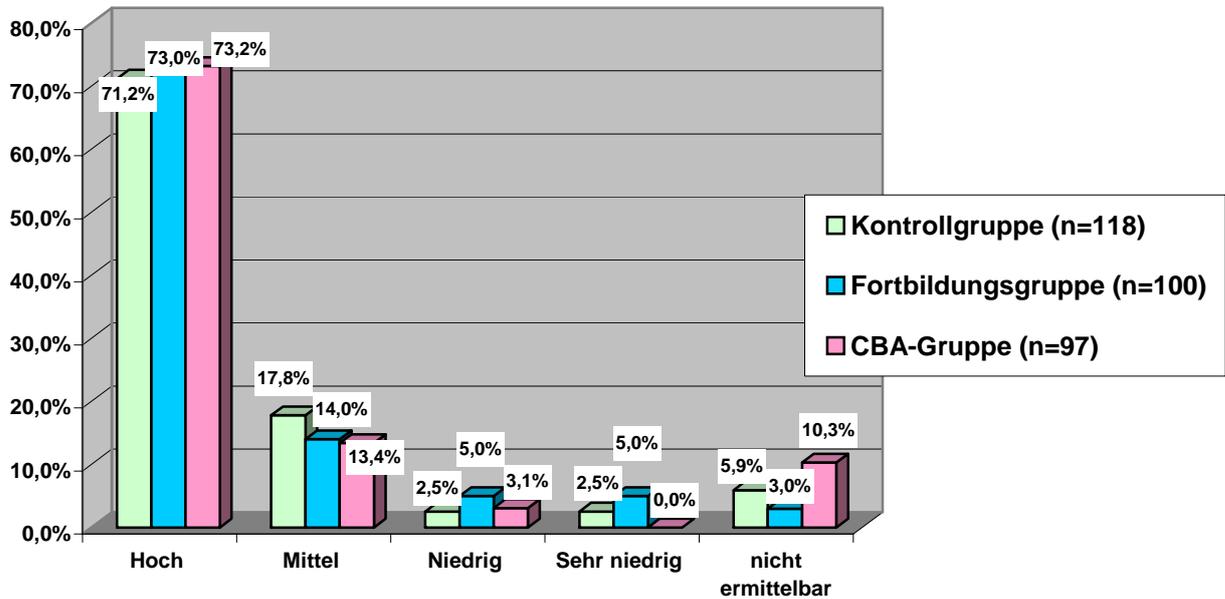


Abb. 42: Einteilung des thromboembolischen Risikos für alle 3 Kohorten zum Zeitpunkt VA1 (n=315)
(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

Thromboembolisches Risiko VA2

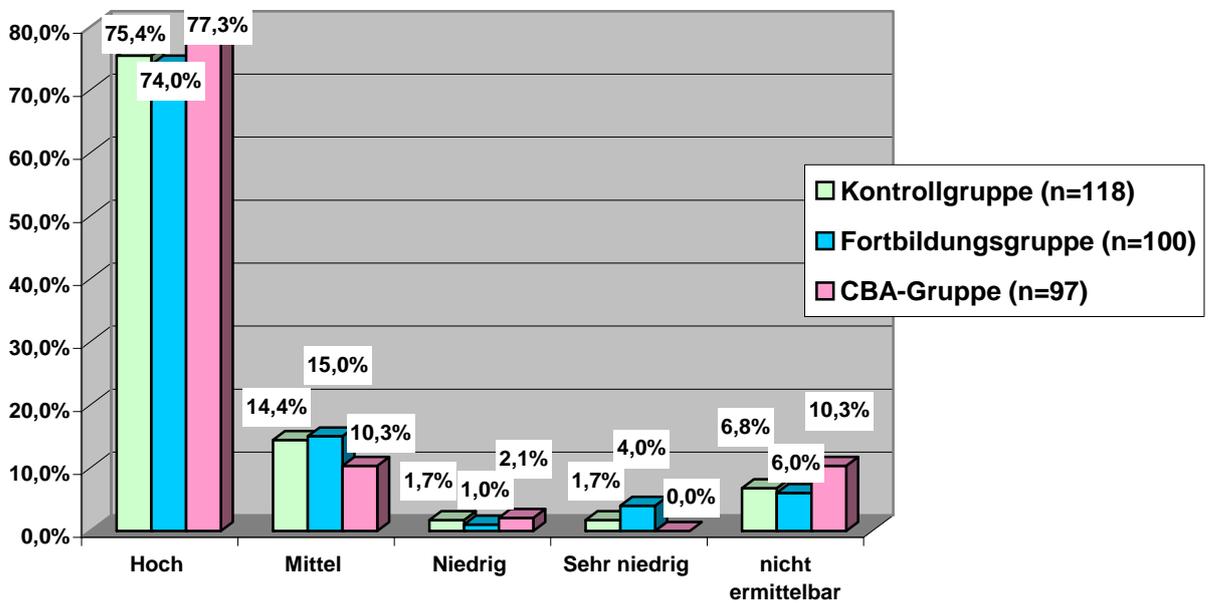


Abb. 43: Einteilung des thromboembolischen Risikos für alle drei Kohorten zum Zeitpunkt VA2 (n=303)
(Angabe der relativen Häufigkeiten in %)

4.9 Kontraindikationen (KI)

Alle Kontraindikationen, die für die Auswertung relevant waren sind in Abbildung 24 aufgeführt. Relative Kontraindikationen wurden nicht beachtet. Aus dieser Tabelle wird ebenfalls ersichtlich, welche KI individuell beurteilt wurden und wie das Vorgehen dabei war. Insgesamt wurden in VA1 36 KI individuell beurteilt, wovon acht als absolute KI gewertet wurden und in VA2 wurden 38 KI individuell beurteilt, wovon sechs als absolute KI gewertet wurden.

Im Folgenden werden alle Kontraindikationen aufgelistet, die nach individueller Beurteilung tatsächlich als Kontraindikationen gewertet wurden. Doppelnennungen waren möglich, weshalb die Anzahl der Patienten, die Kontraindikationen in der jeweiligen Versorgungsanalyse hatten, geringer als die Anzahl der Kontraindikationen war. In der 1. Versorgungsanalyse hatten zwei Patienten eine KI gegen ASS und 10 gegen Phenprocoumon. In der 2. Versorgungsanalyse hatte kein Patient eine KI gegen ASS und 12 Patienten hatten eine KI gegen Phenprocoumon.

Wirkstoff	Kontraindikation	VA 1 (n=10)	VA 2 (n=12)
Phenprocoumon	behandlungsrefraktäre Hypertonie (>200/105)	0	1
	Fortgeschrittene diabetische Retinopathie mit Gefäßproliferation	3	5
	dissezierendes Aortenaneurysma	0	3
	Fortgeschrittene Arteriosklerose	4	2
	sonstige Gefäßanomalien	1	1
	schwere Niereninsuffizienz	0	2
	Leberparenchymerkrankung	2	0
	obere oder untere gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate	1	0
Wirkstoff	Kontraindikation	VA 1 (n=2)	VA 2 (n=0)
ASS	florides gastrointestinales Ulcera	2	0

Tab. 22: Auflistung der Anzahl Kontraindikationen nach individueller Beurteilung

(Alle KI, die nicht aufgeführt sind, sind auch nicht aufgetreten. Mehrfachnennungen waren möglich)

4.10 Leitlinienkonformität (Hauptzielparameter)

Der Anteil der Leitlinienkonformität lag in allen drei Gruppen bei der 1. Versorgungsanalyse über den vermuteten 50 % aber deutlich unter 80 %. Das Abbruchkriterium (siehe Kapitel 3.10)

war damit nicht erfüllt, und die Studie konnte fortgesetzt und damit die Intervention durchgeführt werden.

Tabelle 23 zeigt die vier Ausprägungen der zwischen den beiden Versorgungsanalysen gekreuzten Verteilungen für die drei Kohorten mit den Anteilen und 95 %-Konfidenzintervallen. Gekreuzt bedeutet in diesem Fall, dass ein Patient z.B. in VA1 und VA2 leitlinienkonform war (Ja – Ja) oder in VA1 nicht leitlinienkonform war aber in VA2 (Nein – Ja) usw. .

Leitlinien-konformität VA1	Leitlinien-konformität VA2	CBA-Gruppe % (95%-KI) Anteil	Fortbildungsgruppe % (95%-KI) Anteil	Kontrollgruppe % (95%-KI) Anteil
Ja	Ja	53,6 (43,2-63,8) 52/97	56,0 (45,7-65,9) 56/100	43,2 (34,1-52,7) 51/118
Nein	Ja	10,3 (5,1-18,1) 10/97	16,0 (9,4-24,7) 16/100	15,3 (9,3-23,0) 18/118
Ja	Nein	15,5 (8,9-24,2) 15/97	9,0 (4,2-16,4) 9/100	18,6 (12,1-26,9) 22/118
Nein	Nein	20,6 (13,1-30,0) 20/97	19,0 (11,8-28,1) 19/100	22,9 (15,7-31,5) 27/118

Tab. 23: Shifftabelle für die Leitlinienkonformität von VA1 nach VA2 für alle drei Kohorten

(Darstellung der rel. Häufigkeit in %, das 95%-Konfidenzintervall und der Anteil an der Grundgesamtheit der Kohorten)

Im Folgenden ist die Leitlinienkonformität für die Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppen dargestellt. Hier kann man den Effekt der Intervention ablesen. Die Leitlinienkonformität wird außerdem für die Intensive Interventionsgruppe gegenüber der Konventionellen Interventionsgruppe dargestellt. Hier soll gezeigt werden, ob der Algorithmus im Hinblick auf die Leitlinienkonformität eine Erhöhung des Anteils leitliniengerecht behandelter Patienten erbracht hat. Die Ergebnisse sind für die ITT-Population dargestellt. Alle zwölf ausgeschiedenen Patienten wurden in VA2 als nicht leitlinienkonform bewertet.

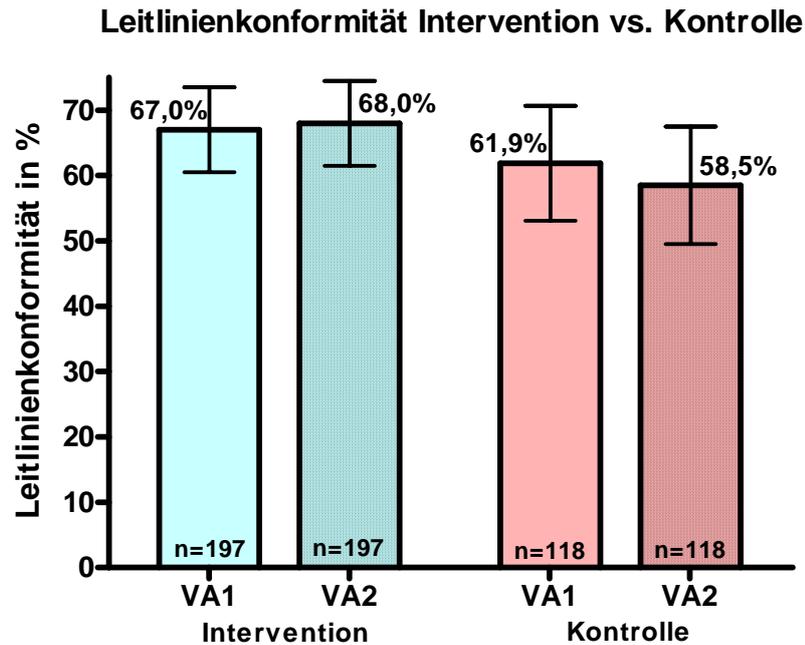


Abb. 44: Anteil der leitlinienkonform behandelten AFib-Patienten der gesamten Interventions- vs. Kontrollgruppe für VA1 und VA2

(Angabe der relativen Häufigkeiten in %, die Balken stellen die 95% Konfidenzintervalle dar)

Bei der Kontrollgruppe ist eine leichte, nicht signifikante Abnahme des Anteils leitlinienkonform behandelter Patienten zu verzeichnen, das heißt in der 2. Versorgungsanalyse wurden weniger Patienten leitlinienkonform behandelt als in der 1. Versorgungsanalyse. In der Interventionsgruppe ist eine leichte, nicht signifikante Zunahme des Anteils der leitlinienkonform behandelten Patienten zu erkennen.

Die Interventionsgruppe wird in Abbildung 45 differenziert betrachtet.

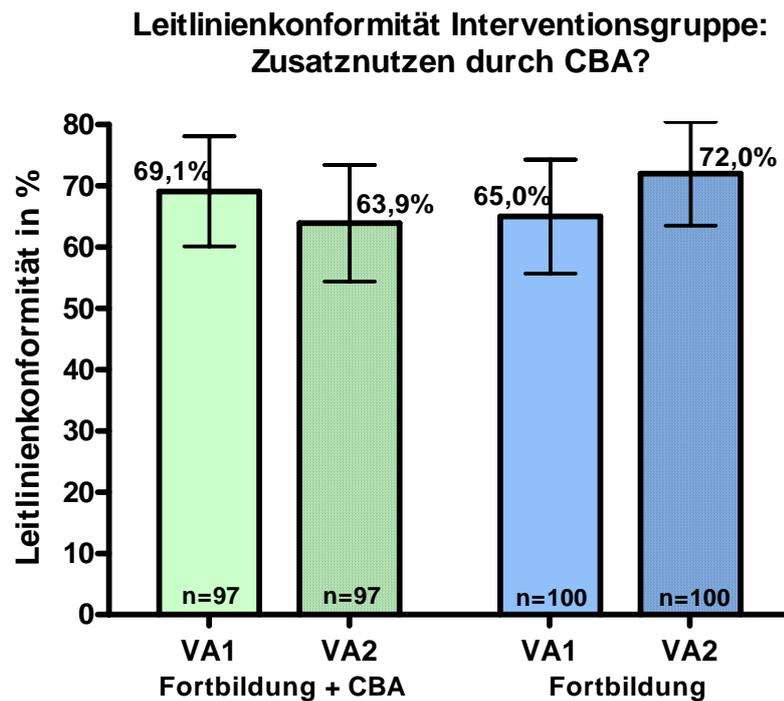


Abb. 45: Anteil der leitlinienkonform behandelten AFib-Patienten der gesamten CBA- vs. Fortbildungsgruppe für VA1 und VA2
(Angabe der relativen Häufigkeiten in %, die Balken stellen die 95% Konfidenzintervalle dar)

In der Intensiven Interventionsgruppe (Fortbildung + CBA) wurden in VA2, also nach der Intervention, über 5 % weniger Patienten nach den Leitlinien behandelt. In der Konventionellen Interventionsgruppe (Fortbildung) wurden in VA2 7 % mehr Patienten nach den Leitlinien behandelt.

Nach der Intervention konnte also nur in der Fortbildungsgruppe eine Steigerung des Anteils der Leitlinienkonformität beobachtet werden. Weder dieser Anstieg, der deutlich kleiner als die vorab als relevant definierte Veränderung war, noch die beobachteten Häufigkeiten in allen anderen Kohorten und auch die Vergleiche der Häufigkeiten zwischen den Kohorten ergaben statistisch signifikante Unterschiede.

In einem multivariaten GEE-Modell, welches die Schritte 1-3 des hierarchischen Plans geordneter Hypothesen zusammenfasst, wurde nun getestet, ob die Nullhypothese gleicher Anteile der 2. Versorgungsanalyse in den drei Studienkohorten verworfen werden konnte, wobei alle Kovariablen beachtet wurden.

Einflussfaktor *	Multivariate Analyse (n=315)		
	Odds ratio	95%-KI	p-Wert
Studiengruppe – F+CBA - F (Referenz: Gruppe K)	0,978 1,684	0,460 – 2,083 0,841 - 3,372	0,955 0,141 0,269*
Leitlinienkonformität bei VA1	4,887	2,797 – 8,541	<0,0001
Stadttyp - Land	3,553	1,356 – 9,312	0,001
- Kleinstadt	1,597	0,780 – 3,269	0,201
- Mittelstadt (Referenz: Großstadt)	1,443	0,679 – 3,068	0,341 0,213*
Austauschbare Korrelation: 0.073 * p-Wert der Typ-3-GEE-Analyse für die Score-Statistik des Gesamtfaktors			

Tab. 24: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Leitlinienkonformität bei der 2. Versorgungsanalyse für die ITT

Bei einem p-Wert von 0,269 des Faktors Studiengruppe konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden und damit ein Einfluss der Intervention auf die Leitlinienkonformität nicht nachgewiesen werden. Als signifikante Einflussgrößen (Kovariablen) auf die Leitlinienkonformität bei VA2 wurden die Leitlinienkonformität bei VA1 sowie der Standort der Praxis auf dem Land (positiv) identifiziert. Alle anderen möglichen Kovariablen, insbesondere die Zugehörigkeit zu einer der Risikogruppen, hatten keinen Einfluss. Fasst man beide Interventionsgruppen zusammen, so ergab sich eine OR (Odds ratio) von 1,298 (95%-KI: 0,691-2,438) für den Interventionsfaktor. Gemäß Auswertungsplan erfolgte nach Ablehnung der Nullhypothese eines generellen Interventionseinflusses keine weitere statistische Analyse im confirmatorischen Sinn.

Das Ergebnis wurde auch in der Per-Protokoll-Population (n=303) bestätigt.

Einflussfaktor *	Multivariate Analyse (n=303)		
	Odds ratio	95%-KI	p-Wert
Studiengruppe – F+CBA - F (Referenz: Gruppe K)	1,050 1,747	0,474 – 2,325 0,875 - 3,486	0,905 0,114 0,264*
Leitlinienkonformität bei VA1	5,414	2,971 – 9,865	<0,0001
Stadttyp - Land - Kleinstadt - Mittelstadt (Referenz: Großstadt)	4,129 1,320 1,314	1,670 – 10,210 0,655 – 2,658 0,609 – 2,834	0,002 0,437 0,486 0,302*
Austauschbare Korrelation: 0.072 * p-Wert der Typ-3-GEE- Analyse für die Score-Statistik des Gesamtfaktors			

Tab. 25: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Leitlinienkonformität bei der 2. Versorgungsanalyse für die PP-Population

Betrachtete man lediglich die Patientenkohorte (n=238) mit hohem Risiko, so deutete eine explorative Analyse einen höheren Interventionseffekt in dieser Gruppe an. In der Fortbildungsgruppe stieg der Anteil der leitlinienkonform behandelten Patienten von 68,9 % auf 75,7 % und in der CBA-Gruppe von 70,7 % auf 72,0 % während sich in der Kontrollgruppe der Anteil von 60,7 % auf 57,3 % verschlechterte. Hier war der Praxisstandort keine Einflussvariable.

Einflussfaktor *	Multivariate Analyse (n=238)		
	Odds ratio	95%-KI	p-Wert
Studiengruppe – F+CBA - F (Referenz: Gruppe K)	1,708 2,371	0,705 – 4,135 1,061 – 5,300	0,235 0,035 0,121*
Leitlinienkonformität bei VA1	4,830	2,511 – 9,289	<0,0001
Austauschbare Korrelation: 0.104 * p-Wert der Typ-3-GEE- Analyse für die Score-Statistik des Gesamtfaktors			

Tab. 26: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Leitlinienkonformität bei der 2. Versorgungsanalyse für Hochrisikopatienten

4.10.1 Korrekte antithrombotische Behandlung in der Hochrisikogruppe

Der Anteil von AFib-Patienten mit einer korrekten antithrombotischen Behandlung wurde statistisch nur für die Hochrisikogruppe untersucht. Entsprechend der Leitlinie [48] sollte diese Gruppe eine Phenprocoumonbehandlung im INR-Bereich 2,0-3,0 bekommen. Außerdem sollten die Messungen höchstens im Abstand von 30 Tagen stattfinden. Toleriert wurden auch Abstände zwischen zwei Messungen bis zu 38 Tagen, oder zwei Messungen, von denen nur eine der beiden Messungen im korrekten INR-Bereich lag sowie Messungen von AFib-Patienten, die ihren INR selbst kontrolliert haben. Bei dieser Betrachtung ging es um die korrekt durchgeführte antithrombotische Therapie (im Sinne eines Indikators für die Prozessqualität), Kontraindikationen wurden also nicht berücksichtigt.

Korrekte Behandlung VA1	Korrekte Behandlung VA2	CBA-Gruppe % (95%-KI) Anteil	Fortbildungsgruppe % (95%-KI) Anteil	Kontrollgruppe % (95%-KI) Anteil
Ja	Ja	57,3 (45,4-68,7) 43/75	59,5 (47,4-70,7) 44/74	44,9 (34,4-55,9) 40/89
Nein	Ja	14,7 (7,6-24,7) 11/75	20,3 (11,8-31,2) 15/74	12,4 (6,3-21,0) 11/89
Ja	Nein	12,0 (5,6-21,6) 15/97	9,5 (3,9-18,5) 7/74	14,6 (8,0-23,7) 13/89
Nein	Nein	16,0 (8,6-26,3) 12/75	10,8 (4,8-20,2) 8/74	28,1 (19,1-38,6) 25/89

Tab. 27: Shifttabelle VA1 nach VA2 über die Leitlinienkonformität nach Kohorte

(Darstellung der rel. Häufigkeiten in %, das 95%-Konfidenzintervall und der Anteil an der Grundgesamtheit der Kohorte)

Tabelle 27 zeigt, dass der Anteil korrekter antithrombotischer Behandlungen nach Intervention in der Fortbildungsgruppe 79,8%, in der CBA-Gruppe 72,0 % und in der Kontrollgruppe 57,3 % betrug ($p=0,04$). In den beiden Interventionsgruppen wurde nach der Intervention bei mehr AFib-Patienten eine korrekte antithrombotische Behandlung begonnen als in der Kontrollgruppe. Dagegen wurde in der Kontrollgruppe der größte Anteil von AFib-Patienten beobachtet, bei denen entweder bei der 2. Versorgungsanalyse eine schlechtere oder bei beiden Versorgungsanalysen keine korrekte antithrombotische Behandlung beobachtet wurde.

Tabelle 28 zeigt das Ergebnis des multivariaten GEE-Modells mit der Zielgröße „korrekte antithrombotische Behandlung“ bei der zweiten Versorgungsanalyse.

	Multivariate Analyse (n=315)		
Einflussfaktor *	Odds ratio	95%-KI	p-Wert
Studiengruppe – F+CBA	1,703	0,711 – 4,081	0,232
- F	2,916	1,383 – 6,149	0,005
(Referenz: Gruppe K)			0,040*
Korrekte Behandlung bei VA1	4,582	2,454 – 8,557	<0,0001
Austauschbare Korrelation: 0.082 * p-Wert der Typ-3-GEE-Analyse für die Score-Statistik des Gesamtfaktors			

Tab. 28: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die korrekte Phenprocoumonbehandlung in der 2. Versorgungsanalyse in der Hochrisikogruppe (ITT)

Bei dieser Analyse wurden wieder alle oben genannten Einflussgrößen untersucht. Es erwiesen sich allerdings nur die Faktoren Studiengruppe und korrekte antithrombotische Behandlung bei der ersten Versorgungsanalyse als statistisch signifikante Einflussgrößen. AFib-Patienten, die schon bei der ersten Versorgungsanalyse korrekt antithrombotisch behandelt wurden, und Patienten aus der Fortbildungsgruppe hatten die größte Wahrscheinlichkeit für eine korrekte antithrombotische Behandlung nach der Intervention.

4.11 Gründe für die Nichtleitlinienkonformität

Insgesamt waren in VA1 105 Patienten nicht leitlinienkonform, in VA2 waren es 97 AFib-Patienten. Die einzelnen Gründe sind vielfältig. Man kann sie in drei Hauptgruppen zusammenfassen:

- Abweichende antithrombotische Therapie
- Unzureichende Qualität der Durchführung der Antikoagulation (INR-Abstand/-Wert)
- Vorliegen von Kontraindikationen gegen die entsprechende Therapie

Die einzelnen Faktoren der jeweiligen Gruppen sind in den folgenden Tabellen für VA1 und VA2 dargestellt. Mehrere Verstöße gegen die Leitlinie waren möglich.

NLK-Gründe	VA1 (n=105)	VA2 (n=97)
ASS statt Phenprocoumon	14,3% (15)	13,4% (13)
keine Therapie trotz bestehender Indikation für Antikoagulation	3,8% (4)	3,1% (3)
keine Therapie trotz bestehender Indikation für Antikoagulation oder ASS	2,9% (3)	1,0% (1)
keine Therapie indiziert aber Phenprocoumon erhalten	3,8% (4)	3,1% (3)
andere antithrombotische Therapie	1,0% (1)	1,0% (1)

Tab. 29: Abweichende antithrombotische Therapie für VA1 und VA2

(Angabe der Häufigkeiten und (Absolutzahlen) Mehrfachverstöße waren möglich)

NLK-Gründe	VA1 (n=105)	VA2 (n=97)
zwei INR > 3	10,5% (11)	11,3% (11)
zwei INR < 2	20,0% (21)	9,3% (9)
INR > 3 und INR < 2	6,7% (7)	5,2% (5)
Abstand der INR Messungen > 38 Tage	41,0% (43)	48,5% (47)

Tab. 30: Qualität der antithrombotischen Behandlung, INR-Abstand/-Werte für VA1 und VA2

(Angabe der Häufigkeiten und (Absolutzahlen), Mehrfachverstöße waren möglich)

NLK-Gründe	VA1 (n=105)	VA2 (n=97)
KI gegen Phenprocoumon	9,5% (10)	12,4% (12)
KI gegen ASS	1,9% (2)	0,0% (0)

Tab. 31: Kontraindikationen gegen die entsprechende Therapie (Phenprocoumon, ASS) für VA1 und VA2

(Angabe der Häufigkeiten und (Absolutzahlen) Mehrfachverstöße waren möglich)

Stellt man die drei Gruppen graphisch für VA1 und VA2 dar sieht man entsprechend dem Ergebnis der Leitlinienkonformität, dass es keinen großen Unterschiede zwischen den zwei Versorgungsanalysen gibt. Hier waren ebenfalls wieder Mehrfachverstöße möglich, innerhalb der Gruppen wurde bei Verstößen gegen mehrere Faktoren aber nur einer gewertet.

Gründe für Nichtleitlinienkonformität

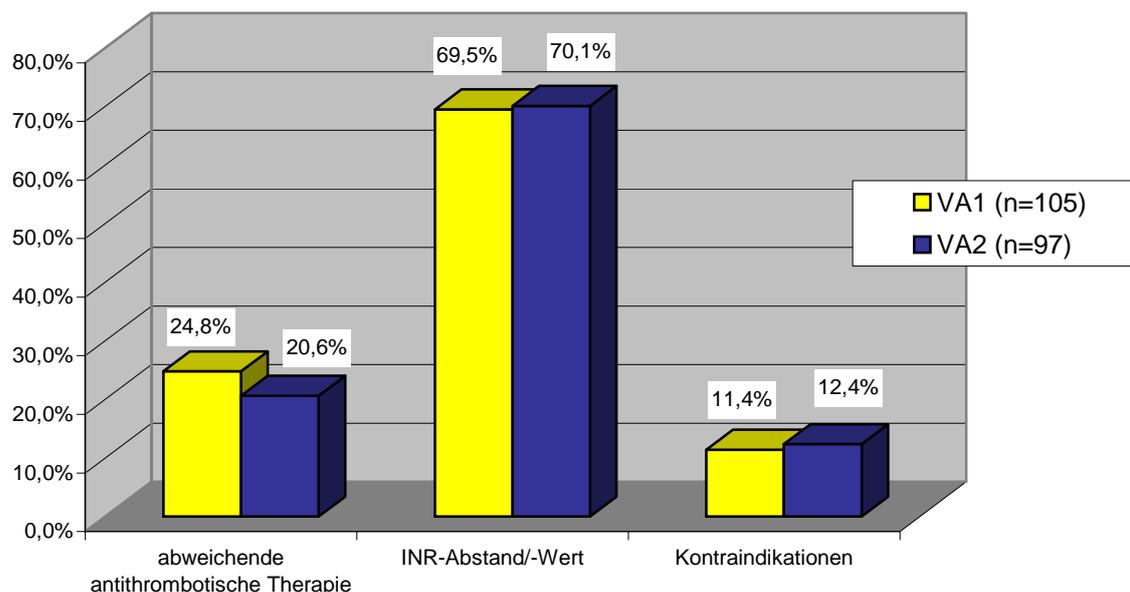


Abb. 46: Gründe für die Nichtleitlinienkonformität für VA1 und VA2

(Mehrfachverstöße waren möglich, innerhalb der Gruppen wurde bei Verstößen gegen mehrere Faktoren aber nur einer gewertet)

Zwischen VA1 und VA2 sieht man eine Verbesserung von fast 4 % bei der antithrombotischen Therapie, beim INR-Abstand/-Wert allerdings eine Verschlechterung von 0,6 % und bei der Einhaltung der Kontraindikation ebenfalls eine Verschlechterung von 1 %.

Betrachtet man die Gründe der Nichtleitlinienkonformität für alle drei Kohorten, sieht dies folgendermaßen aus.

	CBA-Gruppe VA1 (n=27)	CBA-Gruppe VA 2 (n=28)	Fortbildungsgruppe VA1 (n=35)	Fortbildungsgruppe VA2 (n=25)	Kontrollgruppe VA1 (n=43)	Kontrollgruppe VA2 (n=44)
abweichende anti-thrombotische Therapie	2,9% (3)	2,1% (2)	9,5% (10)	7,2% (7)	12,4% (13)	11,3% (11)
INR-Abstand/-Wert	21,0% (22)	25,8% (25)	22,9% (24)	14,4% (14)	25,7% (27)	29,9% (29)
Kontraindikationen	4,8% (5)	2,1% (2)	1,9% (2)	5,2% (5)	4,8% (5)	5,2% (5)

Tab. 32: Gründe für die Nichtleitlinienkonformität für VA1 und VA2 aufgetrennt nach Kohorten

(Angabe der Häufigkeiten und der (Absolutzahlen), Mehrfachnennungen in einer Gruppe waren nicht möglich aber innerhalb der drei Obergruppen)

Auffällig ist, dass sich in der Fortbildungsgruppe Verbesserungen bei dem Nichtleitlinienkonformitätsgrund INR-Abstand/-Wert um mehr als 8 % ergaben. Die beiden anderen Gruppen verschlechterten sich hier leicht.

4.12 Sekundäre Zielparameter

Hauptsächliches Ziel der Intervention war es, die Prozessqualität zu verbessern. Aufgrund der geringen Nachbeobachtungszeit in der AFib-Studie war nicht zu erwarten, dass klinisch relevante Ereignisse häufig vorkommen. In der Tat traten klinisch relevante Ereignisse nur selten auf. Es werden die relevanten Ereignisse zwischen der 1. und der 2. Versorgungsanalyse dargestellt.

1. Ischämische Insulte (Schlaganfall, TIA, PRIND)

In der CBA-Gruppe und der Fortbildungsgruppe traten keine ischämischen Insulte auf. In der Kontrollgruppe gab es zwei Ereignisse, ein PRIND und ein Schlaganfall.

2. Mortalität

Insgesamt wurden während des Studienzeitraums zwei Todesfälle beobachtet, ein Todesfall in der CBA-Gruppe und ein Todesfall in der Kontrollgruppe. In beiden Fällen lag kein Zusammenhang mit dem Vorhofflimmern vor. Ein Patient verstarb aufgrund einer dekompensierten Globalfunktion, der andere Patient verstarb an den Folgen einer Pneumonie bei Oberschenkelfraktur und Lungentumor. Blutungen waren keine beteiligt.

3. Nicht zerebrale thromboembolische Ereignisse

Insgesamt wurden sechs Ereignisse dokumentiert. In jeder der drei Gruppen gab es ein arterielles Ereignis und ein Ereignis anderer Lokalisation (vergleiche CRF im Anhang).

4. Schwere Blutungen

Insgesamt wurden fünf schwere Blutungen dokumentiert: drei Blutungen in der Fortbildungsgruppe (2 gastrointestinale, 1 urogenitale), sowie eine retroperitoneale Blutung in der CBA-Gruppe und eine gastrointestinale Blutung in der Kontrollgruppe.

Hämorrhagische Insulte oder andere intrakranielle Blutungen wurden in keiner der drei Kohorten zwischen der 1. und 2. Versorgungsanalyse beobachtet.

5 Diskussion

5.1 Studienpopulation

Die Patienten wurden wie unter Kapitel 3.1.1.2 beschrieben soweit wie möglich zufällig ausgewählt. Das Alter der Patienten, das bei den Frauen bei 76 (Median) und bei den Männern bei 72 (Median) lag, entsprach den Angaben der Literatur, dass das mittlere Lebensalter von AFib-Patienten 75 Jahre beträgt [118]. Die Alterklassenverteilung in Abb. 31 zeigt ebenfalls die in der Literatur beschriebene Altersabhängigkeit der Häufigkeit dieser Herzrhythmusstörung [16]. Die Geschlechterverteilung war 36,5 % weibliche zu 63,5 % männliche AFib-Patienten. In der Literatur wird häufig beschrieben, dass Männer 1,5 mal häufiger Vorhofflimmern haben als Frauen [47, 85]. Zwei Patienten verstarben im Laufe der Studie, bei beiden Ereignissen konnte kein Zusammenhang mit dem Vorhofflimmern erkannt werden. Diese Patientencharakteristika zeigten, dass die Population der AFib-Studie den üblichen Studienpopulationen und Literaturangaben entsprach und daher bezüglich demografischer Grundvariablen repräsentativ war.

5.2 Stärken der Studie

Eine Stärke der Studie war die geringe Ausfallquote von 3,8 % (12 Patienten) im Verlauf der Studie. Dies war auf eine hervorragende Mitarbeit der Prüfarzte und auf eine gute Koordination und Planung der Studie zurückzuführen. Die Gründe für die Ausfälle sind in Abbildung 26 erläutert worden.

Eine weitere Stärke war sicherlich die Datenqualität, die durch doppelte Dateneingabe in eine GCP-konforme Datenbank und gründliche Plausibilitätsprüfungen gesichert war. Ebenfalls für die Qualität der Studie sprach die Einhaltung des zeitlichen Rahmens.

5.3 Limitationen der Studie

5.3.1 Selektionsbias bei Studienteilnehmern

Die Studienteilnahme der Ärzte und Patienten erfolgte auf freiwilliger Basis. Die Prüfarzte haben lediglich eine geringe Aufwandsentschädigung erhalten, die bei weitem nicht ihren Arbeitsaufwand abdeckte. Aus diesem Grund muss davon ausgegangen werden, dass medizinisch-pharmakologisch besonders interessierte Ärzte als Studienteilnehmer

überrepräsentiert und Gegner der Antikoagulation unterrepräsentiert waren. Doch auch diese gehören zu der Grundgesamtheit der niedergelassenen Allgemeinmediziner und Internisten, die betrachtet werden müssten, um eine repräsentative Aussage über die Antikoagulationsbehandlung bei AFib-Patienten machen zu können. Aus diesen Gründen ist von einer Positivselektion der Ärzte auszugehen. Die Leitliniencompliance bezogen auf alle niedergelassenen Allgemeinärzte und Internisten in der Region ist vermutlich schlechter, als sie in der Studie ermittelt wurde. Möglicherweise ist eine Verbesserungsfähigkeit der Leitlinienkonformität bei schlechterer Ausgangslage höher als – wie hier – bei bereits vorbestehender hoher Leitlinienkonformität.

Eine Verzerrung bei der Patientenauswahl auf Praxisebene ist ebenfalls möglich. Die Meldung von Patienten ans Studienzentrum hängt letztendlich von der Dokumentation bzw. Erinnerung des meldenden Arztes ab. Antikoagulierte Patienten haben aufgrund ihrer regelmäßigen Kontrolluntersuchungen vermutlich eine höhere Wahrscheinlichkeit, gemeldet zu werden, als nicht antikoagulierte Patienten.

5.3.2 Zeitfaktor

Eine weitere Limitation der AFib-Studie war der Zeitfaktor. Insgesamt war die Studie auf 2 ½ Jahre ausgerichtet, dieser Zeitrahmen wurde wie oben schon erwähnt, eingehalten. Nach der Intervention, hatten die Ärzte der CBA-Gruppe ca. sechs Monate Zeit den Behandlungsalgorithmus anzuwenden und eventuell aufgetretene Unstimmigkeiten in der Behandlung abzuklären und zu ändern. Nach diesen sechs Monaten erfolgte bereits die 2. Versorgungsanalyse, welche die Umsetzung der Intervention überprüfte. Erfahrene Ärzte im Bereich der Leitlinienentwicklung und Implementierung im Rahmen von Qualitätszirkeln, schätzten die Dauer einer effektiven Umsetzung auf 1-2 Jahre ein. Bei dieser Umsetzungsmethode finden mehrmals im Jahr Qualitätszirkel mit Reflexion der Ergebnisse statt.

Eventuell wäre daher für die Umsetzung der Leitlinie mehr Zeit benötigt worden, was allerdings durch die Vorgabe der Gesamtstudiendauer nicht möglich war. Eine Reflexion der Gesamtergebnisse fand nach erster Datenauswertung statt, was sehr positiv von den teilnehmenden Prüfern beurteilt wurde.

5.3.3 Fallzahlbetrachtung

Die in Kapitel 3.2.3 beschriebene Fallzahlbestimmung in der Planungsphase der Studie ergab eine berechnete Mindestpatientenanzahl von 84 pro Kohorte. Diese Zahl wurde in allen drei Kohorten übertroffen. Um die Gruppenrandomisierung der Praxen und damit eine etwaige Clusterung zu berücksichtigen, wurde im Laufe der Studie das Auswertungsverfahren geändert. Anstatt des einfachen Tests zum Vergleich der Raten der Leitlinienkonformität (logistische Regression), erfolgte die Analyse mit einem statistischen Verfahren für dichotome Zielgrößen unter Einbeziehung der Gruppenrandomisierung der Praxen. Als geeignetes Verfahren wurde die verallgemeinerte Schätzgleichung (multivariates GEE-Modell (generalized estimation equations)) angewendet. Diese Änderung des Auswertungsverfahrens hatte einen Einfluss auf die Fallzahl. Bei einer konstanten Clustergröße (Anzahl der Patienten pro Praxis) von $n=5$ ergab sich ein Inflationsfaktor von 1,4 und damit eine korrigierte Fallzahl von $n=118$ ($84 \cdot 1,4$) pro Gruppe, also insgesamt 354 Patienten. Unter Berücksichtigung der Ausfälle konnten in der AFib-Studie tatsächlich 303 Patienten ausgewertet werden. Ausgehend von der kleinsten Gruppe ($n=93$ in der Algorithmusgruppe) ergab sich eine um den Inflationsfaktor herunter korrigierte Fallzahl von $n=67$ ($93/1,4$). Die tatsächliche Power zur Entdeckung des vor der Studie vermuteten Unterschiedes (50 % vs. 70 %) betrug damit 70 % (an Stelle der vorher angestrebten 80 %) bei einem konservativen Vorgehen unter Anwendung der Originalannahmen aus der Fallzahlschätzung zu Beginn der Studie.

Diese Änderung der Fallzahl wäre aber nur dann von Bedeutung gewesen, wenn die als relevant vordefinierte Verbesserung von 20 % erreicht worden wäre und das Ergebnis aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht signifikant wäre. Da aber diese relevante Verbesserung nicht annähernd erreicht wurde, war die veränderte Fallzahl aufgrund des veränderten Auswertungsverfahrens nicht relevant. Das GEE-Auswertungsverfahren war für dieses Studiendesign die adäquatere Auswertungsmethode und wurde daher bevorzugt.

5.4 Leitlinie

5.4.1 Auswahl der Leitlinie

Um die primäre Zielgröße und den Begriff ‚leitlinienkonform‘ zu definieren, musste eine Leitlinie ausgewählt werden. Die bei Studienbeginn existierenden Leitlinien wurden bereits in Kapitel 2.5.2 beschrieben. Die Entscheidung durch das Studienzentrum fiel auf die ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie 2006 [48] weil sie die einzige internationale Leitlinie mit europäischer Beteiligung war, von der Deutschen Herzstiftung empfohlen wurde

und der Kommentar [102] der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgruppe Arrhythmie auf ihr beruhen. Diese Fachgesellschaft hatte beschlossen keine eigene nationale Leitlinie zu verfassen, sondern diese zu kommentieren und auf die nationalen Gegebenheiten anzupassen.

Alle in Kapitel 2.5.2 beschriebenen Leitlinien waren von hoher methodischer Qualität und inhaltlich ähnlich. Bei der Einstufung des thromboembolischen Risikos bestanden zwischen den verwendeten Risikoschemata der einzelnen Leitlinien geringe Unterschiede. Vergleichende Analysen von unterschiedlichen Risikostratifizierungsschemata zeigen dies [40, 127]. In dem Vergleich von Fang et al [40] konnte gezeigt werden, dass die Einteilung der Patienten innerhalb der Schemata variierte. Die Einteilung der Patienten in die niedrige Risikokategorie schwankte zwischen 11,7 % und 37,1 %, die Einteilung der Patienten in die Hochrisikogruppe schwankte sogar von 16,4 % bis 80,4 %. Tabelle 33 zeigt, welche Risikoschemata verglichen wurden. Die vom Studienzentrum ausgewählte Leitlinie wurde bei dem Vergleich nicht berücksichtigt und ebenfalls nicht in dem Vergleich von Poli et al., hier mit der Begründung der Komplexität.

	Risk for Thromboembolism (%)			c-Statistic	
	Low	Intermediate	High	All Patients	Subgroup*
AFI	13.1	24.7	62.3	0.56	0.61
SPAF	27.7	28.5	43.8	0.60	0.65
CHADS ₂	18.8	61.2	20.1	0.58	0.67
Framingham	37.1	46.6	16.4	0.62	0.69
7th ACCP	11.7	7.9	80.4	0.56	0.60

*Subgroup of 5,588 patients not on warfarin at baseline and with continuous follow-up off of warfarin for at least 12 months.

Tab. 33: Einteilung der ATRIA-Population nach fünf unterschiedlichen Risikoschemata aufgrund ihres thromboembolischen Risikos in die entsprechende Risikogruppe.

(ATRIA=AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation study; AFI=Atrial Fibrillation Investigators; CHADS₂= C (congestive heart failure) H (hypertension) A (Age ≥ 75) D (diabetes) S (stroke); SPAF= Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; ACCP= American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy)

5.4.2 Leitlinienkonform/ Leitlinienkonformität

Die Definition des Begriffs „leitlinienkonform“, der für die primäre Zielgröße entscheidend ist, wurde in Kapitel 3.8.3 festgelegt. Aus den Angaben der Leitlinie allein war dies nicht möglich, so dass einzelne Dinge darüber hinaus festgelegt und definiert werden mussten.

- 1) Therapie für die Risikogruppe sehr niedrig

Hier gab es innerhalb der Leitlinie widersprüchliche Aussagen, die mit den zwei Auszügen aus der Leitlinie [48] dargestellt werden.

Class I

- 1. Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except those with lone AF or contraindications. (Level of Evidence: A)**

Risk Category	Recommended Therapy
No risk factors	Aspirin, 81 to 325 mg daily

Abb. 47: Auszüge aus der Leitlinie [48] zur Therapieempfehlung für Patienten mit sehr niedrigem Risiko (S. 859 und S.877 Auszug aus TABLE 10)

Aufgrund dieser inkongruenten Darstellung an zwei Stellen der Leitlinie waren für Patienten mit sehr niedrigem Risiko beide Therapieoptionen korrekt.

2) Abstand der INR-Messungen

In der Leitlinie wird für einen eingestellten Patienten eine monatliche Kontrolle des INR-Wertes gefordert. Hier hatte das Studienzentrum eine etwas längere Spanne von 38 Tagen als akzeptabel festgelegt, um Wochenenden, Feiertagen, Urlauben vorzubeugen und so die tatsächliche Praxis besser abzubilden. Bei der Ergebnisdiskussion mit den Prüfarzten waren die Ansichten zu diesem Abstand unterschiedlich, doch die Mehrheit hielt es für sehr wichtig, die Werte mindestens alle 30 Tage zu kontrollieren. Es wurde auch zu bedenken gegeben dass durch die Verlängerung dieses Abstandes möglicherweise ein falsch positives Ergebnis in Bezug auf die Leitlinienkonformität erhalten wurde. Der Anteil leitlinienkonform behandelter Patienten wäre sicherlich geringer, wenn man den Abstand der Messungen auf 30 Tage festgelegt hätte, Abb. 36 deutet dies an.

Allerdings beeinflusste diese Festlegung nicht die interventionsbedingte Verbesserung des Anteils leitlinienkonform behandelter Patienten, da diese Festlegung sowohl für VA1 als auch für VA2 galt.

3) Messung von zwei INR-Werten pro Versorgungsanalyse und Selbstmanagement

Zu der Anzahl der Messungen und wie viele Werte davon im Zielbereich liegen sollten, enthält die Leitlinie keine Aussagen. Für die AFib-Studie wurde festgelegt, dass zwei INR-Werte pro Versorgungsanalyse abgefragt werden und einer dieser Werte im Zielbereich 2,0-3,0 liegen muss, damit der Patient leitlinienkonform beurteilt wird (die

Einhaltung des Zielbereiches ist in der Leitlinie vorgeschrieben). Diese Festlegung wurde deshalb getroffen, da aufgrund natürlicher Schwankungen durchaus ein INR-Wert außerhalb liegen kann aber die Einstellung für einen INR-Wert innerhalb des Zielbereichs nicht länger als einen Monat betragen sollte. In der Hausärztlichen Leitlinie Antikoagulation [77] wird sehr verständlich beschrieben, dass die Wochendosis entsprechend dem erhöhten/erniedrigten INR-Wert angepasst werden soll und der neu eingestellte INR-Wert nach 3-4 Tagen kontrolliert werden soll. Der ganze Prozess dauert also ungefähr eine Woche. Die natürlichen Schwankungen der INR-Werte können vielfache Ursachen haben [77, 132, 137] z.B. diätetische Veränderung, Veränderungen der Begleitmedikation durch Interaktion an abbauenden Enzymen (CYP3A4 und CYP2C9) und andere.

Eine Ausnahme wurde für Patienten gemacht die ihren INR-Wert durch Selbstmessung kontrollierten. Bei diesen Patienten reichte die Angabe eines INR-Wertes, der innerhalb des Zielwertes liegen musste. Grund für diese Festlegung war die angenommene häufigere Messung durch den Patienten. Die Literatur bestätigt, dass Patienten die ihren INR-Wert selbst gemessen haben und die Dosisanpassung vornahmen, sehr viel häufiger im therapeutischen Bereich lagen, als Patienten, die eine konventionelle Therapieüberwachung durch den Arzt erhielten [72]. Eine Übersicht über verschiedene Studien gibt Tabelle 34.

Studienautor	Land	Patienten(n) Patientenselbstkontrolle/ konventionelle Routinekontrolle Intervention/Kontrolle	Ergebnisse Patienten- Selbstkontrolle	Ergebnisse Konventionelle Routinekontrolle
White et al. (1989)	USA	23/23	93 %*	75 %*
Ansell et al. (1995)	USA	20/20	89 %**	68 %**
Hasenkam et al. (1997)	Dänemark	21/20	77 %**	55 %**
Bernardo (1998)	Deutschland	216/ keine Kontrolle	83 %**	
Sawicki (1999)	Deutschland	90/89	53 %**	34 %**
Heidinger et al. (2000)	Deutschland	1375/ keine Kontrolle	69 %**	
Cromheecke et al. (2000)	Niederlande	50/50	55 %**	49 %**
Korfer and Kortke (2003)	Deutschland	279/303	80 %**	54 %**

* Zeit im therapeutischen INR-Zielbereich, ** INR-Werte im therapeutischen Bereich

Tab. 34: Veröffentlichungen zum Patienten-Selbstmanagement und zur konventionellen Therapieüberwachung

(Grafik aus [72], Originalarbeit dazu [109])

Nach Heidinger et al [72] praktizieren in Deutschland zur Zeit 90 000 Patienten die Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation, Tendenz steigend. Das heißt ungefähr 1/10

aller Vorhofflimmernpatienten in Deutschland. In der vorliegenden AFib-Studie waren es nur wenige Patienten -in VA1 6 Patienten (ca. 1/50) und in VA2 8 Patienten (ca. 1/40)-, die Selbstmessung durchführten.

4) Kontraindikationen

Die Kontraindikationen werden in der Leitlinie als Grund für die Nichtgabe der antithrombotischen Therapie genannt, sie werden in der Leitlinie aber nicht definiert. Deshalb wurden die Kontraindikationen durch das Studienzentrum festgelegt (siehe Kapitel 3.8.4). Als Grundlage für die Auswertung wurden die absoluten Kontraindikationen der bei Studienbeginn aktuellen Fachinformationen von Aspirin® N 100 mg/- N 300 mg [14] und Marcumar® [132] verwendet. Allerdings sind die Angaben zu Kontraindikationen in den Fachinformationen häufig so unspezifisch, dass das Studienzentrum einige Kontraindikationen individuell beurteilt hatte.

Diese individuellen Beurteilungen wurden durch einen Facharzt der Klinischen Pharmakologie durchgeführt. Vor jeder individuellen Beurteilung einer Kontraindikation wurden beim Prüfarzt Details nachgefragt, um die Beurteilung besser durchführen zu können. Ohne diese individuelle Beurteilung wären sehr viele im Fragebogen angegebenen Kontraindikationen als solche beurteilt worden, obwohl es in Wirklichkeit keine waren. Daher brachte diese Maßnahme einen positiven Effekt für die korrekte Auswertung und Beurteilung der Leitlinienkonformität.

5.4.3 Wie viel Prozent Leitlinienkonformität können erreicht werden?

Sicherlich kann es keine Leitlinienkonformität von 100 % geben, da es immer notwendige und begründete Abweichungen geben wird, bzw. das Nichteinhalten der Leitlinie. Ein wichtiger solcher Grund ist die Ablehnung einer Antikoagulation durch den Patienten.

In der AFib-Studie lagen alle drei Kohorten bei VA1 über den erwarteten 50 %, die CBA-Gruppe sogar bei fast 70 %. Eine Verbesserung von zusätzlichen 20 % zu erzielen war dadurch schwieriger als wenn bei VA1 nur 50 % leitlinienkonform gewesen wären, da das Gesamtverbesserungspotential kleiner war. Allerdings erklärt dies nicht die Abnahme des Anteils leitlinienkonform behandelter Patienten. Eine erhebliche Verbesserung in allen drei Kohorten wäre allein durch korrekte INR-Werte und korrekte INR-Abstände möglich gewesen.

5.5 Implementierungsmaßnahmen/ Interventionseffekt

Als Implementierungsinstrumente für die AFib-Studie wurden eine Fortbildung über die Leitlinie und ein computergestützter Behandlungsalgorithmus ausgewählt. Beide Implementierungsinstrumente und ihre Entwicklung wurden in Kapitel 3.5 ausführlich beschrieben.

Die beiden Implementierungsinstrumente für die AFib-Studie wurden mit der Literaturkenntnis ausgewählt, dass das Instrument Fortbildung in Form von Frontalvorträgen eine Strategie mit mäßigem Erfolg ist [65, 140] und der computergestützte Behandlungsalgorithmus ein sehr effektives Instrument darstellt [35, 50, 65]. Das Ergebnis der AFib-Studie bestätigte diese Literaturerkenntnisse nicht. Nach der Intervention konnte nur in der Fortbildungsgruppe eine Verbesserung der Leitlinienkonformität von 7 % gezeigt werden, in der CBA-Gruppe fand anstatt der erhofften Verbesserung sogar eine Verschlechterung von 5,2 % statt. Allerdings waren weder der Anstieg in der Fortbildungsgruppe noch die beobachteten Häufigkeiten in allen anderen Kohorten und auch die Vergleiche der Häufigkeiten zwischen den Kohorten statistisch signifikant. Zusammenfassend kann man sagen, dass die AFib-Studie keinen Interventionseffekt aufzeigen konnte.

Das Ergebnis der AFib-Studie mit Ergebnissen aus anderen, ähnlichen Studien zu vergleichen ist sehr schwierig, da Leitlinienkonformität unterschiedlich definiert wird, die Studien sehr unterschiedlich angelegt und die untersuchten Krankheitsbilder verschieden sind. Shiffmann et al. [142] konnte in einer systematischen Übersichtsarbeit zur Implementierung von computergestützten Behandlungsalgorithmen zeigen, dass in 14 von 18 Studien „irgendeine“ Verbesserung der Leitlinienkonformität gezeigt werden konnte. Häufig bestand die Maßnahme zur Verbesserung der Leitlinienkonformität aber lediglich aus einer Erinnerung an eine Vorsorgeuntersuchung.

Eine Studie die ebenfalls eine computergestützte Entscheidungshilfe für die antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern entwickelt hat ist die Studie von Thomson et. al [147, 148]. Allerdings hatte diese Studie nicht das Ziel die Leitlinie in den Praxisalltag der Ärzte zu implementieren und damit den Effekt des Algorithmus durch die Erhöhung der Leitlinienkonformität zu zeigen, sondern die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient zu verbessern und dadurch den Patienten stärker in die Therapieentscheidung einzubeziehen und damit letztendlich die Therapie zu verbessern. Daher kann man diese beiden Studien im Hinblick auf die Effektivität ihres computergestützten Algorithmus trotz

gleichem Indikationsgebiet und teilweise ähnlichem Aufbau des Algorithmus nicht vergleichen.

Bei der Reflexionsveranstaltung der AFib-Studie vermuteten die Ärzte als möglichen Grund für die Verbesserung der Fortbildungsgruppe um 7 % eine besonders hohe Motivation, da sie sich ohne CBA gegenüber der Gruppe mit CBA anstrengen müssten. Eine Meinung dazu, dass kein Interventionseffekt gezeigt werden konnte, war, dass die Einstellung und die gewohnten Abläufe der Ärzte nur schwer veränderbar sind. Diese angesprochene Barriere aus ärztlicher Sicht wurde auch bei Cabana et al. [26] als ein Grund mangelnder Leitlinienumsetzung genannt. Weitere genannte Gründe von Cabana et al., die eventuell auch Einfluss auf das Ergebnis der AFib-Studie hatten, sind:

- mangelnder Glaube an die Verbesserung des *outcomes* durch Anwendung von Leitlinien
- Zweifel an der Umsetzbarkeit der Leitlinienempfehlungen durch einen selbst (Arzt)

Eine Barriere die ebenfalls bei Cabana et al. genannt wurde ist die fehlende Praktikabilität. Wie unter Kapitel 3.4.3 beschrieben, wurde darauf in der AFib-Studie besonderen Wert gelegt. Die Entwicklung des Algorithmus fand mit zwei niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen und zusätzlich durch beratende Ärzte statt, die sich mit der Leitlinienerstellung und Implementierung intensiv beschäftigen. Die Praktikabilität des Algorithmus wurde ja auch in der CBA-Befragung durch die Ärzte bestätigt. In einer Untersuchung zu computergestützten Entscheidungshilfen von Garg et al. [50] konnte gezeigt werden, dass sich die Effektivität durch automatisches Starten des Algorithmus und durch Einbeziehung der anwendenden Ärzte in den Entwicklungsprozess erhöht werden kann. In der AFib-Studie wurden die Ärzte mit in die Entwicklung einbezogen, ein automatisches Starten und damit die Integration in das bestehende Computersystem des CBA's war aber auf Grund der Vielfalt der Praxisinformationssysteme und der Praxis EDV innerhalb dieses Projektes nicht möglich.

Ein weiterer Punkt, der bereits bei Limitationen der Studie diskutiert wurde, ist der Zeitfaktor. Der Zeitraum von 6 Monaten zur Umsetzung der Intervention war möglicherweise zu kurz. In der Literatur [26] konnte ebenfalls gezeigt werden, dass elektronische Erinnerungssysteme sich als besonders effektiv erwiesen haben. Im Hinblick auf die beiden häufigsten Gründe für Nichtleitlinienkonformität der AFib-Studie, die Nichteinhaltung des Messabstandes von 38 Tagen und INR-Werte außerhalb des Zielbereichs, wäre ein solches Erinnerungssystem integriert in das bestehende Computersystem ein anzunehmender Zusatznutzen.

Außerdem zeigten Studien [7, 106, 129] die computerbasierte Dosierungsprogramme bei Antikoagulation mit teilweise integrierter Berechnung des nächsten Termins für die INR-Kontrolle im Vergleich zur manuellen Kontrolle untersuchten, vergleichbare und in einigen Punkten bessere Ergebnisse. Bei Poller et al. [129] lagen z.B. die Patienten der Gruppe mit computergestützten Dosierungsprogramm 63,3 % der Tage im Ziel-INR im Vergleich zu 53,2 % in der Kontrollgruppe. Weiter Vorteile waren weniger INR-Kontrollen, weniger Dosisänderungen und weniger Schwankungen der INR-Werte. In einer Studie [128] mit klinischen Endpunkten konnten Poller et al. durch die Anwendung eines computerbasierten Dosierungsprogramms sogar eine Reduktion von klinischen Ereignissen nachweisen.

Verbesserungsvorschläge die man aus der AFib-Studie ziehen konnte, sind:

- eine Integration des CBA in das bestehende Computersystem
- eine zusätzliche elektronische Erinnerung für die INR-Messungen mit Hinweis auf den INR-Zielbereich
- eine Integration eines computergestützten Dosierungsprogramms
- eine längere Umsetzungsdauer
- wiederholte Reflexionsveranstaltungen der Ergebnisse

Diese Erkenntnisse würden die häufig verbreitete Aussage stärken, dass es eine universell einsetzbare Implementierungsmaßnahme nicht gibt, sondern eine kombinierte Strategie besonders hohe Effektivität verspricht.

5.6 Leitliniengerechte Behandlung gleich Nutzen für den Patienten?

Das Erreichen einer hohen Leitlinienkonformität bzw. die Verbesserung der Leitlinienkonformität bedeutet eine verbesserte Patientenversorgung nach den Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin. Allerdings bedeutet eine verbesserte Patientenversorgung nicht automatisch, dass der Patient davon einen klinisch relevanten Nutzen hat. Dies wäre dann der Fall, wenn man z.B. bei Vorhofflimmern durch eine leitlinienkonforme Behandlung im Sinne der antithrombotischen Therapie die Schlaganfallrate gesenkt werden könnte.

Durch die AFib-Studie sollte lediglich die Prozessqualität durch Implementierung der Leitlinie in den Praxisalltag verbessert werden und dadurch die Leitlinienkonformität erhöht werden. Sie war nicht darauf ausgelegt durch Verbesserung der Leitlinienkonformität die Schlaganfallrate oder die Mortalität zu senken. Wäre dies das Ziel der AFib-Studie gewesen,

hätte man nach nachfolgenden Annahmen und einer Studienlaufzeit von $\frac{1}{2}$ Jahr zum Nachweis eines Unterschiedes von Schlaganfallereignissen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe, 50000 Patienten pro Kohorte benötigt.

Annahmen:

- 1) Anteil leitlinienkonform behandelter Patienten vor Intervention in beiden Gruppen: 50 %
- 2) Anteil leitlinienkonform behandelter Patienten nach Intervention:
 - a) in der Kontrollgruppe: 50 %
 - b) in der Interventionsgruppe: 70 % (nach $\frac{1}{2}$ Jahr 60 %)
- 3) Schlaganfallinzidenz bei nicht leitlinienkonform behandelten Patienten pro $\frac{1}{2}$ Jahr: 2.5 %
- 4) Schlaganfallinzidenz bei leitlinienkonform behandelten Patienten pro $\frac{1}{2}$ Jahr: 0,95 %
- 5) Signifikanzniveau $\alpha=0.05$ (einseitig)
- 6) Power: 80 %

Somit ist ein Nachweis der Schlaganfallreduktion nur mit einer erheblich größeren Anzahl an Patienten bzw. mit einer längeren Laufzeit zu führen.

Studien mit dem Ziel der Leitlinienimplementierung/ leitliniengerechten Behandlung, die dabei das Patientenoutcome bzw. den Nutzen für den Patienten betrachtet haben, gibt es bislang sehr wenige. Ein Beispiel ist die MAHLER-Studie [92]. Sie untersuchte, ob die Therapie herzinsuffizienter Patienten den internationalen Leitlinien entspricht und ob dabei ein medizinischer Nutzen für den Patienten gezeigt werden konnte. Die Studie wurde durch 25 Kardiologen in sechs unterschiedlichen europäischen Ländern durchgeführt. Sie betreuten 1400 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz. $\frac{2}{3}$ der Patienten wurden bezogen auf ihre Pharmakotherapie leitliniengerecht behandelt, diese Patienten hatten in sechs Beobachtungsmonaten 40 % weniger Krankenhauseinweisungen als jene, die nicht optimal behandelt wurden [6, 92]. Eine weitere Studie [126], bei der ein Alertsysteem auf Patienten aufmerksam machte, die ein erhöhtes Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie hatten, konnte eine Risikoreduktion von 41 % ($p=0,001$) nachweisen. Das Alertsysteem war mit einer Leitlinie des Krankenhauses verknüpft, in der die empfohlene Therapie nachgeschaut werden konnte.

Um für die AFib-Studie solche Nachweise führen zu können, müsste als erstes das bestehende Implementierungsinstrument verbessert werden und ein Nachweis für die Verbesserung der Leitlinienkonformität durch dieses Instrument erbracht werden.

5.7 Antikoagulation

In früheren Studien wurde häufig bemängelt, dass trotz des belegten Nutzens viele Patienten, die eigentlich antikoaguliert werden sollten, keine Antikoagulation erhalten. Neuere Studien [46, 133, 146] belegen dies nur noch teilweise, bzw. bei genauerer Betrachtung der Gründe für eine Nichtgabe von Antikoagulantien wird die Anzahl der Patienten, die eigentlich antikoaguliert werden sollten, geringer. Allerdings kann häufig gezeigt werden, dass die Qualität der Behandlung suboptimal ist. In einer Studie von Rowan et al. [133] konnte gezeigt werden, dass zwar die Antikoagulation über die Jahre zugenommen hat, einige Patienten mit hohem Risiko aber immer noch nicht antikoaguliert werden, aber dafür Patienten mit niedrigem Risiko, bei denen eine Thrombozytenaggregationshemmung ausreichen würde.

In der AFib-Studie (VA1 und VA2 (n=466) für die Hochrisikogruppe) erhielten lediglich 5 (ca. 1 %) Patienten keine Antikoagulation, bei denen eine indiziert gewesen wäre 31 (ca. 7 %) erhielten ASS, obwohl eine Antikoagulation indiziert gewesen wäre. Eine Überversorgung, wie bei Rowan et al. geschildert, kam in der AFib-Studie bei 7 Patienten der niedrigen Risikogruppe vor.

Unabhängig von der leitliniengerechten antithrombotischen Therapie war in der AFib-Studie die Durchführung der antithrombotischen Therapie (INR-Werte/-Abstand) ein Hauptgrund für die Abweichung von einer leitliniengerechten Therapie. Dieses Problem bestätigten Boulanger et al. [19] in ihrer Studie, in der sie zeigten, dass antikoagulierte Patienten 48 % ihrer Studientage innerhalb des empfohlenen INR-Bereichs lagen. Die Bedeutung des Zeitraums, in der die Patienten sich im therapeutischen Bereich der INR befinden, ergab sich auch aus der kürzlich publizierten Post-hoc-Analyse von Daten der ACTIVE-W-Studie [29].

Es gab einige Studien zu Computerprogrammen, die durch Angabe eines INR-Wertes die Dosis und den nächsten Kontrolltermin berechneten [7, 106, 129]. In der Studie von Ageno et al. [7] war das normale Monitoring mit dem Computerprogramm vergleichbar. Vorteile für das Computerprogramm ergaben sich durch die niedrigere Gesamtzahl der Messungen, was eventuell zu einer Kostenersparnis führen könnte. In der Studie von Poller et al. [129] erbrachte das computergenerierte Dosing einen signifikanten Vorteil bei der Erreichung des Ziel-INR. Die Studie von Manotti et al. [106] zeigte ähnliche Ergebnisse.

Wie bereits erwähnt, wäre durch die Aufnahme eines Dosisanpassungsprogramms, neben dem Erinnerungssystem für die INR-Messungen eventuell eine Verbesserung der Qualität der antithrombotischen Therapie in der AFib-Studie möglich. Die INR-Werte außerhalb des Ziel-INR könnten reduziert werden, ebenso die zu langen Abstände zwischen den Messungen.

Zwischen der 1. und 2. Versorgungsanalyse traten in der AFib-Studie zwei ischämische Schlaganfälle auf. Beide Patienten waren Hochrisikopatienten der Kontrollgruppe und haben als Therapie Phenprocoumon erhalten. Die angegebenen INR-Werte (Range 2,5-3,4) und der Abstand der Messungen waren in den geforderten Bereichen, es erfolgte keine zusätzliche antithrombotische Therapie. Beide Patienten wurden leitliniengerecht behandelt. Diese Fälle zeigen, dass die Antikoagulation trotz ihrer bewiesenen prophylaktischen Wirkung und ihrer korrekten Durchführung nicht alle Schlaganfälle verhindern kann.

5.8 Schlussfolgerung

Die durch die AFib-Studie erzielten Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu:

- Die Intervention (Fortbildung mit/ohne CBA) hat die leitlinienkonform antithrombotisch behandelten AFib-Patienten nicht signifikant erhöht.
- Durch die Anwendung eines computergestützten Behandlungsalgorithmus (CBA) bei der Therapieentscheidung der antithrombotischen Therapie konnte im Hinblick auf die Erhöhung der Leitlinienkonformität in dieser Studie kein zusätzlicher Nutzen erzielt werden.
- Der CBA wurde von den Ärzten als hilfreich und lehrreich empfunden. Sie wünschen sich einen solchen Algorithmus auch für andere Leitlinien.

Besonders aus der letzten Schlussfolgerung kann entnommen werden, dass ungeachtet des negativen Ergebnisses ein Nutzen aus der Studie resultiert. Aus diesem Grund sollte der Algorithmus nicht als ungeeignetes Implementierungsinstrument gesehen werden, sondern mit den gewonnenen Erkenntnissen verbessert werden.

5.9 Ausblick

Da die beteiligten Ärzte den Algorithmus als hilfreich und lehrreich empfanden und sich einen solchen Algorithmus auch für andere Leitlinien wünschen, sollte diese Implementierungsstrategie verfolgt werden.

Bedingung für Folgeprojekte wäre, den CBA anhand der gewonnenen Erkenntnisse zu verbessern und seinen Nutzen erneut zu überprüfen.

- Integration des Algorithmus in das Praxisinformationssystem mit ¼- bis ½-jährlicher Erinnerung an eine Durchführung des CBA zur Überprüfung eventuell hinzugekommener Risikofaktoren und der bestehenden antithrombotischen Therapie

- Integration eines Alertsystems zur Erinnerung des nächsten Kontrolltermins (mind. alle 30 Tage)
- Integration eines Programms, das automatisch die Dosisanpassung berechnet und daraufhin auch den nächsten Kontrolltermin
- Möglichkeit der Nutzung von Informationen, die bereits in der EDV gespeichert sind, um unnötige Dateneingabe für den Arzt zu vermeiden

Wenn der verbesserte Algorithmus eine Verbesserung der leitlinienkonformen Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern bewirkt, wäre anschließend zu zeigen, dass diese Verbesserung der Leitlinienkonformität auch einen Nutzen für den Patienten bedeutet. Für andere Indikationen könnte der Algorithmus aber durchaus auch schon vor dem Nutzenbeleg zur Erhöhung der Leitlinienkonformität eingesetzt werden.

6 Anhang

6.1 Screeningbogen

Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Behandlung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern Studiencode: AKP-30, Studienleiter Prof. Dr. med.C.H. Gleiter	
Screening-Bogen bitte an UKT, Abteilung Klinische Pharmakologie, Otfried-Müller-Straße 45, 72076 Tübingen schicken	
Einschlusskriterien	
* Alter bei Aufnahme zwischen 18 und 85 Jahren	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
* "Chronisches Vorhofflimmern" oder "intermittierendes Vorhofflimmern" wurde diagnostiziert	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
* aktuelle 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung (nicht älter als 6 Monate), ggf.Kopie, vorhanden. Aufzeichnung bzw. Kopie bitte beilegen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
Ausschlusskriterien	
* Patient / Patientin wird derzeit primär wegen anderer Erkrankungen außer Vorhofflimmern antikoaguliert	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
* Elektive Konversion oder Ablation des Vorhofflimmerns im Zeitraum von 4 Wochen nach Aufnahme des Patienten / der Patientin geplant	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
* Elektiver operativer Eingriff im Zeitraum von 2 Wochen nach Aufnahme des Patienten / der Patientin geplant	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
* Z.n. antikoagulationspflichtigem Herzklappenersatz	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
Patient / Patientin wurde aufgeklärt und hat Einverständniserklärung unterschrieben	
<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja	
Aufnahmedaten	
Praxis-EDV-Nummer: <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
Patienteninitialen: <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Geschlecht: <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich
1. Vorname Nachname	
Geburtsdatum: <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
Tag Monat Jahr	
Meldende Praxis: (bitte Praxisstempel verwenden)	
Datum: <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	Unterschrift: _____
Tag Monat Jahr	
Wird von der Studienleitung ausgefüllt!	Zentrum-Nr. <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Patientennummer _____ Patient in die Studie aufgenommen <input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja --> falls NEIN, bitte begründen _____ --> falls JA: Aufnahme in Studie am (= Tag der EKG-Beurteilung) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
	Tag Monat Jahr

Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Behandlung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern
 Studiencode: AKP-30, Studienleiter Prof. Dr. med.C.H. Gleiter

Zentrum Nr.: Initialen: Patientennummer:
1. Vorname Nachname

Aktuelle Medikation

	Präparat (Name oder Substanz)	Dosierung	Voraussichtliche Einnahmedauer	
			> 1 Monat	<= 1 Monat
1.1	<hr/>	<hr/>	①	②
1.2	<hr/>	<hr/>	①	②
1.3	<hr/>	<hr/>	①	②
1.4	<hr/>	<hr/>	①	②
1.5	<hr/>	<hr/>	①	②
1.6	<hr/>	<hr/>	①	②
1.7	<hr/>	<hr/>	①	②
1.8	<hr/>	<hr/>	①	②

2.1 **Bekannte Medikamentenunverträglichkeit** nein ja --> von (Name oder Substanz):
 2.2

 2.3 **Bekannte Medikamentenallergie** nein ja --> auf (Name oder Substanz):
 2.4

Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Behandlung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern

Studiencode: AKP-30, Studienleiter Prof. Dr. med.C.H. Gleiter

Zentrum Nr.: Initialen: Patientennummer:
1.Vorname Nachname

Aktuelle Medikation cont.

Nur ausfüllen, wenn Patient/Patientin keine antithrombotische Behandlung erhält

1.1 **Bitte den Grund für das Fehlen der antithrombotischen Behandlung angeben:**

INR - Bestimmung

2.1 **INR-Wert**

---> bitte **letzten** Wert angeben: ,

2.2 Datum der Bestimmung , ,
Tag Monat Jahr

2.3 ---> bitte **vorletzten** Wert angeben: ,

2.4 Datum der Bestimmung , ,
Tag Monat Jahr

2.5 **Betreibt der Patient / die Patientin
Blutgerinnungsselbstkontrolle** nein ja

Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Behandlung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern

Studiencode: AKP-30, Studienleiter Prof. Dr. med.C.H. Gleiter

Zentrum Nr.: Initialen: Patientennummer:

1.Vorname Nachname

Aktuelle Beurteilung der Herzfunktion

1.1		Funktionelles Stadium der Herzinsuffizienz nach der revidierten Klassifikation der NYHA (New York Heart Association)	
	- keine Hinweise auf eingeschränkte kardiale Leistung		(0)
	- Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris (AP)		(1)
	- Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP		(2)
	- Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperl. Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP		(3)
	- Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit		(4)
2.1		Klinische Zeichen manifester Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
	--> falls JA, bitte Symptomatik angeben		
2.2	- Dyspnoe		<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
2.3	- Oedeme		<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
2.4	- feuchte Rasselgeräusche		<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
2.5	- radiol. Herzverbreiterung		<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
2.6	- dritter Herzton		<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
3.1		Echokardiographische Untersuchung der Globalfunktion durchgeführt	<input type="checkbox"/> nein <input type="radio"/> ja
	--> falls JA, bitte angeben		
3.2	Zeitpunkt der Untersuchung	vor Erstdiagnose des Vorhofflimmerns	(1)
		bei oder nach Erstdiagnose des Vorhofflimmerns	(2)
3.3	Ausmaß der linksventrikulären Globalfunktion	> 35 %	(1)
		<= 35 %	(2)
	-- Bitte Kopie des Befundberichts beilegen --		

Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Behandlung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern
 Studiencode: AKP-30, Studienleiter Prof. Dr. med.C.H. Gleiter

Zentrum Nr.: Initialen: Patientennummer:

1. Vorname Nachname

Aktuelle Beurteilung der Herzfunktion cont.

1.1 **Herzklappenerkrankung** nein ja --> falls JA:

1.2 - Zustand nach Herzklappenersatz nein ja

1.3 --> falls JA: Bioprothese ①
 mechanische Herzklappe ②

1.4 - Mitralklappenstenose nein ja

1.5 --> falls JA: rheumatisch ①
 nicht-rheumatisch ②
 unklare Genese ③

1.6 - Andere Herzklappenerkrankungen nein ja

1.7 --> falls JA, bitte spezifizieren:

Vorliegende kardiovaskuläre Befunde

2.1 **Anamnestisch bekannte koronare Herzkrankheit** nein ja --> falls JA:

2.2 - Myokardinfarkt nein ja --> falls JA

2.3 Datum letztes Ereignis
Monat Jahr

2.4 - Zustand nach Bypass-OP nein ja --> falls JA

2.5 Datum der letzten Operation
Monat Jahr

2.6 - Zustand nach PTCA / Stent nein ja --> falls JA

2.7 Datum des letzten Eingriffs
Monat Jahr

2.8 **Instabile Angina Pectoris** nein ja
 (de novo Angina, zunehmende Häufigkeit der AP-Anfälle, Anfälle auch ohne spezifische körperliche oder psychische Belastung)

Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Behandlung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern

Studiencode: AKP-30, Studienleiter Prof. Dr. med.C.H. Gleiter

Zentrum Nr.:

Initialen:
1. Vorname Nachname

Patientennummer:

Thromboembolische Ereignisse anderer Lokalisation in der Anamnese

1.1	- Tiefe Beinvenenthrombose	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> Zeitpunkt des letzten Ereignisses:
1.2				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.3	- Lungenembolie	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> Zeitpunkt des letzten Ereignisses:
1.4				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.5	- Arterienverschluss im Extremitätenbereich	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> Zeitpunkt des letzten Ereignisses:
1.6				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.7	- Mesenterialinfarkt mit akutem Abdomen	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> Zeitpunkt des letzten Ereignisses:
1.8				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.9	- Angina visceralis	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> Zeitpunkt des letzten Ereignisses:
1.10				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.11	- Niereninfarkt	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> Zeitpunkt des letzten Ereignisses:
1.12				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.13	- Milzinfarkt	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> Zeitpunkt des letzten Ereignisses:
1.14				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.15	- Sonstige	<input type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja	--> bitte mit Zeitpunkt spezifizieren:
1.16				<= 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 1 > 12 Monate zurückliegend <input type="radio"/> 2
1.17				_____ _____

Qualitätsverbesserung der antithrombotischen Behandlung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern

Studiencode: AKP-30, Studienleiter Prof. Dr. med.C.H. Gleiter

Zentrum Nr.: Initialen: Patientennummer:

1. Vorname Nachname

Begleiterkrankungen

1.1	Diabetes mellitus - Erkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	--> falls JA, bitte angeben:
1.2				- diätpflichtig ①
				- tablettspflichtig ②
				- insulinpflichtig ③
1.3	Fortgeschrittene diabetische Retinopathie mit Gefäßproliferationen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
1.4	Hyperthyreose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.1	Bekannte Gefäßanomalien	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	--> falls JA, bitte spezifizieren:
2.2	- Hirnarterienaneurysma	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.3	- Aortenaneurysma	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.4	- Fortgeschrittene Arteriosklerose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.5	- Ösophagusvarizen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.6	- Sonstige Gefäßanomalien	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	----> falls JA, bitte spezifizieren:
2.7				
2.8	Chronischer Alkoholabusus	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.9	Demenz	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.10	> 3 Sturzereignisse in den letzten 12 Monaten	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.11	Z.n.chirurg.Eingriffen am ZNS in den letzten 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.12	Leberparenchymerkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.13	Schwere Thrombozytopenie ($< 100000/\mu\text{l}$)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.14	Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 3 \text{ mg/dl}$)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	
2.15	Floride gastrointestinale Ulcera	<input type="checkbox"/> nein	<input type="radio"/> ja	

6.3 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACTIVE-W	Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events
ADP	Adenosindiphosphat
AFASAK	Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management study
AFib	Atrial fibrillation
AHA	American Heart Association
AMADEUS	Atrial fibrillation trial of Monitored Adjusted Dose vitamin K antagonists comparing Efficacy and safety with Unadjusted SanOrg 34006
ASS	Acetylsalicylsäure
ATAFS	Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Study
ATP	Adenosintriphosphat
ATRIA	AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation study
AV	Atrioventrikulär
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität
BAATAF	Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CAFA	Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBA	Computergestützter Behandlungsalgorithmus
CDSS	Computer Decision Support System
CHADS	C (congestive heart failure) H (hypertension) A (Age ≥ 75) D (diabetes) S (stroke)
CI	Confidence Interval
COX	Cyclooxygenase
CRF	Case Report Form (Dokumentations-/Fragebogen)

CYP	Cytochrom P450
EAFT	European Atrial Fibrillation Trial
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESPS	European Stroke Prevention Study
et al.	et alii, et aliae, et alia
GCP	Good Clinical Practice
GEE	generalized estimation equations
GP	Glykoprotein
HOT CAFE	How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study
HWZ	Halbwertszeit
IMB	Institut für Medizinische Biometrie
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
ITT	Intention-to-Treat
JAST	Japan Atrial fibrillation Stroke Trial
KI	Kontraindikation(en)
LASAF	Low-Dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation
LV	Linksventrikulär
MAHLER	Medical Management of Chronic Heart Failure in Europe and its Related Costs
mg	Milligramm
n	number
NAD(H)	Nicotinsäure-Adenin-Dinukleotid
NASPEAF	NAtional Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation
NNT	Number Needed to Treat
PATAF	Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation
pdf	Portable Document Format
PIAF	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation
PMV	Primär Medizinische Versorgung
PP	Per-Protocol
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RACE	RAte Controll versus Electrical Cardioversion study

RR	Riva-Rocci
RV	Rechtsventrikulär
SDS	Sodium Dodecyl Sulfat
SIFA	Studio Italiano Fibrillazione Atriale
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
SPINAF	Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation
SPORTIF	Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation
STAF	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation Study
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in the Therapeutic Range
UK-TIA	United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial
VA1	1. Versorgungsanalyse
VA2	2. Versorgungsanalyse
WHO	World Health Organization
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge bei Vorhofflimmern[138].....	3
Abb. 2: Formen des Vorhofflimmerns	4
Abb. 3: Das derzeitige pathophysiologische Erklärungsmodell bei Vorhofflimmern (AFib) [136]	6
Abb. 4: Inzidenz von Vorhofflimmern.....	8
Abb. 5 : Schlaganfallrate im Verhältnis zum Alter bei Patienten in unbehandelten Kontrollgruppen aus randomisierten Studien zur antithrombotischen Therapie [4, 48]..	13
Abb. 6: Vitamin-K3 und Vitamin-K-Antagonisten.....	15
Abb. 7 : Molekularer Wirkmechanismus der K-Vitamine und Angriffspunkte von Cumarinen [72]	16
Abb. 8: Thrombose- bzw. Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom INR-Wert [18]	18
Abb. 9 : Angriffspunkte und Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation [104]	19
Abb. 10: Relativer Effekt von Warfarin vs. Placebo/Kontrolle an Schlaganfällen in randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern	22
Abb. 11: Relativer Effekt von Aspirin vs. Placebo/Kontrolle an Schlaganfällen in randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern	23
Abb. 12: Relativer Effekt von Warfarin vs. Aspirin an Schlaganfällen in randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern	25
Abb. 13: Barrieren der Leitlinienanwendung [94].....	32
Abb. 14: Gesamtüberblick des Studienverlaufs	40
Abb. 15: Gesamter Ablauf der Rekrutierung (Nord-/Südwürttemberg)	45
Abb. 16: Zeitliche Abfolge des geplanten Studienverlaufs.....	48
Abb. 17: Startseite des computergestützten Behandlungsalgorithmus	54
Abb. 18: Patientendaten (zweiter Abschnitt)	54
Abb. 19: Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (dritter Abschnitt).....	55
Abb. 20: Risikofaktoren für Blutungen (vierter Abschnitt).....	56
Abb. 21: Hauptseite mit Therapievorschlag.....	57
Abb. 22: Bogen zur Ermittlung der thromboembolischen Risikogruppe.....	61
Abb. 23: Auszug aus den Leitlinienempfehlungen [48]	63
Abb. 24: Kontraindikation die für die Auswertung und Beurteilung der Leitlinienkonformität relevant sind	64

Abb. 25 : Zeitlicher Verlauf der AFib-Studie	71
Abb. 26: Flussdiagramm der AFib-Studie	72
Abb. 27 : Aufteilung der Fachärzte innerhalb der drei Kohorten	73
Abb. 28: Dauer der Zulassung der Ärzte für alle drei Kohorten.....	74
Abb. 29 : Verteilung der Patienten und Arztpraxen auf die 3 Kohorten zum Zeitpunkt der 1. Versorgungsanalyse	75
Abb. 30: Altersklassenverteilung innerhalb der drei Kohorten zum Zeitpunkt VA1	76
Abb. 31 : Verschiedene Formen des AFib innerhalb der 3 Kohorten zum Zeitpunkt VA1.....	77
Abb. 32: Antithrombotische Therapie von allen AFib-Patienten	82
Abb. 33: Antithrombotische Therapie der mittleren und niedrigen Risikogruppe	83
Abb. 34: Antithrombotische Therapie in der hohen Risikogruppe	84
Abb. 35: Andere antithrombotische Therapie mit Begründung und Beurteilung.....	85
Abb. 36: Abstand der INR-Werte in mehrere Abschnitte unterteilt (Zeitpunkt VA1)	86
Abb. 37: Verteilung der niedrigen Risikofaktoren innerhalb der 3 Kohorten für VA1	88
Abb. 38: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz [12]	89
Abb. 39: Verteilung der mittleren Risikofaktoren innerhalb der 3 Kohorten zum Zeitpunkt VA1	90
Abb. 40: Verteilung der hohen Risikofaktoren innerhalb der drei Kohorten zum Zeitpunkt VA1	91
Abb. 41: Häufigkeiten der Risikofaktoren für die Gesamtpopulation (n=315) in VA1	92
Abb. 42: Einteilung des thromboembolischen Risikos für alle 3 Kohorten zum Zeitpunkt VA1 (n=315).....	94
Abb. 43: Einteilung des thromboembolischen Risikos für alle drei Kohorten zum Zeitpunkt VA2 (n=303)	94
Abb. 44: Anteil der leitlinienkonform behandelten AFib-Patienten der gesamten Interventions- vs. Kontrollgruppe für VA1 und VA2	97
Abb. 45: Anteil der leitlinienkonform behandelten AFib-Patienten der gesamten CBA- vs. Fortbildungsgruppe für VA1 und VA2	98
Abb. 46: Gründe für die Nichtleitlinienkonformität für VA1 und VA2	104
Abb. 47: Auszüge aus der Leitlinie [48] zur Therapieempfehlung für Patienten mit sehr niedrigem Risiko	110

6.5 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Studien die Behandlungsstrategien für Frequenz- und Rhythmuskontrolle vergleichen bei Patienten mit Vorhofflimmern	11
Tab. 2: Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem AFib. [4, 48].....	12
Tab. 3: Schlaganfallrisiko bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, ohne orale Antikoagulation, entsprechend dem CHADS ₂ -Index [48, 49, 150].....	14
Tab. 4: Empfehlungen der ACC/AHA/ESC 2006 Leitlinie; Antithrombotische Therapie für Patienten mit Vorhofflimmern [48].....	14
Tab. 5: Warfarin im Vergleich mit Placebo und Kontrolle [69]	21
Tab. 6: Antithrombotische Wirkstoffe in der Entwicklung für die Behandlung von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern [119].....	29
Tab. 7: Leitsätze des Reichsgesundheitsrates [120].....	30
Tab. 8: Vergleich der drei Vorhofflimmern Leitlinien (Gemeinsamkeiten und Unterschiede)37	
Tab. 9: Geschlechterverteilung innerhalb der drei Kohorten.....	75
Tab. 10: Altersklassenverteilung innerhalb der drei Kohorten zum Zeitpunkt der VA1	76
Tab. 11: Internetfähigkeit der Ärzte der Interventionsregion	78
Tab. 12: Praxis EDV und Praxisinformations-System der 39 befragten Arztpraxen der Interventionsregion.....	78
Tab. 13: Individuelle Veränderungen des Vorher-/Nachher-Tests für den 1. und 2. Durchgang	79
Tab. 14: Fragen zum computergestützten Behandlungsalgorithmus	80
Tab. 15: Aussagen zum computergestützten Behandlungsalgorithmus.....	81
Tab. 16: INR-Abstände innerhalb/außerhalb der 38 Tage für VA1 und VA2.....	86
Tab. 17: Angabe der Häufigkeiten der INR-Werte innerhalb des Ziel INR 2,0-3,0 (bzw. ein Wert innerhalb) und außerhalb für die Zeitpunkte VA1 und VA2	87
Tab. 18 :Klinisch manifeste Ereignisse der Koronaren Herzkrankheit, Zeitpunkt VA1	88
Tab. 19: Therapieformen der Diabetes mellitus Patienten innerhalb der AFib-Studie (Zeitpunkt VA1).....	90
Tab. 20: Vergleich der Risikofaktoren zwischen VA1 und VA2	92
Tab. 21: Übersicht über die Einteilung in Risikogruppe und die entsprechenden Therapieempfehlungen nach den ACC/AHA/ESC Vorhofflimmern-Leitlinie 2006 [48]93	
Tab. 22: Auflistung der Anzahl Kontraindikationen nach individueller Beurteilung.....	95

Tab. 23: Shifftabelle für die Leitlinienkonformität von VA1 nach VA2 für alle drei Kohorten	96
Tab. 24: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Leitlinienkonformität bei der 2. Versorgungsanalyse für die ITT.....	99
Tab. 25: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Leitlinienkonformität bei der 2. Versorgungsanalyse für die PP-Population.....	100
Tab. 26: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Leitlinienkonformität bei der 2. Versorgungsanalyse für Hochrisikopatienten	100
Tab. 27: Shifftabelle VA1 nach VA2 über die Leitlinienkonformität nach Kohorte.....	101
Tab. 28: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die korrekte Phenprocoumonbehandlung in der 2. Versorgungsanalyse in der Hochrisikogruppe (ITT)	102
Tab. 29: Abweichende antithrombotische Therapie für VA1 und VA2	103
Tab. 30: Qualität der antithrombotischen Behandlung, INR-Abstand/-Werte für VA1 und VA2	103
Tab. 31: Kontraindikationen gegen die entsprechende Therapie (Phenprocoumon, ASS) für VA1 und VA2	103
Tab. 32: Gründe für die Nichtleitlinienkonformität für VA1 und VA2 aufgetrennt nach Kohorten.....	104
Tab. 33: Einteilung der ATRIA-Population nach fünf unterschiedlichen Risikoschemata aufgrund ihres thromboembolischen Risikos in die entsprechende Risikogruppe.	109
Tab. 34: Veröffentlichungen zum Patienten-Selbstmanagement und zur konventionellen Therapieüberwachung	111

7 Literaturverzeichnis

1. 1990. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 323: 1505-1511
2. 1991. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 84: 527-539
3. 1993. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 342: 1255-1262
4. 1994. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154: 1449-1457
5. 1994. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 343: 687-691
6. 2005. Leitlinien treue zahlt sich bei Herzinsuffizienz aus (Europäische Mahler Studie belegt eindeutig Benefit für die Patienten und hohe Akzeptanz von ACE-Hemmern und Sartanen). *Ärzte Woche* 35
7. Ageno W, Turpie AG. 1998. A randomized comparison of a computer-based dosing program with a manual system to monitor oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 91: 237-240
8. Aktories, Föstermann, Hofmann, et al. 2005. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Urban & Fischer (Elsevier GmbH)
9. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. 2005. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama* 293: 690-698
10. Allessie M, Ausma J, Schotten U. 2002. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54: 230-246
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ÄZQ. 2000. *Leitlinien Manual. Sonderdruck der ZaeFQ*
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2007. Chronische Herzinsuffizienz. *Arzneiverordnung in der Praxis, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* 3. Auflage
13. (ÄZQ) ÄZQ. 2000. Checkliste "Methodische Qualität von Leitlinien". *Dt Arztebl* 17: A-1170-A-1172
14. Bayer Vital GmbH. 2005. Aspirin protect N 100mg/-300 mg. *Rote Liste Service GmbH*
15. Bayer Vital GmbH. 2008. Aspirin protect 100mg/ - 300mg. *Rote Liste Service GmbH*
16. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. 1994. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 271: 840-844
17. Blaauw Y, Crijns HJ. 2008. Treatment of atrial fibrillation. *Heart* 94: 1342-1349
18. Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GY. 2003. Anticoagulation in hospitals and general practice. *Bmj* 326: 153-156
19. Boulanger L, Kim J, Friedman M, et al. 2006. Patterns of use of antithrombotic therapy and quality of anticoagulation among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice. *Int J Clin Pract* 60: 258-264
20. Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al. 2008. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 371: 315-321

21. Breithardt G. 2008. Vorhofflimmern - wenn das Herz aus dem Takt gerät. *klinikerzt Medizin im Krankenhaus* 2: 64
22. Bücheler R, Bösel R, Fux R, et al. 06/2009. Predictors for guideline-nonadherence of antithrombotic therapy in outpatients with chronic atrial fibrillation. Manuskript angenommen bei Acta Medica Biotechnica.
23. Bücheler R, Meisner C, Mörike K, et al. 2003. [Quality of antithrombotic therapy in patients with chronic atrial fibrillation: the AFib Trial]. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 97: 421-431
24. Bundesärztekammer (BÄK) KBK. 1997, Juni. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlichen Bundesvereinigung. *Deutsches Ärzteblatt*: A-2154-A-2155
25. Bundesärztekammer (BÄK) KBK. 1999. Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. *Dt Arztebl*: A-2105-A-2106
26. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. 1999. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *Jama* 282: 1458-1465
27. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. 2006. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 367: 1903-1912
28. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. 1991. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 18: 349-355
29. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. 2008. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 118: 2029-2037
30. Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA, et al. 2003. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke* 34: 413-417
31. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. 1998. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* 275: H301-321
32. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, et al. 1995. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *Jama* 274: 700-705
33. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. 1996. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1-13
34. Donner A, Birkett N, Buck C. 1981. Randomization by cluster. Sample size requirements and analysis. *Am J Epidemiol* 114: 906-914
35. Durieux P, Ravaud P, Dosquet P, et al. 2000. [Effectiveness of clinical guideline implementation strategies: systematic review of systematic reviews]. *Gastroenterol Clin Biol* 24: 1018-1025
36. Edvardsson N, Juul-Moller S, Omblus R, et al. 2003. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 254: 95-101
37. Europarat. 2002. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. *Deutschsprachige Ausgabe Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 96: 1-60
38. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. 1992. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *Veterans Affairs Stroke*

- Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 327: 1406-1412
39. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. 2004. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 141: 745-752
 40. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. 2008. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 51: 810-815
 41. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. 1991. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 1044-1054
 42. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. 1999. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 33: 304-310
 43. Feder G, Eccles M, Grol R, et al. 1999. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *Bmj* 318: 728-730
 44. Field M, Lohr K. 1990. Clinical practice guidelines - directions for a new program. *Washington DC: National Academy Press*
 45. Field M, Lohr K. 1992. Guidelines for clinical practice. *Washington DC: National Academy Press*
 46. Friberg L, Hammar N, Ringh M, et al. 2006. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 27: 1954-1964
 47. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. 1994. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 74: 236-241
 48. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 48: 854-906
 49. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. 2001. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 285: 2864-2870
 50. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. 2005. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *Jama* 293: 1223-1238
 51. Garrey W. 1924. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 4: 215-250
 52. Gerlach F, Beyer M, Szecsenyi J, et al. 1998. Leitlinien in Klinik und Praxis. *Deutsches Ärzteblatt* 15: A-1014 - A-1021
 53. Gernreich C. 1999. Acceptance and use of the German Cancer Society guidelines for diagnosis and treatment of lung cancer. MA Thesis. *Medizinische Hochschule, Hannover*
 54. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 285: 2370-2375
 55. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. 1996. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94: 2968-2974
 56. Goette A, Lendeckel U. 2006. [Morphological remodeling in atrial fibrillation]. *Herz* 31: 101-107; quiz 142-103

57. Goette A, Oeff M. 2005. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns - Therapie und Grunderkrankungen. *Die Medizinische Welt* 56: 366-369
58. Grimshaw JM, Russell IT. 1993. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 342: 1317-1322
59. Grimshaw JM, Russell IT. 1994. Achieving health gain through clinical guidelines II: Ensuring guidelines change medical practice. *Qual Health Care* 3: 45-52
60. Grol R. 1997. Personal paper. Beliefs and evidence in changing clinical practice. *Bmj* 315: 418-421
61. Grol R DJ, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. 1998. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 317: 858-861
62. Grol R, Grimshaw J. 1999. Evidence-based implementation of evidence-based medicine. *Jt Comm J Qual Improv* 25: 503-513
63. Grol R, Grimshaw J. 2003. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 362: 1225-1230
64. Grol R. 1998. Strategies for dissemination and implementation of clinical guidelines. In In: *Selbann HK (Hrsg.). Leitlinien in der Gesundheitsversorgung - Bericht über eine WHO-Konferenz. Band 104 der Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit*: Selbann. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft
65. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, et al. 2001. Optimal methods for guideline implementation: conclusions from Leeds Castle meeting. *Med Care* 39: II85-92
66. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. 1998. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 158: 1513-1521
67. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. 1999. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501
68. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. 2007. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146: 857-867
69. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. 1999. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 30: 1223-1229
70. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. 2000. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 35: 183-187
71. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. 2005. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 36: 1588-1593
72. Heidinger K. 2004. [In practice: use of vitamin K antagonists]. *Pharm Unserer Zeit* 33: 236-243
73. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. 1999. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Bmj* 319: 958-964
74. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. 2006. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 367: 404-411
75. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, et al. 1997. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 77: 407-411
76. Herold G. 2004. *Innere Medizin*. Köln

77. Hessen L. 2009. *Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten*: äzq und PMV forschungsgruppe
78. Hohnloser S, Grönefeld G, Israel C. 2005. *Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern*. Bremen: UNI-MED Verlag AG
79. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. 2000. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356: 1789-1794
80. Hu DY, Zhang HP, Sun YH, et al. 2006. [The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 34: 295-298
81. Hughes M, Lip GY. 2007. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Qjm* 100: 599-607
82. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. 2007. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115: 2689-2696
83. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. 1996. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 335: 540-546
84. Institut für Medizinische Biometrie - Universitätsklinikum Tübingen. 2004. koordobas.
85. Jung F, DiMarco JP. 1998. Treatment strategies for atrial fibrillation. *Am J Med* 104: 272-286
86. Junginger T. 1999. Nutzen und Gefahren. In *Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP (Hrsg) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse.*, pp. 6-23. Stuttgart: Demeter Verlag
87. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. 1998. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 82: 2N-9N
88. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. 2007. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 28: 2803-2817
89. Kirchhof P, Breithardt G. 2008. Vorhofflimmern - eine Standortbestimmung. *klinikerarzt Medizin im Krankenhaus* 37: 66-70
90. Kirchhof P, Fetsch T, Hanrath P, et al. 2005. Targeted pharmacological reversal of electrical remodeling after cardioversion--rationale and design of the Flecainide Short-Long (Flec-SL) trial. *Am Heart J* 150: 899
91. Kirchner H, Ollenschläger G. 2001. Implementierung von Leitlinien in Praxisnetzen - Verfahrensvorschlag. In *Kassenärztliche Bundesvereinigung (2000), Handbuch für Netzberater*. Köln: Eigenverlag der KBV
92. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. 2005. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 26: 1653-1659
93. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. 1987. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 317: 669-674
94. Kunz AU. 2005. Leitlinien in der Medizin: Anwendung, Einstellungen und Barrieren - Eine Befragung Berliner Hausärzte. *Berlin, Master Thesis*
95. Kushner FG, Antman EM. 2005. Oral anticoagulation for atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction: new evidence to guide clinical practice. *Circulation* 112: 3212-3214

96. Landefeld CS, Goldman L. 1989. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 87: 144-152
97. Lee KS, Marban E, Tsien RW. 1985. Inactivation of calcium channels in mammalian heart cells: joint dependence on membrane potential and intracellular calcium. *J Physiol* 364: 395-411
98. Leitliniengruppe Hessen - Hausärztliche Pharmakotherapie. 2008. Antikoagulation - Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. www.leitlinien.de, www.pmvforschungsgruppe.de 1.03
99. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. 2004. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 287S-310S
100. Levy S, Camm AJ, Saksena S, et al. 2003. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 5: 119-122
101. Lewalter T, Götte A, Andrie R. 2008. Verhinderung von Vorhofflimmern Rhythmuskontrolle. *kliniker Medizin im Krankenhaus* 2: 73-79
102. Lewalter T, Tebbenjohanns J, Wichter T, et al. 2008. Kommentar zu "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary". *Kardiologie* 2: 181-205
103. Lorenz W. 1999. Bekanntmachung und Informationen für die Mitglieder der AWMF. *Dtsch Ges Chir Mitteilungen* 4: 288-290
104. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. 2002. *Pharmakologie und Toxikologie (Arzneimittelwirkung verstehen - Medikamente gezielt einsetzen)*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
105. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. 2000. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 101: 194-199
106. Manotti C, Moia M, Palareti G, et al. 2001. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated PRogram for Oral Anticoagulant Treatment). *Haematologica* 86: 1060-1070
107. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, et al. 2001. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 103: 2631-2636
108. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. 2007. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 370: 493-503
109. McCahon D, Fitzmaurice DA, Murray ET, et al. 2003. SMART: self-management of anticoagulation, a randomised trial [ISRCTN19313375]. *BMC Fam Pract* 4: 11
110. Meinertz T, Becker H. 2006. *Herzrhythmusstörungen heute*. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung
111. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. 1964. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 67: 200-220
112. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. 1997. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 28: 1015-1021

113. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. 2001. *Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
114. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. 2006. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. *London: Royal College of Physicians*,
115. Nattel S. 2002. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415: 219-226
116. Nattel S, Li D, Yue L. 2000. Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol* 62: 51-77
117. Network SIG. 1999. SIGN Guidelines - An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. *Edinburgh, SIGN Publication Number 39. SIGN Secretariat. Royal College of Physicians.*
<http://www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm>
118. Neuzner J, Pitschner H. 2007. *Vorhofflimmern Vorhofflattern Aktuelle Diagnostik und Therapie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag
119. Nieuwlaat R, Connolly SJ. 2009. Stroke prevention in atrial fibrillation: better use of anticoagulation and new agents will lead to improved outcomes. *Heart* 95: 95-97
120. Ollenschlager G, Kirchner H, Fiene M. 2001. [Practice guidelines in medicine--validity for clinical application?]. *Internist (Berl)* 42: 473-474, 477-483
121. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. 2004. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 126: 476-486
122. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, et al. 1995. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Cmaj* 153: 1423-1431
123. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, et al. 2004. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 44: 1557-1566
124. Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, et al. 1998. [Pathophysiology, epidemiology and complications of atrial fibrillation]. *Internist (Berl)* 39: 2-11
125. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. 1989. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1: 175-179
126. Piazza G, Goldhaber SZ. 2009. Improving clinical effectiveness in thromboprophylaxis for hospitalized medical patients. *Am J Med* 122: 230-232
127. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. 2009. Stroke risk in atrial fibrillation patients on warfarin. Predictive ability of risk stratification schemes for primary and secondary prevention. *Thromb Haemost* 101: 367-372
128. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. 2008. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. *J Thromb Haemost* 6: 935-943
129. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. 1998. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 352: 1505-1509
130. Posada IS, Barriales V. 1999. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 138: 137-143
131. Rash A, Downes T, Portner R, et al. 2007. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 36: 151-156
132. Roche Pharma AG. 2006. Marcumar. *Rote Liste Service GmbH*

133. Rowan SB, Bailey DN, Bublitz CE, et al. 2007. Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S.: an analysis of the national ambulatory medical care survey database. *J Am Coll Cardiol* 49: 1561-1565
134. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. 2006. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 37: 447-451
135. Schauerte P, Nábauer M, Steinbeck G. 2008. Einstellung der Kammerfrequenz bei persistierendem und permanentem Vorhofflimmern Frequenzkontrolle. *klinikerzt Medizin im Krankenhaus* 2: 81-86
136. Schotten U, Dobrev D, Kirchhof P, et al. 2006. Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Deutsches Ärzteblatt* 25: A1743 - A1748
137. Schulman S. 2003. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 349: 675-683
138. Schuster H, Trappe H. 2001. Vorhofflimmern und Vorhofflattern. In *EKG-Kurs für Isabel*, pp. 147-148. Stuttgart: GeorgThieme Verlag
139. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. 2001. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001938
140. Selbmann HK, Kopp I. 2005. Implementierung von Leitlinien in den Versorgungsalltag. *Die Psychiatrie* 2: 33-38
141. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, et al. 2004. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *Bmj* 329: 999
142. Shiffman RN, Liaw Y, Brandt CA, et al. 1999. Computer-based guideline implementation systems: a systematic review of functionality and effectiveness. *J Am Med Inform Assoc* 6: 104-114
143. Silbernagel S, Despopoulos A. 2003. *Taschenatlas der Physiologie*. Stuttgart: Thieme
144. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. 2008. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 546S-592S
145. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. 2004. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 429S-456S
146. Srivastava A, Hudson M, Hamoud I, et al. 2008. Examining warfarin underutilization rates in patients with atrial fibrillation: Detailed chart review essential to capture contraindications to warfarin therapy. *Thromb J* 6: 6
147. Thomson R, Robinson A, Greenaway J, et al. 2002. Development and description of a decision analysis based decision support tool for stroke prevention in atrial fibrillation. *Qual Saf Health Care* 11: 25-31
148. Thomson RG, Eccles MP, Steen IN, et al. 2007. A patient decision aid to support shared decision-making on anti-thrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: randomised controlled trial. *Qual Saf Health Care* 16: 216-223
149. Tschopp S, Werth H. 2007. Vorhofflimmern und Antioagulation: Update 2007. *Schweiz Med Forum* 7: 476-481
150. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, et al. 2003. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 163: 936-943
151. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. 2006. Primary prevention of arterial thromboembolism in the oldest old with atrial fibrillation--a randomized pilot trial

- comparing adjusted-dose and fixed low-dose coumadin with aspirin. *Eur J Intern Med* 17: 48-52
152. Vissers MC, Hasman A, van der Linden CJ. 1996. Impact of a protocol processing system (ProtoVIEW) on clinical behaviour of residents and treatment. *Int J Biomed Comput* 42: 143-150
153. Völler H. 2005. In defence of current treatment options: where are we now? *European Heart Journal Supplements* 7: E4-E9
154. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al. 2005. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 46: 1729-1736
155. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. 2003. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 108: 711-716
156. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. 1995. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92: 1954-1968
157. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1825-1833

Auflistung meiner akademischen Lehrer

Ich danke meinen akademischen Lehrerinnen und Lehrern:

Herrn Prof. Dr. R. Daniels	Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen
Frau Prof. Dr. G. Drews	Pharmakologie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. G. Gauglitz	Physikalische Chemie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. C. H. Gleiter	Klinische Pharmakologie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. L. Heide	Pharmazeutische Biologie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. K.-A. Kovar	Pharmazeutische Chemie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. S. Laufer	Pharmazeutische Chemie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. K. Mörike	Klinische Pharmakologie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. P. Ruth	Pharmakologie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. P.C. Schmidt	Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. J. E. Schultz	Pharmazeutische Biochemie, Universität Tübingen
Herrn Prof. Dr. M. Wahl	Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen

Lebenslauf

Persönliche Daten

Katrin Schwarz
geboren am 11. Juni 1980 in Göppingen

Schulbildung

1986-1990 Grundschule Ottenbach
1990-1999 Erich-Kästner Gymnasium Eisligen
Abschluss: Abitur

Hochschulstudium

2000-2002 Studium der Pharmazie an der Eberhard Karls Universität
Tübingen (März 2002, 1. Staatsexamen)
2003 Auslandssemester an der Morehead State University, USA
2003-2005 Studium der Pharmazie an der Eberhard Karls Universität
Tübingen (April 2005, 2. Staatsexamen)

Weitere Ausbildung

2005-2006 Praktisches Jahr:
- 1. Teil Diplomarbeit bei der Firma Abbott GmbH und Co. KG,
Forschung und Entwicklung, ZNS-Forschung
(Nervenzellwachstum)
- 2. Teil in der Vitapharm Apotheke in Hamburg
2006 3. Staatsexamen (Approbation als Apothekerin)
seit 10/2006 Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. C. H. Gleiter, Prof.
Dr. P. Ruth und Prof. Dr. K. Mörike in der Abteilung Klinische
Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen

Berufserfahrung

seit 03/2007 Apothekerin in der Hölderlin-Apotheke in Tübingen
(Teilzeittätigkeit)