

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Antikoagulation mit oralen
Vitamin-K-Antagonisten bei
Risikopatienten: klinischer und
wirtschaftlicher Nutzen einer
adäquaten Prävention**

Neeser K, Erny-Albrecht K

Völler H, Weber C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2006; 13

(9-10), 313-320

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Antikoagulation mit oralen Vitamin-K-Antagonisten bei Risikopatienten: klinischer und wirtschaftlicher Nutzen einer adäquaten Prävention

K. Neeser¹, K. Erny-Albrecht¹, H. Völler², C. Weber¹

Kurzfassung: Hintergrund und Fragestellung: Die Langzeit-Antikoagulation von Patienten mit Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (Vorhofflimmern, mechanischer Herzklappenersatz) mittels oraler Vitamin-K-Antagonisten (OVKA) ist einerseits eine effektive Möglichkeit zur Primär- und Sekundärprävention, setzt aber andererseits eine konsequente Überwachung des Gerinnungsstatus voraus, da dieser Substanzgruppe das Risiko hämorrhagischer Blutungen immanent ist. Die vorliegende pharmako-ökonomische Analyse hatte zum Ziel, die Frage der Effizienz von OVKA im Vergleich zur klassischen Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS) sowie die Effizienz in Abhängigkeit von der Monitoringmethode zu prüfen.

Methodik: Zur pharmako-ökonomischen Beurteilung wurden zwei Markov-Modelle entwickelt. Hierzu wurden einerseits Ereignisse wie Blutungen, Schlaganfall und Mortalität, die Therapie- und Monitoringkosten sowie die Ereigniskosten aus der Literatur ermittelt. Mittels Modellsimulationen wurden darauf für verschiedene Risikogruppen die Mortalität, die Gesamtkosten und die Anzahl gewonnener Lebensjahre in den einzelnen Behandlungskollektiven berechnet.

Ergebnisse: Die 10-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern variierte je nach Risikogruppe zwischen 25,4 % und 75,7 %, die Gesamtbehandlungskosten lagen für diesen Zeitraum zwischen EUR 2867 und EUR 22.071. Die Prävention mittels OVKA war gegenüber derjenigen mit ASS bei allen Risikogruppen mit einer verminderten Mortalität verbunden. In den Gruppen mit CHADS₂-Scores von 0 bis 2 war die Be-

handlung mit ASS bezüglich Kosten der OVKA-Prävention überlegen. Bei Score-Werten ≥ 3 ging die OVKA-Therapie – neben einer verminderten Mortalität – zudem mit geringeren Gesamtkosten einher. Bezüglich der Monitoringmethode ergab die Patientenselbstmessung gegenüber dem ambulanten Monitoring bei allen Alterskategorien eine höhere Lebenserwartung bei gleichzeitig verminderten Gesamtkosten.

Folgerungen: Nicht nur bei Hochrisikopatienten, sondern bereits bei Patienten mit einem mäßigen Risiko kann eine Therapie mit OVKA, verbunden mit Patientenselbstmessung, einen klinischen und wirtschaftlichen Nutzen generieren.

Abstract: Anticoagulation with Oral Vitamin-K-Antagonists in Risk Patients: Clinical and Economical Benefit of an Adequate Prevention.

Background: Long-term anticoagulation with oral vitamin-K-antagonists (OVKA) in patients with risk factors (atrial fibrillation [AF], mechanical heart valve replacement [MVR]) represents an effective method in the primary and secondary prevention of thromboembolic complications. However, due to the fact that these drugs have the potential to induce severe haemorrhagic events, the use of OVKA requires close monitoring of the anticoagulation level. The aim of this pharmaco-economic analysis was to assess the efficacy of OVKA compared to acetylsalicylic acid (ASA) as well as the efficiency depending on the method of monitoring (self-measurement vs. ambulatory monitoring).

Methods: A pharmaco-economic analysis was performed using two Markov models to assess the outcomes of using OVKA and ASA in patients with diagnosed AF and the method of monitoring in patients with MVR. The models included the clinical complications of bleeding, stroke and mortality as well as treatment, monitoring and complication related costs, which were derived from published sources. For both scenarios, the cumulated ten-year mortality, total costs and life years gained were calculated for different risk groups.

Results: In patients with AF, the cumulated 10-year mortality varied between 25.4 % and 75.7 % according to patient risk category; the total costs ranged from EUR 2867 to EUR 22,071. For the low-risk patient group (CHADS₂ score between 0 and 2), OVKA treatment resulted in a moderate improvement in survival compared to ASA treatment, however, the higher cost of OVKA yielded a cost per life year gained between EUR 193,503 and EUR 104. In contrast, the OVKA-treated group with a CHADS₂ score ≥ 3 showed a reduced mortality and lower total costs. Patient self-monitoring was associated with lower mortality and lower total cost compared to ambulant monitoring in all age groups.

Conclusion: The use of OVKA in AF patients is not only a valuable treatment for high-risk patients but also for moderate-risk patients and patient self-measurement is a valuable alternative to ambulant monitoring. **J Kardiologie 2006; 13: 313–20.**

■ Einleitung

Patienten mit Vorhofflimmern (VF) haben gegenüber dem Durchschnitt der gleichaltrigen Gesamtpopulation ein vergleichbar 5fach höheres Schlaganfallrisiko. Eine Therapie mit OVKA vermag das Risiko eines Schlaganfalls maßgeblich zu senken [1, 2]. Patienten mit VF erleiden zudem schwerere Formen des Schlaganfalls verbunden mit höherer Mortalität und größerem Behinderungsgrad als Patienten ohne VF [3].

In Deutschland wird die Zahl der über 65jährigen Personen von 14 Millionen im Jahr 2002 auf 22 Millionen im Jahr 2050 zunehmen [4]. Bei einer Inzidenz des Vorhofflimmerns in dieser Altersgruppe von 5 % ist eine erhebliche Steigerung der zu erbringenden medizinischen Leistungen aufgrund

ischämischer Komplikationen zu erwarten [5]. Eine für das Jahr 2000 in Großbritannien durchgeführte Schätzung der durch Vorhofflimmern verursachten Kosten kommt zum Schluß, daß sich diese auf ca. 655 Millionen EUR oder 0,97 % der Ausgaben des National Health System (NHS) belaufen. Im Jahr 1995 wurden mehr als 55.000 Hospitalisierungen aufgrund von Vorhofflimmern verzeichnet, bei 8 % der Männer und bei 11 % der Frauen waren Schlaganfälle der primäre Einweisungsgrund [5].

Metaanalysen und randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit prophylaktischer Medikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigen – gegenüber Placebo – unter OVKA eine Reduktion ischämischer Schlaganfälle um 62 % bzw. unter Acetylsalicylsäure (ASS) um 22 % auf [1, 6, 7]. Indessen liegt die Häufigkeit schwerer Blutungen mit 2,2 %/Jahr unter OVKA signifikant höher als unter ASS (1,3 %/Jahr). Diese medikationsspezifische Differenz hämorrhagischer Komplikationen wird weder durch das Alter noch durch andere Risikofaktoren beeinflusst [1, 8]. Ein Vergleich von Beobachtungsstudien und klinischen Studien ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Frequenz schwerer Blutungen, obwohl die Patienten aus Beobachtungsstudien älter waren und ein höheres Schlaganfallrisiko aufwiesen als Patienten in klinischen Studien [9, 10].

Erklärung zu Interessenkonflikten: Die Autoren erklären, daß kein Konflikt vorliegt im Sinne der „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ des International Committee of Medical Journal Editors. Die Studie wurde durch Roche Diagnostics GmbH ergebnisunabhängig gefördert.

Eingelangt am 28. Februar 2006; nach Überarbeitung angenommen am 31. Mai 2006. Aus dem ¹Institut für Medizininformatik und Biostatistik (IMIB), Basel, Schweiz, und der ²Klinik am See, Rüdersdorf/Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Kurt Neeser, Institut für Medizininformatik und Biostatistik (IMIB), CH-4058 Basel, Clarastraße 15; E-Mail: neeser@imib.ch

OVKA sind sehr wirksam in der Vermeidung ischämischer Komplikationen, weisen aber nicht zu unterschätzende Schwierigkeiten bei der Einhaltung des INR-Zielbereichs auf, die nicht zuletzt aufgrund vielfältiger Interaktionen mit anderen Medikamenten und Lebensmitteln auftreten [11].

Obwohl adäquate Präventionsmaßnahmen vorhanden sind, die das Auftreten schwerwiegender Komplikationen vermindern, werden im europäischen Raum lediglich zwischen 15 % und 36 % der VF-Patienten mit OVKA therapiert [12].

Kürzlich veröffentlichte Befragungen von Ärzten und Patienten führen gegen die Anwendung oraler Antikoagulantien folgende Vorbehalte ins Feld:

- Furcht vor schweren Blutungen (insbesondere intrakranielle Blutungen),
- das häufig hohe Patientenalter,
- Umständlichkeit der monatlichen Arztbesuche zur Bestimmung des Gerinnungsstatus,
- Zweifel an der Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse auf den Praxisalltag [12, 13].

Auch Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz haben ein erhöhtes thromboembolisches Risiko. Die Oberfläche mechanischer Herzklappen ist thrombogen, sodaß eine adäquate Antikoagulation mittels oraler Vitamin-K-Antagonisten (OVKA; Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol) zur Reduktion schwerwiegender thromboembolischer Ereignisse essentiell ist [14–16].

Dennoch liegt auch bei gut eingestellten Patienten die Rate der jährlich auftretenden ischämischen Ereignisse nach künstlichem Herzklappenersatz bei 1–2 % [17]. Die ischämischen Ereignisse bilden zusammen mit den antikoagulationsbedingten Blutungen die häufigsten Komplikationsformen mit ca. 75 % aller Ereignisse nach einem mechanischen Herzklappenersatz [18, 19]. Zur Verminderung dieser Komplikationen sind ein engmaschiges Monitoring des Gerinnungsstatus und ein kontinuierliches Einhalten eines optimalen Zielwertes unabdingbar.

Um die von einer oralen Antikoagulation ausgehende Blutungsgefahr auf ein Minimum zu reduzieren, ist eine regelmäßige Gerinnungskontrolle durch Erhebung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert), bzw. der International Normalised Ratio (INR), angezeigt.

Prinzipiell stehen zum Monitoring des Gerinnungsstatus zwei Methoden zur Verfügung: Die periodische Messung der Thromboplastinzeit, bzw. des INR-Wertes im Rahmen der hausärztlichen Konsultation (ambulantes Monitoring) oder die Durchführung eines Selbstmonitorings durch den Patienten (Patientenselbstmanagement; PSM).

Zahlreiche Untersuchungen, darunter auch die prospektive und kontrollierte ESCAT-Studie (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial), attestieren dem PSM gegenüber dem ambulanten Monitoring beim Hausarzt eine verbesserte Einhaltung des INR-Zielbereiches [20–26].

Die vorliegende medizinisch-ökonomische Analyse hat zum Ziel, die Frage nach der langfristigen Effizienz einer Therapie

mit OVKA sowie deren Abhängigkeit von der Monitoringmethode zu prüfen. Dazu bildet ein Vergleich der Auftretenshäufigkeit klinischer Komplikationen und der Kosten bei Standardtherapie mit ASS versus Alternativtherapie mit OVKA über einen Zeithorizont von 10 Jahren die Grundlage für diese Analyse. Für den Kostenvergleich wurden sowohl die jährlich anfallenden Kosten für die Therapie, das Monitoring (ambulantes bzw. PSM) als auch die Kosten für die Behandlung von schweren Komplikationen herangezogen.

■ Methoden

Zur Beurteilung von Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Therapie mit OVKA gegenüber ASS bei Patienten mit Vorhofflimmern einerseits sowie der Effizienz einer OVKA-Therapie in Abhängigkeit der angewandten Monitoringmethode andererseits wurde auf die Methodik der Krankheitsmodellierung zurückgegriffen, die mittlerweile zum Standard in der medizinischen Technologiebeurteilung zählt [27–29]. Die Umsetzung der Kosten-Effektivitätsanalyse wurde in Form eines Markov-Modells realisiert [30].

In einem ersten Schritt wurden dazu die medizinisch-wissenschaftlichen Publikationen in den einschlägigen Datenbanken (MEDLINE, PubMed, EMBASE) gescreent. Ziel dieser Literatursuche war, Angaben betreffend Häufigkeit und Art der Komplikationen, die unter der jeweiligen Therapieoption auftraten (Schweregrad, Häufigkeit, Todesfälle; siehe Tabellen 1a und b) und der damit verbundenen Kosten (Medikations-,

Tabellen 1a und b: Ereignisparameter

1a) für VF-Patienten	Wahrscheinlichkeit	Quelle
Jährliche Inzidenz schwerer Blutungen unter ASS	0,012	[8]
Jährliche Inzidenz schwerer Blutungen unter OVKA	0,022	[8]
Jährliche blutungsbedingte Mortalität unter ASS	0,075	[8]
Jährliche blutungsbedingte Mortalität unter OVKA	0,153	[8]
Relatives Risiko ischämischer Schlaganfälle unter OVKA (gegen Placebo)	0,56	[7]
Jährliche Mortalität ischämischer Schlaganfälle unter ASS	0,125	[8]
Relatives Risiko der jährlichen Mortalität ischämischer Schlaganfälle unter OVKA (gegen Placebo)	0,4	[8]
Inzidenz des wiederholten ischämischen Schlaganfalls unter ASS	0,108	[31]
Inzidenz des wiederholten ischämischen Schlaganfalls unter OVKA	0,04	[31]
1b) für Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz	Wahrscheinlichkeit	Quelle
Jährliche Inzidenz schwerer Blutungen unter ambulantem Monitoring	0,026	[20]
Jährliche Inzidenz schwerer Blutungen unter PSM	0,017	[20]
Jährliche Inzidenz schwerer Thromboembolien unter ambulantem Monitoring	0,021	[20]
Jährliche Inzidenz schwerer Thromboembolien unter PSM	0,012	[20]

Monitoring-, Arzt-, Hospitalisations- und Nachfolgekosten; siehe Tabelle 2) zu erhalten. Folgende Schlüsselwörter wurden bei der primären Suche in verschiedenen Kombinationen verwendet: oral anticoagulation, atrial fibrillation, heart valve replacement, bleeding, thromboembolism, stroke, patient self testing, self monitoring, primary and secondary prevention.

Die anhand des Abstrakts identifizierte Literatur wurde in der Volltextversion auf ihre Verwendbarkeit hin geprüft und die benötigten Daten wurden extrahiert.

Entsprechend der für gesundheitsökonomische Analysen geltenden Standards wurden sowohl die Kosten als auch die Lebenserwartung mit dem für Deutschland gültigen Satz von 5 % p. a. diskontiert [27, 41].

Der in den Analysen angewandte Simulationszeitraum betrug 10 Jahre. Zur Prüfung des Therapievergleichs ASS vs. OVKA

wurde von einer Population mit Vorhofflimmern ausgegangen, die zum Zeitpunkt der Simulation durchschnittlich 65 Jahre alt ist. Schlaganfall ist die bei weitem häufigste Komplikation bei Vorhofflimmern. Das individuelle ischämische Schlaganfallrisiko lässt sich mit Hilfe des CHADS₂-Index (Tabelle 3) relativ leicht und differenziert bestimmen [42, 43] und war Grundlage für unsere Patienteneinteilung.

Die Struktur des verwendeten Markov-Modelles für Patienten mit VF ist in Abbildung 1a wiedergegeben. Die Gesundheitszustände im Modell umfassen VF-Patienten ohne weiteres Ereignis, VF-Patienten mit einem ersten und einem wiederholten Schlaganfall, Patienten mit schwerem Blutungsereignis sowie die spezifische (komplikationsbedingte) und unspezifische (altersabhängige) Mortalität. Die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen diesen einzelnen Zuständen wurden aus der Literatur entnommen (Tabelle 1a).

Tabelle 2: Therapie-, Monitoring- und Ereigniskosten

Therapie- und Monitoring-Kostenparameter	Jährliche Kosten (EUR)	Quelle
ASS: Aspirin Protect 100 mg	31	[32]
Coumadin 5 mg	83	[32]
Ambulantes Monitoring pro Jahr, inkl. Ordinations- und Konsultationsgebühren, hausärztliche Gespräche und INR-Bestimmungen	239	[33]
CoaguChek®-Monitor	929	[34]
CoaguChek®-PT-Test 48 Stück	179	[34]
Ereignis-Kostenparameter	Kosten/Ereignis (EUR)	Quelle
Kosten eines schweren ischämischen Schlaganfalles (initiale Hospitalisation)	4.679	[35]
Kosten eines ischämischen Schlaganfalles nach initialer Hospitalisation bis zur Vollendung des 1. Jahres nach Ereignis	5.300	[36]
Jährliche Nachfolgekosten eines ischämischen Schlaganfalles ab dem 2. Jahr nach Ereignis	12.500	[36]
Kosten eines fatalen ischämischen Schlaganfalles	3.573	[35]
Kosten einer schweren Blutung	9.000	[37–40]

Tabelle 3: Ermittlung des mittleren jährlichen Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern und Prophylaxe mit ASS

Risikoscore	Jährliche Inzidenz eines Schlaganfalls (%)	Quelle
0	0,8	[31]
1	2,2	
2	4,5	
3	8,6	
4	10,9	
5	12,3	
6	13,7	

Die Berechnung des Risikoscores erfolgt aufgrund folgender Risikofaktoren und deren Punktwert:

- Vorgeschichte einer zerebralen Ischämie (2 Punkte)
- Bluthochdruck (1 Punkt)
- Diabetes mellitus (1 Punkt)
- Herzinsuffizienz (1 Punkt)
- Alter ≥ 75 Jahre (1 Punkt)

Die Beurteilung der Effizienz der OVKA-Therapie in Abhängigkeit von der Monitoringmethode wurde am Beispiel von Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz durchgeführt. Hierbei wurden einerseits die typischen Ereignisparameter für Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz erfaßt (Tabelle 1b), andererseits die Therapie- und Monitoringkosten sowie die Kosten, die mit den auftretenden Komplikationen assoziiert sind (Tabelle 2), aus der Literatur ermittelt. Mittels Modellberechnung wurden dann für verschiedene Altersgruppen die Mortalität, die Gesamtkosten und die Anzahl gewonnener Lebensjahre berechnet.

Die Struktur des verwendeten Markov-Modells zur Analyse der Monitoringmethode ist in Abbildung 1b dargestellt. Die Gesundheitszustände im Modell beschreiben die möglichen Ereignisse bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz. Dazu zählen der komplikationsfreie weitere Verlauf, das Auftreten einer schweren Thromboembolie oder eines schweren Blutungsereignisses sowie die spezifische (komplika-

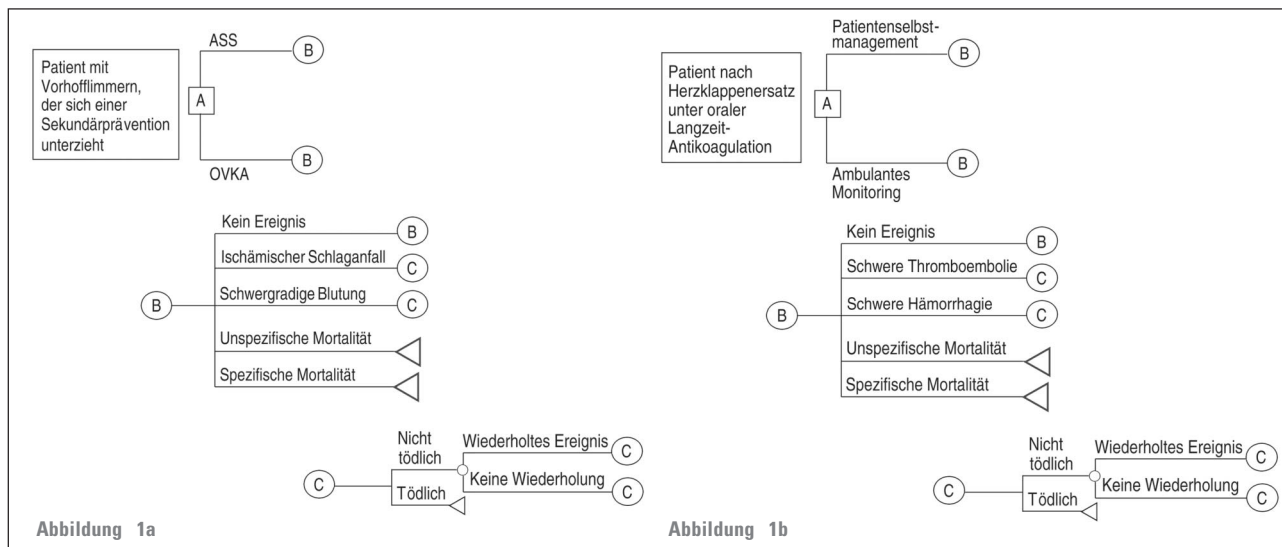


Abbildung 1a und b: Die Basisstruktur des verwendeten Markov-Modells: Das Quadrat (A) entspricht einem Entscheidungsknoten, an welchem zwischen den alternativen Präventionsmedikationen gewählt wird. Kreise (B, C) stellen die Ereignisknoten dar, an welchen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit (ein) Ereignis(se) auftritt bzw. auftreten. Die Dreiecke repräsentieren Terminalknoten.

tionsbedingte) und unspezifische (alters- und geschlechtsabhängige) Mortalität. Nicht berücksichtigt wurden technisch bedingte Klappendefekte, da diese gegenüber den thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationen nicht durch die Monitoringmethode beeinflusst werden.

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Modellannahmen geprüft. Hierzu wurden die eingesetzten Variablen (Ereigniswahrscheinlichkeiten, Kosten) jeweils einzeln in einem vorgegebenen Bereich (meistens in einem Bereich von $\pm 10\%$ ausgehend vom Basiswert) variiert und die Auswirkungen dieser Modifikation auf das Ergebnis geprüft.

Ergebnisse

Unter den getroffenen Annahmen ergibt sich bei Patienten mit Vorhofflimmern für den Simulationszeitraum von 10 Jahren unter der Therapie mit ASS gegenüber der Therapie mit OVKA ausnahmslos für jedes der sieben Schlaganfallrisikoscores eine höhere Mortalität. Die Gesamtkosten sind für die Risikoscores 0, 1 und 2 unter ASS geringer. Ausgedrückt in Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (CLYG) verursacht die OVKA-Therapie bei Patienten im Risikoscore 0 Ausgaben in Höhe von 193.503,- EUR, bei Patienten mit Risikoscore 2 noch 104,- EUR pro gewonnenem Lebensjahr. Dagegen dominiert ab Risikoscore 3 die Prophylaxe mit OVKA die Alternative mit ASS, d. h. gegenüber ASS weist die Langzeit-Antikoagulation mittels OVKA geringere direkte Gesamtkosten und eine höhere Lebenserwartung auf (Tab. 4a).

Die Prüfung aller im Modell verwendeten Ereignisparameter mittels univariater Sensitivitätsanalyse weist die Schlaganfallinzidenz als größten Einflußparameter auf das Ergebnis der Kosteneffektivitätsanalyse aus, gefolgt von der Mortalität infolge eines Schlaganfalls und den Follow-up-Kosten nach einem Schlaganfall. An vierter und fünfter Stelle folgen die Mortalität aufgrund eines hämorrhagischen Ereignisses bzw. die Kosten des ambulanten Monitorings unter OVKA (Abb. 2a).

Bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz und bestehender OVKA-Therapie wurde im weiteren geprüft, ob die Durchführung eines Patientenselbstmonitorings (PSM) der hausärztlichen Kontrolle des INR-Wertes überlegen ist.

Die kumulierte 10-Jahres-Mortalität variierte hier je nach Altersgruppe zwischen 7,7 % und 55,9 %, die Gesamtbehandlungskosten zwischen 5439,- Euro und 9041,- EUR.

Für jede der geprüften Alterskategorien weist PSM gegenüber dem ambulanten Monitoring eine verminderte Mortalität und verringerte Gesamtkosten auf, das heißt, die Durchführung eines PSM ist unabhängig von der betrachteten Altersgruppe grundsätzlich mit weniger direkten Kosten verbunden und geht mit einer höheren Lebenserwartung von 0,053 bis 0,078 Jahren einher (sogenannte „Dominanz“ von PSM gegenüber dem ambulanten Monitoring; Tabelle 4b).

Die Prüfung aller im Modell verwendeten Variablen erfolgte auch hier mittels univariater Sensitivitätsanalyse. Es zeigte sich, daß die Inzidenz thromboembolischer und hämorrhagischer Ereignisse sowie die Follow-up-Kosten nach einem thromboembolischen Ereignis unter PSM das Ergebnis der Kosteneffektivitätsanalyse maßgeblich beeinflussen. Erst an fünfter und sechster Stelle folgen die Kosten pro Teststreifen sowie die jährliche Meßfrequenz unter PSM (Abb. 2b).

Diskussion

Zahlreiche randomisierte Studien haben in den letzten Jahren die Wirksamkeit einer OVKA-Therapie belegt. Der überwiegende Teil dieser Studien wurde bereits vor dem geplanten Ende abgebrochen, da der Vorteil der OVKA-Therapie bereits bei der Interimsanalyse überdeutlich wurde [44–47].

Allerdings sind einige Vorbehalte bezüglich der Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse angebracht. Die Patienten in diesen Studien waren im Schnitt jünger als VF-Patienten in der Allgemeinbevölkerung [48] und die OVKA-Therapie erfolgte

Tabellen 4a und b: Gegenüberstellung der kumulierten Mortalität, der direkten Gesamtkosten, der gewonnenen Lebensjahre und der Kosteneffektivität über 10 Jahre

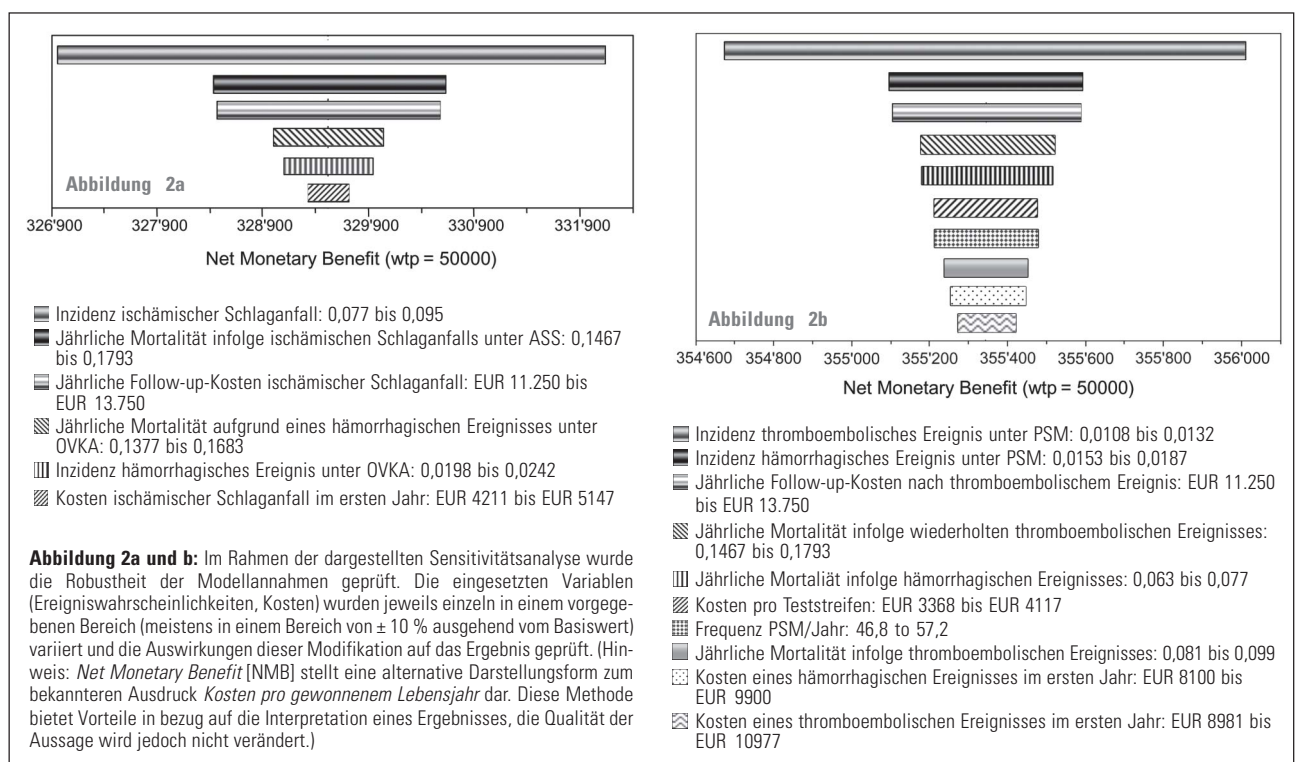
4a) ASS vs. OVKA bei der Indikation Vorhofflimmern

CHADS ₂ -Score	ASS		10-Jahres-Ergebnisse OVKA		Gewonnene Lebensjahre OVKA vs. ASS	CLYG # (EUR/Jahr)
	Mortalität (%)	Gesamtkosten (EUR)	Mortalität (%)	Gesamtkosten (EUR)		
0	26,2	2867	25,4	4567	0,009	193.503
1	31,7	5990	27,0	6938	0,162	5838
2	39,7	10.570	29,4	10.611	0,528	104
3	51,1	17.291	33,3	16.529	0,733	dominiert *
4	56,2	20.387	35,3	19.529	0,890	dominiert *
5	58,9	22.071	36,4	21.251	0,980	dominiert *
6 ^s	57,7	18.974	59,5	18.277	0,840	dominiert *

4b) PSM vs. ambulant Monitoring nach Herzklappenersatz

Alter	Ambulantes Monitoring		10-Jahres-Ergebnisse PSM		Gewonnene Lebensjahre PSM vs. ambulantes Monitoring	CLYG # (EUR/Jahr)
	Mortalität (%)	Gesamtkosten (EUR)	Mortalität (%)	Gesamtkosten (EUR)		
45	10,1	9041	7,7	7256	0,078	dominiert *
55	14,8	8864	12,4	7123	0,076	dominiert *
65	27,4	8441	25,3	6806	0,070	dominiert *
75	52,7	7010	51,2	5715	0,055	dominiert *
85	55,9	6664	54,5	5439	0,053	dominiert *

CLYG = Kosten pro gewonnenem Lebensjahr; * dominiert = OVKA (bzw. PSM) dominiert ASS (bzw. ambulantes Monitoring), d. h. unter der jeweils erstgenannten Therapiealternative treten weniger Kosten und eine höhere Lebenserwartung auf; ^s Ein CHADS₂-Index von 6 ist nur bei mindestens 75jährigen erreichbar; OVKA = Orale Vitamin-K-Antagonisten



bei ausgesuchten Patienten im Rahmen eines festen Studienprotokolls. Darüber hinaus betrug die mittlere Follow-up-Zeit in den Studien lediglich um die 1,5 Jahre und somit könnte die Einschätzung der Effizienz für eine bei den meisten VF-Patienten lebenslang fortzusetzende OVKA-Therapie inadäquat sein. Allerdings weisen die Studienergebnisse

zur OVKA-Therapie (gegen Placebo oder auch ASS) eine große Konsistenz auf.

Wir haben in unserer Arbeit den Ansatz der Markov-Modellierung gewählt. Modelle werden heutzutage in allen volkswirtschaftlichen Entscheidungsprozessen verwendet. In ver-

schiedenen Bereichen, etwa der Umweltforschung und im Militärbereich, gehört die Verwendung von Modellen seit Jahrzehnten zum etablierten Standard. Die Verwendung von Simulationsmodellen zur Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen (und hier insbesondere im Bereich der Pharmakoökonomie) gehört seit Ende der achtziger Jahre zum Standard, insbesondere wenn keine langfristigen empirischen Studienergebnisse vorliegen [49].

Die ökonomische Beurteilung einer Antikoagulation mit OVKA ergab, daß bis zu einem CHADS₂-Score von 2 keine Kosteneinsparung gegenüber ASS gegeben ist. Die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr liegen beim Risikoscore 0 mit mehr als 190.000,- EUR sogar deutlich über dem international akzeptierten Wert von ca. 50.000,- EUR [27, 50]. Ein zunehmendes Schlaganfallrisiko führt jedoch schnell zu einer verbesserten Wirtschaftlichkeit, die soweit geht, daß die Prophylaxe mit OVKA diejenige mit ASS dominiert, d. h. weniger Kosten bei gleichzeitig gesteigerter Lebenserwartung entstehen. Einerseits ist es sicherlich problematisch, aufgrund von Daten aus Kurzzeitbeobachtungen auf einen 10-Jahres-Zeitraum hochzurechnen. Andererseits reflektieren die Modellergebnisse zur 1- und 2-Jahres-Mortalität die Ergebnisse der randomisierten Studien adäquat. Auch die Auswahl eines Risikostratifizierungstools, um das Schlaganfallrisiko innerhalb von Subgruppen von VF-Patienten zu bestimmen, mag einen Einfluß auf die Ergebnisse haben. Von zahlreichen Schemata sind jedoch nur das CHADS₂-Schema und das SPAF-III-Schema in einer prospektiven Studie validiert, wobei das SPAF-III-Schema zusätzlich echokardiographische Daten benötigt, die hier nicht zur Verfügung standen [51, 52].

Die Sensitivitätsanalyse zeigt auf, daß für die Wirtschaftlichkeit der OVKA hauptsächlich die ischämischen Komplikationen von Bedeutung sind und weniger die therapieinduzierten hämorrhagischen Ereignisse oder deren Kosten. Die klinischen Vorteile im Sinne einer reduzierten Mortalität unter OVKA sind hingegen offensichtlich und entsprechen den in mehreren Reviews aufgezeigten Trends [53, 54].

Bei der Beurteilung der ökonomischen Analyse ist zu berücksichtigen, daß hier die Annahme getroffen wurde, daß das Monitoring des Gerinnungsstatus bei Patienten mit OVKA-Therapie ambulant beim Hausarzt erfolgt. Wir haben jedoch in einer weiteren Analyse am Beispiel von Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz gezeigt, daß das Patientenselbstmanagement im Sinne der Selbstbestimmung des INR-Wertes durch den Patienten dem ambulanten Monitoring in jeder Hinsicht (klinisch wie ökonomisch) überlegen ist. Prinzipiell würden wir diesen Effekt auch bei Patienten mit Vorhofflimmern erwarten, was die Indikation zur OVKA-Therapie weiter in den Niedrigrisikobereich verschieben würde.

Insgesamt konnten wir in unserer Arbeit jedoch in jedem Fall aufzeigen, daß sowohl Patienten mit Vorhofflimmern und nur einem weiteren Risikofaktor als auch die Leistungsträger von einer OVKA-Therapie deutlich profitieren werden. Dieser Zusammenhang wird durch die ACCP-Kriterien gestützt, wonach bei der genannten Patientengruppe mit zusätzlich bestehenden Risikofaktoren die Therapie mit OVKA empfohlen wird [55].

Die in der vorliegenden, krankheitsmodellbasierten Analyse festgestellte Wirtschaftlichkeit des PSM gegenüber dem ambulanten Monitoring basiert auf der in der ESCAT-Studie beobachteten Tendenz zur Reduktion hämorrhagischer und thromboembolischer Ereignisse [20, 21, 56].

Diese Beobachtung wird durch Ergebnisse anderer Quellen gestützt: Zum einen wurde in einer prospektiven Studie bei Patienten, deren INR-Wert mehr als 30 % der Beobachtungszeit außerhalb des Zielbereiches lag, eine signifikant höhere Mortalität festgestellt als bei Patienten, die lediglich während ≤ 20 % der Zeit außerhalb des Zielbereiches lagen [43]. Obwohl in dieser Studie keine Unterscheidung zwischen PSM bzw. ambulantem Monitoring vorgenommen wurde, zeichnet sich dennoch ab, daß eine konsequentere Einhaltung des Zielbereiches Auswirkungen auf die Komplikationshäufigkeit nach sich zieht. In einer anderen Untersuchung wird ebenfalls eine (nichtsignifikante) klinisch relevante Verminderung der kumulierten Komplikationen festgestellt [22]. Die Vermeidung solcher Komplikationen hat nicht nur auf die Mortalität bzw. die Lebenserwartung einen maßgeblichen Einfluß, sondern wirkt sich auch kostenseitig überaus positiv aus.

Dies wurde bereits in zwei anderen Arbeiten postuliert. Taborski et al. [57] kamen auf der Grundlage von deutschen Daten zu dem Schluß, daß sich die Therapiekosten unter PSM im Vergleich zum ambulanten Monitoring um 367,33 EUR pro Patientenjahr verringern. Diese Einschätzung ist allerdings nicht modellbasiert, sondern aus bestehenden Literaturdaten errechnet. Darüber hinaus wurden hier nicht isoliert Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz, sondern alle Patienten mit einer Indikation für orale Antikoagulantientherapie zugrundegelegt. Die gleiche Tendenz ergibt sich in einer Studie von Lafata et al. [58], der (wie in unserer Analyse) ein Markov-Modell zugrundeliegt. Allerdings wurden auch hier wiederum alle Indikationen für eine orale Antikoagulantientherapie eingeschlossen, der Simulationszeitraum betrug 5 Jahre und basiert auf US-amerikanischen Kostendaten.

Bei den meisten vorliegenden klinischen Studien zur OVKA-Therapie sind wir mit dem Problem einer begrenzten Beobachtungsdauer (in der Regel < 2 Jahre) konfrontiert. Die Verwendung von Simulationsmodellen ist inzwischen eine anerkannte Standardmethode der Gesundheitsökonomie, insbesondere wenn keine langfristigen Studienergebnisse vorliegen, aber die bisherige Evidenz die Verwendung einer bestimmten Therapie oder Verfahrens nahe legt [49].

Mit der hier vorgestellten Analyse, die einen Zeitraum von zehn Jahren simuliert, konnten wir jedoch aufzeigen, daß PSM dem klassischen, ambulanten Gerinnungsmonitoring bezüglich Mortalität und Kosten überlegen sein kann.

Neben dem eigentlichen PSM und der damit verbundenen höheren Meßfrequenz können weitere Faktoren, wie zum Beispiel eine vertiefte Schulung und ein verbessertes Krankheitsverständnis für die Reduktion der Komplikationshäufigkeit verantwortlich sein.

Da die bisherige, auf langfristigen prospektiven randomisierten klinischen Studien (RCT) basierende Evidenzlage insbe-

sondere für PSM noch Lücken aufweist, darf mit Spannung erwartet werden, ob die Ergebnisse weitergehender Studien, wie THINRS [6], unsere Ergebnisse bestätigen werden.

Bis zum Vorliegen dieser Ergebnisse halten wir jedoch die Durchführung der PSM statt einer ambulanten Kontrolle für dringend empfehlenswert.

Literatur:

- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
- LaMasa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD, Inzitari D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392–8.
- Osterkamp R. Bevölkerungsentwicklung in Deutschland bis 2050. *Chirurg* 2005; 76: 10–8.
- Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286–92.
- Matchar DB, Jacobson AK, Edson RG, Lavori PW, Ansell JE, Ezekowitz MD, Rickles F, Fiore L, Boardman K, Phibbs C, Fihn SD, Vertrees JE, Dolor R. The impact of patient self-testing of prothrombin time for managing anticoagulation: rationale and design of VA Cooperative Study #481 – the Home INR Study (THINRS). *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 163–72.
- Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001927.
- Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441–8.
- Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, Kelley HE, Speckman JL, Migliaccio-Walle K. Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. *CMAJ* 1999; 161: 493–7.
- McCaughan D, Fitzmaurice DA, Murray ET, Fuller CJ, Hobbs RF, Allan TF, Raftery JP. SMART: self-management of anticoagulation, a randomised trial [ISRCTN19313375]. *BMC Fam Pract* 2003; 4: 11.
- Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119 (Suppl 1): 8S–21S.
- Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160: 41–6.
- Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, Radford MJ. Adverse outcomes and predictors of under-use of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000; 31: 822–7.
- Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhart D, Bodnar E, Hall R, Delahaye JP, Horstkotte D, Kremer R. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16: 1320–30.
- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949–84.
- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 672–707.
- Cannegieter SC, Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valves: how to reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications. *J Intern Med* 1999; 245: 369–74.
- Müller E, Bergemann R. Economic analysis of bleeding and thromboembolic sequelae after heart valve replacement (GELIA 7). *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl Q): Q65–Q69.
- Edmunds LH Jr. Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 430–45.
- Kortke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 44–8.
- Koertke H, Minami K, Bairaktaris A, Wagner O, Koerfer R. INR self-management following mechanical heart valve replacement. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9 (Suppl 1): S41–S45.
- Preiss M, Bernet F, Zerkowski H. Additional information from the GELIA database: analysis of benefit from self management of oral anticoagulation (GELIA 6). *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl Q): Q50–Q53.
- Tretjak I, Benvenuto G, Drigo F, Casson M, Barocchi G, Humar F, Pivotti F, Fisicaro M, Giansante C, Scardi S. [Control of anticoagulant therapy with portable prothrombin time device in patients with mechanical heart valve prostheses: two-year follow-up]. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 288–94.
- Caliezi C, Niederer A, Willemin WA. [Patient self-management of oral anti-coagulation]. *Ther Umsch* 2003; 60: 59–62.
- Gohlke-Barwolf C. [Current recommendations for prevention of thromboembolism in patients with heart valve prostheses]. *Z Kardiologie* 2001; 90 (Suppl 6): 112–7.
- Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1523–7.
- Gold MR, Siegel JE, Russel L, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford University Press, New York, 1996.
- Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Woolacott N, Glanville J. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii–xi, 1.
- Drummond M, Brown R, Fendrick AM, Fullerton P, Neumann P, Taylor R, Barbieri M. Use of pharmacoeconomics information – report of the ISPOR Task Force on use of pharmacoeconomic/health economic information in health-care decision making. *Value Health* 2003; 6: 407–16.
- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13: 322–38.
- Gage BF, Van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004; 110: 2287–92.
- Rote Liste (online access). ECV Editis Cantor Verlag, Aulendorf/Württemberg, 2005.
- Köhler A, Hess R. Kölner Kommentar zum EBM. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2002.
- Online Apotheke: Bienen-Apotheke Angela Maier und Michael Grintz OHG. www.apobee.de. Access date November 2005.
- Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW, Diener HC. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. A cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 29–36.
- Laaser U, Breckenkamp J, Niermann U. Cost-effectiveness-analysis of medical interventions in patients with stroke in Germany under special consideration of "stroke units". *Gesundh ökon Qual manag* 1999; 4: 176–83.
- Vollmer RJ, Vollmer PM. Handbuch der Vorsorge- und Rehabilitations-Einrichtungen in der Bundesrepublik Deutschland. AOK-Verlag, Remagen, 1999.
- Ringelstein EB. Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfallspezialstationen („Stroke Units“). Aktualisierung 1997. Nervenarzt 1998; 69: 180–5.
- Krankenhausdiagnosestatistik. Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 1997. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 1999.
- Stationäre Gesundheitsversorgung. Gesundheitsbericht für Deutschland. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 1998; 410–3.
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Pharmacoeconomic Guidelines Around the World: Germany. Country-specific pharmacoeconomic guidelines 2005. 4.10.2005.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
- Desai M. NDA 21-686 Ximelagatran (H376/95). FDA preliminary report. FDA, Rockville, 2004; 1–33.
- The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505–11.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527–39.
- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349–55.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175–9.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
- Weinstein MC, Toy EL, Sandberg EA, Neumann PJ, Evans JS, Kuntz KM, Graham JD, Hammit JK. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health* 2001; 4: 348–61.
- Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15: 369–90.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685–92.
- Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DG, Talbert RL, Marler JR. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003; 138: 831–8.
- Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD000185.
- Aguilar M, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001927.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 429S–456S.
- Koertke H, Minami K, Boethig D, Breyer-mann T, Seifert D, Wagner O, Atmacha N, Krian A, Ennker J, Taborski U, Klovekorn WP, Moosdorf R, Saggau W, Koerfer R. INR self-management permits lower anticoagulation levels after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): I175–I178.
- Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 103–7.
- Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. Anticoagulation clinics and patient self-testing for patients on chronic warfarin therapy: A cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9 (Suppl 1): S13–S19.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung