

**„Leben mit Phenprocoumon —
optimal versorgt?“**

**Untersuchung der Qualität und Effektivität der
Phenprocoumon-Therapie im ambulanten Sektor**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“**

**vorgelegt der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
Institut für Pharmazie und Biochemie**

**von Lydia Bertram
geboren in Oberwesel/Rhein**

Mainz, November 2012

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 2012

*„If you would like to start tomorrow to change practice (...), prepare well (...).
And, finally, enjoy working on making patients' care more effective, efficient,
safe and friendly.“*

(Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. Lancet 2003; 362:1225- 1230. Hier 1229.)

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
1 EINLEITUNG	10
1.1 Versorgungsforschung bei Patienten mit VKA-Therapie	10
1.1.1 Versorgungsforschung in Deutschland	10
1.1.2 Versorgungsforschung und VKA-Therapie.....	12
1.1.3 Polypharmazie.....	17
1.1.4 Qualität der Versorgung.....	20
1.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	25
1.2 Orale Antikoagulation mit VKA-Antagonisten	27
1.2.1 Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten.....	27
1.2.2 Besondere Anforderungen an die Versorgung bei ambulanter Behandlung	33
2 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE	35
3 MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 Studienprotokoll.....	37
3.1.1 Studiendesign	37
3.1.2 Rekrutierung von Studienzentren und Patienten.....	37
3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten.....	38
3.1.4 Erfassung von Patientendaten	38
3.1.5 Fragebögen: Selbstmedikation und SF-36 zur Lebensqualität	39
3.2 Auswertungen zum Patientenkollektiv	
Demographie und Epidemiologie	
Klinische Parameter	
Ermittlung der mittleren Phenprocoumon-Wochendosis	
Definition und Erfassung von Comedikation und Selbstmedikation	43

3.3	Auswertungen zur Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen Anzahl von INR-Messungen und Wochenrhythmus Anzahl von Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie Maßnahmen bei Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie	46
3.4	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — INR-Monitoring.....	47
3.5	Outcome der Phenprocoumon-Therapie— UAW Blutungen und thromboembolische Ereignisse nach Art und Häufigkeit UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW	53
3.6	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Interaktionen durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel.....	54
3.7	Outcome der Phenprocoumon-Therapie Lebensqualität und Gesundheitsveränderung gemäß SF-36-Fragebogen	55
3.8	Statistik und Auswertungen.....	55
4	ERGEBNISSE	59
4.1	Demografie, Epidemiologie und klinische Parameter des Patientenkollektivs	59
4.2	Medikation des Patientenkollektivs	62
4.2.1	Mittlere Phenprocoumon-Wochendosis	62
4.2.2	Art und Häufigkeit der Comedikation.....	64
4.2.3	Art und Häufigkeit der Selbstmedikation	68
4.2.4	Art und Häufigkeit der Gesamtmedikation.....	69
4.3	Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen	71
4.3.1	Anzahl der INR-Messungen und Wochenrhythmus.....	71
4.3.2	Anzahl der Arztbesuche bedingt durch Phenprocoumon-Therapie.....	71
4.3.3	Subanalyse der Maßnahmen bei Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie	73
4.4	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — INR-Monitoring.....	74

4.5	Outcome der Phenprocoumon-Therapie— UAW Blutungen und thromboembolische Ereignisse nach Art und Häufigkeit UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW	94
4.6	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Interaktionen durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel.....	100
4.7	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen	110
4.7.1	Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	110
4.7.2	Summenskalen gemäß SF-36-Fragebogen	116
4.7.3	Gesundheitsveränderung.....	120
5	DISKUSSION	121
5.1	Studienprotokoll.....	121
5.1.1	Studiendesign und Rekrutierung der Studienzentren	121
5.1.2	Rekrutierung des Patientenkollektivs	123
5.1.3	Demografie, Epidemiologie und klinische Parameter des Patientenkollektivs	124
5.2	Medikation des Patientenkollektivs	125
5.2.1	Mittlere Phenprocoumon-Wochendosis	125
5.2.2	Art und Häufigkeit der Comedikation.....	125
5.2.3	Art und Häufigkeit der Selbstmedikation	128
5.3	Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen	130
5.3.1	Anzahl der INR-Messungen und Wochenrhythmus.....	130
5.3.2	Anzahl der Arztbesuche bedingt durch Phenprocoumon-Therapie.....	131
5.3.3	Subanalyse der Maßnahmen bei Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie.....	131
5.4	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — INR-Monitoring.....	132

5.5	Outcome der Phenprocoumon-Therapie— UAW Blutungen und thromboembolische Ereignisse nach Art und Häufigkeit UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAWBlutungen	145
5.6	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Interaktionen durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel.....	151
5.7	Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen	158
5.7.1	Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	158
5.7.2	Summenskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	160
5.7.3	Gesundheitsveränderung.....	162
5.8	Ausblick	163
5.8.1	Zukunft der VKA-Therapie	163
5.8.2	Weiterentwicklung der Versorgungsforschung an VKA-Patienten	164
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	168
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	171
8	ANLAGE	193

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACC	Acetylcystein
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMTS	Arzneimitteltherapie-Sicherheit
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHADS ₂	cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	cardiac failure, hypertension, age \geq 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65-74 and sex (female)
CM	Comedikation
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom
d	Tag (dies)
DDD	defined daily dose
DOAC	direktes orales Antikoagulans
EBM	Evidence-based medicine
EKG	Elektrokardiogramm
EZSB	erweiterter INR-Zielspiegelbereich
FORTA	Fit fOR The Aged
FSME	Frühsommer-Meningo-Enzephalitis
h	Stunde (hora)
HAS-Bled-Score	hypertension, abnormal liver/renal function, stroke history, bleeding predisposition, labile INRs, elderly (age \geq 65), drugs/alcohol usage
HCT	Hydrochlorothiazid
IA	Interaktion
IA-CM	potentiell interagierende Comedikation
INR	International normalized ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
LQ	Lebensqualität
mg	Milligramm

MAO	Monoamin-Oxidase
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAC	neues orales Antikoagulans
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
VKA	orales Antikoagulans
OTC	over the counter
PCI	percutane Koronarintervention
P-gp	P-Glycoprotein
PY	patient year
QALY	quality-adjusted life year
QoL	Quality of life
QS	Qualitätssicherung
R _x	verschreibungspflichtiges Arzneimittel
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form-36
START	ScreeningTool to Alert doctors to the Right indicated Treatment
STOPP	ScreeningTool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions
Tab.	Tabelle
Tbl.	Tabletten
Td	Tetanus-, Diphtherie-Impfung
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in therapeutic range
TVT	tiefe Venenthrombose
U/l	Unit/liter
UAE	unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UK	United Kingdom
V.a.	Verdacht auf
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
ZSB	INR-Zielspiegelbereich

Vorbemerkung: Zur Vereinfachung der Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit nur männliche Formen verwendet. Dies schließt aber in jedem Fall die weibliche Form mit ein.

1 EINLEITUNG

1.1 Versorgungsforschung bei Patienten mit VKA-Therapie

1.1.1 Versorgungsforschung in Deutschland

International wird die Versorgungsforschung als „*Health Services Research (HSR)*“, „*Care Research*“ oder „*Outcome Research*“ (1). Die amerikanische „Agency for Healthcare Research and Quality“ (AHRQ) definiert Versorgungsforschung folgendermaßen:

„Health services research examines how people get access to health care, how much care costs, and what happens to patients as a result of this care. The main goals of health services research are to:

- *Identify the most effective ways to organize, manage, finance, and deliver high-quality care.*
- *Reduce medical errors.*
- *Improve patient safety.“* (2)

Pfaff et al. definieren die Hauptaufgabe der Versorgungsforschung als das Beschaffen von „(...) Wissen über den Ist-Zustand der Versorgung und Wissen darüber, was die Ursachen und die Wirkungen dieses Ist-Zustandes sind.“ (3) Dieses Wissen könne außerdem als Entscheidungshilfe bei Allokationsprozessen dienen (4). Als Säulen der Versorgungsforschung lassen sich nach Pfaff und Schrappe drei Kriterien ausmachen: Ergebnisorientierung, Multidisziplinarität und Multiprofessionalität sowie Patientenorientierung (1). Laut diesen Autoren kann Patientenorientierung gleichzeitig als eines der Versorgungsziele angesehen werden, wozu auch Qualität und Wirtschaftlichkeit (1) zählen. Die Hinwendung zum Patienten wird durch Evaluation der Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten deutlich. Im Rahmen von Versorgungsforschung können z.B. Anwendungsbeobachtungen durchgeführt werden. Der Fokus liegt dabei auf der Evaluierung der Alltagswirksamkeit („effectiveness“). Hierbei wird sich auf die Versorgungsleistung bezogen, die aus Gesundheitsdienstleistung und Kontextleistung besteht (5). Sie analysiert die Beobachtungen und ergänzt damit die klinische Forschung. Somit kann die Differenz zwischen bekanntem Wissen und realisierter Versorgung vor Ort erklärt werden („effectiveness gap“ (6)). Diese wiederum ist nicht nur vom eigentlichen System und der jeweiligen Institution abhängig, sondern wird auch durch den Patienten beeinflusst. Das Umsetzungsdefizit wird mit Hilfe des „Throughput-Modells“ (zitiert nach (1)) beschrieben. Das Modell gibt die Systematik der Versorgungsforschung wieder.

Demnach untersucht die Versorgungsforschung

- den Versorgungsbedarf, die Inanspruchnahme und die Ressourcen (Input)
- die Versorgungsstruktur bzw. -prozesse (Throughput)
- die erbrachten Versorgungsleistungen (Output)
- den Zugewinn oder Verlust an Gesundheits- bzw. Lebensqualität (Outcome)
(zitiert nach (1))

Das für den Patienten zählende Outcome ist dabei abhängig von Input, Gesundheitsleistung und dessen Kontext sowie der „*Versorgungsleistung als Kombination aus Gesundheitsleistung und Kontextleistung (Output)*“ (5). Die Methodik basiert neben der Evidenz-basierten Medizin auch auf die Evidenz-basierte Gesundheitsversorgung (4).

Im Mittelpunkt der Versorgungsforschung steht laut Scherer et al. „[...] *dass die Versorgungsforschung die Wirksamkeit der Versorgungsstrukturen und -prozesse stets **unter Alltagsbedingungen** untersucht bzw. sie selbst zum Gegenstand der Untersuchung macht.*“ (7) Oder fernab aller Theorie formuliert: „*Wissenschaftliche Erkenntnisse sollen beim Patienten ankommen – das ist das Ziel der Versorgungsforschung.*“ (8) Genau dieses Ziel darf in der täglichen Praxis nicht aus den Augen verloren werden. Der ambulante Sektor bietet viele Ansätze für die Versorgungsforschung. Neben der Compliance und ihren Fördermöglichkeiten stellen allgemeine Qualitätsindikatoren wie (vermeidbare) UAW, Interaktionen, die Verschreibung inadäquater Arzneimittel sowie die jeweiligen Folgen zentrale Themen dar.

Die Versorgungsforschung in Deutschland ist noch relativ jung. Laut Raspe entwickelte sich diese aufgrund der Missstände „(...) *Komplexität, Unübersichtlichkeit und Konfliktrichtigkeit unserer Systems der medizinischen Versorgung.*“ (9) Nach dem Förderprogramm des Bundesforschungsministeriums „Gesundheitswissenschaften-Public-Health“ aus dem Jahre 1989 (10) sorgte der „Förderschwerpunkt zur Versorgungsforschung“ (11) im Jahr 2001 für einen weiteren Fortschritt.

Mit dem „Deutschen Kongress für Versorgungsforschung“ (12) wurde schließlich eine Plattform zur Diskussion und Entwicklung geschaffen. Im Memorandum II seiner Kommission findet sich folgende aktuelle Definition „*Versorgungsforschung ist ein multidisziplinärer Ansatz zur Erforschung der Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Praxis der Gesundheitsversorgung hinsichtlich ihrer Wirkung auf Qualität und Effizienz in individueller und sozioökonomischer Perspektive.*“ (13)

Weitere Förderung der Versorgungsforschung erfolgt in Deutschland neben dem „Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung“ (DNVF) z.B. durch die „Deutsche Forschungsgemeinschaft“ (DFG), die sich vor allem der Nachwuchsförderung verschrieben hat. Die Bundesärztekammer betreibt einen speziellen Arbeitskreis Versorgungsforschung und gibt zusammen mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) „Nationale Versorgungsleitlinien“ (14) zur Qualitätsförderung heraus. Als Beispiele für forschende Zentren sind u.a. das „Center for Health Care Research“ (CHCR) am Universitätsklinikum Hamburg und das „Zentrum für Versorgungsforschung“ (ZVFK) in Köln zu nennen. Eine gewünschte Vernetzung der beteiligten Strukturelemente ist zu beobachten. So können „*innovative Entwicklungen unter der*

Leitidee von Qualität und Kosteneffektivität möglichst zeitnah und breitenwirksam“ (15) umgesetzt werden.

Versorgungsforschung darf also nie als „abgeschlossen“ angesehen werden. Bero et al. zeigten, dass sich durch Versorgungsforschung gewonnene Empfehlungen nur durch entschlossenes, aktives Handeln in die Praxis umsetzen lassen (16). Weitere Forschungen sind im Sinne eines ständigen Verbesserungsprozesses erforderlich.

1.1.2 Versorgungsforschung und VKA-Therapie

Im Zusammenhang mit der VKA-Therapie finden sich viele Fragestellungen für Versorgungsforschung, die zugleich auf einen hohen Forschungsbedarf hinweisen. Jedoch setzte die Versorgungsforschung in dieser Indikation erst mit der Entwicklung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) ein, weil es an Vergleichsdaten für die herkömmliche Therapie fehlt. Die bekannten drei Säulen der Versorgungsforschung lassen sich ohne Weiteres anwenden. „Ergebnisorientierung“ spiegelt das Outcome der Patienten wider. Hierbei kann mittels Qualitätsindikatoren herausgefunden werden, wie der „Balance-Akt“ einer optimalen Antikoagulation gemeistert wird. Dafür kann die Betrachtung von UAW wie Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen oder von Interaktionen sinnvoll sein. Auch eignet sich hierzu eine Evaluation des INR-Monitorings, z.B. durch Ermittlung der TTR oder der Häufigkeit von Dosisanpassungen. Die Folgen von aufgetretenen Ereignissen wie Krankenhausaufenthalt, Pflegebedürftigkeit oder auch „nur“ die Verordnung zusätzlich erforderlicher Wirkstoffe stellen weitere Forschungsthemen dar.

Die „Multidisziplinarität“ wird an Fragestellungen deutlich, die neben dem Einsatz von Medizin und Pharmazie auch Disziplinen wie Gesundheitsökonomie fordern. Während die NOAC höhere Tagestherapie-Kosten erzeugen, sind in der VKA-Therapie kostenintensive Monitoring-Maßnahmen nötig. Sozialmediziner beschäftigen sich z.B. mit Alter oder Herkunft der Patienten (Stadt/Land).

Dieses Berufsfeld ist auch im Hinblick auf die „Patientenorientierung“ notwendig, z.B. zur Erfassung der Lebensqualität oder der Compliance. Gerade in der VKA-Therapie ist auch die Compliance und deren Untersuchung von großer Bedeutung.

Die Erfassung des „Ist-Zustandes“ ist notwendig, um Mängel zu erkennen und Verbesserungen ableiten zu können. Dass diese Evaluation nur unter tatsächlichen Alltagsbedingungen zu realistischen Ergebnissen führen kann, ist ohne Zweifel.

Tabelle 1.1-1 zeigt eine Auswahl an Studien zur Versorgungsforschung bei Patienten mit VKA-Therapie in unterschiedlichen Versorgungsmodellen und die jeweiligen Ergebnisse der Outcome-Forschung.

Tabelle 1.1-1 Beispiele für Studien zur Versorgungsforschung bei Patienten mit VKA-Therapie

Studie, Jahr, Referenz	Patientenzahl (n)	Versorgungsmodell	VKA	Haupt-Zielparameter und Ergebnis
Bertrab, 1985 (17)	332	ambulant (Kardiologe)	Phenprocoumon Clorindion Acenocoumarol	Quick im ZSB: P: 75%; Clorindion: 72%; Acenocoumarol: 62%
Launbjerg et al., 1991 (18)	551	ambulant	Phenprocoumon Warfarin Fenindion	schwere Blutungen: 2,7%/Jahr
Blättler et al., 2000 (19)	138 (Subgruppe)	ambulant, (Spezialdienst)	Phenprocoumon	INR im ZSB: 60,3%
Claes et al., 2005 (20)	737	ambulant (GP)	k.A.	Anzahl INR-Messungen/ Pat./Monat: 2,6
				Therapietage im ZSB (\pm 0,5 INR-Punkte): 50%
				schwere Blutungen: 5,5/100 Pat.jahre
				thromboembolische Ereignis- se: 3,5/100 Pat.jahre
Harley et al., 2005 (21)	3541 vs. 3223 kein VKA	„real world patterns of care“ (GP, PCC, Spezialdienst)	Warfarin vs. kein VKA	W: weniger Thromboemblien (HR: 0.710, CI: 0.540–0.934)
				W: kein Benefit bei intrakrani- ellen Blutungen (HR: 1.119, CI: 0.929–1.349); höheres Risiko leichter Blu- tungen (HR: 3.600, CI: 2.537–5.109) und aller Arten von Blutungen (HR: 1.502, CI: 1.289–1.749)
Verhovsek et al., 2008 (22)	105	Pflegeheim	Warfarin	TTR: 54%
				Pat. mit mindestens 1 IA-CM: 79%
				TTR Pat. mit vs. ohne IA-CM: 53% vs. 58,2%
				TTR bei unterschiedlichen Ärzten: 45,9% bis 63,9%
Leiria et al., 2009 (23)	127	ambulant, AC	Phenprocoumon vs. Warfarin	INR < 2: W: 46%; P: 19,5%
				INR ZSB: W: 45,6%; P: 60,7%
				Blutungen: W.: 18,8%/Jahr; P: 5,3%/Jahr
Mashal et al., 2011 (24)	591 (Subgruppe)	ambulant, PCC	k.A.	INR-Messung (n) in letzten 3 Monaten: \bar{x} =3,9 (SD 2,6)
				INR im ZSB: 49%
				Pat. mit TTR 50%: 55%

AC= anticoagulation clinic, GP= general practitioner, n= Anzahl, Pat.= Patienten, PCC= primary care clinic, P= Phenprocoumon, W= Warfarin

Der in der Schweiz niedergelassene Kardiologe Bertrab betrieb bereits von 1978-1982 Versorgungsforschung an VKA-Patienten in seiner Praxis (17). Claes et al. stellten im Rahmen der „Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy“ (BISOAT) ein suboptimales VKA-Management im belgischen ambulanten Sektor fest (20). Viele Studien untersuchen außerdem, ob Patienten, für die eine VKA-Therapie indiziert ist, diese auch erhalten. Um Verbesserungen einleiten zu können, werden Gründe für ein vorhandenes „under-treatment“ gesucht. Mashal et al. nannten hier beispielsweise Demenz oder gastrointestinale Blutungen (24). Laut den Autoren wurde die Therapie in 20,7% der Fälle durch die Patienten abgelehnt (24).

Da VKA eine bedeutende Rolle in der Behandlung von Vorhofflimmern spielen, ist die Indikationsstellung von VKA in der Indikation VHF häufig Gegenstand von Untersuchungen (25-29). So stellten Mazzaglia et. al in einer aktuellen italienischen Studie eine geringe Verschreibungshäufigkeit von VKA in ambulanten Sektor fest und führten dies u.a. auf eine fehlerhafte Abschätzung des jeweiligen Patientenrisikos zurück (26). Häufig werden in Studien unterschiedliche Versorgungsmodelle verglichen. So werden der Einsatz von „Thrombosediensten“ bzw. intensivierter medizinisch-pharmazeutischer Betreuung auf das Outcome der Patienten untersucht (30-32). Laut Ernst und Brandt lässt sich dieses Modell auch im ambulanten Sektor anwenden (33). Durch Einsatz der Versorgungsforschung können gerade im wenig erforschten ambulanten Sektor Einblicke ermöglicht und Schwachstellen identifiziert werden (s. Kapitel 1.2.2). Weiterhin werden moderne Versorgungsformen wie der Einsatz des Selbstmanagements evaluiert (34).

Ein relativ frühes Beispiel für Versorgungsforschung an VKA-Patienten in Deutschland stellt das im Jahre 1993 entwickelte „Saarland-Model“ dar (35). Mit dem Ziel einer Verbesserung des VKA-Managements wurden von Mörsdorf et al. in einer Antikoagulationsklinik und im ambulanten Sektor Daten zur Therapie-Kontrolle generiert. Anhand von 146 Patientenjahren konnten die Autoren im Jahre 1999 zeigen, dass der INR-Wert (anstelle des bisherigen „Quick-Wertes“) eine qualitativ hochwertige Behandlung ermöglicht und sich zur Therapiesteuerung im ambulanten Sektor eignet.

Die bisherige Versorgungsforschung bei Patienten mit VKA-Therapie in Deutschland konzentriert sich auf die Hauptindikation Vorhofflimmern. Forschungsschwerpunkte der „real-life“-Studien betreffen dabei unerwünschte Wirkungen, INR-Monitoring, Krankenhausaufenthalte sowie Lebensqualität. Laut McBride et al. können „real-life“-Daten zur Verbesserung der Versorgungsqualität beitragen (36). Bezüglich der Verhinderung von Schlaganfall gibt es in der VHF-Therapie „Lücken“ zwischen Leitlinien und tatsächlicher Therapie (36). Auch Meinerz et al. und Bonnemeier et al. stellten u.a. aufgrund der hohen Rate an Krankenhausaufenthalten Defizite im Therapie-Regime fest (37, 38). Wilke et al. fanden für die VKA-Therapie einen Benefit, der mit dem Alter zunimmt (39). Da dieser im Versorgungsalltag in Deutschland nicht berücksichtigt wird, folgerten die Autoren, dass die Voraussetzung einer erfolgreichen Therapie („*these medicines must be prescribed and taken*“ (39)) nur mit Hilfe der Leistungserbringer möglich ist (39).

Tabelle 1.1-2 zeigt eine Übersicht bisher veröffentlichter Studien zur Versorgungsforschung bei VKA-Patienten mit der Indikation VHF in Deutschland. Angaben zum jeweils angewendeten VKA lagen nicht vor. Neben den Zielparametern wurden sozio-demografische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schulabschluss oder Arbeitssituation sowie Comorbiditäten und Co-medikation aufgenommen.

Tabelle 1.1-2 Beispiele für Studien zur Versorgungsforschung bei Patienten mit der Indikation VHF und VKA-Therapie in Deutschland

Studie, Jahr, Referenz	Studienname und –design	Patientenzahl (n) (davon mit VKA)	Versorgungsmodell	Zielparameter und Ergebnis (Auswahl)
McBride et al., 2007 (36)	„Management and Outcomes in the Care of Atrial fibrillation in Germany“ (MOCA); prospektiv-retrospektiv	361 (90%)	Konventionelle Betreuung (Allgemeinmediziner, Internisten, Kardiologen)	INR ZSB: 56% (14% „Under-INR“, 30% „Over-INR“) Schlaganfall bzw. Blutungen: 1,7% bzw. 19%/9 Monate
Nabauer et al., 2009 (40)		9.582, davon mit Schlaganfall-Risiko und für eine VKA-Therapie geeignet 7.194 (davon 67,5% mit VKA)		328 Pat. erhielten VKA ohne dafür geeignet zu sein
Kirchhof et al., 2011 (41)	„The German Competence NETwork on Atrial Fibrillation“ (AFNET), prospektiv	9.577, davon 5.745 für eine VKA-Therapie geeignet	Konventionelle Betreuung (Allgemeinmediziner, Internisten, Kardiologen), Spezialklinik, Primärversorgung	Leitlinien-getreue VHF-Therapie: Art des VHF, CHADS ₂ -(VASc-)Score etc. adäquate antithrombotische Therapie häufiger in Spezialkliniken und bei niedergelassene Kardiologen, aber dort auch mehr „Over-Use“ ähnliches Schlaganfall-Risiko in unterschiedlichen Zentren LQ (EQ-5D: 0,86 ± 0,19; VAS 67 ± 18)
Meinertz et al., 2011 (38)	„Outpatient Registry Upon Morbidity of Atrial Fibrillation“ (ATRIUM); prospektiv	3.667 (83%)	UC (Allgemeinmediziner, Internisten, Ärzte)	Leitlinien-getreue VHF-Therapie: Art des VHF, CHADS ₂ -(VASc-)Score LQ (EQ-5D: 0,86 ± 0,19; VAS 67 ± 18) Pat. mit Krankenhausaufenthalt: 44%/Jahr Kosten der VKA-Therapie: 14,76 €/Monat

Studie, Jahr, Referenz	Studiename und -design	Patientenzahl (n) (davon mit VKA)	Versorgungsmodell	Zielparameter und Ergebnis (Auswahl)
Reinhold et al., 2012 (42)	„AmbulanTes Reglster zUR Morbidität des Vorhofflimmerns“-Register (ATRIUM-Register), prospektiv-retrospektiv	3.667 (86%)	Konventionelle Betreuung (Allgemeinmediziner, Hausärzte)	VHF-spezifische Parameter; LQ: EQ-5D-Score: 66,5 ± 18,0; Hospitalisierungen wegen UAW: 36 Pat./Jahr; stationäre Rehabilitation wegen Schlaganfall: 35 Pat./Jahr Kosten der VKA-Therapie: 14,76 €/Monat
Kirch et al., 2010 (43)	„MORbiditätsdaten von Vorhofflimmern-Patienten evaluieren“ (MOVE), prospektiv-retrospektiv	3.354 (75,2%)	Konventionelle Betreuung (Kardiologen, niedergelassen bzw. stationär arbeitend)	VHF-bedingte Krankenhausaufenthalte: 30,8%/Jahr LQ: EQ-5D-Index: 0,94; AFSS: 6,7 ± 18 bzw. Gesamtkohorte 16,1 ± 7,6
Bonnemeier et al., 2011 (37)				Krankenhausaufenthalte: 34,2%/Jahr
Bosch et al., 2012 (44)		2.753 (ca. 94%)		Krankenhausaufenthalte: 25,9%/Jahr Schlaganfall: 3,5%/Jahr VHF-spezifische Parameter, z.B. VHF-Typ, Medikation nach CHADS ₂ -(VASc)-Score etc.
Wilke et al., 2012 (39)	k.A., retrospektiv	183.448 (100%)	„claims-based data-Set“ (AOK Plus, Techniker Krankenkasse)	Mittlerer CHADS ₂ -Score: 2,8; CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score: 4,3 Schwere Blutungen: 0,5%/Jahr; Schlaganfall: 1,8%/Jahr; Embolien: 0,3%/Jahr Mittlere Anzahl Krankenhausaufenthalte: 0,73/Jahr; Arztbesuche: 2,53/Jahr

EQ= Euro LQ; Pat.= Patient

Das ATRIUM-Register (AmbulanTes Reglster zUR Morbidität des VHF) stellt aktuelle Daten aus der hausärztlichen Versorgung zusammen (42). Auch das „Kompetenznetz Vorhofflimmern“ (AFNET-Register) will den Versorgungsstand bei VHF in Deutschland aufzeigen (40). Nabauer et al. stellten hierbei fest, „(...) dass die orale Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern in hoher Übereinstimmung mit den Leitlinien durchgeführt wird.“ (45) Unterschiedliche Studien und Register werden von AFNET abgeleitet (45). Insgesamt „(...) dient es der Verbindung zwischen Ärzten im Krankenhaus- und Niedergelassenenbereich und bildet so eine Brücke zwischen der Allgemeinmedizin und der spezialisierten Kardiologie im Interesse einer optimierten Patientenbehandlung.“ (45) Im Rahmen einer Konferenz der European Heart Rhythm Association (EHRA) und des AFNET wurden u.a. Strategien für die Verbesserung der antithrombotischen Therapie zusammengestellt (46). Kirchhof et al. fassten in ihrem Review u.a. Stichpunkte für Patientenschulungen zusammen, die auch in der Therapie mit NOAC bedeutsam sind (46). In einer weiteren Untersuchung wurde deutlich, dass Therapie-Entscheidungen vom jeweiligen Studienzentrum abhängig sind (41). So wird

eine adäquate antithrombotische Therapie häufiger durch spezialisierte Zentren (Kardiologen) gewährleistet, während sich Allgemeinmediziner und Internisten sowohl im ambulanten als auch stationären Sektor weniger nach Leitlinien richteten (46). Die Autoren folgerten, dass Therapie-Empfehlungen besser verbreitet und kommuniziert werden müssen (46). Gerade kleinere Krankenhäuser zeigten einen „Under-Use“, obwohl sie häufig für das Einleiten der antithrombotischen Therapie zuständig wären (46).

Insgesamt stehen Daten aus dem ambulanten Sektor bisher also nur begrenzt zur Verfügung. Jedoch ist ein positiver Trend zu beobachten.

1.1.3 Polypharmazie

„Polypharmazie“ wird definiert als die Einnahme von mehr als 4 verschreibungspflichtigen Wirkstoffen in einem Zeitraum von 30 Tagen (47) bzw. als die Anwendung von 5 oder mehr Wirkstoffen gleichzeitig (48, 49), wobei alternative Medikamente wie Nahrungsergänzungsmittel oder pflanzliche Arzneimittel ausgeschlossen werden können (50). Andere Bezeichnungen lauten „Poly-“ oder „Multimedikation“. Der gleichzeitige Einsatz von 5 oder mehr Wirkstoffen wird auch „major polypharmacy“ (49) genannt.

Im Jahr 2009 wurden jedem GKV-Versicherten in Deutschland durchschnittlich 8,9 Arzneimittelpackungen mit 488 definierten Tagesdosen (DDD) verordnet. Die durchschnittlich verordnete Menge an Tagesdosen lag im Jahre 2009 für Frauen mit 515 um knapp 13% über dem Durchschnittswert der Männer mit 457 Tagesdosen. Frauen erhielten im Jahr 2009 beispielsweise knapp 58% mehr Psychopharmaka-Verordnungen als Männer (51). Insgesamt zeigen Frauen ein erhöhtes Risiko für Polypharmazie (49, 52), was u.a. durch häufigere Arztbesuche bedingt sein kann (53).

Die Entwicklung zu einer Polypharmazie bei einem Patienten verläuft langsam. Als begünstigende Faktoren werden neben Lebensalter, Vorliegen von Diabetes und KHK außerdem bereits vorliegende Comedikation und der Einsatz von Arzneimitteln ohne klare Indikation genannt (54). Außerdem führen Krankenhausaufenthalte (55) zu einer gehäuften Polymedikation. Auch eine „Erwartungshaltung“ des Patienten könnte auf das Ordnungsverhalten der Ärzte Einfluss nehmen, das wiederum von Budgets abhängig ist. Zur Entwicklung von Polypharmazie kann es jedoch auch bei Vorliegen nur einer Erkrankung kommen, wenn sich der Gesundheitszustand aufgrund fortschreitenden Alters verschlechtert (54).

Polypharmazie im Alter

Deutsche Versicherte mit einem Lebensalter ab 60 Jahren, die 27,2% der Gesamtpopulation darstellen, haben im Jahre 2009 66% des DDD-Volumens und 54% des Umsatzes des gesamten GKV-Fertigarzneimittelmarktes verursacht, also das Doppelte ihres Versichertenanteils (51).

Die Hauptursache für die Polymedikation liegt darin, dass ältere Menschen meist an mehreren chronischen Erkrankungen leiden, die dauerhaft mit Arzneimitteln behandelt werden

müssen (48). Auch Coca und Nink stellten im Arzneiverordnungsreport 2010 fest, dass das Alter einen wesentlichen Einfluss auf die Morbidität und damit auf den Arzneimittelverbrauch hat (51). Dies betrifft sowohl die Art als auch die Menge der Arzneimittel. In Anbetracht der demografischen Entwicklung wird die Polymedikation künftig an Bedeutung gewinnen. Mehrere Quellen belegen die erhöhte Polypharmazie bei Patienten mit zahlreichen chronischen Comorbiditäten (54, 56). Sie ist vielfach notwendig und kaum vermeidbar. Da VHF meist eine Folge kardiovaskulärer Erkrankungen ist, bestehen gerade hier mehrere Coerkrankungen, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen. So nehmen nur 13% der antikoagulierten VHF-Patienten keine zusätzlichen Wirkstoffe ein (57). Ein Hauptziel der VHF-Therapie mit VKA sollte es daher immer sein, mögliche toxische Effekte aufgrund von Multimedikation zu minimieren (58).

Eine weitere Ursache für Polypharmazie besteht in der Selbstmedikation, wobei laut Jaehde ältere Menschen oft rezeptfreie Medikamente beziehen, „(...) um ihre ‚Gesundheit zu stärken‘ und um Symptome, die sie beim Arzt ungern vorbringen wollen, (...) selbst zu behandeln.“ (48) Ein zusätzliches Problem ist die vor allem bei hochbetagten Menschen oftmals verminderte Kommunikationsfähigkeit (48). Nicht eindeutig beschriebene Symptome führen demnach zu ungenauen Diagnosen. UAW werden mitunter nicht als diese erkannt, sondern als eigene Erkrankung gewertet und mit zusätzlichen Wirkstoffen therapiert. Dieses kann dann wiederum UAW hervorrufen. Die Folge sind lange Verschreibungskaskaden (48) (siehe Abbildung 1.1-1).

Ältere Patienten haben ein höheres Risiko durch UAW geschädigt zu werden (59). Beispielsweise müssen aufgrund altersbedingter Veränderungen in Pharmakodynamik und -kinetik die Arzneimitteldosierungen angepasst bzw. geeignete Wirkstoffe ausgewählt werden. Polymedikation gilt daher als endogener Risikofaktor im Medikationsprozess geriatrischer Patienten, was eine Individualisierung von Auswahl und Dosierung an Arzneimitteln erfordert (48).

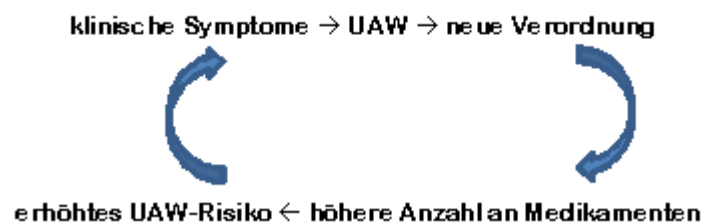


Abbildung 1.1-1 Circulus vitiosus bei der Verschreibung von Arzneimitteln für ältere Patienten, modifiziert nach Jaehde (55)

Durch Polypharmazie können unterschiedliche Probleme entstehen. Hierzu zählen z.B. Medikationsfehler, ein erhöhtes Risiko für UAW (49) sowie häufigere Verwirrheitszustände und Stürze (60). Für schwache, ältere Patienten werden der Einsatz von Warfarin und Polymedikation als Hauptgründe für UAW genannt (61). Die absolute Anzahl eingenommener Wirkstoffe ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für UAW (62).

Weiter ist eine Beeinträchtigung der Compliance durch Polypharmazie bekannt (48, 52, 63), wodurch der Therapie-Erfolg gefährdet werden kann. Außerdem wird eine erhöhte Rate an Krankenhauseinweisungen festgestellt (48).

Interaktionen

Jedoch sind VKA-Patienten nicht nur aufgrund ihre Alters, vorhandener Comorbiditäten und geminderter Compliance durch Polypharmazie gefährdet. Ein weiteres Risiko bildet das durch Polymedikation gesteigerte Interaktionspotential. Vitamin-K-Antagonisten weisen neben einer geringen therapeutischen Breite ein großes Interaktionspotential mit zahlreichen Wirkstoffen auf. Der zeitgleiche Einsatz von Comedikation bzw. Selbstmedikation zu VKA nimmt somit einen großen Einfluss auf den Erfolg und die Sicherheit der Therapie. Auch daher steht die „Polypharmazie“ im Fokus der Versorgungsforschung bei VKA-Patienten. Beispielsweise erhöht Polypharmazie das Blutungsrisiko bei der VKA-Therapie (18). Dies ist neben vorliegender Comorbidität durch Interaktionen (vor allem mit NSAR (64)) zu erklären (57, 65). Interaktionen beeinflussen die Toleranz gegenüber Vitamin-K-Antagonisten. Daraus können sich Einstellungsschwankungen und damit Blutungsrisiken (verminderte Toleranz) oder Thromboserezidive (erhöhte Toleranz) ergeben. Eine der klinischen Situation angepasste Häufigkeit der Laborkontrollen erlaubt aber die Fortsetzung der Antikoagulation und der indizierten Zusatzmedikation. Für die Kontrolle relevant sind sowohl Neu-Verordnung, Absetzen als auch Dosisänderungen der Arzneimittel mit Interaktionspotential (66). Eine Verstärkung bzw. Abschwächung der VKA-Wirkung wird durch unterschiedliche Interaktionsmechanismen hervorgerufen. Tabelle 1.1-3 zeigt eine Übersicht mit Wirkstoff-Beispielen.

Tabelle 1.1-3 Übersicht über VKA-Interaktionspartner und Interaktionsmechanismen

	Interaktionsmechanismus	Wirkstoff-Beispiel
Blutungsgefahr	Hemmung des CYP-Metabolismus (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2) (pharmakokinetisch)	Allopurinol Amiodaron Azolantimykotika Makrolide
	antikoagulatorische Wirksamkeit/ Thrombozytenaggregationshemmung (pharmakodynamisch)	ASS Clopidogrel NSAR
	Verdrängung aus der Plasma-Eiweiß-Bindung (pharmakokinetisch)	Clofibrat Salicylate Sulfonamide Sulfonylharnstoffe Omeprazol
	beschleunigter hepatischer Abbau der Gerinnungsfaktoren (pharmakodynamisch)	Chinidin Schilddrüsenhormone
	Beeinträchtigung der Darmflora (pharmakodynamisch)	Lactulose MAO-Hemmer Sulfonamide Tetracycline

	Interaktionsmechanismus	Wirkstoff-Beispiel
Thrombosegefahr	Verstärkung des CYP-Metabolismus (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2) (pharmakokinetisch)	Barbiturate Carbamazepin Johanniskraut Phenytoin
	Beeinträchtigung der Resorption (pharmakokinetisch)	Antacida Laxantien (Antrachinone, stimulierend)
	prokoagulatorische Wirksamkeit (pharmakodynamisch/-kinetisch)	Estrogene (hochdosiert) Glucocorticoide Vitamin-K-Präparate

Bei VKA-Patienten ist Polypharmazie und ein dadurch erhöhtes Interaktionsrisiko häufig. Besonders betroffen sind über 50-jährige Diabetiker, die eine Medikation mit Amiodaron erhalten und VKA aufgrund von VHF oder künstlicher Herzklappen einnehmen. Alter und Co-medikation mit Amiodaron führen dazu, dass die Patienten eine niedrigere VKA-Dosierung erhalten (50). Eine erhöhte Komplikationsrate wird auch für VHF-Patienten, die über 65 Jahre alt sind, an Diabetes leiden oder mehr als 3 Wirkstoffe pro Tag einnehmen, beschrieben (57).

Aufgrund seltenerer Arzneimittel-Interaktionen der neuen oralen Antikoagulantien (67, 68) kann vermutet werden, dass Polypharmazie im Rahmen einer Therapie mit NOAC etwas besser toleriert wird als unter einer VKA-Therapie.

1.1.4 Qualität der Versorgung

Die Forderung nach Qualität im Gesundheitswesen ist nicht neu. Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) hat bereits im Jahre 2001 ein Internet-, Informations- und Fortbildungsprogramm zum Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung (Q-M-A) entwickelt (69). Seit dem gleichen Jahr bietet die BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH) Qualitätsreports an. Diese entwickelt u.a. Qualitätsindikatoren sowie qualitätsbezogene Vergütungen („pay-for-performance“) und veröffentlicht Qualitätsdaten auf eine laienverständliche Weise (70). Entsprechend § 136 SGB V sind Ziele und Ergebnisse von QS-Maßnahmen von den Kassenärztlichen Vereinigungen zu dokumentieren und jährlich zu veröffentlichen (71).

Besonders die externe Qualitätssicherung (anonymes Benchmarking) spielt eine zunehmende Rolle im deutschen Gesundheitswesen. Im Jahr 2009 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Aufgaben an das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) übertragen. Dadurch sollen die verschiedenen Disziplinen einbezogen werden (beispielsweise sind neben Ärzten, Apothekern und Psychologen auch Ökonomen und IT-Experten vertreten). Als abgeschlossenes Projekt ist hier die EUROCOM-Studie zu nennen, die sich mit der Kommunikation zwischen Arzt und Patient beschäftigte. (72). Andere Untersuchungen des AQUA-Institutes waren z.B. die IMPROVE-Studie zur

Stärkung der Rolle älterer Menschen in der hausärztlichen Versorgung und die EUROPEP-Studie, die sich der Entwicklung eines Fragebogens zur Bewertung hausärztlicher Versorgung widmete.

Im ambulanten Sektor können u.a. durch Struktur der Praxis, Arbeitsbelastung und Verschreibungsgewohnheiten Unterschiede im Bereich Polypharmazie resultieren (49). Eine Multimedikation innerhalb der Allgemeinmedizin lässt sich häufig durch die geforderte Verschreibung Risiko minimierender Wirkstoffe aufgrund der Therapie-Leitlinien für einzelne Erkrankungen erklären (56). Jede Verordnung bedarf also einer Nutzen-Risiko-Abwägung. „Major polypharmacy“ sollte evaluiert und vermieden werden (52). Instrumente zur Unterscheidung zwischen „geeigneter und überflüssiger Polypharmazie“ befinden sich in der Entwicklung („STOPP“ bzw. „START“-Kriterien (“Screening Tool of Older Person’s potentially inappropriate Prescriptions” bzw. “Screening Tool to Alert to Right Treatment”) (73, 74)). Mit Hilfe des Wertungssystems FORTA („Fit for the aged“) würde der Umgang mit Polypharmazie bei älteren Patienten erleichtert werden (75).

Anhand dieser Erläuterungen wird deutlich, von welcher großen Relevanz sowohl Co- als auch Selbstmedikation bei (älteren) Patienten mit VKA-Therapie sind. Obwohl inzwischen einige Daten vorhanden sind, *„(...) ist immer noch viel zu wenig über die tatsächliche **Wirkung der angebotenen Leistungen**, Bewertung seitens der Patienten (...) und tatsächliche Erfüllung der Qualitätsanforderungen bekannt.“* (zitiert nach (76)) Der wirkliche Bedarf und die reale Qualität erbrachter Leistungen stellen weiterhin eine „black box“ dar. Um eine hohe Qualität der Patientenversorgung zu garantieren, sind Qualitätsentwicklung und deren Evaluation unverzichtbar.

Patientensicherheit

Die Qualität der Versorgung bei Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten ist wesentlich durch die Patientensicherheit charakterisiert. Sicherheit ist definiert als die Abwesenheit von unerwünschten Ereignissen, dies ist das Hauptziel aus Sicht des Patienten (77). Eine erweiterte Definition der englischen „National Patient Safety Agency“ beschreibt Patientensicherheit als die Identifizierung, die Analyse und das Management patientenbezogener Risiken und Ereignisse (78). Ziel ist es hierbei, die Behandlung sicher zu machen und Schäden zu minimieren (78). In Deutschland wurde im Jahre 2005 das Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. gegründet. Dieses Netzwerk verbessert die Patientensicherheit mittels konkreter Projekte, Handlungsempfehlungen und Analysen. Außerdem betreibt es das Institut für Patientensicherheit der Universität Bonn (79). Patientensicherheitsforschung stellt ein wichtiges Teilgebiet der Qualitätsforschung dar. Hier sind z.B. Methoden zum Monitoring mittels Indikatoren-Messung oder Häufigkeitsmessungen zur Angabe von Prävalenzen bzw. Inzidenzen zu nennen. Das „Critical Incident Reporting Systems“ (CIRS) (80) dient hingegen als Methode zur Hypothesenbildung der Identifizierung bisher nicht bekannter Ereignisse. Von besonderer Bedeutung sind die Implementierung von Leitlinien, die aktive Einbindung des Patienten und die Kommunikation als eigenes Instrument. Auch in diesem Bereich weisen die bisherigen

Kenntnisse große Lücken auf, die vor allem den ambulanten Bereich und die Pflege betreffen.

Eine verbesserte Versorgungsqualität ist also durch eine erhöhte Sicherheit zu erreichen. Beispiele für Maßnahmen zur Verbesserung der Therapie-Sicherheit im Rahmen der Versorgung von Patienten mit VKA-Therapie werden in Tabelle 1.1-4 zusammengefasst. Viele Faktoren wirken sich z.B. auf die Dosierung des Vitamin-K-Antagonisten aus. Diese nehmen somit indirekt Einfluss auf die Therapiesicherheit (81).

Tabelle 1.1-4 Beispiele für Interventionsmöglichkeiten bzw. Präventionsmaßnahmen zur Verbesserung der Therapie-Sicherheit bei Patienten mit VKA-Therapie

Mögliche Maßnahmen	Zielparameter
Einsatz spezieller „Thrombosedienste“ (30) Beachtung des Einflusses persönlicher Lebensumstände auf TTR (82) Entwicklung einer Internet-basierten virtuellen Antikoagulationsklinik (83)	Verbesserung der Therapiequalität
Bezeichnung „unit“ in jeder Heparin-Verschreibung („National Patient Safety Agency“ (84)) Anwendung von Dosierungshilfen zu VKA bzw. Heparin (85) Intensivierte medizinisch-pharmazeutische Betreuung (31) Anpassung der Erhaltungsdosen an Alter und Geschlecht (86) Computer-gestützte VKA-Dosierung (87)	Optimierung der Dosierung von VKA bzw. Heparin (Vermeidung von Dosierungsfehlern)
Etablierung von Spezialkliniken, –diensten (85) Optimierung von Patientenschulungen (88)	Reduktion unerwünschter Ereignisse (z.B. Blutungen)
Einsatz des HAS-BLED-Scores (81)	Abschätzung des Blutungsrisikos
Pharmazeutische Interventionen (89)	Vermeidung von Interaktionen
Innovative OtCM-Blister-Technik (31)	Verbesserung der Compliance

Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Therapiesicherheit in der Versorgung bei Patienten mit VKA-Therapie ergeben sich aus den Empfehlungen des „UK National Health Service Improvement Anticoagulation Commissioning Support“-Dokuments. Es wurde in Anleh-

nung an Vorschläge des „British Committee for Standards in Haematology“ und der „National Patient Safety Agency“ (NPSA) entworfen (90). Hintergrund war eine zu geringe Verschreibungsrate von VKA bei VHF-Patienten aus Angst vor Blutungen. Das Dokument enthält wichtige „Sicherheitsindikatoren“ zur Antikoagulationstherapie. Diese wurden in der großen „European Action on Anticoagulation-Studie“ (EAA) evaluiert (91). Neben allgemeinen „Sicherheitsindikatoren“ finden sich Vorschläge sowohl für Patienten mit vorliegender VKA-Therapie als auch für neu eingestellte Patienten. Bei den empfohlenen Maßnahmen handelt es sich z.B. um die Etablierung von Leitlinien für das Management bei zahnärztlichen bzw. chirurgischen Eingriffen. Außerdem sollte eine regelmäßige Kontrolle der Patientenakten durchgeführt werden (90). Hierbei sollte vor allem auf die „Sicherheitsindikatoren“ INR-Werte außerhalb des Zielbereichs oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen geachtet werden. Weiterhin werden zur Sicherung der Kompetenz des betreuenden Personals Trainingsmaßnahmen empfohlen. Die Patienten selbst sollten ausreichend schriftliches Informationsmaterial erhalten. Bei Vorliegen von potentiell interagierender Comedikation sind zusätzliche INR-Messungen angezeigt (91).

Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE), Arzneimittelwirkungen (UAW)

Durch das Minimieren von UAW kann die Arzneimitteltherapie-Sicherheit verbessert werden. Ein „unerwünschtes Ereignis“ selbst bedeutet für den Patienten ein negatives Outcome. Das Arzneimittelgesetz definiert „Nebenwirkungen“ (UAW) als „*beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretende schädliche unbeabsichtigte Reaktionen*“ (92). Im deutschen UAW-Spontanmelde-System (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) gehören unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Vitamin-K-Antagonisten immer noch zu den häufigsten Meldungen (93). Besonders oft werden hierbei gastrointestinale Blutungen genannt. Da die Menge der Verschreibungen zwischen 1990 und 2002 kontinuierlich anstieg, beschreiben die Autoren auch einen Anstieg der gemeldeten UAW (110 gemeldete Blutungen durch VKA im Jahr 2002). In einer prospektiven Studie wurde festgestellt, dass der Großteil gemeldeter UAW vermeidbar gewesen wären (94). Fehlerhafte Verschreibungen werden als Auslöser genannt.

Die Kausalität unerwünschter Ereignisse wird in den „Naranjo-Kriterien“ evaluiert (95). Ihr Einsatz wird auch im Leitfaden des „Drug and Therapeutic Committees“ der World Health Organization (WHO) empfohlen (96). Ein Schwachpunkt dieser Methode liegt in der fehlenden Betrachtung von Wechselwirkungen zwischen mehreren Wirkstoffen (97). Nimmt ein Patient mehrere Wirkstoffe ein, so müssen die Kriterien für jeden einzeln bewertet werden. Der Auslöser der UAW ist wahrscheinlich im Wirkstoff mit dem höchsten Score zu finden (95). Die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung steigt exponentiell mit der Anzahl eingenommener Wirkstoffe (62). So bildet eine hohe Zahl eingenommener Wirkstoffe den häufigsten Grund für Krankenhauseinweisungen aufgrund von UAW (98), die immense Kosten verursachen (99).

Potentiell inadäquate Medikation

Die Verordnung potentiell inadäquater Medikation (PIM) kommt bei älteren Patienten häufig vor, was besonders in Anbetracht der alternden Bevölkerung kritisch zu sehen ist (97). Die sog. „Beers-Kriterien“ fassen Wirkstoffe zusammen, die bei älteren Patienten mit besonderen Risiken assoziiert sind (100). Beispiele für Substanzen dieser Liste sind Amiodaron oder lang wirksame Benzodiazepine. Eine Liste adaptiert an den deutschen Arzneimittelmarkt (101) und die deutschen Verhältnisse (PRISCUS-Liste) (102) liegt vor. Die PRISCUS-Liste stellt eine Negativ-Liste mit Empfehlungen von Therapiealternativen dar. Die START- bzw. STOPP-Kriterien berücksichtigen außerdem häufige „Verordnungsszenarien“ (103), somit wird ihnen im Vergleich zu den „Beers-Kriterien“ eine höhere Sensitivität zugeschrieben (104). Die FORTA-Liste schließlich ist als Positiv-Negativ-Liste zu verstehen. Mittels dieser können Arzneimittelwirkungen optimiert und –nebenwirkungen vermieden werden (75), so dass die Therapie-Qualität verbessert würde.

Phenprocoumon ist in den Listen trotz der erhöhten Blutungsneigung nicht genannt. In Ermangelung an Alternativen kann die Kombinationstherapie nicht abgesetzt oder ersetzt werden, da klassische Alterserkrankungen wie VHF nur in dieser Kombination behandelt werden können (105).

Arzneimitteltherapiesicherheit

Vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse wie falsche Dosierung oder Verwechslungen resultieren meist nicht aus individuellem Fehlverhalten, sondern aus suboptimalen Abläufen im Mediationsprozess (106). Somit stellt dieser einen zentralen Ansatzpunkt für die Verbesserung der Patientensicherheit dar. Das Bundesministerium für Gesundheit hat im „Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)“ Schritte für die Analyse und die Verbesserung vermeidbarer UAE formuliert (106). Orale Antikoagulantien sind darin als Arzneimittel mit hohem Anwendungsrisiko eingestuft worden, für die Handlungsempfehlungen erarbeitet werden sollen. Patienten mit Polypharmazie finden als spezielle Patientengruppe ebenso Berücksichtigung wie der Einfluss von Selbstmedikation auf die AMTS. Im Zuge des Aktionsplanes wurde beispielsweise die Internet-Datenbank des Paul-Ehrlich-Institutes zu UAW nach Impfungen geöffnet. Der Aktionsplan 2010/2012 ist Teil des dynamischen Verbesserungsprozesses und strebt eine Evaluation der Wirkung von Maßnahmen an, damit auch die Routineversorgung von diesen profitieren kann (107). Der ambulante Sektor ist aufgrund seiner dezentralen Struktur schwieriger zu erfassen als der stationäre. Das Führen von Patientenakten und die Dokumentation erfolgter Interventionen schaffen erst die Datenbasis für die Evaluation. Die Analyse von Schnittstellenproblemen im Rahmen der Verbesserung der AMTS stellt beispielsweise große Herausforderungen an die Apothekerschaft.

Der Bereich „Pharmakovigilanz“ umfasst alle Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit (30). Zu deren Verbesserung steht ein UAW-Meldesystem des BfArM zur Verfügung. Die Erfassung der UAWs der Selbstmedikation (vor allem durch den Apotheker) ist hier von besonderem Interesse (108).

Insgesamt verlangt eine Verbesserung der AMTS eine Einbeziehung aller am Medikationsprozess Beteiligten. Auch die Patienten können dazu beitragen, ihre eigene Therapie sicherer zu gestalten. Hierfür müssen sie gegenüber möglichen Risiken sensibilisiert (109) und zur Mitarbeit in der Therapie motiviert werden. Dies kann durch „pharmazeutische Betreuung“ geschehen. Wissen die Patienten beispielsweise, wie sie im Falle einer Blutung reagieren sollen, so haben sie weniger Angst vor UAW, was sich wiederum positiv auf die Compliance auswirkt.

Neue orale Antikoagulantien

Das Sicherheitsprofil der VKA stellt gerade bezüglich des Blutungsrisikos eine Herausforderung dar (81). Ein Problem liegt vor allem in der Nichtbehandlung von thrombosegefährdeten Patienten aus Angst vor Blutungen (67). Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) erscheinen unter dem Sicherheitsaspekt vielversprechend. Das Risiko für schwere Blutungen unter NOAC erscheint vergleichbar oder geringer, während intrakranielle Blutungen signifikant seltener vorkommen (81). Wechselwirkungen mit CYP-Induktoren/-Inhibitoren treten bei Dabigatran nicht auf. Nachteilig wirkt sich auf das Sicherheitsprofil hingegen das Fehlen eines standardisierten Monitorings und eines spezifischen Antidots aus. Somit kann gerade das Sicherheitsprofil bei Risikopatienten zurzeit noch nicht abschließend bewertet werden.

1.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Versorgungsforschung bildet die Patientensicht einen Parameter zur Outcome-Messung. Ihre Bedeutung besteht darin, dass manche Kriterien (z.B. Kopfschmerzen) nur durch den Patienten selbst beurteilt werden können und nicht objektiv messbar sind (110). Damit ist die Erhebung der Patientenperspektive (z.B. durch Patientenbefragungen) zur Evaluation der Versorgungssituation unabdingbar und kann außerdem Informationen zu Input, Throughput oder Output des Versorgungsprozesses liefern (111). In diesem Zusammenhang definierte Bullinger wie folgt:

„Der Begriff ‚Lebensqualität‘ (LQ) reflektiert diese patientenbezogene Perspektive und damit die subjektive Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustandes. Lebensqualität wird dabei als psychologisches Phänomen oder Konstrukt gesehen, das aus sozialen, psychischen, verhaltensbezogenen und mentalen Komponenten besteht und primär vom Patienten selbst zu beurteilen ist.“ (112)

Die gesundheitsbezogene LQ hat sich als patientenrelevantes Outcome durchgesetzt und wird in vielen Studien als primärer patientenbezogener Endpunkt gewählt. Hierzu finden sich in deutschen Empfehlungen zu Outcome-Studien an VHF-Patienten mehrere Beispiele (113). Auch wird die LQ im Zusammenhang mit anderen Endpunkten angegeben, wodurch

beispielsweise ihr Einfluss auf Indikatoren der Therapiequalität (z.B. auf den INR-Wert) deutlich wird.

Zur Erfassung der Lebensqualität steht eine Vielzahl valider Fragebögen zur Verfügung, die allgemeiner (generischer) Art sein können und somit krankheitsübergreifend einsetzbar sind. Der SF-36-Health-Survey zielt laut Bullinger auf die grundlegenden Dimensionen der subjektiven Gesundheit (114). Aufgrund seiner psychometrischen Qualität und internationalen Verbreitung bildet er im u.a. Rahmen der Bestandsaufnahme und Qualitätssicherung ein sinnvolles Instrument zur Bewertung der LQ in der Medizin (114) und gilt somit als Standard.

Auch in der VKA-Therapie finden sich in der Literatur einige Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt scheint sich eine spezialisierte Betreuung positiv auf die LQ auszuwirken. Barcellona et al. entwickelten einen Fragebogen zur Anwendung bei Patienten mit einer lebenslangen VKA-Therapie (115). Schwerpunkte waren hierbei alltägliche Einschränkungen durch die Therapie und die Arzt-Patienten-Beziehung. In vielen Studien wird der Einfluss des INR-Selbstmanagements auf die Lebensqualität untersucht. In ihrer Meta-Analyse fanden Bloomfield et al. in 8 von 11 Studien eine höhere LQ bei Patienten, die ihren INR-Wert selbst bestimmten oder Dosisanpassungen selbstständig vornahmen. Patienten in der Routineversorgung wiesen hingegen eine geringere LQ auf (116). Als Instrumente dienten in den untersuchten Studien z.B. der SF-36-Survey bzw. der von Sawicki et al. entwickelte Fragebogen (117) (siehe auch Tabelle 1.1-5). Zu dessen Erstellung wurden in Zusammenarbeit mit deutschen VKA-Patienten 40 therapiebedingte Items formuliert, die entsprechend ihres Einflusses auf die LQ gewertet wurden. Hieraus resultierten 5 therapiebezogene Ebenen (allgemeine Zufriedenheit mit der VKA-Therapie, Selbstvertrauen, Beeinflussung des sozialen Umfeldes, alltägliche Probleme und Sorgen/Leiden).

Tabelle 1.1-5 Beispiele für Studien bei VKA-Patienten zur Erfassung der Lebensqualität

Studie	N	Instrument	Art	Zielgruppe	Ergebnis
Almeida et al., 2011 (118)	72	SF-36 (DASS)	G	Langzeit-VKA-Patienten, AC	hohe LQ
Barcellona et al., 2000 (115); Davis et al., 2005 (119)	264 52	nach Barcellona et al.	S	Langzeit-VKA- bzw. Warfarin-Patienten, AC	keine bzw. geringe Beeinträchtigung der LQ
Bruce et al., 2010 (120)	32 Familien	KIDCLOT-PAC-QL [®] (KIDCLOT PAC Child-Tween QL [®] und KIDCLOT PAC Parent-proxy QL [®])	S	Kinder bzw. Jugendliche mit VKA-Therapie und deren Eltern	Kinder: z.B. Beeinflussung sozialer Kontakte; Eltern: z.B. Angst vor Blutung, „Last für die Familie“
Casais et al., 2004 (121)	905	SF-36	G	VKA-Patienten, AC	keine Beeinträchtigung der LQ
Hedner et al., 2004 (122)	121	DVTQOL	S	Warfarin-Patienten mit Venenthrombose	Erkrankung und VKA-Therapie beeinträchtigen Alltag

Studie	N	Instrument	Art	Zielgruppe	Ergebnis
Sawicki et al., 1999 (117); McCahon et al., 2011 (123)	179 517	nach Sawicki et al.	S	ambulante VKA-Patienten mit Selbstmanagement	positiver Effekt des Selbstmanagements auf die LQ

AC= anticoagulation clinic; DASS= Duke Anticoagulation Satisfaction Scale; DVTQOL= "Deep Venous Thrombosis Quality of Life"; G= generisches Instrument, S= spezifisches Instrument (bezogen auf Erkrankung bzw. Patientengruppe); N= Patientenzahl

Die Berücksichtigung der Patientenperspektive erscheint in der VKA-Therapie unerlässlich. Die Vorstellungen und Erwartungen der VKA-Patienten müssen in die Therapie einbezogen werden (124). Gerade in der Langzeit-Therapie ist das subjektive Empfinden von großer Bedeutung. Nur ein der Therapie gegenüber positiv eingestellter Patient kann die Motivation für die notwendige Compliance aufbringen. Casais et al. zeigten, dass die Lebensqualität der Patienten durch deren Einstellung gegenüber der VKA-Therapie beeinflusst wird (121). Eine Erhebung der Lebensqualität dient der Evaluation und ggf. einem Vergleich der Versorgungsqualität. Defizite können aufgedeckt und als Ansatzpunkte für Verbesserungen genutzt werden. Dies kann gerade in etablierten und bisher wenig erforschten Versorgungskonzepten wie dem ambulanten Sektor neue Einsichten bringen und zur Steigerung der Transparenz beitragen. LQ-Messungen sind außerhalb von Studienbedingungen in der täglichen Praxis praktikabel. Als patientenrelevantes Outcome muss die Lebensqualität somit auch in der Routineversorgung regelmäßig evaluiert werden, um bei Veränderungen frühzeitig intervenieren zu können. Dadurch kann neben der Compliance der Therapie-Erfolg selbst und damit das Gesamt-Outcome verbessert werden.

1.2 Orale Antikoagulation mit VKA-Antagonisten

1.2.1 Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten

Im Jahr 2005 stellten kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache in Deutschland dar, wobei in mehr als der Hälfte der Fälle ein thromboembolisches Ereignis zu Grunde lag (125). Venöse Thromboembolien sind hierbei nach koronaren und zerebralen Verschlüssen als dritthäufigste Gefäßerkrankungen anzusehen.

Prävention und Therapie venöser Thromboembolien sowie die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern werden seit mehreren Jahrzehnten von den Vitamin-K-Antagonisten dominiert. Während weltweit Warfarin (Coumadin[®]) den Markt beherrscht, so ist in Deutschland der Einsatz von Phenprocoumon üblich (Marcumar[®] oder Generika wie Phenpro[®] ratiopharm). In den Niederlanden und der Schweiz wird zumeist Acenocoumarol (Sintrom[®]) verordnet. Ein großer Vorteil dieser Cumarine besteht in ihrer guten oralen Bioverfügbarkeit („orale Antikoagulantien“).

Pharmakodynamik

Die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol stellen Cumarinderivate dar. Sie zeigen eine strukturelle Ähnlichkeit zu Vitamin K (Phytomenadion). Aufgrund der chemischen Verwandtschaft wirken sie kompetitiv hemmend auf die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase. Dadurch wird die enzymatische Reduktion von Vitamin-K-2,3-Epoxid, der inaktiven Form von Vitamin-KH₂, gehemmt. Dieses kann somit nicht zu Vitamin K regeneriert werden. Die Regeneration ist allerdings Voraussetzung für die Vitamin-K-abhängige Aktivierung (Carboxylierung) der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII (Proconvertin), IX (Christmas-Faktor) und X (Stuart-Power-Faktor) sowie der Proteine C und S. Folglich erzeugen die Vitamin-K-Antagonisten einen Mangel an Vitamin-KH₂ und wirken dadurch indirekt gerinnungshemmend.

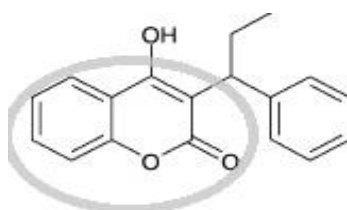


Abbildung 1.2-1 Phenprocoumon mit Cumarin-Gerüst (modifiziert nach Kammerer et al. 2004) (126)

Pharmakokinetik

Tabelle 1.2-1 zeigt die großen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen einzelnen VKA. Phenprocoumon verfügt mit 150 Stunden über die längste Halbwertszeit. Die Wirkung von Phenprocoumon tritt nach 48-72 Stunden ein und hält 4-7 Tage an (127). Die Resorption kann interindividuell stark schwanken und durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamt werden. Nach Metabolismus in der Leber wird der größte Teil über die Niere ausgeschieden. Aufgrund seiner Lipophilie ist Phenprocoumon muttermilchgängig, Warfarin hingegen geht nicht in die Muttermilch über.

Tabelle 1.2-1 Pharmakokinetik von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (127-130)

VKA	Halbwertszeit (h)	Bioverfügbarkeit (%)	t _{max} (h)	Plasmaproteinbindung (%)	Metabolisierung	Elimination
Warfarin	35-45	hoch	1,5	99	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4	renal biliär
Phenprocoumon	150	hoch	48-72	99	CYP2C9, CYP3A4	renal biliär
Acenocoumarol	8-11	mind. 60	1-3	ca. 99	CYP2C9, CYP2C19	renal Faeces

Unerwünschte Wirkungen der VKA-Therapie

UAW von VKA lassen sich in blutungsbedingte und nicht blutungsbedingte UAW einteilen (s. Tabelle 1.2-2).

Tabelle 1.2-2 Blutungsbedingte und nicht blutungsbedingte UAW von Phenprocoumon (66, 131), zitiert und modifiziert nach Zeiter 2010 (31)

Blutungsbedingte UAW	Häufigkeit	Nicht blutungsbedingte UAW	Häufigkeit
Hämaturie Zahnfleischbluten	häufig	Übelkeit, Appetitlosigkeit Erbrechen, Durchfall	
Nasenbluten Hämatome nach Verletzungen Blutungen aus Magendarmtrakt	gelegentlich	Urtikaria, Dermatitis Haarausfall Netzhautblutungen	selten
Lebensbedrohliche Blutungen z.B. Gehirn, Nebenniere, Darm- wand, Herzbeutel	selten (wenn INR im ZSB)	Cumarinnekrose der Haut und Anhangsgebilde (Mamma); Schwangerschaft: teratogene und embryotoxische Effekte*	Einzelfälle
		Transaminasenanstieg	sehr selten
		Osteopenie bei Langzeittherapie	n.a.

n.a. = nicht angegeben; * Fetale Schäden wurden insbesondere bei Anwendung von Warfarin (fetal warfarin syndrome) beobachtet. Alle VKA sind während der Gravidität in der 6.-12. Schwangerschaftswoche kontraindiziert. Danach ist der Einsatz von VKA nur unter strengsten Vorsichtsmaßnahmen gerechtfertigt. Präpartal sind VKA abzusetzen.

Die Kontraindikationen für eine Therapie mit VKA leiten sich gemäß Fachinformation ebenfalls zu einem großen Teil von einer erhöhten Blutungsbereitschaft ab. Hierzu gehören z.B. hämorrhagische Diathesen, manifeste Niereninsuffizienz oder schwere Thrombozytopenien (129). Daher stellen auch Erkrankungen, die die Wahrscheinlichkeit für Gefäßläsionen erhöhen, Gegenanzeigen dar (z.B. Magen-Darm-Ulzera, frischer apoplektischer Insult, Traumen oder fortgeschrittene Arteriosklerose). In der Schwangerschaft sind Cumarine aufgrund ihrer Teratogenität ebenfalls kontraindiziert.

Einflussfaktoren auf die Qualität der VKA-Therapie

Die Toleranz gegenüber VKA kann durch zahlreiche patientenbezogene Faktoren verändert werden. Dies nimmt wiederum Einfluss auf die Wirkung der VKA (s. Tabelle 1.2-3).

Insgesamt sind in der Therapie außerdem vorliegende Comorbiditäten zu beachten. Eine erhöhte Blutungsgefahr kann wiederum durch Coerkrankungen, die zu Gefäßschäden führen können, begünstigt werden. Hier zählen beispielsweise Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie (> 160/90 mm Hg) oder koronare Herzerkrankung. Neben diesen patientenbezogenen

Faktoren kann die Wirkung der VKA durch die gleichzeitige Gabe von Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln oder anderen Wirkstoffen bedeutend beeinflusst werden. Dies spielt vor allem bei vorliegender „Polypharmazie“ eine Rolle.

Tabelle 1.2-3 Pathologische Zustände, welche die Toleranz gegenüber VKA ändern können (nach Schinzel 2010) (66)

Toleranzminderung (Blutungsgefahr)	Toleranzerhöhung (ungenügender Thromboseschutz)
Leberschäden	Postoperativer Zustand
kardiale Dekompensation	kardiale Rekompensation
Alkoholismus	Diurese
Malabsorption	Diarrhoe
Unterernährung	Adipositas
Fieber	Hypothyreose
Hyperthyreose	Schockzustände
Röntgentherapie	

Qualitätskontrolle durch Monitoring der VKA-Therapie

Die Herausforderung der VKA-Therapie besteht darin, die optimale Antikoagulation einzustellen. Das Monitoring erfolgt mittels der INR-Wert-Messung (International Normalized Ratio). In Abhängigkeit von der Indikation wird für den Patienten ein sog. Zielspiegelbereich (ZSB) festgelegt (s. Tabelle 1.2-4). Die jeweils auf eine Woche festgelegte Dosis des VKA orientiert sich an den gemessenen INR-Werten. VKA-Therapien können zeitlich begrenzt durchgeführt werden. So wird zur Nachbehandlung einer erstmaligen tiefen Venenthrombose 3-6 Monate mit VKA antikoaguliert. Bei einer Mitralklappenstenose mit VHF ist hingegen eine lebenslange Therapie indiziert.

Mit der Einführung des INR-Wertes wurde die Bestimmung des „Quick-Wertes“ (Messung der Thromboplastinzeit) abgelöst. In die Berechnung des INR-Wertes wird der ISI (International Sensitivity Index) einbezogen, wodurch unterschiedliche Empfindlichkeiten der Thromboplastine berücksichtigt werden ($INR = \frac{TPZ \text{ Patientenplasma}}{TPZ \text{ Referenz-Normalplasma}}^{ISI}$). Eine Verstärkung der Antikoagulation durch die VKA ist an einem steigenden INR-Wert zu erkennen.

Tabelle 1.2-4 Indikationen und INR-Zielbereiche (modifiziert nach „Fachinformation Marcumar®“) (129)

Indikation	Ziel-INR-Bereich (ZSB)
Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen	2,0-3,0
Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen	
Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie und TIA	
Rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	
Myokardinfarkt, bei erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse	
Vorhofflimmern	
Herzklappenersatz, biologisch	2,0-3,5
Herzklappenersatz, mechanisch	

INR-Messungen sollten zu Beginn einer Behandlung engmaschig stattfinden (z.B. über 5 Tage täglich). Nach erfolgter Einstellung kann die Kontrolle im Abstand von ca. 3 Wochen erfolgen. Jedoch sollte z.B. bei Auftreten von (akuten) Erkrankungen oder dem Einsatz neuer Comedikation häufiger kontrolliert werden.

Es ist bekannt, dass die inter-individuellen Unterschiede in der VKA-Erhaltungsdosis z.B. auf genetische Varianten in CYP2C9 und VKORC1 zurückzuführen sind. Kumik et al. zeigten, dass ein einziges Allel von VKORC1 eine Verdopplung der Erhaltungsdosis von Warfarin notwendig macht (132). Eine besondere Herausforderung an das Dosismanagement einer VKA-Therapie stellt außerdem das „Überbrücken“ mit Heparinen (sog. Bridging) dar, das beispielsweise vor großen Operationen aufgrund des Blutungsrisikos nötig ist.

Laut Palareti et al. erhöht eine insuffiziente INR-Einstellung bei geriatrischen Patienten sowohl das Risiko für Blutungen als auch für thromboembolische Ereignisse (133). Oake et al. fanden in ihrer Meta-Analyse heraus, dass geringfügig höhere INR-Werte als sicherer zu bewerten sind als subtherapeutische INR-Werte. Somit kann das Vermeiden längerfristiger „underanticoagulation“ das Outcome verbessern (134). INR-Monitoring und die damit einhergehende VKA-Dosierung erfolgen in Deutschland meist durch den Hausarzt (häufig Allgemeinmediziner oder Internist). Bei geeigneten Patienten lässt sich eine bessere INR-Einstellung mittels INR-Selbstmanagement erzielen. In den USA existieren neben der sog. „usual care“ spezialisierte „Anticoagulation Clinics“, während in den Niederlanden „Thrombosedienste“ die Versorgung übernehmen. Seit einigen Jahren haben auch deutsche Patienten mit dem Thrombosedienst der Universitätsmedizin Mainz die Möglichkeit zu einer optimierten Betreuung.

Die Wirksamkeit der Antikoagulation ist unumstritten. So zeigten Lakshminarayan et al. bei VHF-Patienten einen Rückgang ischämischer Schlaganfälle parallel zum steigendem Warfarin-Einsatz (135). Dennoch stellten die Autoren einen „Underuse“ der VKA fest. Einerseits fürchten einige Patienten die Therapie („Rattengift“), andererseits sind auch bei den Ärzten besonders aufgrund der erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit Vorbehalte gegenüber den VKA festzustellen. Um der zurückhaltenden Verschreibung von VKA aus Angst vor Blu-

tungen und den anderen genannten Herausforderungen der Therapie begegnen zu können, stellten Ryan et al. in ihrem Review Strategien zur Verbesserung des klinischen Outcomes bei VKA-Patienten zusammen (136). Besondere Aufmerksamkeit sollte demnach u.a. sowohl der Einleitung der VKA-Therapie als auch der Optimierung der Betreuung gewidmet werden. Hierbei können u.a. Patientenschulungen und spezielle „management services“ (inkl. regelmäßiger Audits) hilfreich sein. Somit können durch eine verbesserte Kontrolle eine erhöhte Patientensicherheit und ein verbessertes Outcome erreicht werden.

Das „ideale orale Antikoagulans“

Ungefähr 500.000 Menschen werden in Deutschland „marcumarisiert“ (125). Aufgrund dieses hohen Bedarfs und der o.g. Herausforderungen der VKA-Therapie wie Pharmakokinetik und Monitoring wurden inzwischen klare Ansprüche an ein „ideales orales Antikoagulans“ (125) formuliert. Tabelle 1.2-5 fasst diese zusammen.

Tabelle 1.2-5 Anforderungen an ein „ideales orales Antikoagulans“ (modifiziert nach Alban 2007) (125)

Charakteristika eines idealen oralen Antikoagulans
gleichmäßige, hohe orale Bioverfügbarkeit
kurze Halbwertszeit: schneller Wirkungseintritt, schnelles Abklingen nach Absetzen
breites therapeutisches Fenster
vorhersagbare Pharmakokinetik: unabhängig von Organfunktion, keine CYP-Polymorphismus-bedingte Beeinflussung des Metabolismus
lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung gute Steuerbarkeit: hohe Sicherheit
fixe Dosierung: einfaches Dosierungsregime ohne Dosisanpassung (kein Bridging) keine Nebenwirkungen wie Lebertoxizität oder HIT-Typ II, moderates Blutungsrisiko
keine relevanten Interaktionen (IA) mit Nahrungsmitteln und Arzneimitteln
Gerinnungsmonitoring möglich, aber nicht erforderlich
Verfügbarkeit eines sicheren Antidots
rationale Kosten

Die zur Verfügung stehenden VKA erfüllen diese „Wunsch-Vorstellungen“ nicht. Von Vorteil für VKA ist, dass ein Antidot (Vitamin K) zur Verfügung steht und die Tagestherapie-Kosten mit 0,20 € sehr gering sind. Starke UAW und IA sowie die Verpflichtung zu einem Monitoring aufgrund individueller Dosierung wiegen schwer. Auch die schlechte Steuerbarkeit aufgrund komplizierter Pharmakokinetik, die enge therapeutische Breite und vor allem die lange Halbwertszeit von Phenprocoumon bereiten im Therapiealltag Probleme.

Die neuen oralen Antikoagulantien erfüllen die Anforderungen teilweise (vgl. Tabelle 1.2-6).

Tabelle 1.2-6 VKA vs. NOAC, modifiziert nach Osterspey und Krome (137)

Parameter	VKA	NOAC
Prävention Schlaganfall/Embolie/Tod	gut	nicht unterlegen, z.T. besser
Indikationsspektrum	umfangreich	z.T. noch begrenzt
Blutungsrisiko lt. Studienlage	kontrollierbar	nicht unterlegen, bei intrakraniellen Blutungen überlegen
Dosierung	variabel	Standarddosis
Halbwertszeiten: Onset/Offset	länger: langsam	kürzer: schnell(er)
Therapeutische Breite	kleiner	größer
„Bridging“	i.d.R. notwendig	i.d.R. nicht notwendig
Kurzfristiges Monitoring	notwendig	nicht notwendig
Interaktionen mit Wirkstoffen	zahlreich	geringer
Interaktionen mit Nahrungsmitteln	bedeutsam	nicht bedeutsam
Spezifisches Antidot	ja (Vitamin K)	nein
Anwendungserfahrung bzw. Langzeitdaten	umfangreich	noch begrenzt, fehlend
Kosten	+	++++

Vor dem Hintergrund der Einführung der NOAC erscheint eine Analyse der aktuellen VKA-Therapie besonders relevant, da die Therapie-Situation mit VKA nur dann korrekt bewertet werden kann, wenn diese ausreichend erforscht und bekannt ist. Hierzu leistet die vorliegende Arbeit einen Beitrag.

1.2.2 Besondere Anforderungen an die Versorgung bei ambulanter Behandlung

„The vast majority of health care is delivered in ambulatory settings, yet we are only just beginning to understand the safety risks that exist outside of hospital walls.“ stellten Gandhi und Lee fest (138). Auch in der Versorgungsforschung von VKA-Patienten sind im ambulanten Sektor noch viele Fragen offen. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf dem Austausch von Informationen. Der Informationsfluss vom Patienten zum Arzt ist bedeutend. So sind z.B. genaue Angaben des Patienten zu aufgetretenen UAW nötig. Hierfür ist sowohl eine gute Arzt-Patient-Kommunikation als auch eine vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patient unverzichtbar. Diese können sich auch positiv auf die Compliance auswirken. Besonders problematisch im ambulanten Bereich ist die zeitverzögerte Mitteilung durch den Patienten. So kann in der Retrospektive häufig kaum beurteilt werden, ob eine Blutung z.B. durch eine Arzneimittel-Interaktion hervorgerufen wurde. Prinzipiell ist bei VKA-Patienten eine korrekte, aktuelle und umfassende Dokumentation in der Patientenakte unverzichtbar.

Außerdem ist der Informationsfluss an Schnittstellen von großer Relevanz für eine erfolgreiche Therapie. Beispielsweise stellt der Übergang vom stationären in den ambulanten Sektor

die Beteiligten vor große Herausforderungen. Roy et al. fanden heraus, dass bei 41% der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten Untersuchungsbefunde ausstehen und oft keiner der beteiligten Ärzte über deren Ergebnisse informiert wird (139). Das Studienprojekt „Entlassungsmanagement“ in Rheinland-Pfalz stellte fest, dass die pharmazeutisch begleitete Mitgabe der Entlassungsmedikation nicht nur erforderlich, sondern auch von großem Nutzen für den Patienten ist (140). Idealerweise wird hierbei eine Überbrückung der Medikation bis zum übernächsten Werktag gefordert. Auch zur Vermeidung unnötiger Krankenhausaufenthalte ist der Informationsaustausch unverzichtbar (138). Weitere Schnittstellen ergeben sich im Falle von Überweisungen zwischen Haus- und Facharzt. VKA-Patienten werden häufig parallel von Kardiologen betreut. Laut Gandhi und Lee nehmen unterschiedliche Leistungserbringer selten Kontakt zueinander auf und gründen ihre Entscheidungen zudem auf unterschiedlichen Patientenakten (138). Fachärzte beurteilten ihre Information bezüglich medizinischer Vorgeschichte und Medikation als kritisch (61% bzw. 48%) (141). Im Sinne einer „seamless care“ muss also idealerweise eine direkte Übergabe des Patienten an den niedergelassenen Arzt bzw. Facharzt erfolgen und auf eine optimale Kommunikation geachtet werden. Auch zwischen stationärem und ambulantem Sektor fördert Schnittstellenbetreuung die Arzneimittelsicherheit (142). Im Ausland etablieren sich hierbei bereits Entlassbriefe des Krankenhausapothekers an den Hausarzt und den Offizinapotheker (143).

Herausforderungen an die ambulante Versorgung der VKA-Patienten stellt außerdem die Polypharmazie. Hierzu zählen Verordnungen durch unterschiedliche Ärzte, aber auch die Selbstmedikation. Abhilfe schaffen kann neben der Aufklärung der Patienten ein „Sicherheits-Check“ bei der Wiederholungsverordnung der VKA. Vor allem im Rahmen der Selbstmedikation, aber nicht nur dort, leistet der Apotheker als „Lotse“ (108) eine umfassende Beratung. Diese kann u.a. dazu dienen, potentiell inadäquate Medikation abzuwenden und dadurch die Patientensicherheit zu verbessern (144). VKA-Patienten im ambulanten Sektor sind oft nur unzureichend über den Sinn ihrer Therapie informiert. Hier können Patientenschulungen zu einer erhöhten Compliance beitragen.

Häufiger Grund für einen Arztbesuch im Rahmen einer VKA-Therapie ist das INR-Monitoring. Claes et al. zeigten in der „Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy“, dass Allgemeinmediziner für das Management der VKA-Therapie gezielt geschult werden sollten (145). Nach Ansicht der Autoren könnte z.B. eine Computer-gestützte Variante des CoaguChek[®] bessere Ergebnisse in der INR-Einstellung erzielen. Diese eignet sich als Kosten-effektives Modell für das Management der VKA-Therapie im ambulanten Sektor (146). Durch das „Point-of-care-Monitoring“ kann außerdem die dort häufig schlechte Compliance verbessert werden. Für geeignete und trainierte Patienten ist INR-Selbstmanagement sicher und effektiv in der Langzeit-VKA-Therapie (147). Die „Last“ der häufigen Arztbesuche kann dadurch vermindert werden, so dass eine Steigerung der Patientenzufriedenheit bzw. Lebensqualität möglich ist (147, 148).

Prinzipiell sollten Qualitätsmanagement und auch Patientensicherheit mehr berücksichtigt werden. Diese ist im stationären Sektor besser umgesetzt (138). Laut den Empfehlungen des „British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency“ muss für den sicheren Umgang mit VKA im ambulanten Sektor ein regelmäßiges Monitoring der Sicherheitsindikatoren erfolgen (z.B. TTR, Anzahl von Blutungen) (90).

2 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE

Da die VKA-Therapie insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Thrombosen bzw. Embolien indiziert ist, gewinnt sie mit zunehmend alternder Bevölkerung immer mehr an Bedeutung. Die Therapie bedarf einer intensiven Kontrolle, um wirksam und sicher zu sein. Möglichkeiten, die Qualität der medizinischen und pharmazeutischen Betreuung zu evaluieren, bietet die interdisziplinäre Versorgungsforschung. Zur Qualität der VKA-Therapie im ambulanten Sektor wurden in Deutschland bisher nur wenige Studien durchgeführt.

Die vorliegende Studie sollte einen Beitrag zur Versorgungsforschung bei VKA-Patienten leisten. Ziel der Studie war es, die Ist-Situation der Versorgung von Patienten die mit Phenprocoumon therapiert werden, hinsichtlich der „effectiveness“ zu untersuchen. Dies war gerade vor dem Hintergrund der bevorstehenden Einführung der NOAC von besonderem Interesse.

Die Versorgungssituation sollte mit Hilfe messbarer Indikatoren analysiert werden. Entsprechend dem „Throughput-Modell“ sollten „Input“, „Throughput“, „Output“ und „Outcome“ systematisch untersucht werden. Die Ergebnisse sollen zur Optimierung der Qualität der VKA-Therapie und der Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen.

Die Studie sollte als deskriptive, nicht-interventionelle Untersuchung zur Routineversorgung in 5 niedergelassenen Arztpraxen in Rheinland-Pfalz vorgenommen werden. Sie sollte retrospektiv über 3 Jahre durchgeführt werden.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs und seiner Input-Faktoren sollten zunächst Demografie, Indikation zur VKA-Therapie, Comorbiditäten, Leberfunktion, Comedikation, Selbstmedikation und die mittlere Wochendosis an Phenprocoumon bestimmt werden.

Bei VKA-Patienten erfolgt die Überwachung und Steuerung der Therapie über den INR-Wert (International normalized ratio). Als Indikatoren der Inanspruchnahme („Input“) sollten daher die Anzahl an INR-Messungen und die Anzahl an Arztbesuchen (inkl. erfolgter Maßnahmen), die durch die Phenprocoumon-Therapie bedingt waren, untersucht werden.

Mitbestimmend für das klinische Outcome der Phenprocoumon-Therapie ist die Einhaltung des INR-Zielspiegelbereiches (ZSB). Ziel dieser Arbeit war es daher, das INR-Monitoring als konkrete Versorgungsleistung („Output“) im Versorgungsalltag zu evaluieren. Die Einhaltung des INR-ZSB („Outcome“) sollte nach der Rosendaal-Methode (Tage im therapeutischen INR-ZSB, TTR (%)) und nach der Traditionellen Methode (Häufigkeit von INR-Werten im therapeutischen INR-ZSB (%)) betrachtet werden. Dabei sollte neben dem gesamten Beobachtungszeitraum von 3 Jahren die Zeit der stabilen INR-Einstellung getrennt ausgewertet werden (definiert als mindestens 4-wöchige Therapie und mindestens 3 INR-Werte in Folge im ZSB). Als Zielbereiche sollten der patientenindividuelle ZSB und der erweiterte ZSB (EZSB \pm 0,2) dienen. Die Häufigkeit (%) von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB und TTR sollte verglichen werden.

Resultierend aus dem INR-Monitoring sollten folgende „Outcome“-Parameter berechnet werden:

- Schwankung der INR-Werte
- INR-Werte außerhalb des ZSB bzw. EZSB („Under-“; „Over-INR“)
- Einflussfaktoren für INR-Shifts außerhalb des ZSB
- Messintervalle zwischen den INR-Messungen
- Zeit bis zum Erreichen des ZSB

Weitergehend sollte auf Zusammenhänge zwischen gemessenen INR-Werten und ausgewählten Einflussfaktoren geprüft werden:

- Zusammenhang zwischen TTR bzw. INR (%) und der Einnahme von Comedikation mit hohem Interaktionspotential
- Korrelation zwischen TTR und der Anzahl von INR-Messungen bzw. Arztbesuchen
- Korrelation zwischen der Anzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), wie Blutungen bzw. thromboembolische Ereignisse, und TTR

Als klinische „Outcome“-Parameter sollten Art und Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen (UAW) ermittelt werden. Um einen kausalen Zusammenhang mit potentiell inadäquater Antikoagulationstherapie zu detektieren, sollte der INR-Wert im 3-Tage-Zeitintervall bzw. im erweiterten Zeitintervall (nächste INR-Messung nach Ereigniszeitpunkt) zugrunde gelegt werden. Außerdem sollte geprüft werden, ob und welche Phenprocoumon-bedingten UAW einen Krankenhausaufenthalt auslösten.

Zur „Outcome“-Bewertung von Interaktionen von Phenprocoumon mit Comedikation bzw. Selbstmedikation sollten Ereignisse und INR-Shifts aufgenommen und der kausale Zusammenhang mit der VKA-Therapie geprüft werden. Auch sollte der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Wirkstoffen mit hohem Interaktionspotential und der Anzahl an INR-Messungen ausgewertet werden.

Den relevantesten Outcome-Parameter stellt aus der Patientenperspektive die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) dar. Diese sollte mittels SF-36-Fragebogen retrospektiv-prospektiv ermittelt werden. Sie sollte mit der Normalbevölkerung verglichen und auf einen Zusammenhang mit der Anzahl von Comorbiditäten geprüft werden.

Im Endergebnis sollte die Studie einen Gesamtüberblick über die Qualität sowie klinische und humanistische Ergebnisse bei Patienten mit Phenprocoumon-Therapie im aktuellen deutschen Gesundheitssystem erbringen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienprotokoll

3.1.1 Studiendesign

Die Studie stellt eine nicht-interventionelle Anwendungsbeobachtung dar. Für die Aufnahme der Patientendaten wurde ein retrospektives Design gewählt, die Erfassung der Lebensqualität wurde retrospektiv-prospektiv durchgeführt. Die Auswertung der Daten der Kohorte erfolgte explorativ deskriptiv.

Nach Vorlage des Ethikantrages bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erhielt die Studie am 18.11.2010 ein positives Votum. Die Vorschriften des Arzneimittel- und des Datenschutzgesetzes sowie die ICH-GCP-Guidelines und die Deklaration von Helsinki wurden eingehalten.

Die Patientendaten wurden aus fünf niedergelassenen Arztpraxen in Rheinland-Pfalz generiert und zur Speicherung und Auswertung anonymisiert. Alle Studienunterlagen werden über einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren aufbewahrt.

3.1.2 Rekrutierung von Studienzentren und Patienten

Zur Rekrutierung der Studienzentren wurden von Juli bis September 2010 und im Juli 2011 25 niedergelassene Arztpraxen in Rheinland-Pfalz kontaktiert. Deren Adressen wurden mit Hilfe der Fachliteratur (149) und den örtlichen Telefon-/Branchenbüchern ermittelt.

Die Praxen wurden zunächst telefonisch bzw. persönlich kontaktiert. Die weitere Kontaktaufnahme geschah abhängig vom jeweiligen Arzt entweder persönlich, telefonisch, per Email, Telefax oder Post. Die Ärzte erhielten ein persönliches Anschreiben, den Studienplan sowie die Fragebögen zur Selbstmedikation und zur Lebensqualität, um über die Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Die teilnehmenden Ärzte bestätigten ihre Teilnahme durch Unterschriften der Einwilligungserklärung.

Im Anschluss wurden aus den Patientenkarteen der teilnehmenden Praxen Patienten ermittelt, die die Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 3.1.1.2) erfüllten. Die Auswahl der potentiellen Studienpatienten aus der resultierenden Liste erfolgte gemäß der vorher per Zufallsprinzip festgelegten Patientennummern (z.B. Patientenummer 3, 6, 7 etc.). Diese Patienten wurden in einem Einzelgespräch über die Inhalte der Studie aufgeklärt und erhielten die schriftliche Patienteninformation (Anlage I). Neben der Vorstellung der Fragebögen wurden die Patienten u.a. darauf hingewiesen, dass sie jederzeit Fragen stellen und die Teilnahme an der Studie beenden können, ohne dass ihnen dadurch Nachteile entstehen. Die Gespräche sollten möglichst standardisiert ablaufen. Mit Unterschreiben der Einwilligungserklärung gaben die Patienten ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie (Anlage II). Die Rekrutierung der Kohorte erfolgte von Dezember 2010 bis Juni 2011 und von August-September 2011.

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Tabelle 3.1-1 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 3.1-1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Phenprocoumon-Patient mit laufender Therapie kein Behandlungsende vorgesehen	Phenprocoumon-Patient mit abgebrochener Therapie oder verstorbener Patient
Betreuung beim niedergelassenen Arzt	Betreuung durch Spezial-Kliniken o.ä.
Datenmaterial über mindestens 36 Monate verfügbar	Datenmaterial über mindestens 36 Monate nicht verfügbar
Jedes Alter und Geschlecht	Schwangerschaft und Stillzeit als Kontraindikationen von Phenprocoumon
INR-Messung durch den behandelnden Arzt	INR-Messung durch den Patienten (sog. „Selbstmesser“)

3.1.4 Erfassung von Patientendaten

Nach erfolgter Einwilligung der Studienteilnehmer wurden epidemiologische und klinische Daten aus den Patientenakten schriftlich erfasst. Zur Anamnese dienten hierzu je nach Arztpraxis Original-Dokumente wie Arztbriefe und Krankenhaus-Berichte, handschriftliche Karteikarten, archivierte Ausdrücke aus elektronischen Patientenakten bzw. Laborprogrammen als auch die Nutzung dieser Programme selbst (z.B. Doc-Concept® 11.2). Die Sammlung der Daten folgte einem strukturierten Erhebungsplan. Pro Patient wurde ein Zeitraum von drei aufeinander folgenden Jahren betrachtet (entsprechend 150 Patientenjahren). Die Beobachtung erfolgte im Zeitfenster von Januar 2008 bis September 2011.

Folgende Patientendaten wurden den Akten entnommen:

- Geburtsdatum, Geschlecht
- Indikation zur Phenprocoumon-Therapie
- Comorbiditäten
- Leberfunktion (Transaminasen AST, ALT)
- Dauer- und Akutmedikation mit Änderungen, Dosierungen, Normgrößen der Verpackung

- Verlauf der Therapie inklusive
 - Arztbesuche und dabei erfolgte Maßnahmen (z.B. INR-Messungen, Überweisungen, EKG-Messungen, Verordnungen)
 - INR-Werte inkl. Datum und Dosierungsschema
 - aufgetretene UAW
 - Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW
 - aufgetretene Interaktionen

Besonderheiten im Verlauf (z.B. akute Erkrankungen, eigenmächtiges Absetzen einer Medikation) wurden ebenfalls protokolliert.

Bei Unklarheiten oder Unstimmigkeiten in den Rohdaten wurde der behandelnde Arzt oder das Praxispersonal zu Rate gezogen. Die handschriftlich erfassten Daten wurden anonymisiert nach OpenOffice® Version 3.3 und Microsoft Office® 2010 übertragen.

Da ein Studienzentrum eine kardiologische Facharzt-Praxis war, konnten nicht alle gewünschten Parameter vor Ort eruiert werden. In diesen Fällen wurden mit Unterstützung des Patienten weitere Informationen vermittelt, um fehlende Daten zu komplettieren (z.B. zur Medikation, Leberwerten, Krankenhausaufenthalten). Diese stammten beispielsweise aus der jeweiligen Hausarztpraxis.

3.1.5 Fragebögen: Selbstmedikation und SF-36 zur Lebensqualität

In einem persönlichen Gespräch mit dem Studienteilnehmer wurde die Selbstmedikation mittels eigens erstelltem Fragebogen aufgenommen (Abbildung 3.1-1 und Abbildung 3.1-2). Hierfür waren vor Studienbeginn sieben Wirkstoffe definiert worden, die in der Praxis häufig zu Interaktionen mit Phenprocoumon führen:

- Acetylsalicylsäure
- Ibuprofen
- Indikationsgruppe Abführmittel
- Johanniskraut-haltige Präparate
- Ginkgo-haltige Präparate
- Vitamin-K-haltige Präparate
- Kürbiskernsamen

Auch andere eingesetzte Selbstmedikation wurde abgefragt. Es wurde unterschieden zwischen einer kurzfristigen Einnahme von maximal drei Tagen und einer regelmäßigen Einnahmedauer von über vier Wochen.

Liebe Patientin, lieber Patient!

Dieser Fragebogen zur „Selbstmedikation“ erfasst die Medikamente, die Sie ohne Rezept in der Apotheke erhalten. So kann beurteilt werden, ob diese freiverkäuflichen Arzneimittel Ihre Marcumar®-Therapie beeinflussen. Bitte kreuzen Sie bei jeder der folgenden acht Fragen die Antwort an, die auf Sie zutrifft.

Die Bezeichnung „kurzzeitige Einnahme“ meint hierbei eine Einnahme mit einer Dauer von maximal drei Tagen.

Eine „ständige Einnahme“ hingegen beschreibt Medikamente, die Sie jeden Tag regelmäßig einnehmen, also länger als 4 Wochen.

Haben Sie ein Medikament zu mehreren Zeitpunkten genommen, so notieren Sie bitte auch dies (z.B. Dezember 2009 und September 2010).

Ich habe in den vergangenen letzten 3 Jahren während meiner Marcumar®-Therapie folgende Medikamente eingenommen:

1. Acetylsalicylsäure (ASS)

(z.B. Aspirin®, Aspirin complex®, HerzASS®, Thomapyrin®)

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr) bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

2. Ibuprofen

(z.B. Dolormin®, Ibu 400 akut beta bzw. ratiopharm®)

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr) bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

3. Abführmittel

(z.B. Bekunis®, MidroTee®, Agiolax®, Dulcolax®, Laxoberal®, Bifiteral®, Lactulose ratiopharm®, Movicol®, Microklist®)

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr) bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

Abbildung 3.1-1 Fragebogen zur Selbstmedikation, Abbildung 1 von 2

4. Johanniskraut-Präparate(z.B. Felis[®], Laif[®], Remifemin[®] plus)

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr)
 - bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

5. Ginkgo-Präparate(z.B. Tebonin[®], Rökan[®], Gingium[®])

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr)
 - bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

6. Vitamin-K-haltige Vitamin-Präparate(z.B. Eunova[®] Multivitamin, Vitamin D Osteo Sandoz[®] Complex)

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr)
 - bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

7. Kürbiskernsamen(z.B. Granu Fink[®]prosta, Granu Fink[®]femina, Prostafink[®])

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr)
 - bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

8. Andere Medikamente ohne Rezept, die bisher nicht genannt wurden

- Nein
- Ja, und zwar ...
 - kurzzeitig, ungefähr am _____ (z.B. Monat und Jahr) oder
 - ständig, seit ungefähr _____ (z.B. Monat und Jahr)
 - bzw. von _____ bis _____ (z.B. Monat und Jahr)

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Abbildung 3.1-2 Fragebogen zur Selbstmedikation, Abbildung 2 von 2

Im Falle von Unklarheiten bezüglich der Patientendaten konnten diese auch innerhalb des Patientengesprächs geklärt werden (z.B. zu Krankenhausaufenthalten oder zum Auftreten von UAW). Außerdem wurden INR-Werte und Phenprocoumon-Dosierungen mit Hilfe der Patientenpässe komplettiert.

Diese Gespräche dienten weiter der Erfassung der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da in dieser Studie der Alltag des Patienten im Vordergrund stehen sollte, wurde der in Amerika entwickelte SF-36-Health-Survey als Instrument ausgewählt. Der Fragebogen steht ins Deutsche übersetzt zur Verfügung, ist psychometrisch geprüft und normiert (150, 151). In Selbsteinschätzung beantwortet der Patient 36 Fragen zu seiner subjektiven Gesundheit. Das Antwortschema zum Ankreuzen wechselt zwischen ja/nein oder der Angabe von maximal sechs Stufen (z.B. „immer“ bis „nie“, „trifft ganz zu“, „weiß nicht“ usw.).

Die Fragen werden acht Subskalen zugeordnet:

- Körperliche Funktionsfähigkeit: Diese Dimension veranschaulicht die Einschränkung alltäglicher Tätigkeiten durch den Gesundheitszustand. Hierzu zählen z.B. anstrengende und mittelschwere Tätigkeiten wie Heben, Treppensteigen oder Laufen.
- Körperliche Rollenfunktion: Diese Skala erfasst Schwierigkeiten bei alltäglichen Tätigkeiten durch die körperliche Gesundheit, beispielsweise nicht so lange arbeiten können wie üblich.
- Körperliche Schmerzen: Hier wird das Ausmaß körperlicher Schmerzen und deren Einfluss auf Beruf und Hausarbeiten ermittelt.
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Der Patient schätzt seinen aktuellen und künftigen Gesundheitszustand ab.
- Vitalität: Diese Dimension beschreibt die Gefühlslage der Patienten, wie z.B. müde, erschöpft oder voller Energie.
- Soziale Funktionsfähigkeit: Die Auswirkungen von körperlicher Gesundheit oder seelischen Leiden auf die Häufigkeit und Stärke sozialer Kontakte wird gemessen.
- Emotionale Rollenfunktion: Hierbei wird der Einfluss seelischer Probleme auf Ausmaß und Sorgfalt bei der Ausübung allgemeiner und beruflicher Aufgaben erfasst.
- Psychisches Wohlbefinden: Diese Dimension dient der Beschreibung der psychischen Verfassung des Patienten und erfragt z.B. Nervosität oder Gelassenheit.

Diese acht Dimensionen münden in die beiden Summenskalen „Körperliche Gesundheit“ und „Psychische Gesundheit“. Zusätzlich wurde die „Veränderung der Gesundheit“ im Vergleich zum letzten Jahr festgestellt.

Die Beantwortung des Fragebogens erfordert pro Patient etwa 10 Minuten. Gerade bei älteren Patienten kann eine Betreuung während des Ausfüllens angezeigt sein, hier bietet sich der Einsatz des SF-36 in Interview-Form an. Interview und Selbstbericht unterscheiden sich systematisch nicht voneinander und können in gleicher Weise ausgewertet werden (150).

Nach der Erhebung der Daten wurden die Fragebögen gemäß der Anleitung zum SF-36 statistisch ausgewertet und interpretiert (150). Hierzu wurden die Antworten der Patienten in SPSS® eingegeben und mit einer nach den Vorgaben programmierten Syntax analysiert. Den Antworten wurden jeweils Werte zugeteilt, deren Summe die Skalenwerte für jede der

acht Dimensionen ergab. Festgelegt war, dass ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht. In der Auswertung wurde berücksichtigt, dass einige Items entgegengesetzt gescored waren, so dass ein höherer Wert eine schlechtere Gesundheit wiederspiegelt. Diese mussten vor der Berechnung umgepolt werden. Nach weiteren Schritten zur Umkodierung wurde für jede Skala ein Rohwert berechnet und dieser in eine 0- bis 100-Skala transformiert. Es resultieren die körperliche und die psychische Summenskala.

Die Gesundheitsveränderung bildete ein eigenes Item, bei welchem ein niedriger Wert einen höheren Gesundheitszustand angab.

Dank der Normierung in Deutschland im Jahre 1994 waren Vergleiche mit der deutschen Normpopulation möglich. Diese konnten für die Gesamtbevölkerung, für Altersgruppen von 51-60, 61-70 bzw. über 70 Jahren, für Hypertoniker bzw. Menschen mit aktuellen oder chronischen Erkrankungen durchgeführt werden.

Außerdem wurde der Einfluss von Comorbiditäten auf die Lebensqualität geprüft.

3.2 Auswertungen zum Patientenkollektiv

Demografie und Epidemiologie

Die Aufnahme von Alter und Geschlecht diente der demographischen Einordnung.

Dem vorliegenden Kollektiv angepasst wurden die Häufigkeiten für die Indikationen Vorhofflimmern, Thrombose, Embolie und andere Indikationen aufgenommen. War VHF der Grund für die Therapie, so wurde auf das Vorliegen weiterer Indikationen geprüft. In den Fällen, in denen nicht nachvollzogen werden konnte, ob ein vorausgegangener Schlaganfall durch Blutungen oder thromboembolischen Verschluss ausgelöst worden war, wurde die Indikation „andere Gründe“ ausgewählt.

Zur besseren Übersicht wurden Comorbiditäten in folgende relevanten Gruppen eingeteilt:

- Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Diabetes
- Herzinsuffizienz
- Herzklappeninsuffizienz
- Hyperthyreoiditis
- Maligne Erkrankungen
- Sonstige Erkrankungen

Klinische Parameter

Zur Bewertung der Leberfunktion wurden die Transaminasenwerte AST und ALT herangezogen. Per Definition galten die Werte als „normal“ wenn sie das Zweifache der Norm (Tabelle 3.2-1) nicht überstiegen. Außerdem wurde die Anzahl der Messungen der Transaminasen ermittelt.

Tabelle 3.2-1 Normwerte der Leberfunktion

	AST	ALT
Männer	5-35 U/l	< 50 U/l
Frauen	5-31 U/l	< 35 U/l

Ermittlung der mittleren Phenprocoumon-Wochendosis

Die mittlere Wochendosis wurde in Anzahl der Tabletten à 3 mg Phenprocoumon angegeben. Die Berechnung erfolgte mit folgender Formel:

$$\text{Mittlere Wochendosis} = \frac{\text{Zahl der bis zum nächsten Kontrolltermin verordneten Tabletten}}{\text{Zahl der Tage bis zum nächsten Kontrolltermin}} \cdot 7$$

Abbildung 3.2-1 Formel zur Ermittlung der mittleren Wochendosis (1)

Zur Berechnung mussten nach Erreichen der stabilen Phase mindestens drei Kontrolltermine vorliegen. Es wurden Minima und Maxima bestimmt und die Ergebnisse nach Geschlecht analysiert.

Definition und Erfassung von Comedikation und Selbstmedikation

Die Wirkstoffe der Dauer- und Bedarfsmedikation wurden den Patientenakten entnommen und soweit möglich mit Dosierung und verordneter Normgrößen erfasst. Für zuvor festgelegte Wirkstoffe mit Interaktionspotential mit Phenprocoumon, wurden die Einnahmehäufigkeiten ermittelt. Zu diesen Wirkstoffen zählten:

- Acetylsalicylsäure
- Amiodaron
- Fibrate
- L-Thyroxin
- Omeprazol

Die Einnahme von weiteren gerinnungsbeeinflussenden Wirkstoffen (Plättchenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure und Clopidogrel) sowie von Psychopharmaka wurde gesondert ausgewertet (vgl. Tabelle 3.3.2). Für diese wurden hierzu die Einnahmehäufigkeiten im Gesamtkollektiv berechnet bzw. nach Geschlecht aufgeschlüsselt.

Des Weiteren wurde die gesamte Comedikation der Patienten (Polypharmazie) aufgenommen, sowohl für jeden einzelnen Patienten als auch für das Kollektiv. Hierbei galten Insuline und Heparine pauschal als solche, damit keine Mehrfachnennungen entstanden. Auch Esomeprazol und Omeprazol sowie NAC und ACC wurden nicht differenziert.

Zur Aufnahme von Wirkstoffen aus dem Bereich Selbstmedikation diente der angegebene Fragebogen. Auch in den Patientenakten fanden sich hierzu einzelne Vermerke. Die Auswertung erfolgte nach den o.g. Kriterien.

Die Gesamtsumme der im Beobachtungszeitraum pro Patient eingenommenen Wirkstoffe wurde berechnet. Zur Bestimmung der Wirkstoffe, die sowohl ärztlich verordnet als auch in Selbstmedikation eingenommen wurden, wurden die Ergebnisse beider Medikationsbereiche zusammengeführt und binäre Variablen (Einnahmesummen) generiert. Für jeden Wirkstoff aus Co- bzw. Selbstmedikation wurden die Einnahmehäufigkeiten (absolut und relativ) im Kollektiv bestimmt.

3.3 Auswertungen zur Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen

Anzahl von INR-Messungen und Wochenrhythmus

Die Anzahl von INR-Messungen konnte aus den Patientenakten und den Marcumar[®]-Ausweisen generiert werden (vgl. Tabelle 3.8-2). Die Erfassung erfolgte mit Datum, INR-Wert und Wochendosierung. Es wurde geprüft, ob der empfohlene 3-Wochen-Rhythmus (152) eingehalten wurde. Hierzu mussten im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren à 52 Wochen durchschnittlich 52 INR-Messungen pro Patient erfolgen (gerundet von 52,3 Messungen aufgrund des Schaltjahres 2009 mit 53 Wochen).

Anzahl von Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie

Die Häufigkeit der Besuche beim behandelnden Arzt wurde im Verlauf der Beobachtungszeit ermittelt. Die Anzahl der durch die Phenprocoumon-Therapie assoziierten Arztbesuche eines Patienten wurde in die Datenerfassungsbögen eingetragen. Hierzu zählten Besuche z.B. aufgrund UAW (z.B. Hämatome), OP-Vorbereitungen, Ernährungsberatung, Bestimmung von Transaminasen als Kontrollparameter des Metabolismus oder wegen kardiologischer Untersuchungen. Außerdem wurde die Anzahl der Arztbesuche mit dem Lebensalter korreliert bzw. der Zusammenhang mit dem Geschlecht geprüft (vgl. Tabelle 3.8-1 bzw. Tabelle 3.8-3).

Subanalyse der Maßnahmen bei Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie

Für eine Subanalyse der Arztbesuche wurden spezifizierte Maßnahmen erfasst:

- Verordnungen von Phenprocoumon
- Überweisungen zu Fachärzten
- EKG-Messungen
- INR-Messungen

Die spezifizierten Maßnahmen anlässlich eines zeitgleichen Arztbesuches wurden einzeln gezählt.

3.4 Outcome der Phenprocoumon-Therapie —

INR-Monitoring

INR-Monitoring mit Anzahl von INR-Werten und Zielbereichen

Zur Output-/Outcome-Forschung im Bereich Qualitätsforschung zählt bei Patienten mit Phenprocoumon-Therapie die Bewertung des INR-Monitorings. Das Ausmaß des Einhaltens des therapeutischen INR-Zielbereichs ist ein Qualitätsindikator für die Behandlung.

Unter dem sog. therapeutischen Bereich (Zielspiegelbereich) wird der vom behandelnden Arzt festgelegte INR-Zielbereich verstanden. Dieser kann von Patient zu Patient variieren und orientiert sich an der Therapie-Indikation. Ein INR-ZSB von 2,0-3,0 ist relativ häufig und wird z.B. nach Thrombose, Lungenembolie, Aortenklappenersatz oder bei bestehendem Vorhofflimmern angestrebt. Der Ersatz einer Mitralklappe erfordert einen ZSB von 2,5-3,5.

Neben diesem patientenindividuellen Zielbereich existiert der sog. erweiterte Zielbereich, $ZSB \pm 0,2$. Beim vorliegenden Patientenkollektiv wurde eine Übersicht über die Verteilung der Zielbereiche ermittelt.

Um die INR-Daten von neu eingestellten und bereits länger therapierten (eingestellten) Patienten miteinander vergleichen zu können, wurde wie folgt vorgegangen (31):

- Die Auswertung startete, sobald der Patient „stabil“ eingestellt war.
- Die „stabile“ Einstellung wurde definiert als das Vorliegen von drei aufeinander folgenden INR-Werten im Zielspiegelbereich und von einer mindestens vierwöchigen Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten.
- Tage, an welchen der Patient „gebridgt“ wurde (Therapie mit Heparin ohne Einnahme von Phenprocoumon), wurden von der Auswertung ausgeschlossen.
- Tage, an welchen der Patient stationär im Krankenhaus behandelt und die Phenprocoumon-Therapie von diesem Aufenthalt beeinflusst wurde, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Sofern nicht anders angegeben, erfolgte die Auswertung nach „stabiler“ INR-Einstellung. Wurden Daten des gesamten Beobachtungszeitraumes verwendet, so wurde dies angegeben. Die Datenerfassung erfolgte in OpenOffice® Version 3.3 und Microsoft Office Excel® 2010. Zur Auswertung dienten Microsoft Office Excel® 2010 und SPSS® Version 20.

Die Einhaltung des INR-Zielspiegelbereiches wurde nach folgenden Methoden bestimmt:

Traditionelle Methode: Prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich

Die Traditionelle Methode bestimmt den Prozentsatz der im Zielbereich liegenden INR-Messungen bezogen auf die Gesamtanzahl der INR-Messungen (Arztbesuche):

$$\text{INR (\% im ZSB)} = \frac{\text{Anzahl INR-Werte im Zielbereich}}{\text{Gesamtanzahl INR-Messungen}} * 100$$

Abbildung 3.4-1 Formel zur Traditionellen Methode zur Ermittlung der prozentualen Häufigkeit von INR-Werten im Zielbereich

Die Berechnung erfolgte für jeden Patienten und das Gesamtkollektiv für den jeweiligen ZSB und den erweiterten ZSB. Zusätzlich wurde für alle Messungen der Gesamtprozentsatz der im ZSB liegenden Werte bestimmt.

Rosendaal-Methode: Time in Therapeutic Range (TTR)

Die Rosendaal-Methode ermittelt die relative Häufigkeit an Therapie-Tagen, an denen der INR-Wert des Patienten im Zielbereich liegt (153). Zielparameter ist die sog. Time in Therapeutic Range (TTR (%)). Grundlage für ihre Berechnung ist die Annahme, dass sich der INR-Wert von der ersten zur zweiten Messung linear ändert.

Die Ermittlung der TTR erfolgte in mehreren Schritten unter Anwendung zuvor festgelegter Formeln. Sie wurde für jeden einzelnen Patienten und für das Gesamtkollektiv bestimmt.

Die folgende Tabelle 3.4-1 stellt die Berechnung dar. Jede Zeile entspricht einer INR-Messung, der Zielbereich liegt hier exemplarisch bei 2,0-3,0.

Tabelle 3.4-1 Anwendung der Rosendaal-Methode zur Ermittlung der TTR

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Datum	INR	INR therap.	Abstand in Tagen	INR-Differenz	Betrag der Differenz	Anteil Differenz im ZSB	Anteil (%)	Tage im ZSB
2	9.9.10	2,3							
3	30.9.10	3,8	3,0	21	1,5	1,5	0,7	47	10
4	7.10.10	2,7	2,7	7	-1,1	1,1	0,3	27	2
5	27.10.10	1,9	2,0	20	-0,8	0,8	0,7	88	18

Die Werte für Spalte A und B wurden eingegeben. Spalte C stellte eine Hilfsspalte dar, um den INR-Wert zu berechnen, der im Zielbereich liegt. Dafür wurde folgende Formel zu Grunde gelegt:

Formel 3.4-1 Formel zur Berechnung des therapeutischen INR-Wertes nach Eingabe des INR-Wertes in Spalte „B“

$C3=WENN(1,9<B3<3,1;B3;WENN(B3<2;2;WENN(3<B3;3;B3)))$

Nacheinander fanden folgenden Formeln Anwendung:

Formel 3.4-2 Berechnung des Tagesabstandes (Spalte „D“) aus den Daten der INR-Messungen in Spalte A

$D3=SUMME(A3-A2)$

Formel 3.4-3 Ermittlung der Differenz zwischen folgenden INR-Werten aus Spalte B

$E3=SUMME(B3-B2)$

Als weitere Hilfsspalte diente Spalte F. Hier wurde der Betrag von INR-Werten in Spalte E berechnet.

Formel 3.4-4 Ermittlung des Betrages der Differenz zwischen folgenden INR-Werten

$F3=WENN(E3<0;E3*(-1);E3)$

Formel 3.4-5 Berechnung der Menge des Differenzbetrages im ZSB

$G3=WENN(C3-C2<0;(C3-C2)*(1);C3-C2)$

Formel 3.4-6 Berechnung des prozentualen Anteils des Differenzbetrages im ZSB

$H3=100*G3/F3$

Bei der Anwendung der Formeln für die Spalten G und H gab Microsoft Excel® 2010 Fehlermeldungen aus, wenn beide C-Werte die gleiche Zahl darstellten. In diesen seltenen Fällen wurde händisch korrigiert (Beispiel: Bei zwei folgenden INR-Werten von 1,5 und 1,5 in Spalte B liegt eine Differenz von 0 vor, d.h. G=0 und H=0. Bei zwei folgenden INR-Werten von 2,7 und 2,7 in Spalte B liegt ebenfalls eine Differenz von 0 vor, d.h. G=0, aber H=100).

Formel 3.4-7 Ermittlung der Tage im ZSB

$$I3=H3*D3/100$$

Mit Hilfe der nachfolgenden Formel konnte eine mathematische Kontrolle erfolgen, da die Differenz aus Gesamttagen und Anzahl der Tage im ZSB die Tage außerhalb des ZSB ergeben musste:

Formel 3.4-8 Kontrollberechnung der Tage außerhalb des ZSB

$$J3=D3-I3$$

Schließlich konnte durch Bilden des Quotienten aus der Summe aller Tage im ZSB und der Summe aller Therapie-Tage und Multiplikation mit dem Faktor 100 die TTR nach Rosendaal (%) berechnet werden:

Formel 3.4-9 Ermittlung der TTR (%)

$$TTR(\%)=(\text{SUMME I gesamt}/\text{SUMME D gesamt})*100$$

Letztlich fand ein Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Methoden statt. Hierzu wurde die Differenz zwischen TTR (%) und der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im Zielbereich bestimmt.

Schwankungen der INR-Werte

Es wurde für jeden einzelnen Patienten berechnet, wie stark seine INR-Werte um seinen eigenen INR-Median schwankten. Neben dem Median erfolgte die Angabe von Minima und Maxima sowie der Perzentile. Die Ergebnisse wurden auf das Gesamtkollektiv bezogen. Die Verteilung wurde mit Spannweiten angegeben.

Zusammenhang zwischen TTR bzw. INR (%) und der Einnahme potentiell interagierender Comedikation

Ein möglicher Zusammenhang zwischen TTR oder der Häufigkeit von INR-Werten im ZSB und der Einnahme von Comedikation mit hohem Interaktionspotential (R_x und Selbstmedikation) wurde im gesamten Beobachtungszeitraum und in der stabilen INR-Einstellung statistisch geprüft (s. Tabelle 3.8-1).

Korrelation zwischen TTR (%) und Anzahl von INR-Messungen/Arztbesuchen bzw. Anzahl von UAW und TTR (%)

Die TTR wurde mit der Anzahl von INR-Messungen bzw. Arztbesuchen und der Anzahl von unerwünschten Wirkungen korreliert (statistische Methode s. Tabelle 3.8-3).

INR-Werte außerhalb des Zielbereichs

Die relativen Häufigkeiten von INR-Werten unterhalb bzw. oberhalb des Zielbereichs („Under-INR“ bzw. „Over-INR“) wurden auf Basis des EZSB ermittelt. Zusätzlich wurde die Anzahl von INR-Werten $\leq 1,5$ und > 4 berechnet.

Einflussfaktoren für INR-Shifts außerhalb des INR-Zielspiegelbereichs

Es wurde ermittelt, welche Faktoren INR-Shifts außerhalb des INR-ZSB auslösten. Diese wurden in drei Gruppen kategorisiert. Hierzu zählten Erkrankungen, Änderungen in der Medikation und andere Gründe. Bei Veränderungen in der Medikation wurden nur Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential betrachtet. Ausgehend von UAW oder INR-Shifts außerhalb des ZSB, die in Zusammenhang mit Medikationsänderungen standen, wurde der auslösende Wirkstoff registriert. Auch Impfungen wie z.B. Grippeimpfungen fanden Berücksichtigung. Unter sonstigen Gründen wurden z.B. Änderungen der Ernährungsgewohnheiten, Stress und Urlaube zusammengefasst. Die ermittelten INR-Werte außerhalb des ZSB wurden in Werte unterhalb und oberhalb des ZSB eingeteilt. Außerdem wurde ausgewertet, wie viele der ermittelten INR-Shifts durch die genannten eruierten Faktoren erklärbar waren und welcher Anteil jedem einzelnen Faktor dabei zukam.

Zusammenhang der Wochendosis und subtherapeutischer INR-Werte

Es ist bekannt, dass eine tägliche Einnahme von ≤ 6 mg Warfarin am Tag mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit subtherapeutischer Werte assoziiert ist (154). Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Studie geprüft. Gemäß Umrechnung in die äquivalente Phenprocoumon-Menge (155) entsprechen die 6 mg Warfarin einer Einnahme von $\leq 2,46$ mg Phenprocoumon pro Tag (entsprechend 5,74 Tabletten pro Woche bzw. einer Wochendosis von 17,22 mg). Bezogen auf ZSB und EZSB wurde der mediane „Under-INR“ für Patienten mit einer Wochendosis von $\leq 5,7$ bzw. $> 5,7$ Tabletten à 3 mg Phenprocoumon berechnet.

Messintervalle

Für jeden Patienten wurde der durchschnittliche Abstand zwischen zwei INR-Messungen in Tagen berechnet. Aus den Einzelergebnissen wurde auch der Median für das Gesamtkollektiv errechnet.

Zeit bis zum Erreichen des Zielspiegelbereichs nach Neu- oder Wiedereinstellung

Nach einem Bridging (Überbrückung mit NMH s.c.) oder nach einer Neueinstellung der Therapie mit Phenprocoumon wurde die Anzahl der Tage ermittelt, bis der Patient seinen Zielbereich erreicht hatte. Diese Informationen wurden den Marcumar[®]-Ausweisen bzw. der Patientenakte entnommen. Der erste Tag der VKA-Einnahme galt hierbei als Tag eins.

3.5 Outcome der Phenprocoumon-Therapie — UAW

Blutungen und thromboembolische Ereignisse nach Art und Häufigkeit

Dokumentierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Blutungen und thromboembolische Ereignisse wurden in ihrer Häufigkeit ermittelt. Blutungen wurden in schwere und leichte Blutungen unterschieden. Als schwer galten Blutungen, die einen Krankenhausaufenthalt und ggf. eine Transfusion oder schwerwiegende Schäden/Tod auslösten. Leichte Blutungen stellen alle weiteren Blutungen dar, die nicht als schwer zu klassifizieren waren.

UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel

Zur Feststellung, welche Blutungen bzw. thromboembolischen Ereignisse durch Phenprocoumon bedingt waren, wurden die UAW nach einem möglichen, sicheren oder unklaren kausalen Zusammenhang mit Phenprocoumon-Therapie eingeteilt. Die Bewertung erfolgte nach zwei Methoden:

Methode 1: 3-Tage-Zeitintervall:

Als Blutungen in einem „sicheren kausalen Zusammenhang“ mit der Phenprocoumon-Therapie wurden solche Blutungen klassifiziert, während welchen ein INR-Anstieg über den Zielbereich hinaus zu verzeichnen war. Es wurde nach dem individuellen und erweiterten INR-Zielbereich ausgewertet. War kein INR-Anstieg oder sogar ein Abfallen des INR-Wertes dokumentiert, so wurde die Blutung als „möglicherweise im kausalen Zusammenhang“ eingeordnet. Auch ärztliche Diagnosen in den Patientenakten wurden zur Bewertung hinzugezogen (z.B. „Epistaxis wegen Marcumar®“). Bei Thrombosen bzw. Embolien hingegen wurde ein Abfallen des INR-Wertes kontrolliert und wie beschrieben verfahren. War kein INR-Wert zum Zeitpunkt des Auftretens der UAW vorhanden (maximal 3 Tage Abstand) und außerdem keine Vermerke in den Akten festgehalten, so wurde der UAW ein „unklarer Zusammenhang“ mit der Phenprocoumon-Therapie zugeordnet.

Methode 2: Erweitertes Zeitintervall

Hierbei wurde nur in die Kategorien „sicherer kausaler“ und „möglicher kausaler Zusammenhang“ eingeteilt. UAW, die nach der ersten Methode nicht eingeordnet werden konnten, wurden in einem größeren zeitlichen Zusammenhang (bis zur nächsten INR-Messung) betrachtet und in eine der beiden Kategorien einsortiert.

Diese Auswertung wurde für den gesamten Beobachtungsbereich und für die stabile INR-Einstellungsphase vorgenommen.

Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW

Die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten, die durch Phenprocoumon-bedingte UAW hervorgerufen worden waren, wurde inklusive ärztlicher Diagnosen und Aufenthaltsdauer ermittelt. Hierzu wurden die Methoden des 3-Tage-Zeitintervalls und des erweiterten Zeitintervalls eingesetzt.

Andere UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel

Akute Erkrankungen der Haut traten im vorliegenden Kollektiv gehäuft auf. Da sie eine mögliche UAW der Phenprocoumon-Therapie darstellen, wurde deren Art und Häufigkeit zusätzlich aufgenommen. Diese Auswertung der Hauterkrankungen wurde anhand der Patientenakte vorgenommen. Sie bezog sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum, um den gesamten Therapie-Verlauf der Patienten und alle Studienteilnehmer berücksichtigen zu können.

3.6 Outcome der Phenprocoumon-Therapie —

Interaktionen durch Phenprocoumon-haltige

Arzneimittel

Interaktionen von Phenprocoumon mit anderen Wirkstoffen wurden in Häufigkeit und Art ermittelt und nach leicht bzw. schwer und möglich bzw. sicher bzw. unklar eingeteilt. Es wurde erfasst, welche Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential im Patientenkollektiv eingenommen wurden. Bei Therapie mit den vordefinierten Wirkstoffen ASS, Amiodaron, L-Thyroxin, Fibrate oder Omeprazol kann es zu einem Ansteigen des INR-Wertes kommen. Außerdem wurden Interaktionen mit anderer Comedikation betrachtet, die nach auftretenden Ereignissen bzw. INR-Shifts ausgewertet wurden. Die Untersuchung der Selbstmedikation erfolgte für die vordefinierten Wirkstoffe als auch für die sonstigen (Kapitel 3.1.5 bzw. 3.2). Zur Klassifizierung von Interaktionen mit sehr hohem und hohem Schweregrad wurden aktuelle Literaturangaben (30) verwendet. Falls Vitamin K gezielt vom Arzt im Rahmen des INR-Monitorings gegeben wurde, so zählte dies nicht als potentiell interagierender Wirkstoff (Einnahme therapiebedingt).

Der Zusammenhang der Einnahme von Comedikation mit hohem Interaktionspotential mit der Anzahl von INR-Messungen wurde für die stabile INR-Einstellungsphase als auch für den gesamten Beobachtungszeitraum mit einer statistischen Methode analysiert (s. Tabelle 3.8-1).

3.7 Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Lebensqualität und Gesundheitsveränderung gemäß SF-36-Fragebogen

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des SF-36-Fragebogens ermittelt (vgl. 3.1.5) (150). Die Ergebnisse wurden in Prozent der acht Subskalen und der beiden Summenskalen „Körperliche Gesundheit“ und „Psychische Gesundheit“ angegeben. Außerdem wurde die „Gesundheitsveränderung“ bestimmt.

Die ermittelten LQ-Werte wurden mit der LQ der Normalbevölkerung (150) und weiteren Studienkollektiven verglichen (156, 157) verglichen. Unterschiedliche Altersgruppen des Kollektivs und der Allgemeinbevölkerung wurden einander gegenüber gestellt. Weitere Vergleiche betrafen die einzelnen Studienzentren. Da bis auf einen Patienten alle Studienteilnehmer Bluthochdruck (n=49) aufwiesen, wurde die gefundene LQ mit der von Hypertonikern aus der Normalbevölkerung verglichen. Schließlich wurde die Korrelation zwischen Lebensqualität und Anzahl der Comorbiditäten statistisch geprüft (siehe Tabelle 3.8-3).

3.8 Statistik und Auswertungen

Zur statistischen Analyse wurden die Programme SPSS® Version 20.0 für Windows® (Statistical Software, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA) und SAS® Proprietary Software 9.3 verwendet. Die Daten wurden nach der Eingabe in OpenOffice® Version 3.3 und Microsoft Office Excel® 2010 in die Datenmatrix von SPSS® übertragen. Die Erstellung von Graphiken erfolgte ebenfalls mit SPSS® Version 20.0 für Windows® oder Microsoft Office Excel® 2010. Für die Anfertigung von Tabellen wurde neben diesen beiden Programmen außerdem Microsoft Office Word® 2010 eingesetzt.

Bei kategorialen Merkmalen (z.B. Geschlecht) wurden absolute und relative Häufigkeiten beschrieben, für stetige Merkmale (z.B. Leberfunktion) wurden Lage- und Streumaße angegeben. Lag hierbei keine Normalverteilung vor, so wurden als statistische Parameter der Median, das Minimum und Maximum sowie das 25%- und 75%-Perzentil errechnet. Dies ist bei schiefen und unsymmetrischen Verteilungen geeignet, da der Median im Gegensatz zum Mittelwert von Ausreißern kaum beeinflusst wird. Er teilt die Stichprobenwerte in zwei Hälften ein. Die stetigen Variablen der Skalenwerte des SF-36-Fragebogens wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. So konnten die Ergebnisse mit Daten aus vorliegenden Studien verglichen werden.

Zur graphischen Darstellung von kategorialen Variablen dienten Balkendiagramme. Die Verteilung von stetigen Variablen wurde mit Boxplots oder Histogrammen dargestellt. Boxplots geben den Median (50%-Perzentil) als schwarze Linie innerhalb der ausgefüllten Fläche wieder. Außerhalb dieser Fläche dargestellte Kreise kennzeichnen leichte Ausreißer, Sterne hingegen extreme Ausreißer. Boxplots wurden auch genutzt, um die Beziehungen zwischen

kategorialen und stetigen Variablen abzubilden. In Streudiagrammen wurden Zusammenhänge zwischen stetigen Variablen dargestellt.

Um Zusammenhänge zu prüfen (vgl. Tabelle 3.8-3) wurde eine Regressionsgerade im jeweiligen Streudiagramm erstellt. Das lineare Bestimmtheitsmaß R^2 wurde bestimmt. Daraus ließ sich der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermitteln, es gilt $\sqrt{R^2} = |R|$. Der Zusammenhang ist umso größer, je näher der Betrag an eins liegt. Das Vorzeichen gibt an, ob es sich um einen positiven oder negativen Zusammenhang handelt und entspricht dem Verlauf der Geraden.

Es handelte sich um eine explorativ-deskriptive Arbeit, die der Beschreibung des speziellen Patientenkollektives diene und dessen Besonderheiten aufzeigen sollte. Die Betrachtung der Anwendung von Phenprocoumon stand im Vordergrund. Die p-Werte werden daher als rein deskriptiv verstanden. P-Werte $< 0,05$ deuten auf einen Effekt hin.

Die statistischen Analysen wurden mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Tabelle 3.8-1 bis Tabelle 3.8-3 stellen die Auswertungsmethoden dar. Hierzu zählen die Anwendung statistischer Tests und anderer Verfahren sowie die Ermittlung von Häufigkeiten und eigenständiger Qualitätskennzahlen. In den Ergebnissen ggf. auftretende Summendifferenzen sind als rundungsbedingt zu erachten.

Tabelle 3.8-1 Methoden zur Auswertung – Statistische Tests

Zielparameter		Statistischer Test
Mittlere Wochendosis Determinante: Geschlecht	n Anzahl Tabletten	Mann-Whitney-U-Test
Verordnete Comedikation Determinante: Geschlecht	n Anzahl Wirkstoffe	Mann-Whitney-U-Test
Phenprocoumon-assoziierte Arztbesuche Determinante Geschlecht	n Anzahl Arztbesuche	Mann-Whitney-U-Test
Anzahl INR-Messungen Determinante: Einnahme potenziell interagierender Comedikation (gesamter und stabiler Beobachtungszeitraum)	n Anzahl INR-Messungen	Mann-Whitney-U-Test
INR-Werte im ZSB und EZSB Determinante: Einnahme potenziell interagierender Comedikation (gesamter und stabiler Beobachtungszeitraum)	% INR-Werte im ZSB	Mann-Whitney-U-Test
INR-Werte im ZSB Determinante: Einnahme potenziell interagierender Comedikation (gesamter und stabiler Beobachtungszeitraum)	% TTR	Mann-Whitney-U-Test
Subtherapeutische INR-Werte ZSB und EZSB Determinante: Wochendosis \leq bzw. $> 5,7$ Tbl.	% Under-INR	Mann Whitney-U-Test

Tabelle 3.8-2 Verfahren zur Auswertung der Zielparameter – Ermittlung von Häufigkeiten

Ermittlung absoluter (n) bzw. relativer (%) Häufigkeiten des jeweiligen Zielparameters	Zielparameter
	Alter, Geschlecht, Indikation
	Comorbiditäten Summe pro Patient
	Leberwerte Kontrollen Werte im Normbereich
	Comedikation vordefinierte Wirkstoffe, Gerinnungshemmer, Psychopharmaka, sonstige Wirkstoffe Summe pro Patient bzw. Wirkstoff
	Selbstmedikation vordefinierte und übrige Wirkstoffe Summe pro Patient bzw. Wirkstoff
	Gesamtmedikation Summe pro Patient bzw. Wirkstoff
	INR-Messungen
	Arztbesuche Subanalyse spezifizierter Maßnahmen
	Leichte bzw. schwere Blutungen und thromboembolische Ereignisse
	UAW Leichte bzw. schwere Blutungen, thromboembolische Ereignisse, andere Arten an UAW inkl. Klassifizierung nach 2 Methoden (3-Tage- bzw. erweitertes Zeitintervall) Arztbesuche bzw. Krankenhausaufenthalte
	Interaktionen (mit Angabe von Ereignissen bzw. INR-Shifts) mit vordefinierter und übriger Comedikation mit vordefinierter und übriger Selbstmedikation inkl. Klassifizierung nach 2 Methoden (3-Tage- bzw. erweitertes Zeitintervall)
	INR-Monitoring (pro Patient bzw. Gesamtkollektiv) Anzahl von INR-Messungen Traditionelle Methode: Häufigkeiten von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB INR-Werte außerhalb des ZSB bzw. EZSB Messintervalle zwischen INR-Messungen Zeit bis zum Erreichen des ZSB Einflussfaktoren für INR-Shifts außerhalb des ZSB
	Gesundheitsveränderung gemäß SF-36

Tabelle 3.8-3 Methoden zur Auswertung - weitere Verfahren

Zielparameter	Methode
Korrelation von Anzahl an Arztbesuchen und Lebensalter	Prüfung auf linearen Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Pearson)
Vergleich von Rosendaal-Methode und Traditioneller Methode (INR-Werte im ZSB)	Differenz von TTR (%) und Häufigkeit von INR-Werten im ZSB
Korrelation TTR (%) und Anzahl an INR-Messungen	Prüfung auf linearen Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Pearson)
Korrelation von TTR (%) und Anzahl an Arztbesuchen	
Korrelation von Anzahl von UAW und TTR (%)	
Korrelation von Lebensqualität (körperliche und psychische Summenskala) und Anzahl der Comorbiditäten	

4 ERGEBNISSE

4.1 Demografie, Epidemiologie und klinische Parameter des Patientenkollektivs

Demografie und Epidemiologie

Fünf von 25 angefragten niedergelassenen Arztpraxen (20%) konnten als Studienzentren gewonnen werden. Es handelte sich um drei allgemeinmedizinische, eine kardiologische sowie eine diabetologische/internistische Praxis. Insgesamt stimmten 59 Patienten der Studienteilnahme zu. Davon mussten neun Patienten ausgeschlossen werden, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Acht Patienten nahmen noch nicht lange genug Phenprocoumon ein, um eine Beobachtungszeit von drei Jahren zu garantieren. Ein Patient war ein sog. Selbstmesser und ermittelte seinen INR-Wert selbst. Somit konnten 50 Teilnehmer in die Studie aufgenommen werden. Pro Studienzentrum nahmen jeweils zehn Patienten teil.

Tabelle 4.1-1 Absolute und relative Häufigkeiten für Demografie und VKA-Indikation

Patientenkollektiv (n=50)		
Alter in Jahren	Mittelwert (\pm SD)	74 (\pm 7)
	Spannweite	51-86
Geschlecht	weiblich	26 (52%)
	männlich	24 (48%)
Phenprocoumon-Indikation	Vorhofflimmern	
	ja	40 (80%)
	nein	10 (20%)
	Z.n. Thrombose	
	ja	11 (22%)*
	nein	37 (74%)*
	Z.n. Lungenembolie	
	ja	5 (10%)
	nein	45 (90%)
	gleichzeitig weitere Indikationen	
	ja	22 (44%)
	nein	28 (56%)
sonstige Indikationen		
ja	5 (10%)	
nein	45 (90%)	

* Bei zwei Patienten nicht eindeutig.

35 Patienten waren über 70 Jahre alt (70%), 13 Patienten zwischen 61 und 70 Jahren (26%) und nur zwei Patienten zwischen 51 und 60 Jahren (4%). Das Geschlecht war annähernd gleichmäßig verteilt. Tabelle 4.1-1 zeigt Demografie und VKA-Indikationen.

Die meisten Patienten nahmen Phenprocoumon aufgrund von VHF ein. Andere häufige Indikationen stellten Thrombosen oder Lungenembolien dar. Ungefähr die Hälfte der Patienten nahm Phenprocoumon aus mehreren Gründen ein. Diese waren neben den genannten Indikationen z.B. Bypass, Aortenklappenersatz, nicht näher bezeichneter Schlaganfall oder Herzklappeninsuffizienz. Außerdem kamen auch komplexe Erkrankungen wie Herzvitium und KHK bzw. Aneurysma, Bypass und nicht weiter bezeichnete Klappeninsuffizienz vor. Die Untersuchung der Comorbiditäten zeigte, dass fast jeder Patient (98%) unter Bluthochdruck litt. Daneben kamen Hyperlipidämie und Gicht, Adipositas, Arthrose, COPD, Divertikulose, Osteoporose oder Depression gehäuft vor. Die meisten Patienten wiesen 2 oder 3 Comorbiditäten auf. Drei Patienten litten unter 5 Krankheiten. Tabelle 4.1-2 und Tabelle 4.1-3 zeigen Häufigkeits- und Summenverteilung der Comorbiditäten.

Tabelle 4.1-2 Art und Häufigkeiten der Comorbiditäten (n=50)

Comorbidität	Absolute Häufigkeit Patientenzahl (n)	Relative Häufigkeit Patientenzahl (%)
Hypertonie	49	98
Sonstige Erkrankungen	42	84
Hyperlipidämie	31	62
Diabetes	20	40
Herzklappeninsuffizienz	10	20
Herzinsuffizienz	9	18
Maligne Erkrankungen	9	18
Hyperthyreose	2	4

Tabelle 4.1-3 Zahl der Comorbiditäten (n=50)

Anzahl Comorbiditäten	Absolute Häufigkeit (Patientenzahl (n))	Relative Häufigkeit (Patienten (%))
1	10	20
2	12	24
3	19	38
4	6	12
5	3	6

Klinische Parameter

Die Kontrolle der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) als klinische Parameter konnten bei 36 Patienten ausgewertet werden (72%). Im Median wurden die Leberwerte viermal in den drei Jahren Beobachtungszeit bestimmt (Spannweite 1-26). Abbildung 4.1-1 zeigt die Verteilung der Transaminasen-Bestimmungen.

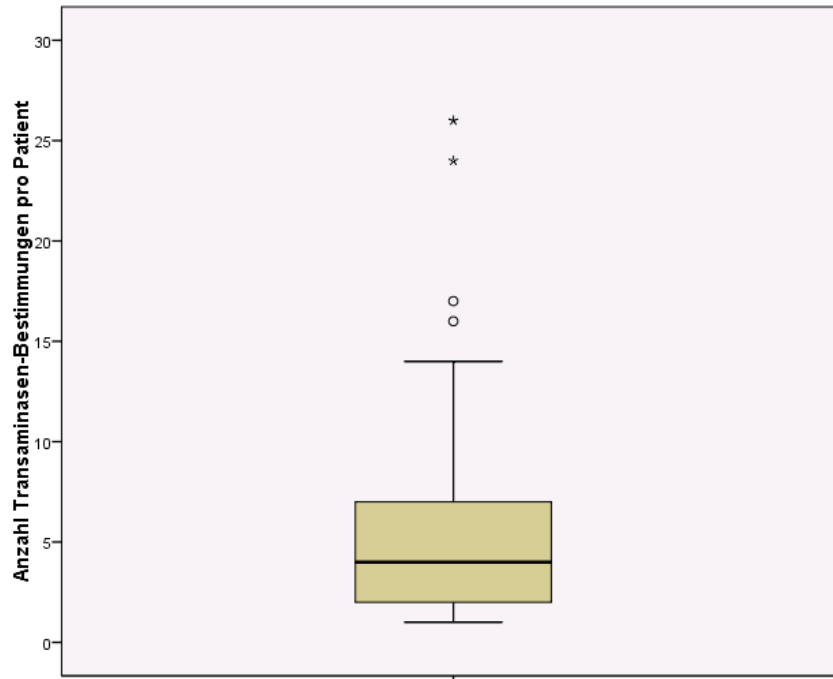


Abbildung 4.1-1 Boxplot-Darstellung der Anzahl von Transaminasen-Bestimmungen pro Patient ($n=36$; Median 4; Minimum 1; Maximum 26; 5%-Perzentil 2; 75%-Perzentil 7,5)

Bei 35 Patienten lagen die Transaminasen jeweils zu 100% im Normbereich und wiesen damit auf eine normale Leberfunktion hin. Bei einem Patienten lagen 11 von 14 Werten (79%) im Normbereich, so dass von einer gestörten Leberfunktion ausgegangen werden kann.

4.2 Medikation des Patientenkollektivs

4.2.1 Mittlere Phenprocoumon-Wochendosis

Die mittlere Wochendosis von Phenprocoumon konnte für 40 Patienten bestimmt werden. Neben drei Patienten, die die stabile Phase nicht erreichten, existierten von drei Patienten keine Dosierungsdaten. Bei vier Patienten lagen keine Werte oder nur ein einzelner Wert innerhalb der stabilen Phase vor. Tabelle 4.2-1 stellt die mittlere Wochendosis dar.

Diese betrug im Median 4,0 Tabletten. Dies entsprach einer Dosierung von 6 halben und 1 ganzen Tablette pro Woche. Über die Hälfte der Patienten nahm zwischen 3 und 5 Tabletten in der Woche ein, ein Viertel der Patienten weniger als 3 Tabletten (vgl. Tabelle 4.2-2).

Tabelle 4.2-1 Mittlere Wochendosis in Tabletten à 3 mg Phenprocoumon (n=40)

	Median	Minimum	Maximum	Spannweite	25%- Perzentil	75%- Perzentil
Mittlere Wochendosis (Tablettenzahl)	4,0	1,9	10,1	8,2	3,4	5,1

Tabelle 4.2-2 Häufigkeitsverteilung der mittleren Wochendosis für 3 Patientengruppen (n=40)

Mittlere Wochendosis	Absolute Häufigkeiten (n)	Relative Häufigkeiten (%)
≤ 3 Tabletten	10	25
> 3 Tablettenzahl ≤ 5	23	57,5
>5 Tabletten	7	17,5

Mit gerundet 1,9 Tabletten bzw. 10,1 Tabletten nahm eine 75-jährige Frau (INR-ZSB 2,5-3,0) am wenigsten Tabletten bzw. ein 78-jähriger Mann (INR-ZSB 2,0-3,0) die meisten Tabletten pro Woche ein. Tabelle 4.4-2 zeigt die Verteilung der mittleren Wochendosis.

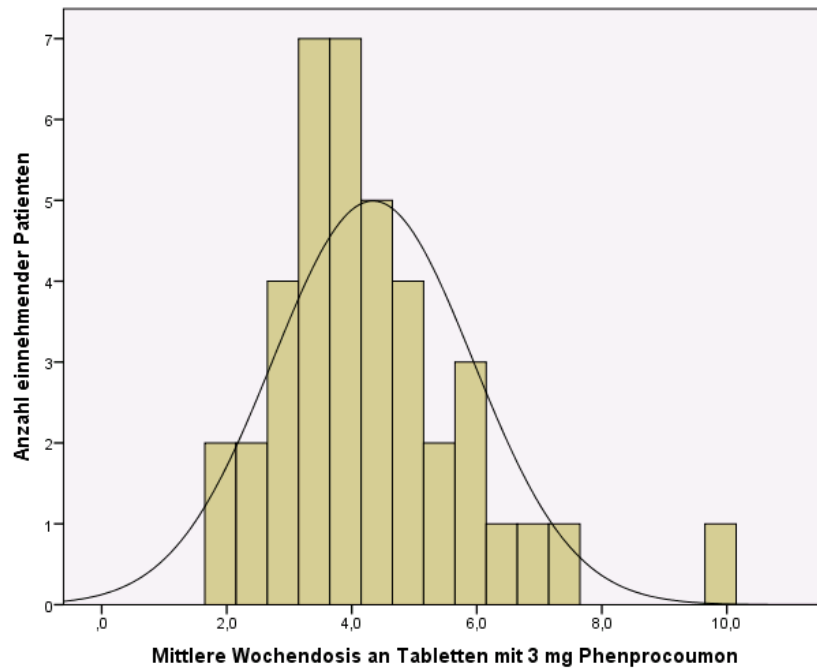


Abbildung 4.2-1 Histogramm der mittleren Wochendosis an Phenprocoumon-haltigen Tabletten à 3 mg (n=40)

Abbildung 4.2-2 zeigt, dass der Median der mittleren Wochendosis der Männer bei 4,2 Tabletten lag (Spannweite 7,5; 25%-Perzentil 3,4; 75%-Perzentil 5,2). Frauen nahmen im Median 3,9 Tabletten ein (Spannweite 5,7; 25%-Perzentil 3,3; 75%-Perzentil 4,6).

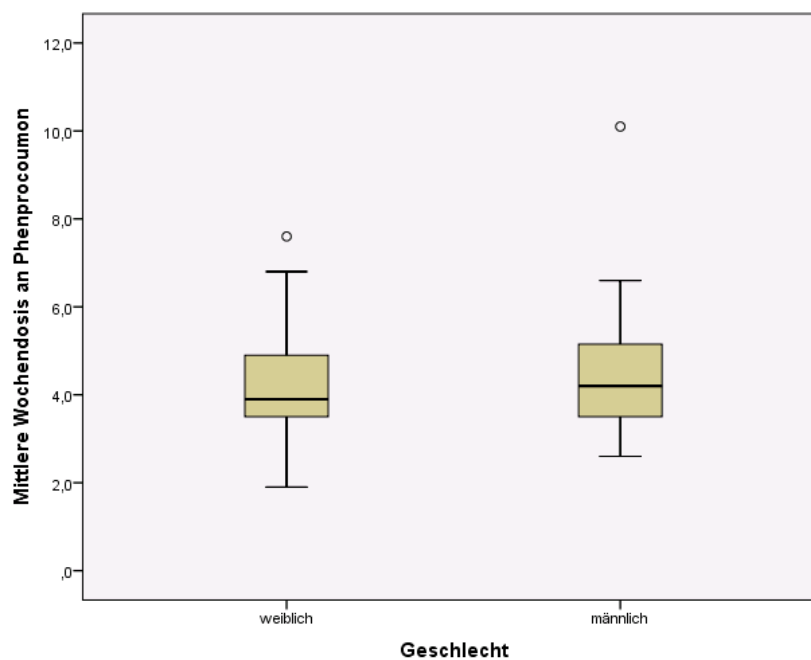


Abbildung 4.2-2 Boxplot-Darstellung der mittleren Wochendosis an Phenprocoumon-Tabletten à 3 mg aufgeteilt nach Geschlecht (n=21 Frauen und 19 Männer)

Im Mann-Whitney-U-Test war kein auffälliger Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Menge an eingenommenen Tabletten festzustellen (p -Wert= 0,329).

4.2.2 Art und Häufigkeit der Comedikation

Vordefinierte Comedikation

Von den fünf vordefinierten Wirkstoffe wurden Amiodaron und L-Thyroxin im Beobachtungszeitraum von jeweils vier Patienten (8%) eingenommen. Sechs Patienten (12%) erhielten eine Begleitmedikation mit Acetylsalicylsäure verordnet und etwa ein Viertel der Patienten nahm Omeprazol ($n=14$, 28%) ein. Keinem der Patienten wurde ein Fibrat verordnet. Die relativen Einnahmehäufigkeiten sind in Abbildung 4.2-3 dargestellt.

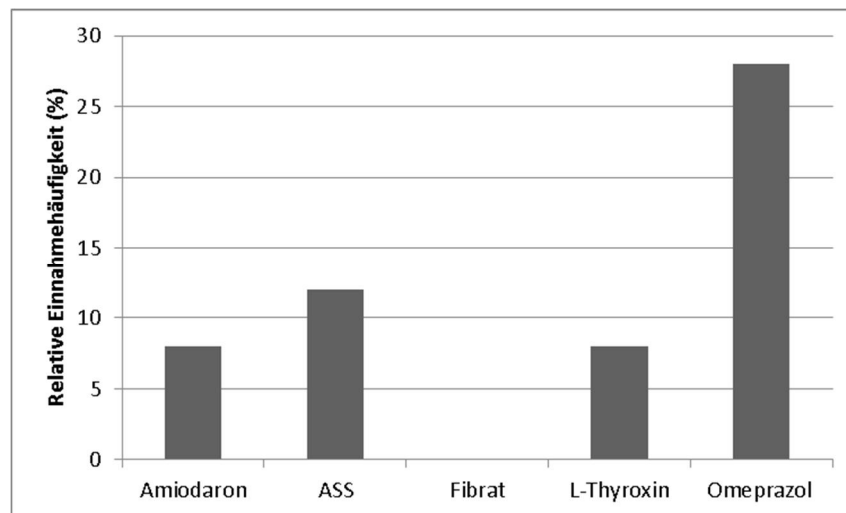


Abbildung 4.2-3 Relative Einnahmehäufigkeiten ausgewählter Comedikationen ($n=50$)

Die Auswertung nach Geschlecht zeigte, dass Frauen die vordefinierten Wirkstoffe häufiger einnehmen. L-Thyroxin wurde im betrachteten Kollektiv nur von Frauen eingenommen. Abbildung 4.2-4 veranschaulicht die Einnahmehäufigkeiten differenziert nach Geschlecht.

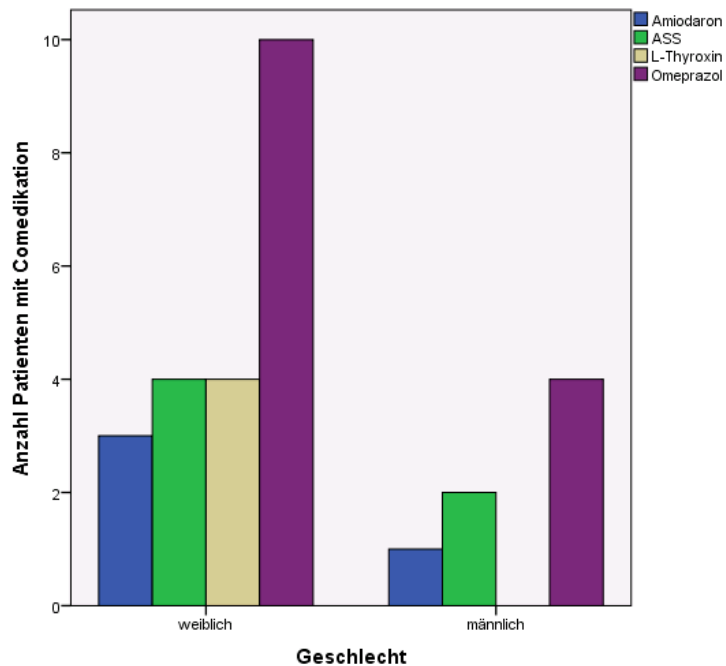


Abbildung 4.2-4 Absolute Einnahmehäufigkeiten vordefinierter Comedikationen getrennt nach Geschlecht (n=50 Patienten, 26 Frauen 24 Männer)

Gerinnungshemmende Comedikation

Den meisten Patienten (88%, n=44) wurde keine zusätzliche gerinnungshemmende Comedikation zum VKA verordnet. Sechs Patienten (12%) nahmen ASS (100 mg/d) ein. Davon erhielten 3 Patienten eine Triple-Therapie mit Clopidogrel. Clopidogrel wurde nur in Kombination mit ASS eingesetzt. Abbildung 4.2-5 verdeutlicht diese Ergebnisse.

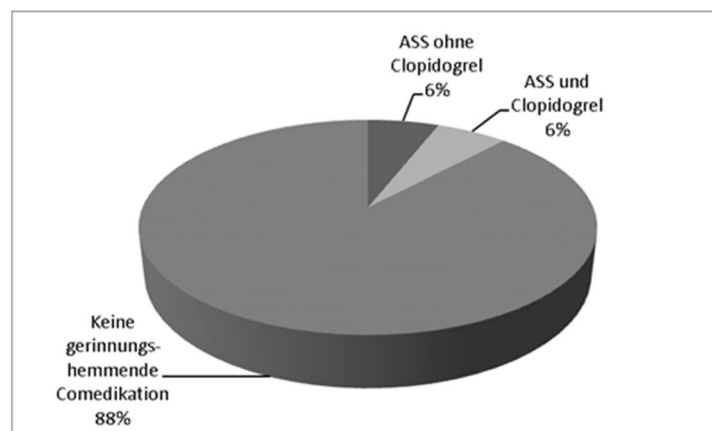


Abbildung 4.2-5 Einsatz gerinnungshemmender Comedikation (n=50 Patienten)

Psychopharmaka als Comedikation

Insgesamt kamen bei den Patienten des Behandlungskollektivs 14 verschiedene Psychopharmaka zum Einsatz.

Vier Patienten nahmen Bromazepam ein, drei Patienten erhielten Oxazepam und jeweils zwei Patienten wurde Amitriptylin, Diazepam oder Doxepin verordnet. Bei je einem Patienten eingesetzte Wirkstoffe waren Alprazolam, Citalopram, Fluspirilen, Fluvoxamin, Imipramin, Lormetazepam, Opipramol, Sertralin oder Tetraxepam.

Mit 18 Patienten erhielt ungefähr ein Drittel (36%) des Kollektivs Psychopharmaka. Bei Frauen wurden sie fast dreimal so häufig eingesetzt wie bei Männern (n=13 bzw. n=5). Somit nahmen 50% der Frauen (Gesamtanteil n=26) und knapp 21% (Gesamtanteil n=24) der beobachteten Männer psychisch aktive Wirkstoffe ein.

Polypharmazie

Im beobachteten Zeitraum wurden den Patienten des Gesamtkollektivs 185 verschiedene Wirkstoffe verordnet. Tabelle 4.2-3 zeigt die zehn Wirkstoffe der Comedikation, die bei mindestens 15 Patienten des Kollektivs (30%) eingesetzt wurden.

Am häufigsten verordnet wurden Heparin (n=30, 60%) sowie Hydrochlorothiazid (n=28, 56%). Neunundzwanzig von 30 Patienten erhielten Heparin als Bridging-Therapie.

Jeder zweite Patient nahm Simvastatin oder Metoprolol ein (jeweils n=25, 50%). Knapp die Hälfte aller Patienten wurde mit Ramipril oder Pantoprazol (jeweils n=22, 44%) behandelt.

In 9 Fällen wurde Vitamin K verordnet, dies geschah vorrangig im Rahmen eines kurzfristig erforderlichen Absetzens von Phenprocoumon.

Tabelle 4.2-3 Absolute und prozentuale Häufigkeit der Einnahme sonstiger Comedikation bei n ≥ 15 Patienten (n=50)

Wirkstoff der Comedikation	Anzahl der Patienten
Heparin	30 (60%)
Hydrochlorothiazid	28 (56%)
Metoprolol	25 (50%)
Simvastatin	
Pantoprazol	22 (44%)
Ramipril	
Torasemid	17 (34%)
Amoxicillin	15 (30%)
Furosemid	
Ibuprofen	

Im Median wurden pro Patient über 36 Monate 14 verschiedene Wirkstoffe verordnet (Spannweite 2-48). Tabelle 4.2-4 und Abbildung 4.2-6 zeigen die Häufigkeiten verordneter Comedikation pro Patient. Eine Übersicht findet sich in Anlage III.

Tabelle 4.2-4 Häufigkeiten verordneter Comedikation pro Patient (n=50)

Anzahl verordneter Wirkstoffe der Comedikation	Absolute und relative Häufigkeiten der Patienten
n < 14	23 (46%)
14 ≤ n ≤ 20	14 (28%)
n > 20	13 (26%)

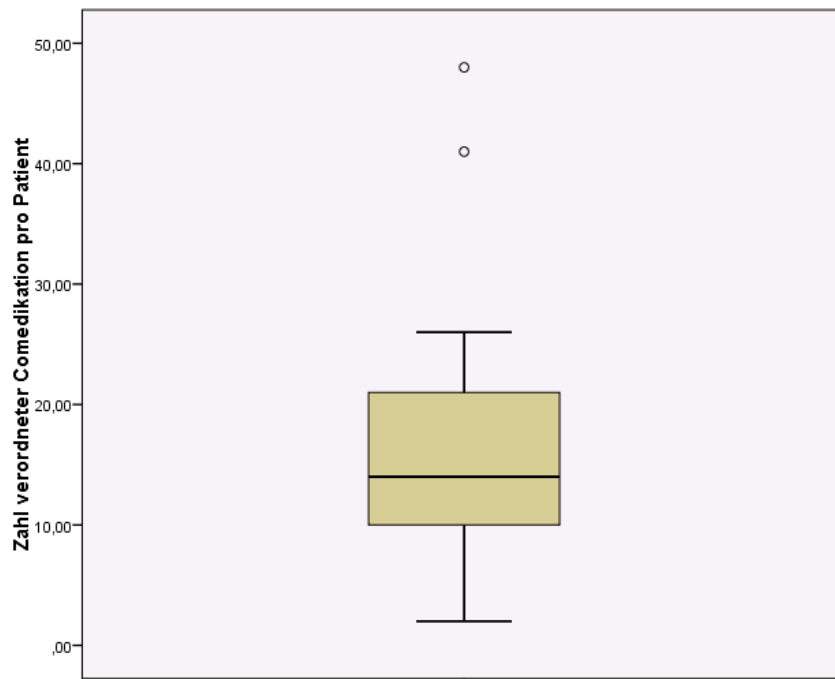


Abbildung 4.2-6 Boxplot-Darstellung der Zahl verordneter Comedikation pro Patient (n=50; Median 14; Minimum 2; Maximum 48; 25%-Perzentil 9,8; 75%-Perzentil 21)

Die Auswertung nach Geschlecht zeigte, dass Frauen und Männern ungefähr gleich viele Wirkstoffe verordnet wurden. Der Median der Frauen lag bei 14,5 Wirkstoffen (n=26 Frauen, Spannweite 4-41, 25%-Perzentil 23,2; 75%-Perzentil 19,8). Männer nahmen im Median 13,5 Stoffe ein (n=24 Männer, Spannweite 2-48; 25%-Perzentil 8,8; 75%-Perzentil 10). Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen auffallenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,763).

4.2.3 Art und Häufigkeit der Selbstmedikation

Der Fragebogen zur Selbstmedikation wurde von 15 Patienten selbstständig ausgefüllt. Die übrigen 35 Studienteilnehmer bedurften zum Ausfüllen einer Unterstützung in Interview-Form. Mit Hilfe des Fragebogens und durch Vermerk in den Akten wurde die Einnahme von 22 verschiedenen Wirkstoffen in der Selbstmedikation gefunden. Zusätzlich wurden durch den Fragebogen 5 Wirkstoffe vorgegeben, so dass eine Auswertung von 27 Wirkstoffen erfolgte. Jeder dieser Wirkstoffe wurde im Median von 2 Patienten eingenommen. Kein Patient setzte die vorgegebene Acetylsalicylsäure selbstständig ein. Magnesium wurde als häufigste Selbstmedikation von fast einem Drittel der Patienten angewendet (32%). Es wurde als einziger Stoff von mehr als zehn Patienten eingenommen (n=16). Tabelle 4.2-5 zeigt die Wirkstoffe, die von mindestens drei Patienten angewandt wurden.

Tabelle 4.2-5 Absolute und prozentuale Häufigkeit der Einnahme von Selbstmedikation bei n ≥ 3 Patienten, n=50)

Wirkstoff Selbstmedikation	Anzahl der Patienten
Ibuprofen Johanniskraut	3 (6%)
Calcium Ginkgo Laxantien* Vitamin K	4 (8%)
Paracetamol	6 (12%)
Kürbiskerne	7 (14%)
Magnesium	16 (32%)

* inklusive 1x Lactulose

Bei sieben Patienten konnte eine Einnahme von Vitamin K nicht ausgeschlossen werden, weil die Patienten entweder unbekannte Multivitamin-Präparate eingenommen hatten, von welchen nicht bekannt war, ob sie Vitamin K enthielten oder nicht zurückverfolgt werden konnte, ob die Einnahme im Beobachtungszeitraum lag.

Im Median setzten die Patienten einen Wirkstoff in der Selbstmedikation ein (Spannweite 0-7). Mindestens zwei Arzneistoffe wurden von 21 Patienten (42%) angewendet. Ein Patient nahm sieben verschiedene Wirkstoffe ein. 34% der Patienten (n=17) verzichteten auf jegliche Selbstmedikation. Tabelle 4.2-6 und Anlage III zeigen die detaillierten Ergebnisse.

Tabelle 4.2-6 Häufigkeiten der Summe eingenommener Selbstmedikation pro Patient (n=50)

Anzahl eingenommener Wirkstoffe der Selbstmedikation	Absolute und relative Häufigkeiten der Patienten
0	17 (34%)
1	12 (24%)
2	10 (20%)
3	7 (14%)
4	1 (2%)
5	2 (4%)
7	1 (2%)

4.2.4 Art und Häufigkeit der Gesamtmedikation

Von allen insgesamt 212 angewandten Wirkstoffen aus Co- und Selbstmedikation wurden 15 Wirkstoffe sowohl ärztlich verordnet (RX) als auch in der Selbstmedikation eingenommen. Somit wurden 197 verschiedene Wirkstoffe eingesetzt. Die Gesamtsumme der im Beobachtungszeitraum pro Patient eingenommenen Wirkstoffe ließ sich annähernd durch Addition von Wirkstoffen der Selbst- und Comedikation berechnen. Das war möglich, da von insgesamt 197 Wirkstoffen lediglich 5 Wirkstoffe von 6 Patienten sowohl verordnet als auch selbstständig eingenommen wurden. Dies konnte durch Zusammenführen der Ergebnisse beider Medikationsbereiche und Generieren von binären Variablen (Einnahmesummen) gezeigt werden.

In Summe war die Zahl der eingenommenen Wirkstoffe groß. Im Median nahmen die Patienten über den Zeitraum von drei Jahren 15 Wirkstoffe aus Co- und Selbstmedikation ein (Spannweite 2 bis 55 Stoffe). Abbildung 4.2-7 veranschaulicht die Verteilung.

Im Median wurde jeder der genannten Wirkstoffe von 2 Patienten eingenommen (Spannweite 1 bis 30 Patienten). Tabelle 4.2-7 stellt dar, welche Wirkstoffe von mehr als 10 Patienten eingenommen wurden.

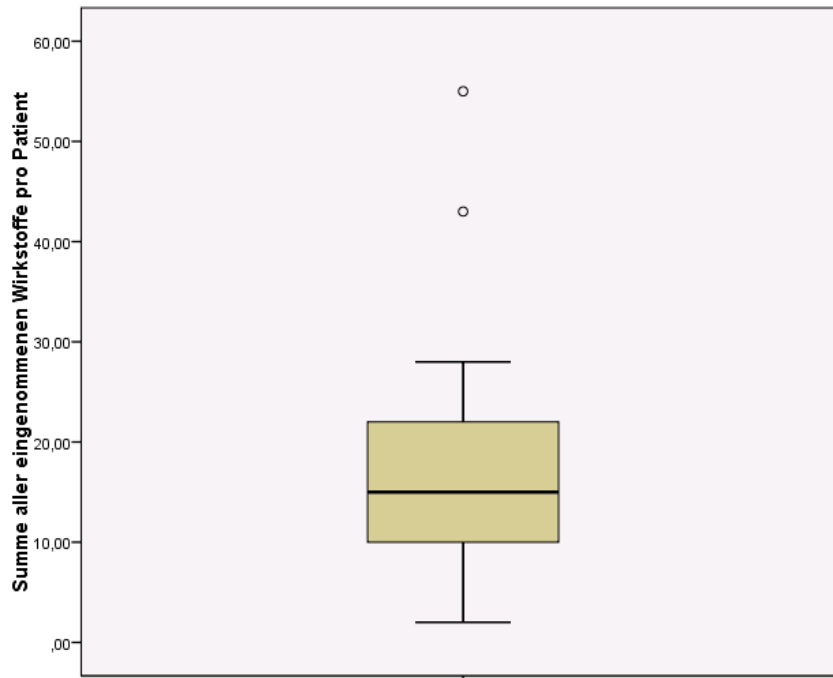


Abbildung 4.2-7 Boxplot-Darstellung der Summe aller eingenommenen Wirkstoffe pro Patient (n=50; Median 15; Minimum 2; Maximum 55; 25%-Perzentil 10; 75%-Perzentil 22,3)

Tabelle 4.2-7 Absolute und prozentuale Häufigkeit der Einnahme von Wirkstoffen bei n ≥ 10 Patienten, (n=50)

Wirkstoff	Anzahl der Patienten
Bisoprolol	11 (22%)
Allopurinol Paracetamol	12 (24%)
Novaminsulfonsäure	13 (26%)
Amlodipin Ciprofloxacin Omeprazol	14 (28%)
Amoxicillin Diclofenac Furosemid Ibuprofen	15 (30 %)
Torasemid	17 (34 %)
Magnesium	20 (40%)
Pantoprazol Ramipril	22 (44%)
Metoprolol Simvastatin	25 (50%)
Hydrochlorothiazid	28 (56%)
Heparin	30 (60%)

Anmerkung: Kursiver Druck kennzeichnet eine Anwendung als Selbstmedikation und als R_x.

4.3 Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen

4.3.1 Anzahl der INR-Messungen und Wochenrhythmus

Im gesamten Beobachtungszeitraum von 150 Patientenjahren waren 2520 INR-Wert-Messungen dokumentiert. Pro Patient wurde der INR-Wert median 46,5 Mal gemessen. Die Spannweite lag bei 17 bis 89 Kontrollen. Die Verteilung ist in Abbildung 4.3-1 dargestellt. Für den einzelnen Patienten wurde der 3-Wochen-Rhythmus (entsprechend 52 Messungen innerhalb von 3 Beobachtungsjahren) mit durchschnittlich 47 Messungen zu 90% erreicht. Das Gesamtkollektiv von 50 Patienten erzielte den 3-Wochen-Rhythmus mit insgesamt 2520 Messungen zu 97% (Soll= 2600 Messungen in 3 Beobachtungsjahren).

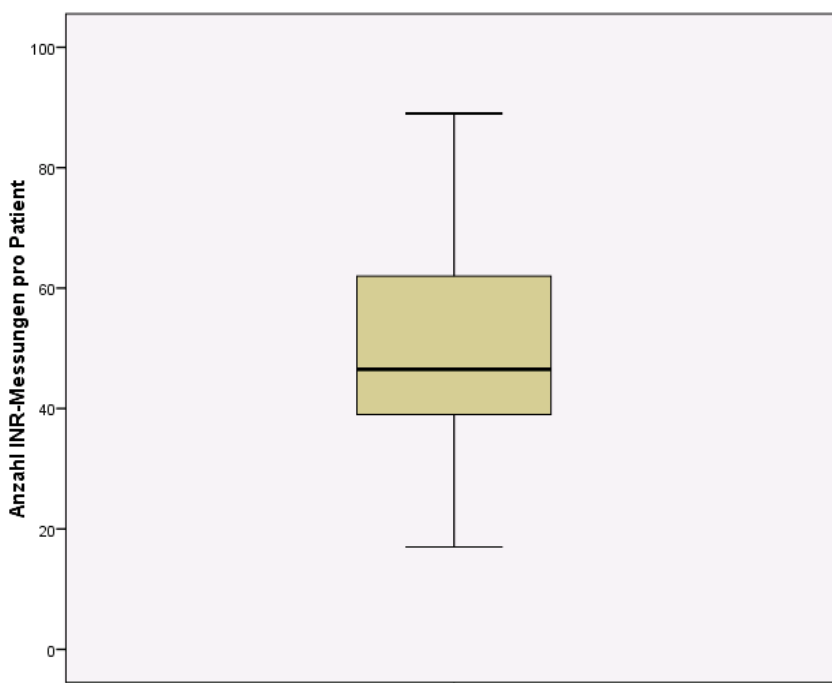


Abbildung 4.3-1 Boxplot-Darstellung der Häufigkeit von INR-Messungen je Patient über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren (n= 50; Median 46,5; Minimum 17; Maximum 89; 25%-Perzentil 38,5; 75%-Perzentil 63,25)

4.3.2 Anzahl der Arztbesuche bedingt durch Phenprocoumon-Therapie

Im Beobachtungszeitraum von 150 Patientenjahren fanden insgesamt 2940 Arzt-Konsultationen statt, die durch die Phenprocoumon-Therapie bedingt waren. Im Mittel waren es 57 Besuche pro Patient (Minimum 17, Maximum 103, Standardabweichung 18,04). Abbildung 4.3-2 stellt die Verteilung der durch Phenprocoumon bedingten Arztbesuche dar. Die Auswertung nach Geschlecht zeigte für den Median fast keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern (Median 57 bzw. 58). Die Spannweiten waren leicht verschieden (Frauen (n=26) 28-89, 25%-Perzentil 45,5; 75%-Perzentil 75/ Männer (n=24) 17-103; 25%-Perzentil 43, 75%-Perzentil 72). Auch der Mann-Whitney-U-Test beobachtete keinen auffälligen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert= 0,915).

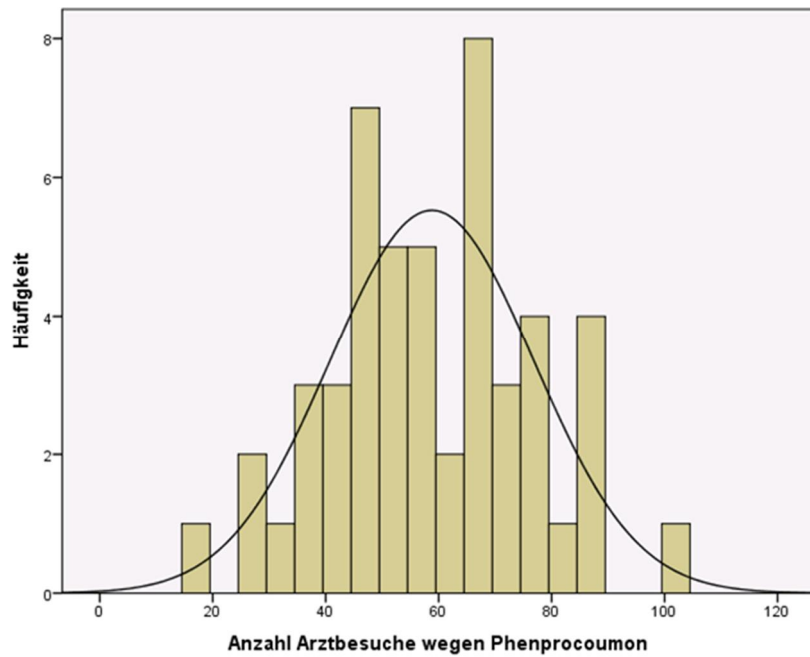


Abbildung 4.3-2 Histogramm der Phenprocoumon-bedingten Arztbesuche (n=50)

Abbildung 4.3-3 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Anzahl erfolgter Arztbesuche und Lebensalter. Ältere Patienten suchten tendenziell häufiger als jüngere den Arzt auf (steigende Gerade). Die starke Streuung unter- und oberhalb der Gerade deutet darauf hin, dass kein linearer Zusammenhang vorliegt (lineares Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,049$). Auch der Korrelationskoeffizient nach Pearson + 0,222 zeigt, dass kein deutlicher Zusammenhang besteht.

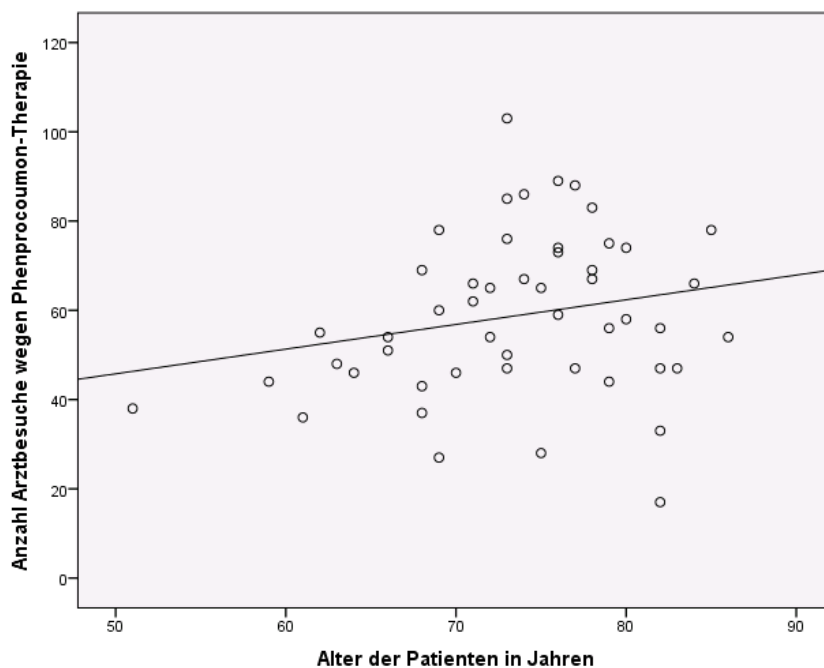


Abbildung 4.3-3 Streudiagramm der Anzahl von Arztbesuchen in Abhängigkeit vom Lebensalter (n=50)

4.3.3 Subanalyse der Maßnahmen bei Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie

Die wichtigsten Maßnahmen bei einem Arztbesuch eines mit Phenprocoumon therapierten Patienten wurden durch eine Subanalyse quantifiziert. Neben der Anzahl von INR-Messungen wurden hierbei Phenprocoumon-Verordnungen, EKG-Messungen und Überweisungen zu Fachärzten betrachtet. Pro Arzttermin konnten mehrere Maßnahmen stattfinden, die getrennt erhoben wurden.

Ausgestellte Verordnungen und EKG-Messungen konnten nicht bei allen Patienten eruiert werden. Daten zu Verordnungen lagen bei 35 Patienten (entsprechend 1981 Arztbesuchen), zu EKG-Messungen bei 39 Patienten (entsprechend 2197 Arztbesuchen) vor. Überweisungen und INR-Messungen konnten für das gesamte Kollektiv (entsprechend 2940 Arztbesuchen) ausgewertet werden. Tabelle 4.3-1 gibt einen Überblick über die Maßnahmen bei Arztbesuchen und deren Häufigkeiten. INR-Messungen stellten den Hauptgrund für einen Arztbesuch dar (86%).

Tabelle 4.3-1 Subanalyse der Maßnahmen bei Arztbesuchen

Maßnahme (n= gewertete Arztbesuche)	Häufigkeit (n, %)	Median	Minimum	Maximum	25%- Perzentil	75%- Perzentil
Verordnung (n= 1981)	215 (11%)	6	1	15	4	8
EKG (n= 2197)	47 (2%)	1	0	7	0	2
Überweisung (n= 2940)	106 (4%)	1	0	14	0	3
INR-Messung (n= 2940)	2520 (86%)	47	17	89	39	63

4.4 Outcome der Phenprocoumon-Therapie —

INR-Monitoring

Die Auswertung des INR-Monitorings wurde, sofern nicht anders angegeben, nach stabiler INR-Einstellung bestimmt, d.h. drei aufeinanderfolgende INR-Werte im patientenindividuellen Zielbereich und eine mindestens vierwöchige Einnahme von Phenprocoumon. Ein erstmaliger Therapie-Beginn wurde bei 4 Patienten gefunden. Diese wurden ab dem Erreichen der stabilen INR-Einstellung in die Auswertung aufgenommen. Anlage IV fasst die Ergebnisse zusammen.

Anzahl von INR-Werten und INR-Zielbereiche

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden bei den 50 Studienteilnehmern 2520 INR-Werte erfasst. Zur Bereinigung auf die stabile Einstellungsphase mit Phenprocoumon wurden 93 Werte der 3 Patienten ausgeschlossen, die die stabile Phase nie erreichten. Weitere 801 Werte der übrigen Patienten waren außerhalb der stabilen Einstellungsphase gemessen worden (z.B. während eines Bridgings mit Heparin). Folglich konnten 1626 INR-Werte in die Auswertung einbezogen werden (65%). Pro Patient betrug die Anzahl eingeschlossener Werte im Median 30 (Spannweite 5 bis 73).

Rund Dreiviertel der Patienten waren auf einen INR-Zielspiegelbereich (ZSB) von 2,0-3,0 eingestellt. Bei einem Patienten erfolgte ein Wechsel des ZSB, was in der Patientenakte nicht begründet war. Tabelle 4.4-1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der INR-Zielbereiche für das gesamte Kollektiv.

Tabelle 4.4-1 Absolute und relative Häufigkeiten der INR-ZSB im Patientenkollektiv (n=50)

INR-Zielbereich	Absolute Häufigkeit der Patienten (n)	Relative Häufigkeit (%)
2,0-3,0	38	76
2,0-3,5	10	20
2,5-3,0	1	2
2 Jahre 2,0-3,0; gefolgt von 2,5-3,0	1	2

Häufigkeit der INR-Werte im (erweiterten) Zielspiegelbereich – Traditionelle Methode

Im gesamten Beobachtungsraum wurden pro Patient im Median 47 INR-Werte gemessen (Spannweite 72). Hiervon waren 62% im ZSB (Spannweite 69) und 78% im erweiterten Zielspiegelbereich (Spannweite 75%, vgl. Tabelle 4.4-2).

In Bezug auf das Gesamtkollektiv lagen 60% (=1.501) aller gemessenen Werte im Zielspiegelbereich und 75% (=1.877) im erweiterten Zielspiegelbereich.

Tabelle 4.4-2 Häufigkeiten der INR-Werte im (erweiterten) Zielspiegelbereich für den einzelnen Patienten bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum

	Median	Minimum	Maximum	25%-Perzentil	75%-Perzentil
Anzahl (n) INR-Werte	47	17	89	39	63
INR-Werte im ZSB (%)	62	14	83	49	73
INR-Werte im EZSB (%)	78	31	95	66	85

Nach Bereinigung auf die stabile Einstellungsphase wurden pro Patient im Median 30 INR-Werte ausgewertet (Spannweite 68). Davon lagen 70% im Zielspiegelbereich (Spannweite 75%) und 87% im erweiterten Zielbereich (Spannweite 42%).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv befanden sich 70% (= 1.138) der eingeschlossenen INR-Werte im patientenindividuellen Zielbereich und 85% (=1.384) im erweiterten Zielspiegelbereich gemessen (vgl. Tabelle 4.4-3).

Tabelle 4.4-3 Häufigkeit der INR-Werte im (erweiterten) Zielspiegelbereich für den einzelnen Patienten bezogen auf die stabile Einstellungsphase

	Median	Minimum	Maximum	25%-Perzentil	75%-Perzentil
Anzahl (n) INR-Werte	30	5	73	24	42
INR-Werte im ZSB (%)	70	21	96	57	80
INR-Werte im EZSB (%)	87	58	100	77	100

Time in Therapeutic Range (TTR) – Rosendaal Methode

Im gesamten Beobachtungszeitraum konnten 53.101 Patiententage in die INR-Auswertung aufgenommen werden, dies waren 145,5 Patientenjahre. Davon befanden sich die Patienten 34.296 Tage im Zielspiegelbereich, was 94 Patientenjahren und einer TTR von 65% entspricht. Im Median erzielte der einzelne Patient eine TTR von 68% mit einer Spannweite von 75% (vgl. Tabelle 4.4-4).

Tabelle 4.4-4 TTR (%) für den einzelnen Patienten bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum

	Median	Minimum	Maximum	25%-Perzentil	75%-Perzentil
TTR (%)	68	15	90	53	77

Die Auswertung der stabilen Einstellungsphase umfasste insgesamt 35.639 Patiententage. Somit wurden 97,6 Patientenjahre betrachtet. Hiervon lagen 25.822 Tage im Zielspiegelbereich, dies entspricht 70,7 Patientenjahren und einer TTR von 73% (vgl. Tabelle 4.4-5). Der individuelle Patient erreichte im Median eine TTR von 75 % mit einer Spannweite von 11 - 98% (vgl. Tabelle 4.4-6/Tabelle 4.4-6).

Tabelle 4.4-5 TTR (%) für das Gesamtkollektiv (35 639 Patiententage, n=47) bezogen auf die stabile Einstellungsphase

Kenngröße	
Patiententage im ZSB (n)	25.822
Patientenjahre im ZSB (Jahre)	70,7
Zeit im ZSB (TTR, %)	73%

Tabelle 4.4-6 TTR (%) für den einzelnen Patienten bezogen auf die stabile Einstellungsphase

	Median	Minimum	Maximum	25%-Perzentil	75%-Perzentil
TTR (%)	75	11	98	62	83

Die TTR wurde für die Patienten jedes Studienzentrums (n=10 bzw. 9) getrennt berechnet. Im Median lag die TTR bei 68% mit einer Spannweite von 67% bis 79%. Die höchsten TTRs wurden in einer kardiologischen (79%) und in einer hausärztlichen Praxis erreicht (76%).

Vergleich von Häufigkeit der INR-Werte im Zielspiegelbereich und TTR

In Tabelle 4.4-7 und Abbildung 4.4-1 sind die Ergebnisse für das Gesamtkollektiv und den einzelnen Patienten gegenüber gestellt. Diese variieren geringfügig je nach Kennzahl und Bezugsgröße (Gesamtkollektiv bzw. einzelner Patient). Die Auswertung in der stabilen INR-Einstellungsphase liefert bessere Ergebnisse als im gesamten Beobachtungszeitraum. Die TTR liegt zwischen den prozentualen Häufigkeiten im ZSB und EZSB. Sie liefert für den individuellen Patienten ein leicht besseres Ergebnis als für das gesamte Patientenkollektiv (75% bzw. 73%). Die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im ZSB ergibt insgesamt die schlechtesten Ergebnisse, sie unterscheidet sich zwischen individuellem Patienten und Gesamtkollektiv kaum (0,3%). Der Abstand zum besten Ergebnis der TTR beträgt knapp 5%. Wie erwartet, ist der Anteil der INR-Werte im erweiterten Zielbereich höher als im patientenindividuellen ZSB. Die Differenz zwischen beiden Ergebnissen für Kollektiv und einzelnen Patienten ist ähnlich groß (15% bzw. 16 %).

Tabelle 4.4-7 Vergleich INR-Kennzahlen für das Gesamtkollektiv und den einzelnen Patienten in der stabilen Einstellungsphase

Median	Gesamtkollektiv (n=47)	Individueller Patient
INR (%) im ZSB	70	70
INR (%) im EZSB	85	87
TTR (%)	73	75

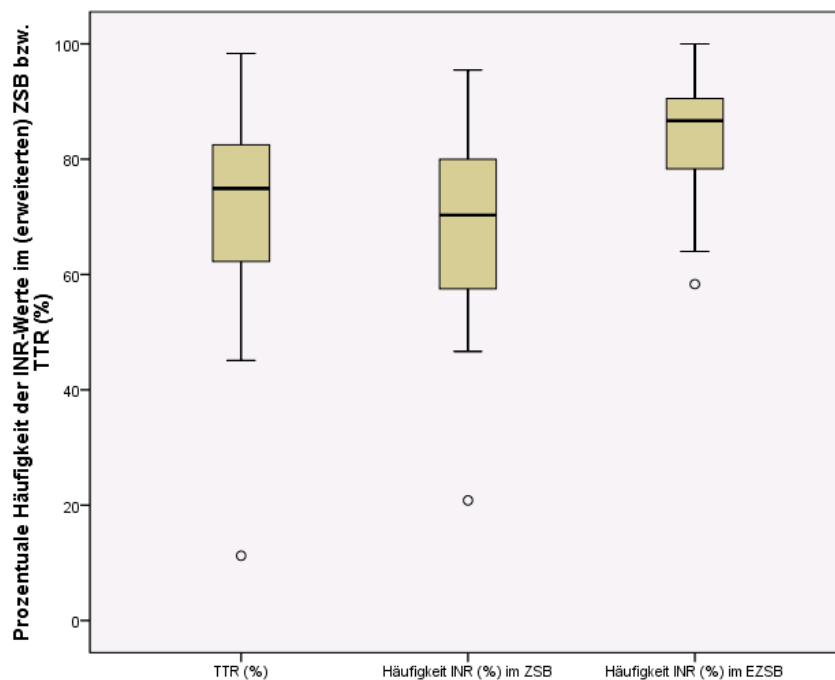


Abbildung 4.4-1 Boxplot-Darstellung für den individuellen Patienten von TTR (%) und Häufigkeiten von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB (n=47)

Abbildung 4.4-1 zeigt, dass der Median der TTR über dem der prozentualen Häufigkeit im ZSB lag. Beide Bestimmungsmethoden wurden verglichen. Hierzu ist die Differenz beider Kennzahlen für jeden Patienten in Abbildung 4.4-2 dargestellt. Der Median nahm einen positiven Wert an und zeigte, dass die TTR um 3,6% über der Zahl der INR-Werte im ZSB lag. Für die meisten Patienten lieferte damit die Rosendaal-Methode ein besseres Ergebnis.

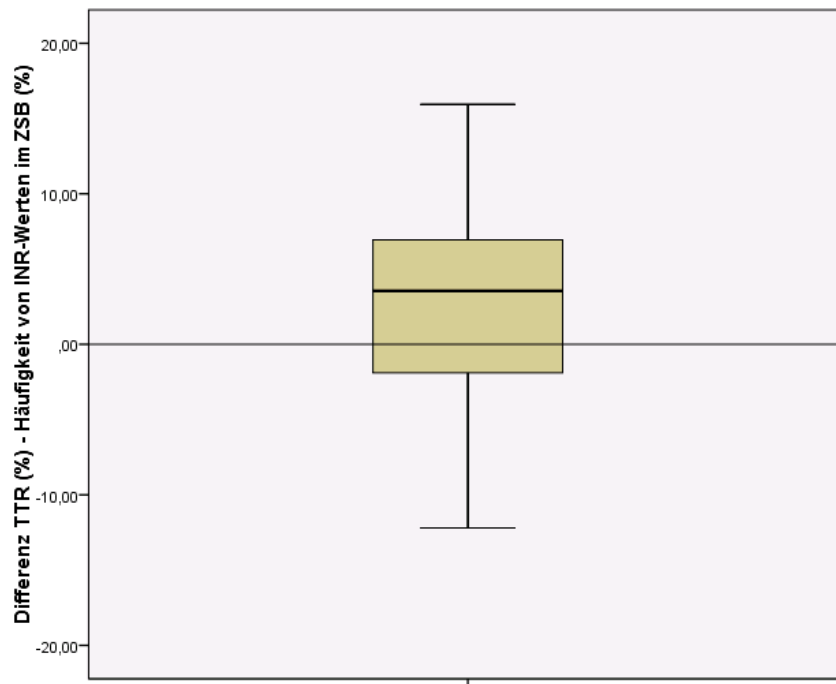


Abbildung 4.4-2 Differenzplot-Darstellung TTR (%) – Häufigkeit von INR-Werten im ZSB (%) (Median 3,55; Minimum -12,2; Maximum 15,94; 25%-Perzentil -1,94; 75%-Perzentil 7,06) mit eingezeichneter Referenzlinie bei Null

Schwankungen der INR-Werte

Zur Beurteilung der Qualität der INR-Einstellung wurde untersucht, wie stark der einzelne Patient um seinen medianen INR-Wert schwankte. Abbildung 4.4-3 bis Abbildung 4.4-7 zeigen die Verteilungen der INR-Werte für jeden einzelnen Patienten (n=47). Die Spannweiten betragen hierbei im Median 2,2 sowie mindestens 0,6 und maximal 4,7 (25%-Perzentil 1,7; 75%-Perzentil 2,5).

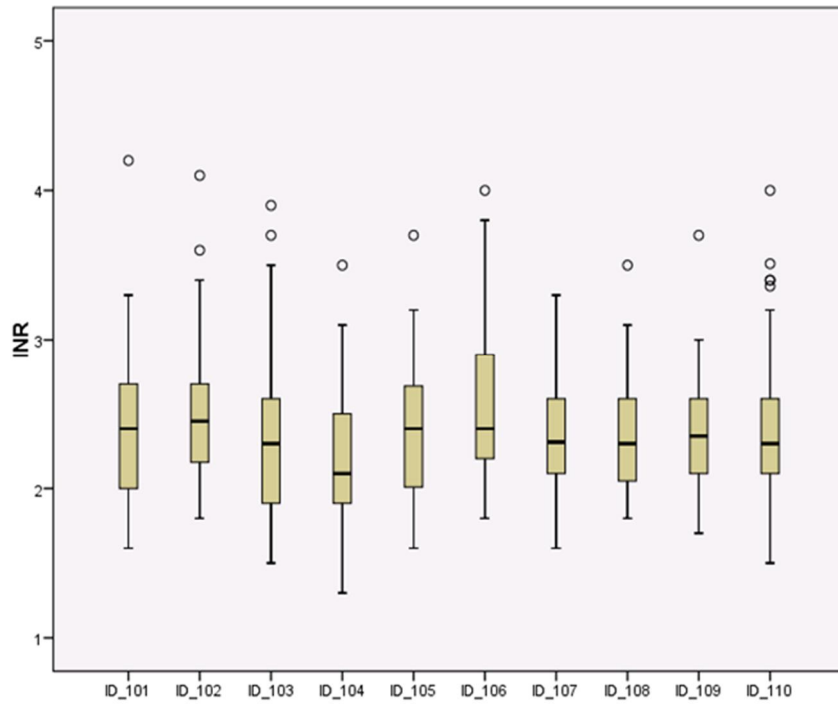


Abbildung 4.4-3 Schwankung der INR-Werte für Patient 101-110 (Abbildung 1 von 5)

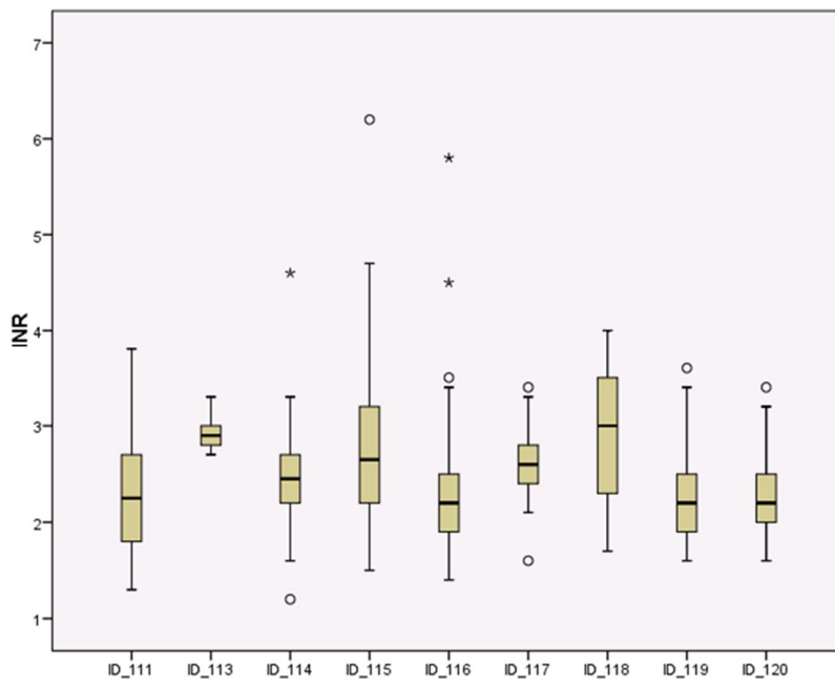


Abbildung 4.4-4 Schwankung der INR-Werte für Patient 111, 113-120 (Abbildung 2 von 5)

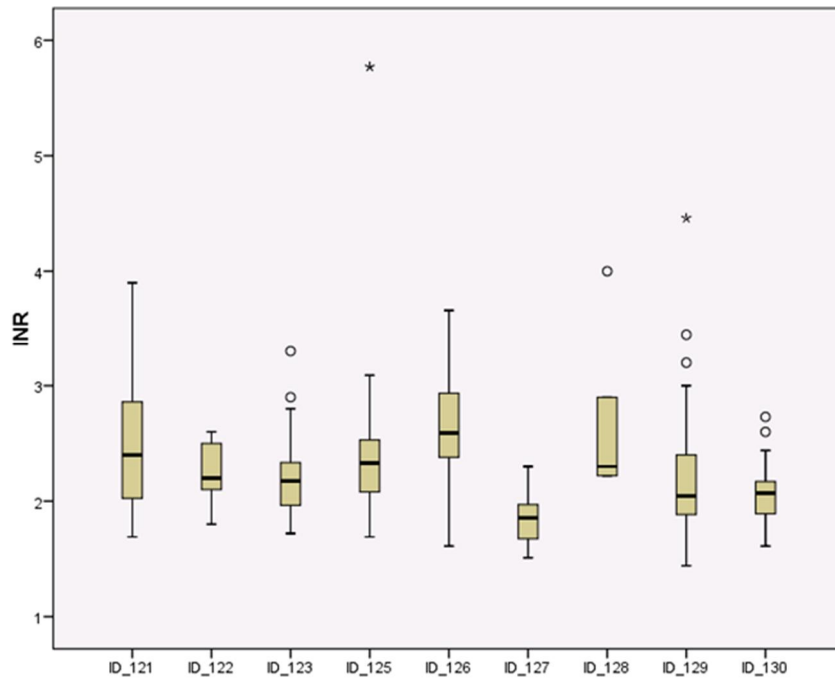


Abbildung 4.4-5 Schwankung der INR-Werte für Patient 121-123, 125-130 (Abbildung 3 von 5)

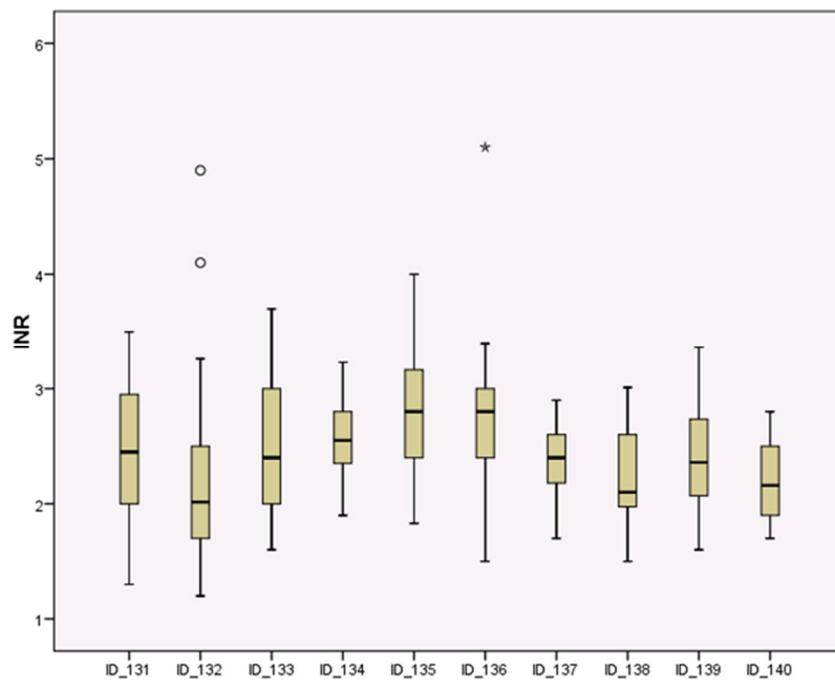


Abbildung 4.4-6 Schwankung der INR-Werte für Patient 131-140 (Abbildung 4 von 5)

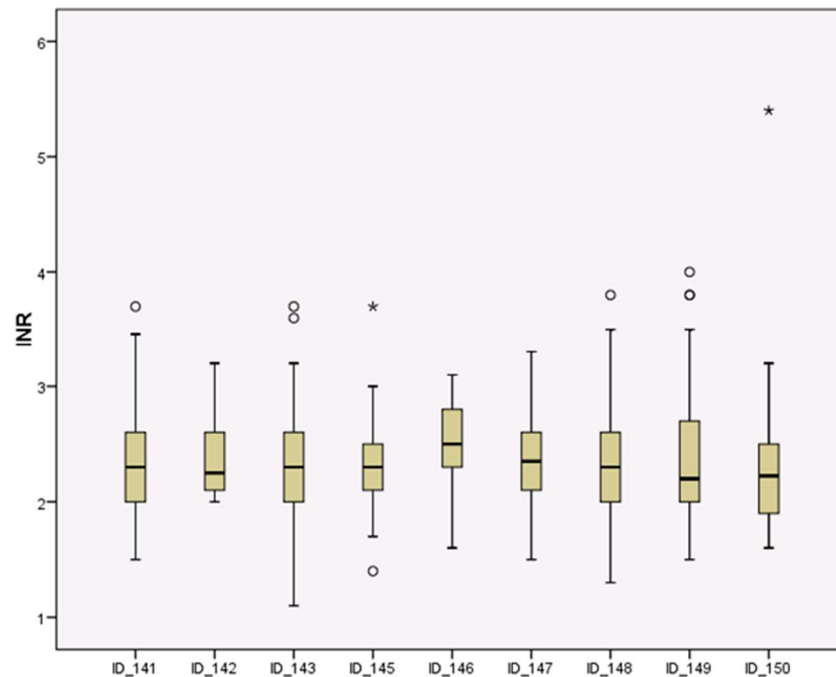


Abbildung 4.4-7 Schwankung der INR-Werte für Patient 41-43, 45-50 (Abbildung 5 von 5)

Die mediane Spannweite für die Patienten eines Studienzentrum lag mit 1,8 INR-Punkten für die Patienten in einer allgemeinmedizinischen Praxis am niedrigsten. Die Patienten in der internistischen/diabetologischen Praxis erreichten eine Spannweite von 1,9; die Patienten in der kardiologischen Praxis 2,2. Die maximale Spannweite von 2,3 INR-Punkten wurde für die Patienten in jeweils zwei allgemeinmedizinischen Zentren errechnet.

Zusammenhang zwischen TTR bzw. INR (%) und der Einnahme potentiell interagierender Comedikation

Zunächst erfolgte die Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum für das gesamte Patientenkollektiv (n=50). Patienten mit Comedikation mit hohem Interaktionspotential (n=21, 42%) lagen schlechter im individuellen und im erweiterten INR-Zielspiegelbereich als Patienten, die keine mit Phenprocoumon interagierenden Arzneimittel einnahmen (n=29, 58%). Hierbei wurden Co- und Selbstmedikation berücksichtigt. Auch die TTR (%) lag für diese Patientengruppe niedriger. Die Mediane unterschieden sich um knapp 16% für die Auswertung der relativen Häufigkeiten von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB. Bei der TTR (%) wichen die Mediane der beiden Gruppen um 14% voneinander ab. Tabelle 4.4-8 und Abbildung 4.4-8 veranschaulichen diese Ergebnisse. Zu den Wirkstoffen siehe Kapitel 4.6.

Tabelle 4.4-8 TTR (%) und relative Häufigkeiten (%) von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB für Patienten mit (n=21) und ohne (n=29) Comedikation mit hohem Interaktionspotential (IA-CM) im gesamten Beobachtungszeitraum

	Median	Minimum	Maximum	25%-Perzentil	75%-Perzentil
INR (%) ZSB					
mit IA-CM	53	27	81	39	65
ohne IA-CM	69	14	83	57	76
INR (%) EZSB					
mit IA-CM	67	40	95	57	84
ohne IA-CM	83	31	95	70	86
TTR (%)					
mit IA-CM	61	30	84	39	71
ohne IA-CM	75	15	90	63	81

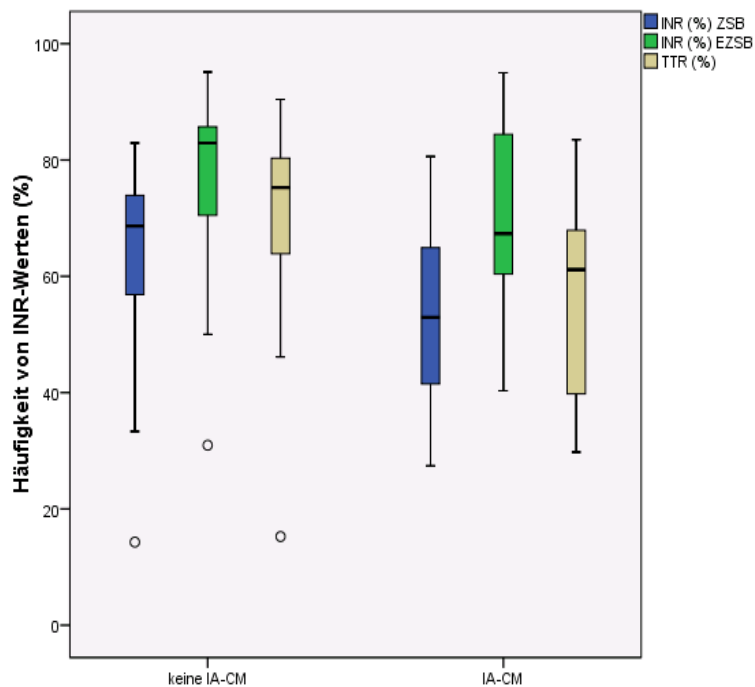


Abbildung 4.4-8 Boxplot-Darstellung von TTR (%) und prozentualer Häufigkeit an INR-Werten im ZSB bzw. EZSB für Patienten mit und ohne Comedikation mit hohem Interaktionspotential (n=50) im gesamten Beobachtungszeitraum

Der Mann-Whitney-U-Test bestätigte den Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen für die relative Häufigkeit von INR-Werten im ZSB (p-Wert= 0,008) und für die TTR (p-Wert= 0,003). Unter Betrachtung des erweiterten ZSB war nur eine Tendenz zu einem Unterschied nachweisbar (p-Wert= 0,075).

Die Analyse bezogen auf stabile INR-Einstellungsphasen führte zum gleichen Ergebnis. Auch hier erreichten Patienten ohne potentiell interagierende Comedikation (n=30, 64%) bessere Werte für alle INR-Qualitätskennzahlen. Die Auswertung der relativen Häufigkeiten von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB ergab geringere Abstände der Mediane der beiden Patientengruppen als die Analyse aller Patienten über den gesamten Beobachtungsraum (9% versus 15,8% bzw. 1,3% versus 15,5%). Der Unterschied der Mediane bezogen auf die TTR (%) war um ca. 1% größer als bei der Analyse über den gesamten Zeitraum (15,3% versus 14%). Tabelle 4.4-9 und Abbildung 4.4-9 fassen die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 4.4-9 TTR (%) und relative Häufigkeiten (%) von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB für Patienten mit (n=17) und ohne (n=30) Comedikation (IA-CM) mit hohem Interaktionspotential bezogen auf stabile Einstellungsphasen mit Phenprocoumon (n=47)

	Median	Minimum	Maximum	25%-Perzentil	75%-Perzentil
INR (%) ZSB mit IA-CM	63	47	89	55	73
ohne IA-CM	72	21	96	65	81
INR (%) EZSB mit IA-CM	86	64	100	73	89
ohne IA-CM	87	58	100	79	93
TTR (%) mit IA-CM	63	45	93	53	78
ohne IA-CM	78	11	98	69	85

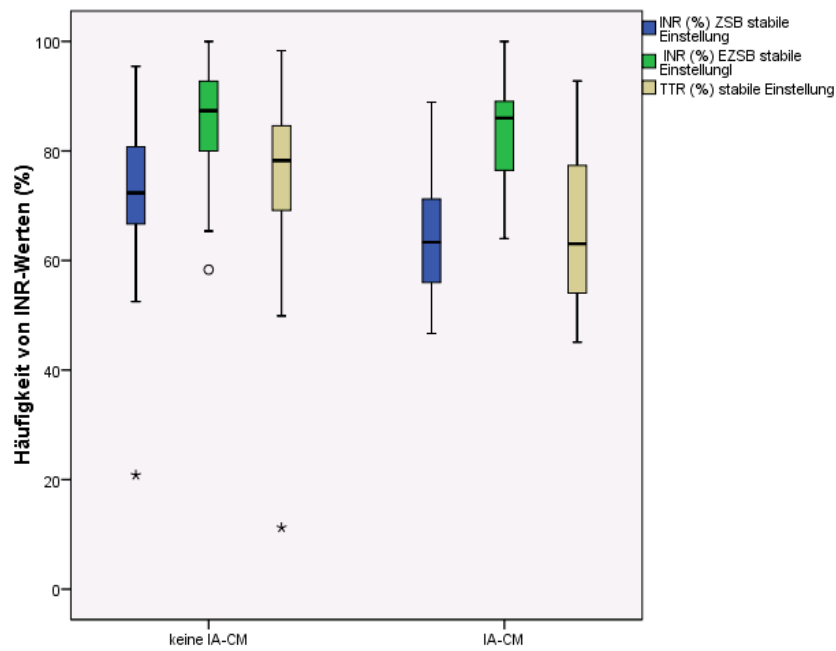


Abbildung 4.4-9 Boxplot-Darstellung von TTR (%) und prozentualer Häufigkeit von INR-Werten im ZSB bzw. EZSB für Patienten mit und ohne Comedikation mit hohem Interaktionspotential bezogen auf stabile Einstellungsphasen mit Phenprocoumon (n=47)

Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen konnte für die TTR auch innerhalb der stabilen Einstellungsphase durch den Mann-Whitney-Test bestätigt werden (p-Wert= 0,015). Für die relative Häufigkeit von INR-Werten im ZSB ergab der Mann-Whitney-Test keinen deutlichen Unterschied (p-Wert= 0,066). Wie bei der Auswertung der gesamten Beobachtungszeit zeigte sich für den erweiterten ZSB zwischen den Gruppen kein auffälliger Unterschied (p-Wert= 0,432).

Korrelation zwischen TTR (%) und der Anzahl der INR-Messungen

Für die Korrelation von TTR (%) und der Anzahl der INR-Messungen ist eine positive Tendenz erkennbar (s. Abbildung 4.4-10). Anhand der starken Streuung ist erkennbar, dass man nicht von einem linearen Zusammenhang ausgehen kann (lineares Bestimmtheitsmaß $R^2=0,05$). Auch der Korrelationskoeffizient nach Pearson + 0,224 weist darauf hin, dass kein deutlicher Zusammenhang besteht.

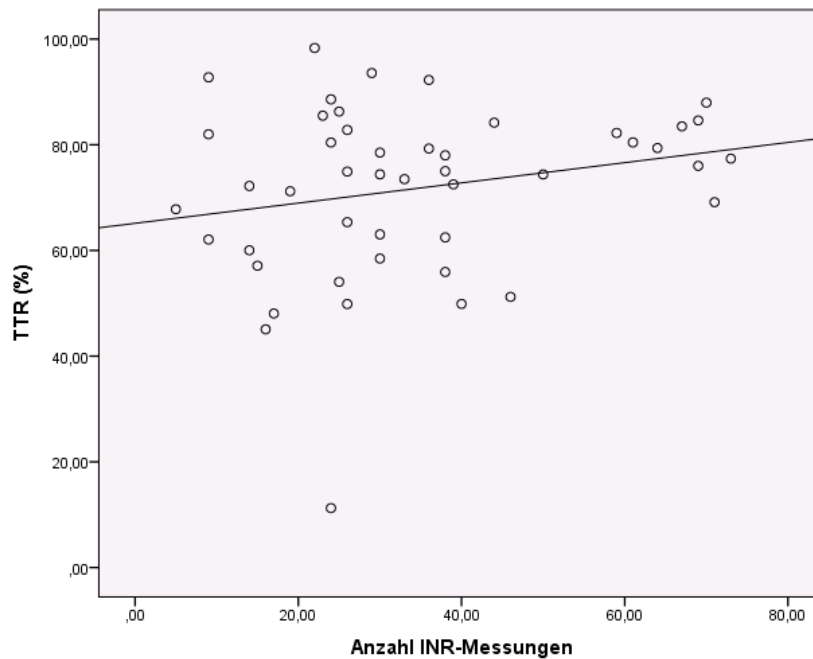


Abbildung 4.4-10 Streudiagramm der TTR (%) in Abhängigkeit von der Anzahl der INR-Messungen (n=47)

Korrelation zwischen der TTR (%) und der Anzahl von Arztbesuchen

Der Zusammenhang zwischen TTR (%) und der Anzahl an Arztbesuchen wurde für das gesamte Patientenkollektiv analysiert. Beide Parameter wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet. Somit konnten alle Patienten und auch die z.T. langen Zeiträume, in welchen keine stabile INR-Wert-Einstellung vorlag, einbezogen werden.

Die graphische Darstellung im Scatterplot in Abbildung 4.4-11 zeigt eine steigende Gerade, jedoch weist die starke Streuung darauf hin, dass kein linearer Zusammenhang vorliegt. Das lineare Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,047$ und der Korrelationskoeffizient nach Pearson $+ 0,216$ belegen, dass kein deutlicher Zusammenhang vorliegt.

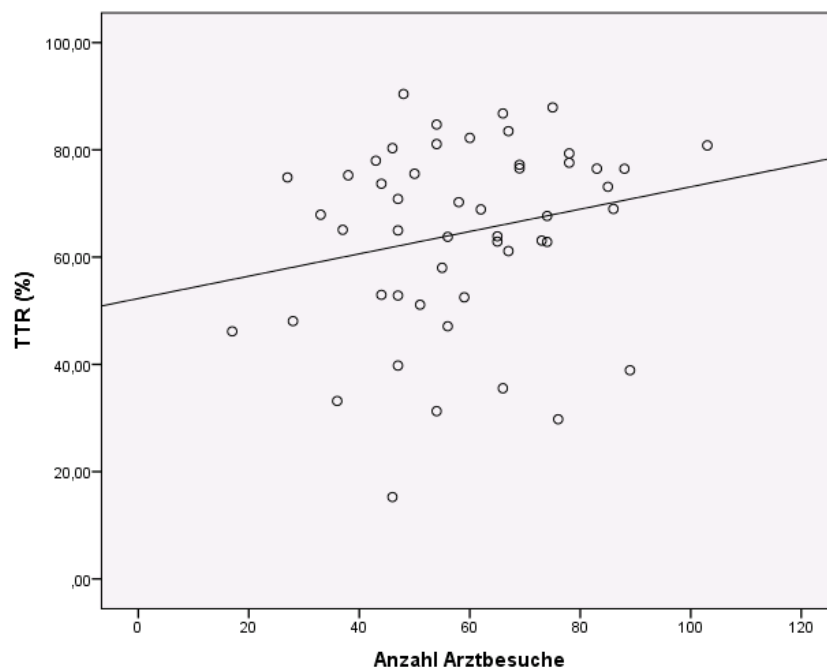


Abbildung 4.4-11 Streudiagramm der TTR (%) in Abhängigkeit von der Anzahl der Arztbesuche (n=50)

Auf eine Analyse des Zusammenhangs zwischen TTR (%) und der Anzahl an Krankenhausaufenthalten musste wegen zu geringer Fallzahlen verzichtet werden. (Zur Auswertung der Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW s. Kapitel 4.5.)

Korrelation zwischen der Anzahl von UAW und TTR (%)

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl von UAW und der TTR ist in Abbildung 4.4-12 dargestellt. Es resultierte eine fallende Gerade, jedoch liegt aufgrund der starken Streuung kein linearer Zusammenhang vor (lineares Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,016$). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson $- 0,128$ zeigt, dass nur ein äußerst geringer negativer Zusammenhang vorlag.

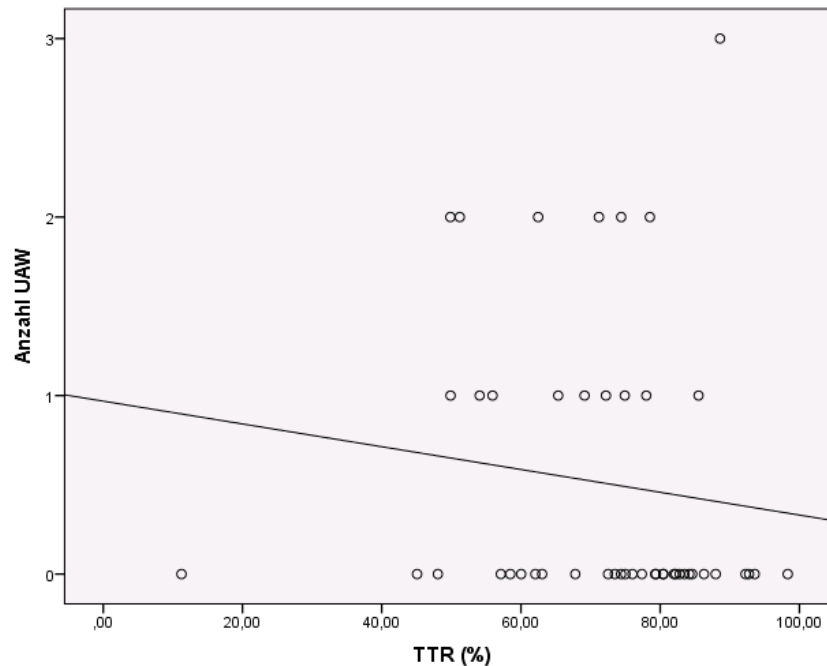


Abbildung 4.4-12 Streudiagramm der Anzahl von UAW in Abhängigkeit von der TTR (n=47)

INR-Werte außerhalb des Zielspiegelbereiches

Die INR-Werte außerhalb des Zielspiegelbereiches und des erweiterten Zielspiegelbereiches wurden in INR-Werte unterhalb und oberhalb des ZSB unterschieden („Under-INR“ bzw. „Over-INR“). Für den patientenindividuellen Zielbereich lag der Median des „Under-INR“ bei 18% mit einer großen Spannweite von 0% bis 79%. Der „Over-INR“ betrug im Median 8% mit einer Spannweite von 0% bis 47%. Unter Anwendung des EZSB wurde ein medianer „Under-INR“ von 9% mit einer Spannweite von 0% bis 42% berechnet, für den „Over-INR“ resultierte ein Median von 5% (Spannweite 0% bis 27%). Die detaillierten Ergebnisse werden in Tabelle 4.4-10 wiedergegeben. Abbildung 4.4-13 verdeutlicht, dass der „Under-INR“ für beide Zielbereiche über dem „Over-INR“ liegt. Die Differenz der beiden Parameter beträgt 10% für den ZSB und 3,4% für den EZSB.

Bei 18 Patienten wurden insgesamt 37 INR-Werte $\leq 1,5$ gemessen, wobei der niedrigste Wert 1,1 betrug. Jeweils ein Patient war hiervon 8 bzw. 6 Mal betroffen, die übrigen Studienteilnehmer wiesen 1 bis 3 dieser Werte auf. „Over-INR“-Werte $> 4,0$ wurden bei 8 Patienten gefunden, bei 2 Patienten lagen jeweils 2 dieser hohen Werte vor. Insgesamt wurden 12 INR-Werte $> 4,0$, davon 5 $> 5,0$, gemessen. Das Maximum lag bei 6,2. Eine Verordnung von NMH bei einem INR-Wert unterhalb des erweiterten INR-ZSB konnte nur bei einem Patienten mit einem INR von 1,5 einmalig beobachtet werden. Bei den übrigen Patienten (n=17) wurden in diesen Fällen Korrekturen der Phenprocoumon-Dosis vorgenommen, sie erhielten NMH nur während eines Bridgings.

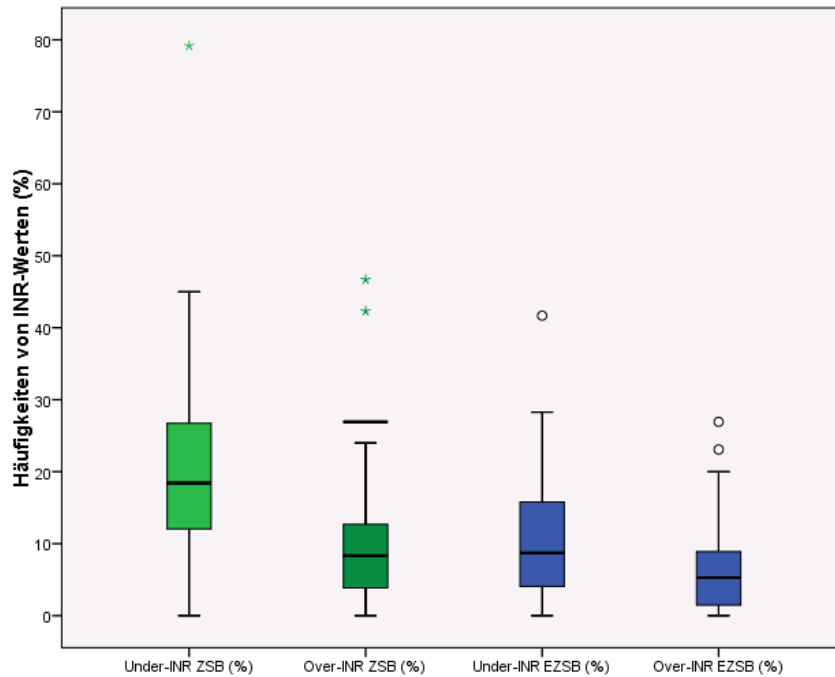


Abbildung 4.4-13 Boxplot-Darstellung von „Under-INR“ und „Over-INR“ für patientenindividuellen und erweiterten INR-Zielbereich (n=47)

Tabelle 4.4-10 "Under-INR" und "Over-INR" für den patientenindividuellen und erweiterten INR-Zielbereich (n=47)

	Median	Minimum	Maximum	25%- Perzentil	75%- Perzentil
ZSB					
„Under-INR“ (%)	18	0	79	12	27
„Over-INR“ (%)	8	0	47	4	13
EZSB					
„Under-INR“ (%)	9	0	42	4	16
„Over-INR“ (%)	5	0	27	1	9

Einflussfaktoren für INR-Shifts außerhalb des INR-Zielbereiches

Bei der Untersuchung, welche Faktoren während der stabilen INR-Einstellung Grund für INR-Werte außerhalb des therapeutischen ZSB („Shifts“) waren, wurden 229 Einflussfaktoren aus den Patientenakten ermittelt. Hierzu zählten 130 Erkrankungen, 15 Änderungen der Comedikation, 10 Einnahmen von Wirkstoffen mit hohem Interaktionspotential, 56 Impfungen (alle Arten) und 18 andere Gründe. 109 dieser Einflussfaktoren (48%) führten zu einem INR-Shift außerhalb des ZSB. Abbildung 4.4-14 zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen Einflussfaktoren an den erklärbaren INR-Shifts. Die Comedikation erklärte insgesamt 45% der INR-Shifts.

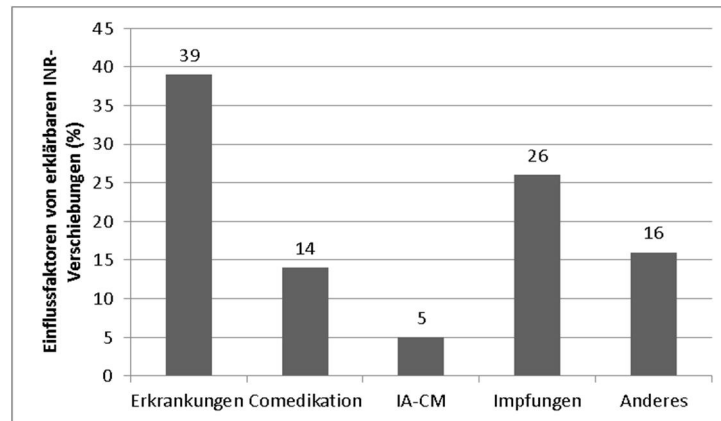


Abbildung 4.4-14 Relative Häufigkeit (%) von Einflussfaktoren von erklärbaren INR-Shifts (n=109; CM= Änderung der Comedikation, IA-CM= Änderung Comedikation mit hohem Interaktionspotential)

Ein Drittel aller beobachteten Erkrankungen führte zu einem INR-Shift außerhalb des ZSB. Es handelte sich sowohl um akute Erkrankungen wie z.B. Harnwegsinfekte oder Erkältungen, als auch um akute Phasen chronischer Krankheiten (z.B. M. Raynaud, Herpes, Angstsyndrom). Die Hälfte aller verabreichten Impfungen löste einen starken INR-Shift aus. Comedikation mit Interaktionspotential führte in 60% der Fälle zu einem INR-Shift außerhalb des ZSB. Welcher Anteil von Änderungen in der Comedikation zu den INR-Shifts führte, konnte nicht ausgewertet werden, da nur Änderungen mit INR-Shifts aufgenommen wurden. Zu INR-Shifts führten Urlaube, körperliche Anstrengungen, Stress oder Abweichungen von Ernährungsgewohnheiten wie Fasten oder zu geringes Trinkverhalten. Abbildung 4.4-15 zeigt, welcher Anteil der einzelnen Einflussfaktoren zu einem INR-Shift außerhalb des ZSB geführt hat.

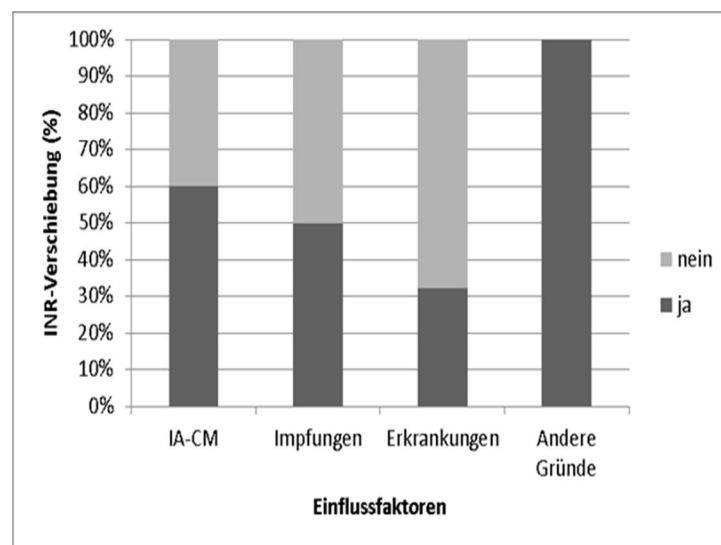


Abbildung 4.4-15 Prozentuale Häufigkeiten von INR-Shifts durch Änderungen in der Medikation mit hohem Interaktionspotential (IA-CM, n=10), Grippeimpfungen und andere Impfungen (n=56), Erkrankungen (n=130) oder andere Gründe (n=18)

Manche INR-Shifts gingen mit mehreren INR-Werten außerhalb des ZSB einher. So lagen z.B. bei einem Patienten, der großem Stress ausgesetzt war, 2 INR-Werte hintereinander oberhalb des therapeutischen Bereichs. Insgesamt wurden 488 INR-Werte außerhalb des ZSB dokumentiert (s. Tabelle 4.4-11). In 70% der Fälle war der INR-Wert zu niedrig, in 30% zu hoch. Ungefähr ein Viertel aller INR-Werte außerhalb des ZSB ließ sich erklären (aus 109 INR-Shifts mit z.T. mehreren INR-Werten außerhalb des Zielbereiches). Für 356 INR-Shifts (73%) konnten keine Ursachen ermittelt werden.

Tabelle 4.4-11 Häufigkeiten der INR-Werte außerhalb des ZSB (n=488) eingeteilt in Werte ober- bzw. unterhalb des ZSB

	INR-Werte außerhalb des ZSB	davon „Under-INR“	davon „Over-INR“
Anzahl (n (%))	488 (100%)	340 (69,7%)	148 (30,3%)
Anzahl erklärbar (n (%))	132 (27,0%)	87 (25,6%)	45 (30,4%)

Zusammenhang der Wochendosis und subtherapeutischer INR-Werte

Für 40 Patienten konnte innerhalb der stabilen Einstellungsphase der Zusammenhang von Wochendosis und subtherapeutischen INR-Werten untersucht werden. Von den weiteren Patienten standen keine Daten zur Dosierung zur Verfügung.

Patienten mit einer Wochendosis von weniger als 5,7 Tabletten zeigten einen medianen „Under-INR“ von 20% für den individuellen ZSB, während eine höhere Wochendosis im Median zu einem „Under-INR“ von 17% führte (Differenz 3%). Ein geringer Unterschied ergab sich für die beiden Patientengruppen bei Auswertung des EZSB. Tabelle 4.4-12 und Abbildung 4.4-16 zeigen die Ergebnisse im Detail.

Der Mann-Whitney-Test zeigte keinen auffälligen Unterschied zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen. Für den ZSB wurde $p=0,383$ und für den EZSB $p= 0,475$ berechnet (n=33 Patienten für die geringere Wochendosis bzw. n=7 Patienten für die höhere Dosis).

Tabelle 4.4-12 Subtherapeutische INR-Werte (%) für ZSB und EZSB mit Wochendosen $\leq 5,7$ Tabletten bzw. $> 5,7$ Tabletten

	Median	Minimum	Maximum	25%- Perzentil	75%- Perzentil
„Under-INR“ (%) ZSB					
Wochendosis $\leq 5,7$ Tabletten	20	0	45	14	29
Wochendosis $> 5,7$ Tabletten	17	4	36	7	25
„Under-INR“ (%) EZSB					
Wochendosis $\leq 5,7$ Tabletten	9	0	28	4	16
Wochendosis $> 5,7$ Tabletten	7	0	16	0	14

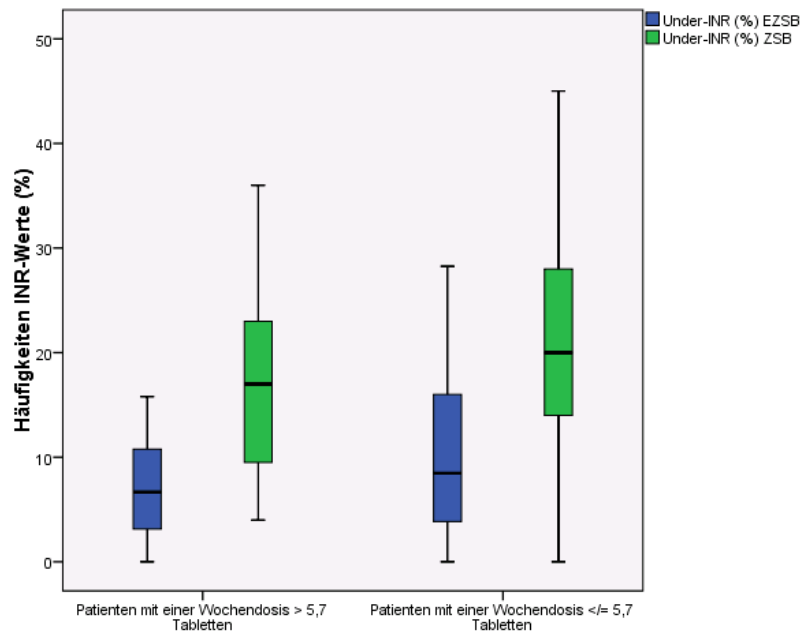


Abbildung 4.4-16 Boxplot-Darstellung von subtherapeutischen INR-Werten (%) bei Wochendosen $\leq 5,7$ und $> 5,7$ Tabletten

Messintervalle: Zeitabstand zwischen zwei INR-Messungen

Im beobachteten Patientenkollektiv wurde median alle 23 Tage der INR-Wert kontrolliert. Der kürzeste Zeitabstand zwischen zwei INR-Messungen lag bei 12 Tagen, maximal betrug er 60 Tage. Die Verteilung der Zeitabstände ist in Abbildung 4.4-17 dargestellt.

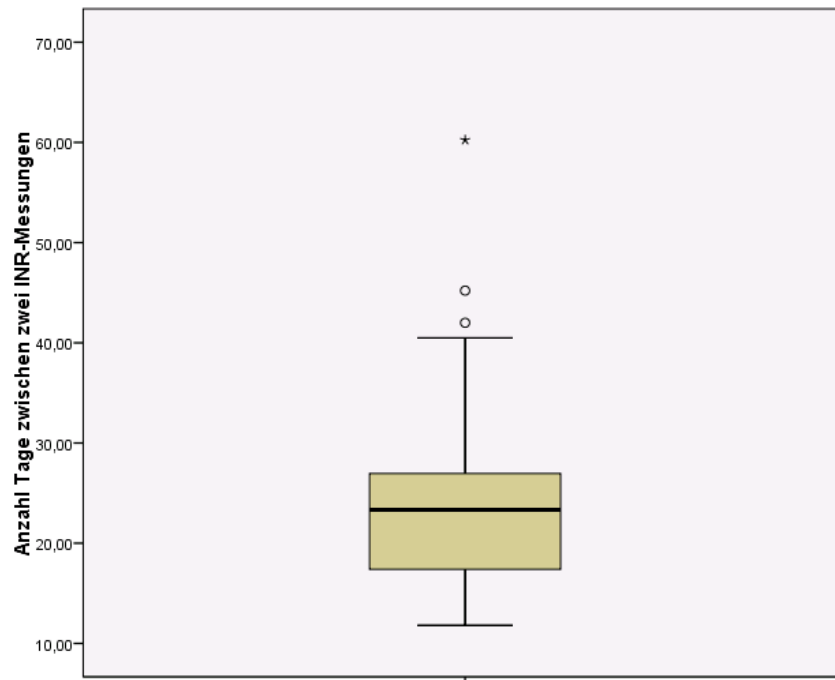


Abbildung 4.4-17 Boxplot-Darstellung der medianen Zahl an Tagen zwischen zwei INR-Messungen ($n=47$; Median 23; Minimum 12; Maximum 60; 25%-Perzentil 16,5%; 75%-Perzentil 27,4)

Zeit bis zum Erreichen des INR-Zielspiegelbereiches

Bei Neueinstellung von Phenprocoumon oder Wiedereinstellung (z.B. nach einem Bridging) wurde die Anzahl der Tage berechnet, bis die Patienten ihren stabilen INR-ZSB erreicht hatten. Die Zeit konnte bei 19 Patienten bestimmt werden. Die übrigen Patienten waren bereits eingestellt und ihre Therapie wurde nicht unterbrochen oder sie erreichten nach der Unterbrechung keine stabile Einstellung oder der erste Tag der Phenprocoumon-Gabe konnte nicht ermittelt werden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des stabilen INR-ZSB lag bei 94 Tagen mit einer Spannweite von 39 bis 321 Tagen (s. Abbildung 4.4-18). Etwa die Hälfte der Patienten erreichte den stabilen Einstellungsbereich innerhalb von 84 Tagen, innerhalb von 60 Tagen waren es nur 21% der Patienten.

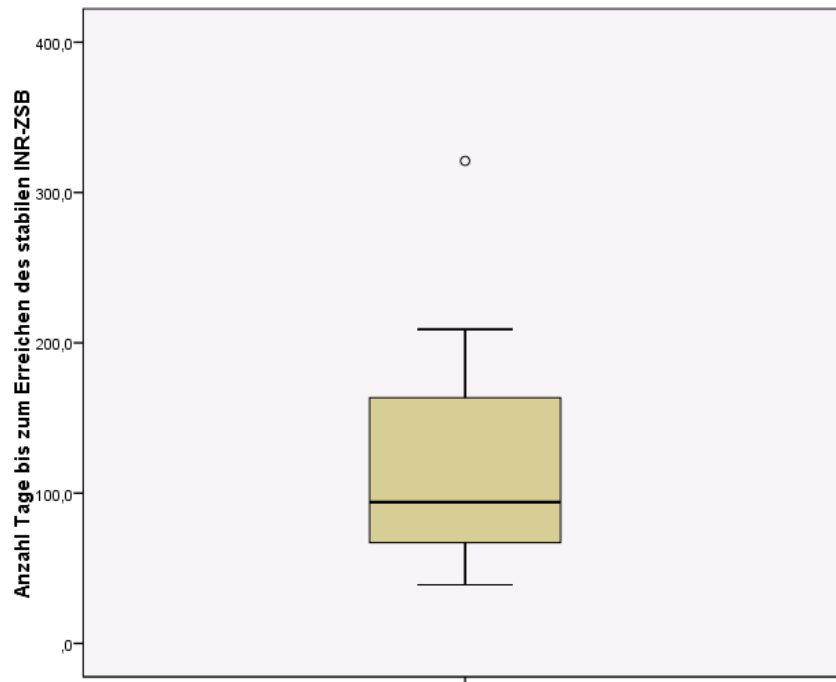


Abbildung 4.4-18 Anzahl Tage bis zum Erreichen des stabilen INR-ZSB (n=19; Median 94; Minimum 39; Maximum 321; 25%-Perzentil 64; 75%-Perzentil 175)

4.5 Outcome der Phenprocoumon-Therapie — UAW

Blutungen und thromboembolische Ereignisse nach Art und Häufigkeit

Insgesamt wurden 41 Vorfälle in Form leichter bzw. schwerer Blutungen und Thrombosen/Embolien beobachtet. Der überwiegende Teil entfiel nach der gewählten Klassifikation auf leichte Blutungen (n=36, 88%). Schwere Blutungen wurden in 3 Fällen beobachtet (7%). Thrombosen/Embolien traten zweimal auf (5%). Hiervon waren 10 Patienten einmalig betroffen und 6 Studienteilnehmer zweimal. Fünf Patienten erlebten 3 UAW und ein Patient 4 UAW. Abbildung 4.5-1 zeigt die relativen Häufigkeiten von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen.

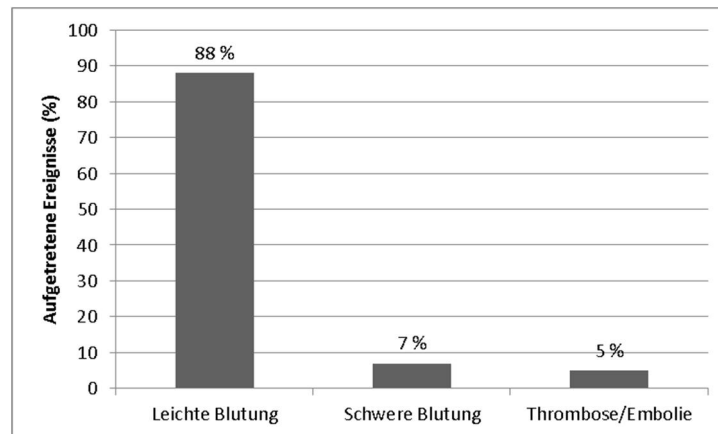


Abbildung 4.5-1 Relative Häufigkeiten aufgetretener Blutungen und thromboembolischer Ereignisse für 50 Patienten über 3 Jahre (n= 41)

Die leichten Blutungen sind in Abbildung 4.5-2 nach Art und Häufigkeit dargestellt. Innerhalb der 36 leichten Blutungen waren Hämatome (42%) am häufigsten, knapp ein Viertel davon waren Monokelhämatome. Zu den „anderen Blutung“ wurden Hyosphagma, Hämatospermie, Blut im Stuhl/Urin oder hämorrhoidale Blutungen eingeordnet.

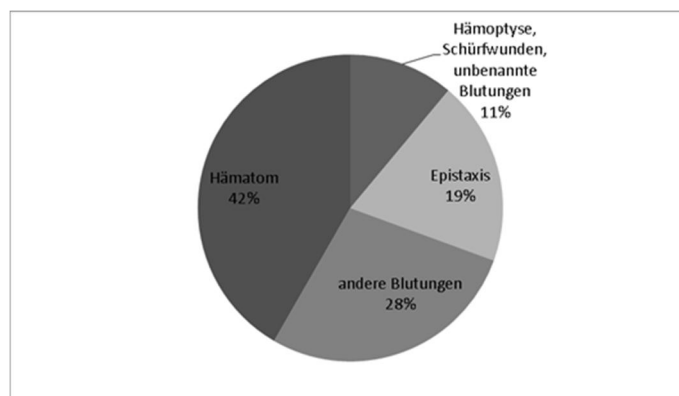


Abbildung 4.5-2 Häufigkeiten von Arten leichter Blutungen

Insgesamt 19 Patienten zeigten im Beobachtungszeitraum eine leichte Blutung (38%), wobei diese pro Patient mindestens einmal und höchstens viermal auftrat. Acht Männer und 11 Frauen waren betroffen. Schwere Blutungen wurden nur bei 3 Studienteilnehmern beobachtet (6%), jeder dieser Patienten erlebte jeweils ein Ereignis. Thrombosen/Embolien traten bei 2 Personen (4%) jeweils einmal auf.

63% der Patienten mit leichten Blutungen wiesen eine normale Leberfunktion auf. Von 32% dieser Patienten lagen keine Leberwerte vor. Eine Studienteilnehmerin (5%) mit eingeschränkter Leberfunktion zeigte eine leichte Blutung. Sie entwickelte außerdem eine der insgesamt drei aufgetretenen schweren Blutungen. Die beiden anderen schweren Blutungen betrafen Patienten mit normaler Leberfunktion. Thromboembolische Ereignisse waren nicht mit Leberfunktionsstörungen assoziiert.

Alle 3 Patienten mit schweren Blutungen und beide Patienten mit Thrombose/Embolie wurden stationär aufgenommen (s. auch Abschnitt „Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW“).

UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel

Die unerwünschten Wirkungen wurden dahin gehend klassifiziert, ob sie durch Phenprocoumon verursacht worden waren oder nicht. Dies erfolgte nach zwei Methoden. Bei der Methode 1 wurden die Ereignisse mittels Betrachtung des INR-Wertes oder anhand ärztlicher Diagnosen in „sicherer“, „möglicher“ oder „unklarer kausaler Zusammenhang“ mit der Phenprocoumon-Therapie eingeteilt. Hierbei wurde ein 3-Tage-Zeitintervall zur INR-Messung zu Grunde gelegt. In der Methode 2 wurden unter Anwendung eines erweiterten Zeitintervalls (bis zur nächsten INR-Messung) nur die Kategorien „sicherer“ und „möglicher kausaler Zusammenhang“ verwendet (Tabelle 4.5-1).

Nach der Methode des 3-Tage-Zeitintervalls wurden 7 von insgesamt 36 leichten Blutungen als möglicherweise durch Phenprocoumon verursacht klassifiziert. Ein Patient erlebte drei sichere Blutungen, die alle mit einem INR-Wert oberhalb des erweiterten Zielbereichs einhergingen. 22 Fälle leichter Blutungen ließen sich bezüglich der Kausalität nicht zuordnen. Von 3 schweren Blutungen traten eine als möglicherweise kausal bedingte Blutung und eine als nicht zuordnenbare Blutung bei jeweils 1 Patienten auf. Bei der „möglichen“ Blutung wurde ein Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie durch den Arzt letztlich nicht ausgeschlossen, INR-Werte lagen nicht vor. Im nicht zuordnenbaren Fall lag am Tag der Diagnose kein INR-Wert vor. Lediglich vor der Diagnosestellung und danach (s. Methode 2) war ein subtherapeutischer Wert dokumentiert.

Bei Auswertung nach der Methode mit erweitertem Zeitintervall wurden 18 von 22 Fällen, die nach der Methode 1 als nicht zuzuordnen eingestuft waren, einem „möglichen kausalen Zusammenhang“ zugeordnet. Vier Fälle wurden als sicherer kausaler Zusammenhang gewertet. Eine nach Methode 1 nicht zuteilbare schwere Blutung wurde als möglicherweise im kausalen Zusammenhang stehend eingestuft, da von ärztlicher Seite eine „unklare Genese“ dokumentiert wurde.

Tabelle 4.5-1 Klassifizierung der Kausalität von UAW (n=41) durch Phenprocoumon für das Patientenkollektiv (n=50) im gesamten Beobachtungszeitraum

	Methode 1	Methode 2	Methode 1	Methode 2	Methode 1	Methode 2
UAW Phenprocoumon	Leichte Blutung (n=36 (88%))		Schwere Blutung (n=3 (7%))		Thrombose/Embolie (n=2 (5%))	
sicherer kausaler Zusammenhang	7 (19%)	11 (31%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (50%)	2 (100%)
davon außerhalb ZSB	7 (100%)	11 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	2 (100%)
außerhalb E-ZSB	5 (71%)	10 (91%)	1 (100%)	1 (100%)		1 (50%)
möglicher kausaler Zusammenhang	7 (19%)	25 (69%)	1 (33%)	2 (67%)	0	0
unklarer kausaler Zusammenhang	22 (61%)	entfällt	1 (33%)	entfällt	1 (50%)	entfällt

Methode 1: 3-Tages-Zeitintervall; Methode 2: Erweitertes Zeitintervall

Wird nur die stabile Einstellungsphase mit Phenprocoumon (vgl. Tabelle 4.5-2) berücksichtigt, so werden 3 Patienten, die die stabile Phase nicht erreichten, mit insgesamt 5 leichten Blutungen (bei 2 der Patienten) nicht berücksichtigt. Außerdem sind 12 Ereignisse (10 leichte Blutungen, 2 schwere Blutungen) der übrigen Patienten ausgeschlossen, da sie sich außerhalb der stabilen Einstellungsphase ereigneten. Von insgesamt 41 Ereignissen konnten somit lediglich 24 betrachtet werden. Hierunter waren unter Anwendung der Klassifikationsmethode im 3-Tage-Zeitintervall 21 leichte Blutungen (Kausalitätsbewertung siehe Tabelle 4.5-2) sowie eine schwere Blutung (unklarer kausaler Zusammenhang). Für thromboembolische Ereignisse gab es keinen Unterschied bei Änderung des Beobachtungszeitraumes.

Tabelle 4.5-2 Klassifizierung der Kausalität von UAW (n=24) durch Phenprocoumon für das Patientenkollektiv (n=47) in der stabilen Einstellungsphase

	Methode 1	Methode 2	Methode 1	Methode 2	Methode 1	Methode 2
UAW Phenprocoumon	Leichte Blutung (n=21 (88%))		Schwere Blutung (n=1 (4%))		Thrombose/Embolie (n=2 (8%))	
sicherer kausaler Zusammenhang	4 (19%)	7 (33%)	0	0	1 (50%)	2 (100%)
davon außerhalb ZSB	4 (100%)	7 (100%)	-	-	1 (100%)	2 (100%)
außerhalb E-ZSB	2 (50%)	2 (29%)	-	-	-	1 (50%)
möglicher kausaler Zusammenhang	4 (19%)	14 (67%)	0	1 (100%)	0	0
unklarer kausaler Zusammenhang	13 (62%)	entfällt	1 (100%)	entfällt	1 (50%)	entfällt

Methode 1: 3-Tage-Zeitintervall, Methode 2: erweitertes Zeitintervall

Der einzige Patient mit eingeschränkter Leberfunktion erlitt eine leichte Blutung, die möglicherweise im kausalen Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie stand. Diese ereignete sich außerhalb des stabilen Einstellungsbereiches. Des Weiteren erlitt der Patient eine schwere, als sicher zusammenhängend eingeteilte Blutung, während welcher der erweiterte ZSB verlassen wurde. Das Ereignis beendete eine stabile Einstellungsphase.

Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW

Im Beobachtungszeitraum kam es insgesamt bei 5 Patienten zu Krankenhausaufnahmen, die mit der Phenprocoumon-Therapie im Zusammenhang standen. 3 Patienten wurden jeweils einmal stationär, 2 Patienten ambulant behandelt. Drei der Patienten waren in Phasen stabiler INR-Wert-Einstellung betroffen. Die betroffenen Patienten stammten aus 3 der 5 Studienzentren. Aus der kardiologischen Praxis war ein Patient und aus einer allgemeinmedizinischen Praxis waren 3 Patienten betroffen. Tabelle 4.5-3 fasst die beobachteten Krankenhausaufenthalte mit Angaben zu Patient, Therapie und Dauer des Aufenthaltes zusammen.

Tabelle 4.5-3 Übersicht zu den Krankenhausaufenthalten durch Blutungen bzw. thromboembolische Ereignisse und Kausalität der Phenprocoumon-Therapie (n= 5 von 50 Patienten)

Patient (Alter, Geschlecht, Ziel-INR)	Diagnose	Kausalität im 3-Tage- Zeitintervall	Kausalität im erweiterten Zeitintervall	Diagnose**, Behandlung	Dauer KH- Aufenthalt
72 Jahre, männlich 2,0-3,0	Hämoptyse unklarer Genese	unklar	möglich	Bronchoskopie, Absaugen von Blutklumpen	2-3 d
63 Jahre, männlich, 2,0-3,5	segmentale, enterale Einblutung unter Marcumar®*	möglich	möglich	Coloskopie, Antibiose	< 1 d
69 Jahre, weiblich, 2,0-3,0	notfallmäßige Auf- nahme nach Sturz, V.a. commotio cerebri, multiple Hämatome nach Phenpro- coumon-Behandlung	sicher	sicher	Ausräumung tiefer, verkapselter Hämatome (Oberschenkel, Knie, Arm); Therapie großer oberflächlicher Hämatome mit Heparinsalbe/Eis (Schulter, Hüfte, Ellenbogen)	11 d
77 Jahre, männlich, 2,0-3,0	Embolischer Media- teilingefäßinfarkt, multiple Infarkte kardioembolischer Genese bei insuffizienter Marcumarisierung, Parese linker Arm, faziale Asymmetrie, Makroangiopathie	sicher	sicher	CT, MRT, Duplex- Sonographie, Langzeit-EKG, Physiotherapie	3 d
85 Jahre, weiblich, 2,0-3,0	Netzhaut- venenthrombose, Venenastverschluss eines Seitenastes der V. temp.	unklar	sicher	Fluoreszenz- angiographie und Hämodilution	2-3 x < 1 d

* außerhalb stabiler INR-Einstellung, Zusammenhang mit Phenprocoumon letztlich als „unwahrscheinlich“ dokumentiert (V.a. Sigmadivertikulitis); ** Diagnose falls bekannt; KH= Krankenhaus

Drei schwere Blutungen führten zu einem stationären Aufenthalt. Unter der Anwendung des 3-Tage-Zeitintervalls wurde hiervon jeweils einer Blutung ein unklarer, möglicher bzw. sicherer kausaler Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie zugeteilt. Im erweiterten Zeitintervall wurde die unklare Blutung als mögliche klassifiziert. Die segmentalen enteralen Einblutung unter Phenprocoumon wurde im Nachhinein in der Akte als „unwahrscheinlich (V.a. Sigmadivertikulitis)“ bezeichnet und daher als „möglicher“ kausaler Zusammenhang gewertet, da dieser nicht ausgeschlossen wurde. Zwei thromboembolische Ereignisse erforderten eine Behandlung im Krankenhaus. Beide sind in einen sicheren kausalen Zusammenhang einzuordnen. Somit waren mindestens 2 bzw. maximal alle 5 der durch Blutungen oder thromboembolische Ereignisse verursachten Krankenhausaufenthalte mit Phenprocoumonbedingten UAW zu erklären.

Bei jeweils einer Blutung und einem thromboembolischen Ereignis war eine ambulante Behandlung ausreichend. Die schwere Blutung eines Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion führte zur Krankenseinweisung. Die übrigen 4 stationären Aufenthalte betrafen Patienten mit normalen Leberwerten.

In 7 Fällen überwies der behandelnde Arzt an einen Spezialisten. Hierzu zählten Internisten, Urologen, Augenärzte und radiologische Praxen. Fünf dieser Überweisungen fanden innerhalb der stabilen Einstellung der Patienten statt.

Welcher Anteil der Arztbesuche durch UAW veranlasst erfolgte, konnte nur abgeschätzt werden. Es ist davon auszugehen, dass annähernd alle Blutungen und Thrombosen/Embolien einen Arztbesuch bedingten.

Eine Analyse des Zusammenhangs der Anzahl an Krankenhausaufenthalten und TTR (%) konnte aufgrund der geringen Rate an Krankenhausaufenthalten nicht durchgeführt werden.

Andere UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel

Bei 11 Patienten (22%) waren akute Hautprobleme dokumentiert, daher wurden diese zusätzlich in die Auswertung aufgenommen. Drei der Patienten litten unter wiederkehrenden Beschwerden. Wundheilungsstörungen traten bei 4 Studienteilnehmern (8%) auf. Dokumentiert wurden außerdem Fälle von u.a. Ekzema (numulare), Atherom, Hygrom, Fibrom, seborrhoischer Dermatitis, Exanthem, Panaritien, unklaren Hautveränderungen und Zysten. Diese Auswertung bezieht sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Der Patient mit eingeschränkter Leberfunktion wies keine dermatologischen Probleme auf.

4.6 Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Interaktionen durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel

Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential

Von den beobachteten Patienten nahmen 42% (n=21) insgesamt 17 verschiedene Wirkstoffe ein, die gemäß der Literatur zu schweren potentiellen Interaktionen mit Phenprocoumon führen können. Pro Patient wurden mindestens 1 und maximal 5 dieser Wirkstoffe eingesetzt. Nach Bereinigung auf Phasen der stabilen INR-Einstellung waren es 36% der Patienten (n=17). Einer der Studienteilnehmer erreichte die stabile Phase nicht, drei andere nahmen den Wirkstoff mit hohem Interaktionspotential (Metronidazol bzw. ASS) nur außerhalb der stabilen Einstellungsphase ein. Tabelle 4.6-1 zeigt die Übersicht der einzelnen Wirkstoffe. Hierbei handelt es sich in fast allen Fällen um ärztlich verordnete Comedikation. Lediglich Johanniskraut, Laxantien und Vitamin K wurden zu 100% im Rahmen der Selbstmedikation eingenommen. (Falls Vitamin K gezielt vom Arzt im Rahmen des INR-Monitorings gegeben wurde, so zählte dies nicht als potentiell interagierender Wirkstoff (Einnahme überwacht und therapiebedingt)).

Tabelle 4.6-1 Einnahme-Häufigkeiten von Wirkstoffen, die zu schweren potentiellen Interaktionen führen können, im Gesamtkollektiv (n=50) im gesamten Beobachtungszeitraum

Wirkstoff mit hohem Interaktionspotential	Einnahmehäufigkeit Anzahl Patienten (n)
ASS	6 (12%)
Amiodaron L-Thyroxin Omeprazol Vitamin K	4 (8%)
Clopidogrel Johanniskraut Laxantien** Metronidazol	3 (6%)
Estrogen* Gestagen*	2 (4%)
Carbimazol Cilostazol Erythromycin Itraconazol Methotrexat Thiamazol	1 (2%)

* immer in Kombination eingenommen; ** inkl. Lactulose

Während der Zusammenhang zwischen INR-Shifts mit Änderungen der Comedikation bereits betrachtet wurde (inkl. der Gabe nicht näher bezeichneter Arzneistoffe wie z.B. „Antibiotikum“), wurden hier klinische Ereignisse bzw. INR-Shifts gezielt für die vordefinierte Comedikation und für die auswertbaren sonstigen Wirkstoffe der Comedikation betrachtet.

Diese Analyse erfolgte aus methodischen Gründen ausschließlich innerhalb der stabilen Einstellungsphase. Somit wurden Zeiten, in denen kein Phenprocoumon eingenommen wurde, ausgeschlossen. Häufig handelte es sich bei der Comedikation um Dauermedikation oder die Dokumentation war lückenhaft, so dass eine Interaktion nicht auswertbar war. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte keine statistische Analyse durchgeführt werden.

Die Klassifikation der Ereignisse erfolgte wiederum in leichte bzw. schwere Blutungen sowie die Kausalitätsbewertung in einen möglichen, sicheren oder unklaren Zusammenhang.

Interaktionen mit der vordefinierten Comedikation

Zunächst wurde geprüft, ob mit den vordefinierten Wirkstoffen als Comedikation Interaktionen zu beobachten waren. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte keine statistische Analyse erfolgen. Von den Patienten, die einen dieser Wirkstoffe einnahmen, konnten nur weniger als die Hälfte ausgewertet werden. Gründe hierfür waren das Vorliegen von Dauermedikationen, so dass die Phenprocoumon-Therapie bereits angepasst war oder lückenhafte Dokumentationen in den Akten (kein INR-Wert bzw. keine genauen Daten der Medikation vorhanden). Außerdem konnte keine Auswertung erfolgen, wenn die potentiell interagierende Wirkstoffe außerhalb der stabilen INR-Phase (z.B. während einer Bridging-Therapie mit Heparin) gegeben wurden. Bei allen Wirkstoffen konnte nur ein Teil der Patienten in die Kausalitätsbewertung eingehen (vgl. Tabelle 4.6-2).

Es wurde kein Ereignis (Blutung oder Thrombose/Embolie) in Verbindung mit der Gabe dieser potentiell interagierenden Wirkstoffe beobachtet. Eine Einteilung nach „leichter“ oder „schwerwiegender“ Interaktion konnte somit nicht erfolgen.

In 4 von 8 auswertbaren Fällen (50%) war ein INR-Shift hin zu Werten außerhalb des EZSB dokumentiert. Fünf INR-Shifts führten zum Verlassen des ZSB. Mindestens 6 (75%) der INR-Shifts konnten auf Basis des erweiterten Zeitintervalls als Interaktion mit dem jeweiligen Wirkstoff begründet werden (Richtung des INR-Shifts entsprechend dem jeweiligen Interaktionsmechanismus, keine weiteren Änderungen im Therapie-Verlauf). Tabelle 4.6-2 zeigt die Klassifikation und Häufigkeiten von INR-Shifts durch Interaktion mit 4 vordefinierten Wirkstoffen (Fibrate fanden im Patientenkollektiv keine Anwendung).

Tabelle 4.6-2 Klassifikation nach Kausalität und Häufigkeit von INR-Shifts durch Interaktion von Phenprocoumon mit vordefinierten Wirkstoffen der Comedikation (n=47 Patienten in stabiler INR-Phase)

Wirkstoff (R _x)	INR-Shift*	Kausalität mit Phenprocoumon-Therapie	
		3-Tage-Zeitintervall	Erweitertes Zeitintervall
ASS (n=1 von 6)	↑↑	unklar	sicher
Amiodaron (n=3 von 4)	1x ↑↑ 1x → 1x ↓ nach Reduktion	unklar sicher unklar	sicher sicher sicher
L-Thyroxin (n=2 von 4)	1x ↑↑ 1x →	unklar unklar	sicher sicher
Omeprazol (n=2 von 14)	1x ↑↑ 1x →	möglich möglich	möglich möglich

*↓ INR-Abfall < ZSB; ↑↑ INR-Anstieg > EZSB; → INR-Veränderung innerhalb ZSB

Bei der Comedikation mit ASS, Amiodaron oder L-Thyroxin war in allen auswertbaren Fällen (n=6) eine Interaktion zu beobachten. Diese Interaktionen wurden alle als in einem sicheren kausalen Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie stehend eingestuft. Zum Teil waren sie mit INR-Werten außerhalb des ZSB oder erweiterten ZSB verbunden. Bei einem Patient führte Amiodaron zwar nicht zum Verlassen des ZSB, allerdings stieg der INR-Wert nach Ansetzen von Amiodaron innerhalb eines Tages um 0,54 an. Sieben Wochen nach Neuansetzen von L-Thyroxin stieg der INR-Wert eines weiteren Patienten um insgesamt 1,1 innerhalb von 12 Tagen an. Da der Patient bei Beginn der L-Thyroxin-Therapie mit seinem INR knapp unter dem ZSB lag, wurde dieser nicht verlassen. Es waren keine anderen Gründe für einen INR-Shift dokumentiert. Die Therapie mit Omeprazol führte in 1 von 2 auswertbaren Fällen zu einer Interaktion, die zwar durch den INR-Wert bestätigt, aber aufgrund der ärztlichen Diagnose („Ernährung!“) nur als „möglich“ gewertet wurde.

Interaktionen mit sonstiger Comedikation

Bei 5 Patienten konnte ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung und einer verordneten Comedikation festgestellt werden. Es wurde ein Zeitraum von maximal 3 Wochen zwischen Wirkstoff-Verordnung und nächster INR-Messung betrachtet. Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich um leichte bzw. schwere Blutungen. Thromboembolische Ereignisse ließen sich in keinem Fall zeitlich zuordnen.

Ob die Interaktion durch Phenprocoumon bedingt war, wurde wiederum mittels der INR oder ärztlicher Diagnosen nach den in 1.4.1 angewendeten Methoden klassifiziert. Tabelle 4.6-3 stellt die beobachteten Ereignisse mit den zeitgleich eingesetzten Wirkstoffen dar und klassifiziert die Möglichkeit einer Interaktion.

Bei 4 der 5 Blutungen handelte es sich um leichte Blutungen. Für die genannten Hämatome waren keine Hinweise auf eine vorausgegangene Verletzung (Prellung o.ä.) angegeben. Cefpodoxim wurde wegen einer starken Verschleimung und Husten verordnet. Die Gabe von Ciprofloxacin und Codeinphosphat erfolgte aufgrund einer eitrigen Angina und Reizhusten nachdem Penicillin keine ausreichende Wirkung gezeigt hatte. Für Ibuprofen und Pantoprazol war keine Indikation angegeben. Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Epistaxis im Urlaub. Das rezidivierende Nasenbluten hatte eine Dosisreduktion von Phenprocoumon durch den behandelnden Arzt zur Folge. Ibuprofen war wegen Schmerzen in der Schulter verordnet worden.

In einem Fall erforderten die starken, teilweise verkapselten Hämatome in Folge eines Sturzes zur Ausräumung einen 11-tägigen Krankenhausaufenthalt. Die Therapie mit Xipamid wurde 11 Tage zuvor begonnen. Aufgrund der ärztlichen Diagnose „multiple s.c. Hämatome nach Phenprocoumon-Behandlung“ wurde dem Ereignis ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie zugeteilt. Auswertungen zur Interaktionen mit Grippe-Impfstoffen finden sich im Abschnitt „Grippeimpfstoffe“.

Weiterhin wurde ausgewertet, in welchen Fällen ein INR-Shift im Zusammenhang mit einer Interaktion mit einem Wirkstoff der Comedikation stand. Bei 7 von 47 Patienten (15%) konnte in der stabilen Einstellungsphase jeweils ein INR-Shift hin zu Werten außerhalb des ZSB beobachtet werden, der durch Interaktion mit einem rezeptierten Arzneistoff erklärbar war. Pro Patient kam es jeweils zu einem INR-Shift, bei einem Patienten traten zwei Shifts auf.

Tabelle 4.6-3 Kausalitätsbewertung möglicher Phenprocoumon-Interaktionen mit verordneter Comedikation (n=47 in stabiler INR-Phase)

Wirkstoff	INR-Shift*	Ereignis	Kausalität mit Phenprocoumon-Therapie	
			3-Tage-Zeitintervall	Erweitertes Zeitintervall
Auroliquid Hanosan®	↓↓	-	unklar	sicher
Cefpodoxim	↑↑	Hämatom Bauchdecke	unklar	sicher
Ciprofloxacin + Codeinphosphat	→	Hämatom Oberarm (schmerzhaft)	möglich	möglich
Ciprofloxacin + Metamizol	↑↑	-	sicher	sicher
Digoxin (Absetzen)	↓	-	sicher	sicher
Ibuprofen + Pantoprazol	↑↑	Epistaxis	unklar	sicher
Ibuprofen + Influsplit®	↑	Epistaxis, rezidivierend	sicher	sicher
Simvastatin	↑↑	-	unklar	sicher
Xipamid	→	starke Hämatome nach Sturz	möglich	möglich

*↓ INR-Abfall < ZSB; *↑ INR-Anstieg > ZSB; ↓↓ INR-Abfall < EZSB; ↑↑ INR-Anstieg > EZSB; → INR-Veränderung innerhalb ZSB; - = kein Ereignis bekannt

Zusammenhang der Einnahme potentiell interagierender Comedikation mit der Anzahl von INR-Messungen

Im Median wurde der INR-Wert bei Patienten, die keine Comedikation mit hohem Interaktionspotential zu Phenprocoumon (IA-CM) einnahmen, im gesamten Beobachtungszeitraum 46 Mal bestimmt (Spannweite 18-89). In der Gruppe der Studienteilnehmer, die IA-CM einnahmen, wurden im Median 49 Messungen (Spannweite 17-87). Zwischen den beiden Gruppen bestand kein auffälliger Unterschied ($p=0,746$; Mann-Whitney-U-Test, s. Abbildung 4.6-1).

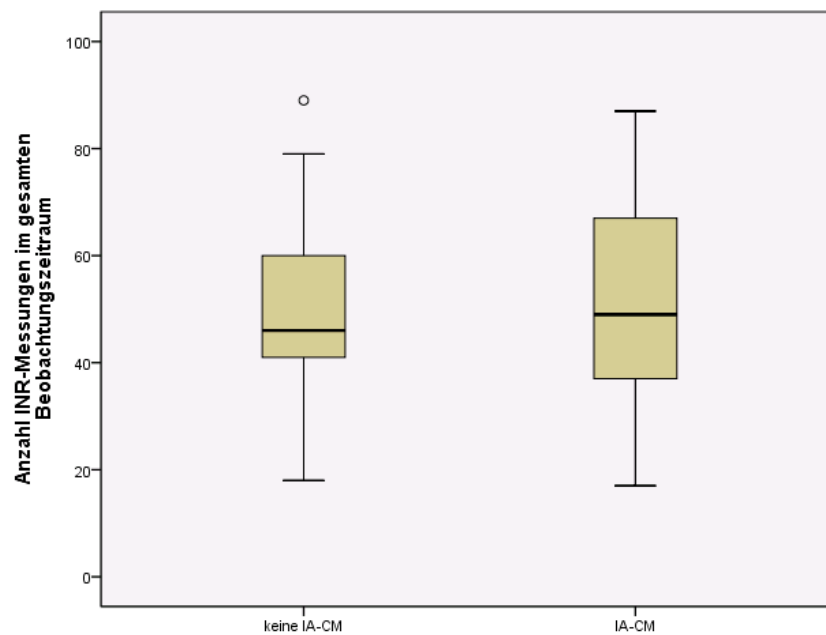


Abbildung 4.6-1 Boxplot-Darstellung der medianen Anzahl an INR-Messungen für Patienten mit ($n=21$) und ohne ($n=29$) IA-CM im gesamten Beobachtungszeitraum

Nach Bereinigung auf die stabile Einstellungsphase erfolgten bei Patienten ohne IA-CM im Median 30 INR-Messungen (Spannweite 5-71). Bei Patienten mit IA-CM wurden im Median 26 INR-Messungen durchgeführt (Spannweite 9-73). Der Mann-Whitney-U-Test beobachtete keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,485$). Abbildung 4.6-2 verdeutlicht die Verteilung der INR-Messungen in beiden Gruppen.

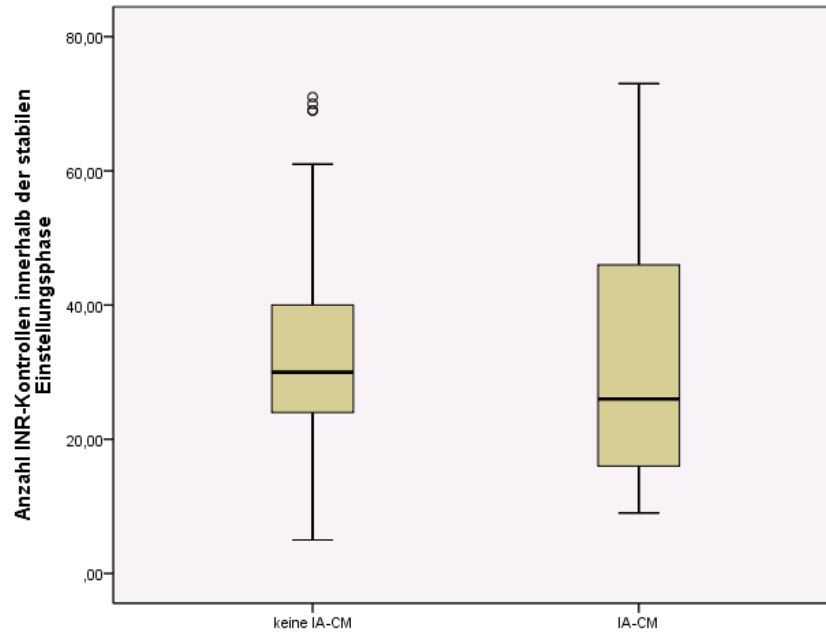


Abbildung 4.6-2 Boxplot-Darstellung der medianen Anzahl an INR-Kontrollen für Patienten mit (n=17) und ohne (n=30) IA-CM in der stabilen Einstellungsphase

Interaktionen mit Grippe-Impfstoffen

Im Patientenkollektiv fiel eine Häufung von INR-Shifts nach der Gabe von Grippe-Impfstoffen auf. Daraufhin wurde ein möglicher Zusammenhang genauer untersucht.

30 von 50 beobachteten Patienten (60%) wurde im Beobachtungszeitraum mindestens einmal ein Grippe-Impfstoff verabreicht. Hiervon wurden 5 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen, da alle Impfungen außerhalb der stabilen Einstellungsphase stattfanden (n=4) oder der Patient diese Phase nie erreichte (n=1). Die übrigen 25 Patienten erhielten insgesamt 55 Impfungen (Median pro Patient=2). Hiervon konnten 6 Impfungen nicht in die Analyse einbezogen werden. Bei 2 Patienten lag parallel zu einer Impfung ein bakterieller Infekt oder eine entzündliche Erkrankung vor. Ein Ansteigen des INR-Wertes ließ sich mit einer gleichzeitigen Dosiserhöhung um 1,0 Tabletten erklären. In zwei weiteren Fällen lag die INR bereits vor Gabe des Grippeimpfstoffes unterhalb des ZSB auf und blieb konstant. Ein Patient erlitt bei einer von 3 Impfungen 3 Wochen nach der Gabe von Influxplit® rezidivierende Blutungen im unteren GIT (INR im Normbereich). Da er die stabile Einstellungsphase mit Phenprocoumon nach Absetzen noch nicht wieder erreicht hatte, wurde dieser Fall in der Auswertung nicht berücksichtigt. Somit konnten 49 Impfungen in die Auswertung aufgenommen werden. Tabelle 4.6-4 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten von INR-Shifts und aufgetretenen Ereignissen im Zusammenhang mit einer Grippe-Impfung.

In fast 50% der Fälle trat eine INR-Veränderung auf. Hierbei sank der INR-Wert in knapp zwei Drittel der Fälle unter den ZSB. Bei knapp 38% der Grippe-Impfungen stieg die INR über den ZSB, fast immer wurde hierbei auch der EZSB überschritten. Im Zusammenhang

mit 5 Impfungen trat eine leichte Blutung auf (Blut im Urin, Hämatom am Handrücken ohne vorausgegangene Verletzung, rezidivierendes Nasenbluten, Bluthusten, rezidivierendes Hyosphagma). In einem Fall war eine Netzhautvenenthrombose dokumentiert.

Im Median wurden INR-Shifts bzw. aufgetretene Ereignisse in einem Zeitabstand von 4 Wochen zu der Grippe-Impfung beobachtet (Minimum 1 Woche, Maximum 12 Wochen).

Auf eine Klassifikation der INR-Shifts in „sicher“ oder „möglich“ wurde verzichtet, da in der Literatur keine eindeutigen Angaben zur möglichen Richtung der INR-Shifts durch Grippe-Impfstoffe gefunden wurden.

Bei 3 der 5 leichten Blutungen kam es zu einem Anstieg der INR über ZSB und EZSB, bei 2 Blutungen blieb der INR-Wert im ZSB (rezidivierendes Hyosphagma und Bluthusten). Ein Patient erhielt 3 Wochen vor dem Auftreten des leichten Nasenblutens 400 mg Ibuprofen verordnet (20 Stück). Dieser Patient wurde häufiger mit Ibuprofen 600 mg therapiert, ohne dass es zu Blutungen kam.

Tabelle 4.6-4 Häufigkeiten von INR-Shifts und Ereignissen im Zusammenhang mit Grippe-Impfungen

Grippe-Impfungen und INR-Shifts (n=49)	
Anzahl INR-Shifts*	24 (49%)
< ZSB	15 (63%)
< EZSB	6 (25%)
> ZSB*	9 (38%)
> EZSB*	8 (33%)
Anzahl Ereignisse	6 (13%)
leichte Blutungen	5 (83%)
schwere Blutungen	0
Thrombose	1 (17%)

* Bei einem INR-Anstieg wurde 3 Wochen nach der Grippeimpfung mit Boostrix® geimpft

Um Auswirkungen von Impfstoffen im Allgemeinen zu beurteilen, wurde das Patientenkollektiv auf weitere Impfungen untersucht. Innerhalb stabiler Einstellungsphasen konnten bei 7 Patienten 8 auswertbare Impfungen ermittelt werden. Tabelle 4.6-5 zeigt die 5 im Patientenkollektiv angewendeten Impfstoffe und damit verbundene Auswirkungen auf den INR-Wert. Aufgrund der geringen Fallzahlen war keine statistische Analyse möglich und es wurden absolute Zahlen angegeben. Im Zusammenhang mit der Gabe der genannten Impfstoffe wurden keine Blutungen oder thromboembolischen Ereignisse beobachtet.

Tabelle 4.6-5 Absolute Häufigkeiten von INR-Shifts im Zusammenhang mit weiteren Impfungen

Impfstoff	Pandemrix® (n=3)	Td (n=2)*	Pneumovax® (n=1)	Boostrix® (n=1)**	FSME (n=1)
Anzahl Impfungen mit INR-Shift	1	1	1	1	1
< ZSB	1	1	1	0	0
< EZSB	0	0	0	0	0
> ZSB	0	0	0	1	0***
> EZSB	0	0	0	1	0***

* Zwei Impfungen beim selben Patienten.

** Boostrix®-Gabe erfolgte 3 Wochen nach einer Grippeimpfung.

*** Ein INR-Anstieg um 1,0 führte nicht zum Verlassen des ZSB, die INR lag zuvor unterhalb des ZSB.

Bei einer weiteren Impfung mit dem Schweinegrippe-Impfstoff Pandemrix® kam es zu einem INR-Shift unterhalb des Zielbereiches. Der Patient litt gleichzeitig unter einem Exanthem, weshalb der Fall von der Auswertung ausgeschlossen wurde. Ein weiterer Patient erhielt eine Impfung mit Pandemrix® parallel zu einer Dosiserhöhung von Phenprocoumon, so dass auch dieser Fall nicht ausgewertet wurde.

Sechs Patienten erhielten während des auswertbaren Beobachtungszeitraumes mehrere Impfungen. Die Patienten wurden zumeist mindestens einmal gegen Grippe geimpft und erhielten einen weiteren anderen Impfstoff.

Interaktionen mit vordefinierter Selbstmedikation

Auch die Selbstmedikation sollte hinsichtlich des Auftretens möglicher Interaktionen geprüft werden. Bei den 7 vordefinierten Wirkstoffen handelte es sich um potentiell interagierende Wirkstoffe. Von 25 potentiellen Interaktionsfällen mussten 24 von der Auswertung ausgeschlossen werden. Hierunter waren 8 Fälle einer Langzeiteinnahme, die zwar im Beobachtungszeitraum begonnen wurde, aber von welcher kein Einnahmezeitpunkt bekannt war, und 7 Fälle einer seit Jahren gleichmäßig erfolgenden Medikation. In 5 Fällen handelte es sich um eine sporadische Medikation, deren Datum nicht erinnerlich war. Vier Anwendungen fanden außerhalb der stabilen Einstellungsphase mit Phenprocoumon statt.

Auswertbar war eine Selbstmedikation mit Ginkgo. Nur in diesem Fall war eine Analyse der INR-Shifts bzw. Ereignisse möglich. Ein Patient nahm Ginkgo kurzfristig zur Behandlung eines Tinnitus ein. Trotz gleichbleibender Phenprocoumon-Dosierung stieg die INR innerhalb von 9 Tagen um 0,6 Punkte an. Der genaue Zeitpunkt des Absetzens war nicht bekannt. Der INR-Shift führte nicht zu einem Verlassen des ZSB, da die INR vor der Einnahme unterhalb des Zielbereiches lag. Die Interaktion wurde als in einem unklaren kausalen Zusammenhang

zur Phenprocoumon-Therapie stehend (3-Tages-Intervall) bzw. als in einem sicheren Zusammenhang stehend (erweitertes Zeitintervall) klassifiziert. Es resultierte keine Blutung.

Interaktionen mit sonstiger Selbstmedikation

Sechs der identifizierten 17 weiteren Wirkstoffe der Selbstmedikation konnten Interaktionen mit Phenprocoumon auslösen. Hierzu gehörten Rosskastanie (aufgrund der Cumarinhaltigen Inhaltsstoffe), Diclofenac und Glucosamin mit potentiellen schwerwiegenden Blutungen und Antacida, Vitamin C oder Vitamin E mit geringfügigem Interaktionspotential. Wegen zu geringer Patientenzahlen konnte keine statistische Analyse durchgeführt werden. Bei einem Patienten wurde ein Anstieg der INR über ZSB und EZSB ärztlich mit einer Selbstmedikation von Diclofenac begründet (Angabe im Antikoagulantien-Ausweis, siehe Diskussion). Durch Anpassung der Wochendosis von 3,0 auf 2,75 Tabletten (entsprechend 8,25 mg Phenprocoumon) wurde der ZSB wieder erreicht. Es trat keine Blutung auf. Eine Klassifikation der Interaktion war im 3-Tage-Intervall nicht möglich. Im erweiterten Zeitintervall ergab sich ein möglicher kausaler Zusammenhang.

Eine Auswertung für die weiteren potentiellen Interaktionspartner konnte nicht erfolgen. Die Einnahme erfolgte meistens regelmäßig über mehrere Jahre oder sporadisch zu einem unbekanntem Datum.

4.7 Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen

4.7.1 Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Subskalen für das Gesamtkollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung

Alle 50 Patienten beantworteten den SF-36-Fragebogen. Während des Ausfüllens war bei dem Großteil der Patienten Unterstützung nötig, so dass bei 41 Patienten das Interview gewählt wurde. Die übrigen 9 Patienten füllten den Fragebogen selbstständig aus.

In den meisten Dimensionen erreichte das Patientenkollektiv geringere Werte als die deutsche Normalbevölkerung (150) und wies damit auf eine geringere Lebensqualität auf. Am deutlichsten waren die Unterschiede für die Skalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“ und „körperliche Schmerzen“. Für die soziale Funktionsfähigkeit wiesen die Patienten exakt den gleichen Wert wie die Normalbevölkerung auf, im Bereich des psychischen Wohlbefindens waren sie ihr knapp überlegen. Im Vergleich zu einem ähnlichen Kollektiv antikoagulierter, ambulanter Patienten (156) zeigten die hier betrachteten Studienteilnehmer eine höhere Lebensqualität. Im „psychischen Wohlbefinden“ stimmten die Kollektive überein (siehe Tabelle 4.7-1 und Abbildung 4.7-1).

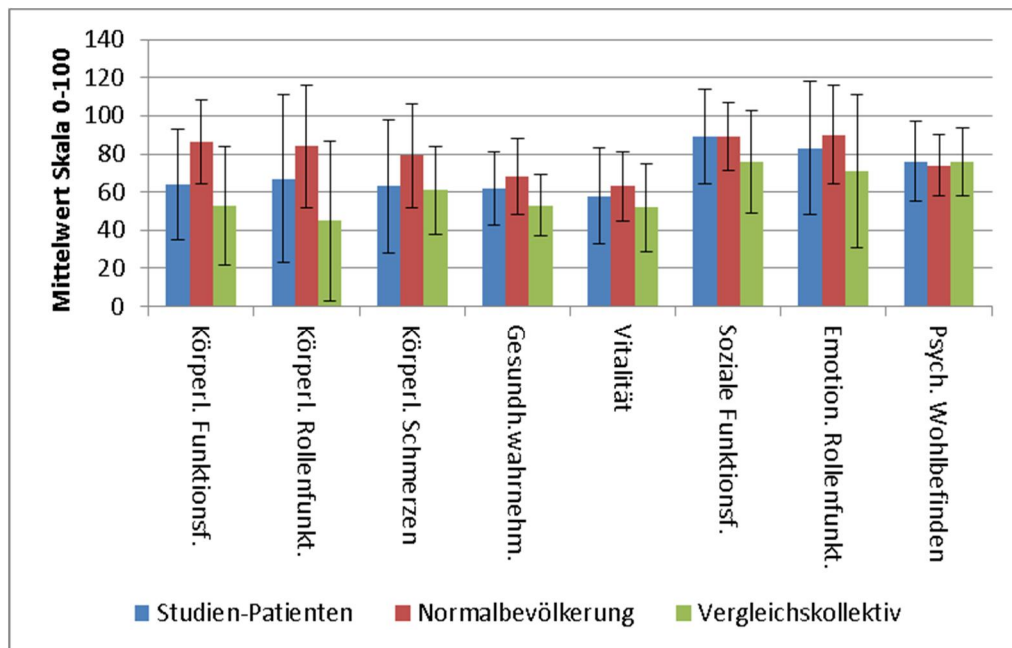


Abbildung 4.7-1 Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für das Patientenkollektiv im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150) und zu einem Studienkollektiv mit VKA-Therapie nach Samsa et al. (156)

Tabelle 4.7-1 Ergebnisse der Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientenkollektiv und Normalbevölkerung im Vergleich (150, 156)

SF-36-Subskala	Anzahl Patienten (n)	Mittlerer Skalenwert (Skala 0-100)	Standard-Abweichung (%)
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Patientenkollektiv	49	64	± 29
Normalbevölkerung	2886	86	± 22
Vergleichskollektiv	262	53	± 31
Körperliche Rollenfunktion			
Patientenkollektiv	50	67	± 44
Normalbevölkerung	2856	84	± 32
Vergleichskollektiv	262	45	± 42
Körperliche Schmerzen			
Patientenkollektiv	50	63	± 35
Normalbevölkerung	2905	79	± 27
Vergleichskollektiv	262	61	± 23
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
Patientenkollektiv	49	62	± 19
Normalbevölkerung	2859	68	± 20
Vergleichskollektiv	262	53	± 16
Vitalität			
Patientenkollektiv	49	58	± 25
Normalbevölkerung	2876	63	± 18
Vergleichskollektiv	262	52	± 23
Soziale Funktionsfähigkeit			
Patientenkollektiv	50	89	± 25
Normalbevölkerung	2911	89	± 18
Vergleichskollektiv	262	76	± 27
Emotionale Rollenfunktion			
Patientenkollektiv	48	83	± 35
Normalbevölkerung	2855	90	± 26
Vergleichskollektiv	262	71	± 40
Psychisches Wohlbefinden			
Patientenkollektiv	49	76	± 21
Normalbevölkerung	2871	74	± 16
Vergleichskollektiv	262	76	± 18

Subskalen für Altersgruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung

Von der Normalbevölkerung lagen Werte zur Lebensqualität unterschiedlicher Altersgruppen vor (150). Da diese Gruppen auch im vorliegenden Patientenkollektiv repräsentiert waren, konnte ein Vergleich der Lebensqualität für verschiedene Altersklassen durchgeführt werden. Im Kollektiv waren Patienten von über 70 Jahren (n= 32), zwischen 61 und 70 Jahren (n=13) und zwischen 51-60 Jahren (n=2) vertreten. Letztere wurden daher nicht ausgewertet. Die genauen jeweiligen Anzahlen der Patienten (n) für jede Skala finden sich in Anlage V. Abbildung 4.7-2 und Abbildung 4.7-3 verdeutlichen die Ergebnisse. Zwischen den Altersgruppen sind keine deutlichen Unterschiede zu erkennen. Die Studienteilnehmer zeigen ähnliche Ergebnisse wie die Normalbevölkerung. In der Altersgruppe der 61- bis 70-Jährigen ist die Normalbevölkerung auf körperlichen Skalen den Studienteilnehmern knapp überlegen, während diese auf der Skala „soziale Funktionsfähigkeit“ knapp höhere Ergebnisse erzielen. Die Studienteilnehmer über 70 Jahren zeigen im Vergleich mit der Normalbevölkerung eine ähnliche oder leicht höhere Lebensqualität. Aufgrund der unbalancierten Gruppen wurde auf einen statistischen Test verzichtet.

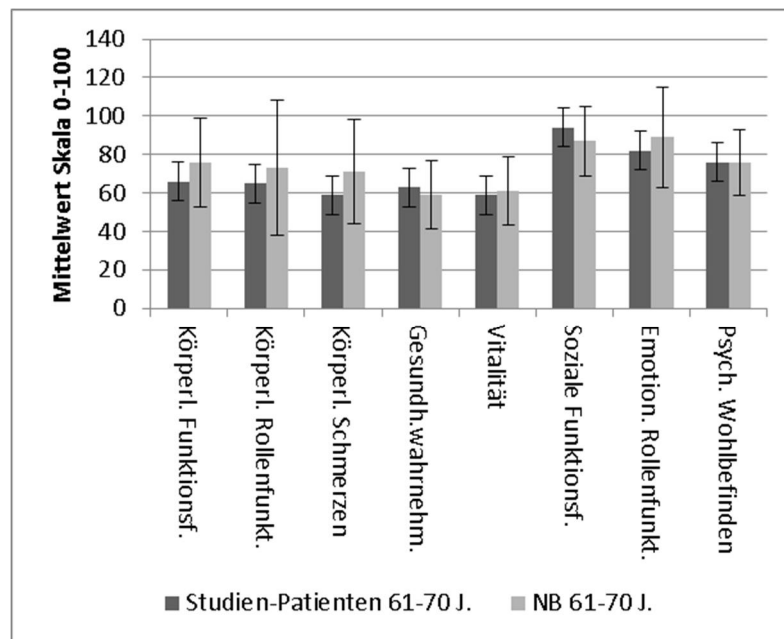


Abbildung 4.7-2 Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitlichen Lebensqualität für Patienten im Alter von 61-70 Jahren im Vergleich zur Normalbevölkerung (NB) im Alter von 61-70 Jahren nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150)

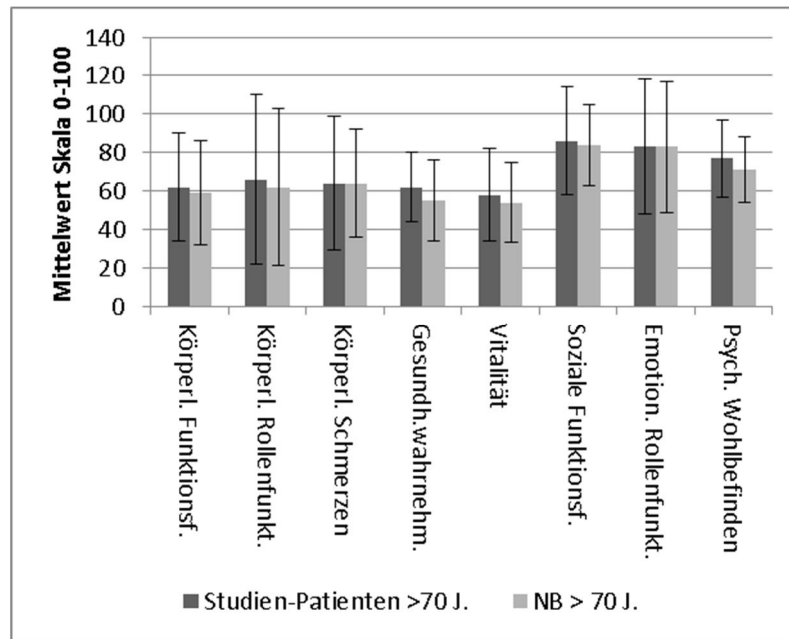


Abbildung 4.7-3 Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten im Alter von über 70 Jahren im Vergleich zur Normalbevölkerung (NB) im Alter von über 70 Jahren nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150)

Im Vergleich zu einem Studienkollektiv antikoagulierter über 60-jähriger Patienten (157) erreichten die Patienten der vorliegenden Studie in fast allen Subskalen höhere Werte (siehe Abbildung 4.7-4). Nur bei „körperlichen Schmerzen“, „Gesundheitswahrnehmung“ und „Vitalität“ waren sie dem Vergleichskollektiv unterlegen.

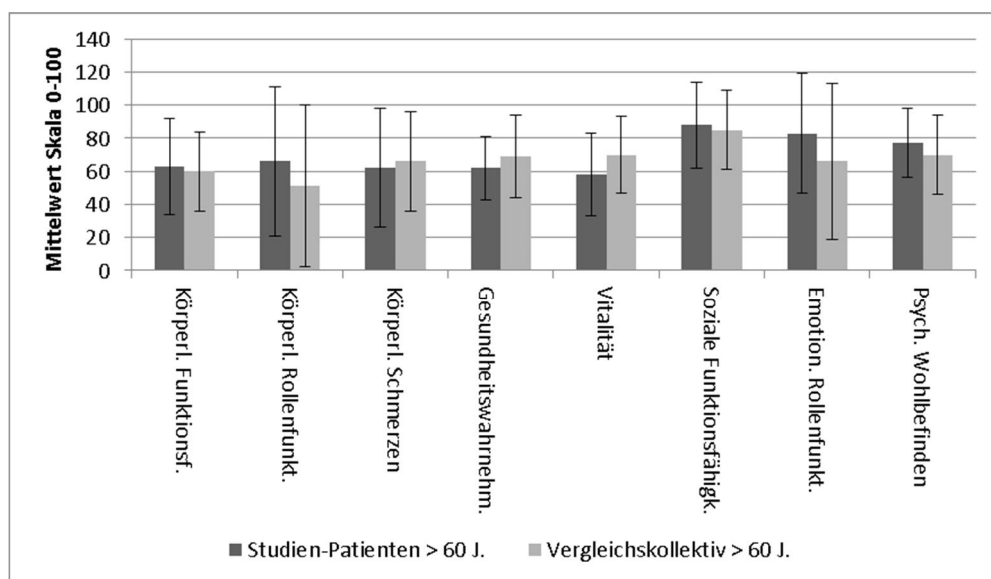


Abbildung 4.7-4 Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studien-Patienten im Vergleich zum Patientenkollektiv nach Corbi et al. (157) (Studien-Patienten: n=47 bzw. n=46 für Emotionale Rollenfunktion bzw. n=48 für Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen und Soziale Funktionsfähigkeit; Vergleichskollektiv: n=71 für alle Skalen)

Subskalen für Hypertonie-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Der Vergleich von Hypertonie-Patienten aus Normalbevölkerung (150) und aus dem Studienkollektiv (n=49) zeigt ähnliche Ergebnisse. In 4 von 8 Subskalen erzielte das Kollektiv knapp höhere Werte, während in den anderen 4 Skalen die Normalbevölkerung knapp überlegen war (siehe Abbildung 4.7-5).

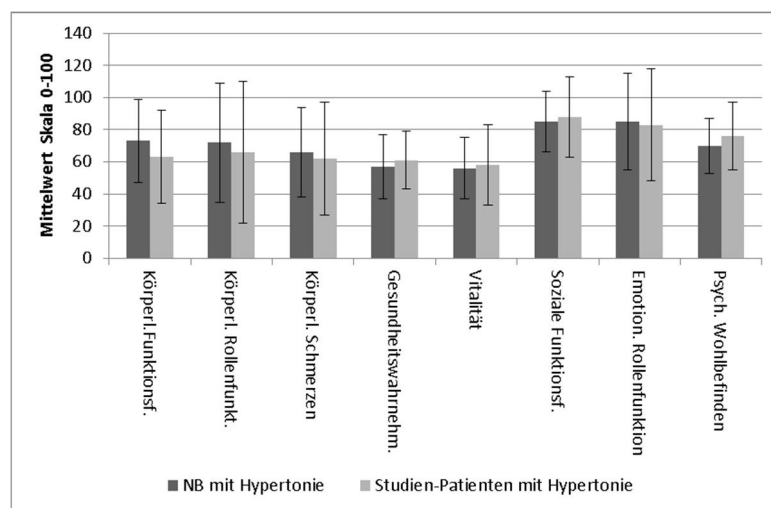


Abbildung 4.7-5 Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Studien-Patienten mit Hypertonie im Vergleich zur Normalbevölkerung (NB) mit Hypertonie nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150)

Tabelle 4.7-2 Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Hypertonie-Patienten des Patientenkollektivs und der Normalbevölkerung (NB)

	SF-36-Subskala	Anzahl Patienten (n)	Mittlerer Skalenwert (Skala 0-100)	Standardabweichung (%)
	Patienten und NB mit Hypertonie	Körperliche Funktionsfähigkeit		
Patientenkollektiv		48	63	± 29
Normalbevölkerung		625	73	± 26
Körperliche Rollenfunktion				
Patientenkollektiv		49	66	± 44
Normalbevölkerung		620	72	± 37
Körperliche Schmerzen				
Patientenkollektiv		49	62	± 35
Normalbevölkerung		629	66	± 28
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Patientenkollektiv		48	61	± 18
Normalbevölkerung		621	57	± 20
Vitalität				
Patientenkollektiv		48	58	± 25
Normalbevölkerung	621	56	± 19	

Patienten und NB mit Hypertonie	SF-36-Subskala	Anzahl Patienten (n)	Mittlerer Skalenwert (Skala 0-100)	Standardabweichung (%)	
	Soziale Funktionsfähigkeit				
	Patientenkollektiv	49	88	± 25	
	Normalbevölkerung	631	85	± 19	
	Emotionale Rollenfunktion				
	Patientenkollektiv	47	83	± 35	
	Normalbevölkerung	617	85	± 30	
	Psychisches Wohlbefinden				
	Patientenkollektiv	48	76	± 21	
	Normalbevölkerung	621	70	± 18	

Subskalen für Patienten der unterschiedlichen Studienzentren

Im Vergleich der Patienten der unterschiedlichen Studienzentren zeigte sich, dass für die meisten Subskalen ähnliche Ergebnisse resultierten. Die Patienten eines Studienzentrums erreichten in allen Bereichen die geringste Lebensqualität und lagen in 6 von 8 Subskalen deutlich unter den Patienten der übrigen Praxen (siehe Abbildung 4.7-6). Die geringe Größe der Kollektive ist zu berücksichtigen (n=8-10).

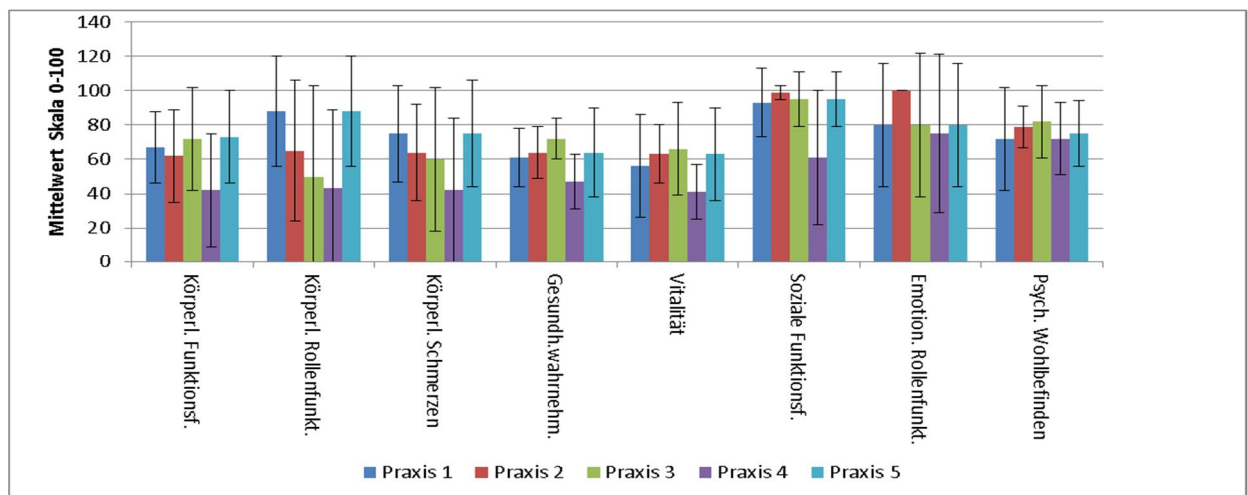


Abbildung 4.7-6 Vergleich der Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten der verschiedenen Studienzentren (n=10 bzw. Praxis 4: n=9 für Körperliche Funktionsfähigkeit, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Vitalität bzw. n=8 für Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden)

4.7.2 Summenskalen gemäß SF-36-Fragebogen

Summenskalen für das Gesamtkollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung (mit Erkrankungen)

Auf der körperlichen Summenskala erreichten die Patienten wie erwartet geringere Werte als die deutsche Normalbevölkerung mit aktuellen oder chronischen Erkrankungen (150). Im Gegensatz hierzu war das Patientenkollektiv hinsichtlich der psychischen Summenskala sowohl erkrankter als auch gesunder Normalbevölkerung überlegen. Somit resultierte im beobachteten Kollektiv ein deutlicher Abstand zwischen beiden Summenskalen (vgl. Abbildung 4.7-7).

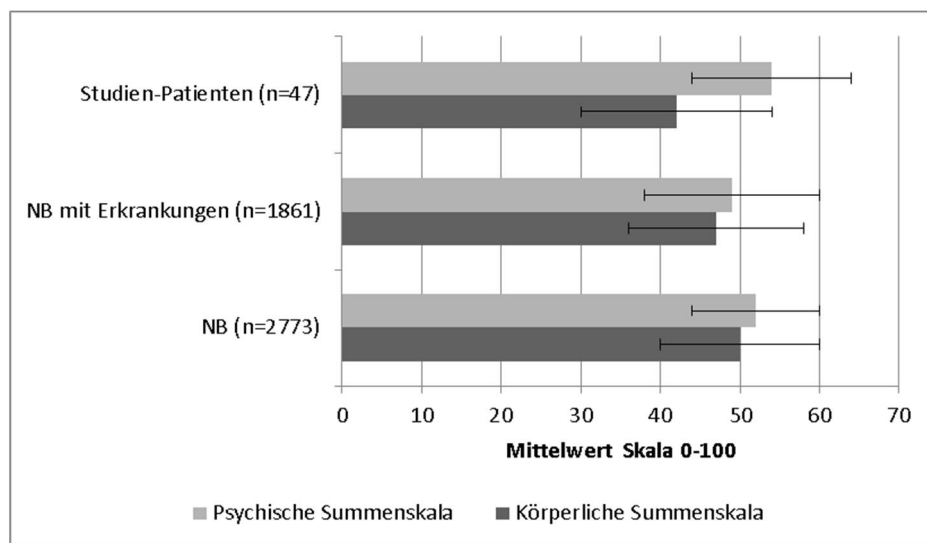


Abbildung 4.7-7 Summenskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (NB) mit und ohne Erkrankungen nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150)

Summenskalen für Altersgruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung (mit Erkrankungen)

Die Lebensqualität der an akuten oder chronischen Erkrankungen leidenden Allgemeinbevölkerung ist wenig niedriger als die der nicht erkrankten Normalbevölkerung (150). Auf der körperlichen Summenskala nehmen die Werte mit zunehmendem Alter ab. Die psychische Summenskala liefert bei allen Altersgruppen ähnliche Ergebnisse. Die beste Lebensqualität im psychischen Bereich zeigen gesunde 61-70-Jährige, auf der körperlichen Summenskala weist die jüngste Gruppe die höchsten Werte auf.

Das untersuchte Patientenkollektiv erreichte auf der körperlichen Summenskala ähnliche Werte wie die beiden Vergleichskollektive. Die 61-70-jährigen Patienten hatten eine etwas schlechtere Lebensqualität, während die Über-70-Jährigen knapp überlegen waren.

Im psychischen Bereich zeigten die Studienteilnehmer dieser Studie in allen Altersklassen knapp bessere Ergebnisse als die Vergleichsgruppen. Auch hier hatten 61-70-Jährige die beste Lebensqualität. Die jüngsten Patienten zeigten im Bereich körperlicher Gesundheit die besten Ergebnisse. Allerdings nahm die körperliche Gesundheit bei Patienten über 70 Jahren nicht weiter ab.

Insgesamt erzielte die körperliche Lebensqualität in allen Altersgruppen des Patientenkollektivs schlechtere Werte als die psychische Lebensqualität. Der Abstand zwischen beiden Skalen war bei jüngeren Patienten größer als bei Studienteilnehmern über 60 Jahren. Abbildung 4.7-8 stellt die Summenskalen im Vergleich dar. Aufgrund der unbalancierten Gruppen wurde auf einen statistischen Test verzichtet.

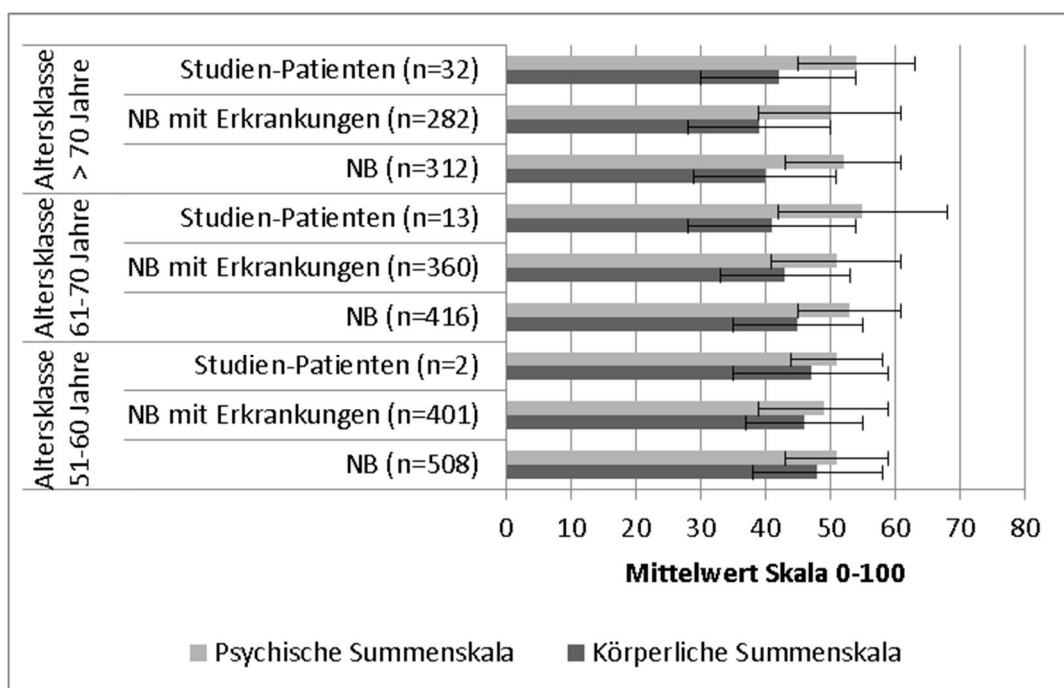


Abbildung 4.7-8 Summenskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für verschiedene Altersklassen von Studien-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (NB) mit und ohne Erkrankungen nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150)

Summenskalen für Hypertonie-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Während die Studien-Patienten auf der körperlichen Summenskala eine leicht geringere Lebensqualität als die Hypertoniker aus der Normalbevölkerung (150) aufwiesen, erreichten sie auf der psychischen Summenskala im Vergleich ein besseres Ergebnis. Somit divergierten auch im Subkollektiv der Hypertoniker mit Phenprocoumon-Therapie beide Summenskalen deutlich (Abbildung 4.7-9).

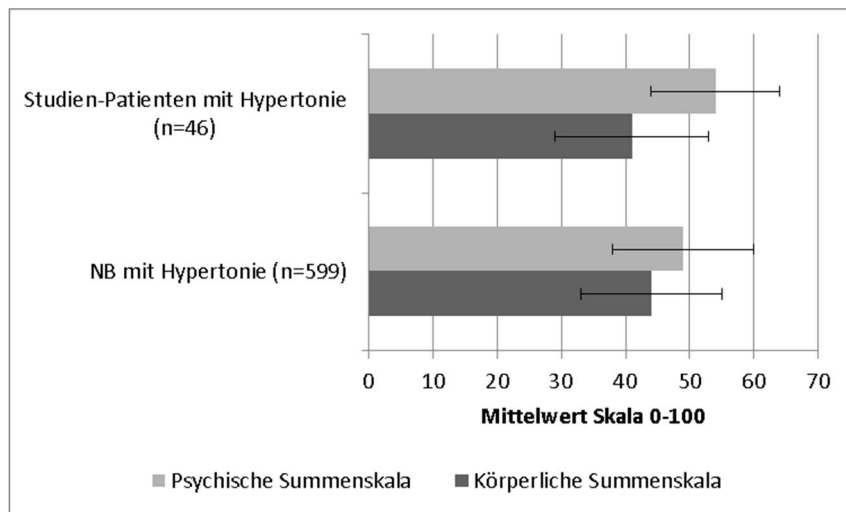


Abbildung 4.7-9 Summenskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Studien-Patienten mit Hypertonie im Vergleich zur Normalbevölkerung (NB) mit Hypertonie nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150)

Summenskalen für Patienten der verschiedenen Studienzentren

Auch im Vergleich der Patienten der verschiedenen Studienzentren wurde deutlich, dass auf der psychischen Summenskala jeweils bessere Ergebnisse als auf der körperlichen Summenskala erzielt wurden. Während ein Zentrum auf beiden Summenskalen die niedrigsten Werte erreichte, zeigten jeweils 2 unterschiedliche Praxen auf einer der beiden Summenskalen die besten Ergebnisse (siehe Abbildung 4.7-10). Die geringen Patientenzahlen der einzelnen Studienzentren sind zu berücksichtigen.

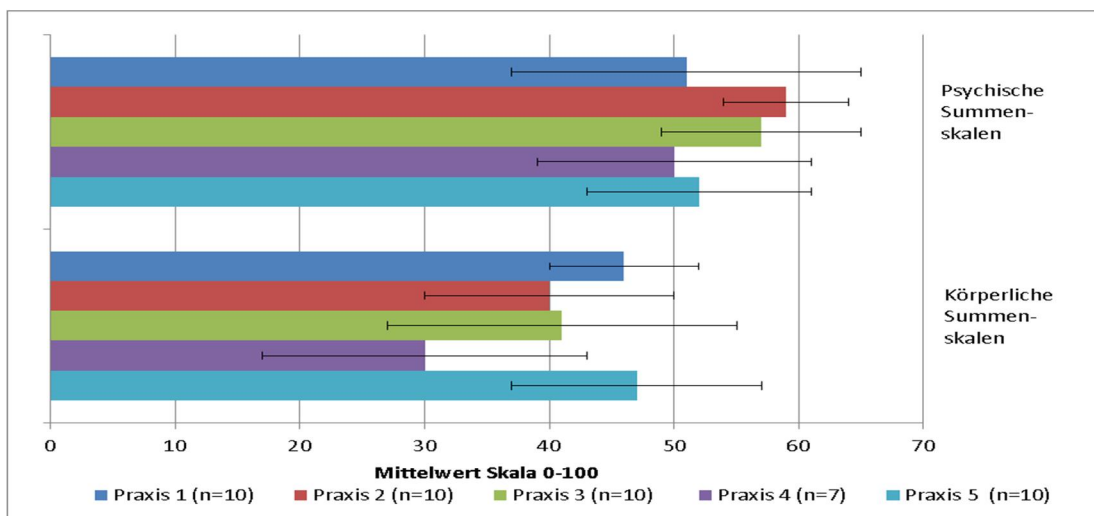


Abbildung 4.7-10 Summenskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten der unterschiedlichen Studienzentren

Korrelation zwischen Lebensqualität und Anzahl der Comorbiditäten

Die Abhängigkeit der Lebensqualität gemäß SF-36-Summenskalen von der Anzahl der Comorbiditäten ist in Abbildung 4.7-11 und Abbildung 4.7-11 dargestellt. Zwar resultierte in Bezug auf die körperliche Summenskala wie erwartet eine fallende Gerade (negativer Zusammenhang), jedoch lag für beide Skalen eine starke Streuung um die Gerade vor. Für die körperliche Summenskala lassen das lineare Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,178$ und der Korrelationskoeffizient nach Pearson $-0,422$ einen schwachen negativen Zusammenhang vermuten. Für die psychische Summenskala konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (lineares Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,005$ und Korrelationskoeffizient nach Pearson $-0,07$).

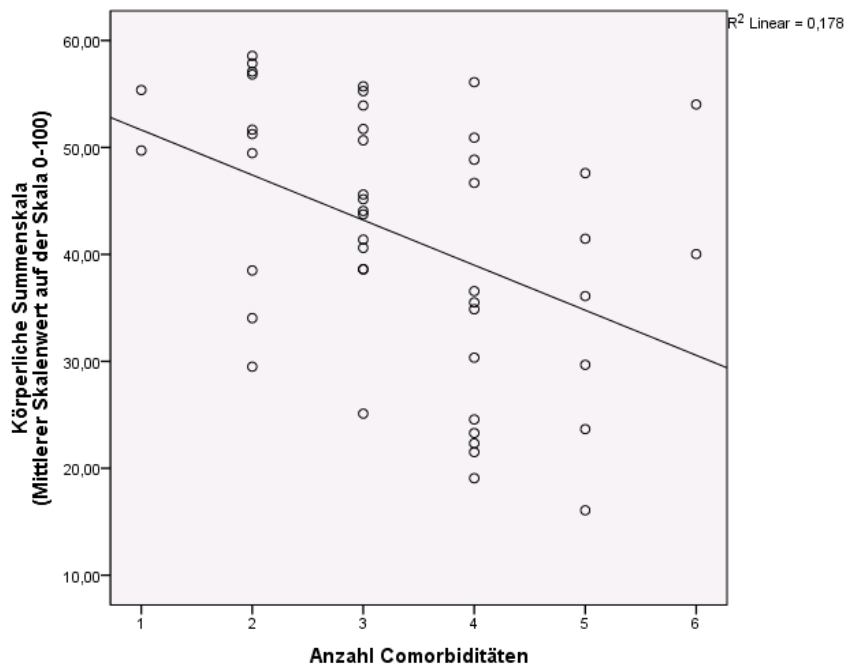


Abbildung 4.7-11 Streudiagramm der Lebensqualität gemäß SF-36 auf der körperlichen Summenskala in Abhängigkeit von der Anzahl der Comorbiditäten (n=50)

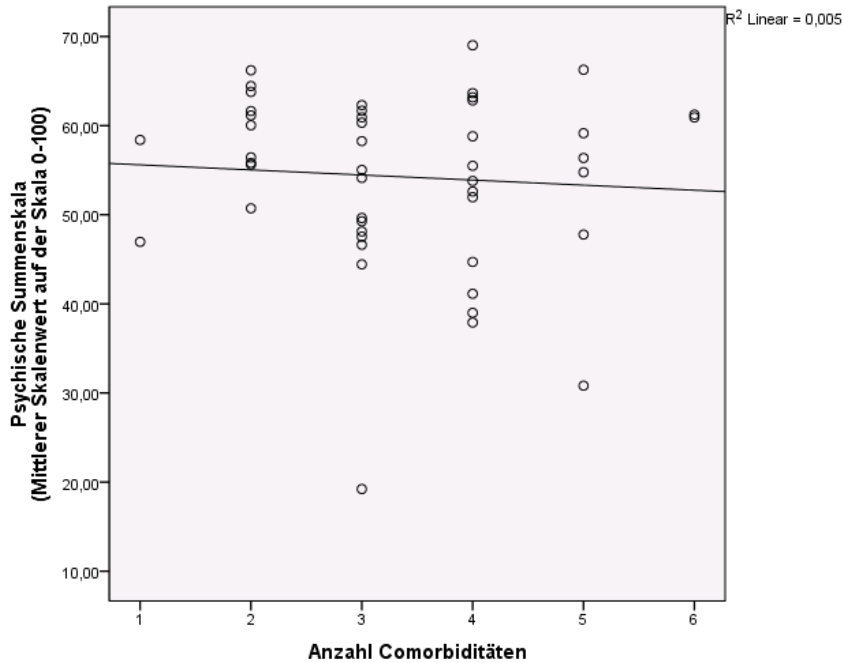


Abbildung 4.7-12 Streudiagramm der Lebensqualität gemäß SF-36 auf der psychischen Summenskala in Abhängigkeit von der Anzahl der Comorbiditäten (n=50)

4.7.3 Gesundheitsveränderung

Etwa zwei Drittel der Patienten beurteilten ihren aktuellen Gesundheitszustand als unverändert im Vergleich zum vergangenen Jahr. Fast ein Viertel der Patienten fühlte sich schlechter als im letzten Jahr, wohingegen nur 12% eine Besserung angaben. Drei Patienten fühlten sich „viel schlechter“ als im letzten Jahr. Zwei Patienten beschrieben ihren Gesundheitszustand als „viel besser“ (siehe Tabelle 4.7-3).

Tabelle 4.7-3 Vergleich des aktuellen Gesundheitszustandes mit dem vergangenen Jahr aus Patientensicht gemäß SF-36 (n=49)

Kategorie	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Patienten (%)
viel besser	2	4
etwas besser	4	8
etwa so wie vor einem Jahr	32	65
etwas schlechter	8	16
viel schlechter	3	6

5 DISKUSSION

5.1 Studienprotokoll

5.1.1 Studiendesign und Rekrutierung der Studienzentren

Die vorliegende Studie war als retrospektiv-prospektive Studie angelegt. Ihr Ziel war es, den Alltag der Phenprocoumontherapie zu analysieren ohne Interventionen vorzunehmen. Im Sinne einer Anwendungsbeobachtung konnte so Einblick in die reale Versorgung erhalten und deren Qualität beurteilt werden. Wink beschreibt Anwendungsbeobachtungen für den praktisch tätigen Arzt als nützliche Informationsquellen (158). Aufgrund häufig vorhandener Begleittherapien könnten dabei z.B. bisher unbekannte Interaktionen erkannt werden. Retrospektive Beobachtungsstudien seien dazu geeignet unerwünschte Ereignisse und deren Verlauf zu erfassen (158).

Das retrospektive Design wurde bewusst gewählt um auszuschließen, dass die behandelnden Ärzte ihren Patienten unter Studienbedingungen eine erhöhte Aufmerksamkeit schenken. Dadurch könnte der Therapie-Alltag verzerrt und möglicherweise eine bessere Versorgung vorgetäuscht werden. Dieser sog. Hawthorne-Effekt (159) drückt aus, dass die Ergebnisse der Studie überschätzt werden könnten. In der vorliegenden Arbeit käme diesem Effekt große Bedeutung zu. Die Patienten könnten z.B. verstärkt auf ihre Compliance und die Ernährung achten, während die Ärzte ein engmaschigeres INR-Monitoring forcieren und, falls nötig, eine sorgfältigere Dosisanpassung vornehmen könnten.

Nachteile der Retrospektive bestehen in der Qualität der Daten. Im Nachhinein lässt sich die Vollständigkeit einer Patientenakte hinsichtlich ihrer Vollständigkeit kaum bewerten. Gerade Untersuchungen zur Versorgung mit Antikoagulantien unterscheiden sich stark in der Qualität der genutzten Datenquellen (39). Ein allgemeines Problem deskriptiver Studien besteht außerdem darin, die interessierenden Fälle lückenlos zu erfassen (160). Die Dokumentation erfolgte in jedem Studienzentrum auf eine andere Art. In einer Praxis wurden nur Laborwerte digital gespeichert, die Patientenakten selbst bestanden aus handschriftlich geführten Karteikarten. Sehr häufig wurde aufgrund Unleserlichkeit Rücksprache gehalten. Andere Praxen nutzen diverse Computer-Programme. Hierbei wurde die Patientenakte vollständig ausgedruckt und abgeheftet oder in anderen Zentren nur virtuell gespeichert. Krankenhausberichte und Fremdbefunde wurden in einer Archiv-Datenbank gespeichert. Alle fünf Studienzentren nutzten standardisierte Antikoagulantien-Pässe für ihre Patienten zur Dokumentation der Phenprocoumon-Dosierungen. Zusätzlich wurden spezielle PC-Programme genutzt.

Während einige Computer-Programme spezielle Ansichten der rezeptierten Arzneimittel inklusive der Packungsgrößen ermöglichten, wurde in anderen Praxen lückenhaft dokumentiert. Dies ließ sich u.a. an der zu geringen Zahl von Phenprocoumon-Verordnungen erkennen. Hier zeigen sich potentielle Fehlerquellen des Studiendesigns. Ein Problem in der Anwendungsbeobachtung stellte auch die geringe Zahl dokumentierter Interaktionen dar. Oft musste der Zusammenhang zur Phenprocoumon-Therapie nachträglich hergestellt werden, beispielsweise durch die Interpretation der INR-Werte.

Im Bereich Lebensqualität wurde ein prospektives Design ausgewählt. Folglich gewann die Studie an Aktualität. Der dadurch hergestellte persönliche Kontakt zum Patienten ermöglichte es zum Teil, die Datenqualität der retrospektiven Phase zu verbessern. Unklarheiten konnten beseitigt und Datenlücken vervollständigt werden. Gerade in emotional besetzten Bereichen wie Krankenhausaufenthalten ist das jeweilige Patientenwissen bedeutend. Somit konnten die genannten Ereignisse gezielt in den Akten gesucht bzw. weiteres Datenmaterial eingefordert werden. Die Auswertung der Daten erfolgte explorativ deskriptiv.

Die Untersuchung wurde im Flächenland Rheinland-Pfalz durchgeführt. Die Rekrutierung der Studienzentren gestaltete sich langwierig. Von 25 kontaktierten Arztpraxen konnten nur 5 für die Studie gewonnen werden. Obwohl von der teilnehmenden Praxis fast kein Arbeitsaufwand zu leisten war, wurden die meisten Absagen mit Zeitproblemen begründet. Oft wurde angeführt, dass Studien im normalen Praxisalltag keinen Platz hätten. Mit dieser Annahme verbunden war die Äußerung von starkem Unmut über das aktuelle Gesundheitssystem. Häufig wurden Studien kategorisch abgelehnt, weil keine Zusammenarbeit mit der Industrie gewünscht wurde. Besonders hinderlich war die nachträgliche Absage zweier Praxen. Eines der beiden Studienzentren war der Ethik-Kommission bereits gemeldet worden. So musste im Juli 2011 die Rekrutierungsphase neu begonnen werden. Die schließlich teilnehmenden Praxen waren gegenüber der Forschung und einem damit verbundenen Qualitätsgewinn sehr aufgeschlossen. An der Sicherheit ihrer Patienten und auch an deren Datenschutz waren sie sehr interessiert. Hier lässt sich ein Selektionsbias diskutieren. Die teilnehmenden Studienzentren konnten über ihre Teilnahme frei entscheiden. So kann es sein, dass engagierte und kompetente Ärzte eher zustimmten und somit überwiegend in der Studie vertreten waren.

Mit der Studie sollte die Versorgungsqualität der VKA-Therapie im ambulanten Sektor untersucht werden. Aus diesem Grund konnten neben drei allgemeinmedizinischen auch eine kardiologische und eine diabetologische/internistische Praxis eingeschlossen werden. Auch andere Studien in der Versorgungsforschung im ambulanten Sektor schließen Praxen unterschiedlicher Fachrichtungen ein (36). Um einen Vergleich zwischen der Versorgungsqualität in Facharztpraxen und allgemeinmedizinischen Praxen ziehen zu können, was hier nicht das Studienziel war, hätte ein größerer Anteil an Facharztpraxen rekrutiert werden müssen. Eine ursprünglich geplante Kosten-Analyse der Phenprocoumon-Therapie im ambulanten Sektor konnte nicht durchgeführt werden. Die notwendigen Daten konnten in den Studienzentren nicht bzw. nur teilweise eruiert werden.

Die erwähnten und der vorliegenden Arbeit ähnelnden Studien wurden publiziert, nachdem dieses Projekt bereits gestartet worden war. Besonders im Bereich der Hauptindikation der VKA, des Vorhofflimmerns, ist ein verstärktes Forschungsinteresse zu verzeichnen. Im Sinne der Patienten wäre es wünschenswert, gerade im Hinblick auf die Entwicklung der NOAC, dieses auch auf andere Indikationen auszuweiten.

5.1.2 Rekrutierung des Patientenkollektivs

Geplant war, dass die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Datenerfassung mindestens 36 Monate marcumarisiert sein sollten, was sich nicht umsetzen ließ. In drei Studienzentren kam aufgrund dieser Definition kein genügend großer Pool an Patienten zusammen, aus welchem die Studienteilnehmer zufällig gezogen werden konnten. Außerdem bereitete es Probleme, dieses Ausschlusskriterium zu beachten, so dass wiederholt Patienten kontaktiert wurden, die die 3 Jahre vorausgegangener Therapie nicht erfüllten. Schließlich wurde das Design dahingehend angeglichen, dass der Therapiebeginn spätestens im August 2008 liegen musste. So konnte die retrospektive Analyse über 36 Monate durchgeführt werden. Somit wurde sichergestellt, dass alle aufgenommenen Patienten 3 zusammenhängende Jahre therapiert und beobachtet wurden.

Das rekrutierte Kollektiv war mit 50 Patienten relativ klein. Viele Arztpraxen waren nicht zur Teilnahme bereit (siehe Kapitel 5.1.1). Somit bestand für einige Analysen eine geringe statistische „Power“ um z.B. signifikante statistische Unterschiede aufzuzeigen. Hierin liegt ein Schwachpunkt der Studie. Im Bereich der VKA-Qualitätsforschung existieren neben Fallberichten einzelner Personen (161) auch einige Beispiele für kleinere Kollektive mit 40 oder 50 Patienten (119, 162). Die geringe Größe des Kollektivs wurde durch die lange Beobachtungszeit von 3 Jahren weitestgehend kompensiert. Somit konnte eine repräsentative Zahl von 70 Patientenjahren analysiert werden. In die Auswertung gingen rund 2520 INR-Messungen ein, davon 1626 in der stabilen Einstellungsphase. Da die Analyse außerdem auf Rheinland-Pfalz beschränkt war und die angewendeten statistischen Methoden der Kollektivgröße angepasst wurden, war die vorliegende Studie geeignet, um im Sinne einer patientenorientierten Bedarfsforschung einen Einblick in die reale landesspezifische Versorgung zu bieten. Die kombinierte Darstellung von Gesundheits- und Kontextleistung der Arztpraxen verdeutlichte die Versorgungsleistung. Somit wurde eine elementare Determinante des Outcomes evaluiert.

Pro Studienzentrum wurden jeweils 10 Patienten eingeschlossen. Die erzielte Gruppengröße diente der Homogenität des Studienkollektivs um einen eventuellen Bias durch unterschiedliche Therapiemuster zu vermeiden. Per Zufall wurde eine relativ gleichmäßige Verteilung der Geschlechter erreicht (24 Männer, 26 Frauen), was die Anwendbarkeit der Studienergebnisse verbesserte. In einigen Analysen verkleinerte sich das gewonnene Kollektiv, z.B. erreichten 3 Patienten im gesamten Beobachtungsraum keine stabile INR-Einstellung, so dass Auswertungen in der stabilen Einstellungsphase mit 47 Patienten erfolgten.

Ein Selektionsbias wurde bei den Studienteilnehmern aufgrund des retrospektiven Designs nicht beobachtet. Die Teilnahme an der Studie konnte die Patienten nicht rückwirkend motivieren und somit nicht die Datenqualität (z.B. bezüglich der Compliance) verbessern. Es war nicht davon auszugehen, dass nur „motivierter“ Patienten in die Studie aufgenommen wurden. In den Patientengesprächen wurde deutlich, wie unterschiedlich die Studienteilnehmer ihre Phenprocoumon-Therapie akzeptierten. Jedoch kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass die Ärzte den jeweiligen „Patientenpool“, aus dem die Studienteilnehmer gezogen wurden, durch eine bewusste Selektion ihrer Patienten qualitativ aufwerteten. Dies konnte

aufgrund der verpflichtenden Zustimmung der Ärzte zur Teilnahme an der Studie nicht vermieden werden. In Anbetracht der interindividuellen Schwankungen der Ergebnisse erscheint dieser Bias allerdings unwahrscheinlich.

Die meisten angefragten Patienten waren bereit an der Studie teilzunehmen. Dies ließ sich auch damit begründen, dass der Arzt ihres Vertrauens der Beteiligung der Praxis als Studienzentrum bereits zugestimmt hatte. Einige Patientinnen brachten ihren Partner mit zu den Gesprächen. Sie waren es gewohnt, ihn bei Arztbesuchen bei sich zu haben.

5.1.3 Demografie, Epidemiologie und klinische Parameter des Patientenkollektivs

Wie bei vielen Untersuchungen (30, 38) zur VKA-Therapie war der typische Teilnehmer dieser Studie älter (im Durchschnitt 74 Jahre) und multimorbide. 80% der Patienten litt an Vorhofflimmern, der Hauptindikation für Phenprocoumon. Fast die Hälfte der Studienteilnehmer nahm das Antikoagulans allerdings aufgrund mehrerer Indikationen ein. Ungefähr ein Viertel der Patienten zeigte die Indikation Thrombose, nur 10% eine Embolie. In den Patientenakten war häufig nicht näher bezeichnet, ob es sich bei Schlaganfällen um eine Blutung oder ein thromboembolisches Ereignis gehandelt hatte. Diese Fälle wurden als „andere Indikationen“ klassifiziert. Somit ist von einer höheren Anzahl an Blutungen und Embolien auszugehen.

Hypertonie war mit einer Prävalenz von knapp 100% die häufigste Comorbidität. Diabetes war bei 40% der Patienten bekannt, was durch den Einschluss der diabetologischen/internistischen Praxis bedingt war. Dennoch spiegeln diese beiden Erkrankungen häufige Comorbiditäten von VKA-Patienten wider (30, 38). Daneben trat Hyperlipidämie mit zwei Drittel betroffener Patienten gehäuft auf. Auffallend war die hohe Zahl sonstiger Erkrankungen. Aufgrund deren Vielfalt war eine weitere Gruppierung nicht sinnvoll. Die meisten Patienten wiesen insgesamt 3 Comorbiditäten auf. Hiermit entspricht das Kollektiv dem Ergebnis des telefonischen Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts (163). Demnach leidet die Hälfte der deutschen Bundesbürger über 65 Jahren an drei oder mehr relevanten chronischen Erkrankungen.

Phenprocoumon wird über Leber und Niere metabolisiert und eliminiert. Die Leber synthetisiert außerdem die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. In der Literatur finden sich einige Fallberichte zu Phenprocoumon-induzierten Hepatitiden (164, 165). Diese können auch nach länger dauernder problemloser Einnahme auftreten (166) und durch Interaktionen mit anderen Wirkstoffen (167) begünstigt werden. Nach der Beobachtung von Pennartz et al. ist bei der Therapie mit VKA eine regelmäßige laborchemische Kontrolle der Leberparameter unabdingbar. Eine Affektion der Leber limitiert den Einsatz von VKA (168). Im vorliegenden Kollektiv waren entgegen dieser Forderungen leider nur bei knapp drei Viertel der Patienten Leberfunktionsparameter aktenkundig. Ein medianer Wert von vier Messungen innerhalb von drei Jahren entspricht keiner engmaschigen Kontrolle. Wünschenswert wäre eine Kontrolle z.B. alle 3 bis 6 Monate (30). Nur für einen Patienten war anhand von insgesamt 14 Messungen eine eingeschränkte Leberfunktion evident.

5.2 Medikation des Patientenkollektivs

5.2.1 Mittlere Phenprocoumon-Wochendosis

Die optimale patientenindividuelle VKA-Dosis hängt von vielen Faktoren ab (169, 170). Im betrachteten Kollektiv ergab die Berechnung der mittleren Wochendosis im Median 4,0 Tabletten (entsprechend 12 mg Phenprocoumon). Verglichen mit den Werten des Thrombosedienstes Mainz (30) lagen damit geringere Dosen vor (Median 5,0 Tabletten). Auffallend war, dass im ambulanten Bereich seltener hohe Wochendosen verordnet wurden. Während 17% der Patienten des Thrombosedienstes 7 oder mehr Tabletten einnahmen, war dies im vorliegenden Kollektiv nur bei 2 Patienten (4%) der Fall.

Einige Studien (86, 171) fanden heraus, dass Frauen geringere Dosen an Warfarin bzw. Phenprocoumon benötigen. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde die niedrigste Dosierung von einer Frau, die höchste von einem Mann eingenommen. Zwar nahm eine Patientin die zweit höchste Dosis im vorliegenden Patientenkollektiv ein, allerdings ist dies aufgrund der Diagnose einer Fettleber differenziert zu betrachten. Für das Gesamtkollektiv wurde bei Frauen ein minimal niedrigerer Median gefunden, jedoch ergab der Mann-Whitney-U-Test keinen auffälligen Unterschied. Auch Whitley et al. und Garwood et al. (169, 172) fanden keine signifikante geschlechtsspezifische Dosierung von Warfarin.

McGriff-Lee et al. (154) stellten fest, dass Patienten mit einer Warfarin-Dosis von weniger als 6 mg pro Tag eine um 50% höhere Wahrscheinlichkeit für subtherapeutische INR-Werte zeigen. Diese Dosis entspricht 2,46 mg Phenprocoumon pro Tag, also einer Wochendosis von 5,7 Tabletten (155). Im vorliegenden Kollektiv nahmen knapp 83% der Patienten diese geringe Dosis ein.

5.2.2 Art und Häufigkeit der Comedikation

Vordefinierte Comedikation

Zu den vor Studienbeginn vordefinierten Wirkstoffen zählten solche, für die eine Verordnung im ambulanten Sektor zu erwarten war. Hierzu gehört Acetylsalicylsäure. Die Wirkungsverstärkung des VKA durch ASS macht die gleichzeitige Anwendung in den meisten Fällen kontraindiziert. Zu wirkungssteigernden Interaktionen von hohem Schweregrad führen das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin und das ausgewählte Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron. Lu et al. beobachteten, dass nach Ansetzten von Amiodaron bei bestehender Warfarin-Therapie in den ersten drei Monaten der Therapie mit einem Anstieg der INR-Werte zu rechnen ist und eine Dosisanpassung erfolgen muss (173). Mittelschwere Wechselwirkungen sind durch die zeitgleiche Anwendung des Protonenpumpenhemmers Omeprazol zu erwarten. Die klinische Bedeutung der gewählten Stoffe reicht von hoher (Amiodaron, Omeprazol) bis sehr hoher klinischer Relevanz (ASS, L-Thyroxin (30)). Ursprünglich sollte außerdem die Wirkstoff-Klasse der Fibrate aufgenommen werden. Hierzu gab es im gesamten

Kollektiv keine Verordnung. Wie im Arzneimittel-Atlas 2010 beschrieben ist, wird der Markt lipidsenkender Mittel heute von den Statinen dominiert (174).

Verglichen mit dem Thrombosedienst Mainz (30) wird im ambulanten Sektor Omeprazol häufiger verordnet (<9% versus 28%). Pantoprazol wurde bei 44% der Patienten eingesetzt, so dass insgesamt 72% der ambulanten Patienten mit Protonenpumpenhemmern behandelt wurden. Im Thrombosedienst wurden Pantoprazol 38% der Patienten verordnet.

Amiodaron wurde in beiden Kollektiven ähnlich häufig eingesetzt (10% versus 8%). L-Thyroxin und ASS kamen dagegen im Vergleichskollektiv häufiger vor (21% versus 8% bzw. 47% versus 12%). Auffallend war, dass nur Frauen das Schilddrüsenhormon einnahmen. Dies bestätigen Behandlungszahlen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Demnach waren 16% aller Frauen wegen Schilddrüsenproblemen in ärztlicher Behandlung, jedoch nur 4% der Männer (175). Die Verordnung von ASS ist aufgrund von verschiedener Wirkstärken (z.B. 500 mg, 100 mg) differenziert zu bewerten (s. nächster Abschnitt).

Gerinnungshemmende Comedikation

Acetylsalicylsäure wurde im Patientenkollektiv mit 12% nur selten verordnet. Clopidogrel als Thrombozytenaggregationshemmer wurde einzeln nie, sondern nur in Kombination mit ASS (100 mg) eingesetzt. Diese Triple-Therapie ist mit 6% ähnlich häufig wie im Patientenkollektiv des Thrombosedienstes (30). Die Entscheidung über eine gleichzeitige Gabe von VKA und ASS in gerinnungshemmender Dosis stellt eine Herausforderung dar und ist stark indikationsabhängig. Für Patienten mit künstlichen Herzklappen zeigt eine Kombination von ASS und VKA eine stärkere Reduktion thromboembolischer Ereignisse als VKA alleine (176-178). Für andere Indikationen muss zwischen dieser Risikoreduktion und erhöhter Wahrscheinlichkeit starker Blutungen abgewogen werden (176). Die Kombination sollte ggf. auf Patienten mit akutem Koronarsyndrom, koronar arteriellem Bypass oder PCI beschränkt werden, während für chronische stabile Verläufe eine reine VKA-Therapie ausreichend scheint (179). Phenprocoumon kann den Effekt von Clopidogrel deutlich abschwächen (180). Trotzdem kann nach PCI eine Triple-Therapie mit VKA der dualen Gabe von ASS und Clopidogrel überlegen sein, im Hinblick einer Risikoreduktion für thromboembolische Ereignisse und Myokardinfarkt (181). Insgesamt ist die Kombinationstherapie also in bestimmten Fällen indiziert. Jedoch ist das erhöhte Blutungsrisiko zu beachten (182).

Psychopharmaka als Comedikation

Eine Untersuchung des Einsatzes von Psychopharmaka und der zu Grunde liegenden Morbidität am vorliegenden Kollektiv von VKA-Patienten erschließt sich nicht auf den ersten Blick. Ziel der Versorgungsforschung ist es u.a., aus Input-Faktoren, Gesundheitsleistung und Kontext die Versorgungsleistung zu erstellen. Deren Nutzen ist nicht nur auf der körperlichen Ebene auszumachen, sondern betrifft neben anderen Bereichen gerade auch die psychische Verfassung (1). Somit spielt die psychische Ebene auch in der realitätsnahen Be-

trachtung des vorliegenden Kollektivs eine Rolle. Classen et al. beschrieben, dass die ambulante Seite der psychiatrischen Versorgung bisher verhältnismäßig wenig erforscht wurde (183). Daneben sei die Verteilung dieser Versorgung auf die verschiedenen Fachgebiete noch unbeantwortet (184). Diese Überlegungen gewinnen besonders aufgrund des Anstieges psychischer Störungen an Gewicht. Laut Statistischem Bundesamt und Krankenkassendaten war ein Anstieg um bis zu 80% innerhalb von 10 Jahren zu beobachten (184). Auch im vorliegenden Kollektiv wird dieser Trend deutlich. Ungefähr ein Drittel der Patienten nahm Psychopharmaka ein. Dies entspricht den Angaben des Bundes-Gesundheitssurveys (185), wonach 32% der deutschen Bevölkerung an einer vollausgeprägten psychischen Störung litt. Walker et al. stellten zudem fest, dass Patienten mit Vorhofflimmern, die psychische Störungen aufweisen oder Psychopharmaka einnehmen, eine schlechtere Qualität ihrer VKA-Therapie erreichen (186). Somit spielt der Einsatz psychisch aktiver Wirkstoffe auch bei VKA-Patienten eine Rolle. Psychische Erkrankungen können außerdem der Grund für eine schlechtere Compliance von antikoagulierten Patienten sein (187).

In der vorliegenden Studie waren Frauen von psychischen Störungen dreimal so häufig wie Männer betroffen. Studien für die deutsche Bevölkerung belegen, dass Frauen insgesamt deutlich häufiger unter psychischen Störungen leiden (185, 188) Laut Jäger und Rössler sind sie hierbei etwa 1,5-mal so oft betroffen wie Männer (189). Im betrachteten Kollektiv wurde dies noch übertroffen. Ein Grund dafür könnte sein, dass Frauen unter VKA-Therapie in den meisten Bereichen eine geringere Lebensqualität aufweisen als Männer (157, 190). Des Weiteren treten bestimmte psychische Erkrankungen (z.B. Angststörungen) bei Frauen häufiger auf, diese könnten im vorliegenden Kollektiv verstärkt vertreten sein. Bei der Bewertung des Ergebnisses ist zudem zu beachten, dass zwei relativ kleine Gruppen analysiert wurden (26 Frauen, 24 Männer).

Mit Abstand am häufigsten Einsatz findet die Klasse der Benzodiazepine (Bromazepam), gefolgt von den tricyclischen Antidepressiva, die eigentlich nicht mehr als erste Wahl gelten. Berger et al. untersuchten Verordnungen von potentiell interagierenden Wirkstoffen bei älteren Patienten mit Angststörungen in Deutschland. Auch sie fanden für Bromazepam den häufigsten Einsatz (191).

Polypharmazie

Im analysierten Patientenkollektiv wurden jedem Patienten im Median 14 verschiedene Wirkstoffe verschrieben. Die Polypharmazie ist ein internationales Problem (192). In der Anzahl verordneter Wirkstoffe konnte kein auffallender geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden ($p=0,763$; Mann-Whitney-U-Test). Der Arzneiverordnungsreport stellte fest, dass Frauen im Jahre 2009 mit durchschnittlich 515 Tagesdosen knapp 13% mehr DDD verordnet werden als Männern (51). Jedoch ist zu beachten, dass im Gegensatz zum vorliegenden Kollektiv hierbei jegliche Altersklassen in die Auswertung aufgenommen wurden. Somit zeigt sich der Mehrverbrauch der Frauen in typischen Arzneimittelgruppen wie u.a. Sexualhormonen oder Osteoporosemitteln aber auch bei Psychopharmaka (51).

Interessanterweise waren die am häufigsten verordneten Wirkstoffe denen des rheinland-pfälzischen Thrombosedienstes (30) sehr ähnlich. In beiden Kollektiven wurde Heparin am häufigsten verordnet (60% bzw. 94%), was durch Bridging zu erklären ist. Im vorliegenden Kollektiv waren die meisten Patienten im Gegensatz zum Thrombosedienst bereits eingestellt, weshalb die Häufigkeit insgesamt geringer ist. HCT, Ramipril, Torasemid und Pantoprazol fanden in der gleichen Größenordnung Einsatz. Während ASS bei Patienten des Thrombosedienstes mit 47% der Patienten sehr häufig vorkommt, nahmen im ambulanten Sektor nur 12% der Studienteilnehmer ASS ein. Dies kann damit zusammenhängen, dass im Kollektiv des Thrombosedienstes viele „schwere“ Patientenfälle eingeschlossen wurden, die aufgrund ihrer Indikation einer dualen oder einer Triple-Therapie bedürfen. Grund für den fehlenden Einsatz von Amoxicillin könnte die unterschiedliche Beobachtungsdauer der beiden Studien sein. Die Patienten im ambulanten Sektor wurden mit 3 Jahren mehr als doppelt so lange beobachtet, weshalb die Wahrscheinlichkeit für bakterielle Infekte und den Einsatz von Antibiotika höher war. Patienten, die durch den Thrombosedienst betreut wurden, wurde Diclofenac anstelle von Ibuprofen verordnet.

Trotz des längeren Beobachtungszeitraumes und höherer Anzahl an Comorbiditäten wurden den Patienten im ambulanten Sektor insgesamt weniger verschiedene Wirkstoffe als im Kollektiv des Mainzer Thrombosedienstes verordnet. Die Patienten dieser Studie nahmen insgesamt 197 Wirkstoffe einnehmen, während das durch den Thrombosedienst betreute Kollektiv 253 Wirkstoffe einsetzte (30). Auch dies kann an dem höheren Arzneimittel-Bedarf der „schweren“ Patientenfälle im Thrombosedienst liegen. Das Ordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte im Hinblick auf Regress-Zahlungen kann eine Rolle spielen, so dass weniger Verordnungen ausgestellt werden (193).

5.2.3 Art und Häufigkeit der Selbstmedikation

In Deutschland kauft der gesetzlich versicherte Patient pro Jahr durchschnittlich 6 Arzneimittel selbst. In einem Beispiel-Quartal einer Studie nahmen 50% der Patienten 3 Wirkstoffe ein (53). Im vorliegenden Kollektiv nutzen zwei Drittel der Patienten die Selbstmedikation und setzten im Median einen Wirkstoff ein. Damit war die Selbstmedikation weit verbreitet, jedoch in einem geringen Ausmaß. Dies könnte in der Angst vor Unverträglichkeiten begründet sein. Laut Knopf und Melchert (194) ist Prävention der häufigste Grund für Selbsttherapie. Eine Versicherten-Umfrage des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (53) ergab, dass die Therapie von Erkältungskrankheiten (29%) und Schmerzen (26%) im Vordergrund stand. Die Selbstmedikation mit Vitaminen, Mineralstoffen und sog. Stärkungsmitteln erfolgte am häufigsten bei über 60-Jährigen. Außerdem wird das „Grüne Rezept“ als „Empfehlung“ des Arztes immer häufiger. Diese Trends sind auch im vorliegenden Kollektiv zu beobachten. Mit Ibuprofen und Paracetamol waren zwei Schmerzmittel unter den am häufigsten eingenommenen Wirkstoffen. Der Einsatz von Calcium, Magnesium und auch von Ginkgo und Kürbiskernen kann als präventiv angesehen werden. Magnesium war hierbei besonders bedeutend und wurde von 32% der Patienten eingenommen.

Einige Studien zeigen, dass Frauen häufiger Selbstmedikation betreiben (53, 195). Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Eickhoff et al. beobachteten, dass mit steigendem Alter mehr gezielte Nachfragen nach einem bestimmten Produkt erfolgen. Im vorliegenden Kollektiv älterer Patienten war hingegen auffallend, dass den Patienten die Bezeichnung ihrer Medikation meist nicht bekannt war. Gerade bei Vitamin-Misch-Präparaten war dies ungünstig, da so nicht festgestellt werden konnte, ob Vitamin K eingenommen worden war. Ein ggf. konsumiertes Produkt aus einem bestimmten Supermarkt enthält Vitamin K, konnte aber aufgrund mehrerer dort verfügbarer Präparate nicht eindeutig zugeordnet werden. Gemäß Zok bezogen Patienten ihre Selbstmedikation zu ca. 80% aus der Apotheke und kaum aus Drogerien, Reformhäusern oder Supermärkten (53). Im Gespräch mit den Patienten stellte sich heraus, dass auch von diesen ein großer Teil der Selbstmedikation (vor allem Vitamine und Mineralstoffe) in Supermärkten und Reformhäusern gekauft wurde.

Der Fragebogen zur Selbstmedikation konnte nur von einigen Patienten, wie ursprünglich geplant, selbst ausgefüllt werden. Die meisten Patienten (70%) nutzten hierzu die Unterstützung in Form des Interviews. Die Befragung wurde möglichst gleich gehalten. Hierbei wurde deutlich, dass durch gezieltes Nachfragen die Datenqualität verbessert werden konnte (z.B. „welches Präparat nehmen Sie, wenn Sie Kopfschmerzen haben?“). So konnte oft eine Selbstmedikation aufgedeckt werden oder eine genauere Zeitspanne der Einnahme eingegrenzt werden (z.B. „haben Sie diese Mittel an Weihnachten eingenommen?“). Da dies bei den Patienten, die den Bogen selbstständig ausgefüllt hatten, nachträglich nicht mehr möglich war, ist von einer geringen Verzerrung in der Datenqualität auszugehen.

Eine Schwachstelle des Fragebogens stellt der Recall-Bias dar. Gerade der erfragte lange Zeitraum von drei Jahren erschwert die Erinnerung der Patienten. Jedoch ist die Erfassung der Selbstmedikation generell schwierig. Mit dem fast vollständigen GKV-Ausschluss im Jahre 2004 kam es zu einem weiteren Daten-Verlust (108). Somit bleibt die Möglichkeit, genaue Patientenakten in den Apotheken bei der Abgabe der Arzneimittel zu führen. Allerdings kann hierdurch nicht festgestellt werden, wie lange und wann die Präparate tatsächlich eingesetzt werden. Dies könnte allein durch aufwendige Compliance-Messungen ermittelt werden. Eine prospektive Analyse bietet auf den ersten Blick eine höhere Datenqualität, jedoch ist auch hier, bedingt durch die unterschätzte Relevanz der Selbstmedikation durch den Patienten und den Patienten als „Informationsübermittler“ (30) selbst, nur mit einer geringen Qualität und Vollständigkeit der Daten zu rechnen. Das Instrument des Fragebogens bleibt also voraussichtlich weiterhin von Bedeutung. Die beste Datenqualität dürfte durch Kombination aller genannten Methoden erzielt werden.

Bei der Aufnahme der Selbstmedikation fiel auf, dass manche Patienten ihre Medikation sehr sorgfältig mit Datum dokumentierten. Sie wirkten sehr aufgeklärt, konnten die genauen Bezeichnungen der Medikamente nennen und trugen z.T. eine Liste ihrer (Selbst-)Medikation neben dem Antikoagulantien-Ausweis stets bei sich. Andere Studienteilnehmer schienen sich weniger für ihre Medikation zu interessieren. Fragen zur Selbstmedikation wurden durch diese Patienten oft kategorisch verneint oder sie empfanden diese als unwichtig. Sie wollten am liebsten gar keine Arzneimittel einnehmen. Wie Smith et al. beschrieben, wird gerade pflanzliche Comedikation oft als irrelevant eingestuft (196).

Auffallend war ebenfalls, dass alle vorgegebenen Stoffe häufig Einsatz fanden. Einzig ASS wurde nicht eingenommen, was aufgrund des hohen Interaktionspotentials positiv zu bewerten ist und für eine gute Aufklärung der Patienten spricht. Die anderen Arzneimittel könnten zufälligerweise eine hohe Einnahmehäufigkeit zeigen, weil sie gängige OTC-Arzneimittel darstellen. Andererseits könnte auch der oben genannte Recall-Bias für diese Stoffe minimiert worden sein, so dass sich die Patienten durch die Nennung der Stoffe verbessert erinnern können. Magnesium, Paracetamol, Diclofenac und Ibuprofen fanden sowohl in der Selbstmedikation als auch im R_x-Bereich Einsatz.

5.3 Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen

5.3.1 Anzahl der INR-Messungen und Wochenrhythmus

Die Therapie mit Phenprocoumon erfordert regelmäßige INR-Messungen. Für eine ausreichende Therapie-Kontrolle werden im ambulanten Bereich INR-Bestimmungen im Abstand von maximal 3 Wochen empfohlen (152). Bei stabilen Patienten, die in speziellen Antikoagulations-Kliniken betreut werden, sind größere Zeitintervalle möglich. Hier wiesen Pengo et al. nach, dass eine INR-Messung im Abstand von 6 Wochen kein erhöhtes Risiko für UAW im Vergleich zu einer monatlichen Kontrolle bedeutet (197). Laut Schulmann et al. kann bei diesen speziell betreuten Patienten auch eine 12-wöchige Kontrolle sicher und ausreichend sein (198).

Im betrachteten Patientenkollektiv wurden median 46,5 INR-Messungen pro Patient durchgeführt. Zur Abbildung der Gesamtversorgung der Patienten wurden hierzu auch INR-Messungen bei stationärer Aufnahme gezählt, die jedoch nur einen geringen Anteil ausmachten. Über die Beobachtungszeit von 3 Jahren wurde somit der empfohlene 3-Wochen-Rhythmus zu 97% erfüllt. Die im ambulanten Sektor betreuten Phenprocoumon-Patienten erhielten INR-Messungen also in annähernd empfohlenem Maße. Bei der Bewertung ist die hohe Spannweite zu beachten. Manche Patienten schienen rein rechnerisch überversorgt, andere wiederum unterversorgt zu sein. Die Inanspruchnahme einer Versorgungs- oder auch Gesundheitsleistung ist jedoch immer im Kontext mit dem objektiven Bedarf zu sehen (5). Wurde ein Patient beispielsweise mit Heparin gebriegt, so bestand ein erhöhter Bedarf an INR-Monitoring. Die vorliegende Analyse sollte einen Überblick über alle erfolgten INR-Messungen innerhalb des 3-jährigen Beobachtungszeitraumes liefern. Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelte, erfolgte keine Festlegung von Kontrollterminen, diese wurden allein durch den behandelnden Arzt bzw. Patienten bestimmt. Somit kann die hohe Spannweite durch eine ungleiche Inanspruchnahme in Folge eines unterschiedlichen Bedarfs bedingt sein. Hierbei ist die Inanspruchnahme (im Gegensatz zur reinen Nachfrage) als Produkt des Patienten, des Gesundheitsdienstleisters Arzt und der jeweiligen Gesamtsituation zu sehen (5).

5.3.2 Anzahl der Arztbesuche bedingt durch Phenprocoumon-Therapie

Über die Inanspruchnahme der ambulanten Versorgung entscheiden die Patienten in der Regel selbst (199). Die eigentliche Versorgungsleistung besteht hierbei aus Gesundheitsleistung und Kontext, in dem die Leistung erbracht wird (Arztpraxis, Versorgungskette (5)). Da ein Arztbesuch ggf. weitere Versorgung veranlasst (z.B. durch Überweisungen), nehmen Arztkontakte eine zentrale Stellung für die Inanspruchnahme des gesamten Gesundheitssystems ein und können als Surrogat für ambulante Leistungen angesehen werden (199).

Im vorliegenden Kollektiv wurden 2940 Konsultationen über 3 Jahre ermittelt. Im Mittel waren es 57 Besuche pro Patient. Da nur Arztkontakte gezählt wurden, die in Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie standen, ist die absolute Anzahl der Kontakte als noch höher einzuschätzen. In der aufgenommenen kardiologischen Praxis wurde bei jedem Arztbesuch der INR-Wert kontrolliert. Die hohe Spannweite von 17-103 Arztbesuchen ließ sich mit dem Auftreten von UAW oder Bridging-Therapien begründen.

Die deutschen Bürger sind insgesamt Vielnutzer des Gesundheitssystems; 90% der Deutschen gehen mindestens einmal im Jahr zu einem niedergelassenen Arzt (5, 200). Im Durchschnitt konsultiert der Deutsche 11 Mal im Jahr einen Arzt, wobei meistens Allgemeinmediziner aufgesucht werden (200). Wilke et al. stellten bei VHF-Patienten fest, dass die meisten Studienteilnehmer 4 Mal pro Jahr den Arzt aufsuchten (39). Ältere Patienten gingen tendenziell öfter zum Arzt. Dies wird durch mehrere Untersuchungen bestätigt. Grundsätzlich stellt sich die Kontakthäufigkeit mit Ärzten als U-förmige Kurve dar, da die jüngeren und die älteren Patienten höhere Kontaktzahlen aufweisen (53, 199). Alter und Geschlecht werden hierbei als sog. Predisposing-Faktoren für die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen gesehen.

Dennoch wird anhand der hier gefundenen hohen Anzahlen deutlich, dass es sich in der vorliegenden Studie um morbid Patienten handelte (Median 57 Besuche über 3 Jahre).

Es fand sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied für die Anzahl an Arztbesuchen. Andere Studien belegen, dass Frauen deutlich häufiger den Arzt aufsuchen (53, 199).

5.3.3 Subanalyse der Maßnahmen bei Arztbesuchen bedingt durch Phenprocoumon-Therapie

Die wichtigsten Gründe für den Arztbesuch eines mit Phenprocoumon therapierten Patienten wurden durch eine Subanalyse genauer untersucht. Im betrachteten Kollektiv spielten die nötigen INR-Messungen die größte Rolle für die Inanspruchnahme. Bei knapp 90% der Arztbesuche wurde der INR-Wert gemessen. Die INR-Messung als Hauptgrund für einen Arztbesuch nimmt bei Männern und Frauen die gleiche Bedeutung ein. Es ist daher plausibel, dass im vorliegenden Kollektiv kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt wurde.

Die ermittelte Zahl an Phenprocoumon-Verordnungen war äußerst niedrig. Nur in 11% der 1.981 betrachteten Arztbesuche wurde eine Verordnung ausgestellt. Mit dieser geringen Anzahl hätte das Kollektiv nicht über 3 Jahre ausreichend mit VKA versorgt werden können.

Somit muss hier von einer Datenlücke ausgegangen werden. Laut Zok erhalten 90% der Patienten über 60 Jahre im Rahmen eines Arztbesuches eine Arzneimittel-Verordnung (53). Bei 4% der Konsultationen nahmen die fünf Ärzte eine Überweisung vor (n=106). Dies erscheint bezogen auf den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren auf den ersten Blick wenig. Rosemann et al. fanden in der Untersuchung bei 26 Hausärzten über einen Zeitraum von 5 Wochen 411 von den Hausärzten angegebene Überweisungen (201). Auch hier ist zu beachten, dass im vorliegenden Kollektiv viele Arztbesuche allein zur INR-Kontrolle erfolgten und meist keine überweisungspflichtigen Fälle vorlagen. Außerdem wurden nur Überweisungen gezählt, die mit der Phenprocoumon-Therapie in Verbindung standen. Hierdurch lassen sich die absoluten niedrigen Anzahlen erklären. Insgesamt nehmen laut Rosemann Überweisungen zu Fachärzten in Deutschland zu (141). Besonders häufig wurde schon immer zu Internisten überwiesen. Starke Anstiege sind bei Augenärzten, Hautärzten, Urologen und Gynäkologen zu verzeichnen (141). Diese Beobachtungen sind kongruent mit Überweisungen im vorliegenden Kollektiv. Auch hier waren Internisten, Augenärzte und Urologen häufiges Ziel von Überweisungen.

5.4 Outcome der Phenprocoumon-Therapie —

INR-Monitoring

Anzahl der INR-Werte, INR-Zielbereiche, INR (%) und TTR

Entscheidend für die Wirksamkeit und Sicherheit der VKA-Therapie ist die Einhaltung des INR-Zielbereiches. Auch die Patientensicherheit hängt davon ab, dass die richtige Balance zwischen Vermeidung von UAW und ausreichendem Schutz durch Gerinnungshemmung gefunden wird. Somit stellen der INR-Wert und sein Monitoring einen wichtigen Parameter der Versorgungsqualität von VKA-Patienten dar. Hier spielen die Festlegung des Zielbereiches und das eingesetzte Antikoagulans eine große Rolle. Optimierungen der Therapie bestehen z.B. in der intensivierten medizinisch-pharmazeutischen Betreuung oder der Etablierung spezieller Antikoagulations-Zentren (202). Da ein aufgeklärter Patient meist eine höhere Compliance aufweist, dient auch die Einführung des Patientenselbstmanagements der Qualitätsverbesserung (203).

Die Auswahl der Qualitätskennzahl beeinflusst das Ergebnis einer Qualitätsanalyse. In der vorliegenden Studie wurden die beiden bekanntesten Methoden zur Bestimmung der INR-Zielbereich-Einhaltung angewendet. Somit war es möglich, die Ergebnisse mit den Resultaten anderer Studienkollektive zu vergleichen. Ein Problem des Vergleichs besteht allerdings darin, dass in den meisten Publikationen nicht definiert wird, ab wann die INR-Werte in die Auswertung aufgenommen wurden. Um ein möglichst genaues Ergebnis zu erhalten und Zeiten ohne gleichmäßige Phenprocoumon-Einnahme (z.B. während eines Bridgings) auszuschließen, wurde die von Zeiter entwickelte Definition einer „stabilen INR-Einstellung“ angewendet (31). Aufgrund von Erfahrungen in der Betreuung von VKA-Patienten wurde diese

definiert als das Vorliegen von mindestens drei aufeinander folgenden INR-Werten im Zielbereich und einer mindestens vierwöchigen Phenprocoumon-Therapie. Da die Dauer bis zum Erreichen der stabilen Phase von Patient zu Patient unterschiedlich ist, wurden somit auch ggf. längere Einstellungszeiten berücksichtigt. Bei Anwendung dieser Definition konnten 47 von 50 Patienten (94%) ausgewertet werden. Zu den drei ausgeschlossenen Studienteilnehmern, die über drei Jahre die stabile Einstellung nicht erreichten, zählte ein Patient, der aufgrund maligner Comorbiditäten sehr häufig im Krankenhaus behandelt wurde. Ein weiterer Patient erschien nur äußerst selten zur INR-Messung und war in Folge dessen nie im stabilen Bereich. Der dritte Studienteilnehmer hatte aufgrund seines verletzungssträchtigen Berufes Angst vor Blutungen, so dass er der Meinung war, unterhalb seines Zielbereiches „auf der sicheren Seite“ zu sein.

Die prozentuale Häufigkeit von INR-Werten im Zielbereich ist sehr einfach und schnell zu ermitteln und wird daher häufig angewendet. Richtwerte sind in der Literatur nicht zu finden, daher kann eine Bewertung der ermittelten Kennzahl durch Vergleich mit anderen Studienkollektiven erfolgen. Dies muss allerdings vorsichtig geschehen, da häufig keine Angaben zum genauen Vorgehen gemacht werden. Ein Nachteil der Methode liegt darin, dass bei Vorliegen von Werten außerhalb des ZSB häufiger Messungen stattfinden (204). Dies führt zu einer Anhäufung schlechter Werte und damit zu einer negativen Verzerrung. Die Auswertung fand für den patientenindividuellen ZSB und für den erweiterten ZSB ($\pm 0,2$) statt. INR-Schwankungen von $\pm 0,2$ sind für den Patienten von keiner klinischen Bedeutung. So empfehlen Rose et al. eine Dosisänderung erst beim Verlassen des erweiterten ZSB (205). Wie erwartet, waren die meisten Patienten in der vorliegenden Studie auf einen INR-Zielspiegelbereich von 2,0-3,0 eingestellt. Dieser wird bei den meisten Indikationen zur VKA-Therapie angestrebt.

Die Rosendaal-Methode ermittelt als sog. „time in therapeutic range“ (TTR) die Zeit, in der sich der Patient im Zielbereich befindet. Sie ist die am häufigsten verwendete Methode zur Qualitätsbestimmung der VKA-Therapie. Ihr Einsatz als Standard-Parameter wird z.B. von Kaatz et al. empfohlen (206). Die Methode nimmt eine lineare Entwicklung des INR-Wertes zwischen zwei Messungen an. Von Vorteil ist, dass dadurch der INR-Verlauf des Patienten genau wiedergegeben wird. Liegt nur ein INR-Wert knapp außerhalb des Zielbereiches beeinflusst dieser das Resultat wenig. Im Gegensatz hierzu führt bei der Bestimmung der prozentualen Häufigkeiten von INR-Werten im Zielbereich bereits einer von 2 Werten außerhalb des ZSB zu einem Ergebnis von nur 50% innerhalb des ZSB (30). Gleichzeitig liegt in der Interpolation auch der Nachteil der Methode. Der angenommene lineare „Ideal-Fall“ entspricht sicherlich nicht dem physiologischen Verlauf des INR-Wertes, der von vielen Faktoren beeinflussbar ist. Außerdem ist die TTR vom INR-Zielbereich abhängig, ein breiterer Zielbereich erhöht die TTR (207). Im Vergleich zur Bestimmung der prozentualen Häufigkeit von INR-Werten im ZSB besitzt die TTR dennoch eine höhere Aussagekraft und wird weniger durch Verzerrung beeinflusst (207). Auch die Rosendaal-Methode kann Anwendung auf den erweiterten Zielbereich finden. Dies sollte bei Vergleichen berücksichtigt werden.

In der stabilen Einstellungsphase lag die Häufigkeit der Werte im ZSB für den individuellen Patienten um ca. 9% höher als im gesamten Beobachtungsraum (bzw. 7% bei TTR). Dies zeigt, welchen entscheidenden Einfluss die Bereinigung der Beobachtungszeit auf die Stu-

dienergebnisse nahm. Im Vergleich unterschiedlicher Studien sollte daher möglichst neben derselben Qualitätskennzahl (TTR, INR im ZSB) und Bestimmungsmethode (individueller Patient, Gesamtkollektiv) auch die gleiche Vorgehensweise beim Einschluss von INR-Werten (bzw. Definition einer „stabilen Einstellungsphase“) gewählt werden. Da selten angegeben ist, ab wann die INR-Werte in die Auswertung aufgenommen werden, ist eine einheitliche Regelung wünschenswert und für einen Vergleich unterschiedlicher Kollektive wichtig. Der gesamte Beobachtungszeitraum der INR-Werte über 3 Jahre betrug 53.101 Tage und damit weniger als theoretisch zu erwarten war (54.750 Tage). Dies war dadurch begründet, dass die TTR-Bestimmung nach Rosendaal den Zeitraum zwischen 2 Messungen bestimmt. Da jedoch zu Beginn der Beobachtungszeit kein Wert des Vorjahres bzw. am Ende kein Wert des Folgejahres vorlag, wurde die Bestimmung systematisch vom ersten bis zum letzten ermittelten INR-Wert innerhalb der drei Beobachtungsjahre festgesetzt.

Wie auch in anderen Publikationen beschrieben (31), war im hier untersuchten Kollektiv nach stabiler Einstellung nur ein geringer Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden feststellbar. So erzielte das Gesamtkollektiv eine relative Häufigkeit von 70% für INR-Werte im ZSB, während die TTR 73% betrug. Der individuelle Patient erreichte eine Häufigkeit von 70% für INR-Werte im ZSB und eine TTR von 75%. Chiquette et al. fanden für Patienten aus dem ambulanten Sektor einen Unterschied von 16% (204). In der vorliegenden Studie lag die TTR sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für den individuellen Patienten über der Häufigkeit der INR-Werte im ZSB (%). Die Subtraktion von TTR (%) und INR im ZSB (%) ergab einen medianen Wert von 3,6. Wie auch in anderen Studien deutlich wurde, galt dies allerdings nicht für alle Patienten (30). Einige Patienten zeigten bessere Ergebnisse durch die Ermittlung der Häufigkeiten im ZSB. Verlängerte Zeiträume außerhalb des Zielbereiches können dadurch entstehen, dass zwei Kontrolltermine weit auseinander liegen (30). Daher war diese Beobachtung besonders bei den Patienten auffallend, die den stabilen Bereich innerhalb der gesamten drei Jahre nie erreichten. Bei 2 dieser 3 Patienten lag die INR% höher, bei einem Patienten waren die Werte annähernd gleich.

Die TTR des vorliegenden Kollektivs erreichte den von Kaatz et al. ermittelten Benchmark-Zielwert von 66% (206). Das Ergebnis lag ungefähr auf dem von Wilson et al. gefundenen Niveau von 76% TTR für Warfarin-Patienten, die durch Hausärzte betreut werden (202). Das INR-Monitoring der in der vorliegenden Studie beobachteten Patienten zeigte also eine ausreichend gute Versorgung in einer den Erwartungen entsprechenden Qualität. Die Aufnahme der kardiologischen Praxis führte zu keiner Verzerrung der Ergebnisse. Neben der kardiologischen Praxis erreichte ein allgemeinmedizinisches Studienzentrum ein hohes Qualitätsniveau (TTR 79% vs. TTR 76%).

Viele Publikationen belegen, dass VKA-Patienten mit einer intensivierten Betreuung eine höhere Therapie-Qualität erreichen als Patienten mit einer üblichen Betreuung. So zeigten Chiquette et al. eine signifikant bessere TTR für spezialisiert betreute Patienten (50% vs. 35% (204)). Auch Finh et al. wiesen in einer niederländischen Studie bessere Ergebnisse von Spezialkliniken im Vergleich zur niedergelassenen Praxis nach (208). Außerdem wird in der Literatur belegt, dass bei geeigneten Patienten ein INR-Selbstmanagement die Qualität der Therapie verbessern kann (34). Im Vergleich mit den Ergebnissen der genannten Studien erreichte das vorliegende Patientenkollektiv auf den ersten Blick geringfügig höhere

Werte. So ermittelten Gadisseur et al. eine TTR von 69% für geschulte und 66% für ungeschulte Patienten aus dem ambulanten Sektor (34).

Die INR-Zielspiegelbereiche können zwischen unterschiedlichen Ländern variieren. Zum direkten Vergleich mit dem vorliegenden Patientenkollektiv wäre hier der erweiterte ZSB in der Berechnung der TTR geeigneter gewesen, da dieser den ZSB in den Niederlanden näher kommt (31). Dass bereits unter Anwendung des traditionellen Zielbereichs ein geringfügig höherer Wert erreicht wurde, spricht dafür, dass die hier beobachtete deutsche Grundversorgung die von Gadisseur et al. gefundene Qualität in den Niederlanden mindestens erreichte. Sie lag auf dem Niveau der dort gemessenen TTR für INR-Selbstmesser (73%), deren Dosierung durch eine Spezialklinik überwacht wurde. Die Patienten, die ihre Dosis selbst festlegten, erzielten bei Gadisseur et al. eine TTR von sogar 75%. Zu beachten ist außerdem, dass das in der genannten Studie beobachtete Kollektiv je nach Gruppe zwischen 12-20 Jahre jünger war als die Studienteilnehmer der vorliegenden Untersuchung. Ein deutlich jüngeres Kollektiv könnte als „gesünder“ angesehen werden. Außerdem wurde eine größere Patientenzahl untersucht. Diese Faktoren erschweren einen direkten Vergleich der Ergebnisse beider Studien. Auch die Ergebnisse von Finh et al. aus einer Untersuchung in holländischen Spezialkliniken wurden übertroffen. Die Patienten erreichten hierbei eine TTR von 50% (208). Die Resultate sind jedoch mit der vorliegenden Studie nur bedingt vergleichbar. Finh et al. beobachteten ein wesentlich größeres Patientenkollektiv über einen Zeitraum von 3 Jahren, so dass eine größere Zahl an INR-Werten analysiert werden konnte. Letztlich könnte die in der vorliegenden Analyse verwendete „stabile Einstellungsphase“ zu einem besseren Ergebnis geführt haben. Dies lässt sich in Bezug auf die beiden oben genannten Studien nicht abschließend beurteilen.

Ebenso kamen die beiden amerikanischen Studien von Witt et al. bzw. Chiquette et al. zu dem Schluss, dass eine spezialisierte Betreuung zu einem besseren Outcome der VKA-Patienten führen (32, 204). Die betreuten Gruppen erreichten z.B. bei Witt et al. eine TTR von 64% bzw. 55% für die Kontrollgruppe (32). Neben den genannten Schwierigkeiten im direkten Vergleich wie Kollektivgröße und Definition der Einstellungsphase spielen bei diesen Untersuchungen aus den USA außerdem das verwendete Antikoagulans und Unterschiede im ZSB bzw. Dosismanagement eine Rolle. Finh et al. stellten fest, dass die Anwendung von Phenprocoumon zu besseren Ergebnissen führt als es bei Warfarin der Fall ist (208). Dies ist durch die längere Halbwertszeit von Phenprocoumon zu begründen, die durch schlechte Compliance nicht sofort beeinflussbar ist (30).

Garwood et al. fanden, dass Patienten nach Entlassung aus einer intensivierten klinischen Betreuung in den niedergelassenen Bereich auf eine relative Häufigkeit von INR-Werten im Zielbereich von 48% zurückfallen (bzw. 37% für den individuellen Patienten (162)). Diese Werte wurden vom hier untersuchten Kollektiv mit 70% deutlich überschritten. Allerdings ist auch hier ein Vergleich schwierig, da für Warfarin wie beschrieben schlechtere Qualitätsergebnisse häufig sind (208). In der Auswertung des erweiterten Zielbereichs lagen wie erwartet deutlich mehr Werte im ZSB (ca. 15% Differenz, 85% für das gesamte Kollektiv und 86% für den individuellen Patienten). Diese Beobachtung unterstützen auch die Ergebnisse anderer Studien mit einem Unterschied von 14% bzw. 10% (30).

Aus den genannten Gründen erschien ein Vergleich mit in Deutschland durchgeführten Studien sinnvoll. Die Untersuchung von unterschiedlichen Modellen in der Betreuung von Phenprocoumon-Patienten ist in Deutschland noch sehr jung. Spezielle Zentren stehen erst seit 2008 zur Verfügung (31). Ein ähnliches Kollektiv wie in der vorliegenden Studie wurde von McBride et al. analysiert. Die Autoren untersuchten in der prospektiven „MOCA-Studie“ (Management and Outcomes in the Care of Atrial fibrillation in Germany) 361 Patienten mit VKA-Therapie aus dem ambulanten Sektor (36). Sie ermittelten eine TTR von lediglich 56%. Im Vergleich dazu war das vorliegende Kollektiv mit einer TTR von 73% (bzw. 75% für den einzelnen Patienten) deutlich besser therapiert. Eine Ursache für dieses unterschiedliche Ergebnis könnte in einer unterschiedlichen Morbidität der Patienten liegen. Alle von McBride et al. untersuchten Patienten litten an Vorhofflimmern, das im vorliegenden Kollektiv bei 80% der Studienteilnehmer vorlag. Andererseits schlossen McBride et al. Patienten mit Herzklappenerkrankungen aus. Im hier beobachteten Kollektiv war dies jedoch kein Ausschlusskriterium, bei 2 Patienten war ein Aortenklappenersatz, bei 10 Patienten Herzklappeninsuffizienzen dokumentiert. Um die Kollektive direkt vergleichen zu können, wären außerdem Angaben über die Gesamtdauer der Antikoagulationstherapie der Patienten hilfreich gewesen, die jedoch in beiden Studien nicht bekannt waren. McBride et al. führten an, dass ihre Ergebnisse trotz repräsentativer Kollektivgröße ggf. nicht auf alle praktizierenden Ärzte übertragen werden können. Dies ist auch eine Schwäche der vorliegenden Studie, die aufgrund der geringen Patienten- und Arztzahl noch stärker ins Gewicht fällt. McBride et al. gaben nicht an, ob die aus den verschiedenen Zentren rekrutierten Patientenzahlen jeweils gleich hoch waren. Somit könnte ein Einschluss mehrerer Patienten mit einer qualitativ minderen Versorgung zu einer Verzerrung und einem dadurch schlechteren Ergebnis geführt haben. Dieses Problem wurde in der vorliegenden Studie durch eine Rekrutierung gleicher Patientenzahlen aus allen Zentren ausgeschlossen. Die Tatsache, dass die Ärzte im 6-monatigen prospektiven Teil der Untersuchung von der Teilnahme an der Studie wussten (Selektionsbias), könnte das Ergebnis zusätzlich beeinflusst haben. Hierbei muss jedoch davon ausgegangen werden, dass dies eigentlich eine Verbesserung des Resultates bedingt haben sollte. Somit scheint die hohe TTR ein besser versorgtes Patientenkollektiv abzubilden. Die geringe Anzahl an Studienteilnehmern wurde zwar durch den langen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren ausgeglichen, erreichte damit aber nicht die gesamte Beobachtungsdauer in der von McBride et al. publizierten Untersuchung.

Bei der Untersuchung von Patienten des Mainzer Thrombosedienstes (31) wurde festgestellt, dass intensiviert betreute Patienten eine um mindestens 10% signifikant höhere TTR erreichen als Patienten der üblich betreuten Kontrollgruppe (76% versus 53%). Auch die prozentuale Häufigkeit von Werten im Zielbereich fiel für die speziell betreuten Patienten besser aus (77% versus 50%). Patienten, die den stabilen ZSB während der Beobachtungszeit nicht erreichten (11 in der Kontrollgruppe und 2 in der Interventionsgruppe), wurden allerdings mit einem Ergebnis von jeweils 0% in die Auswertung aufgenommen. Daher ist von einer negativen Verzerrung auszugehen, die die Kontrollgruppe stärker betrifft als die Interventionsgruppe. Außerdem wird deutlich, dass die Interventionsgruppe nach Ausschluss dieser Patienten ein noch höheres Resultat erzielt hätte. Das in der vorliegenden Studie beobachtete Kollektiv der regulären Versorgung liegt mit einer TTR von 73% geringfügig un-

ter den vom Thrombosedienst erzielten Resultaten. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe werden hingegen überschritten. Die bessere Einhaltung des Zielbereiches könnte im Dosisma-
nagement des Thrombosedienstes begründet sein. Die Wochendosis wird in der Regel erst
bei Verlassen des erweiterten ZSB angepasst (31). Für die prozentuale Häufigkeit von INR-
Werten im Zielbereich erreicht das vorliegende Patientenkollektiv mit 70% international als
Benchmark anerkannte Ergebnisse. Im Vergleich zu intensiv pharmazeutisch betreuten Pati-
enten des Thrombosedienstes in Mainz wurde jedoch nur ein geringerer Wert erreicht (77%
INR im ZSB) (31). Eine weitere Studie zur Betreuung von Patienten des Mainzer Thrombo-
sedienstes ermittelte eine TTR von 77% für das Kollektiv bzw. 80% für den individuellen Pa-
tienten (30). Diese Werte werden von dem in der vorliegenden Studie Kollektiv nicht erreicht
(73% bzw. 75%). Bezüglich der relativen Häufigkeit von INR-Werten im Zielbereich erhielt
die genannte Studie 69% für das Gesamtkollektiv und 73% für den individuellen Patienten.
Diese Ergebnisse ähneln den des beobachteten Kollektivs aus dem ambulanten Sektor bzw.
sind diesem geringfügig überlegen (jeweils 70%).

Der Vergleich zwischen Regelversorgung und Thrombosedienst verdeutlicht, dass VKA-
Patienten von der intensivierten Betreuung des Thrombosedienstes profitieren. Im Hinblick
auf die Ergebnisse der pharmazeutisch betreuten Interventionsgruppe des Thrombosedien-
stes (31) ist festzustellen, dass die Patienten eine qualitativ höhere Versorgung erfahren als
im ambulanten Sektor möglich ist. Anhand der Qualitätskennzahl TTR wird die Verbesserung
gegenüber dem regulären Modell besonders deutlich.

Im Sinne der Patientensicherheit wäre es wünschenswert, mit Hilfe des INR-Monitoring („sur-
rogat outcome“) das tatsächliche Outcome wie UAW vorhersagen zu können. Die Entwick-
lung einer solchen Übersetzungsmethode gelang der Arbeitsgruppe um Walraven et al.
(209). Die Forscher stellten jedoch fest, dass statistisch signifikante Verbesserungen der
TTR nicht zu signifikanten Unterschieden im tatsächlichen klinischen Outcome führen (siehe
Abschnitt „Korrelation der Anzahl von UAW und der TTR“).

Schwankungen der INR-Werte

Viele Faktoren können Schwankungen des INR-Wertes bedingen. Hierzu zählen z.B. Ände-
rungen in der Comedikation (z.B. An- und Absetzen von Carbamazepin, Antibiotika) oder
Erkrankungen wie akute Infekte. Durch starke Schwankungen kann mitunter der Zielbereich
verlassen werden. Schwankungen sollten in Hinblick auf die Therapie-Qualität vermieden
werden. Witt et al. stellten fest, dass stabile Patienten (Vorliegen von INR-Werten aus-
schließlich im ZSB) signifikant weniger Blutungen oder thromboembolische Ereignisse erlei-
den (210). Die Autoren ermittelten ein Lebensalter über 70 Jahren als Garant für stabile INR-
Werte. Sie begründeten dies mit einer möglicherweise besseren Einhaltung des Therapie-
Regimes durch die älteren Patienten. Außerdem spielt die Wahl des Antikoagulans eine Rol-
le. Im Gegensatz zu Acenocoumarol sind mit Phenprocoumon aufgrund der langen Halb-
wertszeit stabilere Einstellungen möglich (208). In der vorliegenden Studie wurde für jeden
Patienten die individuelle Schwankung um den Median der INR-Werte bestimmt. Die gering-
sten Schwankungen zeigte ein Patient mit einer Spannweite von 0,6. Das Maximum lag bei

einer Spannweite von 4,7. Der INR-ZSB wird zumeist auf 1,0 INR-Punkte festgelegt (z.B. 2,0-3,0) und „erlaubt“ somit Fluktuationen in diesem Rahmen. Bei Anwendung des erweiterten ZSB werden Schwankungen von 1,4 INR-Punkten toleriert. Die mediane Spannweite lag mit einem Wert von 2,2 also um mehr als das Doppelte über der durch den ZSB zugelassenen Schwankung. Die im ambulanten Sektor gefundene INR-Einstellung war damit relativ instabil. Diese Beobachtung sollte im Rahmen der Patientensicherheit Grundlage für weitere Forschungen im ambulanten Bereich werden und ggf. durch Schulungsmaßnahmen optimiert werden. Interessanterweise erreichte eine allgemeinmedizinische und die internistische Praxis eine stabilere Einstellung als das kardiologische Studienzentrum. Bei dieser Bewertung sind jedoch die geringen Patientenzahlen zu berücksichtigen.

Zusammenhang zwischen TTR bzw. INR (%) und der Einnahme potentiell interagierender Comedikation

Vitamin-K-Antagonisten können mitunter lebensbedrohliche Interaktionen mit anderen Wirkstoffen zeigen, die durch unterschiedliche Faktoren bedingt sind. Hierzu zählen der CYP450-abhängige Metabolismus und der enge therapeutische Bereich (211).

Es ist bekannt, dass die Einnahme interagierender Wirkstoffe häufigere Dosisanpassungen erforderlich macht. Die Kenntnis des effektiven Einflusses von potentiellen Interaktionen auf den INR-Wert könnte dazu führen, dass bereits präventive Dosisanpassungen vorgenommen werden könnten um den INR-ZSB einzuhalten (30).

Patienten, die Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential (R_x und Selbstmedikation) einnehmen, lagen unter Anwendung aller drei Methoden schlechter im Zielbereich als Studienteilnehmer ohne diese Comedikation. Für die TTR wurde dieser Unterschied im gesamten Beobachtungszeitraum und in der stabilen INR-Einstellungsphase bestätigt (Mann-Whitney-U-Test; p-Wert= 0,003 bzw. 0,015). Für die prozentuale Häufigkeit von INR-Werten im ZSB war der Unterschied nur im gesamten Beobachtungszeitraum auffällig (Mann-Whitney-U-Test; p-Wert= 0,008 bzw. 0,066). Obwohl die Mediane sich auch für den EZSB unterschieden, war hier nur eine Tendenz zu einem Unterschied nachweisbar. Dies kann dadurch bedingt gewesen sein, dass unter Anwendung des „größzügigeren“ EZSB deutlich mehr Werte im Zielbereich lagen. In der stabilen Phase wichen die Mediane zwar weniger voneinander ab, jedoch war der Unterschied weiterhin deutlich. Dieses Resultat unterstreicht die Bedeutung von Arzneimittel-Wechselwirkungen im ambulanten Sektor. Wenngleich viele der einbezogenen Wirkstoffe als Dauermedikation eingenommen wurden (z.B. Hormone), schien die Phenprocoumon-Therapie nicht darauf „eingestellt“ worden zu sein. Das vorliegende Ergebnis zeigt, dass selbst nach längeren Phasen gleichzeitiger Administration die Qualität der VKA-Therapie durch den potentiell interagierenden Wirkstoff negativ beeinflusst werden kann. In Anbetracht der Tatsache, dass dies auch für stabile INR-Einstellungsphasen beobachtet wurde, gewinnt das Ergebnis noch mehr an Gewicht. Um die Qualität der INR-Einstellung möglichst wenig zu beeinträchtigen, scheint es daher ratsam, die parallele Anwendung von Phenprocoumon und potentiellen Interaktionspartnern soweit wie möglich zu vermeiden.

Da jedoch wider Erwarten keines der beobachteten Ereignisse auf Comedikation mit hohem Interaktionspotential zurückzuführen war, sollte diese Untersuchung an einem idealerweise größeren Patientenkollektiv und mit weiteren Interaktionspartnern durchgeführt werden, um die Auswirkung dieser Wirkstoffe für die Qualität der INR-Einstellung im ambulanten Sektor abschließend beurteilen zu können

Korrelation zwischen TTR und der Anzahl der INR-Messungen/der Anzahl von Arztbesuchen

Der Zusammenhang zwischen der TTR und der Anzahl an Arztbesuchen wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum ausgewertet. Somit konnten alle Patienten einbezogen werden und auch Arztbesuche aus den z.T. langen Zeiträumen, in welchen keine stabile INR-Einstellung vorlag, berücksichtigt werden. Die Auswertung ergab keinen linearen Zusammenhang, so dass keine statistische Analyse durchgeführt wurde. Zwar waren nur Arztbesuche, die in Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie standen, gezählt worden, jedoch wurde festgestellt, dass nicht alle dieser Besuche der Therapie-Qualität direkt dienlich waren. Manche Arztkontakte beliefen sich auf das Ausstellen eines Rezeptes oder auf Wundkontrollen nach einer Blutung. Sinnvoller erschien an dieser Stelle die Korrelation von TTR und der Anzahl an INR-Messungen. Man könnte vermuten, dass eine häufigere INR-Messung zu einer verbesserten Therapie-Qualität führt. Eine eventuelle Dosiskorrektur folgt meist der Messung des INR-Wertes. Die Untersuchung der Korrelation der TTR und der Anzahl der INR-Messungen zeigt jedoch, dass zumindest keine lineare Korrelation vorliegt. Dies bestätigen auch die Studienergebnisse anderer Autoren. Trotz geringerer Kontrollintervalle in der Kontrollgruppe erreichte die Interventionsgruppe im Thrombosedienst Mainz eine bessere Einhaltung des ZSB (31). Wilson et al. stellten ebenso fest, dass niedergelassene Ärzte zwar häufiger INR-Messungen durchführen als Spezialkliniken, dennoch aber eine geringere Therapie-Qualität erzielen (202).

Auf die geplante Analyse eines Zusammenhangs zwischen der TTR und dem Bedarf einer stationären Behandlung musste wegen zu geringer Anzahlen von Krankenhausaufenthalten verzichtet werden. Für eine solche Untersuchung könnte ein längerer Beobachtungszeitraum bzw. ein größeres Patientenkollektiv nötig sein. Es kann jedoch festgehalten werden, dass 4 von 5 Patienten, die stationär behandelt wurden, unter dem medianen TTR des Kollektivs lagen. Ein Patient mit multiplen Hämatomen in Folge eines Sturzes wies lediglich eine TTR von 50% auf. Die schlechteste TTR mit 11% zeigte ein Patient, der aufgrund segmentaler Einblutungen im Krankenhaus behandelt wurde. Bei der Betrachtung der relativen Anzahl an INR-Werten im ZSB zeigte dieser Patient einen Wert von 21%. Im Vergleich zum Median des Kollektivs (INR im ZSB 70%) lagen nur 3 Patienten darunter. Ein Patient, der wegen eines embolischen Mediateilinfarktes behandelt wurde, lag sogar 10% über dem Median des Kollektivs. Allerdings verdeutlicht der „Under-INR“-Wert von 45%, dass dieser Patient einem höheren thromboembolischen Risiko ausgesetzt war. Seine TTR lag knapp unter dem medianen Wert aller Patienten. Anhand dieser Resultate lässt sich vermuten, dass die TTR eine

geeigneter Methode ist, um Risiken abzuschätzen. Sie sollte allerdings in Kombination mit anderen Parametern (Anzahl von INR-Werten außerhalb des Zielbereiches) beurteilt werden.

Korrelation der Anzahl von UAW und der TTR (%)

Untersuchungen aus dem Bereich der ambulanten Warfarin-Therapie zeigen signifikante Auswirkungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Laut Long et al. betreffen diese vor allem das klinische Outcome der Patienten und die Kosten für das Gesundheitssystem (212). Viele Studien zur VKA-Therapie untersuchen und beobachten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UAW und der TTR (213-215). Tangelder et al. konnten z.B. zeigen, dass bei einem INR außerhalb des ZSB bereits ein INR-Anstieg von 0,5 die Inzidenz schwerer Blutungen um den Faktor 1,27 erhöht (216). Die Einhaltung des ZSB spielt also eine große Rolle in der Qualität der Therapie. So kamen Oake et al. zu dem Schluss, dass durch ein verbessertes INR-Management mindestens die Hälfte aller UAW der VKA-Therapie vermeidbar ist (217). In ihrer Meta-Analyse wird deutlich, dass die Hälfte aller Blutungen bzw. aller thromboembolischen Ereignisse bei INR-Werten oberhalb bzw. unterhalb des ZSB auftreten. Ein hingegen minimales Risiko für UAW fanden die Autoren für INR-Werte zwischen 2,0 und 3,0 (134).

Im vorliegenden Kollektiv konnte nur ein äußerst schwacher negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl von UAW und der TTR nachgewiesen werden. Allerdings lagen bei der geringen Kollektivgröße insgesamt nur wenige UAW vor. Dies muss bei der Interpretation des Ergebnisses berücksichtigt werden. Samsa et al. stellten fest, dass Studien, die UAW als primären Zielparameter verfolgen, aufgrund der Seltenheit der Ereignisse sehr viele Patienten einschließen müssen (207). INR (%) und TTR lassen sich hingegen bereits mit kleineren Patientenkollektiven bestimmen.

In vielen Studien wurde ein starker Zusammenhang zwischen TTR und der Anzahl von UAW gefunden (207, 215, 218, 219), der die TTR zur Vorhersage von UAW geeignet erscheinen lässt. Auch Oake et al. fanden, dass die Hälfte aller Ereignisse auftrat, wenn die Patienten außerhalb des ZSB lagen (217). Jedoch weisen die Autoren darauf hin, dass damit zugleich die Hälfte der Ereignisse bei INR-Werten innerhalb des ZSB eintrat. In einer anderen Meta-Analyse kamen Walraven et al. zu der gegenteiligen Schlussfolgerung und stellten fest, dass TTR als nicht passender Surrogat-Parameter für UAW gelten muss (209). So kann keine abschließende Bewertung getroffen werden.

INR-Werte außerhalb des ZSB und Einflussfaktoren für INR-Shifts außerhalb des INR-ZSB sowie Zusammenhang der Wochendosis und subtherapeutischer INR-Werte

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden mehr subtherapeutische als suprathérapeutische INR-Werte gemessen. Unter Betrachtung des ZSB lagen die Mediane um knapp 10% auseinander. Für den EZSB wichen sie um 3,4% voneinander ab. Dies könnte durch das im EZSB großzügigere Fenster für Werte im Zielbereich bedingt worden sein. Somit erschien die Patientengruppe aus dem ambulanten Sektor eher unter- als übertherapiert. Diese Annahme stützen auch die Studienergebnisse für eine ambulante Kontrollgruppe, die eine Abweichung von im Median 7% zeigten (31). Auch die genannte Kontrollgruppe war signifikant häufiger untertherapiert als die Patienten der betreuten Interventionsgruppe (31). Dies erweckt den Anschein, dass niedergelassene Ärzte tendenziell zu gering dosieren, um Blutungen zu vermeiden. In der vorliegenden Studie traten Blutungen jedoch häufiger auf als Thrombosen oder Embolien. Außerdem sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse und deren Folgen nicht unterschätzt werden. Lip et al. zeigten, dass bei Vorhofflimmern-Patienten, die die Hauptindikationsgruppe in der Phenprocoumon-Therapie bilden, das Risiko eines (embolischen) Schlaganfalles das Blutungsrisiko fast immer übersteigt (220). Insgesamt werten viele publizierte Studien INR-Werte außerhalb des Zielbereiches aus, sie nehmen jedoch oft keine Unterteilung in „Under-“ und „Over-INR-Werte“ vor. Dies sollte etabliert werden um das Risiko von Blutungen bzw. thromboembolischen Ereignissen patientenindividuell besser einschätzen zu können und damit frühzeitig ein Entgleisen des INR-Wertes zu vermeiden.

Bei 18 Patienten wurde mindestens einmal ein INR-Wert $\leq 1,5$ gemessen. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe einer Studie bei VKA-Patienten war dieser Wert als gering anzusehen (31). Bei einer Beobachtungszeit von 9 Monaten wurde die gleiche Anzahl an INR-Werten $\leq 1,5$ gefunden wie im Zeitraum von 3 Jahren dieser Studie. Dennoch zeugte dieses Ergebnis von einer minderen Qualität der INR-Einstellung bzw. des Dosismanagements. Die Analyse der „Under-INR“ ergab, dass die Patienten der kardiologischen Praxis den besten Wert erzielten, für den „Over-INR“ hingegen erreichte eine allgemeinmedizinische Praxis das beste Ergebnis. Einzelne Patienten waren häufiger von „Under-INR“-Werten betroffen. Hier spielten eigenmächtige Dosisänderungen in Folge von leichten Blutungen bzw. eine wahrscheinlich schlechtere Compliance eine Rolle.

„Over-INR“-Werte $> 4,0$ wurden bei 8 Studienteilnehmern gefunden. Dass die Inzidenz für „Over-INR“-Werte nach einmaligem Auftreten eines Wertes oberhalb des ZSB zunimmt (221, 222), konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Hier waren lediglich 2 Patienten jeweils 2 Mal betroffen. Für den höchsten gemessenen INR-Wertes von 6,2 konnte leider keine Erklärung gefunden werden.

Wie auch in einer anderen Studie für den ambulanten Bereich beobachtet wurde (31), erhielten die meisten Patienten auch bei subtherapeutischen INR-Werten außerhalb des EZSB kein NMH. Es erfolgten lediglich Dosiskorrekturen. Dies könnte im vorliegenden Kollektiv dadurch begründet gewesen sein, dass die niedergelassenen Ärzte ihr vorgeschriebenes Budget nicht überschreiten dürfen.

Die Einhaltung des ZSB hängt von vielen Faktoren ab. Durch die intensive Analyse der Patientenakten und Fragebögen wurden die Einflussfaktoren im vorliegenden Kollektiv untersucht. Die Comorbidität betreffend fanden Penning-van Beest et al. neben Herzinsuffizienz, Fieber und Diarrhoe eine gestörte Leberfunktion als Risikofaktor für das Auftreten zu hoher INR-Werte (221). Im vorliegenden Kollektiv hatte nur ein Patient eine eingeschränkte Leberfunktion. Dieser Studienteilnehmer wies keine INR-Werte $\leq 1,5$ oder > 4 auf. Allerdings lag der patientenindividuelle „Over-INR“ mit 20% deutlich über dem Median des Kollektivs von 8%. Dies könnte die Beobachtung der Autoren stützen. Bei der Analyse der Einflussfaktoren auf INR-Shifts handelte es sich im vorliegenden Kollektiv in etwa 40% der Fälle um Erkrankungen. Dies wird auch in anderen Studien bestätigt (31). Neben akuten Erkrankungen wie Erkältungen zählten hierzu auch akute Phasen chronischer Erkrankungen. Damit führte ein Drittel aller beobachteten Erkrankungen zu einem INR-Shift. Auch Änderungen der Comedication zählten zu den Auslösern. Andere Studien kommen zum selben Schluss (31). Impfungen aller Art bildeten im betrachteten Kollektiv einen wesentlichen Einflussfaktor. Für den Alltag eines Patienten bedeutend sind sonstige Gründe wie Stress, Ernährungsgewohnheiten, Urlaub oder körperliche Anstrengung. Der Anteil dieser Faktoren an allen Einflussfaktoren war zwar gering (16%), jedoch kam es hierbei in jedem Fall zu einem INR-Shift. Dies ist kritisch zu betrachten. In den Patientenakten waren solche sonstigen Gründe nur dann verzeichnet, wenn ein INR-Shift stattgefunden hatte. Es wurden weder „Stress“ noch andere alltägliche Änderungen vom Arzt dokumentiert, ohne dass hierzu ein INR-Shift angegeben war.

Die Evaluation der Faktoren gestaltete sich schwierig. Auch eine prospektive Studie (31), die die Patienten mittels Fragebogen in die Ermittlung miteinbezog, konnte in der ambulanten Kontrollgruppe nur einen geringen Anteil erklären (5%). Im Vergleich hierzu schien die Auswertung der Patientenakten höhere Aufklärungsraten zu erzielen. Das Problem der Vergleichsstudie bestand höchstwahrscheinlich in einem mangelnden Bewusstsein der Patienten für relevante Veränderungen, das zu einer geringen Dokumentationsrate und damit zu wenigen erklärbaren INR-Shifts geführt haben könnte (31). Im Gegensatz hierzu fehlte in der vorliegenden retrospektiven Studie häufig der direkte Bezug zum Patienten. Somit blieben höchstwahrscheinlich viele „andere Faktoren“ wie Ernährungsumstellungen unentdeckt. Die gefundene geringe Zahl an Urlauben scheint beispielweise für die Größe des Kollektivs über einen Zeitraum von 3 Jahren nicht repräsentativ. Eine Optimierung der Methoden könnte in einer Kombination aus Analyse der Patientenakten und der Nutzung eines standardisierten Fragebogens im Interview-Stil bestehen. Durch eine Standardisierung könnten die in dieser und den genannten Studien gefundenen Einflussfaktoren gezielt abgefragt werden, um die Dokumentationsrate zu verbessern und die Rate an erklärbaren Shifts zu erhöhen.

Penning-van Beest beobachteten, dass die eigenmächtige Dosiserhöhung des Patienten zu INR-Werten oberhalb des ZSB führt (221). In einer Studie im ambulanten Sektor wurde bemerkt, dass viele Hausärzte geviertelte Phenprocoumon-Tabletten verordnen (31). Dies wurde im vorliegenden Kollektiv nur in einer von 5 Arztpraxen beobachtet. Aufgrund der langen Halbwertszeit sollte nur mit halben und ganzen Tabletten dosiert werden, um Ungenauigkeiten in der Wirkstoffmenge zu vermeiden. McGriff-Lee et al. fanden, dass eine tägliche Einnahme von ≤ 6 mg Warfarin (entspricht $\leq 2,46$ mg Phenprocoumon) am Tag mit einer erhöh-

ten Wahrscheinlichkeit subtherapeutischer Werte assoziiert ist (154). Die Untersuchung im vorliegenden Kollektiv zeigte, dass die Gruppe der niedriger dosierten Patienten einen um 3% höheren Median an „Under-INR“-Werten aufwies als die höher dosierte Gruppe und wäre damit kongruent. Die Differenz bei Anwendung des EZSB betrug nur 1,8%, was wiederum mit der Definition dieses großzügigeren Zielbereiches begründet werden kann. Der Mann-Whitney-Test ergab keinen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings war der Stichprobenumfang mit 33 bzw. 7 Patienten zu klein, um eine abschließende Bewertung treffen zu können.

Letztlich spielt auch die Compliance der Patienten eine große Rolle für die Einhaltung des ZSB. Interessanterweise fanden Studien jedoch heraus, dass viele Patienten trotz guter Arzneimittel-Compliance nicht adäquat antikoaguliert waren (31). Somit scheint das Zusammenspiel aller Einflussfaktoren die Einhaltung des ZSB zu bestimmen. Die Kenntnis dieser Faktoren kann dabei helfen, diese auszuschalten bzw. die Wachsamkeit in der Therapie und deren Kontrolle entsprechend anzupassen.

Messintervalle, Zeit bis zum Erreichen des INR-Zielspiegelbereiches

Eine INR-Wert-Kontrolle fand im beobachteten Patientenkollektiv im Median alle 23 Tage statt. Auf den ersten Blick erschien dies kurz und erfüllte den in der Literatur empfohlenen Rhythmus von 3 Wochen (152). Allerdings wurde eine hohe Spannweite von 48 Tagen festgestellt. Während ein Patient alle 12 Tage kontrolliert wurde, was sicherlich innerhalb der stabilen Phase nicht erforderlich war, erfuhr ein weiterer Studienteilnehmer INR-Messungen im Abstand von 60 Tagen. Auch andere Studien zeigen hohe Spannweiten bei Kontrollgruppen aus dem ambulanten Sektor. An dieser Stelle ist anzumerken, dass einige Ärzte ihre Patienten wiederholt auf die Wichtigkeit der INR-Messungen hinwiesen, die Patienten diesem Ratschlag jedoch häufig nicht folgten und nicht in der Praxis erschienen. Die Bedeutung der INR-Messungen und der VKA-Therapie scheint daher nicht allen Patienten bewusst zu sein. Manchen erschien sie sogar lästig („sonst bin ich ja völlig gesund“, „ich krieg‘ das nicht in meinen Kopf“). Auch Smith et al. (223) stellten fest, dass Warfarin-Patienten nur ein geringes Verständnis ihrer Therapie aufweisen. Weitergehend wäre die Compliance in Frage zu stellen, die in dieser Studie nicht untersucht worden ist. Eine medizinisch-pharmazeutische Aufklärung oder Betreuung hätte hier Abhilfe schaffen können. Bei manchen Patienten wäre ggf. auch ein Selbstmanagement in Frage gekommen, um Anfahrten zu vermeiden und das Bewusstsein für die Therapie zu stärken. Davis et al. wiesen hingegen nach, dass das Wissen der Patienten zur VKA-Therapie keinen Einfluss auf die INR-Ergebnisse nimmt (119). Allerdings wurde von den Autoren ebenso wie in der vorliegenden Studie nur ein Kollektiv von etwa 50 Patienten untersucht. Sie fanden heraus, dass das Befolgen ärztlicher Anweisungen in einem signifikanten Zusammenhang mit der Therapie-Kontrolle steht. Dies wurde auch in der vorliegenden Studie häufig beobachtet und zeugt von einer guten und vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung („ich mache das, was der Arzt sagt“, „die Frau Doktor weiß das, sie sagt mir, wie ich die Tabletten nehmen soll“).

Gerade bei Vorliegen von INR-Werten außerhalb des ZSB ist eine seltene INR-Messung ungünstig. Bezüglich des median erreichten Wertes von 23 Tagen ist anzuführen, dass der Mainzer Thrombosedienst die Patienten maximal alle 24 Tage kontrolliert (30), was eine hohe Betreuungsqualität widerspiegelt. Da kleinere Betreuungsintervalle nicht immer mit einer besseren Therapie-Qualität verbunden sind (31), ist patientenindividuell abzuwägen, wie eine gute Einstellung und damit möglichst geringe Kosten erreicht werden könnten. Direkte Kosten (Material- und Personalkosten sowie Anfahrten der Patienten) und indirekte Kosten der Messungen (Zeitaufwand) sollten berücksichtigt werden.

Wurde ein Patient neu auf Phenprocoumon eingestellt oder nach einer Unterbrechung der VKA-Therapie wieder neu eingestellt, so wurde die Zeit ermittelt, bis der Patient den stabilen Zielspiegelbereich wieder erreicht hatte. Hierzu existieren bisher nur wenige Studien. Mit einem Median von 94 Tagen war der ermittelte Wert relativ hoch und zeigte eine hohe Spannweite von 39-321 Tagen. Ein Vergleichskollektiv an ambulanten Phenprocoumon-Patienten lag mit einer medianen Zahl von 48 Tagen (Spannweite 28-180 Tage) um fast zwei Drittel unter dem hier beobachteten Wert (31). Die hier genannte Studie stellte dem Vergleichskollektiv eine Interventionsgruppe mit medizinisch-pharmazeutischer Betreuung gegenüber. Die betreute Gruppe lag nach einer signifikant niedrigeren Anzahl von 34 Tagen wieder im stabilen Zielbereich. Das Minimum des vorliegenden Kollektivs lag damit auf dem Niveau des Medians der betreuten Gruppe. Während 70% der Interventionsgruppe nach 60 Tagen den stabilen ZSB erreichte, zeigte die Kontrollgruppe der Studie 50%. Im Gegensatz dazu lag nur 21% des vorliegenden Kollektivs nach 60 Tagen im ZSB. Die Hälfte des Kollektivs brauchte 84 Tage bis zur stabilen Einstellung.

Anhand dieses Vergleiches wird deutlich, wie stark eine intensivierete Betreuung des Thrombosedienstes die Zeitspanne bis zur stabilen INR-Einstellung verkürzt. In der hier vorliegenden Studie wurde exakt dieselbe Methode zur Auswertung verwendet. Daher spiegelt das Ergebnis aus dem ambulanten Sektor eine mindere Therapie-Qualität im Vergleich zu den Resultaten des Thrombosedienstes Mainz wider. Jedoch erzielte auch die Kontrollgruppe deutlich bessere Ergebnisse als das hier betrachtete Kollektiv. In der direkten Gegenüberstellung der beiden Studien muss daher der unterschiedlich lange Beobachtungszeitraum pro Patient berücksichtigt werden. In der Vergleichsstudie wurde über 180 Tage beobachtet, demnach konnte der maximale Wert diese Anzahl von Tagen nicht überschreiten. Eine längere Beobachtungszeit erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der stabile Bereich wieder erreicht wird. Faktoren, die zu einem Nicht-Erreichen der stabilen Phase führen könnten (z.B. Erkrankungen oder Compliance) werden eher toleriert. Jedoch steigt damit auch die Anzahl an Tagen. Dies kann zu einer Verzerrung führen. Andererseits wurden Patienten, die die stabile Phase nicht erreichten, in der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Die Vergleichsstudie nahm diese Patienten jedoch auf; wären sie ebenfalls nicht gewertet worden, so hätte das Vergleichskollektiv noch bessere Werte erreichen können.

5.5 Outcome der Phenprocoumon-Therapie — UAW

Blutungen und thromboembolische Ereignisse nach Art und Häufigkeit

Die WHO-Expertengruppe Patientensicherheit definiert UAW als einen durch die Arzneimittel-Therapie bedingten Schaden (78). Gemäß den „Hallas“-Kriterien werden UAW in vermeidbar, wahrscheinlich (nicht) vermeidbar und sicherlich nicht vermeidbar eingeteilt (224). Laut Daten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gehört Phenprocoumon zu den Wirkstoffen, die in Deutschland am häufigsten mit UAW, insbesondere mit Blutungen und thromboembolischen Ereignissen, in Verbindung gebracht werden (93).

Gandhi et al. fanden in einer groß angelegten, prospektiven Studie, dass UAW im niedergelassenen Bereich häufig vorkommen (225). Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden 41 Ereignisse beobachtet. Mit 88% traten die leichten Blutungen am häufigsten auf, schwere Blutungen kamen zu 7% vor. Thromboembolische Ereignisse wurden nur bei 2 Patienten jeweils einmal beobachtet (5%). Somit kam den Blutungen die größte Relevanz zu. Diese Beobachtung findet sich in einer Studie an einem großen Kollektiv aus ambulanten VHF-Patienten wieder. Das INR-Monitoring dieser Patienten fand in einer Spezialklinik statt. Wehinger et al. (57) stellten hierbei zu 80% Blutungen und zu 20% Thrombosen oder Embolien fest. Allerdings kamen entgegen den Ergebnissen der vorliegenden Studie schwere Blutungen etwas häufiger vor als leichte.

Die Forschungsgruppe um Wehinger et al. fand außerdem, dass eine Einnahme von mehr als 3 Medikamenten am Tag, eine Comorbidität in Form von Diabetes oder ein höheres Lebensalter unabhängige Risikofaktoren für Komplikationen darstellen (57). In der vorliegenden Studie waren 10 der 24 Patienten mit UAW an Diabetes erkrankt (42%). Das erhöhte Risiko für UAW bei Diabetikern kann durch die erkrankungsbedingten Gefäßschäden hervorgerufen sein. Während das gesamte Patientenkollektiv im Median 14 Wirkstoffe einnahm, konsumierten die unter UAW leidenden Patienten im Beobachtungszeitraum im Mittel 20 Wirkstoffe. Jedoch ist zu beachten, dass auch bei Studienteilnehmern mit einer eher geringen Zahl an Comedikation (z.B. 6 oder 7 Wirkstoffe) Blutungen auftraten. Eine geringere Zahl an Comedikation stellt also keinen negativen Prädiktor für das Auftreten von Blutungen dar.

In einer Untersuchung von 551 VKA-Patienten im ambulanten Sektor erwies sich ein Lebensalter über 75 Jahre als ein Risikofaktor für Blutungen (18). Im vorliegenden Patientenkollektiv waren 10 von 22 Blutungspatienten über 75 Jahre alt (45%). Von 10 Patienten, bei denen mehrere Blutungen auftraten, waren 4 älter als 75 Jahre (40%). Das im Kollektiv mittlere Lebensalters von 74 Jahren relativiert diese Beobachtung wiederum.

Launbjerg et al. (18) stellten Hypertonie als Risikofaktor für Blutungen fest. Da bis auf einen Patienten alle in dieser Studie beobachteten Teilnehmer Bluthochdruck hatten, traten auch alle beobachteten Blutungen bei Patienten mit Bluthochdruck auf. Erklärbar ist dieser Zusammenhang ebenfalls mit Schäden im Gefäßsystem, die durch die Hypertonie verursacht werden können. Die Forschungsgruppe um Launbjerg regte eine Untersuchung des Zusammenhangs von der Einnahme von Thiazid-Diuretika und dem Auftreten von Blutungen an. Dieser Zusammenhang ist laut Isstas eher unwahrscheinlich (30).

Auf die in dieser Studie untersuchten 71 Patientenjahre kamen 41 UAW, dies entspricht 1 Blutung ungefähr alle 2 Jahre (20 Monate). Verglichen mit anderen Kollektiven ist dies relativ hoch. Wehinger et al. fanden 46 UAW innerhalb von 383 Patientenjahren (57). Auch in der ambulanten Interventionsgruppe einer anderen Studie (31) trat bei zwei Dritteln der Patienten keine Blutung und kein thromboembolisches Ereignis auf. In der vorliegenden Studie waren von den UAW insgesamt 22 Patienten betroffen, einige davon mehrmals. Somit erlebten 44% des Kollektivs mindestens eine UAW. Der Grund für diesen Unterschied kann darin liegen, dass Patienten mit intensiver Betreuung weniger Blutungen und thromboembolische Ereignisse aufweisen (32). So fanden Oake et al. heraus, dass durch eine verstärkte Kontrolle der Antikoagulationstherapie ungefähr die Hälfte aller VKA-assoziierten UAW vermeidbar ist (217). Die Qualität der INR-Einstellung von Patienten mit konventioneller Betreuung ist darüberhinaus signifikant schlechter als bei intensivierter medizinisch-pharmazeutischer Betreuung (31).

Ein weiteres großes Studienkollektiv an VHF-Patienten wurde von Wilke et al. untersucht. Hier traten thromboembolische Ereignisse bei insgesamt 3,8% und schwere Blutungen bei 0,5% des Patientenkollektivs auf (39). Im Vergleich mit den vorliegenden Studiendaten ist zu beachten, dass die Studien-Daten des Vergleichskollektivs von zwei Krankenkassen gewonnen wurden. Somit wurden nur UAW gewertet, die dem Versicherer durch Abrechnung gemeldet worden waren. Des Weiteren wurden leichte Blutungen nicht berücksichtigt.

Zur Erklärung von UAW wurde außerdem die Leberfunktion der Patienten betrachtet. Lediglich ein Patient zeigte eine dokumentierte Leberfunktionsstörung. Dieser Patient erlitt eine leichte und eine schwere Blutung. Aufgrund der geringen Anzahl konnte hier kein Zusammenhang geprüft werden.

In der Literatur werden gastrointestinale Blutungen als am häufigsten auftretende leichte Blutungen beschrieben (18, 93). Dies sah im untersuchten Kollektiv anders aus. Blutungen im Magen-Darm-Trakt wurden hier zu „anderen Blutungen“ gezählt, da sie selten vorkamen. Am häufigsten waren Hämatome und Nasenbluten, die in den genannten Studien erst an 6. Stelle auftraten. Nasenbluten kann durch die bei fast allen Patienten vorhandene Comorbidität Hypertonie begünstigt werden.

Auffallend ist, dass im INR-Monitoring „Under-INR“-Werte deutlich häufiger festgestellt wurden als „Over-INR“, während mehr Blutungen als thromboembolische Ereignisse auftraten. An dieser Stelle sind patientenbezogene Faktoren zu berücksichtigen. Beispielsweise erhöhen Hyperlipidämie, maligne Erkrankungen oder Hyperkoagulabilitätszustände wie Faktor-II- oder Faktor-V-Mutation das Risiko für Thromboembolien (226). Auch die Blutungswahrscheinlichkeit ist individuell. Hier spielt neben dem Vorliegen bestimmter Comedikation (ASS oder Clopidogrel) auch die Intensität der Antikoagulation eine Rolle (227).

UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel

Mittels zwei eigens entwickelten Methoden wurden die beobachteten UAW in einen Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie gebracht, denn in der Literatur fand sich hierzu keine spezifische, validierte Systematik für die Langzeit-VKA-Therapie. Auch Samsa et al. merkten an, dass Ereignisse in verschiedenen Studien unterschiedlich operationalisiert werden (207).

Das Vorgehen anhand von Patientenakten und Marcumar[®]-Ausweisen gestaltete sich mitunter schwierig, da die potentiellen UAW nicht als solche dokumentiert waren. Mangelnde Dokumentation ist auch in anderen Studien beschrieben (228). Diese Auswertung erfolgte innerhalb der Zeiträume, in welchen der Patient marcumarisiert war. Sie wurde anhand der Dokumentation von Blutungen bzw. thromboembolischen Ereignissen in der Patientenakte und der INR-Werte außerhalb des ZSB bzw. EZSB sowie unter Berücksichtigung ärztlicher Diagnosen vorgenommen. Soweit vorhanden, wurde die Phenprocoumon-Dosierung berücksichtigt. Die Prüfung auf Kausalität durch Interaktionen mit anderen Wirkstoffen wurde separat ausgewertet (s. Kapitel 5.6). Die für die Auswertung zu Grunde gelegten Kriterien ähneln den Naranjo-Kriterien (95). Diese berücksichtigen den Einfluss von Dosisänderungen und Belege wie ärztliche Diagnosen. Viele Kriterien hätten jedoch in der vorliegenden Studie in der ambulanten Routine-Versorgung nicht beantwortet werden können, da keine Daten vorlagen oder für das vorliegende Kollektiv inadäquat waren. Naranjo et al. stellten fest, dass ihr Algorithmus nicht auf alle komplexen UAW-Untersuchungen anwendbar sein wird (95). So war das Risiko von UAW wie Blutungen im vorliegenden Kollektiv bekannt. Bei Auftreten von Blutungen erfolgte kein Absetzen des VKA oder die Gabe eines Antidots, sondern eine Dosiskorrektur. Ebenso kann kein Dechallenge oder Rechallenge durchgeführt werden, um das Vorliegen einer UAW zu verifizieren.

Zur Bewertung wurde der INR-Wert in einem Abstand von maximal drei Tagen zu dem Ereignis herangezogen. Bei vielen Ereignissen erfolgte keine zeitgleiche INR-Messung und somit lag kein Wert vor. Daher wurde die Analyse im 3-Tages-Intervall mit den Kategorien „sicherer“ bzw. „möglicher kausaler Zusammenhang“ zunächst um die Kategorie „unklarer kausaler Zusammenhang“ erweitert. Schließlich wurde die zweite Methode des erweiterten Zeitintervalls eingeführt. Hierfür wurde der nächst gemessene INR-Wert evaluiert. Es ist beschrieben, dass ein Zusammenhang zwischen INR und Blutungen schwierig herzustellen ist, da der INR-Wert in Folge einer Blutung ansteigen kann und somit zeitnahe INR-Daten vorliegen müssten, was häufig sogar bei prospektiven Studien ein Problem sei (229). Die Ergebnisse zeigen, dass viele der aufgetretenen Blutungen und thromboembolischen Ereignisse keinem INR-Wert zugeordnet werden konnten (22 von 36 leichten Blutungen nach der ersten Methode). Außerdem standen nur 7 von 36 leichten Blutungen in einem sicheren Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Wirkung (= zeitgleicher Anstieg ($\pm 3d$) des INR-Wertes oberhalb des ZSB). Diese geringe Rate erklärt, dass mehr Blutungen als thromboembolische Ereignisse auftreten konnten, obwohl der Anteil an „Under-INR“-Werten den der „Over-INR“ überstieg. Nicht alle Blutungen gingen mit einem erhöhten INR einher. Bei Anwendung des erweiterten Zeitintervalls konnten nur 11 von 36 leichten Blutungen als „sicher“ in einem kausalen Zusammenhang stehend klassifiziert werden. Somit waren insgesamt knapp 70% der leichten Blutungen in einen „möglicherweise“ und ca. 30% in einen „si-

cheren kausalen Zusammenhang“ kategorisiert. Ärztliche Diagnosen wurden in die Bewertung der UAW einbezogen, so dass ein ärztlich dokumentierter Zusammenhang als „sicherer“ Zusammenhang mit der VKA-Therapie eingeteilt wurde. Eine Hämoptyse, die einen Krankenhausaufenthalt bedingte, und von „unklarer Genese“ war, wurde hingegen als schwere Blutung im „möglichen Zusammenhang“ gewertet. Sie konnte nur aufgrund des unklaren Datums innerhalb der stabilen Einstellung nur durch Methode 2 zugeordnet werden. Im Vergleich der beiden Methoden wurde deutlich, dass nach der ersten Methode klassifizierbare Ereignisse durch die zweite Methode dieselbe Bewertung erhielten. Lediglich Ereignisse, die sich nicht kategorisieren ließen, wurden weitergehend eingeteilt. Ein Patient erlitt eine Netzhautvenenthrombose, deren Zusammenhang zur Phenprocoumon-Therapie sich mittels erster Methode im 3-Tage-Zeitintervall letztlich nicht sicher herstellen ließ. Der INR-Wert lag bereits vor der Diagnose-Stellung im subtherapeutischen Bereich und war bei der nächsten Messung unterhalb des ZBS. Ein Zusammenhang erschien bei objektiver Betrachtung wahrscheinlich. Allerdings war am Tag der Diagnose kein INR-Wert dokumentiert. Die Methode des erweiterten Zeitintervalls teilte das Ereignis durch Einbeziehen des späteren klar subtherapeutischen INR-Wertes als sichere UAW ein und ist somit im Sinne der Patientensicherheit in diesem Fall als geeigneter zu bewerten. Zur Analyse mit der ersten Methode im 3-Tage-Zeitintervall wäre es günstig gewesen, auch die INR-Werte an den Tagen zuvor vor dem Ereignis zu analysieren. Es wäre wünschenswert und im Sinne der Qualität der VKA-Therapie, dass bei Auftreten unklarer Ereignisse der INR-Wert gezielt zu diesem Zeitpunkt kontrolliert würde; auch wenn dadurch der Rhythmus des INR-Monitorings durchbrochen würde. Eine Forderung nach bedarfsgerechten engmaschigeren Kontrollen bzw. einer situationsgerechten Anpassung des Monitorings im ambulanten Bereich erscheint an dieser Stelle aus Sicht der Bedarfsforschung angemessen. Die Bedeutung einer der aktuellen Situation angepassten INR-Messung wird außerdem auch bei in der Literatur beschriebenen Fällen deutlich. So fanden Götte et al. (230) ein spontanes Hämatom des Oropharynx als Ursache akuter Luftnot. Der aktuell gemessene INR lag > 6 . Insgesamt muss die Anwendung des erweiterten Zeitintervalls vorsichtig bewertet werden, da aufgrund der zum Teil großen Zeitabstände zwischen Ereignis und INR-Messung ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Für künftige Studien wären einheitliche Regelungen zur Kausalitätsbewertung von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen wünschenswert, damit auch Ergebnisse verschiedener Studien verglichen werden können. Denkbar wäre hierfür eine Anpassung der Naranjo-Kriterien an die Langzeit-VKA-Therapie. Beispielsweise könnten die nicht beantwortbaren Kriterien kategorisch ausgeschlossen werden.

Harley et al. fanden bei der Anwendung von Warfarin bei VHF-Patienten einen deutlichen Anstieg von Blutungen neben einer nur minimalen Reduktion des Risikos für thromboembolische Ereignisse. Sie begründeten dies mit der Problematik die optimale INR-Einstellung zu gewährleisten. Die Reduktion thromboembolischer Risiken scheint demnach in der Praxis schwieriger zu sein als unter Studienbedingungen in Spezialkliniken. Die Autoren stellten eine „signifikante Lücke“ (Harley 2005) (21) zwischen Theorie und Realität im ambulanten Sektor fest (21).

Zur Abschätzung des patientenindividuellen Schlaganfall-Risikos von VHF-Patienten dient der CHADS₂-Score (231). Oldgren et al. (232) untersuchten den CHADS₂-Score bei anti-koagulierten VHF-Patienten. Sie fanden heraus, dass höhere Scores mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, systemische Embolien aber auch für schwere Blutungen standen. Da Patienten mit einem Score von 0 ein niedriges Risiko zugeordnet wurde, diese jedoch in der weiteren Beobachtung Schlaganfälle erlitten, wurde als Erweiterung der CHA₂DS₂-VASc-Score eingeführt (233, 234). Dieser eignet sich gerade bei einem vorliegenden CHADS₂-Score von 0-1. Demnach zeigen Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 tatsächlich ein geringes Risiko für Schlaganfälle. Dieses Rating-System ist inzwischen in der Risiko-Klassifikation von VHF-Patienten etabliert.

In Tabelle 5.5-1 wird der Score auf das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv angewendet.

Tabelle 5.5-1 CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-VASc-Score für Studien-Patienten mit schweren Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen

Patient mit	CHADS ₂ -Score	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score
schwerer Blutung	2	3
schwerer Blutung	2	3
schwerer Blutung	3	5
Thrombose/Embolie	5	6
Thrombose/Embolie	5	7

Alle von schweren UAW betroffenen Patienten waren nach beiden Scores Hochrisiko-Patienten. Das Score-System bietet sich auch zur Anwendung in der niedergelassenen Praxis an. Ein Einsatz wäre auch in den vorliegenden Patientenfällen hilfreich gewesen. Eine Berechnung der Scores hätte die „Wachsamkeit“ gegenüber UAW vor deren Eintreten erhöht. Somit erscheint die Anwendung des CHA₂DS₂-VASc-Scores im ambulanten Sektor sinnvoll und sollte in größer angelegten Studien untersucht werden.

Um die von Harley et al. beschriebene „Lücke“ zwischen Theorie und Praxis zu schließen (21), wäre es weiterhin hilfreich, das sog. „surrogat outcome“ (INR-Monitoring) in das tatsächliche Outcome (Blutungen, thromboembolische Ereignisse) übersetzen zu können (209). Somit könnte eine Art Vorhersage getroffen werden und Recherchieren von Datenmaterial (hier von INR-Werten und Ereignissen) entfallen. Walraven et al. stellten anhand einer solchen Übersetzung fest, dass die TTR als INR-Monitoring-Parameter für Blutungen und thromboembolische Ereignisse als Surrogat-Parameter nicht geeignet ist (209).

Somit darf das INR-Monitoring nicht als einziger Parameter zur Risiko-Bewertung des Outcomes dienen. Auch patientenindividuelle Risikofaktoren wie Alter, Begleiterkrankungen und Comedikation (s. vorheriger Abschnitt) müssen Berücksichtigung finden. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse unterstreichen die These von Walraven et al., dass die Interpretation

von INR-Werten als Outcome-Parameter die Untersuchung UAW-bedingter Outcomes wie Blutungen und Thrombosen/Embolien nicht ersetzen kann.

In Studien zu VKA-Patienten wird meistens nicht definiert, für welchen genauen Zeitraum die Untersuchungen durchgeführt werden. Hier wäre eine einheitliche Bestimmung wünschenswert, damit die Ergebnisse auch zwischen den Studien verglichen werden können. Zwar scheint die Wahrscheinlichkeit außerhalb einer stabilen Einstellungsphase (z.B. während der Dosisfindung) eine UAW zu erleiden größer, jedoch ist das Vorliegen stabiler Einstellungsphasen kein Prädiktor für das Ausbleiben von Ereignissen.

Auch patientenindividuelle Faktoren spielen eine Rolle (siehe vorheriger Abschnitt). Gerade um einen Überblick über die Prävalenz von Ereignissen bzw. UAW zu erlangen, erscheint es sinnvoll, auch nicht stabile Einstellungsphasen in die Bewertung von UAW einzubeziehen. Idealerweise sollten die jeweilige Einstellungsphase in die Dokumentation aufgenommen werden und eine dahingehende Auswertung erfolgen.

Krankenhausaufenthalte durch Phenprocoumon-bedingte UAW

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingen 30% der Krankenhausaufenthalte von Patienten ab 75 Jahren. Mehr als die Hälfte dieser Behandlungen wäre im Vorfeld vermeidbar gewesen (235). Die Inzidenz von Blutungen bei VKA-Patienten, die zu einer Einweisung ins Krankenhaus führen, liegt bei 2,7% pro Jahr. Meistens ist der Gastrointestinal-Trakt betroffen (18). Besonders häufig stationär behandelt werden müssen VKA-Patienten mit Vorhofflimmern. Dies zeigen Ergebnisse der deutschen ATRIUM-Studie. Fast die Hälfte aller dort eingeschlossenen ambulanten Patienten wurde im Vorjahr mindestens einmal ins Krankenhaus eingewiesen, obwohl sie Leitlinien gerecht therapiert wurden (38).

Im vorliegenden Kollektiv wurden 5 Patienten aufgrund unerwünschter Wirkungen der Phenprocoumon-Therapie ins Krankenhaus eingeliefert. In 3 Fällen lag eine Blutung vor (davon eine im Gastrointestinal-Trakt), die übrigen beiden Einweisungen erfolgten aufgrund thromboembolischer Ereignisse. Mindestens zwei, maximal alle 5 Krankenhausaufenthalte waren als Phenprocoumon-bedingte UAW einzuordnen. In einer anderen Studie wurde an einem deutschen Patientenkollektiv über einen Zeitraum von 6 Monaten in der intensiviert medizinisch-pharmazeutisch betreuten Gruppe kein, in der ambulanten Kontrollgruppe ein Krankenhausaufenthalt festgestellt (31). Die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung der Beobachtungsdauer vergleichbar.

Drei der 5 Patienten wurden stationär behandelt, was insgesamt 17 Tage in Anspruch nahm. Eine stabile INR-Einstellung scheint keinen Schutz vor schweren Ereignissen zu bieten, denn 4 der Patienten befanden sich innerhalb der stabilen Phase. Ob die Vorfälle hätten vermieden werden können, lässt sich schwer beurteilen. Während ein Aufenthalt sicher nicht hätte verhindert werden können, lassen sich 2 Vorfälle diesbezüglich nicht bewerten. Die Netzhautvenenthrombose hätte ggf. verhindert bzw. eingedämmt werden können. Mit dem Absinken des INR klagte der Patient über Beeinträchtigungen beim Sehen.

Die Prävention stationärer Krankenhausaufenthalte bei VKA-Patienten stellt also eine große Herausforderung an die behandelnden Ärzte.

Eine Studie belegt, dass Patienten die in einer Spezialklinik betreut werden, deutlich seltener aufgrund der VKA-Therapie stationär behandelt werden müssen als Patienten aus der regulären Versorgung. Dadurch können immense Kosten eingespart werden (204).

Andere UAW durch Phenprocoumon-haltige Arzneimittel

Im Vergleich mit den Angaben der Fachinformation waren akute Hautprobleme relativ häufig (22%). Laut Hersteller (129) treten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Anwendung von Phenprocoumon nur gelegentlich (bei $\geq 1/1000$ bis $<1/100$ Patienten) auf. Dieser Unterschied könnte durch die hohe Anzahl an Comorbiditäten, die eine schlechte Wundheilung mit sich bringen (z.B. Diabetes, maligne Erkrankungen), bedingt worden sein. Ein Patient wies jedoch ein Atherom auf, während zeitgleich ein INR-Anstieg von 2,73 auf 3,9 innerhalb eines Tages dokumentiert war. Andere Änderungen im Therapieverlauf waren hierbei nicht ersichtlich.

5.6 Outcome der Phenprocoumon-Therapie —

Interaktionen durch Phenprocoumon-haltige

Arzneimittel

Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential

Bedingt durch die enge therapeutische Breite und den CYP450-Metabolismus zeigen Vitamin-K-Antagonisten ein hohes Interaktionspotential mit anderen Wirkstoffen (211). Nicht alle der potentiellen Interaktionspartner lassen sich durch andere Wirkstoffe ersetzen. Die Bedeutung von Wechselwirkungen im klinischen Alltag untersuchten Penning-van Beest et al. (236). Demnach nehmen 64% der VKA-Patienten mindestens einen potentiell interagierenden Wirkstoff während ihrer VKA-Therapie ein. Im untersuchten Patientenkollektiv nahmen 42% der Studienteilnehmer mindestens einen potentiell interagierenden Wirkstoff ein. Nach Bereinigung auf die stabile INR-Phase waren es 36%. Einer der Studienteilnehmer erreichte die stabile Phase nicht, drei andere nahmen diesen Wirkstoff (Metronidazol, ASS) nur außerhalb der stabilen Einstellung ein. Die meisten Interaktionspartner wurden ärztlich verordnet. Bei einigen handelte es sich um hierbei um Akutmedikation (z.B. Antibiotika). In vielen Fällen lagen Dauermedikationen vor, worauf die Therapie mit Phenprocoumon eingestellt werden kann (z.B. Hormone). Drei Wirkstoffe (18%) entstammten der Selbstmedikation. Damit wird deutlich, dass die Selbstmedikation einen Einfluss auf die Therapie-Qualität nehmen kann.

Interaktionen mit vordefinierter Comedikation

Wie bei der Betrachtung der UAW beschrieben, konnte bei Anwendung des 3-Tage-Zeitintervalls nur eines von 8 Ereignissen einem sicheren kausalen Zusammenhang mit Phenprocoumon zugeordnet werden, 5 Ereignisse ließen sich nicht zuordnen. Durch Anwendung des erweiterten Zeitintervalls wurden hingegen 6 Fälle in einem sicheren kausalen Zusammenhang klassifiziert. Wie auch in der Einteilung der UAW erschien diese Methode im vorliegenden Kollektiv leichter anwendbar zu sein. Aufgrund der größeren Zeitabstände zwischen INR-Messung und Ereignis ist sie allerdings mit größeren Unsicherheiten behaftet.

Alle vordefinierten Wirkstoffe wiesen ein bekanntes Interaktionspotential auf. Die beobachtete Richtung der INR-Shifts entsprach den Erwartungen. Sowohl ASS, L-Thyroxin, Amiodaron als auch Omeprazol können zu einer Wirkungsverstärkung von VKA führen (89, 129). Zwar finden sich in der Literatur Hinweise für schwere Blutungen durch diese vordefinierten Wirkstoffe (47), jedoch wurde im vorliegenden Kollektiv kein Ereignis in Zusammenhang mit einer Interaktion zwischen Phenprocoumon und vordefinierter Comedikation beobachtet. Dies kann durch patientenindividuelle Faktoren ((237); s. Kapitel 5.5) begründet gewesen sein. Zhang et al. fanden außerdem heraus, dass das Blutungsrisiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Amiodaron und Warfarin nicht größer ist als bei alleiniger Gabe des Vitamin-K-Antagonisten (237). In keinem der 8 ausgewerteten Fälle waren Ereignisse zu beobachten, auch wenn in 5 dieser Fälle INR-Shifts außerhalb des ZSB auftraten. Somit schien die These von Walraven et al. bezüglich des INR-Wertes als falscher Surrogatparameter erneut belegt (209). Die aufgetretenen INR-Shifts waren damit zu begründen, dass die vordefinierten Stoffe zu den Wirkstoffen mit hohem Interaktionspotential gehören. Laut Castro et al. führen mögliche Interaktionen zwischen Warfarin und starken oder mittelstarken Interaktionspartnern häufig zu INR-Werten außerhalb des ZSB (89).

Bei der Interpretation der INR-Shifts wurde auch auf Verschiebungen innerhalb des ZSB hingewiesen. Abhängig davon, ob sich der Patient an der unteren oder oberen Grenze der INR-Wert-Einstellung befindet, kann zwar ein INR-Shift stattfinden, die dann aber nicht zum Verlassen des ZSB führen muss. Für die Interpretation einer Interaktion sind jedoch auch solche Shifts interessant. Lagen ärztliche Diagnosen vor, so wurden diese berücksichtigt. Somit konnte eine „Verfälschung“ des Ergebnisses durch andere Faktoren (z.B. Ernährungsumstellungen) minimiert werden. Insgesamt ist die geringe Fallzahl der INR-Veränderungen zu beachten, die Repräsentativität ist daher eingeschränkt.

Interaktionen mit sonstiger Comedikation

Da im ambulanten Sektor häufig sog. „one-off“-Verschreibungen vorkommen (z.B. Schmerzmittel, Antibiotika (238)), wurde ein Auswertungszeitraum von 3 Wochen gewählt. Im Vergleich mit anderen Studien war dieser Zeitraum ein plausibler Mittelwert (17,4 (239) bzw. 28 Tage (240)). Wäre ein längerer Zeitraum gewählt worden, so wären möglicherweise zu viele Ereignisse in einen zeitlichen Zusammenhang mit der Medikation gebracht worden. Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 5 Patienten eine Blutung im zeitlichen Zusammenhang mit verordneter Comedikation gefunden. Dies entspricht einer Rate von 3,4 Blutungen bezo-

gen auf 100 Patientenjahre. Eine Blutung trat nach einem Sturz des Patienten auf, dies wurde vermerkt. Gasse et al. stellten eine Rate von 1,8 schweren oder fatalen Blutungen bezogen auf 100 Patientenjahre bei gleichzeitiger Anwendung von potentiell interagierenden Wirkstoffen fest (47). Die Untersuchung von Lindh et al. im ambulanten Sektor ergab eine Rate von 2,3 pro 100 Patientenjahre (241). Die hier gefundene, im Vergleich hohe Anzahl ließ sich damit erklären, dass auch leichte Blutungen gezählt wurden. Dies kann zufällig sein oder dadurch begründet werden, dass insgesamt weniger Thrombosen bzw. Embolien auftraten.

Penning-van Beest et al. fanden, dass Patienten, die einen potentiell interagierenden Wirkstoff einnehmen, ein erhöhtes Risiko für Blutungen oder thromboembolische Ereignisse haben.(236). Interessanterweise stand keines der hier gefundenen Ereignisse im Zusammenhang mit der Einnahme eines stark interagierenden Wirkstoffs. Daher war die gewählte Methode, von den Ereignissen ausgehend auszuwerten, von Vorteil. Wäre nur bei Wirkstoffen mit hohem Interaktionspotential nach Auftreten von Blutungen oder Thrombosen/Embolien geforscht worden, so wären die hier beobachteten Ereignisse nicht als Interaktionen gefunden worden. Das Ergebnis der Analyse unterstreicht die klinische Relevanz von Interaktionspartnern mit weniger hohen Schweregraden. Künftige Untersuchungen sollten daher auch potentiell interagierende Wirkstoffe mit geringen Schweregraden in die Auswertung aufnehmen.

Eine Blutung mit einem INR-Wert außerhalb des ZSB stand im Zusammenhang mit der Gabe von Cefpodoxim. Bei einer weiteren Blutung nahm der Patient Ciprofloxacin und Codein ein. Die Gabe von Codein erhöhte das Blutungsrisiko sehr wahrscheinlich nicht, Codein wird als Alternative der Wahl zu Noscapin genannt (30). In der Literatur finden sich hingegen einige Studien zu Interaktionen von Phenprocoumon und Antibiotika. Penning-van Beest et al. stellten eine starke Kausalität fest und empfehlen, bei Patienten mit Cumarinen auf die beiden Wirkstoffe Sulfamethoxazol-Trimethoprim und Amoxicillin plus Clavulansäure zu verzichten (242). Jobski et al. ordneten das hier eingesetzte Cephalosporin und Ciprofloxacin als potentiell interagierende Wirkstoffe ein (243). Auch Zhang et al. (237) stellten für Cephalosporine ein erhöhtes Blutungsrisiko fest, das in der neuesten Auflage der EBM-basierten klinischen Leitlinien zur Antikoagulations-Therapie (244) aufgenommen wurde. Die ist jedoch bisher nur unzureichend erforscht. Cephalosporine sind gegen gram-negative Bakterien wirksam, so dass ein schädigender Einfluss auf die Darmflora möglich ist.

Jobski et al. fanden, dass in Deutschland bei keinem Phenprocoumon-haltigen Arzneimittel auf die Möglichkeit einer Interaktion mit einem Chinolon hingewiesen wird (weder in der „Roten Liste“ noch in der Fachinformation). Die Autoren begründen damit die häufige Comedikation von Phenprocoumon und Chinolonen (243). Eine Antibiotika-assoziierte Hypoprothrombinämie ist durch die direkte Synthesehemmung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und durch die Zerstörung Vitamin-K-produzierender Mikroorganismen im Magen-Darm-Trakt bedingt (245). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch der starke Husten bzw. die Angina, die die Verordnung der Antibiotika bedingte, Auswirkungen auf die Synthese von Gerinnungsfaktoren gehabt haben könnte.

Ein weiterer Patient erlitt nach einem Sturz starke Hämatome, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Die Hämatombildung könnte durch Xipamid begünstigt worden sein, das

zuvor angesetzt wurde. Die mögliche Wirkungsverstärkung des VKA aufgrund „Verdickung des Blutes“ (Istass 2011) (30) durch das Diuretikum ist jedoch sehr theoretisch (30).

Von zwei Patienten wurde im Zusammenhang mit der Gabe von Ibuprofen über Nasenbluten berichtet. In einem Fall war zuvor ein Grippe-Impfstoff verabreicht worden, der andere Patient nahm zeitgleich Pantoprazol ein. Pantoprazol soll im Gegensatz zu anderen Protonenpumpenhemmer ein geringeres Interaktionspotential aufweisen, jedoch sind hierüber unterschiedliche Studienergebnisse zu finden (89, 240). Von Ibuprofen als NSAR ist eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit bekannt, die eine mittlere klinische Relevanz aufweist (30). Die genannten jeweiligen Kombinationen könnten das Blutungsrisiko verstärkt haben.

Außer den bereits diskutierten Fällen wurden auch INR-Shifts ohne Auftreten eines Ereignisses festgestellt. Auch hier war meist ein Anstieg des INR-Wertes zu beobachten. In einem weiteren Fall wurde Ciprofloxacin eingesetzt, hier in Kombination mit Metamizol, um eine Hautwunde zu therapieren. Der potentiellen Verstärkung des VKA durch das Analgetikum Metamizol wird keine klinische Bedeutung beigemessen (30). Somit kann Ciprofloxacin alleine (s. oben), die Kombination oder auch die Infektion den INR-Shift ausgelöst haben.

Das bei einem weiteren Patienten neu angesetzte Simvastatin kann Interaktionen mit Phenprocoumon von niedriger Relevanz (30) bedingen (243). Da hier keine anderen INR-Änderungen im Therapie-Verlauf zu beobachten waren, erschien ein Zusammenhang sehr wahrscheinlich. Jedoch sind vom Patienten abhängige Faktoren nie ganz auszuschließen (Ernährung etc.).

Zusammenhang der Einnahme potentiell interagierender Comedikation mit der Anzahl von INR-Messungen

Es wurde untersucht, ob Patienten mit Comedikation mit hohem Interaktionspotential häufiger INR-Messungen erhalten. Dies erschien vor dem Hintergrund der Patientensicherheit wünschenswert. Weder im gesamten Beobachtungszeitraum noch in der stabilen Einstellungsphase konnte ein auffälliger Unterschied in der Häufigkeit von INR-Messungen festgestellt werden. Auch Verhovsek et al. stellten fest, dass gleichzeitige Verschreibung von Warfarin und potentiell interagierenden Wirkstoffen zwar häufig sind, aber kein intensiviertes INR-Monitoring (TTR) stattfindet (22). Somit wäre laut den Autoren neben einer intensivierten pharmazeutischen Betreuung und Computer-gestützten Interaktionsmeldungen bei der Verschreibung auch die dahingehende Fortbildung der Ärzte hilfreich

Interaktionen mit (Grippe-)Impfstoffen

Während der Sichtung der Patientenakten fiel auf, dass einigen INR-Shifts eine Grippe-Impfung vorausgegangen war. Die Zeitabstände waren hierbei unterschiedlich, häufig trat nach der Grippe-Impfung der INR-Shift erst verzögert ein. Daraufhin wurde ein möglicher Zusammenhang systematisch untersucht. Hierbei wurde ein Zeitraum von 1-12 Wochen

(Median 4 Wochen) zwischen INR-Shift und Grippeimpfung in die Beobachtung eingeschlossen. Dies erschien in Anbetracht einer möglicherweise verzögerten Immun-Reaktion sinnvoll. Grundsätzlich lässt sich Interaktionen mit viralen Impfstoffen keine klinische Relevanz zuordnen. Mögliche Wechselwirkungen werden mit einem geringen Schweregrad beschrieben (30).

Bei fast der Hälfte der Impfungen trat ein INR-Shift auf. Hierbei war ein Absinken des INR-Wertes mit knapp zwei Drittel der Fälle häufiger als ein Anstieg. In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhanges von INR-Shifts bzw. UAW und Grippe-Impfungen bei VKA-Patienten. Eine Abschwächung des Effekts von Warfarin fanden Poli et al. bei Patienten über 70 Jahren (das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie betrug 74 Jahre) über einen Zeitraum von 12 Wochen. Thromboembolische Ereignisse traten nicht auf. Nach Ansicht der Autoren ist die Impfung sicher, trotzdem empfehlen sie ein engmaschigeres INR-Monitoring nach Grippe-Impfungen in dieser Altersklasse (246). Paliani et al. hingegen fanden einen signifikanten Anstieg der INR-Werte und 2 Blutungen innerhalb von 7-10 Tagen nach einer Grippeimpfung. Allerdings konnten die Autoren nicht ausschließen, dass die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe durch die Gabe verschiedener Impfstoffe zu Stande kamen (247). Dies ist auch ein Problem in der vorliegenden Studie. Es war nicht durchgehend dokumentiert, welcher Grippe-Impfstoff welchen Herstellers gegeben worden war. Somit konnte dieser Einfluss nicht untersucht werden. Gomolin et al. und auch MacCallum et al. kamen in ihren Studien zu dem Schluss, dass keine signifikanten INR-Shifts durch Influenza-Grippeimpfstoffe auftreten. Jedoch wurde das Patientenkollektiv in den entsprechenden Studien nur 5 Wochen bzw. 10 Tage beobachtet (248, 249). Die Autoren um Iorio et al. beobachteten ebenfalls keinen Effekt auf die INR-Werte, hier wurde jedoch lediglich ein Zeitraum von 4 Wochen betrachtet und auch jüngere Patienten ab einem Lebensalter von 18 Jahren waren Teil des Kollektivs (250). Bezüglich der Applikation stellten Casajuana et al. fest, dass die von den Herstellern empfohlene intramuskuläre Injektion eines Influenza-Impfstoffes bei VKA-Patienten nicht mehr Nebenwirkungen aufweist als die subcutane Gabe. Die s.c.-Injektion wird laut den Autoren von einigen Ärzten aus Angst vor Blutungen bevorzugt (251).

Die Analyse weiterer Impfungen wie z.B. gegen Tetanus/Diphtherie oder Schweinegrippe zeigte teilweise einen INR-Shift, auch hier traten mehr „Under-INR“ als „Over-INR“ auf. Der Beobachtungszeitraum zwischen INR-Shift und Impfung betrug im Median auch in dieser Auswertung 4 Wochen. Jackson et al. untersuchten die Wirkungen von unterschiedlichen Impfungen an über 5.000 Warfarin-Patienten und fanden keine signifikante Änderungen. Auch hier wurde ein Kollektiv ab 18 Jahren eingeschlossen und die Beobachtungszeit betrug 28 Tage (252).

Als Grund für mögliche Interaktionen mit Influenza-Impfstoffen wird eine Hemmung des CYP-Systems durch den Impfstoff diskutiert. Somit könnte der Metabolismus des VKA gehemmt werden, was Blutungen begünstigen könnte (253).

Die Auswertung der INR-Shifts pro Patient verdeutlichte, dass bei keinem Patienten sowohl ein Absinken als auch ein Ansteigen des INR-Wertes beobachtet wurde. Pro Patient kam es entweder nur zu „Over-INR“ oder zu einer Mischung aus Änderungen innerhalb des ZSB in Verbindung mit „Over-“ oder „Under-INR“. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass patien-

tenindividuelle Faktoren beim Auftreten einer Interaktion eine Rolle gespielt haben könnten. Möglicherweise handelte es sich hierbei um eine genetisch bedingte Variabilität in der durch den Impfstoff ausgelösten Immunantwort. Pan et al. fanden, dass ein genetischer Polymorphismus die Immunantwort nach Impfungen beeinflussen kann (254). Auch patientenspezifische Einflüsse auf die Stabilität der VKA-Therapie durch Comorbiditäten oder Begleitmedikation wären denkbar gewesen.

Interaktionen mit Selbstmedikation

Zok stellte fest, dass Patienten, die Arzneimittelverordnungen erhalten, in stärkerem Maße Selbstmedikation betreiben als Personen ohne ärztliche Verschreibung (53). Somit kommt der Interaktion mit Selbstmedikation eine große Bedeutung zu. Die Patienten der vorliegenden Studie, die Selbstmedikation betrieben, nahmen diese häufig über einen langen Zeitraum gleichmäßig ein, so dass davon ausgegangen wird, dass die VKA-Dosierung darauf eingestellt ist. Somit konnte in diesen Fällen keine Analyse erfolgen. Häufig konnte von den Patienten kein genauer Einnahmezeitpunkt benannt werden.

Bei einem Patienten war mit der Einnahme eines Ginkgo-Präparates zur Tinnitus-Therapie ein INR-Anstieg dokumentiert, der nur im erweiterten Zeitintervall als „sicherer“ Zusammenhang bewertet wurde. Eine Blutung wurde nicht beobachtet. Die Literatur nennt einen mittleren Schweregrad für Ginkgo-Produkte (30). Izzo et al. stellen in ihrem Review-Update einige Fallberichte vor, in welchen die Selbstmedikation mit Ginkgo zu z.T. sehr schweren Blutungen geführt hat. (255). In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zum Einfluss von Ginkgo auf den INR-Wert (30, 255, 256). Hu et. al kamen in ihrem Review zu dem Schluss, dass das klinische Outcome der Kombination von Warfarin und Ginkgo von vielen Faktoren abhängig ist. Hierzu gehören Dosierung des VKA, patientenspezifische Einflüsse und die Art des Ginkgo-Extraktes (257). Somit scheint der Einsatz von Ginkgo bei Patienten mit Phenprocoumon-Therapie nicht empfehlenswert. Da im beobachteten Kollektiv nur ein Fall vorlag, kann die Blutungswahrscheinlichkeit und Beeinflussung des INR-Wertes nicht beurteilt werden.

Insgesamt nahmen 11 Patienten (20%) möglicherweise das mit hohem Interaktionspotential behaftete Vitamin K in Selbstmedikation ein. Mindestens 4 dieser Patienten gaben an, Multivitamin-Produkte im Supermarkt zu kaufen, wo keine pharmazeutische Beratung stattfindet. Somit muss davon ausgegangen werden, dass durch die mangelnde Aufklärung der Patienten auftretende Interaktionen mit Phenprocoumon die Qualität der Therapie und damit die Patientensicherheit gefährden können. Keiner der Patienten konnte ausgewertet werden. Während Vitamin K in der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten als kontraindiziert gilt, beobachteten z.B. Rombouts et al., dass die Gabe von 100 µg Vitamin K am Tag die Stabilität der Phenprocoumon-Therapie verbessert. Dies wiederum verringert das Risiko von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen (258). Auch die aktuellen EBM-Leitlinien zur Antikoagulations-Therapie geben diese Empfehlung (244). Zudem spielt die Gleichmäßigkeit in der Vitamin-K-Zufuhr eine wichtige Rolle, um Schwankungen zu vermeiden (259). Laut einem Kurz-Review (260) ist die durch die Zufuhr von Vitamin K ausgelöste Wirkung vom je-

weiligen Vitamin-K-Status abhängig, so dass ein niedriger Blutspiegel die Empfindlichkeit für bereits kleine Mengen an Vitamin K (z.B. aus Nahrungsergänzungsmitteln) erhöht. Das Review zeigt außerdem, dass die chemische Form des Vitamins von Bedeutung ist. So beeinflusst MK-7 in Natto (ein fermentiertes japanisches Produkt, das eine andere Form als Vitamin K1 darstellt) den INR nachweislich. Dies kann durch die lange Halbwertszeit von MK-7 begründet sein.

Die Patienten schienen nicht mit einem eventuellen gesundheitlichen Risiko durch Nahrungsergänzungsmittel zu rechnen, so dass sie der Qualität der Produkte keine große Bedeutung beimaßen. Daher konnten sie die Präparate oder deren Inhaltsstoffe nur äußerst selten benennen. Dass jedoch Nahrungsergänzungsmittel den INR nachweislich beeinflussen können, zeigte die Studie von Kurnik et al. (132). Gerade in Anbetracht des gestiegenen Gesundheits- und Lifestyle-Bewusstseins der alternden Gesellschaft sollte der zunehmenden Selbstmedikation mehr Beachtung geschenkt werden. Innerhalb der übrigen Selbstmedikation wurden 6 mögliche Interaktionspartner von Phenprocoumon identifiziert. Ein nur geringfügiges Risiko für ein thromboembolisches Ereignis bzw. eine leichte Blutung besteht für Antacida, Vitamin C bzw. Vitamin E (261). Für Glucosamin wird in der Literatur kein Schweregrad angegeben und für Diclofenac ein niedrig-mittlerer Schweregrad (30). Ein Patient, der Diclofenac in Selbstmedikation einnahm, konnte ausgewertet werden. Im Antikoagulantien-Ausweis des Patienten wurde ein INR-Anstieg außerhalb des EZSB ärztlich mit dieser Einnahme begründet. Nach Anpassung der Phenprocoumon-Dosis sank der INR-Wert wieder in den ZSB und es kam zu keiner Blutung. Das Interaktionspotential von NSAR mit niedrig-mittlerem Schweregrad ist bekannt (30), jedoch wurde im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin kein erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt (237). Trotzdem ist es ratsam, aufgrund des gering-mittleren Schweregrades auf Blutungsfälle zu achten. Da durch Diclofenac keine gesteigerte Hypoprothrombinämie vorliegt, stellt das INR-Monitoring keinen Schutz vor Blutungen dar. Im analysierten Fall erfolgte aufgrund des erhöhten INR-Wertes eine Dosiskorrektur des VKA, wodurch ggf. eine Blutung verhindert werden konnte. Der INR-Wert kann also zur Kontrolle hinzugezogen werden, darf jedoch nicht als einziger Kontrollparameter gelten. Auf jeden Fall muss der Patient für Blutungszeichen (z.B. dunkler Stuhl) sensibilisiert werden.

5.7 Outcome der Phenprocoumon-Therapie — Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen

5.7.1 Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Gesamtkollektiv/Altersgruppen/Hypertonie-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. Patienten der verschiedenen Studienzentren

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient der Beurteilung des körperlichen und mentalen Befindens. Laut Bullinger kann sie „als die wahrgenommene subjektive Gesundheit einer Person“ (Bullinger 2006) (262) angesehen werden. Ihre Messung dient dem „Informationsgewinn zur Situation eines Patienten und zum Outcome von Interventionen“ (Bullinger 2006) (262). Hierbei stellt sie eine „sinnvolle Ergänzung zum klinischen Outcome“ (Bullinger 2006) (262) dar. Dies sollte in der vorliegenden Studie genutzt werden, neben den dargestellten klinischen Parametern vervollständigt die Lebensqualität die Betrachtung des Outcomes.

Zur Erfassung der Lebensqualität des vorliegenden Kollektivs erschien der international eingesetzte und krankheitsübergreifende SF-36 am besten geeignet. Dieser Fragebogen findet den breitesten Einsatz in der Forschung (263-265) und ist auch für den ambulanten Bereich geeignet. Im Rahmen des Projektes „International Quality of Life Assessment Project“ (IQOLA) wurde er ins Deutsche übersetzt und psychometrisch getestet (266). Gerade in Beobachtungsstudien findet er häufig Anwendung (263).

Es muss angemerkt werden, dass manche Patienten den Fragebogen als etwas „umständlich“ empfanden. Es war geplant, dass die Patienten die Bögen selbst ausfüllen und zurückschicken sollten. Dies erwies sich jedoch als nicht praktikabel. Die Patienten hatten Angst, etwas nicht zu verstehen oder zu lange Zeit zu brauchen. Sie wollten die Bögen nicht alleine ausfüllen. Aus diesen Gründen wurden die Bögen einiger Patienten im Interview-Stil ausgefüllt. Diese führte bezüglich des SF-36 zu keiner Verzerrung, die Interview-Form zeigt keine systematischen Divergenzen (150). Das Zurücksenden der Fragebögen per Post entfiel somit. Außerdem konnte der häufig enge Zeitplan von Praxen und Patienten etwas entzerrt werden.

Fragen wie „wie oft waren Sie voller Schwung?“ ernteten oft Unverständnis und schienen schwierig zu beantworten. Außerdem fiel im Laufe der Studie auf, dass einige Patienten sich ihrer „kranken“ Situation durch die Reflektion und Beantwortung der Fragen erst bewusst wurden. Manche Patienten wirkten nach dem Interview regelrecht „geknickt“, so dass sie wieder „aufgemuntert“ werden mussten.

Die Lebensqualität wurde einmalig erfasst. Dies war möglich, da diese innerhalb des alltäglichen Therapie-Verlaufes abgebildet werden sollte, ohne dass Interventionen stattgefunden hatten.

Compliance spielt in der Phenprocoumon-Therapie eine bedeutende Rolle. Neben vielen Faktoren, wie z.B. unerwünschte Wirkungen oder Depressionen (267), kann auch eine geringe Lebensqualität zu einer reduzierten Compliance führen (156). Dies wiederum bedeutet,

dass eine Verbesserung der Lebensqualität die Compliance fördern und das klinische Outcome positiv beeinflussen kann.

Im Vergleich mit der gesunden Normalbevölkerung und aufgeteilt nach Altersklassen erreichte das Patientenkollektiv wider Erwarten auf 12 von insgesamt 24 Skalen eine bessere Lebensqualität. In 4 Skalen wurden annähernd gleiche Werte wie die der Normalbevölkerung erzielt, die in 8 Skalen überlegen war. Bei der genaueren Analyse wurde deutlich, dass das Patientenkollektiv in allen Altersstufen stets auf der Ebene „soziale Funktionsfähigkeit“ die besten Werte erzielte. Dies deutete darauf hin, dass die in der vorliegenden Studie rekrutierten Patienten mit ihrem sozialen Umfeld zufriedener waren als der Großteil der deutschen Normalbevölkerung. Während der Patientenbefragungen wurde dies bereits sichtbar, viele Patienten beantworteten die Fragen des SF-36 zum Teil etwas ungläubig, wenn es darum ging, ob ihr soziales Umfeld eingeschränkt sei. Viele Patienten wohnten in ländlichen Regionen, was vermuten lässt, dass sie gerade als ältere Menschen dort „alt eingesessen“ waren und viele persönliche Kontakte pflegten. Die deutsche Normalbevölkerung war jedoch auch für anonymere Großstädte repräsentativ. Die hohe Lebensqualität auf der Ebene „soziale Funktionsfähigkeit“ zeigte außerdem, dass die soziale Funktion bei den hier befragten Patienten von Alter und Comorbiditäten unabhängig war. So schien das soziale Netzwerk durch diese Faktoren nicht negativ beeinflusst worden zu sein. Ebenfalls immer beste bzw. ähnlich gute Ergebnisse wurden für die Skala „Vitalität“ gefunden. Ein Zusammenhang zur sozialen Funktionsfähigkeit war möglich, so dass sich Patienten mit sozialen Kontakten als „vital“ bzw. „im Leben stehend“ bezeichnet haben könnten. Es muss angeführt werden, dass die Erfassung der sozialen Funktion mit 2 Items im SF-36 allerdings möglicherweise unterrepräsentiert ist (114). Auf den anderen Skalen variierten die Resultate. Auf 4 der 8 Subskalen wurden von jeweils 2 Altersklassen der Patienten die besten Werte erreicht. Auf der Ebene „körperliche Rollenfunktion“ erlangte jedoch stets die Normalbevölkerung den besseren Wert. Dies kann durch die physische Erkrankung der Patienten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung bedingt worden sein. Insgesamt war über alle Altersklassen festzustellen, dass im jüngsten Kollektiv die Ergebnisse von Patienten und Normalbevölkerung ähnlich ausfielen, denn jede Gruppe erreichte vier Mal den höchsten LQ-Wert. In der mittleren Altersgruppe schnitt die Normalbevölkerung besser ab. Bei der ältesten Gruppe zeigte hingegen das Patientenkollektiv auf 6 von 8 Skalen die besseren Werte, die übrigen Skalen lagen auf gleichem Niveau mit der Normalbevölkerung. Dies könnte dadurch begründet gewesen sein, dass die älteren Patienten ihre Erkrankung akzeptiert hatten und dankbar waren, ihr Leben leben zu können.

Beim Vergleich von den Patienten der vorliegenden Studie mit einem anderen Studienkollektiv von VKA-Patienten von Corbi et al. (157), erreichten die hier beobachteten Patienten in 5 von 8 Skalen bessere Werte als das Vergleichskollektiv. Dies konnte nicht gänzlich erklärt werden. Es wurden nur sich entsprechende Altersklassen verglichen. Welches VKA im Vergleichskollektiv eingesetzt worden war, war nicht bekannt. Unterschiede zwischen den Kollektiven bestanden in Herkunft und Geschlecht der Patienten. Die Patienten von Corbi et al. waren zu einem Großteil weiblich. Die Autoren fanden, dass Frauen geringere Werte auf den Subskalen des SF-36 erreichen als Männer. Jedoch war dies nicht für alle Skalen signifikant.

Der größere Frauenanteil könnte dennoch ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Kollektive gewesen sein.

Da fast alle Patienten der vorliegenden Studie unter Hypertonie litten, konnte ein Vergleich zu Hypertonikern aus der Normalbevölkerung gezogen werden (150). Dies erscheint sinnvoll um den Einfluss dieser Coerkrankung auszuschließen, wenngleich Hypertonie als „stiller Killer“ keinen direkten negativen Einfluss auf die Lebensqualität gezeigt haben dürfte. Die Ergebnisse des Vergleichs waren ausgewogen. Auffallend war, dass für die „soziale Rollenfunktion“ wieder das hiesige Kollektiv den besseren Skalenwert erzielte.

Ein Vergleich der Studienzentren untereinander erschien interessant um eventuelle Verzerrungen aufzudecken. Tatsächlich erreichten die Patienten einer Hausarzt-Praxis stets den geringsten Skalenwert und lagen in einem deutlichen Abstand zu den übrigen Zentren. Eine Erklärung hierfür konnte nicht gefunden werden. Es ist unwahrscheinlich, dass die Comorbidität Diabetes, die in dieser Praxis häufig vorkam, dazu geführt haben könnte. Die Patienten der übrigen Zentren konnten nicht als „gesünder“ gelten. Beispielsweise kamen unter den Patienten Erkrankungen wie Arthritis, Psoriasis, Blindheit und teilweise Gehörlosigkeit vor. Es ist davon auszugehen, dass das Vorliegen von Diabetes die Lebensqualität nicht unbedingt stärker negativ beeinflusst als es durch die genannten Comorbiditäten möglich ist. Auch Sprangers et al. wiesen für Diabetes lediglich einen moderaten Verlust an Lebensqualität nach (190). Die übrigen Patienten erreichten jeweils 2-3 Mal den besten Skalenwert, so dass sich ein ausgeglichenes Bild ergab. Unterschiede zwischen den Patienten der Studienzentren waren vorhanden, jedoch sind die geringen Kollektivgrößen zu berücksichtigen.

Insgesamt wurde bei dieser Auswertung die hohe Lebensqualität auf der Skala „soziale Funktionsfähigkeit“ deutlich. Auch andere psychische Skalen wie „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“ erreichten hohe Werte. Im Gegensatz dazu schnitten alle Patienten bei physischen Skalen wie „allgemeiner Gesundheitswahrnehmung“, „körperlicher Rollenfunktion“ und „Vitalität“ schlechter ab. Zu diesem Ergebnis kommen auch Corbi et al. bei der Untersuchung von VKA-Patienten (157). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei antikoagulierten Patienten in psychischen Ebenen höher liegt als für physische Bereiche.

5.7.2 Summenskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Gesamtkollektiv/Altersgruppen (mit Erkrankungen)/Hypertonie-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. Patienten der verschiedenen Studienzentren

Die Ergebnisse der Subskalen spiegeln sich in den Summenskalen wider. Dies ist korrekterweise durch die Auswertungsmethode des SF-36 bedingt (114, 268). Wie erwartet erreichten die Patienten auf der körperlichen Skala geringere Werte als die Allgemeinbevölkerung. Auch im Vergleich mit der Normalbevölkerung mit akuten oder chronischen Erkrankungen, die nur knapp unter den Ergebnissen der gesunden Allgemeinbevölkerung lag, schnitt das hier beobachtete Kollektiv schlechter ab. Dies deutete daraufhin, dass die mit der Phenprocoumon-Therapie verbundenen Indikationen einen Einfluss auf die physische Verfassung der

Patienten zeigten. Die hohe psychische Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten war dagegen kaum beeinflusst.

Die Normalbevölkerung verliert mit zunehmendem Alter sukzessive an körperlicher Lebensqualität. Dies war auch im Patientenkollektiv zu beobachten, wobei die mittlere und älteste Gruppe sich kaum unterschieden. Auf der psychischen Ebene war dagegen kaum eine Änderung in den verschiedenen Altersklassen für Normalbevölkerung mit und ohne Erkrankungen bemerkbar. Das Patientenkollektiv erreichte jedoch mit zunehmendem Alter eine geringfügig höhere Lebensqualität, die zwischen der jüngsten und mittleren Altersklasse anstieg, dann annähernd gleich blieb. Dies kann wie erwähnt auf eine gewisse Akzeptanz der Erkrankung hindeuten.

Für die Analyse der Hypertoniker ergab sich dasselbe Bild. Auch hier waren die Ergebnisse auf der psychischen Skala jeweils höher als die der körperlichen und die Phenprocoumon-Patienten erzielten den besten Wert. Auf körperlicher Ebene blieb ihr Resultat hinter dem der Normalbevölkerung mit Hypertonie zurück. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Unterschied der beiden Gruppen (die Phenprocoumon-Therapie und die sie indizierende Erkrankung) einen weiteren Verlust der Lebensqualität auf körperlicher Ebene bedeuten. Auch Corbi et al. fanden für VKA-Patienten schlechtere Ergebnisse auf physischer Ebene im Vergleich zum psychischen Bereich (157).

Vergleiche bei den Patienten unterschiedlicher Praxen müssen wegen der geringen Patientenzahlen vorsichtig betrachtet werden. Patienten unterschiedlicher Studienzentren erreichten gleichartige Skalenwerte. Die psychische Skala erreichte bei Patienten aller Praxen jeweils und insgesamt höhere Werte als die körperliche Ebene. Hingegen konnten Das et al. zeigen, dass eine Langzeit-Therapie von Vorhofflimmern mit Warfarin per se keinen Einfluss auf beide Skalen der Lebensqualität nimmt (269). Das von den Autoren untersuchte Kollektiv war den vorliegenden Patienten sehr ähnlich, jedoch in der Anzahl der Patienten überlegen. Dass die Verwendung eines unterschiedlichen Antikoagulans die Lebensqualität beeinflusst haben könnte, erscheint auch bei unterschiedlichen Halbwertszeiten unwahrscheinlich. Gewissheit über den tatsächlichen Einfluss der VKA-Therapie könnte hier eine Differenzmessung der Lebensqualität vor und nach Beginn der VKA-Therapie liefern, wie auch von Das et al. vorgeschlagen wurde (269).

Korrelation zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Anzahl der Comorbiditäten

Man könnte vermuten, dass die Lebensqualität von Patienten mit mehreren Comorbiditäten ggf. schlechter sei als von gesünderen Patienten. Darauf deutete das schlechtere Ergebnis der in dieser Studie eingeschlossenen multimorbiden Patienten auf der körperlichen Ebene im Vergleich zu Hypertonikern aus der Normalbevölkerung hin. Sprangers et al. fanden heraus, dass durch das Vorliegen mindestens einer Comorbidität auf beiden Summenskalen schlechtere Ergebnisse erzielt werden (190).

Die Auswertung dieser Fragestellung konnte keinen linearen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Comorbiditäten und der beiden Summenskalen der gesundheitsbezogenen Le-

bensqualität herstellen. Jedoch ließ das Ergebnis wie erwartet annehmen, dass die körperliche Lebensqualität in einem negativen Zusammenhang mit der Anzahl von Comorbiditäten steht. Weiterhin deutet das Resultat darauf hin, dass die psychische Lebensqualität von der Anzahl weiterer Erkrankungen weniger beeinflusst wurde. Dies würde die Ergebnisse der in dieser Studie erfolgten Analysen zur Lebensqualität bestätigen. Die in der vorliegenden Studie untersuchten multimorbiden VKA-Patienten erzielten auf der psychischen Ebene im Vergleich stets bessere Werte, wie auch Corbi et al. herausfanden (157). Interessant erschien eine Aufschlüsselung nach Art der Comorbiditäten. Sprangers et al. untersuchten hierzu anhand des SF-36- bzw. SF-24-Fragebogens ein großes Patientenkollektiv (190). Sie stellten eine im Allgemeinen geringere Lebensqualität für alleinstehende, ältere Frauen mit geringem Bildungsgrad fest. Weiter fanden die Autoren heraus, dass z.B. psychiatrische Erkrankungen die Lebensqualität relativ gering beeinträchtigen, während u.a. neurologische Schäden den stärksten negativen Einfluss zeigen. Hierzu wurde auch der bei VKA-Patienten z.T. vorliegende Schlaganfall gerechnet. Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Hypertonie), die auch das vorliegende Kollektiv betroffen haben könnten, beeinflussten die Lebensqualität mäßig. Dies zeigt, dass das in dieser Studie eingeschlossene Patientenkollektiv allein durch die Indikation zur VKA-Therapie bereits eine mindestens moderate Einbuße im Bereich der Lebensqualität zu verzeichnen haben dürfte. Bezüglich der beiden Summenskalen kamen Sprangers et al. zum selben Ergebnis wie die vorliegende Studie. Kardiovaskuläre Erkrankungen gehen mit einem deutlichen Verlust an Lebensqualität auf körperlicher Ebene einher, während die psychische Ebene im Vergleich dazu von einer hohen Lebensqualität zeugt (190). Der Einfluss von Comorbiditäten sollte in künftigen Studien Berücksichtigung finden, um präventive Therapiekonzepte entwickeln zu können.

5.7.3 Gesundheitsveränderung

Die Auswertung der Gesundheitsveränderung ergab, dass die meisten Patienten ihren Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr als unverändert beschrieben (65%). Die Häufigkeiten der extremen Kategorien „viel besser“ bzw. „viel schlechter“ glichen sich weitestgehend aus. Ein Viertel der Patienten gab eine Verschlechterung an, während sich nur 12% der Studienteilnehmer besser fühlten als im letzten Jahr. Diese Ergebnisse entsprachen den Erwartungen. Die der Phenprocoumon-Therapie zu Grunde liegenden Erkrankungen führen bei guter Therapie-Einstellung normalerweise nicht zu einer rapiden Verschlechterung der Gesundheit, wie es z.B. bei malignen Erkrankungen der Fall sein kann. Lancaster et al. fanden heraus, dass die VKA-Therapie üblicherweise nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der Gesundheitswahrnehmung führt, außer bei Auftreten einer Blutung. So folgern die Autoren, dass negative Aspekte der Therapie durch Vertrauen der Patienten in die Schutzwirkung des VKA ausgeglichen werden könnten (270). Somit ist davon auszugehen, dass über längere Zeit ein lebenswerter Zustand erhalten werden kann. Der Einsatz von VKA ist bei vielen Indikationen zudem zeitlich unbegrenzt möglich (66). Dennoch ist ein Fortschreiten des Alters bzw. der Grunderkrankungen nicht von der Hand zu weisen, dies könnte die angegebenen Verschlechterungen des Gesundheitszustandes erklären.

5.8 Ausblick

5.8.1 Zukunft der VKA-Therapie

Eine große Herausforderung der VKA-Therapie besteht in der Einhaltung des INR-Zielspiegelbereiches. Die dafür notwendige VKA-Dosis variiert von Patient zu Patient. Daher steht die optimale Dosisfindung im Mittelpunkt vieler Forschungen. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Entwicklung von Dosierungs-Algorithmen, um die Qualität der Langzeit-Antikoagulation zu verbessern (271-273). Hierbei müssen viele Faktoren Berücksichtigung finden, z.B. die Pharmakokinetik des VKA aber auch patientenindividuelle Einflüsse wie Comorbiditäten oder genetische Ausstattung (Varianten des CYP2C9 und VKORC1). Trotz der Fortschritte der Algorithmen ist die Voraussage der Wochendosis für den klinischen Alltag noch unzureichend, beispielsweise bei bereits stabilen Patienten oder mittleren VKA-Dosierungen (274). Eine Dosisvoraussage von >70%, besser noch ein Algorithmus für Neueinstellungen, wäre wünschenswert (274).

Bei den neuen oralen Antikoagulantien Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban gestaltet sich die Dosierung aufgrund größerer therapeutischer Breite und geringerem Interaktionspotential einfacher. Durch die fixe Dosierung („one drug, one dose“ (Hahn 2012) (67)) erübrigt sich das bei VKA nötige Routine-INR-Monitoring. Dadurch können sowohl direkten Kosten (z.B. Teststreifen, Laborkosten) als auch indirekte Kosten eingespart werden (z.B. Zeitaufwand des Patienten). Jedoch bedeutet das Einsparen von INR-Messungen auch das Entfallen einer Kontrollmöglichkeit der Therapie. Viele Gerinnungstests werden durch die NOAC quantitativ unspezifisch beeinflusst (67), so dass sie beispielsweise nicht zur Abschätzung des potenziellen Blutungsrisikos herangezogen werden können. In bestimmten Fällen (z.B. Schwangerschaft, Kinder) kann auf ein Monitoring jedoch nicht verzichtet werden.

Die entfallende Notwendigkeit eines Routine-Monitorings und damit regelmäßiger Arztkontakte kann die Compliance bezüglich der NOAC (trotz meist nur einmaliger täglicher Gabe) beeinträchtigen. Der Patient muss nicht befürchten, dass der Arzt seine Compliance wie bei VKA mittels INR-Messung kontrolliert. Aufgrund der geringen Halbwertszeit und des Fehlens eines Antidots ist die Compliance des Patienten jedoch umso wichtiger. In Zukunft sollten daher Untersuchungen zur Compliance mit den neuen oralen Antikoagulantien durchgeführt werden. Hierzu könnte die innovative OtCM-Blister-Technik genutzt werden (31). Auch ein direkter Vergleich mit der Compliance bei Phenprocoumon-Therapie wäre interessant.

In den nächsten Jahren werden weitere NOAC wie z.B. Edoxaban oder Betrixaban auf dem Markt erwartet (67). Bei den bereits zugelassenen NOAC ist ein Trend zur Indikationserweiterung erkennbar. Ein „head-to-head“-Vergleich der neuen Wirkstoffe erscheint vor dem Hintergrund der individualisierten Therapie nicht ratsam.

Die einfacher und praktikabler wirkende Therapie mit NOAC muss sich außerhalb kontrollierter Studien zunächst beweisen. Um Daten über den Therapie-Alltag mit NOAC zu generieren und diesen zu evaluieren, ist die Versorgungsforschung gefragt. Es gilt, Fragen zur Compliance oder zur Sicherheit bei Risikopatienten zu beurteilen. Im Sinne der Patientensicherheit wäre die Einführung eines Antidots und eines standardisierten Monitorings wünschenswert. Blutungskomplikationen sind nicht grundsätzlich seltener, deshalb ist ein unkritischer Einsatz

von NOAC potenziell gefährlich und sie sind bei blutungsgefährdeten Patienten nicht sicherer (67). Weitere Forschungsthemen betreffen die Interaktionen mit anderen Wirkstoffen und die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ggf. im direkten Vergleich mit VKA. Hier sollten entsprechende Fragebögen entwickelt und evaluiert werden. Auch die bei VKA häufig in Frage gestellte Patientenakzeptanz gilt es abzuwarten. Bei älteren Patienten ist der Einsatz der NOAC aus den genannten Gründen bis zum Vorliegen weiterer Forschungsergebnisse zu überdenken (275).

Als weiteres Element der Versorgungsforschung können im Sinne einer ökonomischen epidemiologischen Forschung Register eingerichtet werden. Das britische NICE hat die QALY-Kosten für Dabigatran und Rivaroxaban bei VHF jüngst als kosteneffektiv bewertet (67). Durch die Vermeidung von Schlaganfällen darf eine Einsparung hoher Folgekosten erwartet werden (137). Von Vitamin-K-Antagonisten sind hingegen bereits viele Generika im Handel, so dass die Tages-Therapie-Kosten lediglich im Cent-Bereich liegen. Inwiefern ein Wegfallen des Routine-Monitorings die aktuell höheren Preise der NOAC nivelliert, bleibt abzuwarten. Auch der Benefit der NOAC wird von der Qualität der jeweiligen Versorgungseinrichtung beeinflusst werden (276), wobei hier wiederum der Kontext der Gesundheitsleistung Berücksichtigung finden sollte.

Die NOAC sind Beispiele innovativer Forschung und könnten das alt bewährte Therapie-Regime nachhaltig verändern. Ob sie jedoch die oben genannten Bewährungsproben bestehen, werden die Ergebnisse aus alltäglicher Praxis und weiterer (Versorgungs-)Forschung in den nächsten Jahren zeigen. Bis dahin ist laut einer Einschätzung von Steffel und Luscher ein undifferenzierter breiter Einsatz nicht gerechtfertigt (68). In bestimmten Situationen, z.B. bei mangelnder Compliance, sollte die VKA-Therapie bevorzugt werden. Erst nach Beantwortung aller offenen Fragen kann abschließend bewertet werden, ob die NOAC geeignet sind, die Vitamin-K-Antagonisten zu ersetzen. Solange bleiben VKA, in Deutschland Phenprocoumon, Mittel der Wahl und Inhalt vieler Studienvorhaben. Gerade in Anbetracht des verbreiteten „under-use“, der die Sicherheit der Patienten gefährdet, muss es laut Steffel und Luscher das Hauptziel der Therapie sein „(...) *to install some form of anticoagulation at all* (...)“ (68).

5.8.2 Weiterentwicklung der Versorgungsforschung an VKA-Patienten

Auch in Zukunft wird der „Effectiveness Gap“ im Fokus der Versorgungsforschung stehen (6). Die Forschungsinfrastruktur muss weiter verbessert werden. Den erforderlichen deskriptiven Studien werden Erklärungsstudien folgen, um Interventionen durchführen und evaluieren zu können. So untersuchte eine Studie den Einsatz des Programms „European Practice Assessment“. Dieses soll in 5 Domänen der Arztpraxis zur Qualitätsverbesserung beitragen, was in der Studie bestätigt wurde (277).

Aktuell laufen einige deutsche Studien, die sich mit VHF als Hauptindikation der Phenprocoumon-Therapie beschäftigen. Hierzu gehört z.B. das Kompetenznetz Vorhofflimmern (AF-NET), das interdisziplinär in deutschen Arztpraxen und Kliniken die Behandlung von VHF verbessern will. Es werden Register erstellt, Öffentlichkeitsarbeit betrieben und unterschied-

liche Studien durchgeführt. Die ATRIUM-Registrierung bietet einen Einblick in die niedergelassene Praxis. Beispielsweise fand die Studie eine hohe Anzahl an VHF-bedingten Krankenhausaufenthalten. Die behandelnden Ärzte stehen vor großen Herausforderungen der VHF-Therapie (38). Auch die MOVE-Studie deutete darauf hin, dass das alltägliche Management von VHF im ambulanten Sektor Schwierigkeiten bereitet. Daher werden Selbstmanagement und die Betreuung in Spezialkliniken, die sich positiv auf die Qualität der Therapie auswirken (202, 203) weiter im Fokus der Forschungen stehen. Da intensivierete medizinisch-pharmazeutische Betreuung die Einhaltung des INR-ZSB und die Compliance verbessert (31), sollte diese Möglichkeit genutzt werden und auch im ambulanten Sektor größere Anwendung finden.

Ständiger Forschungsinhalt sollte die Implementierung der Leitlinien gerade im ambulanten Sektor sein. Durch den Einsatz der Leitlinien können Problemfälle aufgedeckt und gelöst werden (36). Hier wäre beispielsweise eine Untersuchung des Vorgehens bei subtherapeutischen INR-Werten wünschenswert, um die Patientensicherheit zu verbessern. In der vorliegenden Studie wurde gefunden, dass die Patienten in diesen Fällen nur unzureichend versorgt waren. Das Follow-Up der AFNET-Studie wird zeigen, ob die Anwendung der Leitlinien eine Verbesserung des Outcomes zur Folge hat (41).

Ein möglicher „Under-Use“ von VKA sollte weiter untersucht werden. Während Wilke et al. diesen bei VHF-Patienten in Deutschland feststellten (39), fand eine frühere Studie ein „Under-Treatment“ bei VHF-Patienten über 75 Jahren, wohingegen jüngere Patienten ohne dokumentiertes Schlaganfall-Risiko häufig mit VKA überversorgt waren (36). Hochrisiko-Patienten wurden ausreichend mit VKA versorgt (40). Gründe für einen „Under-Use“ wie die Angst der Ärzte vor Blutungen sollten genauer evaluiert werden. Da ein „Under-Use“ bei VHF-Patienten mit erhöhtem Schlaganfall-Risiko häufig ist, werden Verbesserungen in der Schlaganfall-Therapie gefordert (278). Es sollten Strategien entwickelt werden, um die niedrige Compliance gerade dieser Patienten zu erhöhen (26). Dadurch könnten immense Gelder eingespart werden. Neurologische Erkrankungen bedingen hohe Kosten in der Primärversorgung; im Zeitraum von 2006 bis 2025 ist mit einer Verdoppelung der direkten Kosten durch Schlaganfälle zu rechnen (279, 280). Zudem kann ein geringes Patientenwissen über die VKA-Therapie negative Folgen auf deren Wirksamkeit haben (223). Dass die Patienten insgesamt nur sehr unzureichend über ihre Therapie Bescheid wissen, und dies gerade auf Risiko-Patienten zutrifft, unterstreicht die auch zukünftige Notwendigkeit von Patientenschulungen und medizinisch-pharmazeutischer Betreuung. Im ambulanten Sektor rückt laut Pieper die Beratungs- und Informationsqualität der Apotheke zunehmend in den Fokus (108).

Weitere Studien zu Arzneimittel-bezogenen Problemen im ambulanten Bereich sind wünschenswert (281). Gerade im Bereich der Selbstmedikation besteht Forschungsbedarf. Im Rahmen der Arzneimitteltherapie-Sicherheit kann hierbei die Apotheke als Datenquelle dienen und den Bereich der R_x-Arzneimittel sinnvoll ergänzen (108). Zur Outcome-Messung bei UAW sind genauere Prüfungen des Zusammenhanges von Ereignis und Medikation nötig. Hier könnte der gezielte Einsatz von Screening-Kriterien Risiken reduzieren (97). Das Auftreten von UAW in der VKA-Therapie sollte weiter unter Alltagsbedingungen analysiert werden.

Die Dokumentation von UAW muss in der niedergelassenen Praxis stärker Berücksichtigung finden. Dies geschah im vorliegenden Kollektiv nur unzureichend. Durch eine idealerweise einheitliche Erfassung würde die Patientensicherheit verbessert werden, ggf. notwendige Anpassungen der Therapie könnten leichter erkannt werden. Dadurch wiederum ließe sich die Patientenzufriedenheit erhöhen, die künftig weiterhin im Fokus von Studien stehen wird. Nachdem in einer großen deutschen Studie herausgefunden wurde, dass das Risiko einer intracerebralen Blutung unter Phenprocoumon für jüngere Patienten <55 Jahren um das 4-fache höher ist als für ältere Patienten, sollte dies genauer untersucht werden (282).

Patientenspezifische Faktoren müssen in der VKA-Therapie eine größere Berücksichtigung finden. Beispielsweise zeigen VKA-Patienten mit psychischen Erkrankungen eine schlechtere Compliance (186, 187). Gezielte und patientenindividuelle Interventionen können somit zur Verbesserung der Therapie-Qualität beitragen. Bezüglich der Patientensicht wurde die „Duke Anticoagulation Satisfaction Scale“ (DASS) in den USA entwickelt (156). Mit diesem Instrument können patientenindividuelle Gründe für die Zufriedenheit mit der Therapie aufgezeigt werden. Unzufriedenheit kann die VKA-Therapie beeinträchtigen. Sind deren Gründe jedoch bekannt, so können Interventionen vorgenommen werden, was das Outcome verbessern dürfte. DASS wird weiter optimiert und in allen Versorgungsformen eingesetzt, was wiederum deren Vergleich ermöglicht (156).

Der Kommunikation zwischen Arzt und Patient per se wird eine immer größere Rolle zukommen. Im Sinne der Patientensicherheit ist außerdem die Förderung einer engen Kommunikation zwischen den behandelnden Ärzten der Patienten (beispielsweise Kardiologe und Hausarzt) anzustreben. Wie in allen Therapie-Bereichen wird auch in der VKA-Therapie eine Untersuchung zur Bedeutung von „weichen Faktoren“ wie Empathie von steigendem Interesse sein (283).

Voraussetzung für eine hochwertige Versorgung ist eine Qualitätstransparenz, die durch die Entwicklung von Qualitätsindikatoren ermöglicht werden kann (7). Als Beispiel ist hier das Qualitätsindikatoren-System für die ambulante Versorgung „QUISA“ (72) anzuführen. Hierbei handelt es sich um ein Projekt des „AQUA“-Institutes (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen). Es beschreibt in verschiedenen Themen wie Ärzte in der Einzelpraxis oder in anderen Versorgungsmodellen ihre Arbeit messen, bewerten und verbessern können. Die Erweiterung um das Thema „Antikoagulation“ wäre wünschenswert. Das „AQUA“-Institut, dessen Maxime „aus der Praxis für die Praxis“ lautet, organisiert aktuell außerdem das Projekt „Evaluation zur hausarztzentrierten Versorgung“ (72). Zu den hierbei entwickelten Bewertungsparametern zählen z.B. die auch in der vorliegenden Arbeit ermittelten Facharztkonsultationen und stationäre Aufnahmen. Generell stellt sich die Sicherung der ärztlichen Versorgung in Deutschland und damit die Routineversorgung von VKA-Patienten als große Herausforderung dar. Laut einem Projekt der Ludwig-Sievers-Stiftung sind aus ärztlicher Sicht und im Sinne der Patienten Maßnahmen zur Erhöhung der Attraktivität des Arztberufes dringend nötig (284). Dies betrifft vor allem strukturschwache Regionen.

Grundsätzliche Probleme der Versorgungsforschung bestehen in der unklaren Finanzierung, ihrer Etablierung an deutschen Universitäten und dem absehbar steigenden Bedarf an wissenschaftlichen Nachwuchskräften. Hierbei ist die Förderung der internationalen Kooperation besonders wichtig (8). Mehr Transparenz liefern wird die „Wissenschaftliche Studie zum Stand der Versorgungsforschung in Deutschland“ des Instituts für Medizinsoziologie, Versorgungsforschung und Rehabilitationswissenschaft (285). Insgesamt bietet sich aufgrund der Komplexität der Versorgungsforschung eine hohe Chancenvielfalt. Gerade deshalb müssen Prioritäten gesetzt und klare Ziele formuliert werden.

Die Entwicklung der Versorgungsforschung von VKA-Patienten ist außerdem abhängig vom künftigen Einsatz der neuen oralen Antikoagulantien und den entsprechenden Therapie-Leitlinien. So kann nur die Versorgungsforschung die alltägliche Eignung der NOAC im ambulanten Sektor beurteilen. Denn laut Schmacke verfolgt die Versorgungsforschung „*die Bewertung und die Realisierung von Innovationen im immer sperrigen Alltag*“ (15).

6 ZUSAMMENFASSUNG

In Deutschland wird zur oralen Vitamin-K-Antagonistentherapie überwiegend der Wirkstoff Phenprocoumon eingesetzt und die meisten Patienten werden durch ihren Hausarzt betreut. Von der Qualität der Betreuung hängt der Erfolg der Antikoagulationstherapie ab. In einer deskriptiven, nicht-interventionellen Studie wurde die Ist-Situation der Versorgung von Phenprocoumonpatienten im ambulanten Sektor untersucht. Ziel war es, die Qualität und Effektivität der Phenprocoumon-Therapie zu evaluieren. Im Kontext der Versorgungsforschung sollte die Datenlage zur „real-life“-Phenprocoumontherapie im aktuellen deutschen Gesundheitssystem verbessert werden. In Anbetracht der Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) ist die Untersuchung der bisherigen Standardtherapie von besonderem Interesse. Dem „Throughput-Modell“ folgend wurden „Input“- und „Output“-/„Outcome“-Parameter zu Qualität und dem klinischen und humanistischen Ergebnis der Phenprocoumon-Therapie analysiert.

In einer klinischen Studie wurden 50 ambulant behandelte Patienten mit Phenprocoumontherapie über einen Zeitraum von 3 Jahren retrospektiv beobachtet. In 5 niedergelassenen Arztpraxen in Rheinland-Pfalz wurden dazu pro Praxis 10 Patienten rekrutiert. Anhand der Patientenakte wurde eine Dokumentenanalyse durchgeführt. Als „Input“-Parameter wurden die Comorbiditäten, Leberfunktionswerte, die mittlere Phenprocoumon-Wochendosis und die Comedikation ermittelt. Die Selbstmedikation wurde mit Hilfe eines eigenen Fragebogens erfasst. Die Häufigkeit der INR-Messungen und der durch Phenprocoumontherapiebedingten Arztbesuche inklusive dabei erfolgter Maßnahmen wurden als Indikatoren der Inanspruchnahme („Input“) aufgenommen.

Die meisten Patienten wiesen 3 Comorbiditäten auf, wobei Hypertonie am häufigsten vorkam. Ein Patient zeigte eine eingeschränkte Leberfunktion. Die mediane Wochendosis betrug 4,0 Tabletten à 3 mg Phenprocoumon. Über 3 Jahre wurden die Patienten im Median mit weiteren 15 verschiedenen Wirkstoffen therapiert. Heparin, HCT, Simvastatin und Metoprolol wurden mindestens der Hälfte des Kollektivs verordnet. Als Selbstmedikation nahmen die Patienten im Median ein Arzneimittel ein, dabei am häufigsten Magnesium. Mit medianen 47 INR-Messungen in 3 Jahren waren einige Patienten unter- bzw. überversorgt (Spannweite 17-89). Ein geforderter 3-Wochen-Rhythmus wurde vom Gesamtkollektiv zu 97% erreicht. Im Median fanden 57 Arztbesuche statt (Spannweite 17-103), wobei INR-Messungen der häufigste Grund waren.

Als klinischer „Outcome“-Parameter wurde zunächst die Einhaltung des INR-ZSB evaluiert. Hierfür wurde mittels der Traditionellen Methode die prozentuale Häufigkeit von INR-Werten im ZSB bestimmt. Unter Anwendung der Rosendaal-Methode wurde die Zeit im INR-ZSB (TTR (%)) ausgewertet. Es wurde der patientenindividuelle bzw. der erweiterte ZSB ($\pm 0,2$) zugrunde gelegt. Die Auswertungen erfolgten im gesamten Beobachtungszeitraum so wie beschränkt auf die Zeit der „stabilen“ INR-Einstellung. Diese wurde definiert als das Vorliegen von mindestens 3 aufeinanderfolgenden INR-Werten im ZSB und einer Therapiedauer von mindestens 4 Wochen. INR-Wertschwankungen und INR-Werte außerhalb des ZSB

wurden auf verschiedene Einflussfaktoren untersucht. Im Median wurde der INR-Wert alle 23 Tage bestimmt und die stabile INR-Einstellung nach 94 Tagen (Spannweite 39-321 Tage) erreicht. Für die Einhaltung des INR-ZSB ergaben sich in der stabilen INR-Einstellungsphase (n=47) bessere Ergebnisse als im Gesamtbeobachtungszeitraum und im EZSB bessere Ergebnisse als im ZSB. Die TTR erreichte höhere Werte als INR (%) im ZSB und der einzelne Patient erzielte im Vergleich zum Gesamtkollektiv jeweils bessere oder ähnliche Ergebnisse (stabile Phase: TTR: 75% bzw. 73 %; INR im ZSB: 70% bzw. 70%; gesamter Zeitraum: TTR 68% bzw. 65%; INR im ZSB 62% bzw. 60%). Die Spannweite der INR-Schwankungen betrug im Median 2,2 (Spannweite 0,6-4,7). Tendenziell war das Patientenkollektiv eher unter als übertherapiert (Mediane „Under-INR“ 18% bzw. „Over-INR“ 8%). Erkrankungen und Impfungen stellten die wichtigsten der zahlreichen Einflussfaktoren für INR-Shifts außerhalb des ZSB dar.

Die Comedikation konnte bei 45% aller INR-Shifts als ursächlich angenommen werden. Patienten, die Comedikation mit hohem Interaktionspotential einnahmen, erreichten für die TTR (%) schlechtere Ergebnisse als Patienten ohne potentiell interagierende Comedikation (Mann-Whitney-U-Test; p-Wert= 0,003 im gesamten Zeitraum bzw. 0,015 in der stabilen INR-Einstellung). Für INR (%) im ZSB war der Unterschied im Gesamtbeobachtungszeitraum auffällig, in der stabilen Einstellungsphase nicht signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-U-Test; p-Wert= 0,008 bzw. 0,066). Für die Einhaltung des EZSB war nur ein tendenzieller bzw. kein Unterschied nachweisbar (Mann-Whitney-U-Test; p-Wert= 0,075 bzw. 0,432). Es konnte kein deutlicher Zusammenhang zwischen TTR (%) und der Anzahl an INR-Messungen/Arztbesuchen/UAW gefunden werden, was auch auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. Aufgrund der geringen Rate an Krankenhausaufenthalten konnte kein Zusammenhang geprüft werden. Nachfolgend wurde das klinische „Outcome“ der Patienten als Auftreten von leichten/schweren Blutungen und thromboembolischen Ereignissen evaluiert. Insgesamt wurden 41 Ereignisse beobachtet, davon 24 (59%) in der stabilen INR-Einstellungsphase. Hierunter waren 21 leichte Blutungen, eine schwere Blutung und 2 thromboembolische Ereignisse. Durch Auswertung im 3-Tage-Zeitintervall wurden hiervon je 4 leichte Blutungen (19%) in einen möglichen bzw. sicheren kausalen Zusammenhang mit der VKA-Therapie gebracht. Ein thromboembolisches Ereignis wurde als sicher kausal gewertet. Im erweiterten Zeitintervall wurden 7 leichte Blutungen (33%) und beide thromboembolischen Ereignisse als sicher kausal gewertet. Von insgesamt 5 Krankenhausaufenthalten waren 3 durch Blutungen bzw. 2 durch thromboembolische Ereignisse veranlasst.

Im Rahmen der Polymedikation wurden bei 42% der Patienten Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential eingesetzt. Für 4 INR-Shifts hin zu Werten außerhalb des ZSB wurde im 3-Tage-Zeitintervall eine Interaktion mit verordneter Comedikation im sicheren oder möglichen kausalen Zusammenhang gefunden (bzw. für 12 INR-Shifts im erweiterten Zeitintervall). Davon erreichten 2 (bzw. 9) INR-Shifts Werte außerhalb des EZSB. Parallel traten 4 leichte und eine schwere Blutung auf. Bei 49% der beobachteten Grippeimpfungen und bei 5 von 8 anderen Impfungen wurde ein INR-Shift festgestellt, der in ca. 60% der Fälle zu einem subtherapeutischen INR-Wert führte. Fünf leichte Blutungen und eine Thrombose standen hierbei in einem zeitlichen Zusammenhang, ohne dass andere Gründe als Auslöser gefunden wurden.

Interaktionen mit Selbstmedikation konnten nur in einem Fall ausgewertet werden (Ginkgo). Der kausale Zusammenhang blieb offen.

Als „Outcome“-Parameter der Patientenperspektive wurde die gesundheitsbezogene LQ retrospektiv-prospektiv mittels SF-36-Fragebogen ermittelt und mit der Normalbevölkerung verglichen. Im Patientenkollektiv wurde gegenüber der Normalbevölkerung wie erwartet ein Verlust an LQ auf körperlicher Ebene festgestellt. Es wurde eine schwache negative Korrelation zwischen der Anzahl an Comorbiditäten und der LQ auf körperlicher Ebene gefunden. Auf psychischer Ebene zeigten die Patienten eine höhere LQ als die Normalbevölkerung.

Die INR-Qualitätsparameter erreichten internationale Benchmark-Werte, was auf eine gute Versorgungsqualität hindeutete. Die genauere Analyse ergab jedoch große interindividuelle Schwankungen. Drei Patienten (6%) erreichten die stabile Einstellungsphase innerhalb von 3 Jahren nie. Der Einsatz von potentiell interagierender Comedikation war häufig und führte zu einer Reduktion der TTR. Einige Blutungen bzw. thromboembolische Ereignisse wurden in einen kausalen Zusammenhang mit der VKA-Therapie gebracht. Durch UAW ausgelöste Krankenhausaufenthalte gefährdeten die Patientensicherheit. Das klinische Ergebnis war somit nicht optimal. Für das humanistische Ergebnis wurden die Erwartungen erfüllt bzw. übertroffen. Insgesamt wiesen die „Outcome“-Parameter darauf hin, dass Qualität und Effektivität der Versorgung im ambulanten Sektor weiterer Optimierung bedürfen. Mit intensivierten Betreuungsmodellen lassen sich bezüglich TTR, der Monitoringintervalle und Dauer bis zur stabilen INR-Einstellung bessere bzw. homogenere Ergebnisse erreichen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Pfaff H, Schrappe M. Definition und Abgrenzung. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. Lehrbuch der Versorgungsforschung Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 2-7.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. What is AHRQ?2002 [cited 2012/09/29. Available from: <http://archive.ahrq.gov/about/whatis.htm>.
3. Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M. Vorwort. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. Lehrbuch der Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. XIII.
4. Pfaff H, Abholz H, Glaeske G, Icks A, Klinkhammer-Schalke M, Nellesen-Martens G, et al. [Health services research: essential for allocation decisions - joint statement]. Dtsch Med Wochenschr. 2011;136(48):2496-500. Epub 2011/10/14. Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen - eine Stellungnahme.
5. Pfaff H, Schrappe M. Gegenstand. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. Lehrbuch der Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 14-23.
6. Scriba P. Geleitwort I. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. Lehrbuch der Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. V.
7. Scherer M, Abholz H, Chenot JF, Gerlach FM, Kochen MM. Allgemeinmedizin und Familienmedizin. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. Lehrbuch der Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 337-41.
8. Schrappe M, Pfaff H. [Health services research: concept and methods]. Dtsch Med Wochenschr. 2011;136(8):381-6. Epub 2011/02/19. Versorgungsforschung: konzept und methodik.
9. Raspe H. Geleitwort III. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. Lehrbuch der Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer; 2012. p. IX-XI.
10. Kallenberg D. Für die Erforschung der letzten Meile. zahaerzteblatt.de; 2012 [cited 2012/10/02]; Available from: <http://www.zahnaerzteblatt.de/page.php?modul=HTMLPages&pid=2138>.
11. Förderschwerpunkt zur Versorgungsforschung. gesundheitsforschung-bmbf.de; 2012 [updated 2012/10/01; cited 2012/10/01]; Available from: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/435.php>.
12. Harder S, Pfaff H. Vorwort 2012 [cited 2012/10/01]; Available from: <http://www.dkvf2011.de/home>.
13. Schrappe M, Glaeske G, Gottwik M, Kilian R, Papadimitriou K, Scheidt-Nave C, et al. Memorandum II: "Konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen der Versorgungsforschung". Dtsch Med Wochenschr. 2005;130(50):2918-22.
14. Nationale VersorgungsLeitlinien. versorgungsleitlinien.de; [updated 2011/10/25; cited 2012/06/11]; Available from: www.versorgungsleitlinien.de.

15. Schmacke N. Versorgungsforschung - auf dem Weg zu einer Theorie der „letzten Meile“. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2004;9(03):167-71.
16. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group*. *Bmj*. 1998;317(7156):465-8. Epub 1998/08/14.
17. von Bertrab R. Ist eine optimale Antikoagulation in der ambulanten Praxis möglich? . *Schweiz med Wschr* 1985;115(31/32):1092-5.
18. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *Journal of internal medicine*. 1991;229(4):351-5. Epub 1991/04/01.
19. Blattler W, Kreis N, Blattler IK. Practicability and quality of outpatient management of acute deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 2000;32(5):855-60. Epub 2000/10/29.
20. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermylen J, Fieuws S, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta cardiologica*. 2005;60(3):247-52. Epub 2005/07/08.
21. Harley CR, Riedel AA, Hauch O, Nelson M, Wygant G, Reynolds M. Anticoagulation therapy in patients with chronic atrial fibrillation: a retrospective claims data analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(2):215-22. Epub 2005/04/02.
22. Verhovsek M, Motlagh B, Crowther MA, Kennedy C, Dolovich L, Campbell G, et al. Quality of anticoagulation and use of warfarin-interacting medications in long-term care: a chart review. *BMC geriatrics*. 2008;8:13. Epub 2008/07/05.
23. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH, Sant'anna RT, Becker LS, Magalhaes E, et al. [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;94(1):41-5. Epub 2010/04/24. Varfarina e femprocumona: experiencia de um ambulatorio de anticoagulacao.
24. Mashal A, Katz A, Shvartzman P. Atrial fibrillation: a primary care cross-sectional study. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2011;13(11):666-71. Epub 2012/01/28.
25. Goto S, Ikeda Y, Shimada K, Uchiyama S, Origasa H, Kobayashi H, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Japanese Outpatients With Myocardial Infarction, Stroke, and Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2011;75(11):2598-604.
26. Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, Cowell W, Shakespeare A, Mantovani LG, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(5):968-75. Epub 2010/03/11.
27. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001;86(3):284-8. Epub 2001/08/22.

28. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99(23):3028-35. Epub 1999/06/15.
29. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1997;47(418):285-9. Epub 1997/05/01.
30. Isstas S. Pharmakovigilanz bei Patienten mit Phenprocumon-Therapie - Untersuchungen zu potentiellen Interaktionen und Betreuungsqualität 2011.
31. Zeiter B. Optimierung der Phenprocoumon-Dosierung durch intensivierete medizinisch-pharmazeutische Betreuung. 2010.
32. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*. 2005;127(5):1515-22. Epub 2005/05/13.
33. Ernst ME, Brandt KB. Evaluation of 4 years of clinical pharmacist anticoagulation case management in a rural, private physician office. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*. 2003;43(5):630-6. Epub 2003/11/25.
34. Gadisseur APA, Breukink-Engbers WGM, van der Meer FJ, van den Besselaar AMH, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2003;203(163):2639-46.
35. Morsdorf S, Leipnitz G, Pindur G, Schenk JF, Erdlenbruch W, Krischek B, et al. Improved therapeutic safety of oral anticoagulant therapy in Germany: the Saarland model. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1999;25(1):49-55. Epub 1999/05/18.
36. McBride D, Bruggenjurgen B, Roll S, Willich SN. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2007;24(1):65-72. Epub 2007/01/30.
37. Bonnemeier H, Bosch RF, Kohlhaussen A, Rosin L, Willich SN, Pittrow D, et al. Presentation of atrial fibrillation and its management by cardiologists in the ambulatory and hospital setting: MOVE cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:995-1003.
38. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P, et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(10):897-905. Epub 2011/05/03.
39. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;107(6):1053-65. Epub 2012/03/09.

40. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11(4):423-34. Epub 2009/01/21.
41. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(6):1010-23. Epub 2011/05/06.
42. Reinhold T, Rosenfeld S, Muller-Riemenschneider F, Willich SN, Meinertz T, Kirchhof P, et al. [Patients suffering from atrial fibrillation in Germany : Characteristics, resource consumption and costs.]. *Herz*. 2012. Epub 2012/02/04. Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland : Charakteristika, Ressourcenverbrauch und Kosten.
43. Kirch W, Pittrow D, Bosch RF, Kohlhaussen A, Willich SN, Rosin L, et al. [Health-related quality of life of patients with atrial fibrillation managed by cardiologists: MOVE study]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135 Suppl 2:S26-32. Epub 2010/03/12. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern in der kardiologischen Versorgung: MOVE-Studie.
44. Bosch RF, Kirch W, Theuer JD, Pittrow D, Kohlhaussen A, Willich SN, et al. Atrial fibrillation management, outcomes and predictors of stable disease in daily practice: Prospective non-interventional study. *International journal of cardiology*. 2012. Epub 2012/04/06.
45. Nabauer M, Gerth A, Kirchhof P, Goette A, Limbourg T, Sprenger C, et al. [Registry and studies of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET)]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2010;21(3):153-9. Epub 2010/08/03. Register und Studien des Deutschen Kompetenznetzes Vorhofflimmern (AFNET).
46. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(1):8-27. Epub 2011/07/28.
47. Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefeli WE. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(3):537-43. Epub 2005/11/05.
48. Jaehde U. Mehr Überblick trotz Polymedikation. *Pharm Ztg* 2008;153(21):2110-9.
49. Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy in general practice: differences between practitioners. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1999;49(440):195-8. Epub 1999/05/27.
50. Skov J, Bladbjerg EM, Sidelmann J, Vamosi M, Jespersen J. Plenty of pills: polypharmacy prevails in patients of a Danish anticoagulant clinic. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(11):1169-74. Epub 2011/05/13.

51. Coca V, Nink K. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 933-48.
52. Schaefer K, Maerkedahl H, Birk HO, Henriksen LO. Polypharmacy in general practice. *Danish medical bulletin*. 2010;57(7):A4165. Epub 2010/07/02.
53. Zok K. Arzneimittelmarkt: Selbstmedikation im Fokus. *WIdOmonitor* 2006;3(1):1-7.
54. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family practice*. 2000;17(3):261-7. Epub 2000/06/14.
55. Simons LA, Tett S, Simons J, Lauchlan R, McCallum J, Friedlander Y, et al. Multiple medication use in the elderly. Use of prescription and non-prescription drugs in an Australian community setting. *The Medical journal of Australia*. 1992;157(4):242-6. Epub 1992/08/17.
56. Smith SM, O'Kelly S, O'Dowd T. GPs' and pharmacists' experiences of managing multimorbidity: a 'Pandora's box'. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2010;60(576):285-94. Epub 2010/07/03.
57. Wehinger C, Stollberger C, Langer T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of Risk Factors for Stroke/Embolism and of Complications Due to Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2001;32(10):2246-52.
58. Chen J, Rich MW. Atrial Fibrillation in the Elderly. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2003;5(5):355-67. Epub 2003/08/28.
59. Grandt D, Friebel H, Müller-Oerlinghausen B. Arzneitherapie(un)sicherheit. *Dtsch Arztebl* 2005;102(8):509-15.
60. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Archives of internal medicine*. 2000;160(18):2717-28. Epub 2000/10/12.
61. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006;61(5):511-5. Epub 2006/05/25.
62. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Ogle SJ. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs & aging*. 1999;14(2):141-52. Epub 1999/03/20.
63. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *Journal of behavioral medicine*. 2008;31(3):213-24. Epub 2008/01/19.
64. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American journal of medicine*. 1998;105(2):91-9. Epub 1998/09/04.
65. Stollberger C, Finsterer J. Primary and secondary stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation by oral anticoagulation. *European neurology*. 2003;50(3):127-35. Epub 2003/10/08.
66. Schinzel H. Antithrombotika und Fibrinolysetherapie. In: Wolff, Weihrauch, editors. *Internistische Therapie 2010/ 2011*. München Urban und Fischer; 2010. p. 223-52.

67. Hahn M, Hach-Wunderle V. [New oral anticoagulants : Significance for dermatology and phlebology.]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2012. Epub 2012/07/11. Neue orale Antikoagulanzen : Bedeutung für die Dermatologie und Phlebologie.
68. Steffel J, Luscher TF. Vitamin K antagonists. Ready to be replaced? *Hamostaseologie*. 2012;32(4). Epub 2012/09/08.
69. Kompendium Q-M-A. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; [updated 2010/11/05; cited 2012/09/20]; Available from: http://www.aezq.de/aezq/kompendium_q-m-a/index.html.
70. Innovationen. BQS- Institut für Qualität und Patientensicherheit; 2010 [cited 2012/09/20]; Available from: <http://www.bqs-institut.de/innovationen.html>.
71. Externe, vergleichende Verfahren. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; [updated 2010/11/05; cited 2012/09/20]; Available from: http://www.aezq.de/aezq/kompendium_q-m-a/11-externe-vergleichende-verfahren-benchmarking.
72. Aqua Qualitätsprojekte. [aqua-institut.de](http://www.aqua-institut.de); 2012 [2012/08/19]; Available from: <http://www.aqua-institut.de/de/projekte/projektueberblick/index.html>.
73. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of internal medicine*. 2011;171(11):1013-9. Epub 2011/06/15.
74. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;89(6):845-54. Epub 2011/04/22.
75. Wehling M. [Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2289-91. Epub 2008/10/24. Arzneimitteltherapie im Alter: Zu viel und zu wenig, was tun? Ein neues Bewertungssystem: fit for the aged (FORTA).
76. Eberlein-Gonska M. Qualitätsentwicklung und Evaluation. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. *Lehrbuch der Versorgungsforschung*. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 241-5.
77. Kohn LT. *To err is human - Building a safer health system*. Washington: Institute of Medicine, National Academy Press; 2000. Available from: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9728&page=4.
78. Glossary of terms related to patient and medication safety: Council of Europe. Committee of experts on management of safety and quality in health care (SP-SQS). 2005. Available from: <http://www.bvs.org.ar/pdf/seguridadpaciente.pdf>.
79. Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V.: [Aktionsbündnis-Patientensicherheit.de](http://www.aktionsbueundnis-patientensicherheit.de); [cited 2012/09/21]; Available from: <http://www.aktionsbueundnis-patientensicherheit.de/?q=aktionsb%C3%BCndnis-patientensicherheit-ev>.
80. KH-Cirs-Netz. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [cited 2012/09/21]; Available from: <http://www.kh-cirs.de/>.

81. Denas G, Pengo V. Current anticoagulant safety. Expert opinion on drug safety. 2012;11(3):401-13. Epub 2012/03/07.
82. Edmundson S, Stuenkel DL, Connolly PM. Upsetting the apple cart: a community anticoagulation clinic survey of life event factors that undermine safe therapy. Journal of vascular nursing : official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing. 2005;23(3):105-11. Epub 2005/08/30.
83. Kelly JJ, Sweigard KW, Shields K, Schneider D, John M, Eisenberg Patient Safety Awards. Safety, effectiveness, and efficiency: a Web-based virtual anticoagulation clinic. Joint Commission journal on quality and safety. 2003;29(12):646-51. Epub 2003/12/19.
84. Keady S, Thacker M. National Patient Safety Agency: improving patient safety across all critical care areas. Intensive & critical care nursing : the official journal of the British Association of Critical Care Nurses. 2008;24(2):137-40. Epub 2007/10/16.
85. Shojanian KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM. Safe but sound: patient safety meets evidence-based medicine. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2002;288(4):508-13. Epub 2002/07/23.
86. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. Chest. 2005;127(6):2049-56. Epub 2005/06/11.
87. Cromme L, Voller H, Gabler F, Salzwedel A, Taborski U. Computer-aided dosage in oral anticoagulation therapy using phenprocoumon. Problems and approaches. Hamostaseologie. 2010;30(4):183-9. Epub 2010/11/09.
88. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. Archives of internal medicine. 2004;164(18):2044-50. Epub 2004/10/13.
89. Castro TA, Heineck I. Interventions to improve anticoagulation with warfarin. Therapeutic drug monitoring. 2012;34(2):209-16. Epub 2012/03/13.
90. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, Watson HG. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. British journal of haematology. 2007;136(1):26-9. Epub 2006/11/23.
91. Poller L, Jespersen J, Cowan C, Baglin T, George J, Ibrahim SA. Application of the UK NHS Improvement Anticoagulation Commissioning Support Document for 'safety indicators' in atrial fibrillation. Results of the European Action on Anticoagulation study. Journal of clinical pathology. 2012;65(5):452-6. Epub 2012/02/02.
92. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). [cited 2012/09/22]; Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/.
93. Tiaden JD, Wenzel E, Berthold HK, Muller-Oerlinghausen B. Adverse reactions to anticoagulants and to antiplatelet drugs recorded by the German spontaneous reporting system. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2005;31(4):371-80. Epub 2005/09/09.
94. Lovborg H, Eriksson LR, Jonsson AK, Bradley T, Hagg S. A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden. European journal of clinical pharmacology. 2012. Epub 2012/02/22.

95. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1981;30(2):239-45. Epub 1981/08/01.
96. Drug and Therapeutics Committees- A Practical Guide. who.int; 2003 [cited 2012/10/29]; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/>.
97. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC geriatrics*. 2009;9:5. Epub 2009/01/30.
98. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(12):1962-8. Epub 2002/12/11.
99. Piazza G, Nguyen TN, Cios D, Labreche M, Hohlfelder B, Fanikos J, et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *The American journal of medicine*. 2011;124(12):1136-42. Epub 2011/11/26.
100. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616-31. Epub 2012/03/02.
101. Schwalbe O, Freiberg I, Kloft C. [The beers criteria--an instrument to optimise the pharmacotherapy of geriatric patients]. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 2007;30(7):244-8. Epub 2007/08/23. Die Beers-Liste. Ein Instrument zur Optimierung der Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten.
102. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(31-32):543-51. Epub 2010/09/10.
103. Thürmann P. Individualisierte Therapieentscheidungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit2012 [cited 2012/09/21. Available from: www.akdae.de/Kommission/Vortraege/IF/2012/Thema-2-Folien.pdf.
104. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and ageing*. 2008;37(6):673-9. Epub 2008/10/03.
105. Schäfflein A, Kloft C. Die BEERS-Liste im klinischen Alltag. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt (Folge 3)* [Internet]. 2011 [cited 2012/09/21. Available from: www.marseille-verlag.com/Site/Content/Aktuelles/Beers-Liste.pdf.
106. Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland Bundesministerium für Gesundheit; 2007.
107. Aktionsplan 2010-2012 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland2010. Available from: <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/index.html>.
108. Pieper K. Apotheker. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. *Lehrbuch der Versorgungsforschung*. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 92-5.

109. Mueller EA, Kirch W. [Risks associated with drug therapy. What do patients need to know? What can they do]. *Medizinische Klinik*. 2009;104(11):846-50. Epub 2009/11/17. Risiken in der Arzneimitteltherapie: Was müssen Patientinnen und Patienten wissen? Was können sie tun?
110. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims 2009 [cited 2012/09/26. Available from: www.ispor.org/.../FDA%20PRO%20Guidance.pdf.
111. Ernstmann N, Ommen O, Pfaff H. Patientenbefragung. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. *Lehrbuch der Versorgungsforschung* Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 72-5.
112. Bullinger M. Lebensqualität wird messbar. Welche Konsequenzen hat das für die Praxis? *MMW- Fortschr Med*. 2005;147(37):34-5.
113. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(11):1006-23. Epub 2007/09/28.
114. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health-Survey. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2000;43:190-7.
115. Barcellona D, Contu P, Sorano GG, Pengo V, Marongiu F. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(1):49-53. Epub 2000/02/11.
116. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Annals of internal medicine*. 2011;154(7):472-82. Epub 2011/04/06.
117. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(2):145-50. Epub 1999/01/23.
118. Almeida MF, Alencar GP, Schoeps D, Minuci EG, Silva ZP, Ortiz LP, et al. Quality of information registered on fetal deaths certificates in Sao Paulo, Southeastern Brazil. *Revista de saude publica*. 2011;45(5):845-53. Epub 2011/08/17.
119. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother*. 2005;39(4):632-6. Epub 2005/02/17.
120. Bruce AA, Bauman ME, Black K, Newton A, Legge L, Massicotte MP. Development and preliminary evaluation of the KIDCLOT PAC QL: a new health-related quality of life measure for pediatric long-term anticoagulation therapy. *Thrombosis research*. 2010;126(2):e116-21. Epub 2010/06/29.

121. Casais P, Meschengieser SS, Sanchez-Luceros A, Lazzari MA. Patients' perceptions regarding oral anticoagulation therapy and its effect on quality of life. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(7):1085-90. Epub 2005/07/12.
122. Hedner E, Carlsson J, Kulich KR, Stigendal L, Ingelgard A, Wiklund I. An instrument for measuring health-related quality of life in patients with Deep Venous Thrombosis (DVT): development and validation of Deep Venous Thrombosis Quality of Life (DVTQOL) questionnaire. *Health and quality of life outcomes.* 2004;2:30. Epub 2004/06/25.
123. McCahon D, Murray ET, Murray K, Holder RL, Fitzmaurice DA. Does self-management of oral anticoagulation therapy improve quality of life and anxiety? *Family practice.* 2011;28(2):134-40. Epub 2010/11/12.
124. Dantas GC, Thompson BV, Manson JA, Tracy CS, Upshur RE. Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice. *BMC family practice.* 2004;5:15. Epub 2004/07/23.
125. Alban S. Der steinige Weg zu Innovationen. 2007 [cited 2012/10/01]; Available from: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=3154>.
126. Kammerer B, Kahlich R, Ufer M, Laufer S, Gleiter CH. Determination of (R)- and (S)-phenprocoumon in human plasma by enantioselective liquid chromatography/electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry : RCM.* 2004;18(4):458-64. Epub 2004/02/18.
127. Phenprocoumon. Dauderer; [cited 21.Erg.-Lfg.10/86 Medikamente]; Available from: www.toxcenter.de/stoff-infos/p/phenprocoumon.pdf
128. Fachinformation Coumadin® 5 mg Bristol-Myers Squibb; 2008.
129. Fachinformation Marcumar® 3mg Tabletten. Meda Pharm GmbH & Co.KG; 2010.
130. Fachinformation Sintrom®. ODDB.org; 2008.
131. Fachinformation Phenprogamma® 3 mg Wörwag Pharma GmbH und CO.KG.; 2007.
132. Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother.* 2003;37(11):1603-6. Epub 2003/10/21.
133. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Archives of internal medicine.* 2000;160(4):470-8. Epub 2000/03/01.
134. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2008;179(3):235-44. Epub 2008/07/30.
135. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke.* 2006;37(8):1969-74. Epub 2006/07/01.

136. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Managing oral anticoagulation therapy: improving clinical outcomes. A review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2008;33(6):581-90. Epub 2009/01/14.
137. Osterspey A, Krome A. [Role of the new oral anticoagulants in comparison to vitamin K antagonists in practice]. *Herz*. 2012;37(4):384-94. Epub 2012/05/09. Rolle der neuen oralen Antikoagulanzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten in der Praxis.
138. Gandhi TK, Lee TH. Patient safety beyond the hospital. *The New England journal of medicine*. 2010;363(11):1001-3. Epub 2010/09/10.
139. Roy CL, Poon EG, Karson AS, Ladak-Merchant Z, Johnson RE, Maviglia SM, et al. Patient safety concerns arising from test results that return after hospital discharge. *Annals of internal medicine*. 2005;143(2):121-8. Epub 2005/07/20.
140. Stellungnahme des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V. zum 2. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften 2012 [cited 2012/10/06]. Available from: www.bundestag.de.
141. Rosemann T, Rüter G, Wensing M, Szecsenyi J. Übeweisungen vom Hausarzt zum Facharzt: Naht- oder Bruchstelle? . *Dtsch Arztebl*. 2006;103(37):A2387-92.
142. Eckhardt M, Reinecke MF, Bertsche T, Schulz M, Jaehde U. [Seamless care in pharmacy. 2. A poll of pharmacists and patient in Germany]. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 2005;28(9):315-20. Epub 2005/09/17. Seamless Care in der Pharmazie. 2. Befragung von Apothekern und Patienten in Deutschland.
143. Eckhardt M, Bertsche T, Schulz M, Jaehde U. [Seamless care in the pharmacy. The development and international comparison]. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 2005;28(5):150-7. Epub 2005/05/26. Seamless Care in der Pharmazie. 1. Entwicklung und internationaler Vergleich.
144. Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, Bjerrum L, Sonne J. Combined intervention programme reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to polypharmacy in primary care. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(2):199-207. Epub 2008/09/23.
145. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermylen J, Fieuws S, et al. The Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy: a randomized clinical trial. *European heart journal*. 2005;26(20):2159-65. Epub 2005/05/27.
146. Claes N, Moeremans K, Frank B, Jef A, Jos V, Herman VL, et al. Estimating the cost-effectiveness of quality-improving interventions in oral anticoagulation management within general practice. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2006;9(6):369-76. Epub 2006/11/02.
147. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2007;11(38):iii-iv, ix-66. Epub 2007/10/02.
148. Reverdin S, Schnetzler B, Gagneux G, Gavignet C, Boehlen F, de Moerloose P. Implementation of an INR self-testing and self-management programme in common ambulatory private practice: our experience with 90 patients. *Swiss medical weekly*. 2011;141:w13199. Epub 2011/06/02.

149. Goldinger A. Antikoagulanzen- Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Blutgerinnungsstörungen. 1. Auflage ed. Schäfer M, Schulz M, editors. Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH; 2001.
150. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1998.
151. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Mosconi P, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2004;13(2):283-98. Epub 2004/04/17.
152. Shalev V, Rogowski O, Shimron O, Sheinberg B, Shapira I, Seligsohn U, et al. The interval between prothrombin time tests and the quality of oral anticoagulants treatment in patients with chronic atrial fibrillation. *Thrombosis research.* 2007;120(2):201-6. Epub 2006/11/23.
153. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis.* 1993;69(3):236-9. Epub 1993/03/01.
154. McGriff-Lee NJ, Csako G, Chen TJ, Dang DK, Rosenfeld KG, O Cannon R, et al. Search for Predictors of Nontherapeutic INR Results with Warfarin Therapy. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1996-2002.
155. van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJ. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thrombosis research.* 2008;123(2):225-30. Epub 2008/04/15.
156. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health and quality of life outcomes.* 2004;2:22. Epub 2004/05/11.
157. Corbi IS, Dantas RA, Pelegriño FM, Carvalho AR. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Revista latino-americana de enfermagem.* 2011;19(4):865-73. Epub 2011/08/31.
158. Wink K. *Wie liest und bewertet man eine klinische Studie?* Stuttgart: Schattauer Verlag; 2006.
159. Kleist P. Vier Effekte, Phänomene und Paradoxe in der Medizin. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:1023-7.
160. Donner-Banzhoff N, Schrappe M, Lelgemann M. [A guide to the critical reflection of health services research studies]. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung.* 2007;101(7):463-71. Epub 2008/01/11. *Studien zur Versorgungsforschung. Eine Hilfe zur kritischen Rezeption.*
161. Fontana S, Zeerleder S, Lammle B. [Derailed oral anticoagulation with very high INR values and poor response to oral vitamin K--cholestasis as a possible cause]. *Therapeutische Umschau Revue thérapeutique.* 1999;56(9):477-80. Epub 1999/10/12. *Entgleiste orale Antikoagulation mit sehr hohen INR-Werten und schlechtem Ansprechen auf perorales Vitamin K--Cholestase als mögliche Ursache.*

162. Garwood CL, Dumo P, Baringhaus SN, Laban KM. Quality of anticoagulation care in patients discharged from a pharmacist-managed anticoagulation clinic after stabilization of warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(1):20-6. Epub 2007/12/25.
163. Kohler M, Rieck A, Borch S, Ziese T. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2004.
164. Hinrichsen H, Luttges J, Kloppel G, Folsch UR, Schmidt WE. Idiosyncratic drug allergic phenprocoumon-induced hepatitis with subacute liver failure initially misdiagnosed as autoimmune hepatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(7):780-3. Epub 2001/07/11.
165. Schneider AR, Hartmann D, Arnold JC, Bohrer MH, Riemann JF. [Phenprocoumon-induced necrotizing hepatitis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(16):457-9. Epub 2001/05/22. Phenprocoumon-assoziierte nekrotisierende Hepatitis.
166. Cordes A, Vogt W, Dahm HH, Maier KP. [Phenprocoumon-induced liver failure]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128(37):1884-6. Epub 2003/09/13. Phenprocoumon-induziertes Leberversagen.
167. Bruggisser M, Terraciano L, Ratz Bravo A, Haschke M. [Liver damage in a patient treated with a vitamin K antagonist, a statin and an ACE inhibitor]. *Praxis*. 2010;99(21):1259-65. Epub 2010/10/21. Leberschaden unter oraler Antikoagulation, Statin- und ACE-Hemmertherapie.
168. Pennartz C, Schrader H, Ritter PR, Tannapfel A, Schmidt WE, Meier JJ. [Unclear hepatopathy in a patient with atrial fibrillation]. *Der Internist*. 2012;53(1):88-92. Epub 2011/11/29. Unklare Hepatopathie bei einem Patienten mit Vorhofflimmern.
169. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Thrombosis research*. 2007;120(6):921-5. Epub 2007/03/14.
170. Lenzini P, Wadelius M, Kimmel S, Anderson JL, Jorgensen AL, Pirmohamed M, et al. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;87(5):572-8. Epub 2010/04/09.
171. Good AC, Henz S. A clinical algorithm to predict the loading dose of phenprocoumon. *Thrombosis research*. 2007;120(6):921-5. Epub 2007/03/14.
172. Garwood CL, Clemente JL, Ibe GN, Kandula VA, Curtis KD, Whittaker P. Warfarin maintenance dose in older patients: higher average dose and wider dose frequency distribution in patients of African ancestry than those of European ancestry. *Blood cells, molecules & diseases*. 2010;45(1):93-7. Epub 2010/04/27.
173. Lu Y, Won KA, Nelson BJ, Qi D, Rausch DJ, Asinger RW. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2008;65(10):947-52. Epub 2008/05/09.
174. Häußler B, Höer A, Hempel E, Klein S. *Arzneimittel-Atlas 2010*. München: Urban und Vogel; 2010.

175. Patienteninformation Schilddrüse. kbv.de; 2004/02/05 [cited 2012/07/30]; Available from: <http://www.kbv.de/patienteninformation/898.html>.
176. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Archives of internal medicine*. 2007;167(2):117-24. Epub 2007/01/24.
177. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on Warfarin? *Journal of general internal medicine*. 2004;19:879-86.
178. Dong MF, Ma ZS, Ma SJ, Chai SD, Tang PZ, Yao DK, et al. Anticoagulation therapy with combined low dose aspirin and warfarin following mechanical heart valve replacement. *Thrombosis research*. 2011;128(5):e91-4. Epub 2011/08/05.
179. Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: which patients should receive it, which patients should not, and why? *Thrombosis research*. 2011;127(6):513-7. Epub 2011/04/05.
180. Sibbing D, von Beckerath N, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, Sarafoff N, et al. Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel. *European heart journal*. 2010;31(10):1205-11. Epub 2010/02/18.
181. Singh PP, Singh M, Bedi U, Molnar J, Arora R, Khosla S. Safety and efficacy of triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients needing long-term anticoagulation. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2011;5(1):23-31. Epub 2010/12/25.
182. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2010;170(16):1433-41. Epub 2010/09/15.
183. Claassen D, Priebe S. [German-speaking mental health services research - what and how is reported? An analysis of publishing in *Psychiatrische Praxis* 1999-2002]. *Psychiatrische Praxis*. 2003;30(8):414-23. Epub 2003/12/06. *Deutschsprachige psychiatrische Versorgungsforschung - Was und wie wird berichtet? - Eine Analyse von Veröffentlichungen in der Psychiatrischen Praxis 1999 - 2002*.
184. Gaebel W, Janssen B, Sommerlad K, Falkai P, Zielasek J. *Psychiatrie und Psychotherapie*. In: Pfaff H, Schrappe M, editors. *Lehrbuch Versorgungsforschung*. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 395-9.
185. Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2001;44:903-1000.
186. Walker GA, Heidenreich PA, Phibbs CS, Go AS, Chiu VY, Schmitt SK, et al. Mental illness and warfarin use in atrial fibrillation. *The American journal of managed care*. 2011;17(9):617-24. Epub 2011/09/10.
187. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008;17(9):853-60. Epub 2008/02/14.

188. Jacobi F, Klose M, Wittchen HU. [Mental disorders in the community: healthcare utilization and disability days]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2004;47(8):736-44. Epub 2004/09/02. Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage.
189. Jager M, Rossler W. [Epidemiology of mental health care]. *Der Nervenarzt*. 2012;83(3):389-401; quiz 2. Epub 2012/03/01. Psychiatrische Versorgungsepidemiologie.
190. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JB, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(9):895-907. Epub 2000/09/27.
191. Berger A, Mychaskiw M, Dukes E, Edelsberg J, Oster G. Magnitude of potentially inappropriate prescribing in Germany among older patients with generalized anxiety disorder. *BMC geriatrics*. 2009;9:31. Epub 2009/07/29.
192. Williams CM. Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Physician*. 2002;66(10):1917-24.
193. Schwabe U. Arzneiverordnungen 2009 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Heidelberg: Springer Verlag; 2009. p. 4.
194. Knopf H, Melchert H-U. *Bundes-Gesundheitssurvey: Arzneimittelgebrauch. Konsumverhalten in Deutschland*. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2003.
195. Eickhoff C, Hammerlein A, Griese N, Schulz M. Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(3):254-60. Epub 2011/09/29.
196. Smith L, Ernst E, PaulEwings, Myers P, Smith C. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2004;54(503):439-41. Epub 2004/06/10.
197. Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. *American journal of clinical pathology*. 2003;120(6):944-7. Epub 2003/12/16.
198. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2011;155(10):653-9, W201-3. Epub 2011/11/16.
199. Thode N, Bergmann E, Kamtsiuris P, Kurth BM. [Predictors for ambulatory medical care utilization in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2005;48(3):296-306. Epub 2005/03/16. Einflussfaktoren auf die ambulante Inanspruchnahme in Deutschland.
200. Bergmann E, Kamtsiuris P. [Utilization of medical services]. *Gesundheitswesen*. 1999;61 Spec No:S138-44. Epub 2000/03/22. Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.
201. Rosemann T, Wensing M, Rueter G, Szecsenyi J. Referrals from general practice to consultants in Germany: if the GP is the initiator, patients' experiences are more positive. *BMC health services research*. 2006;6:5. Epub 2006/01/21.

202. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003;169(4):293-8. Epub 2003/08/20.
203. Piso B, Jimenz-Boj E, Krinninger B, Watzke HH. The quality of oral anticoagulation before, during and after a period of patient self-management. *Thrombosis research*. 2002;106(2):101-4. Epub 2002/08/17.
204. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Archives of internal medicine*. 1998;158(15):1641-7. Epub 1998/08/13.
205. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, Henault LE, Hylek EM. Warfarin dose management affects INR control. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(1):94-101. Epub 2008/11/06.
206. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;25(1):61-6. Epub 2007/10/02.
207. Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2000;9(3):283-92. Epub 2000/03/23.
208. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, van der Meer FJ, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(2):260-6. Epub 2003/07/31.
209. van Walraven C, Oake N, Coyle D, Taljaard M, Forster AJ. Changes in surrogate outcomes can be translated into clinical outcomes using a Monte Carlo model. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(12):1306-15. Epub 2009/06/24.
210. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(4):744-9. Epub 2010/04/20.
211. Harder S, Thürmann P. Clinically Important Drug Interactions with Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(6):416-44.
212. Long AL, Bendz L, Horvath MM, Cozart H, Eckstrand J, Whitehurst J, et al. Characteristics of ambulatory anticoagulant adverse drug events: a descriptive study. *Thrombosis journal*. 2010;8:5. Epub 2010/02/20.
213. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160S-98S. Epub 2008/07/24.
214. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, Lunghi B, et al. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *British journal of haematology*. 2005;129(1):72-8. Epub 2005/04/02.

215. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine*. 1995;333(1):11-7. Epub 1995/07/06.
216. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Hennekes S, Eikelboom BC. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. Dutch BOA Study Group. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 2001;33(3):522-7. Epub 2001/03/10.
217. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;176(11):1589-94. Epub 2007/05/23.
218. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004;126(6):1938-45. Epub 2004/12/15.
219. van Leeuwen Y, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Prediction of hemorrhagic and thrombotic events in patients with mechanical heart valve prostheses treated with oral anticoagulants. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(3):451-6. Epub 2007/12/20.
220. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(5):723-46. Epub 2011/04/26.
221. Penning-van Beest FJA, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BHC. Characteristics of Anticoagulant Therapy and Comorbidity Related to Overanticoagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86:569-74.
222. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(3):552-6. Epub 2009/03/12.
223. Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology*. 2010;116(1):61-9. Epub 2010/05/27.
224. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Broesen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *Journal of internal medicine*. 1990;228(2):83-90. Epub 1990/08/01.
225. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1556-64. Epub 2003/04/18.

226. European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(4):854-906. Epub 2006/08/15.
227. Torn M, Algra A, Rosendaal FR. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology*. 2001;57(11):1993-9. Epub 2001/12/12.
228. Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, et al. Drug complications in outpatients. *Journal of general internal medicine*. 2000;15(3):149-54. Epub 2000/03/16.
229. Bell C, Stroud L, Kopp A. The safety of levofloxacin in patients on warfarin- reply *The American journal of medicine*. 2007;120(4):E15-E6.
230. Götte K, Hörmann K. Luftnot durch ein spontanes Hämatom des Oropharynx und des Larynx unter Marcumar-Therapie. *HNO*. 2001;49:220-3.
231. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(22):2864-70. Epub 2001/06/13.
232. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Annals of internal medicine*. 2011;155(10):660-7, W204. Epub 2011/11/16.
233. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;107(6):1172-9. Epub 2012/04/05.
234. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(10):1360-420. Epub 2010/09/30.
235. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as cause of hospital admission in the elderly. *Internal Medicine Journal* 2001;31:199-205.
236. Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharmacy world & science : PWS*. 2007;29(6):671-5. Epub 2007/04/25.
237. Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2006;12(8):640-8. Epub 2007/02/03.

238. Snaith A, Pugh L, Simpson CR, McLay JS. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2008;8(3):207-12. Epub 2008/06/07.
239. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *Journal of Korean medical science*. 2010;25(3):337-41. Epub 2010/03/02.
240. Penning-van Beest F, Erkens J, Petersen KU, Koelz HR, Herings R. Main comedications associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarins. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(5-6):439-44. Epub 2005/06/11.
241. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;25(2):151-9. Epub 2007/05/22.
242. Penning-van Beest F. Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(6):451-7.
243. Jobski K, Behr S, Garbe E. Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(9):941-51. Epub 2011/04/01.
244. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S-84S. Epub 2012/02/15.
245. Shevchuk YM, Conly JM. Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: a review of prospective studies, 1966-1988. *Reviews of infectious diseases*. 1990;12(6):1109-26. Epub 1990/11/01.
246. Poli D, Chiarugi L, Capanni M, Antonucci E, Abbate R, Gensini GF, et al. Need of more frequent International Normalized Ratio monitoring in elderly patients on long-term anticoagulant therapy after influenza vaccination. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2002;13(4):297-300. Epub 2002/05/29.
247. Paliani U, Filippucci E, Gresele P. Significant potentiation of anticoagulation by flu-vaccine during the season 2001-2002. *Haematologica*. 2003;88(5):599-600. Epub 2003/05/15.
248. Gomolin IH. Lack of effect of influenza vaccine on warfarin anticoagulation in the elderly. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1986;135(1):39-41. Epub 1986/07/01.
249. MacCallum P, Madhani M, Mt-Isa S, Ashby D. Lack of effect of influenza immunisation on anticoagulant control in patients on long-term warfarin. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(7):786-9. Epub 2006/11/18.
250. Iorio A, Basileo M, Marcucci M, Guercini F, Camilloni B, Paccamiccio E, et al. Influenza vaccination and vitamin K antagonist treatment: a placebo-controlled, randomized, double-blind crossover study. *Archives of internal medicine*. 2010;170(7):609-16. Epub 2010/04/14.

251. Casajuana J, Iglesias B, Fabregas M, Fina F, Valles JA, Aragones R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC blood disorders*. 2008;8:1. Epub 2008/05/30.
252. Jackson ML, Nelson JC, Chen RT, Davis RL, Jackson LA, for the Vaccine Safety Datalink i. Vaccines and changes in coagulation parameters in adults on chronic warfarin therapy: a cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(7):790-6. Epub 2007/02/09.
253. Lipsky BA, Pecoraro RE, Roben NJ, de Blaquiére P, Delaney CJ. Influenza vaccination and warfarin anticoagulation. *Annals of internal medicine*. 1984;100(6):835-7. Epub 1984/06/01.
254. Pan LP, Zhang W, Zhang L, Wu XP, Zhu XL, Yan BY, et al. CD3Z genetic polymorphism in immune response to hepatitis B vaccination in two independent Chinese populations. *PLoS one*. 2012;7(4):e35303. Epub 2012/04/27.
255. Izzo A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs*. 2009;69(13):1777-98.
256. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;59(4):425-32. Epub 2005/04/02.
257. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*. 2005;65(9):1239-82. Epub 2005/05/27.
258. Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(10):2043-8. Epub 2007/08/02.
259. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *The American journal of medicine*. 2004;116(10):651-6. Epub 2004/05/04.
260. Johnson MA. Influence of vitamin K on anticoagulant therapy depends on vitamin K status and the source and chemical forms of vitamin K. *Nutr Rev*. 2005;63(3):91-7. Epub 2005/04/14.
261. Goldinger A. Therapie mit Cumarinderivaten 1998-2009 [2012/08/04]. Available from: <http://www.staff.uni-mainz.de/goldinge/cumarine.htm>.
262. Bullinger M. [Methodological basis and aspects of quality of life]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131(19 Suppl 1):S5-7. Epub 2006/05/12. *Methodische Grundlagen und Aspekte der Lebensqualität*.
263. McDowell I. *Measuring health - a guide to rating scales and questionnaires*. 3rd ed. New York Oxford University Press, Inc.; 2006.
264. Wagner AK, Gandek B, Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, et al. Cross-cultural comparisons of the content of SF-36 translations across 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(11):925-32. Epub 1998/11/17.

265. Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, et al. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(11):1149-58. Epub 1998/11/17.
266. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Social science & medicine*. 1995;41(10):1359-66. Epub 1995/11/01.
267. El-Gatit AM, Haw M. Relationship between depression and non-adherence to anticoagulant therapy after valve replacement. *East Mediterr Health J*. 2003;9(1-2):12-9. Epub 2004/11/26.
268. Ware JE, Jr., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(11):903-12. Epub 1998/11/17.
269. Das AK, Willcoxson PD, Corrado OJ, West RM. The impact of long-term warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation. *Age and ageing*. 2007;36(1):95-7. Epub 2006/06/27.
270. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. *Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. Archives of internal medicine*. 1991;151(10):1944-9. Epub 1991/10/01.
271. Pasterkamp E, Kruithof CJ, Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vanderschoot JP. A model-based algorithm for the monitoring of long-term anticoagulation therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(5):915-21. Epub 2005/05/05.
272. International Warfarin Pharmacogenetics C, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *The New England journal of medicine*. 2009;360(8):753-64. Epub 2009/02/21.
273. van Schie RM, Wessels JA, le Cessie S, de Boer A, Schalekamp T, van der Meer FJ, et al. Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *European heart journal*. 2011;32(15):1909-17. Epub 2011/06/04.
274. Schinzel H, Nitschmann S. [Anticoagulation with warfarin]. *Der Internist*. 2009;50(8):1026-8. Epub 2009/06/06. Antikoagulation mit Warfarin.
275. Berthold HK. [New oral anticoagulants for the prevention of stroke : Open questions in geriatric patients.]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. 2012. Epub 2012/07/26. Neue orale Antikoagulanzen zur Schlaganfallpraevention : Offene Fragen bei geriatrischen Patienten.
276. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376(9745):975-83. Epub 2010/08/31.

277. Szecsenyi J, Campbell S, Broge B, Laux G, Willms S, Wensing M, et al. Effectiveness of a quality-improvement program in improving management of primary care practices. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(18):E1326-33. Epub 2011/11/02.
278. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2010;123(7):638-45 e4. Epub 2010/07/09.
279. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006;37(5):1179-83. Epub 2006/04/01.
280. Reese JP, Dodel R, Kolominsky-Rabas P. Neurologie. In: Pfaff H, Neugebauer EA, Glaeske G, Schrappe M, editors. *Lehrbuch der Versorgungsforschung*. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 382-7.
281. Fiss T, Ritter CA, Alte D, van den Berg N, Hoffmann W. Detection of drug related problems in an interdisciplinary health care model for rural areas in Germany. *Pharmacy world & science : PWS*. 2010;32(5):566-74. Epub 2010/07/02.
282. Behr S, Andersohn F, Garbe E. Risk of intracerebral hemorrhage associated with phenprocoumon exposure: a nested case-control study in a large population-based German database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(7):722-30. Epub 2010/06/29.
283. Tracy CS, Dantas GC, Upshur RE. Evidence-based medicine in primary care: qualitative study of family physicians. *BMC family practice*. 2003;4:6. Epub 2003/05/13.
284. Ludwig-Sievers-Stiftung, Oberlander W. *Sicherung der ärztlichen Versorgung in Deutschland*. Köln, Nürnberg: Deutscher Ärzteverlag; 2010.
285. *Wissenschaftliche Studie zum Stand der Versorgungsforschung in Deutschland*. Institut für Medizinsoziologie, Versorgungsforschung und Rehabilitationswissenschaft; [2012/08/12]; Available from: <http://www.imvr.uni-koeln.de/index.php?page=wsvd>.

8 ANLAGE


Anlage I: Patienteninformation

Anlage II: Einwilligungserklärung

Anlage III: Übersicht der Comedikation bzw. der Selbstmedikation

Anlage IV: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der Analyse des INR-Monitorings

Anlage V: Ergebnisse der SF-36-Subskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für verschiedene Altersgruppen von Patientenkollektiv und Normalbevölkerung

Anlage I: Patienteninformation

*Lydia Bertram
Doktorandin*

**Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu der Studie
„Leben mit Marcumar® - optimal versorgt?“**

Ihre Arztpraxis möchten Sie hiermit über eine wissenschaftliche Untersuchung informieren. Der Titel des Projekts lautet „Leben mit Marcumar® - optimal versorgt?“. Haben Sie Interesse, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen?

Als langjähriger Marcumar®-Patient kennen Sie die Herausforderungen der Marcumar® - Therapie. Es gilt, die richtige Balance zu finden: Einerseits soll die Marcumar®-Einnahme keine Blutungen bewirken und andererseits dürfen aber auch keine Thrombosen (Gerinnung von Blut innerhalb der Gefäße) oder Embolien (Verstopfung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel) entstehen. Hierfür sind häufige Besuche bei Ihrem Arzt notwendig, um Ihren Quick-Wert/INR-Wert zu bestimmen.

Ziel der Studie wird es sein, den Alltag von Marcumar® - Patienten in Rheinland-Pfalz aus Patientensicht zu beleuchten. Es handelt sich um eine reine Beobachtungsstudie, die nicht in die Therapie eingreift.

Sie soll Erkenntnisse zu bekannten Nebenwirkungen unter routinemäßiger Anwendung vertiefen. Der Einblick in die Qualität der aktuellen Versorgung soll einen Beitrag zur Verbesserung von Therapie und Sicherheit leisten.

Es werden 50 Patienten jeden Alters ausgewählt, die ambulant behandelt werden und zur INR-Kontrolle ihren Arzt in seiner Praxis aufsuchen. An ihrem Beispiel werden die letzten 36 Monate der vergangenen Behandlung untersucht.

Hierzu werden die in der Arztpraxis gesammelten Patientendaten („Patientenakte“) gesichtet. Aufgenommen werden folgende Daten:

Anzahl der INR-Messungen mit Ergebnissen, Anzahl von Arztbesuchen, Anzahl/Dauer von Krankenhausaufenthalten (mit Angabe der INR- Werte bei Aufnahme und Entlassung), Leberwerte (die Enzyme ALT und APT (Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase)) und die Gesamtkosten der durch die Therapie mit Marcumar® bedingten Behandlung.

Es werden Art und Häufigkeiten von Nebenwirkungen erfasst, die in Zusammenhang mit der Marcumar®-Therapie stehen. Außerdem werden durch Marcumar® bedingte Unverträglichkeiten von anderen Arzneimitteln gesammelt.

Daneben werden Sie zwei Fragebögen erhalten: Einen Fragebogen zur Selbstmedikation (Einnahme von Arzneimitteln ohne Rezept) und einen weiteren Fragebogen zur Patientenzufriedenheit. Die beiden Fragebögen werden Ihnen im einleitenden Beratungsgespräch vorgestellt. Sie erhalten sie bei Ihrem Arztbesuch oder sie werden Ihnen per Post aus der Praxis zugestellt. Das Ausfüllen der beiden Bögen wird von Ihnen ca. 30 Minuten in Anspruch nehmen. Mit Hilfe des beigelegten frankierten und adressierten Rückumschlages teilen Sie Ihre Antwort mit. Die Fragebögen werden durch die Doktorandin, Frau L. Bertram, ausgewertet.

Die Sammlung und Auswertung der Daten werden jeweils ca. 6 Monate in Anspruch nehmen. Danach werden die Daten nach wissenschaftlichen Kriterien veröffentlicht und nach Ablauf der üblichen Aufbewahrungsfrist (10 Jahre nach Publikation) gelöscht.

Anlage II: Einwilligungserklärung**Einwilligungserklärung für Patienten mit Erklärung zum Datenschutz zur klinischen Studie „Leben mit Marcumar®- optimal versorgt?“**

Ich erkläre mich bereit an der o.g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mit ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich der Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht mehr meiner Person zugeordnet werden.

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Datum, Unterschrift des Teilnehmers:

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

Arztname in Druckbuchstaben

Ort, Datum, Unterschrift des aufklärenden Arztes:

Anlage IV: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der Analyse des INR-Monitorings

Pat.-ID	Alter (Jahre)	Gesch.	INR-ZSB	Wochen-dosis (n)	Zahl Mes-sun-gen (stabil, n)	Zahl Mes-sun-gen ZSB (stabil, n)	INR (%) ZSB	Zahl Mes-sun-gen EZSB (stabil, n)	INR (%) EZSB	INR min.	INR max.	INR-Spann-weite	TTR (%)	media-ne Zeit bis ZSB (d)	Ab-stand Mes-sun-gen (d)
101	69	w	2,0-3,0	3,9	61	43	70,49	55	90,16	1,6	4,2	2,6	80,45	47,5	14,4
102	78	w	2,0-3,0	4,4	44	35	79,55	40	90,91	1,8	4,1	2,3	84,18	n.a.	16,5
103	74	m	2,0-3,0	2,8	71	43	60,56	59	83,10	1,5	3,9	2,4	69,14	94	13,5
104	76	w	2,0-3,0	3,8	50	31	62,00	43	86,00	1,3	3,5	2,2	74,38	82,5	16,0
105	69	m	2,0-3,0	3,6	59	48	81,36	53	89,83	1,6	3,7	2,1	82,23	n.a.	18,3
106	85	w	2,0-3,0	3	64	45	70,31	57	89,06	1,8	4	2,2	79,39	84	15,8
107	74	m	2,0-3,0	5,1	67	54	80,60	63	94,03	1,6	3,3	1,7	83,49	n.a.	16,3
108	69	m	2,0-3,0	3,4	24	17	70,83	23	95,83	1,8	3,5	1,7	80,43	n.a.	40,5
109	72	w	2,0-3,0; 2,5-3,0*	3,5	38	26	68,42	29	76,32	1,7	3,7	2	75	n.a.	20,4
110	78	w	2,0-3,0	5,2	73	52	71,23	65	89,04	1,5	4	2,5	77,37	39	14,3
111	82	w	2,0-3,0	2,1	9	5	55,56	6	66,67	1,3	3,8	2,5	62,07	70	19,3
113	73	m	2,0-3,0	4,5	9	8	88,89	8	88,89	2,7	3,3	0,6	92,76	209	24,6
114	68	w	2,0-3,0	k.A.	38	29	76,32	31	81,58	1,2	4,6	3,4	78	n.a.	27,4
115	77	w	2,0-3,0	k.A.	26	14	53,85	17	65,38	1,5	6,2	4,7	65,35	321	23,3
116	62	w	2,0-3,0	4,9	38	22	57,89	26	68,42	1,4	5,8	4,4	55,92	n.a.	23,6
117	64	w	2,0-3,0	k.A.	25	20	80,00	22	88,00	1,6	3,4	1,8	86,29	n.a.	23,9
118	66	m	2,0-3,0	4,1	26	13	50,00	18	69,23	1,7	4	2,3	49,86	175	28,3
119	68	w	2,0-3,0	3,5	30	19	63,33	25	83,33	1,6	3,6	2	63,04	n.a.	30,0
120	51	w	2,0-3,0	7,6	30	23	76,67	27	90,00	1,6	3,4	1,8	74,4	n.a.	34,5

Pat.-ID	Alter (Jahre)	Gesch.	INR-ZSB	Wochen-dosis (n)	Zahl Mes-sun-gen (stabil, n)	Zahl Messun-gen ZSB (stabil, n)	INR (%) ZSB	Zahl Mes-sun-gen EZSB (stabil, n)	INR (%) EZSB	INR min.	INR max.	INR-Spann-weite	TTR (%)	media-ne Zeit bis ZSB (d)	Ab-stand Mes-sun-gen (d)
121	76	m	2,0-3,5	k.A.	23	16	69,57	19	82,61	1,69	3,9	2,21	85,51	114	21,6
122	73	m	2,0-3,5	3,7	9	8	88,89	9	100,00	1,8	2,6	0,8	81,98	n.a.	23,3
123	73	w	2,0-3,5	4	36	26	72,22	35	97,22	1,72	3,3	1,58	79,28	64	23,1
125	80	w	2,0-3,5	3,5	26	21	80,77	23	88,46	1,69	5,77	4,08	82,8	184	20,3
126	63	m	2,0-3,5	4,5	36	30	83,33	34	94,44	1,61	3,66	2,05	92,26	n.a.	26,4
127	66	m	2,0-3,5	k.A.	24	5	20,83	14	58,33	1,51	2,3	0,79	11,24	n.a.	26,0
128	71	w	2,0-3,5	k.A.	5	4	80,00	4	80,00	2,2	4	1,78	67,8	n.a.	11,8
129	79	m	2,0-3,5	4,2	40	21	52,50	34	85,00	1,44	4,46	3,02	49,89	n.a.	23,1
130	82	m	2,0-3,5	4,9	30	17	56,67	26	86,67	1,61	2,73	1,12	58,47	n.a.	28,2
131	76	w	2,0-3,0	6,8	16	9	56,25	13	81,25	1,3	3,5	2,2	45,08	n.a.	16,5
132	76	w	2,0-3,0	3,1	46	24	52,17	30	65,22	1,2	4,9	3,7	51,21	n.a.	22,5
133	79	m	2,0-3,0	2,6	25	14	56,00	16	64,00	1,6	3,7	2,1	54,06	n.a.	24,6
134	68	m	2,0-3,0	5,8	24	20	83,33	23	95,83	1,9	3,23	1,33	88,59	n.a.	24,8
135	78	m	2,0-3,0	10,1	15	7	46,67	12	80,00	1,83	4	2,17	57,11	n.a.	25,3
136	75	w	2,0-3,0	2,3	26	18	69,23	23	88,46	1,5	5,1	3,6	74,92	152	22,7
137	84	m	2,0-3,0	5,2	29	25	86,21	28	96,55	1,7	2,9	1,2	93,58	116	26,3
138	59	w	2,0-3,0	3,9	19	13	68,42	17	89,47	1,5	3,01	1,51	71,2	n.a.	39,5
139	73	w	2,0-3,0	6,1	39	29	74,36	34	87,18	1,6	3,36	1,76	72,51	n.a.	26,0
140	82	w	2,0-3,0	k.A.	14	9	64,29	13	92,86	1,7	2,8	1,1	60,03	n.a.	42,0

Pat.-ID	Alter (Jahre)	Gesch.	INR-ZSB	Wochen-dosis (n)	Zahl Mes-sun-gen (sta-bil,n)	Zahl Mes-sun-gen ZSB (sta-bil,n)	INR (%) ZSB	Zahl Mes-sun-gen EZSB (stabil, n)	INR (%) EZSB	INR min.	INR max.	INR-Spann-weite	TTR (%)	media-ne Zeit bis ZSB (d)	Ab-stand Mes-sun-gen (d)
141	83	m	2,0-3,0	4,2	33	22	66,67	24	72,73	1,5	3,7	2,2	73,49	95	26,5
142	72	w	2,0-3,0	5	22	21	95,45	22	100,00	2	3,2	1,2	98,32	203	35,2
143	80	m	2,0-3,0	6,1	38	26	68,42	31	81,58	1,1	3,7	2,6	62,47	45	20,7
145	73	m	2,0-3,0	6,6	69	60	86,96	64	92,75	1,4	3,7	2,3	84,6	n.a.	13,2
146	75	w	2,5-3,0	1,9	17	9	52,94	13	76,47	1,6	3,1	1,5	48,06	n.a.	60,2
147	79	m	2,0-3,0	2,7	70	57	81,43	65	92,86	1,5	3,3	1,8	87,97	n.a.	15,5
148	86	w	2,0-3,0	3,5	30	22	73,33	23	76,67	1,3	3,8	2,5	78,52	n.a.	29,6
149	77	w	2,0-3,0	4	69	50	72,46	58	84,06	1,5	4	2,5	76,01	55	15,0
150	71	m	2,0-3,0	3,4	14	8	57,14	10	71,43	1,6	5,4	3,8	72,2	84	45,2

k.A.= keine Angabe; m= männlich; n.a.= nicht auswertbar, da keine Unterbrechung der Therapie oder Daten fehlend; Pat.-ID= Patienten-Identifikationsnummer; w= weiblich

* 2008/2009: 2,0-3,0 und 2010: 2,5-3,0;

Anlage V: Ergebnisse der Subskalen des SF-36-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für verschiedene Altersgruppen von Patientenkollektiv und Normalbevölkerung

SF-36-Subskala	Anzahl Patienten (n)	Mittlerer Skalenwert (Skala 0-100)	Standard-Abweichung (%)
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	66	± 31
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	444	76	± 23
Patientenkollektiv über 70 Jahre	34	62	± 28
Normalbevölkerung über 70 Jahre	326	59	± 27
Körperliche Rollenfunktion			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	65	± 47
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	440	73	± 35
Patientenkollektiv über 70 Jahre	35	66	± 44
Normalbevölkerung über 70 Jahre	317	62	± 41
Körperliche Schmerzen			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	59	± 38
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	448	71	± 27
Patientenkollektiv über 70 Jahre	35	64	± 35
Normalbevölkerung über 70 Jahre	327	64	± 28
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	63	± 21
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	433	59	± 18
Patientenkollektiv über 70 Jahre	34	62	± 18
Normalbevölkerung über 70 Jahre	324	55	± 21
Vitalität			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	59	± 29
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	435	61	± 18
Patientenkollektiv über 70 Jahre	34	58	± 24
Normalbevölkerung über 70 Jahre	324	54	± 21
Soziale Funktionsfähigkeit			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	94	± 17
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	448	87	± 18
Patientenkollektiv über 70 Jahre	35	86	± 28
Normalbevölkerung über 70 Jahre	328	84	21
Emotionale Rollenfunktion			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	82	± 38
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	441	89	± 26
Patientenkollektiv über 70 Jahre	33	83	± 35
Normalbevölkerung über 70 Jahre	320	83	±34

Psychisches Wohlbefinden			
Patientenkollektiv 61-70 Jahre	13	76	± 24
Normalbevölkerung 61-70 Jahre	434	76	± 17
Patientenkollektiv über 70 Jahre	34	77	± 20
Normalbevölkerung über 70 Jahre	324	71	± 17

Normalbevölkerung nach Bullinger und Kirchberger „SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“ (150)

