Medizinische Fakultät

der

Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Gefäßmedizin des

HELIOS-Klinikums Krefeld

# Trends bei Vorhofflimmern und Verschreibung von oralen Antikoagulantien und embolischen Schlaganfällen in Deutschland

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

**Nils Holger Gabriel**

aus Aachen

2018

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/70530
**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20190920-143756-4

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. K. Kröger
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Krämer

Tag der mündlichen Prüfung: 16. August 2019

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden publiziert in:

*Gülker, J.E., Bufe, A., Klues, H., Shin, D.I., Blockhaus, C.,* ***Gabriel, N.H.****, Haverkamp, W., Kröger, K.*

**Trends in Atrial Fibrillation and Prescription of Oral Anticoagulants and Embolic Strokes in Germany**

Cardiovascular Revascularization Medicine 2018, in press

**Inhaltsverzeichnis** **Seite**


**1. Einleitung ..... 9**

**1.1. Definition des Vorhofflimmerns ..... 10**

**1.1.1.** Ursachen des Vorhofflimmerns ..... 10

**1.1.2.** Diagnose des Vorhofflimmerns ..... 13

**1.1.3.** Prognostische Bedeutung des Vorhofflimmerns ..... 15

**1.1.4.** Therapie des Vorhofflimmerns ..... 19

**1.1.4.1.** „Pill in the Pocket“ ..... 21

**1.1.4.2.** Medikamentöse Rezidivprophylaxe ..... 21

**1.1.4.3.** Katheterablation ..... 22

**1.1.4.4.** Ausschaltung des Vorhofohrs ..... 22

**1.2. Antikoagulantien zur Prävention embolischer Ereignisse ..... 23**

**1.2.1.** Vitamin-K-Antagonisten ..... 23

**1.2.2.** Neue Orale Antikoagulantien ..... 26

**1.2.2.1.** Faktor-II-Inhibitor Dabigatran ..... 26

**1.2.2.2.** Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban ..... 27

**1.2.2.3.** Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban ..... 28

**1.2.2.4.** Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban ..... 28

**1.2.3.** Stellenwert der neuen oralen Antikoagulantien und Vitamin-K- Antagonisten ..... 29

**1.2.4.** Wechselwirkungen der neuen oralen Antikoagulantien ..... 29

**2. Fragestellung ..... 33**

**3. Methode ..... 35**

**3.1.** Krankheitsdiagnosen Vorhofflimmern und Schlaganfall ..... 35

**3.2.** Verordnung oraler Antikoagulantien ..... 37

**3.3.** Bevölkerungszahlen ..... 37

**3.4.** Statistische Methoden ..... 38

**4. Ergebnisse ..... 39**

**4.1.** Vorhofflimmern versus embolische Schlaganfälle ..... 39

**4.1.1.** Entwicklung von Vorhofflimmern und embolischen Schlaganfällen ..... 39

**4.1.2.** Zusammenhang von Vorhofflimmern und embolischen Schlaganfällen ..... 41
**4.2.** Vorhofflimmern versus orale Antikoagulantien ..... 42
**4.2.1.** Orale Antikoagulantien ..... 42
**4.2.2.** Zusammenhang von Vorhofflimmern und oralen Antikoagulantien ..... 44
**4.3.** Orale Antikoagulantien versus embolische Schlaganfälle ..... 46

**5. Diskussion ..... 51**
**5.1.** Mögliche Gründe für den Anstieg der Verschreibungen ..... 54

**6. Limitationen ..... 57**

**7. Schlussfolgerungen ..... 59**

**8. Zusammenfassung ..... 61**

**9. Literatur ..... 63**

**10. Anhang ..... 73**
**10.1.** Tabellenanhang ..... 73
**10.2.** Abkürzungsverzeichnis ..... 77

**11. Danksagung ..... 79**

**12. Lebenslauf ..... 81**

# 1. Einleitung

Das Herz ist verantwortlich für die arterielle Perfusion des Körpers. Seine regelmäßige und kraftvolle Arbeit ist notwendig, um ein den Erfordernissen der körperlichen Beanspruchung angepasstes Blutvolumen zu transportieren. Die Herzleistung kann dabei entweder durch Störungen des Herzmuskels, der Herzklappen oder des Herzrhythmus gemindert werden.

Bei den Herzrhythmusstörungen unterscheidet man zwischen Rhythmusstörungen, die mit dem Leben nicht vereinbar sind, da die Herzleistung komplett versagt und solchen Rhythmusstörungen, die die Herzleistung zwar reduzieren, aber noch eine ausreichende Herzleistung erlauben, so dass der Körper weiterhin arteriell perfundiert werden kann (Lewalter et al., 2007). Rhythmusstörungen, die von den Herzkammern ausgehen sind z.B. das Kammerflimmern oder Kammerflattern. Rhythmusstörungen, die von den Vorhöfen ausgehen, sind z.B. das Vorhofflimmern oder das Vorhofflattern. Beim Kammerflimmern kommen keine Kontraktionen der Herzkammern mehr zustande und ohne Unterbrechung des Kammerflimmerns endet diese Rhythmusstörung immer tödlich. Beim Vorhofflimmern können sich die Herzkammern noch regelrecht kontrahieren, werden aber vom Vorhof unregelmäßig angesteuert. So lange die unregelmäßige Ansteuerung der Kammern nicht zu schnell oder zu langsam ist, ist das Vorhofflimmern keine lebensbedrohliche Rhythmusstörung, da die Herzleistung zur Versorgung des Körpers ausreicht. In den unregelmäßig sich kontrahierenden Vorhöfen kommt es jedoch zum Stillstand des Blutes und es können Blutgerinnsel entstehen. Diese Blutgerinnsel wiederum können sich ablösen und als Embolus in den Körper geschwemmt werden. Werden sie in die hirnversorgenden Arterien geschwemmt, kommt es zu einem embolischen Schlaganfall. Auch wenn Vorhofflimmern nicht primär das Leben des Betroffenen bedroht, geht es aber mit einem erhöhten Risiko für einen invalidisierenden Schlaganfall einher. Um dieses Schlaganfallrisiko zu reduzieren, erhalten die meisten Betroffenen eine blutverdünnende Therapie. Bis 2008 stand dafür nur die Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Mittlerweile hat sich eine neue Gruppe an oralen Medikamenten etabliert, die man als neue orale Antikoagulantien bezeichnet.

## 1.1 Definition des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern wird auch als absolute Arrhythmie bezeichnet. Es ist eine vorübergehende oder dauerhafte Herzrhythmusstörung mit ungeordneter Tätigkeit der Vorhöfe des Herzens.
Normalerweise schlägt das Herz regelmäßig im Sinusrhythmus. Als Sinusrhythmus bezeichnet man den regelmäßigen Herzschlag des Menschen von etwa 70 Schlägen pro Minute, der vom Sinusknoten im rechten Vorhof vorgegeben wird. Die vom Sinusknoten ausgehende Erregung des Reizleitungssystems des Herzens wird über den AV-Knoten auf die Herzkammern weitergeleitet. Bei einer Störung des Sinusknotens können andere Vorhofzellen spontane elektrische Signale generieren. Man spricht dann von einem ektopen Vorhofrhythmus, der eine ungerichtete, elektrische Erregung der Vorhöfe verursacht. Diese ungerichtete, elektrische Erregung führt zu schnellen und ungeordneten Bewegungen der Vorhofwände mit einer Frequenz von 300 bis 600 pro Minute, welche man als Flimmern bezeichnet. Frequenzen von weniger als 300 pro Minute bezeichnet man als Vorhofflattern. Da diese ektopen Signale weder in ihrer Abfolge noch in ihrer Stärke regelmäßig sind, werden sie über den AV-Knoten auch nur unregelmäßig an die Herzkammern weitergegeben und die Herzkammern kontrahieren sich in einem unregelmäßig gesteuerten Rhythmus.

Vorhofflimmern ist die häufigste aller Herzrhythmusstörungen. Die Studie "Global Burden of Disease" schätzt eine Prävalenz von 33,5 Millionen Personen weltweit (Chugh et al., 2014). Das wären 2,5% bis 3,2% der Bevölkerung in allen Ländern auf vielen Kontinenten. Fünf Millionen neue Fälle von Vorhofflimmern sollen jährlich hinzukommen.

### 1.1.1 Ursachen des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist die Folge verschiedener zum Teil angeborener, zum Teil erworbener Störungen der Erregungsbildung im Vorhof (Atrium). Dabei unterscheidet man Vorhofflimmern, welches Folge einer manifesten kardialen Erkrankung ist, von Vorhofflimmern, welches keiner eigenständigen kardialen Erkrankung zugeordnet werden kann. Typische Herzerkrankungen, die im Verlauf der Herzkrankheit zu Vorhofflimmern führen können, sind zum Beispiel Veränderun-

gen an den Herzklappen oder eine Kardiomyopathie. Diese Herzkrankheiten führen über eine Volumenbelastung zur Störung der Herzfunktion mit Überdehnung der Vorhöfe und lösen damit Vorhofflimmern aus.

Wenn keine erkennbaren strukturellen Herzerkrankungen vorliegen, ist das Vorhofflimmern in der Regel Folge eines degenerativen Umbaus der Vorhöfe mit ultrastrukturellen Veränderungen der Gewebestruktur im Rahmen bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie, des Diabetes und der Adipositas. Eine Metaanalyse von 16 Studien mit insgesamt 123.249 Einzelpersonen zeigte, dass übergewichtige Personen im Vergleich zu nicht-fettleibigen Personen ein um 49% erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern haben (Relatives Risiko (RR) 1,49; 95%-Konfidenzintervall (KI) 1,36-1,64) (Wanahita et al., 2008). Eine norwegische Studie beobachtete gesunde Männer über 35 Jahre lang. Dabei zeigte sich, dass Männer mit einem systolischen Blutdruck ≥140mmHg bei Studieneinschluss im Vergleich zu Männern mit einem systolischen Blutdruck <128mmHg ein um das 1,6-fache (95%-KI 1,15-2,21) erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern haben. Bei Männern mit einem systolischen Blutdruck im oberen Normbereich von 128-138mmHg war das Risiko noch um das 1,5-fache (95%-KI 1,10-2,03) erhöht (Grundvold et al., 2012). Eine Meta-Analyse von sieben prospektiven Kohortenstudien und vier Fall-Kontroll-Studien mit 108.703 Fällen von Vorhofflimmern bei 1.686.097 Einzelpersonen zeigte ein um 40% erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ II als bei Menschen ohne (Huxley et al., 2011). Darüber hinaus gibt es weitere Risikofaktoren für ein Vorhofflimmern wie die Schlafapnoe, Alkohol- und Koffeingenuss oder Ausdauersport (Menezes et al., 2015).

Aber auch einmal aufgetretenes Vorhofflimmern selber triggert einen Prozess der Chronifizierung des Vorhofflimmerns (Schotten et al., 2006). So haben Tierexperimente zeigen können, dass künstlich hervorgerufenes Vorhofflimmern sich selbst erhält und im Laufe der Zeit immer weniger auf pharmakologische Kardioversionsversuche anspricht (Wijffels et al., 1995). Hierfür sind Veränderungen des Vorhofmyokards verantwortlich, die elektrische, kontraktile und ultrastrukturelle Eigenschaften der Vorhöfe betreffen. Durch eine Verminderung des $Ca^{2+}$- Einstroms in die atrialen Herzmuskelzellen (Van Wagoner et al., 1999) kommt es zu einer Verkürzung des Aktionspotenzials. Das erhöht die Wahrscheinlichkeit für das

Auftreten von kreisenden Erregungen und begünstigt somit die Chronifizierung der Rhythmusstörung. Die Abnahme des $Ca^{2+}$- Einstroms ist nicht auf eine verminderte Anzahl der Kanalproteine pro Zelle, sondern eher auf einen verringerten Phosphorylierungsgrad der Kanalproteine durch eine erhöhte Aktivität von Proteinphosphatasen zurückzuführen. Darüber hinaus bewirkt der Rückgang des $Ca^{2+}$- Einstroms den Verlust der atrialen Kontraktionskraft, der auch einige Zeit nach der Kardioversion noch bestehen bleibt. Dies wird auch als kontraktiles Remodeling bezeichnet (Manning et al., 1994).

In Abbildung 1.1 werden die möglichen Ursachen für das Auftreten von Vorhofflimmern noch einmal verdeutlicht.

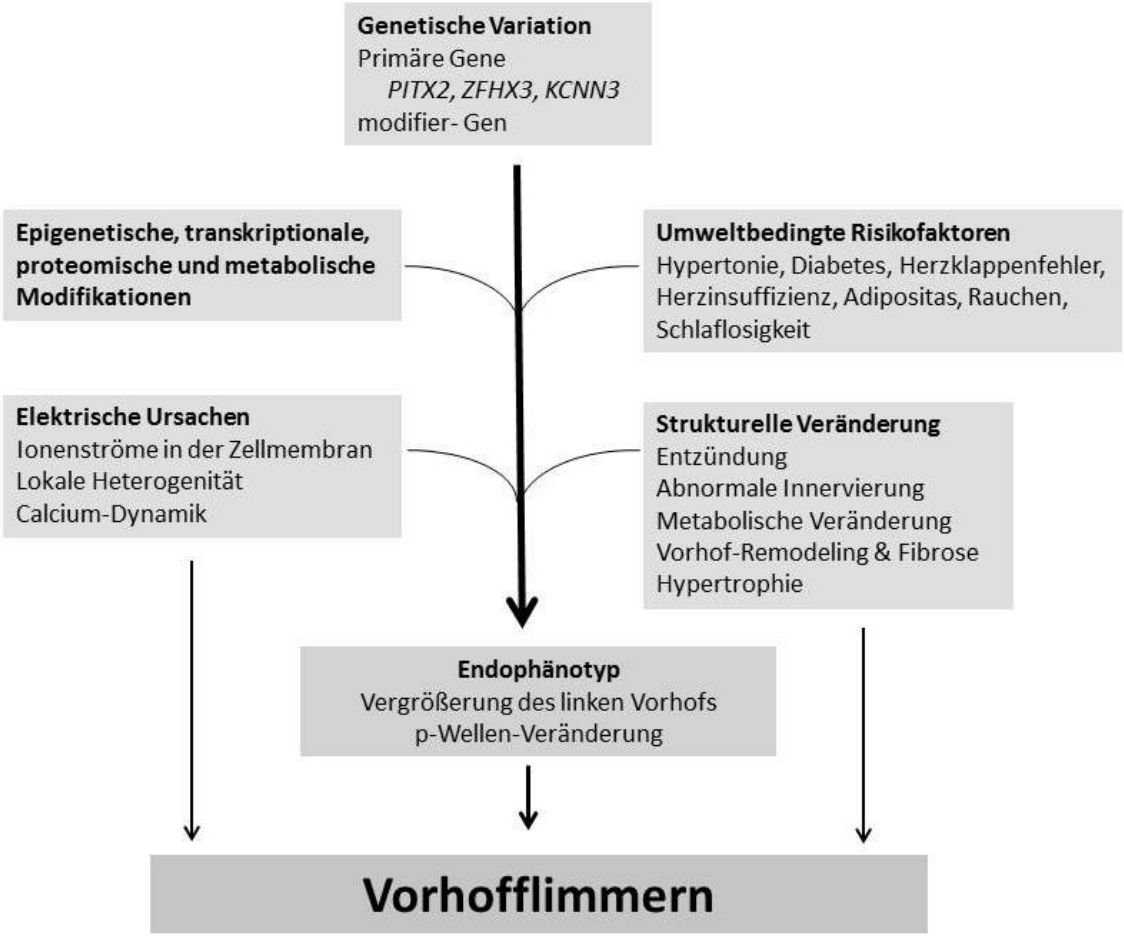


**Abbildung 1.1:** Ursachen des Vorhofflimmerns sind vielfältig und umfassen eine genetische Prädisposition, die von epigenetischen Faktoren ebenso wie von Komorbiditäten beeinflusst wird (angelehnt an Magnani et al., 2011).

### 1.1.2 Diagnose des Vorhofflimmerns

Die Diagnose Vorhofflimmern kann man klinisch oder apparativ stellen. Klinisch ist der Herzschlag zunächst arrhythmisch und die einzelnen fühlbaren Pulsvolumina des Herzschlages unterschiedlich kräftig, da die Herzfüllung, abhängig von der Länge der Diastole, verschieden ist. Gesichert wird das Vorhofflimmern dann durch die Ableitung eines EKGs, in dem die Vorhofwellen (P-Wellen) fehlen und stattdessen ein unregelmäßiges „Flimmern“ der Grundlinie besteht. Die Kammerkomplexe (QRS-Zacken) sind schmal und regelrecht geformt und die Herzfrequenz kann von extrem langsamen Werten um 30/min (Bradyarrhythmia absoluta) bis zu 180/min (Tachyarrhythmia absoluta) stark schwanken (Abbildung 1.2).

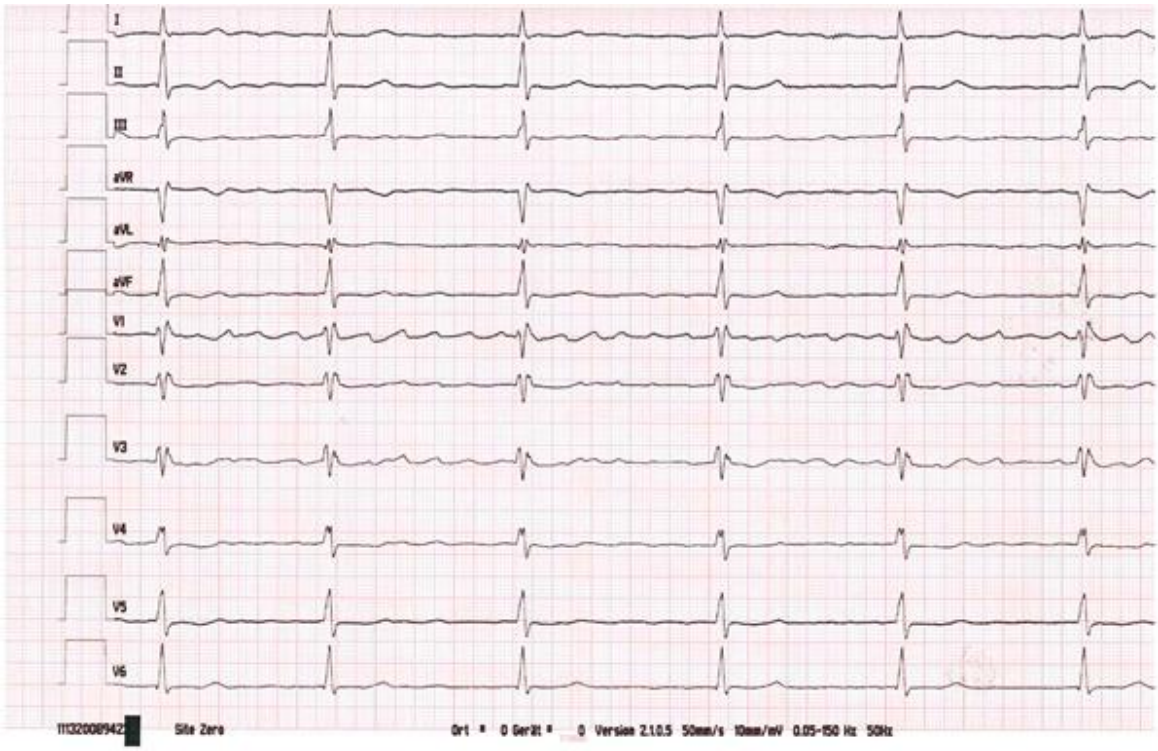


**Abbildung 1.2:** Die Abbildung zeigt ein EKG eines Patienten mit normfrequentem Vorhofflimmern. Typisch für das Vorhofflimmern sind die fehlende P-Welle und die unregelmäßigen Abstände der schmalen QRS-Komplexe.

Da Vorhofflimmern nur kurz anhalten kann, sind der Nachweis und der sichere Ausschluss von Vorhofflimmern schwierig. Zu Beginn merken die betroffen Patienten zunächst nur eine kurze Episode des unregelmäßigen, meist tachykarden Herzschlages. Bis dann ein EKG abgeleitet wird, ist oft wieder ein

Sinusrhythmus eingetreten. Man spricht dann von paroxysmalem Vorhofflimmern (Tabelle 1.1).

Erst im Verlauf verlängern sich die Phasen des Vorhofflimmers und es kann dauerhaft bestehen bleiben. Man spricht dann von langjährig bestehendem Vorhofflimmern oder von persistierendem Vorhofflimmern (Tabelle 1.1). Der Unterschied begründet sich nicht in der Länge des Bestehens des Vorhofflimmerns, sondern in der Frage des Behandlungsziels. Solange das therapeutische Ziel die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus ist, sollte man von langjährig bestehendem Vorhofflimmern sprechen. Der Begriff permanentes Vorhofflimmern impliziert, dass man diesen Zustand als unveränderbar akzeptiert hat (Kirchhof et al., 2016).

| **Muster des Vorhofflimmerns** | **Definition** |
|---|---|
| Erstmaliges Vorhofflimmern | Vorhofflimmern, das vorher nicht diagnostiziert worden war, unabhängig von der Dauer oder der dadurch induzierten Symptome |
| Paroxysmales Vorhofflimmern | Selbstlimitierendes Vorhofflimmern. Dies limitiert sich meist innerhalb von 48 Stunden, kann aber auch bis zu 7 Tage dauern. Vorhofflimmern, das innerhalb von 7 Tage konvertiert, sollte als paroxysmal betrachtet werden. |
| Persistentes Vorhofflimmern | Vorhofflimmern, das länger als 7 Tage anhält. Dazu gehören auch Episoden, die durch eine medikamentöse oder pharmakologische Kardioversion beendet werden. |
| Langjährig anhaltendes Vorhofflimmern | Ununterbrochenes Vorhofflimmern für ≥1 Jahr, wenn man sich für eine Rhythmuskontrollstrategie entschieden hatte. |
| Permanentes Vorhofflimmern | Vorhofflimmern, das vom Patienten und Arzt akzeptiert wurde. Sollte eine Rhythmuskontrollstrategie verfolgt werden, dann sollte das Vorhofflimmern als "langjährig" klassifiziert werden. |

**Tabelle 1.1:** Muster und Definitionen des Vorhofflimmerns wie sie in der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aufgeführt sind (Kirchhof et al., 2016).

Der sichere Ausschluss von Vorhofflimmern, z.B. bei von einem Patienten geklagten kurzfristigen, unregelmäßigem Pulsschlag oder einem kardioembolischen Ereignis, ist schwierig. Die Selbstüberwachung des Pulses zur Diagnose von Vorhofflimmern bei Patienten über 65 Jahren wird zwar in Leitlinien der Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfohlen (Kirchhof et al., 2016), aber im Alltag nur wenig angewandt. Die bevorzugte Methode zur Identifizierung des Vorhofflim-

merns ist das 24-Stunden-EKG (Holter-Monitoring) (Dobreanu et al., 2013). Aber auch hierbei ist die Ausbeute gering.
Die EMBRACE-Studie (30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event) verglich die Häufigkeit vom Nachweis von Vorhofflimmern durch eine nicht-invasive ambulante EKG-Überwachung mit einem 30-tägigen ereignisgesteuerten Recorder (Interventionsgruppe) und einem konventionellen 24-Stunden-EKG (Kontrollgruppe) bei 572 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall innerhalb der vorangegangenen 6 Monate (Gladstone et al., 2014). Die Ergebnisse zeigen einen 5-fachen Unterschied (16,1% vs. 3,2%, p <0,001) im Nachweis von Vorhofflimmern in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Daher wurden zu diesem Zweck unterschiedliche Aufzeichnungsverfahren wie die kontinuierliche stationäre Herz-Telemetrie, externe und interne Loop-Recorder und die mobile ambulante kardiale Telemetrie entwickelt (Dilaveris; Kennedy, 2017).

### 1.1.3 Prognostische Bedeutung des Vorhofflimmerns

Neben den klinischen Symptomen wie Herzrasen, Synkopen, Angstgefühl und Luftnot, die die Patienten während des Vorhofflimmerns bemerken können, hat Vorhofflimmern auch eine prognostische Bedeutung für das Risiko, zu versterben. Eine schwedische Studie analysierte von 1995 bis 2008 die Daten von 272.186 Patienten ≤ 85 Jahren, bei denen während eines Krankenhausaufenthaltes zufällig Vorhofflimmern entdeckt worden war, und verglich sie mit 544.344 Kontrollpatienten, bei denen kein Vorhofflimmern entdeckt worden war (Andersson et al., 2013). Danach war Vorhofflimmern ein unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität insbesondere bei Frauen und bei jüngeren Patienten. Bei Frauen mit Erstmanifestation von Vorhofflimmern betrug das relative Risiko der Gesamtmortalität 1,63 (p <0,001) und bei Männern 1,45 (p <0,001).
Die größte Bedeutung hat das Vorhofflimmern heute jedoch als Ursache eines embolischen Schlaganfalls. So gehen die ESC-Leitlinien davon aus, dass bei 20-30% der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall Vorhofflimmern vorliegt und das Herz die Embolieequelle ist (Kirchhof et al., 2016). Die Ursache für die Thrombusbildung ist zum einen in der gestörten Hämodynamik des Vorhofs bei Vorhofflimmern zu sehen. Zum anderen scheinen aber auch spezifische Endothel-

veränderungen im Vorhof die Thrombusbildung zu begünstigen. Eine Studie hat dazu während eines herzchirurgischen Eingriffs Endokardzellen des linken und rechten Vorhofs entnommen und auf die Expression von prothrombotischen sowie proinflammatorischen Markern untersucht (Breitenstein et al., 2015). Nach Stimulation mit TNF-α (Tumornekrosefaktor-α) war die Expression von Gewebefaktor und PAI 1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1) ($p < 0{,}005$) erhöht, während die Expression von TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) unverändert blieb. Im linken Vorhof war, anders als im rechten Vorhof, auch die Expression von VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) erhöht ($p < 0{,}0001$).

Um das individuelle Risiko eines embolischen Schlaganfalls bei Menschen mit Vorhofflimmern vorherzusagen, wurde der $CHADS_2$-Score (CHADS = congestive heart insufficiency, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke) entwickelt (Gage et al., 2001). Dazu wurden bis dahin aus Registerstudien bekannte Risikofaktoren wie das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz, eines Bluthochdrucks, eines Alters von 65 Jahre oder älter, Diabetes mellitus und eines bereits stattgehabten Schlaganfalls bzw. einer transienten, ischämischen Attacke in ein Punktesystem übertragen (Tabelle 1.2).

| Score | Risikofaktoren | Punkte |
|---|---|---|
| **C** | Herzinsuffizienz (*engl.* ***C****ongestive heart failure*) | **1** |
| **H** | **H**ypertonie: arterieller Blutdruck ≥140/90mmHg oder medikamentöse Behandlung | **1** |
| **A** | **A**lter ≥75 Jahre | **1** |
| **D** | **D**iabetes mellitus | **1** |
| **$S_2$** | Früherer Schlaganfall (**S**troke), TIA oder Thrombembolie | **2** |

**Tabelle 1.2:** Klinische Risikofaktoren für einen Schlaganfall, transitorischer ischämischer Anfall (TIA) und oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern wie sie in den $CHADS_2$-Score eigegangen sind (Gage et al., 2001)

Jeder Risikofaktor wurde mit einem Punkt bewertet, nur der Risikofaktor stattgehabter Schlaganfall bzw. transiente ischämische Attacke mit 2 Punkten. Dieser Score wurde an einem nationalen Register von Patienten mit Vorhofflimmern bestehend aus 1733 Medicare-Patienten im Alter von 65 bis 95 Jahren, die ohne Antikoagulation aus einem Krankenhaus entlassen wurden, validiert. Medicare ist die öffentliche und bundesstaatliche Krankenversicherung innerhalb des Gesund-

heitssystems der USA für ältere oder behinderte Bürger. Während eines Nachbeobachtungszeitraums von 2.121 Patientenjahren wurden 94 Patienten wegen eines ischämischen Schlaganfalls erneut hospitalisiert (Schlaganfall 4,4 pro 100 Patientenjahre). Die ursprüngliche Validierung dieses Scores klassifiziert einen Patienten mit einem Score von 0 als einen Patienten mit einem geringen Risiko für einen embolischen Schlaganfall, einen Patienten mit einem Score von 1-2 als einen Patienten mit einem moderaten und einen Patienten mit einem Score von ≥2 als einen Patienten mit einem hohen Risiko (Camm et al., 2010).

An diesem recht einfachen Score mit der Einteilung des Schlaganfallrisikos in "hoch", "moderat" und "niedrig" wurde bereits früh Kritik geübt, da er weitere anerkannte Risikofaktoren für ein kardioembolisches Ereignis bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht berücksichtigt (Camm et al., 2010). Außerdem ist die Trennschärfe des $CHADS_2$-Score gering, da er den größten Anteil der Patienten (61,9%) als mit einem moderaten Risiko behaftet klassifiziert. Daher wurde 2010 der $CHA_2DS_2$-VASc-Score entwickelt (Tabelle 1.3). Er schließt weitere Risikofaktoren mit etwas geringerer Bedeutung ein. Dazu wurde ein Risikoschema des National Institute for Health und Clinical Excellence (NICE) durch Umgliederung und Einbeziehung zusätzlicher neuer Risikofaktoren verfeinert (Lip et al., 2010a, b, c). Dieses Schema wurde dann mit dem bestehenden Schlaganfall-Risikostrategie-Schema in einer realen Kohorte von 1.084 Patienten mit Vorhofflimmern des Euro Heart Survey für Vorhofflimmern verglichen und zeigt eine Zunahme der thromboembolischen Ereignisrate mit steigenden Scores. Das Schema ist unter dem Akronym $CHA_2DS_2$-Vasc bekannt und wird seit 2010 als Entscheidungshilfe zur Notwendigkeit einer Antikoagulation zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen empfohlen.

| Score | $CHA_2DS_2$-Vasc Risikofaktor | Punkte |
|---|---|---|
| **C** | Herzinsuffizienz (*engl.* ***C****ongestive heart failure*)<br>Anzeichen/ Symptome einer Herzinsuffizienz oder objektiven Nachweis einer reduzierten, linksventrikulären Ausstoßfraktion | **+1** |
| **H** | **H**ypertonie<br>Blutdruck >140/90 mmHg bei mindestens zwei Messungen oder aktuelle antihypertensive Behandlung | **+1** |
| **$A_2$** | **A**lter 75 Jahre oder älterer | **+2** |
| **D** | **D**iabetes mellitus<br>Nüchternglucose >125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralem hypoglykämischem Mittel und bzw. oder Insulin | **+1** |
| **S** | Zustand nach stattgehabtem Schlaganfall, transitorischer ischämischer Anfall oder systemischer Thromboembolie (**S**troke) | **+2** |
| **Vasc** | Gefäßerkrankungen (**vasc**ular disease)<br>Zustand nach Myokardinfarkt, bekannte periphere Arterienerkrankung oder aortale atherosklerotische Plaques | **+1** |
| | Alter 65-74 Jahre | **+1** |
| | Geschlecht<br>Kategorie (weiblich) | **+1** |

**Tabelle 1.3:** Klinische Risikofaktoren für einen Schlaganfall, transitorischer ischämischer Anfall und oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern wie sie in den $CHA_2DS_2$-VASc-Score eingegangen sind (Lip et al., 2010a, b, c).

Wie die Abbildung 1.3 zeigt, ermöglicht der $CHA_2DS_2$-Vasc-Score eine breitere Aufspaltung des Risikos. Andererseits führt er dazu, dass bei mehr Patienten mit Vorhofflimmern auch eine Indikation für eine Antikoagulation gestellt wird. Wendet man beide Scores in der gleichen Population an, haben bei dem $CHADS_2$-Score 59,8% aller Patienten ein hohes Risiko (≥2 Punkte). Beim $CHA_2DS_2$-Vasc Score läge das Risiko bei 86,6%.

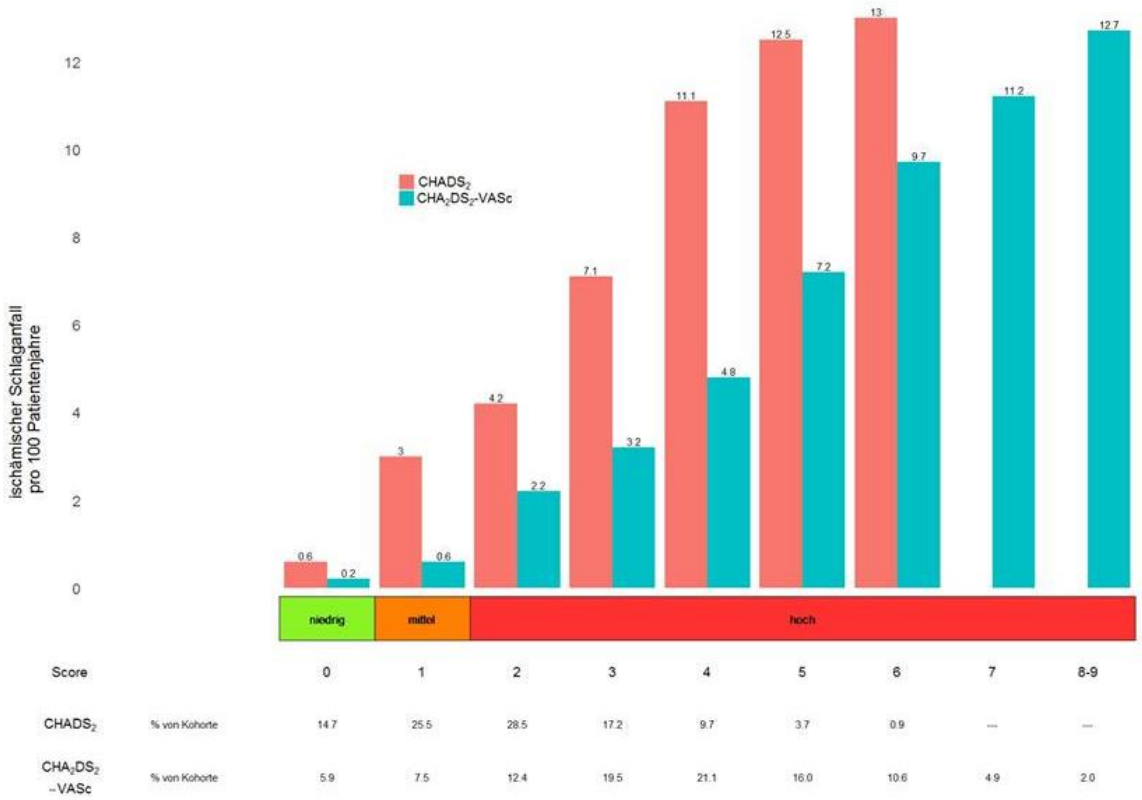


**Abbildung 1.3:** Die Rate an ischämischen Schlaganfällen pro 100 Patientenjahre in einem schwedischen Register in Abhängigkeit vom $CHADS_2$ und $CHA_2DS_2$-Vasc-Score. Auf der x-Achse sind die Bereiche des niedrigen, mittleren und hohen Scores veranschaulicht. Ebenso ist die Häufigkeit jeder Punktzahl in der Gesamtregisterpopulation (% der Kohorte) angegeben (Piccini; Singer, 2012).

### 1.1.4 Therapie des Vorhofflimmerns

Bei der Therapie des Vorhofflimmerns unterscheidet man zwischen der Rhythmuskontrolle und der Frequenzkontrolle.
Die Frequenzkontrolle akzeptiert das Vorhofflimmern und versucht bradykarde und tachykarde Phasen zu vermeiden. Die Rhythmuskontrolle hat das Ziel, das Vorhofflimmern zu beenden und einen Sinusrhythmus wiederherzustellen bzw. ein erneutes Auftreten des Vorhofflimmerns zu verhindern.

Welches Therapieziel bei welchem Patienten sinnvoll ist, hängt von den Symptomen ab, die der Patient verspürt, dem paroxysmalen Auftreten und der Dauer des Vorhofflimmerns. Auch die Vorhofgröße, das Alter und die Komorbidität des Patienten spielen eine Rolle. In der Framingham-Studie war eine Zunahme des anterior-posterioren Vorhofdurchmessers um 5mm mit einem um 39% erhöhten

Risiko für die spätere Entwicklung von Vorhofflimmern verbunden (Vaziri et al., 1994). In der Cardiovascular Health Studie ging ein anterior-posteriorer Vorhofdurchmesser mit 5,0cm bei Patienten mit Sinusrhythmus mit einem etwa vierfach erhöhten Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern einher (Psaty et al., 1997).

Eine Überlegenheit eines der beiden Konzepte Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle bezüglich der Mortalität und der Komplikationen ist nicht belegt. Die AFFIRM-Studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) hat die Mortalität von 4.060 Patienten untersucht, die in einem randomisierten, multizentrischen Vergleich eine dieser beiden Behandlungsstrategien erhielten (Wyse et al., 2002). Innerhalb von fünf Jahren ereigneten sich in der Gruppe mit der Rhythmuskontrolle 356 Todesfälle und in der Gruppe mit einer Frequenzkontrolle 310 Todesfälle. Dies ergab mit 23,8% bzw. 21,3% keinen Unterschied (RR 1,15; 95%-KI 0,99-1,34; p=0,08). In der Gruppe der Rhythmuskontrolle wurden mehr Nebenwirkungen beklagt und mehr Patienten ins Krankenhaus eingewiesen. Ein ähnliches Ergebnis zeigt die RACE-Studie (Rate Control vs. Electrical Cardioversion) (Van Gelder et al., 2002). Dazu wurde bei 266 Patienten versucht, durch elektrische Kardioversionen und Antiarrhythmika ein Sinusrhythmus zu behalten. In der zweiten Gruppe wurde eine orale Antikoagulation und bei Bedarf eine Frequenzkontrolle durchgeführt. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2,3 ± 0,6 Jahren hatten 39% der 266 Patienten in der Rhythmuskontroll-Gruppe einen Sinusrhythmus und nur 10% der 256 Patienten in der Frequenzkontrolle-Gruppe. Der primäre Endpunkt, zusammengesetzt aus Tod durch Herz-Kreislauf-Ursachen, Herzinsuffizienz, thromboembolische Komplikationen, Blutungen, Implantation eines Herzschrittmachers und schwere Medikamentennebenwirkungen trat bei 44 Patienten (17,2%) in der Gruppe mit Frequenzkontrolle und bei 60 Patienten (22,6%) in der Gruppe mit Rhythmuskontrolle auf.
Eine Frequenzkontrolle kann medikamentös durch Beta-Blocker und $Ca^{2+}$-Antagonisten (Diltiazem, Verapamil) erreicht werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder eingeschränkter links-ventrikulärer Funktion kommen Digitoxin, Digoxin und Amiodaron zum Einsatz (Kirchhof et al., 2016). Zur Rhythmuskontrolle kann bei stark beeinträchtigten Patienten beziehungsweise Patienten, die nach adäquater Senkung der Frequenz dennoch symptomatisch sind, eine medikamentöse oder

elektrische Kardioversion versucht werden. Zur medikamentösen Kardioversion stehen Flecainid, Propafenon und Vernakalant zu Verfügung (Kirchhof et al., 2016). Die elektrische Kardioversion erfolgt durch eine synchronisierte, R-Zacken getriggerte Abgabe von Gleichstrom zwischen zwei Thoraxelektroden und erfordert eine Kurznarkose. Sie ist bei hämodynamisch instabilen Patienten und bei Versagen einer medikamentösen Kardioversion zu erwägen.
Sowohl vor einer medikamentösen als auch vor einer elektrischen Kardioversion sollten Patienten mindestens drei Wochen suffizient antikoaguliert sein, um die Ausschwemmung von Embolien aus dem Herzen während und nach der Kardioversion zu verhindern. Falls der Beginn des Vorhofflimmerns zwischen 48 Stunden und sieben Tagen liegt und der Patient nicht nachweislich suffizient oral antikoaguliert wurde, müssen Vorhofthromben mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen werden. Bei hämodynamisch instabilen Patienten kann eine elektrische Kardioversion auch ohne diese Vorsichtsmaßnahme indiziert sein. Dann sollte unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin gegeben werden. Nach der Kardioversion wird in der Regel zunächst überlappend eine orale Antikoagulation begonnen (ESC Guidelines 2012, B-Empfehlung).

#### 1.1.4.1 „Pill in the Pocket“

Die bedarfsweise perorale Einnahme eines Antiarrhythmikums bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung und seltenen Rezidiven ist mit Flecainid und Propafenon möglich und wird international als „Pill in the Pocket“ bezeichnet, da der Patient die Tablette immer dabeihaben muss. Voraussetzung für diese Therapieform ist eine hohe Adhärenz des Patienten und die Anfälle dürfen nur maximal 2- bis 3-mal pro Monat auftreten.

#### 1.1.4.2 Medikamentöse Rezidivprophylaxe

Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung kommen Propafenon, Flecainid, Sotalol und Dronedaron in Frage. Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ist Sotalol, bei Herzinsuffizienz Amiodaron indiziert. Die Rezidivrate nach einer erfolgreichen Kardioversion beträgt unter diesen Substanzen bis zu 65% pro Jahr. Sotalol ist aufgrund der QT-Verlängerung mit besonderer Vorsicht anzuwen-

den. Bei Amiodaron ist besonders auf die relativ häufigen Nebenwirkungen im Bereich von Schilddrüse, Haut, Polyneuropathie, Lunge und Leber zu achten. Nach den vielversprechenden Ergebnissen der Zulassungsstudie für Dronedaron (Hohnloser et al., 2009) schränkte die PALLAS-Studie (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone On Top Of Standard Therapy Trial) (Connolly et al., 2011) die breite Anwendung von Dronedaron drastisch ein. Dronedaron ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ab NYHA Stadium II kontraindiziert und darf nur im Sinusrhythmus initiiert werden.

#### 1.1.4.3 Katheterablation

Die Katheterablation ist mittlerweile eine weit verbreitete Alternative, um bei selektiven Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern einen stabilen Sinusrhythmus zu erlangen. Dabei werden die Mündungen der Pulmonalvenen am Eintritt in den linken Vorhof mit Hochfrequenz, Kälte oder Laser abladiert, so dass dort entstehende, ektope Erregungen nicht auf den Vorhof übergreifen können. Bei persistierendem Vorhofflimmern kommen spezielle Mappingmethoden zum Einsatz, mit denen es gelingt, Zentren mit ektoper Erregung zu erkennen und dann gezielt zu abladieren. Als invasive Methode sind bei diesem Vorgehen methodenspezifische Komplikationen zu beachten, die es bei der medikamentösen Kardioversion nicht gibt. Eine Auswertung von mehr als 93.801 Eingriffen in den USA zwischen 2000 und 2010 ergab eine „in-hospital“ Komplikationsrate von 6,29%, wobei kardiale Komplikationen mit 2,54% am häufigsten waren (Deshmukh et al., 2013). Des Weiteren wurden vaskuläre (1,53%), respiratorische (1,3%) und neurologische Komplikationen (1,02%) beobachtet. Die intra-hospitale Mortalität betrug 0,46%.

#### 1.1.4.4 Ausschaltung des Vorhofohrs

Das Vorhofohr spielt als Ort der Entstehung von Vorhofthromben eine große Rolle. Daher gibt es Verfahren, die sich gezielt auf die Ausschaltung des Vorhofohrs aus der Zirkulation beschränken. Aus dem ausgeschalteten Vorhofohr können keine Thromben herausgespült werden. Zu den chirurgischen Methoden, den Vorhof als Emboliequelle auszuschließen, gehören die chirurgische Amputation oder Ausschaltung durch Zusammenklippen oder Abnähen des Vorhofohrs (Fender et al., 2016).

Als weitere Therapie, um das Vorhofohr als Embolieqelle isoliert auszuschließen, wurden Verschlusssysteme für das Vorhofohr entwickelt, die endovaskulär implantiert werden können. Das am besten untersuchte System bisher, ist das Watchman-Device (Boston Scientific, Natick, MA, USA), dass 2015 von der FDA (Food an Drug Administration) der USA für die Vermeidung von embolischen Schlaganfällen zugelassen wurde.
Alle genannten Verfahren sind besonders als eine Behandlungsalternative für Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen die Antikoagulation kontraindiziert ist.

## 1.2 Antikoagulantien zur Prävention embolischer Ereignisse

Wie bereits zuvor aufgeführt, gibt es für die meisten Patienten keine Therapie, die das Vorhofflimmern konsequent verhindert und damit das mit dem Vorhofflimmern verbundene Risiko für einen embolischen Schlaganfall sicher reduziert. Daher sind diese Patienten langfristig einem erhöhten Risiko für einen metabolischen Schlaganfall ausgesetzt. Um dieses Embolie-Risiko zu reduzieren, werden die meisten Patienten mit Antikoagulantien behandelt. Von den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts bis 2008 standen dazu nur Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Mittlerweile sind vier weitere orale Antikoagulantien zugelassen, die aufgrund ihres Sicherheitsprofils und der fehlenden Notwendigkeit der Gerinnungsüberwachung die Vitamin-K-Antagonisten verdrängen.

### 1.2.1 Vitamin-K-Antagonisten

Erstmals entdeckt hat man die Wirkung der Cumarine in den 1920er Jahren in den USA und Kanada bei der Verfütterung von Heu, welches mit verfaultem Süßklee (Hedysarum) durchsetzt war. Die Weidekühe starben infolgedessen an inneren Blutungen. 1929 konnte gezeigt werden, dass die Tiere nicht mehr in der Lage waren, Prothrombin zu bilden. Im Jahr 1939 konnte Karl Paul Link dann schließlich aus dem verdorbenem Süßklee das Dicoumarol isolieren und seine gerinnungshemmende Wirkung nachweisen (Alstad et al., 1985).
Link entwickelte in der Folgezeit zahlreiche Variationen und hatte mit Warfarin einen Stoff gefunden, der schneller wirkte als Dicoumarol, besser wasserlöslich war und eine höhere Bioverfügbarkeit besaß. Außerdem konnte die Wirkung durch die Gabe hoher Dosen von Vitamin K antagonisiert werden. Warfarin wurde in den

USA von der Firma Wisconsin Alumni Research Foundation patentiert und ab 1952 zunächst als Rattengift (Rodentizid) eingesetzt. Seine Wirkung wurde jedoch auch am Menschen erforscht und 1954 als Coumadin® als Arzneimittel zugelassen. Einen Durchbruch erzielte das Arzneimittel 1955, als es Präsident Dwight Eisenhower nach einem Herzinfarkt verabreicht wurde. *„What was good for a war hero and a President of the United States must be good for all, despite being a rat poison."* (Duxbury; Poller, 2001).

Der genaue Wirkmechanismus konnte 1978 geklärt werden. Dicoumarol und seine später synthetisierten Dicoumarol-Analoge Phenprocoumon und Warfarin hemmen als Vitamin-K-Antagonisten die Synthese von funktionstüchtigem Prothrombin sowie der Faktoren VII, IX und X in der Leber. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, wodurch kein Vitamin-K-Hydrochinon mehr aus Vitamin-K-Epoxid regeneriert werden kann.

Ein Hauptproblem bis dahin stellte jedoch die Dosiskontrolle dar, da die Genauigkeit von Labortests, die die Prothrombinzeit maßen, stark schwankte und von verschiedenen Faktoren abhing. Basierend auf Weiterentwicklungen der Labortests gelang es der WHO 1982 ein Messverfahren zu entwickeln, welches die gemessene Prothrombinzeit (PT) standardisiert und bekannt ist als International Normalized Ratio (INR). Dabei wird die gemessene Zeit unter Berücksichtigung des jeweiligen ISI (International Sensitivity Index) testunabhängig normiert:

*Berechnungsformel:* $INR = (PT_{Test}/PT_{Normal})^{ISI}$

Eine Messung der Thromboplastinzeit (Quickwert) ist dagegen abzulehnen, da die gemessenen Zeiten laborabhängig variieren. Ein INR von 1 wird als normale Gerinnungszeit angesehen, höhere INR-Werte stehen für eine längere Gerinnungszeit und kleinere INR-Werte als 1 für eine kürzere Gerinnungszeit. Zur Messung wird ein Blutstropfen aus der Fingerkuppe entnommen und mithilfe eines Teststreifens und eines Messgeräts der INR bestimmt.

Die Dosierung der Vitamin-K-Antagonisten muss individuell erfolgen, da das interindividuelle Ansprechen sehr unterschiedlich ist. So wird Phenprocoumon durch die Enzyme CYP2C9 und CYP3A4 verstoffwechselt, welche einem ausgeprägten, genetischen Polymorphismus unterliegen. Aufgrund dessen benötigen Menschen,

die Vitamin-K-Antagonisten langsam verstoffwechseln (Poor-Metabolizer) geringere Dosen als solche, die dies schneller tun (Rapid-Metabolizer). Die Metabolisierungsrate dieser Enzyme kann außerdem durch andere Medikamente, Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel in erheblichem Ausmaß beeinflusst werden. Aus diesem Grund und aufgrund der geringen therapeutischen Breite der Vitamin-K-Antagonisten ist eine strenge Überwachung der Therapie mittels INR-Messung zwingend erforderlich.

Zu Beginn der Therapie erfolgt die Messung zwei- bis dreimal pro Woche und anschließend bei guter Einstellung in drei- bis vierwöchigem Abstand. Somit lässt sich die Blutgerinnung langfristig kontrollieren und gegebenenfalls die Dosierung anpassen.

Der Ziel-INR-Wert sollte bei Patienten mit Vorhofflimmern bei etwa 2,0-3,0 liegen. In der Praxis erweist sich jedoch die Einstellung und Beibehaltung dieses Ziel-INR-Wertes oft als schwierig. Eine Meta-Analyse von 43 klinischen Studien zeigte, dass nur 61% (95%-KI, 59-62%) aller INR-Bestimmungen in diesen Studien innerhalb des therapeutischen Bereichs lagen, 25% (95%-KI, 23-27%) lagen unterhalb und 14% (95%-KI, 13-15%) oberhalb des therapeutischen Bereichs (Mearns et al., 2014). Bei Patienten, die von niedergelassenen Ärzten betreut wurden, lagen die INR-Werte seltener im Zielbereich als bei Patienten, die von Gerinnungskliniken betreut wurden. Patienten, die erstmals Vitamin-K-Antagonisten erhielten, verbrachten weniger Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) als Patienten, die schon länger mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert wurden. Auch eine große Beobachtungsstudie mit 40.404 Patienten der Gesundheitsverwaltung amerikanischer Veteranen kommt zu keinem besseren Ergebnis (Razouki et al., 2014). Definiert man eine gute Einstellung mit Vitamin-K-Antagonisten, wenn >70% aller INR-Werte im therapeutischen Bereich liegen, dann wird dies nur von 42% der Patienten erreicht. Eine mäßige Einstellung mit 50-70% aller Werte im therapeutischen Bereich lag bei 34% vor und eine schlechte Einstellung mit <50% aller Werte im therapeutischen Bereich bei 23%.

### 1.2.2 Neue Orale Antikoagulantien

Die Vitamin-K-Antagonisten sind indirekte Antikoagulantien, da sie die Synthese der Gerinnungsfaktoren II (Thrombin), VII, IX und X in der Leber unterdrücken, aber nicht direkt an diesen Gerinnungsfaktoren angreifen. Mit der Entwicklung der neuen Antikoagulantien ist erstmals eine alternative Gruppe der oralen Gerinnungshemmer zur systemischen Thromboembolie- und Schlaganfallprophylaxe auf den Markt gekommen, die direkt an einzelne Gerinnungsfaktoren angreifen. Diese gliedert sich in zwei Wirkstoffklassen:

- direkter Faktor-II-Inhibitor: Dabigatran
- direkter Faktor-Xa-Inhibitor: Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban

Aufgrund des direkten Kontakts zum Gerinnungsfaktor und der guten Bioverfügbarkeit ist unter der Therapie mit den neuen oralen Antikoagulantien eine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nicht mehr nötig.

#### 1.2.2.1 Faktor-II-Inhibitor Dabigatran

Dabigatran wird unter dem Handelsnamen Pradaxa® vertrieben und war der erste zugelassene Wirkstoff aus der Klasse der neuen oralen Antikoagulantien. Verabreicht wird er als Prodrug in Form von Dabigatranetexilat und ist ein direkter, reversibel bindender Thrombininhibitor, der somit die Thrombin-induzierte Fibrinbildung hemmt. Die Einnahme erfolgt in der Standarddosierung von zweimal täglich 150mg zu oder unabhängig von den Mahlzeiten. Die Kapsel darf zur Einnahme nicht geöffnet werden, da sonst die Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis um 75% und im steady-state um 37% ansteigen kann, was das Risiko für schwere Blutungen deutlich erhöht. (Fachinformation Pradaxa® 150mg, 2018)
In der Zulassungsstudie RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) konnte die Nichtunterlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt Schlaganfall und systemisch-embolisches Ereignis sowohl von Dabigatran 110mg 2x täglich (absolutes Risiko 1,53%, Hazard Ratio 0,91; 95%-KI 0,74-1,11; p<0,001) als auch von Dabigatran 150mg 2x täglich (absolutes Risiko 1,11%, Hazard Ratio 0,66; 95%-KI 0,53-0,82; p<0,001) gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (absolutes Risiko 1,69%) gezeigt werden. Jedoch zeigte

sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für schwere und für gastrointestinale Blutungen bei der Gabe von Dabigatran 150mg gegenüber Dabigatran 110mg (Connolly et al., 2009).

Mit dem monoklonalen Antikörper Idarucizumab ist für Dabigatran seit 2015 ein Antidot verfügbar, welches selektiv Dabigatran hemmt, ohne selbst das Gerinnungs- oder das Blutungsrisiko zu erhöhen. In der Zulassungsstudie RE-VERSE AD (A Study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) zeigte sich, dass Idarucizumab zu 100% die Wirkung von Dabigatran innerhalb von 4 Stunden aufhebt (Pollack et al., 2017). Anwendung findet es vor Notfalloperationen oder um lebensbedrohliche Blutungen rasch zu stoppen.

#### 1.2.2.2 Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein direkter, hochselektiver und reversibler Hemmstoff des Gerinnungsfaktors Xa und unterbricht damit sowohl den intrinsischen als auch den extrinsischen Arm der Gerinnungskaskade auf ihrer gemeinsamen Endstrecke und ist unter dem Handelsnamen Xarelto® auf dem deutschen Markt zugelassen. Er wird zur Schlaganfallprophylaxe in der Standarddosierung von 20mg einmal täglich zu einer Hauptmahlzeit eingenommen, um eine konstante Bioverfügbarkeit zu garantieren. Bei Bedarf darf die Tablette zur erleichterten Einnahme auch zerstoßen werden (Fachinformation Xarelto® 20mg, 2018).

Im Jahr 2011 wurde die Zulassung um die Anwendung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern erweitert. In der ROCKET AF Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) konnte die Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin bezüglich des Eintretens von Schlaganfällen und systemisch-embolischen Ereignisse gezeigt werden. In der Intention-to-treat-Analyse trat der primäre Endpunkt bei 269 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (2,1% pro Jahr) und bei 306 Patienten in der Warfarin-Gruppe (2,4% pro Jahr) auf (Hazard Ratio, 0,88; 95%-KI 0,74-1,03, p<0,001 für Nichtunterlegenheit, p=0,12 für Überlegenheit). Bei 1475 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (14,9% pro Jahr) und 1449 in der Warfarin-Gruppe (14,5% pro Jahr) (Hazard Ratio 1,03; 95%-KI 0,96-1,11, p = 0,44) gab es klinisch relevante Blutungen mit einer signifikanten Ver-

ringerung der intrakraniellen Blutungen (0,5% vs. 0,7%, p=0,02) und tödlichen Blutungen (0,2% vs. 0,5%, p=0,003) in der Rivaroxaban-Gruppe (Patel et al., 2011).

#### 1.2.2.3 Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban

Apixaban ist ein weiterer direkter, oraler Hemmer des Gerinnungsfaktors Xa und wird als Eliquis® vertrieben. Er wird in der Standarddosierung von 5mg zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen und kann bei Bedarf zur Einnahme zerkleinert werden (Fachinformation Eliquis® 5mg, 2018).
Aus der ARISTOTLE-Studie (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) ergibt sich eine statistische signifikante Überlegenheit gegenüber der Therapie mit Warfarin in Bezug auf den primären Endpunkt (Granger et al., 2011). So erlitten in der Apixaban-Gruppe 1,27% und in der Warfarin 1,60% der Probanden einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie (Hazard Ratio 0,79; 95%-KI 0,66-0,95; p=0,0114). Auch in Hinblick auf die sekundären Endpunkte schwere Blutung und Tod jeglicher Ursache konnte die Überlegenheit von Apixaban gezeigt werden. Schwere Blutungen traten in der Apixaban-Gruppe zu 2,13%, in der Warfarin-Gruppe zu 3,09% auf (Hazard Ratio 0,69; 95%-KI 0,60-0,80; p<0,0001) und Tod jeglicher Ursache in der Apixaban-Gruppe zu 3,52%, in der Warfarin-Gruppe zu 3,94% auf (Hazard-Ratio 0,89; 95%-KI 0,80-1,00; p=0,0465).
2018 wurde mit Andexanet alfa, einem rekombinant modifizierten humanen Faktor-Xa Protein, nun auch für Rivaroxaban und Apixaban ein spezifisches Antidot für diese beiden Wirkstoffe in den USA zugelassen. In den Zulassungsstudien ANNEXA-A und ANNEXA-R (Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of FXa Inhibitors – Apixaban/ Rivaroxaban) wurde gezeigt, dass nach Bolus-Gabe bzw. Bolus-Gabe mit anschließender Infusion die Anti-Faktor-Xa-Aktivität um mindestens 80% reduziert wurde (Siegal et al., 2015).

#### 1.2.2.4 Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban

Edoxaban ist das jüngste der Neuen Oralen Antikoagulantien und erst seit August 2015 unter dem Handelsnamen Lixiana® auf dem deutschen Markt zugelassen. Die Einnahme erfolgt in der Dosierung 60mg einmal täglich zu oder unabhängig von einer Mahlzeit (Fachinformation Lixiana® 60mg, 2018).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit zur Schlaganfall- und systemischen Embolieprophylaxe wurde in der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation - Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) überprüft (Giugliano et al., 2013). Für die Standarddosierung von Edoxaban 60mg zeigte sich die Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin bezüglich des primären Endpunktes Schlaganfall und systemisch-embolisches Ereignis für den Behandlungszeitraum (absolutes Risiko 1,18% vs. 1,50%, Hazard Ratio 0,79; 95%-KI 0,63-0,99; p<0,001). Auch hinsichtlich tödlicher, intrakranieller und klinisch relevanter, kleinerer Blutungen zeigte sich Edoxaban 60mg gegenüber Warfarin überlegen.

### 1.2.3 Stellenwert der neuen oralen Antikoagulantien und Vitamin-K-Antagonisten

Eine Metaanalyse von insgesamt sieben Studien, die vier Zulassungsstudien beinhaltend, untersuchte, inwieweit die neuen oralen Antikoagulatien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit besser oder schlechter als die Vitamin-K-Antagonisten abschneiden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gabe von Faktor Xa-Inhibitoren und direkten Thrombininhibitoren in Bezug auf alle untersuchten Endpunkte. Auch für das unterschiedliche Therapieregime einmal tägliche oder zweimal tägliche Gabe ergab sich für die Ereignisse Schlaganfall und systemische Embolie keine Unterlegenheit gegenüber Warfarin und im indirekten Vergleich der beiden Dosierungen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Providência et al., 2014). Allerdings ergab sich für den Endpunkt intrakranielle Blutungen eine signifikante Reduktion für die Faktor Xa-Inhibitoren als Gruppeneffekt (RR=0,47; KI-95% 0,36-0,62; p<0,00001) und für den Thrombininhibitor Dabigatran (RR=0,35; KI95% 0,26-0,29; p= <0,00001).

### 1.2.4 Wechselwirkungen der neuen oralen Antikoagulantien

Die neuen oralen Antikoagulantien haben aufgrund ihrer Pharmakokinetik ein erhebliches Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneistoffen, die über die gleichen Mechanismen verstoffwechselt werden. Alle vier Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Substrate des P-Glykoprotein (P-gp), auch Multidrug-Resistance-Protein-1 (MDR-1) genannt. Dies ist ein membranständiges Protein, welches unter

ATP-Verbrauch aktiv endogene Substanzen, aber auch potenziell toxische Xenobiotika, gegen ein Konzentrationsgefälle aus einer Zelle ausschleust. P-gp wird unter anderem im Dünndarm auf den Zottenspitzen der Dünndarmenterozyten exprimiert, dem Hauptort der Arzneistoffresorption. Weiterhin ist P-gp auch in der Leber, im proximalen Tubulus der Niere und den endothelialen Zellen der Blut-Hirn-Schranke vorhanden.

Bei der gleichzeitigen Gabe moderater bis starker P-gp-Hemmer wie Azol-Antimykotika, Ciclosporin, Dronedaron oder Erythromycin muss eine eventuelle Dosisreduktion des Antikoagulants vorgenommen werden. Umgekehrt können auch starke P-gp-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin die Wirkung dieser Gerinnungshemmer reduzieren, so dass ein erhöhtes thrombotisches Risiko bei gleichzeitiger Einnahme vorhanden ist.

Eine weitere Quelle möglicher Wechselwirkungen kann die Verstoffwechslung über das Cytochrom-Isoenzym CYP-450 3A4 sein. Einzig Dabigatran wird nicht über CYP-450 3A4 metabolisiert, sondern hauptsächlich glucoronidiert und anschließend renal ausgeschieden. Starke Hemmer dieses Isoenzyms wie Azol-Antimykotika, Ritonavir, Carbamazepin, Phenobarbital aber auch Grapefruit-Saft können so zu einer verstärkten Wirkung der direkten Faktor Xa-Hemmer führen und zu einem erhöhten Blutungsrisiko beitragen. CYP3A4-Induktoren wie Hyperforin aus dem Johanniskraut dagegen verstärken die Wirkung dieses Enzyms und verringern damit die Wirkung von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban. Diese potenziellen Wechselwirkungen müssen bei der Therapie beachtet und berücksichtigt werden.

Tabelle 1.4 fasst die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten der NOAK noch einmal zusammen.

| | Apixaban | Rivaroxaban | Edoxaban | Dabigatran |
|---|---|---|---|---|
| **Angriffspunkt** | Faktor Xa | Faktor Xa | Faktor Xa | Faktor IIa (Thrombin) |
| **Prodrug** | nein | nein | nein | ja |
| **Zeit bis $C_{max}$ (h)** | 1-3 (4) | 2-4 | 1-2 | 2-3 |
| **CYP-Metabolismus** | 15% | 32% | < 4% | 0% |
| **Bioverfügbarkeit** | (50% ?) 66% | 80% | 62% | 3-7% |
| **Transport** | P-gp | P-gp/BCRP | P-gp | P-gp |
| **Proteinbindung** | 87% | > 90% | 55% | 35% |
| **Halbwertszeit (h)** | 8-15 | (5-7 ?) 9-13 | 10-14 | (8 ?) 12-14(15 ?) |
| **Renale Ausscheidung** | 27% | 33% (65%)* | 50% | 80% |

**Tabelle 1.4:** Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der auf dem Markt befindlichen direkten und nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzien [* ungefähr zur Hälfte unverändert über den Urin ausgeschieden; BCRP: Breast-Cancer-Resistant-Protein; $c_{max}$: maximale Konzentration (Spitzenspiegel); CYP: Cytochrom P450; h: Stunde; P-gp: P-Glykoprotein; die Fragezeichen symbolisieren Unklarheiten über die genannten Werte] (Maegele et al., 2016).

## 2. Fragestellung

Eine wesentliche pathophysiologische Ursache für embolische Schlaganfälle ist das Vorhofflimmern des Herzens, welches wiederum mit einem erhöhten Risiko einhergeht, Blutgerinnsel im Herzen zu bilden. Solche Blutgerinnsel können bei einer Ablösung zu Embolien führen. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der Blutgefäße werden abgelöste Thromben häufig in die blutzuführenden Gefäße des Gehirns gespült. Der Einsatz von Antikoagulantien soll die Neubildung und Vergrößerung von Thromben verhindern. Daher wurden in den letzten Jahren als Präventionsstrategie große Anstrengungen unternommen, embolische Schlaganfälle zu verhindern, indem eine konsequente Antikoagulationstherapie für Patienten mit Vorhofflimmern etabliert wurde. Zum Einsatz kamen je nach Entwicklungsstand, Zulassung und Markteinführung unterschiedliche Wirkstoffgruppen und Einzelsubstanzen. Aufgrund der publizierten klinischen Studien veränderte sich das Verordnungsverhalten der oralen Antikoagulantien, welches seinen Niederschlag in einer Revision der ESC-Leitlinien im Jahr 2012 fand (Camm et al., 2012). Ausschlaggebend dafür war die Entwicklung der Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien.

In dieser Arbeit soll nun der Fragestellung nachgegangen werden, ob

1) sich aufgrund der Entwicklung der NOAK das Verordnungsverhalten der oralen Antikoagulantien verändert hat,

2) das veränderte Verordnungsverhalten der oralen Antikoagulantien zu einer relativ verminderten Anzahl der embolischen Schlaganfälle geführt hat.

Um diese Fragen klären zu können, wird zunächst

a) die quantitative Entwicklung der Diagnosen Schlaganfall und Vorhofflimmern bei hospitalisierten Patienten sowie der allgemeinen Verordnung oraler Antikoagulantien bei gesetzlich Versicherten,

b) der quantitative Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Diagnosen Schlaganfall und Vorhofflimmern bei hospitalisierten Patienten,

c) der quantitative Zusammenhang zwischen der Diagnose Schlaganfall bei hospitalisierten Patienten und den Verordnungen oraler Antikoagulantien bei gesetzlich Versicherten

beschrieben.

Um die aufgestellten Fragen und die daraus resultierenden Zusammenhänge statistisch überprüfen zu können, sollen diese in den folgenden Hypothesen zusammengefasst und nun anhand der vorliegenden Daten des zehnjährigen Beobachtungszeitraums auf Ihre Richtigkeit hin überprüft werden.

- **Alternativhypothese H1.1:**
  Wenn die Zahl der Diagnosen des Vorhofflimmerns steigt, dann steigt auch die Anzahl der *embolischen* Schlaganfälle signifikant an.
  Vorhofflimmern und embolische Schlaganfälle korrelieren positiv.
  **Nullhypothese H1.0:**
  Wenn die Zahl der Diagnosen des Vorhofflimmerns steigt, dann steigt die Anzahl der *embolischen* Schlaganfälle nicht an.
  Vorhofflimmern und embolische Schlaganfälle korrelieren nicht positiv.

- **Alternativhypothese H2.1:**
  Wenn die Zahl der Diagnosen des Vorhofflimmerns steigt, dann steigt auch signifikant die Zahl der verordneten DDD oraler Antikoagulantien. Vorhofflimmern und die verordneten DDD oraler Antikoagulantien korrelieren positiv.
  **Nullhypothese H2.0:**
  Wenn die Zahl der Diagnosen des Vorhofflimmerns steigt, dann steigt die Zahl der verordneten DDD oraler Antikoagulantien nicht. Vorhofflimmern und die verordneten DDD oraler Antikoagulantien korrelieren nicht positiv.

- **Alternativhypothese H3.1:**
  Durch das veränderte Verordnungsverhalten der oralen Antikoagulantien werden nicht mehr embolische Schlaganfälle verhindert.
  **Nullhypothese H3.0:**
  Durch das veränderte Verordnungsverhalten der oralen Antikoagulantien werden mehr embolische Schlaganfälle verhindert.

# 3. Methode

## 3.1 Krankheitsdiagnosen Vorhofflimmern und Schlaganfall

Die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) wird jährlich vom Statistischen Bundesamt veröffentlicht und bezieht alle Kliniken ein, die das DRG-System nutzen. Dies trifft auf über 99% aller Kliniken in Deutschland zu. Die Krankenhäuser sind dazu verpflichtet, Daten zur Behandlung, inklusive demografischer Daten, Diagnosen, Komorbiditäten, Komplikationen und Ablauf an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) weiterzuleiten. Dieses nutzt die Daten zur Vergütung der Krankenhäuser und um das DRG-System (DRG-Fallpauschale) jährlich anzupassen. Anschließend werden die Daten an das Statistische Bundesamt weitergeleitet. Von 2005 bis 2014 wurden alle Diagnosen nach der 10. Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) codiert. Dieser wurde in Deutschland durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als ICD-10 German Modification (ICD-10-GM) jährlich angepasst.

Aus der DRG-Statistik wurden anhand der ICD-Codes alle stationär behandelten Fälle mit Vorhofflimmern (I48.*) und mit Schlaganfall (I63.*) ausgewählt.
Die folgende Auflistung lässt erkennen, dass Vorhofflimmern und Vorhofflattern als Rhythmusstörung der gleichen Entität aufgefasst und codiert wird. Daher wurden für die vorgelegte Arbeit auch alle I48,*-Codes unabhängig von der vierten Stelle benutzt. Ausgewählt wurden sowohl Fälle mit der Hauptdiagnose Vorhofflimmern als auch mit der Nebendiagnose (Tabelle 3.1 und 10.1).

| | |
|---|---|
| **I48.-** | **Vorhofflimmern und Vorhofflattern** |
| **I48.0** | **Vorhofflimmern, paroxysmal** |
| **I48.1** | **Vorhofflimmern, persistierend** |
| **I48.2** | **Vorhofflimmern, permanent** |
| **I48.3** | **Vorhofflattern, typisch** (Vorhofflattern, Typ I) |
| **I48.4** | **Vorhofflattern, atypisch** (Vorhofflattern, Typ II) |
| **I48.0** | **Vorhofflimmern und Vorhofflattern, nicht näher bezeichnet** |

**Tabelle 3.1:** ICD-Codierung des Vorhofflimmerns (I48.*)

Vorhofflimmern ist insbesondere eine Ursache für embolische Schlaganfälle und nicht für lokale Thrombosen der extra- und intrakraniellen Arterien. Solche lokalen Thrombosen sind meistens durch lokale Stenosen oder Plaquerupturen verursacht. Die Anzahl der embolischen Schlaganfälle (I63.1, I63.4), egal ob mit Verschluss eines extra- oder intrakraniellen Gefäßes, wird für die Analyse der vorgelegten Arbeit zu Grunde gelegt, da sie grundsätzlich Folge von Vorhofflimmern sein können (Tabelle 10.2). Die Systematik der Codierung der Hirninfarkte unterscheidet zunächst die hämorrhagischen Infarkte von den ischämischen Infarkten. Die hämorrhagischen Infarkte, die unter dem Code I61 zusammengefasst sind, bleiben bei der vorgelegten Analyse unberücksichtigt, da sie durch den zunehmenden Einsatz von Antikoagulantien in Deutschland nicht verringert werden können. Bei den ischämischen Schlaganfällen unterscheidet die Codierung die Manifestationen der Okklusion in den extra- und intrakraniellen Arterien und die Hirninfarkte durch lokale Thrombosen der zerebralen Arterien von denen durch eine Embolie (Tabelle 3.2).

| | |
|---|---|
| **I63.-** | **Hirninfarkt**<br>*inkl.:* Verschluss und Stenose zerebraler und präzerebraler Arterien mit resultierendem Hirninfarkt<br>*exkl.:* Folgen eines Hirninfarktes |
| **I63.0** | **Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien**<br>*inkl.:* A. basilaris, A. carotis und A. vertebralis |
| **I63.1** | **Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien**<br>*inkl.:* A. basilaris, A. carotis und A. vertebralis |
| **I63.2** | **Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien**<br>*inkl.:* A. basilaris, A. carotis und A. vertebralis |
| **I63.3** | **Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien**<br>*inkl.:* A. cerebri media, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior und Aa. cerebelli |
| **I63.4** | **Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien**<br>*inkl.:* A. cerebri media, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior und Aa. cerebelli |
| **I63.5** | **Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien**<br>*inkl.:* A. cerebri media, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior und Aa. cerebelli |
| **I63.6** | **Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen,** nichteitrig |
| **I63.8** | **Sonstiger Hirninfarkt** |
| **I63.9** | **Hirninfarkt,** nicht näher bezeichnet |

**Tabelle 3.2:** ICD-Codierung der Hirninfarkte (I63.*)

## 3.2 Verordnung oraler Antikoagulantien

Zwischen 2005 und 2014 waren etwa 85% der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert und berechtigt, ärztliche Behandlungen und gesundheitsfördernde Maßnahmen in Anspruch zu nehmen (Tabelle 3.3). Nach §302 SGB V werden die Daten zu den auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Arzneimitteln anonymisiert erfasst und regelmäßig veröffentlicht. Detaillierte Listen aller verordneten oralen Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten: Phenprocoumon, Warfarin; NOAK: Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban) aus den Jahren 2005 bis 2014 wurden vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIDO) bereitgestellt (Tabelle 10.3).

## 3.3 Bevölkerungszahlen

Als Grundlage für alle folgenden Berechnungen wurden die Bevölkerungszahlen Deutschlands vom Statistischen Bundesamt aus den Jahren 2005 bis 2014 herangezogen. Zudem wurde der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten gemäß den Angaben des Bundesgesundheitsministeriums berücksichtigt.
Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Daten in allen nun folgenden Abbildungen auf 100.000 Einwohner bezogen.

| **Jahr** | **2005** | **2006** | **2007** | **2008** | **2009** | **2010** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Bevölkerungszahl (n in Mio.)** | 82,44 | 82,32 | 82,22 | 82,00 | 81,80 | 81,75 | 80,33 | 80,52 | 80,77 | 81,20 |
| **Gesetzlich Krankenversicherte (n in Mio.)** | 70,48 | 70,30 | 70,31 | 70,24 | 70,01 | 69,77 | 69,61 | 69,72 | 69,85 | 70,32 |
| **Gesetzlich Krankenversicherte (% der Bevölkerung)** | 85,5 | 85,4 | 85,5 | 85,7 | 85,6 | 85,3 | 86,7 | 86,6 | 86,5 | 86,6 |

**Tabelle 3.3:** Gesamtbevölkerungszahl und Zahl gesetzlich Versicherter für den Zeitraum 2005 bis 2014 (Bundesamt für Statistik; Bundesgesundheitsministerium, 2018)

## 3.4 Statistische Methoden

Diagnosehäufigkeiten, Anzahl der Medikamentenverordnungen, Bevölkerungszahlen und Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten werden graphisch als Scatterplots oder als Tabellen dargestellt. Regressionsanalysen erfolgten durch Anwendung der Funktionen „lm(y~x) oder lm(y~x + I($x^2$))“ in R (The R Foundation 2014).

Für die Jahre 2005 bis 2010 bzw. 2011 bis 2014 wurden jeweils separat lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Zur Beschreibung des Zusammenhangs des veränderten Verordnungsverhaltens oraler Antikoagulantien mit den Diagnosen Vorhofflimmern bzw. embolischen Schlaganfällen wurden für die Jahre 2011 bis 2014 fiktive Werte auf der Basis der linearen Regressionsanalysen der Jahre 2005 bis 2010 vorgenommen (Abbildungen 4.6 und 4.8). Die sich daraus ergebenden Residualwerte sind in den Abbildungen 4.7 und 4.9 dargestellt.

# 4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dargestellt. Die Gliederung orientiert sich an der Reihenfolge der Hypothesen.

## 4.1 Vorhofflimmern versus embolische Schlaganfälle

Zunächst wird die Entwicklung der beiden Diagnosen Vorhofflimmern und Schlaganfälle bei hospitalisierten Patienten über den Beobachtungszeitraum beschrieben, bevor es um deren Zusammenhang geht.

### 4.1.1 Entwicklung von Vorhofflimmern und embolischen Schlaganfällen

Im Jahr 2005 lag die Gesamtzahl der Fälle mit den Diagnosen für Vorhofflimmern bei 1,25 Millionen. 85,6% aller Diagnosen wurden als Nebendiagnose gestellt, 14,4% als Hauptdiagnose. Am Ende des zehnjährigen Beobachtungszeitraums im Jahr 2014 lag die Zahl aller Diagnosen des Vorhofflimmerns bei 2,19 Millionen. Als Nebendiagnose wurden zu diesem Zeitpunkt 86,8% aller Diagnosen und 13,2% als Hauptdiagnose gestellt. Die Zahl aller Diagnosen stieg von 2005 bis 2014 kontinuierlich um 78,5% an (Abbildung 4.1, Tabelle 10.1).

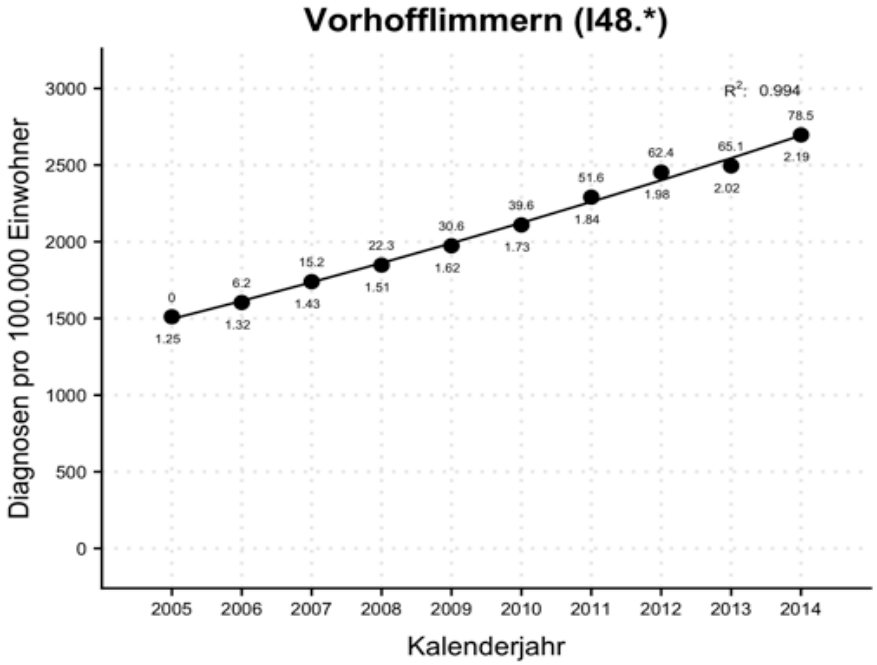


**Abbildung 4.1:** Zahl aller hospitalisierten Fälle mit den Diagnosen an Vorhofflimmern (I48.*) pro 100.000 Einwohner mit dem prozentualen Anstieg bezogen auf 2005 (oberhalb der Datenpunkte) und die Anzahl der Diagnosen in absoluten Zahlen (in Millionen) für die Gesamtbevölkerung (unterhalb der Datenpunkte).

Die Gesamtzahl der hospitalisierten Fälle mit den Schlaganfällen lag 2005 bei 185.014, der Anteil embolischer Schlaganfälle bei 46.068 und der Anteil nicht-embolischer Schlaganfälle bei 138.946. Embolische Schlaganfälle machten somit 24,9% aller Diagnosen aus. Im Jahr 2014 wurden 244.761 Diagnosen an Schlaganfällen gestellt, unterteilt in 157.711 Diagnosen nicht-embolischer Schlaganfälle und 87.050 Diagnosen embolischer Schlaganfälle. Der Anteil der Schlaganfälle embolischer Genese lag somit 2014 bei 35,6%. Der prozentuale Zuwachs embolischer Schlaganfälle von 2005 bis 2014 betrug 89,0%
(Abbildung 4.2, Tabelle 10.2).

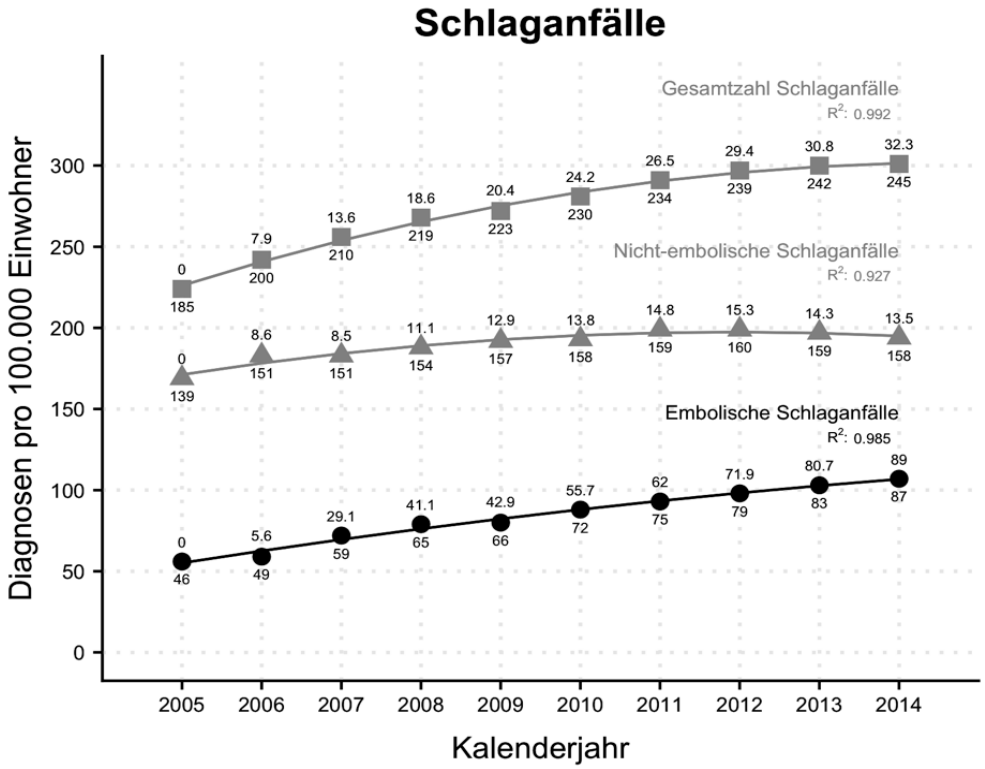


**Abbildung 4.2:** Zahl aller hospitalisierten Fälle mit den Diagnosen an embolischen Schlaganfällen (I63.1, I63.4) mit dem prozentualen Anstieg bezogen auf 2005 (oberhalb der Datenpunkte) und die Anzahl der Diagnosen in absoluten Zahlen (in Tausend) für die Gesamtbevölkerung (unterhalb der Datenpunkte).

### 4.1.2 Zusammenhang von Vorhofflimmern und embolischen Schlaganfällen

In der Betrachtung der Wertepaare Vorhofflimmern und embolischem Schlaganfall besteht ein positiver Zusammenhang. Zur Verifizierung des Zusammenhangs wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Die nichtlineare im Vergleich zur linearen Regressionsanalyse führt zu einem etwas höheren $R^2$ und beschreibt dadurch den Zusammenhang etwas besser (Abbildung 4.3).

Die Alternativhypothese H1.1 kann demnach angenommen und die Nullhypothese H1.0 verworfen werden.

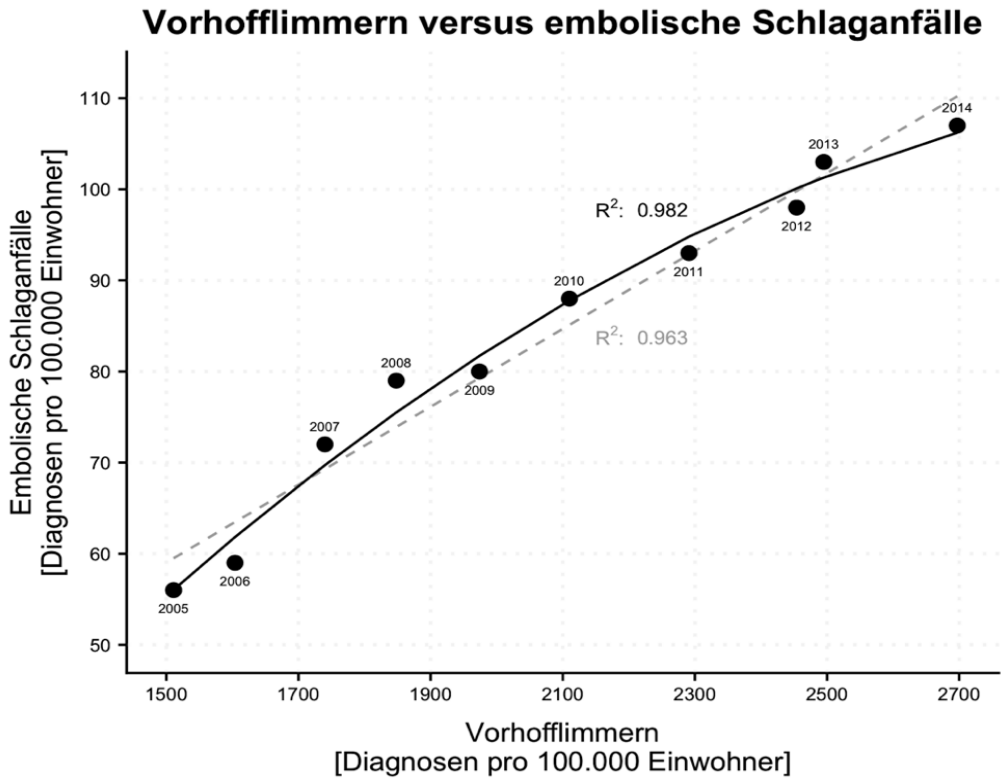


**Abbildung 4.3:** Zahl aller hospitalisierten Fälle mit den Hauptdiagnosen an embolischen Schlaganfällen im Verhältnis zur Gesamtzahl der hospitalisierten Fälle mit den Diagnosen Vorhofflimmern bezogen auf 100.000 Einwohner für den Zeitraum 2005 bis 2014. An den Datenpunkten sind die jeweiligen Jahreszahlen angegeben (durchgezogene schwarze Linie: nicht-lineare Regressionsanalyse, gestrichelte graue Linie: lineare Regressionsanalyse).

## 4.2 Vorhofflimmern versus orale Antikoagulantien

### 4.2.1 Orale Antikoagulantien

Zunächst wird die Entwicklung der Verordnungszahlen der oralen Antikoagulantien über den Zeitraum von 2005 bis 2014 betrachtet. Die Gesamtzahl der Verordnungen oraler Antikoagulantien lag 2005 bei 271 Millionen DDD und stieg bis 2014 stetig bis auf 557 Millionen DDD an. Dies entsprach einem Zuwachs von 105,4%. Bis zum Jahr 2007 gingen die betrachten Verordnungen ausschließlich auf Vitamin-K-Antagonisten zurück. Im Jahr 2008 wurden erstmalig in sehr geringem Umfang NOAK verschrieben. Ab 2009 stieg der Anteil der NOAK an der Gesamtverordnung der oralen Antikoagulantien von 0,1% bis 2014 auf 34,7% stark an. Dementsprechend sank der Anteil der Vitamin-K-Antagonisten am Gesamtverordnungsvolumen auf 65,3% ab (Abbildung 4.4).

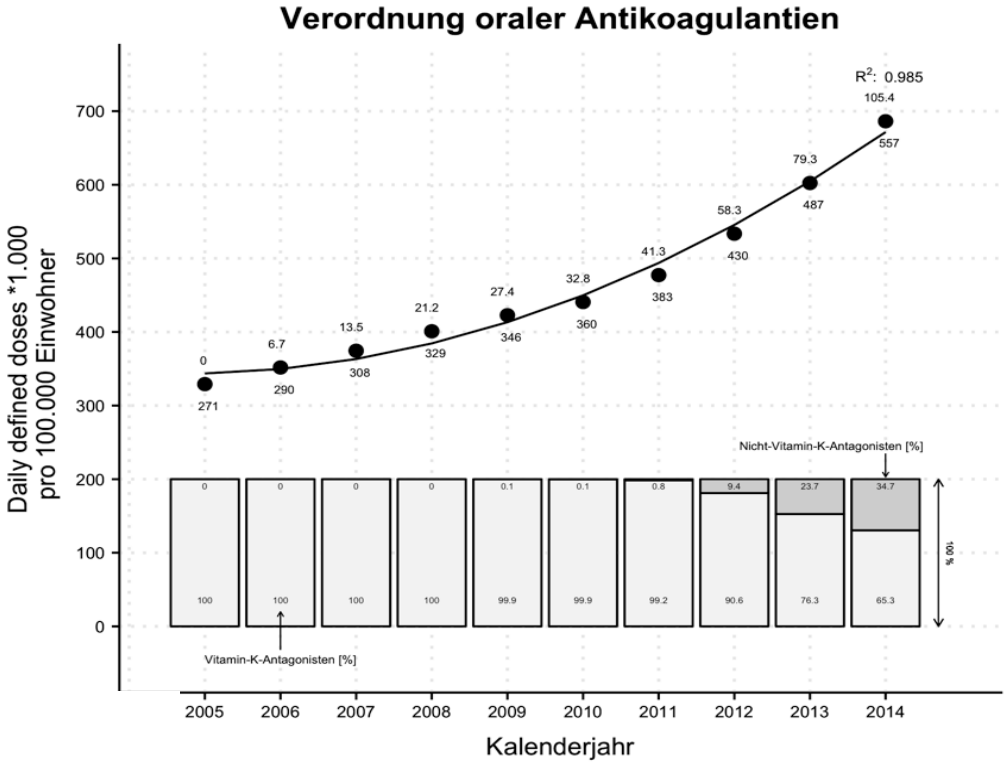


**Abbildung 4.4:** Zahl aller bei gesetzlich Versicherten in Deutschland verordneten oralen Antikoagulantien in Tausend DDD bezogen auf 100.000 Einwohner für den Zeitraum 2005 bis 2014. Oberhalb der Datenpunkte wird der prozentuale Anstieg bezogen auf 2005 und unterhalb der Anzahl der Diagnosen in absoluten Zahlen (in Millionen) für die Gesamtbevölkerung angegeben. Im unteren Teil der Grafik ist das prozentuale Verhältnis von Vitamin-K-Antagonisten und NOAK zueinander dargestellt.

Das Maximum der Verordnungen von Vitamin-K-Antagonisten wurde 2012 mit 389,11 Millionen DDD erreicht. Die Verordnungszahlen der Vitamin-K-Antagonisten sind jährlich von 2005 bis 2011 um durchschnittlich etwa 7% gestiegen. Von 2011 bis 2012 betrug das Wachstum noch 3,2%, in den beiden Folgejahren 2013 und 2014 gingen die Verordnungen um -6,5% und -2,9% zurück (Abbildung 4.5).

Für 2005 bis 2007 wurden keine NOAK verordnet. 2008 wurde Dabigatran zugelassen und in sehr geringem Umfang verordnet. Wenn man den geringen Umfang der Verordungungen aus 2008 mit 100% gleichsetzt, belaufen sich die prozentualen Steigerungen auf die entsprechend der in Abbildung 4.5 dargestellten Werte. Erstmals wurden 2011 mehr als 1 Millionen DDD verordnet (Abbildung 4.5, Tabelle 10.3).

Der verminderte Anstieg und anschließende Rückgang der Verordnungen an Vitamin-K-Antagonisten ab 2011 und der starke Anstieg der Verordnungen an NOAK im gleichen Jahr wird im Folgenden als verändertes Verordnungsverhalten der oralen Antikoagulantien bezeichnet.

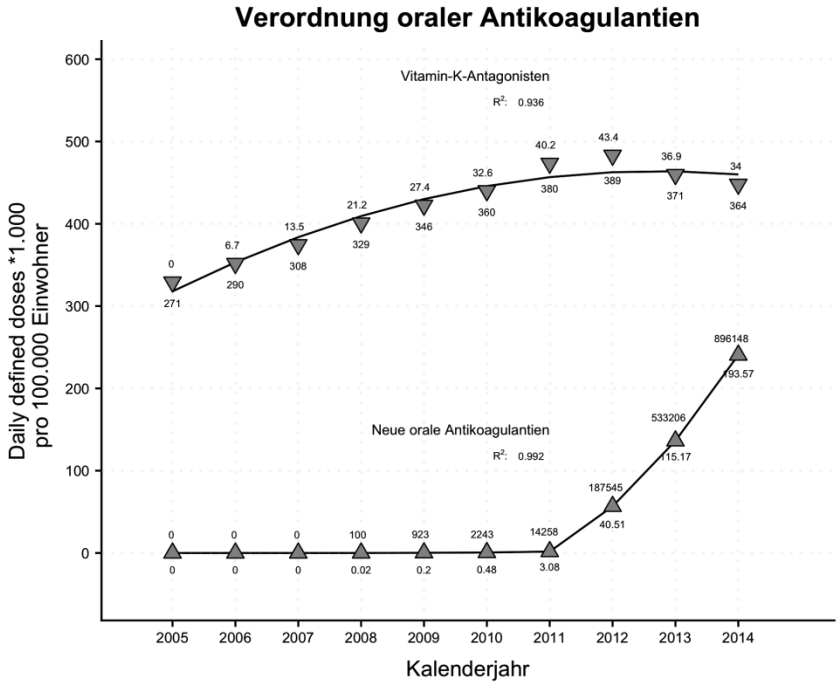


**Abbildung 4.5:** Zahl aller bei gesetzlich Versicherten in Deutschland verordneten oralen Antikoagulantien in Tausend DDD bezogen auf 100.000 Einwohner für den Zeitraum 2005 bis 2014. Oberhalb der Datenpunkte wird der prozentuale Anstieg bezogen auf 2005 (für Vitamin-K-Antagonisten) und unterhalb der Anzahl der Diagnosen in absoluten Zahlen (in Millionen) für die Gesamtbevölkerung angegeben. Für die neuen oralen Antikoagulantien wird der Wert von 2008 gleich 100% gesetzt.

### 4.2.2 Zusammenhang von Vorhofflimmern und oralen Antikoagulantien

Für die Verordnungen oraler Antikoagulantien bei gesetzlich Versicherten in Deutschland und der hospitalisierten Fälle mit den Diagnosen Vorhofflimmern ist für den Zeitraum 2005 bis 2010 ein linearer Zusammenhang erkennbar. Mit dem veränderten Verordnungsverhalten ab dem Jahr 2011 ergibt sich ein stärkerer Anstieg der verordneten DDD (Abbildung 4.6).

Durch die Auftragung der Residualwerte wird der überproportionale Anstieg der Verordnungen besonders deutlich. Nach dem Jahr 2011 ergibt sich ein steiler Anstieg der Residualwerte als Ausdruck eines stark veränderten Verordnungsverhaltens im Vergleich zu den Jahren 2005 bis 2010 (Abbildung 4.7).

Die Alternativhypothese H2.1 kann somit angenommen und die Nullhypothese H2.0 verworfen werden.

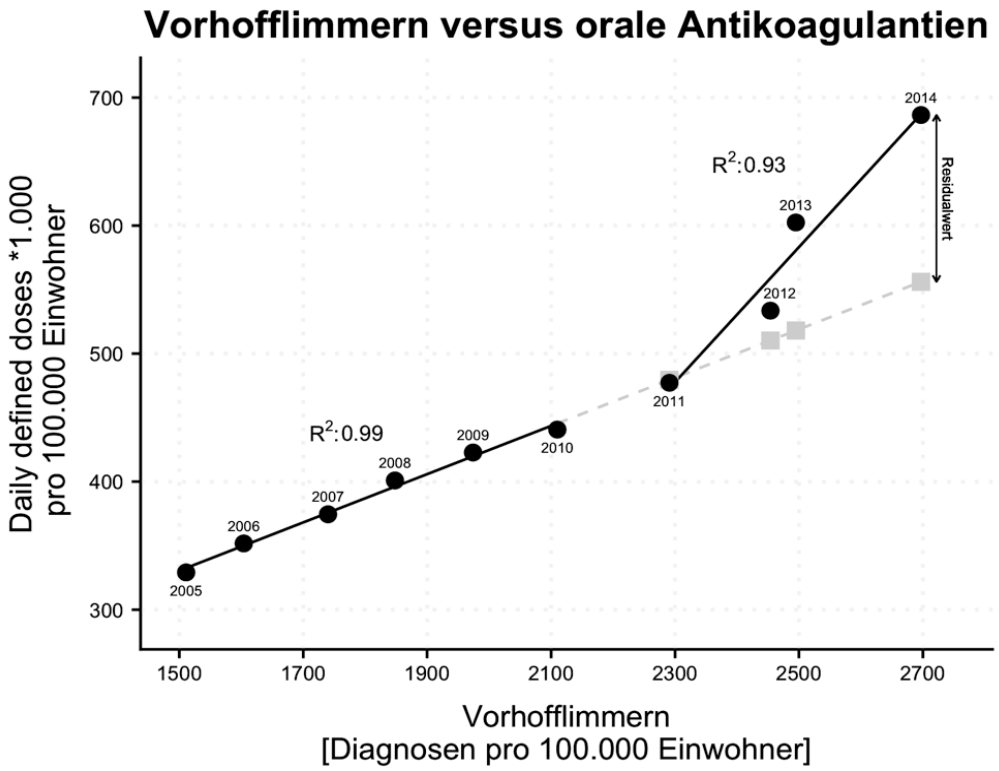


**Abbildung 4.6:** Zahl aller hospitalisierten Fälle mit den Diagnosen von Vorhofflimmern im Verhältnis zur Gesamtzahl der bei gesetzlich Versicherten in Deutschland verordneten oralen Antikoagulantien bezogen auf 100.000 Einwohner für den Zeitraum 2005 bis 2014. An den Datenpunkten sind die jeweiligen Jahreszahlen angegeben (durchgezogene schwarze Linien: lineare Regressionsanalysen 2005-2010 bzw. 2011-2014, gestrichelte graue Linie: Extrapolation der Regressionsanalyse 2005-2010).

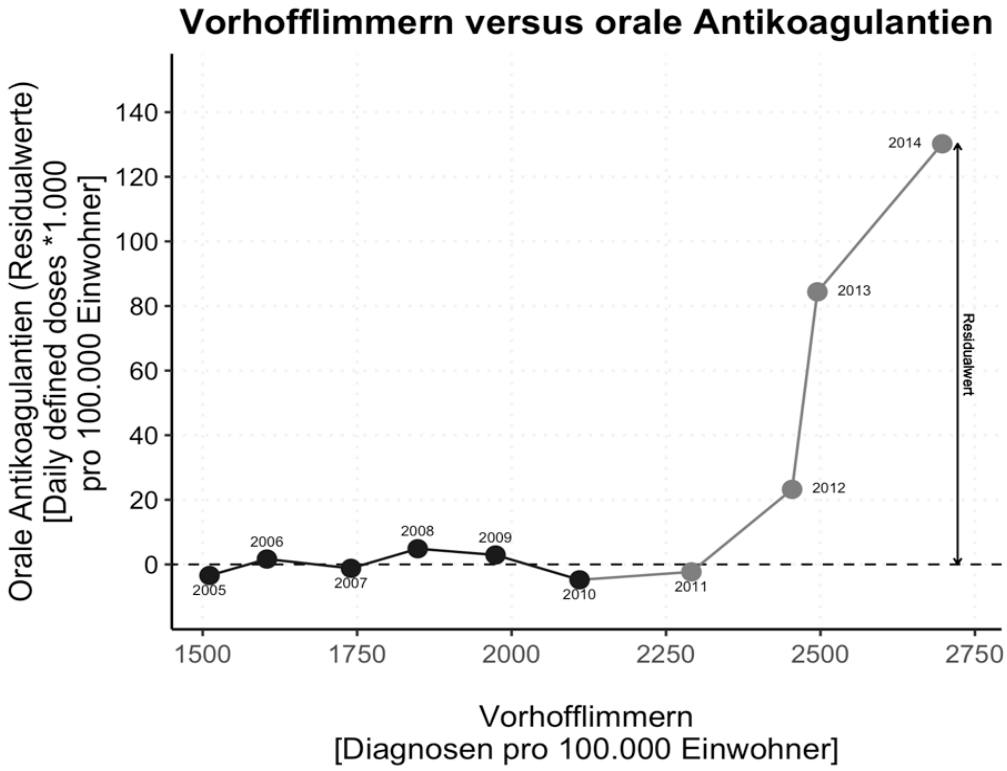


**Abbildung 4.7:** Darstellung der Residualwerte der oralen Antikoagulantien für den gesamten Beobachtungszeitraum auf der Basis der Regressionsgleichung der Jahre 2005 bis 2010. An den Datenpunkten sind die jeweiligen Jahreszahlen angegeben.

## 4.3 Orale Antikoagulantien versus embolische Schlaganfälle

Für den Zeitraum von 2005 bis 2010 ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen den oralen Antikoagulantien, die bei gesetzlich Versicherten in Deutschland verordnet wurden und den hospitalisierten Fällen mit der Diagnose embolischer Schlaganfall. Mit dem veränderten Verordnungsverhalten ist für die Jahre 2011 bis 2014 ein ebenfalls lineares Verordnungsverhalten mit geringerer Steigung zu verzeichnen (Abbildung 4.8). Die Auswirkung des nach 2011 veränderten Verordnungsverhaltens wird durch die stark abnehmenden Residualwerte in Abbildung 4.9 deutlich.

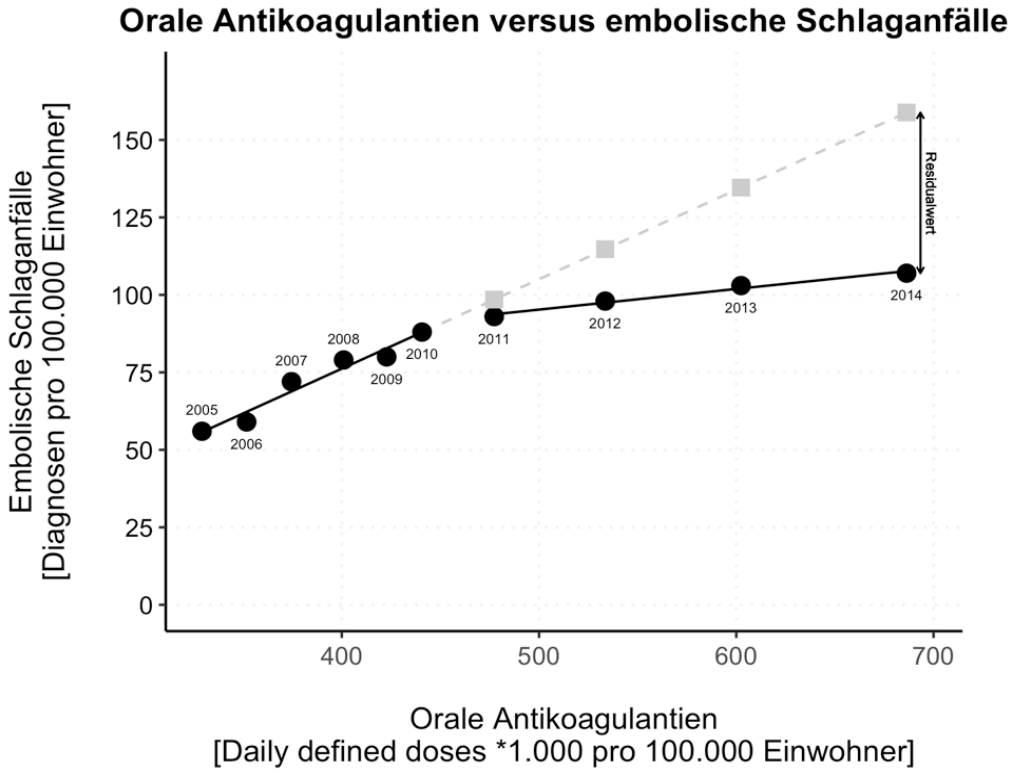


**Abbildung 4.8:** Zahl aller hospitalisierten Fälle mit der Diagnose „Embolischer Schlaganfall“ im Verhältnis zu der Anzahl der für gesetzlich Versicherte verordneten DDD an oralen Antikoagulantien bezogen auf 100.000 Einwohner für den Zeitraum 2005 bis 2014. An den Datenpunkten sind die jeweiligen Jahreszahlen angegeben (durchgezogene schwarze Linie: lineare Regressionsanalyse 2005-2010 bzw. 2011-2014, gestrichelte graue Linie: Extrapolation der Regressionsanalyse 2005-2010).

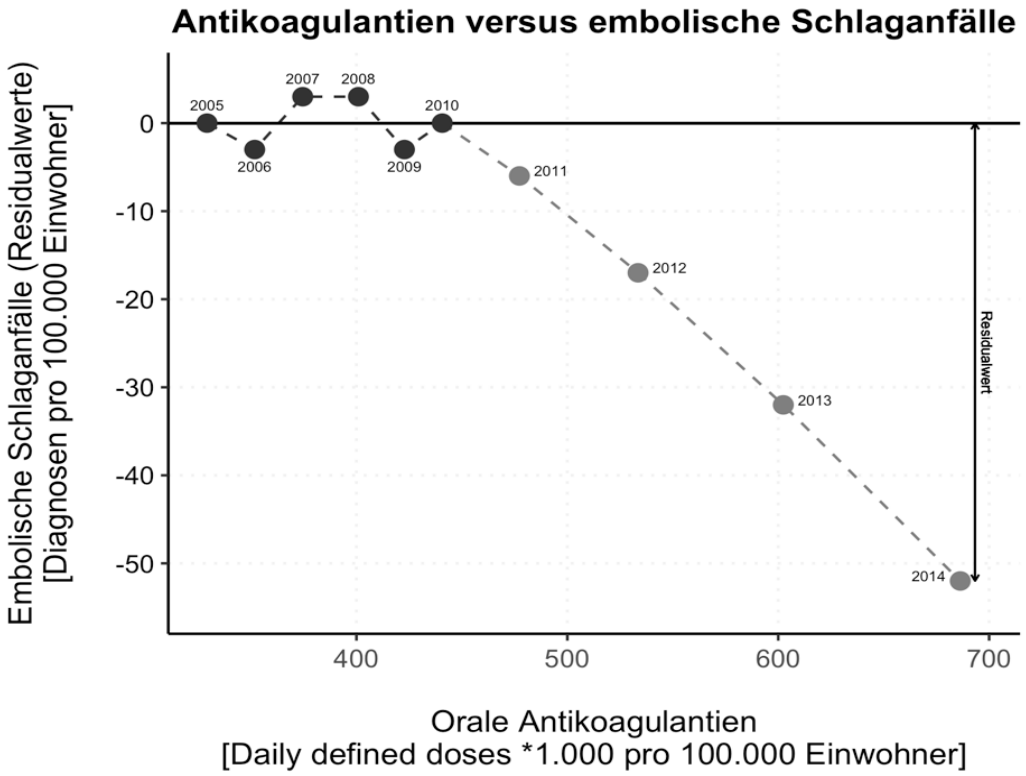


**Abbildung 4.9:** Darstellung der Residualwerte der hospitalisierten Fälle mit der Diagnose „Embolischer Schlaganfall“ für den gesamten Beobachtungszeitraum auf der Basis der Regressionsgleichung der Jahre 2005 bis 2010.

Um nun die Auswirkung des veränderten Verordnungsverhaltens ab 2011 beurteilen zu können, wird abschließend für die Verordnungen aller oraler Antikoagulantien und die Zahl der Diagnosen embolischer Schlaganfälle die Differenz zum jeweiligen Vorjahr für den Beobachtungszeitraum grafisch dargestellt.

Die Verordnungszahlen der oralen Antikoagulantien steigen für den Zeitraum von 2006 bis 2010 jährlich relativ gleichbleibend zwischen 18.000 und 26.000 DDD im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr. Ab 2011 nimmt die Zahl der Verordnungen von Jahr zu Jahr deutlich stärker zu. 2011 sind 37.000 DDD und 2014 schließlich 84.000 DDD mehr im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr verordnet worden (Abbildung 4.10).

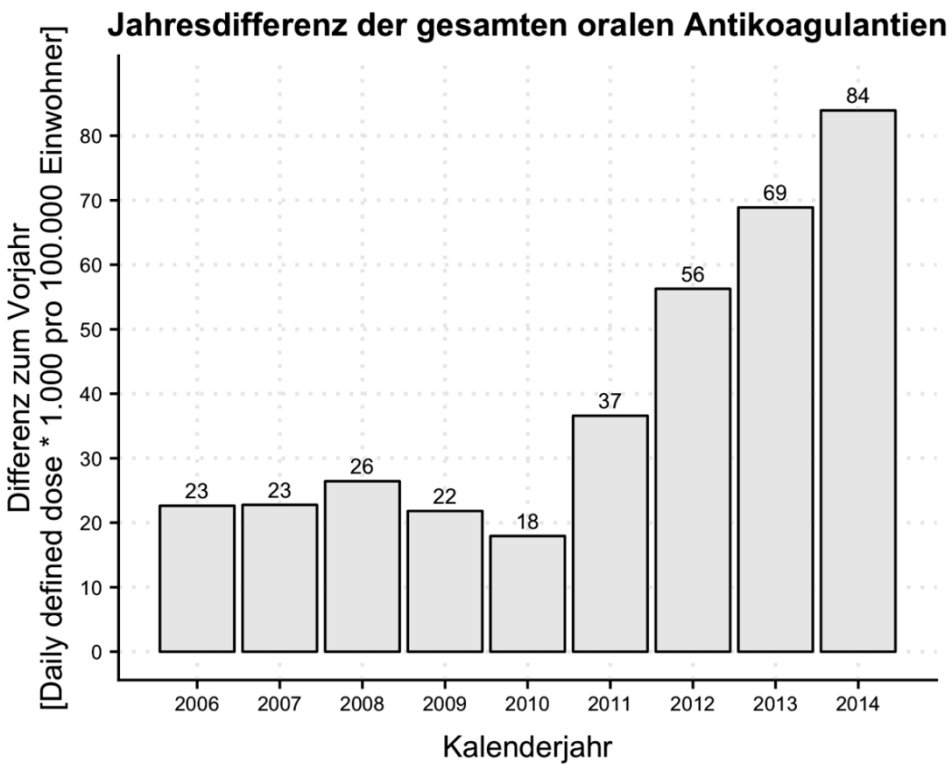


**Abbildung 4.10:** Darstellung der Differenz der für gesetzlich Versicherte verordneten DDD an oralen Antikoagulantien zum jeweiligen Vorjahr bezogen auf 100.000 Einwohner für den Zeitraum 2005 bis 2014, beginnend mit der ersten Jahresdifferenz 2006.

Die Jahresdifferenzen für die Zahl hospitalisierter Fälle mit der Diagnose „Embolischer Schlaganfall“ weisen im Beobachtungszeitraum große Unterschiede auf.

2006 liegt diese bei 2597 Fällen. 2007 steigt die Zahl embolischer Schlaganfälle im Vergleich zum Vorjahr auf etwa das Vierfache (10.802) während sich die Zahl 2008 (5.582) etwa halbiert und 2009 diese nur um 801 Fälle im Vergleich zum Vorjahr ansteigen. 2010 steigt die Jahresdifferenz auf 5921 Fälle.

Im Zeitraum des veränderten Verordnungsverhaltens (2011 bis 2014) liegt die Jahresdifferenz 2011 bei 2878 im Vergleich zum Vorjahr. In den drei Folgejahren ist sie wieder deutlich höher, von 2012 bis 2014 mit leicht abnehmender Tendenz.

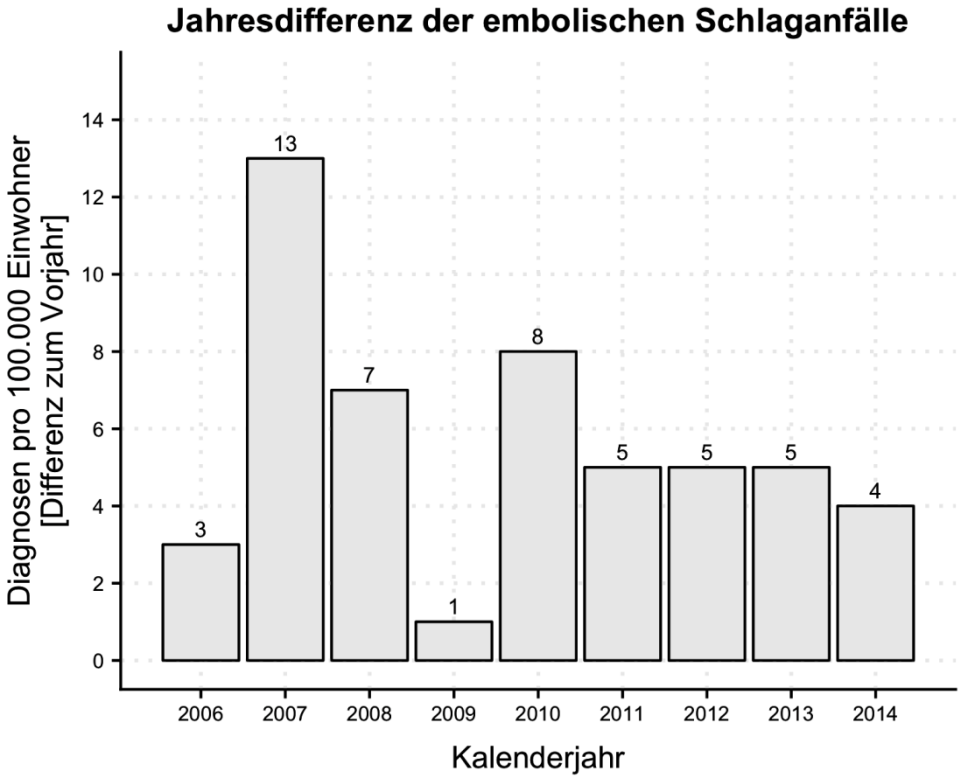


**Abbildung 4.11:** Darstellung der Differenz der hospitalisierten Fälle mit der Diagnose „Embolischer Schlaganfall“ zum jeweiligen Vorjahr bezogen auf 100.000 Einwohner für den Zeitraum 2005 bis 2014, beginnend mit der ersten Jahresdifferenz 2006.

Abbildungen 4.10 und 4.11 machen damit deutlich, dass durch das veränderte Verordnungsverhalten pro verordneter DDD oraler Antikoagulantien weniger neue embolische Schlaganfälle verhindert werden.

Das veränderte Verordnungsverhalten der oralen Antikoagulantien führt somit dazu, dass die Zahl neuer embolischer Schlaganfälle nur in Bezug auf die vermehrte Verordnung oraler Antikoagulantien weniger stark steigt (Abbildungen 4.8 und 4.9).

Die Alternativhypothese H3.1 kann somit angenommen und die Nullhypothese H3.0 verworfen werden.

# 5. Diskussion

Die in dieser Arbeit vorgelegte Analyse zeigt einen überproportionalen Anstieg an verordneten oralen Antikoagulantien in Deutschland zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen ab dem Jahr 2011, der nicht mit einem weniger starken Anstieg der hospitalisierten Fälle mit den Diagnosen embolischer Schlaganfälle ab diesem Zeitpunkt einhergeht.

Die exakte Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland ist unbekannt. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine prospektive und repräsentative Bevölkerungsstudie. Im Rahmen des Projektes wird der Gesundheitszustand der Bevölkerung in der Rhein-Main-Region vor allem bzgl. der Herz-Kreislauf-Gesundheit untersucht. In den Jahren 2007 bis 2012 wurden über 15.000 Personen aus einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe in die Studie eingeschlossen. Eine Analyse der ersten 5.000 Datensätze nach Studienbeginn 2007 ergab eine für das Alter und das Geschlecht adjustierte Prävalenz von Vorhofflimmern von 2,5%. Vorhofflimmern kommt demnach häufiger bei älteren Menschen und bei Männern vor. Die Prävalenz lag bei 35- bis 45-Jährigen bei 0,7%, während diese bei 65- bis 74-Jährigen auf 10,6% anstieg (Schnabel et al., 2012). Da die Gutenberg-Gesundheitsstudie leider keine bevölkerungsbasierenden Daten für den Beobachtungszeitraum von 2005 bis 2014 zur Verfügung stellt, wurde für die Analyse in der vorgelegten Arbeit die Anzahl der hospitalisierten Fälle mit der codierten Haupt- oder Nebendiagnose Vorhofflimmern benutzt, um einen Hinweis für die Veränderung der Inzidenz- und Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland zu haben. Es wird davon ausgegangen, dass diese Daten repräsentativ für das Auftreten von Vorhofflimmern in der deutschen Bevölkerung sind. Krankenhauseinweisungen werden nicht nur durch das Auftreten einer bestimmten Krankheit, sondern auch von der Effektivität der Behandlung und den lokalen Strukturen des Gesundheitssystems beeinflusst. Es muss also in Betracht gezogen werden, dass jeder Fall nicht zwingend eine einzelne Person darstellt und dass auch nicht jeder Patient mit Vorhofflimmern jedes Jahr mit Vorhofflimmern ins Krankenhaus eingewiesen wird. In den Jahren 2007 bis 2010 gab es 1,4 bis 1,7 Mio. stationäre Fälle mit Vorhofflimmern. Die in der Gutenberg-Gesundheitsstudie genannten 2,5% der Bevöl-

kerung mit Vorhofflimmern würden bei einer Bevölkerung von 80 Mio. etwa 2 Mio. Menschen betreffen. Diese Daten passen zur Prävalenzschätzung der "Global Burden of Disease Trial", die schätzt das 2,5% bis 3,2% der Bevölkerung an Vorhofflimmern leiden (Chugh et al., 2014).
Auch wenn hier Altersstrukturen und Rehospitalisierungsraten unbetrachtet bleiben, lässt diese grobe Schätzung erkennen, dass der Anteil der hospitalisierten Fälle einen großen Anteil der Menschen mit Vorhofflimmern in der Bevölkerung repräsentiert.

Für das Ereignis embolischer Schlaganfall wurden nur hospitalisierte Fälle berücksichtigt, die als Hauptdiagnose codiert waren. Da ein Schlaganfall ein klinisch relevantes Ereignis ist, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass alle Fälle mit dieser Hauptdiagnose auch einen klinisch-symptomatischen Schlaganfall darstellen. Aufgrund der Richtlinien der DRG-Verschlüsselung kann eine Wiederaufnahme eines Patienten nur die Hauptdiagnose Schlaganfall haben, wenn dieser auch einen neuen Schlaganfall erleidet. Deswegen kann davon ausgegangen werden, dass die hier einbezogenen Fälle mit der Hauptdiagnose embolischer Schlaganfall als repräsentative Größe für alle Fälle mit embolischem Schlaganfall in Deutschland stehen. Natürlich gibt es eine unklare Anzahl von klinisch inapparent verlaufenden embolischen Schlaganfällen. Diese werden aber auch nicht außerhalb der Krankenhausversorgung diagnostiziert. Transitorisch ischämische Attacken als Prodromi eines embolischen Schlaganfalls werden häufig ebenfalls stationär abgeklärt, aber gesondert unter dem ICD-Code G45,- dokumentiert (Hörer et al., 2011).

Auch wenn keine exakten bevölkerungsbasierten Daten zur Prävalenz des Vorhofflimmerns und zur Inzidenz des embolischen Schlaganfalls vorliegen, zeigt die vorgelegte Analyse eine starke, lineare Korrelation zwischen den hospitalisierten Fällen mit Vorhofflimmern und embolischem Schlaganfall. Dieses Ergebnis stimmt sowohl mit der Literatur als auch mit dem pathophysiologischen Verständnis über den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und embolischem Schlaganfall überein. So stieg in der Oxford Vascular Study (OXVASC) die Anzahl der Vorhofflimmer-assoziierten embolischen Schlaganfälle bei den 80-Jährigen von 1981-1986 bis 2002-2012 um mehr als das 3fache an (Yiin et al., 2014). Auch in der

Nachbeobachtung der Teilnehmer der Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA) Trial, die 2007 publiziert wurde, ergab sich bis 2012 keine Reduktion embolischer Schlanganfälle (Yiin et al., 2017). Diese lineare Beziehung ist umso auffallender, als dass es auch andere Ursachen als das Vorhofflimmern für einen embolischen Schlaganfall gibt. Hier sind kardiale Embolien auf dem Boden eines Herzinfarktes oder einer Kardiomyopathie ebenso zu nennen wie arterio-arterielle Embolien ausgehend von atherosklerotischen Plaques des Aortenbogens. Daneben gibt es die Gruppe der kryptogenen Schlaganfälle bei denen aufgrund des Schlaganfallmusters in der Bildgebung ein embolischer Ursprung vermutet wird, aber eine zugehörige Emboliequelle nicht gesichert werden kann. In der Literatur hat sich für diese Schlaganfälle der Terminus ESUS für die Abkürzung *Embolic Stroke of Undetermined Source* etabliert. Der Terminus ESUS soll für nicht lakunäre Schlaganfälle angewendet werden, wenn alle Arterien proximal des Insults (extra- und intrakraniell) frei von wirksamen Stenosen (Stenosegrad maximal 49%) sind, eine kardiale Embolie unwahrscheinlich ist und keine anderen Ursachen identifiziert werden können (Hart et al., 2014).

Der steile Anstieg der Verordnungsdaten von oralen Antikoagulantien in Deutschland um das Jahre 2011 ist im Einklang mit Verordnungsdaten aus anderen Ländern. So stieg die Verordnung von oralen Antikoagulantien im Vereinigten Königreich von 2009 bis 2015 um 58% und die neuen oralen Antikoagulantien machten 2015 schließlich 56,5% aller oralen Antikoagulantien aus (Loo et al., 2017). Die Analyse dieser Datenbank konnte auch zeigen, dass die neuen oralen Antikoagulantien im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten vor allem bei Patienten mit einem Schlaganfall verordnet wurden und nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Auch in Dänemark stiegen die Verordnungen der oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern von 2005 bis 2015 deutlich an. Vor 2010 erhielten bei Erstdiagnostik von Vorhofflimmern etwa 40 bis 50% ein orales Antikoagulans, 2015 waren es 66,5% (Gadsbøll et al., 2017). Der Anteil der neuen oralen Antikoagulantien belief sich 2015 auf 72,5% aller Neuverordnungen.

## 5.1 Mögliche Gründe für den Anstieg der Verschreibungen

Der Anstieg der Verschreibungszahlen von oralen Antikoagulantien ab 2011 und 2012 kann verschiedene Gründe haben.

Erstens wurde der $CHA_2DS_2$-VASC-Score für eine genauere Risikobewertung der Patienten mit einem $CHADS_2$-Score von 0-1 ab 2010 in die Leitlinien für die Behandlung des Vorhofflimmerns der European Heart Society erstmals aufgenommen (Camm et al., 2010). Die Verwendung des $CHA_2DS_2$-VASC-Scores sollte die Klassifizierung von Vorhofflimmer-Patienten mit niedrigem bis moderatem Risiko für embolische Schlaganfälle gegenüber dem $CHADS_2$-Score deutlich verbessern (Olesen et al., 2012).

Des Weiteren wurden in Deutschland mit Dabigatran ab 2008 und Rivaroxaban ab 2011 die NOAK verfügbar, welche 2012 als Erstlinientherapie in die Leitlinie zur Behandlung von Vorhofflimmern der European Heart Society aufgenommen wurden (Camm et al., 2012).

Beide Empfehlungen hatten zum Ziel, mehr Patienten mit einem Risiko für embolische Schlaganfälle zu erreichen, um die Zahl der embolischen Schlaganfälle zu verringern.

Der Wechsel vom $CHADS_2$-Score zum $CHA_2DS_2$-VASC-Score ließ die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern, die ein orales Antikoagulans erhalten sollten, von 66% (1156 aus 1733 haben >1 Punkt; Gage et al., 2001) auf 94% (6906 aus 7329 haben >1 Punkt; Lip et al., 2010a, b, c) ansteigen, wovon insbesondere Patienten mit einem niedrigen embolischen Schlaganfallrisiko betroffen waren. Die ESC-Leitlinien von 2010 leiten ab, dass Patienten mit einem moderaten Risiko ($CHADS_2$-Score =1, z.B. 1 Risikofaktor) immer noch mehr von einer Therapie mit oralen Antikoagulantien als von einer Therapie mit Acetylsalicylsäure bei gleichzeitig niedrigem Risiko für größere Blutungen profitieren (Camm et al., 2010).

In Übereinstimmung mit dieser Annahme sollten die Analysen zeigen, dass mit einem steileren Anstieg der Verschreibungszahlen an oralen Antikoagulantien die Zahl der hospitalisierten Fälle mit embolischem Schlaganfall weniger stark steigt. Dies wurde durch die durchgeführte Analyse nicht bestätigt. So gibt es für den Zeitraum von 2012 bis 2014 weiterhin einen linearen Anstieg von embolischen Schlaganfällen. Der überproportional starke Anstieg der Verordnungen an oralen

Antikoagulantien geht unter Anderem zurück auf den Wechsel weg von Vitamin-K-Antagonisten hin zu den NOAK. Der sprunghafte Anstieg der Verordnungen der NOAKs lässt sich auch durch ihre Aufnahme in die ESC-Leitlinien im Jahr 2012 erklären. Die Autoren der Leitlinie begründen diesen Schritt mit der Überlegenheit der NOAK gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der besseren Embolieprophylaxe und dem günstigeren Nebenwirkungsprofil (Camm et al., 2012).

# 6. Limitationen

Die Analyse basiert auf regelmäßig erfassten Einweisungs- und Verschreibungsdaten, die nicht für wissenschaftliche Zwecke erhoben werden. Deshalb fehlen relevante klinische Daten wie der genaue Grund für die Behandlung, die Qualität der Behandlung sowie Details zu Vorhofflimmern und embolischen Schlaganfällen. Weiterhin konnten aus Datenschutzgründen die Verschreibungsdaten den Krankenhauseinweisungen nicht zugeordnet werden.

Es ist auch hervorzuheben, dass die Analyse auf Falldaten und nicht auf individuellen Patienten basiert, sodass ein Patient durchaus mehrmals einbezogen werden konnte, wenn er mehrere embolische Ereignisse in einem Jahr hatte.

Die DRG-Daten lassen auch keine Unterscheidung zwischen einer Erstbehandlung und einer Nachkontrolle zu.

Eine wichtige Limitation der Analyse ist, dass die Datensätze von zwei verschiedenen Populationen herangezogen wurden. Die Daten zu den hospitalisierten Fällen mit Vorhofflimmern und embolischen Schlaganfällen umfasst alle Einwohner Deutschlands unabhängig von ihrem Versicherungsstatus. Die Daten zu der Verordnung von oralen Antikoagulantien umfasst nur die Einwohner Deutschlands, die bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind. Nach Angaben des Verbands der Ersatzkassen auf seiner Homepage waren 2016 von den 82,5 Mio. Einwohner in Deutschland 86,5% bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert und 10,6% waren freiwillig versichert. 2,8% hatten einen anderen Versicherungsstatus (Verband der Ersatzkassen, 2018). Es kann angenommen werden, dass die freiwillig Versicherten sich in ihrer Einkommensstruktur und ihrem Gesundheitsverhalten insgesamt von denjenigen, die in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind, unterscheiden. Welchen Einfluss dies auf die Analyse hat, ist unklar.

# 7. Schlussfolgerungen

Die aktuellen Daten, basierend auf den DRG-Statistiken und Abrechnungsdaten der gesetzlichen Versicherungen zeigen einen sprunghaften Anstieg der Verordnungszahlen oraler Antikoagulantien ab 2011, der nicht mit einem weniger steilen Anstieg der embolischen Schlaganfälle einhergeht. Ob dieser Effekt durch den überproportionalen Anstieg der Verordnungen oder mehr durch den Wechsel der eingesetzten Wirkstoffklassen von Vitamin-K-Antagonisten zu den neuen oralen Antikoagulantien hervorgerufen wurde, war nicht Gegenstand dieser Analyse. Die bewusste Ausweitung der Indikation zur Antikoagulation bei Menschen mit Vorhofflimmern durch den Wechsel vom $CHADS_2$- auf den $CHADS_2VASC_2$-Score führt dazu, dass zwar mehr verordnet wird und mehr Menschen oral antikoaguliert sind, scheint aber bezüglich der Abnahme von embolischen Schlaganfällen ineffektiv zu sein.

# 8. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist eine Herzrhythmusstörung, die etwa 2,5% der deutschen Bevölkerung betrifft. Die damit verbundenen Beeinträchtigungen der Lebensqualität und das Risiko für Folgeerkrankungen stellen ein relevantes Problem für die betroffenen Personen dar. Insbesondere das erhöhte Thromboserisiko zeigt eine starke Korrelation mit dem Ereignis Schlaganfall. So sind im beobachteten Zeitraum von 2005 bis 2014 die Fälle von stationär behandeltem Vorhofflimmern um 75,8% und die Zahl der behandelten embolischen Schlaganfälle um 89% angestiegen. Zur Verhinderung letztgenannter werden bereits seit den 1950ern recht erfolgreich Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation eingesetzt.

Mit Dabigatran als erstem Vertreter ist 2008 die Klasse der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) auf den Markt gekommen, die sich insgesamt in ihrer Wirkung und ihrem Nebenwirkungsprofil als überlegen gegenüber dem bisherigen Goldstandard gezeigt hat. Aufgrund dessen wurden die NOAK 2012 in die Leitlinien als Mittel der Wahl zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern aufgenommen und stark ansteigend verordnet.

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten, basierend auf den fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistiken (DRG-Statistik) und Abrechnungsdaten der gesetzlichen Versicherungen, zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen Vorhofflimmern und embolischen Schlaganfällen besteht.

Ab 2011 stieg die Zahl der Verordnungen oraler Antikoagulantien überproportional stark an, was nicht mit einem weniger starken Anstieg embolischer Schlaganfälle als im davor beobachteten Zeitraum von 2005 bis 2010 einherging.

Die bewusste Ausweitung der Indikation zur Antikoagulation bei Menschen mit Vorhofflimmern durch den Wechsel vom $CHADS_2$- auf den $CHADS_2VASC_2$-Score führt dazu, dass zwar mehr verordnet wird und mehr Menschen oral antikoaguliert sind, scheint aber bezüglich der Abnahme von embolischen Schlaganfällen ineffektiv zu sein.

Dies sollte beachtet werden, wenn mögliche Vergütungsstrategien zur Vorbeugung von embolischen Schlaganfällen diskutiert werden, insbesondere im Hinblick auf die deutlich höheren Therapiekosten unter NOAK-Einsatz im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten.

# 9. Literatur


1. Alstad, A.D., Casper, H.H., Johnson, L.J. (1985):
   Vitamin K treatment of sweet clover poisoning in calves.
   J. Am. Vet. Med. Assoc. 187(7), 729-731.

2. Andersson, T., Magnuson, A., Bryngelsson, I.L., Frobert, O., Henriksson, K.M., Edvardsson, N., Poci, D. (2013):
   All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study.
   Eur. Heart. J. 34, 1061-1067.

3. Bundesgesundheitsministerium (2018):
   Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).
   https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html
   Zugegriffen: 02.10.2018.

4. Breitenstein, A., Glanzmann, M., Falk, V., Maisano, F., Stämpfli, S.F., Holy, E.W., Finlay, M., Ling, L.H., Schilling, R.J., Lüscher, T.F., Steffel, J., Camici, G.G. (2015):
   Increased prothrombotic profile in the left atrial appendage of atrial fibrillation patients.
   Int. J. Cardiol. 185, 250-255.

5. Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y.H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I.C. (2010):
   Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).
   Eur. Heart J. 31(19), 2369-2429.

6. Camm, A.J., Lip, G.Y.H., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G., Kirchhof, P. (2012):
   An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.
   Eur. Heart J. 33(21), 2719-2747.

7. Chugh, S.S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E.J., Gillum, R.F., Kim, Y.H., McAnulty, J.H. Jr., Zheng, Z.J., Forouzanfar, M.H., Naghavi, M., Mensah, G.A., Ezzati, M., Murray, C.J. (2014):
Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study.
Circulation. 129(8), 837-847.

8. Connolly, S.J., Camm, A.J., Halperin, J.L., Joyner, C., Alings, M., Amerena, J., Atar, D., Avezum, Á., Blomström, P., Borggrefe, M., Budaj, A., Chen, S.A., Ching, C.K., Commerford, P., Dans, A., Davy, J.M., Delacrétaz, E., Di Pasquale, G., Diaz, R., Dorian, P., Flaker, G., Golitsyn, S., Gonzalez-Hermosillo, A., Granger, C.B., Heidbüchel, H., Kautzner, J., Kim, J.S., Lanas, F., Lewis, B.S., Merino, J.L., Morillo, C., Murin, J., Narasimhan, C., Paolasso, E., Parkhomenko, A., Peters, N.S., Sim, K.H., Stiles, M.K., Tanomsup, S., Toivonen, L., Tomcsányi, J., Torp-Pedersen, C., Tse, H.F., Vardas, P., Vinereanu, D., Xavier, D., Zhu, J., Zhu, J.R., Baret-Cormel, L., Weinling, E., Staiger, C., Yusuf, S., Chrolavicius, S., Afzal, R., Hohnloser, S.H. (2011):
Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation.
N. Engl. J. Med. 365(24), 2268-2276.

9. Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Eikelboom ,J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P.A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu,J., Diaz, R., Lewis, B.S., Darius, H., Diener, H., Joyner, C.D., Wallentin, L. (2009):
Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.
N. Engl. J. Med. 361(12), 1139-1151.

10. Deshmukh, A., Patel, N.J., Pant, S., Shah, N., Chothani, A., Mehta, K., Grover, P., Singh, V., Vallurupalli, S., Savani, G.T., Badheka, A., Tuliani, T., Dabhadkar, K., Dibu, G., Reddy, Y.M., Sewani, A., Kowalski, M., Mitrani, R., Paydak, H., Viles-Gonzalez, J.F. (2013):
In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures.
Circulation. 128(19), 2104-2112.

11. Dilaveris, P.E., Kennedy, H.L. (2017):
Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact.
Clin Cardiol. 40, 413-418.

12. Dobreanu, D., Svendsen, J.H., Lewalter, T., Hernándes-Madrid, A. (2013): Current practice for diagnosis and management of silent atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace. 15(8), 1223-1225.

13. Duxbury, B.M., Poller, L. (2001): The oral anticoagulant saga: past, present, and future. Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis. 7, 269-275.

14. Fachinformation Eliquis® 5mg [Internet] (2018): Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Zulassungsnummer(n): EU/1/11/691/006, EU/1/11/691/007, EU/1/11/691/008, EU/1/11/691/009, EU/1/11/691/010, EU/1/11/691/011, EU/1/11/691/012, EU/1/11/691/014 https://www.fachinfo.de/pdf/014392#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0 Stand: Juli 2018; Zugegriffen: 20.08.2018.

15. Fachinformation Lixiana® 60mg [Internet] (2018): Daiichi Sankyo Europe GmbH. Zulassungsnummer(n): EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017 – 028 http://www.lixiana.de/-/media/www,-d-,lixiana,-d-,de/documents/fachinformation/20170821_lixiana_60_mg_filmtabletten_juli_2017.ashx Stand: 17. Juli 2017; Zugegriffen: 20.08.2018.

16. Fachinformation Pradaxa® 150mg [Internet] (2018): Boehringer Ingelheim International GmbH. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/442/009, EU/1/08/442/010, EU/1/08/442/011, EU/1/08/442/012. EU/1/08/442/013, EU/1/08/442/016, EU/1/08/442/019 https://www.fachinfo.de/pdf/013108#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0 Stand: Juni 2018; Zugegriffen: 20.08.2018.

17. Fachinformation Xarelto® 20mg [Internet] (2018): Bayer AG. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/472/017 – 021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049 https://www.fachinfo.de/pdf/013452#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0 Stand: Juli 2018; Zugegriffen: 20.08.2018.

18. Fender, E.A., Kiani, J.G., Holmes, D.R. Jr. (2016):
Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.
Curr. Atheroscler. Rep. 18(11), 65.

19. Gadsbøll, K., Staerk, L., Fosbøl, E.L., Sindet-Pedersen, C., Gundlund, A., Lip, G.Y.H., Gislason, G.H., Olesen, J.B. (2017):
Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark.
Eur. Heart. J. 38(12), 899-906.

20. Gage, B.F., Waterman, A.D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M.W., Radford, M.J. (2001):
Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.
JAMA. 285(22), 2864–2870.

21. Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., Murphy, S.A., Wiviott, S.D., Halperin, J.L., Waldo, A.L., Ezekowitz, M.D., Weitz, J.I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L.T., Patel, S.P., Patel, I., Hanyok, J.J., Mercuri, M., Antman, E.M. (2013):
Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.
N. Engl. J. Med. 369(22), 2093-2104.

22. Gladstone, D.J., Spring, M., Dorian, P., Panzov, V. (2014):
Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke.
N Engl J Med. 370, 2467–2477.

23. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek, E.M., Hanna, M., Al-Khalidi, H.R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M.C., Diaz, R., Easton, J.D., Ezekowitz, J.A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B.J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A.G., Hohnloser, S.H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B.S., Lopez-Sendon, J.L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F.W., Zhu, J., Wallentin, L. (2011):
Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.
N Engl J Med. 365(11), 981-992.

24. Grundvold, I., Skretteberg, P.T., Liestøl, K., Erikssen, G., Kjeldsen, S.E., Arnesen, H., Erikssen, J., Bodegard, J. (2012):
Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study.
Hypertension. 59(2), 198-204.

25. Hart, R.G., Diener, H.C., Coutts, S.B., Easton, J.D., Granger, C.B., O'Donnell, M.J., Sacco, R.L., Connolly, S.J. (2014):
Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct.
Lancet 13(4), 429-438.

26. Hörer, S., Schulte-Altedorneburg, G., Haberl, R.L. (2011):
Management of patients with transient ischemic attack is safe in an outpatient clinic based on rapid diagnosis and risk stratification.
Cerebrovasc Dis. 32(5), 504-510.

27. Hohnloser, S.H., Crijns, H.J., van Eickels, M., Gaudin, C., Page, R.L., Torp-Pedersen, C., Connolly, S.J. (2009):
Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation.
N Engl J Med. 360(7), 668-678.

28. Huxley, R.R., Filion, K.B., Konety, S., Alonso, A. (2011):
Meta-analysis of cohort and case–control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation.
Am J Cardiol. 108(1), 56-62.

29. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener. H., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A.S., Oldgren, J., Popescu B.A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P. (2016):
ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.
Eur Heart J. 37(38), 2893-2962.

30. Lewalter, T., Lickfett, L., Schwab, J.O., Yang, A., Lüderitz, B. (2007):
Notfall Herzrhythmusstörungen.
Dtsch Arztebl. 104(17): A1172-1180.

31. Lip, G.Y., Frison, L., Halperin, J.L., Lane, D.A. (2010a):
Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort.
Stroke. 41(12), 2731-2738.

32. Lip, G.Y., Huber, K., Andreotti, F., Arnesen, H., Airaksinen, J.K., Cuisset, T., Kirchhof, P., Marín, F. (2010b):
Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).
Eur Heart J. 31(11), 1311-1318.

33. Lip, G.Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A., Crijns, H.J. (2010c):
Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation.
Chest. 137(2), 263-272.

34. Loo, S.Y., Dell'Aniello, S., Huiart, L., Renoux, C. (2017):
Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care.
Br J Clin Pharmacol. 83(9), 2096-2106.

35. Maegele, M., Grottke, O., Schöchl, H., Sakowitz, O., Spannagl, M., Koscielny, J. (2016):
Direct oral anticoagulants in emergency trauma admissions.
Dtsch Arztebl Int. 113(35-36), 575-582.

36. Magnani, J.W., Rienstra, M., Lin, H., Sinner, M.F., Lubitz, S.A., McManus, D.D., Dupuis, J., Ellinor, P.T., Benjamin, E.J. (2011):
Atrial Fibrillation -Current Knowledge and Future Directions in Epidemiology and Genomics.
Circulation. 124(18), 1982-1993.

37. Manning, W.J., Silverman, D.I., Katz, S.E., Riley, M.F., Come, P.C., Doherty, R.M., Munson, R.M., Douglas, P.S. (1994):
Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation.
J Am Coll Cardiol. 23(7), 1535-1540.

38. Mearns, E.S., White, M., Kohn, C.G., Hawthorne, J., Song, J.S., Meng, J., Schein, J.R., Raut, M.K., Coleman, C.I. (2014):
Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression.
Thromb. J. 12, 14.

39. Menezes, A.R., Lavie, C.J., De Schutter, A., Milani, R.V., O'Keefe, J., Di Nicolantonio, J.J., Morin, D.P., Abi-Samra, F.M. (2015):
Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation.
Prog Cardiovasc Dis. 58(2), 117-125.

40. Olesen, J.B., Torp-Pedersen, C., Hansen, M.L., Lip, G.Y. (2012):
The value of the $CHA_2DS_2$-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a $CHADS_2$ score 0-1: a nationwide cohort study.
Thromb Haemost. 107(6), 1172-1179.

41. Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J.L., Hankey, G.J., Piccini, J.P., Becker, R.C., Nessel, C.C., Paolini, J.F., Berkowitz, S.D., Fox, K.A., Califf, R.M. (2011):
Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.
N Engl J Med. 365(10), 883-891.

42. Piccini, J.P., Singer, D.E. (2012):
Putting risk prediction in atrial fibrillation into perspective.
Eur Heart J. 33(12), 1431-1343.

43. Pollack, Jr. C.V., Reilly, P.A., van Ryn, J., Eikelboom, J.W., Glund, S., Bernstein, R.A., Dubiel, R., Huisman, M-V., Hylek, E.M., Kam, C.W., Kamphuisen, P.W., Kreuzer, J. (2017):
Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis.
N Engl J Med. 377, 431-441.

44. Providência, R., Lerkevang Grove, E., Husted, S., Barra, S., Boveda, S., Morais, J. (2014):
A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: Comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens.
Thromb. Res. 134(6), 1253-1264.

45. Psaty, B.M., Manolio, T.A., Kuller, L.H., Kronmal, R.A., Crushman, M., Fried, L.P., White, R., Furberg, C.D., Rautaharju, P.M. (1997):
Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults.
Circulation. 96(7), 2455-2461.

46. The R Foundation (2014):
The R Project for Statistical Computing.
https://www.r-project.org
Zugegriffen: 24.08.2018.

47. Razouki, Z., Ozonoff, A., Zhao, S., Jasuja, G.K., Rose, A.J. (2014): Improving Quality Measurement for Anticoagulation Adding International Normalized Ratio Variability to Percent Time in Therapeutic Range. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 7(5), 664-669.

48. Schnabel, R.B., Wilde, S., Wild, P.S., Munzel, T., Blankenberg, S. (2012): Atrial Fibrillation - Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population. Dtsch Arztebl Int. 109(16), 293-299.

49. Schotten, U., Dobrev, D., Kirchhof, P., Kääb, S., Lewalter, T., Goette, A. (2006): Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. Dtsch Arztebl. 103(25), 1743-1748.

50. Siegal, D.M., Curnutte, J.T., Connolly, S.J., Lu, G., Conley, P.B., Wiens, B.L., Mathur, V.S., Castillo, J., Bronson, M.D., Leeds, J.M., Mar, F.A., Gold, A., Crowther, M.A. (2015): Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med 373, 2413-2424.

51. Statistisches Bundesamt (2018): Bevölkerungsstand für 2005 bis 2014. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen_/lrbev03.html Zugegriffen: 02.10.2018.

52. Van Gelder, I.C., Hagens, V.E., Bosker, H.A., Kingma, J.H., Kamp, O., Kingma, T., Said, S.A., Darmanata, J.I., Timmermans, A.J., Tijssen, J.G., Crijns, H.J. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 347, 1834-1840.

53. Van Wagoner, D.R., Pond, A.L., Lamorgese, M., Rossie, S.S., McCarthy, P.M., Nerbonne, J.M. (1999): Atrial L-type Ca2+ currents and human atrial fibrillation. Circ Res. 85(5), 428-436.

54. Vaziri, S.M., Larson, M.G., Benjamin, E.J., Levy, D. (1994): Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. Circulation. 89(2), 724-730.

55. Verband der Ersatzkassen (2018):
Daten zum Gesundheitswesen: Versicherte.
https://www.vdek.com/presse/daten/b_versicherte.html
Stand: 13.08.2018.

56. Wanahita, N., Messerli, F.H., Bangalore, S., Gami, A.S., Somers, V.K., Steinberg, J.S. (2008):
Atrial fibrillation and obesity – results of a meta-analysis.
Am Heart J. 155(2), 310-315.

57. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Allessie, M.A. (1995):
Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.
Circulation. 92(7), 1954-1968.

58. Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B., Kellen, J.C., Greene, H.L., Mickel, M.C., Dalquist, J.E., Corley, S.D. (2002):
A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.
N Engl J Med. 347(23), 1825-1833.

59. Yiin, G.S., Howard, D.P., Paul, N.L., Li L., Luengo-Fernandez, R., Bull, L.M., Welch, S.J., Gutnikov, S.A., Mehta, Z., Rothwell, P.M. (2014):
Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study.
Circulation. 130(15), 1236-1244.

60. Yiin, G.S., Howard, D.P., Paul, N.L., Li L., Mehta, Z., Rothwell, P.M. (2017):
Recent time trends in incidence, outcome and premorbid treatment of atrial fibrillation-related stroke and other embolic vascular events: a population-based study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 88(1), 12-18.

# 10. Anhang

## 10.1 Tabellenanhang

| Vorhofflimmern (I48.*) | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nebendiagnose** | 1066000 | 1130000 | 1224000 | 1297000 | 1384000 | 1475000 | 1578000 | 1700000 | 1736000 | 1901000 |
| **Hauptdiagnose** | 180000 | 190000 | 207000 | 218000 | 231000 | 250000 | 262000 | 276000 | 279000 | 289000 |
| **Gesamt** | 1246000 | 1293000 | 1431000 | 1515000 | 1615000 | 1725000 | 1840000 | 1976000 | 2015000 | 2190000 |

**Tabelle 10.1:** Alle, von der DRG-Statistik erfassten, stationär behandelten Fälle an Vorhofflimmern (I48.*), unterteilt in Haupt- und Nebendiagnose für den Zeitraum von 2005 bis 2014.

| Schlaganfälle (I63.*) | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **I63.0** | 4057 | 5275 | 6469 | 7684 | 8201 | 8851 | 9610 | 10002 | 11651 | 12095 |
| **I63.1** | 3754 | 4165 | 4795 | 5096 | 4705 | 6050 | 5990 | 6457 | 7003 | 7378 |
| **I63.2** | 5840 | 6227 | 6007 | 5946 | 5975 | 6553 | 6592 | 6506 | 6609 | 6705 |
| **I63.3** | 35628 | 38544 | 41720 | 46540 | 48093 | 49992 | 50013 | 52518 | 53419 | 54218 |
| **I63.4** | 42314 | 44500 | 54672 | 59929 | 61121 | 65697 | 68635 | 72739 | 76256 | 79672 |
| **I63.5** | 59780 | 61349 | 58496 | 56345 | 55559 | 55143 | 56359 | 53459 | 51861 | 49401 |
| **I63.6** | 126 | 172 | 207 | 185 | 171 | 192 | 180 | 156 | 176 | 192 |
| **I63.8** | 16587 | 14270 | 15112 | 16311 | 18207 | 19998 | 20747 | 22794 | 21669 | 21875 |
| **I63.9** | 16928 | 25076 | 22686 | 21321 | 20671 | 17317 | 15967 | 14764 | 13428 | 13225 |
| **alle embolischen Schlaganfälle (I63.1+I63.4)** | 46068 | 48665 | 59467 | 65025 | 65826 | 71747 | 74625 | 79196 | 83259 | 87050 |
| **Jahresdifferenz aller embolischen Schlaganfälle (I63.1+I63.4) zum Vorjahr** | - | 2597 | 10802 | 5558 | 801 | 5921 | 2878 | 4571 | 4063 | 3791 |
| **alle nicht-embolischen Schlaganfälle (I63.0+I63.2+I63.3+I63.5+I63.6+I63.8+I63.9)** | 138946 | 150913 | 150697 | 154332 | 156877 | 158046 | 159468 | 160199 | 158813 | 157711 |
| **I63.*** | 185014 | 199578 | 210164 | 219357 | 222703 | 229793 | 234093 | 239395 | 242072 | 244761 |

**Tabelle 10.2:** Alle, von der DRG-Statistik erfassten, stationär behandelten Schlaganfälle (I63.*) und deren Subtypen für den Zeitraum von 2005 bis 2014

| Wirkstoff | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Vitamin-K-Antagonisten** | 271328 | 289546 | 307919 | 328755 | 345620 | 359780 | 380295 | 389107 | 371374 | 363713 |
| **Phenprocoumon** | 269050 | 287026 | 305158 | 325698 | 342230 | 356104 | 376283 | 385071 | 367545 | 359963 |
| **Warfarin** | 2278 | 2520 | 2761 | 3057 | 3390 | 3676 | 4013 | 4035 | 3828 | 3750 |
| **NOAK** | 0 | 0 | 0 | 22 | 199 | 485 | 3080 | 40510 | 115173 | 193568 |
| **Rivaroxaban** | 0 | 0 | 0 | 6 | 149 | 358 | 684 | 25495 | 83375 | 134541 |
| **Dabigatranetexilat** | 0 | 0 | 0 | 16 | 50 | 127 | 2393 | 14976 | 27467 | 34317 |
| **Apixaban** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 39 | 4330 | 24710 |
| **Gesamt** | 271328 | 289546 | 307919 | 328777 | 345820 | 360265 | 383375 | 429616 | 486546 | 557281 |
| **Jahresdifferenz (Gesamt) zum Vorjahr** | - | 18218 | 18373 | 20858 | 17043 | 14445 | 23110 | 46241 | 56930 | 70735 |

**Tabelle 10.3:** Alle vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIDO) übermittelten Verschreibungszahlen (in Tausend) von Vitamin-K-Antagonisten und Neuen Oralen Antikoagulantien (NOAK) für den Zeitraum von 2005 bis 2014.

## 10.2 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| **AOK** | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| **ATP** | Adenosintriphosphat |
| **AV-Knoten** | Atrioventrikularknoten |
| **$CHADS_2$** | Congestive heart insufficiency, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke |
| **$CHADS_2$-Vasc** | Congestive heart insufficiency, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke, vascular disease |
| **DDD** | Daily defined dose |
| **DIMDI** | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| **DRG** | Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik |
| **EKG** | Elektrokardiogramm |
| **ESC** | European Society of Cardiology |
| **FDA** | Food and Drug Administration |
| **ICD-10** | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 |
| **ICD-10-GM** | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 German Modification |
| **InEk** | Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus |
| **INR** | International Normalized Ratio |
| **ISI** | International Sensitivity Index |
| **KI** | Konfidenzintervall |
| **MDR-1** | Multidrug-Resistance-Protein-1 |
| **mmHG** | Millimeter Quecksilbersäule |
| **NICE** | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| **NOAK** | Neue Orale Antikoagulantien |
| **NYHA** | New York Heart Association |
| **PAI 1** | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 |
| **P-gp** | P-Glykoprotein |
| **PT** | Prothrombinzeit |
| **RR** | Relatives Risiko |
| **SGB V** | Sozialgesetzbuch V |
| **TIA** | Transitorischer Schlaganfall |
| **TFPI** | Tissue factor pathway inhibitor |
| **TNF-α** | Tumornekrosefaktor-α |
| **TTR** | Time in therapeutic range |
| **WIDO** | Wissenschaftliches Institut der AOK |
| **VCAM-1** | Vascular cell adhesin molecule-1 |

## 11. Danksagung

Im Folgenden möchte ich folgenden Personen danken, ohne deren Hilfe das Schreiben dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Kröger, meinem Doktorvater, für seine hervorragende Betreuung.
Er ermöglichte mir die Einarbeitung in die medizinische Materie des Themas aus meinem pharmazeutischen Blickwinkel heraus.
Sein fortwährendes Engagement und seine ständige Hilfsbereitschaft, mir bei Rückfragen und Unklarheiten zur Seite zu stehen, haben einen maßgeblichen Beitrag zur Erstellung der Arbeit gestellt.

Ich möchte ebenfalls meiner Freundin Lena Buchholz für ihre fortwährende Unterstützung und Geduld während dieser Zeit danken.

Abschließend möchte ich allen weiteren Personen danken, die durch kreative Diskussionsbeiträge, Anregungen und vielfaches Korrekturlesen zur Vollendung der Arbeit beigetragen haben.

## 12. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version der Arbeit aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.