



Hochschule Neubrandenburg
University of Applied Sciences

Hochschule Neubrandenburg

Fachbereich Gesundheit, Pflege, Management

Studiengang Management im Gesundheitswesen – Krankenhausmanagement

Vergleich Hospitalisationskosten von Embolieprotektionssystemen versus konservativer Therapie bei Vorhofflimmerpatienten

Master-Arbeit

zur

Erlangung des akademischen Grades

Master of Business Administration (MBA)

Vorgelegt von: PD Dr. med. habil. Erdal Şafak

URN 2020-0188-5

Erstbetreuer: Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Joachim Kugler

Zweitbetreuer: Prof. Dr. med. Cemil Özçelik

Tag der Einreichung: 01. November 2020

Inhaltsverzeichnis

1.0	Abbildungsverzeichnis.....	3
2.0	Tabellenverzeichnis.....	4
3.0	Einleitung.....	5
4.0	Methodik.....	12
4.1	Patienten mit Herzohrkluder.....	15
4.2	Implantationstechnik.....	15
4.3	Statistik.....	17
5.0	Ergebnisse.....	18
5.1	Epidemiologie.....	18
5.1.1	Patienten ohne Okkluder (Kontrollgruppe).....	18
5.1.2	Patienten mit Okkluder (Interventionsgruppe).....	18
5.2	Mortalität.....	20
5.2.1	Mortalität in der Kontrollgruppe.....	20
5.2.2.	Mortalität in der Interventionsgruppe.....	21
5.3.	Kosten.....	22
5.3.1	Kosten in der Kontrollgruppe.....	22
5.2.2.	Kosten in der Interventionsgruppe.....	23
6.0	Diskussion.....	28
7.0.	Zusammenfassung.....	42
8.0	Limitationen.....	43
9.0	Literaturverzeichnis.....	44
10	Eidesstattliche Erklärung.....	51

1.0 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.: Blutgerinnsel in im linken Herzhohr. (eigene Aufnahme).....	5
Abb. 2.: Massive Blutung unter Antikoagulantientherapie nach Schrittmacherimplantation (eigene Aufnahme).....	6
Abb. 3.: Die einzelnen Vivantes-Standorte in Berlin. Rot: Klinika, grün: Senioreneinrichtungen, Blau: MVZ, Orange: Ida-Wolff-Krankenhaus.....	13
Abb.4: Links: das Watchman TM -Device; rechts: während der Implantation in-situ. Boston Scientific.....	15
Abb. 5.: Herzokkluder in Position vor Freisetzung (schwarzer Pfeil). Eigene Aufnahme).....	16
Abb.6.: Überlebenskurve; rote Linie: Patienten mit einem Herzohrokkluder; blaue Linie: Patienten ohne Herzohrokkluder.....	20
Abb. 7.: ROC: DRG CCL ist eine unabhängige Determinante für die Mortalität nach Okkluderimplantation mit einem cut-off-Wert von 2.25 CCL (AUC 0.72; $p < 0.0001$).....	21
Abb.8.: Kosten für die Herzohrokkluderguppe: PreLAACTotalcosts: Gesamtkosten pro Person vor Implantation. PostLAACCosts: Gesamtkosten pro Person. Nach Implantation. PreLAACYearlyCosts: Kosten vor Implantation pro Person und Jahr. PostLAACYearlyCosts: Kosten pro Person und Jahr nach Implantation.....	24
Abb. 9.: Mittlere Hospitalisationskosten in den Implantationsjahren.....	24
Abb. 10.: Kosten in Euro bei Überlebenden (Survivors) und Verstorbenen (Non-survivors): blau: Gesamtkosten vor Implantation; rot: Gesamtkosten nach Implantation; grün: jährliche Kosten vor Implantation. Orange: Jahreskosten nach Implantation; $p < 0,0001$	26
Abb. 11.: ROC: Jahreskosten nach Implantation gleichen sich nach 4.6 Jahren denen vor der Implantation an. (AUC: 0.64; $p = 0.02$).....	27

Abb. 12.: Rote Linie: mittlere Gesamtkosten pro Person. Schwarze Linie: Gesamtkosten in der Okkludergruppe pro Person mit den absoluten Euro-Beträgen. Blaue Linie: Extrapolationskurve der Okkluderkosten.....	35
Abb. 13: Überlebenskurve in der Okkludergruppe: rot steht für die Frauen, blau für die Männer.....	41

2.0 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: CHADS-VASc-Score.....	7
Tab. 2: Risikotabelle für Schlaganfall.....	8
Tab. 3: HAS-BLED-Score.....	9
Tab. 4: Epidemiologische Daten bei Herzohrokluderpatienten.....	19
Tab. 5: Geschlechtsspezifische Kostenunterschiede.....	19
Tab. 6: Cox-Regressions- Analyse für die Mortalität nach Okkluderimplantation.....	22
Tab. 7: Studienübersicht.....	32

3.0 Einleitung

Im deutschen Gesundheitssystem sind Hospitalisationskosten die Hauptkostentreiber. Die Krankenhauskosten machen ca. 34% der Gesamtkosten im deutschen Gesundheitssystem aus (5). Bei Vorhofflimmern sind die Hospitalisationskosten mit ca. 44% bezogen auf die Gesamtkosten, die bei einem Vorhofflimmerpatienten anfallen, sehr hoch (16). Weltweit steigen die Prävalenz (aktuell 2-4%) und Inzidenz von Vorhofflimmern an, vermutlich als Folge der steigenden Lebenserwartung v.a. in wohlhabenderen Ländern (19, 20). Mit zunehmendem Alter steigen die Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern an. Folglich steigt auch die Rate der Hospitalisationen wegen Vorhofflimmerns in den letzten Jahren stetig an (16). Hauptgründe für Hospitalisationen sind Schlaganfälle und Blutungskomplikation infolge von Antikoagulantien, die eingenommen werden, um das Schlaganfallrisiko zu senken. Der Mechanismus für den Schlaganfall ist die Embolisation eines Blutgerinnsels, das zu über 90% im linken Herzhohr entsteht (21) (s. Abb. 1).

Abb.1:

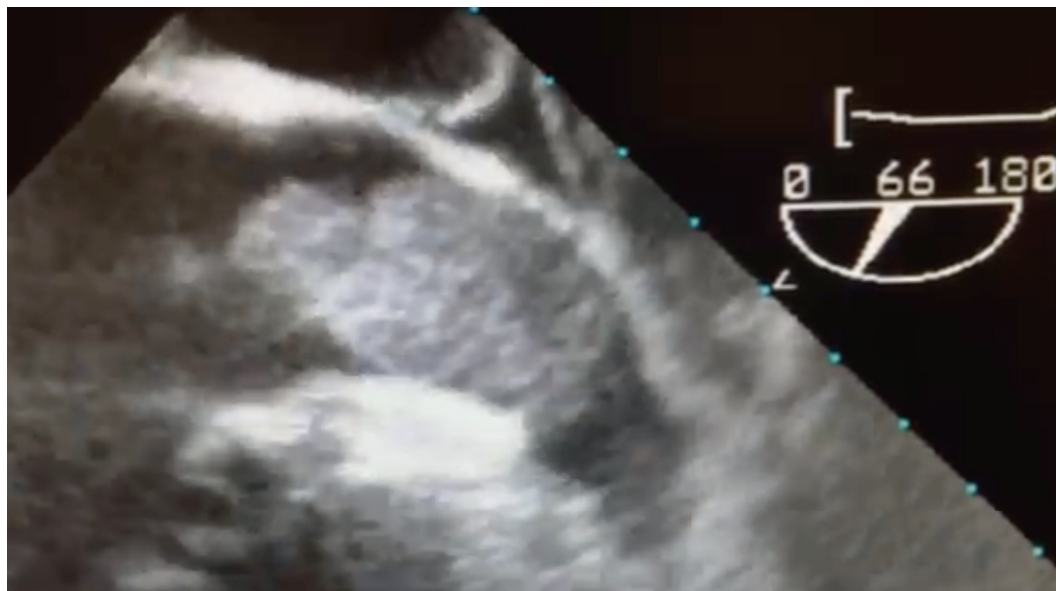


Abb. 1.: Echokardiographischer Nachweis eines Blutgerinnsels im linken Herzhohr. Eigene Aufnahme.

Um die Bildung des Blutgerinnsels zu verhindern, werden Antikoagulantien eingenommen, die die Schlaganfallrate sehr effektiv vermindern können. Diesen Effekt erkauft man sich mit einer höheren Blutungsrate (Abb 2).

Abb. 2:



Abb. 2.: Massive Blutung unter Antikoagulantientherapie nach Schrittmacherimplantation (eigene Aufnahme).

Nicht jeder Vorhofflimmerpatient muss mit einer Antikoagulation behandelt werden. Die Indikation für die Behandlung wird anhand des CHADS-VASc-Scores gestellt, der in den Leitlinien für Vorhofflimmern der Europäischen Gesellschaft Kardiologie ausführlich erklärt wird (22) (s. Tab. 1).

Tab. 1

CHA₂DS₂-VASc	
Congestive HF or LVEF ≤40%	1
Hypertension	1
Age ≥75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke, transient ischaemic attack, or thrombo-embolism	2
Vascular disease (previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1
Age 65–74 years	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9
CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 0: recommend no antithrombotic therapy.	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 1: recommend antithrombotic therapy with oral anticoagulation or antiplatelet therapy, but preferably oral anticoagulation.	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 2: recommend oral anticoagulation.	

Tab.1: CHA2DS2-VASc steht für: **C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥75 years, **D**iabetes Mellitus, **S**troke, **V**ascular disease, **A**ge 65–74 years, **S**ex (Geschlecht). Aus den ESC Guidelines 2010 (32).

CHA2DS2-VASc steht für: **C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥75 years, **D**iabetes Mellitus, **S**troke, **V**ascular disease, **A**ge 65–74 years, **S**ex (Geschlecht). Jeder Faktor wird mit einem bzw. zwei Punkten versehen. In der Regel wird eine Antikoagulation ab zwei (bei Männern) bzw. drei Punkten (bei Frauen) empfohlen, da dann das Schlaganfallrisiko relevant erhöht ist und mit jedem Punkt stark ansteigt (s. Abb. 2).

Tab. 2

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Adjustiertes Schlaganfallrisiko pro Jahr
0	0
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Tab. 2: CHADS-VASc-Punkte und entsprechendes Schlaganfallrisiko. Aus DGK Pocketleitlinien Vorhofflimmern (33).

Vor Beginn einer Antikoagulation muss das individuelle Blutungsrisiko eingeschätzt werden. Dies geschieht mit dem HAS-BLED-Score (22).

HAS-BLED steht für: **H**ypertension, **A**bnormal kidney and liver function, **S**troke, **B**leeding, **L**abile international normalized ratio, **E**lderly ≥65 years, **D**rugs (wie z.B. Aspirin und Alkohol). Bei diesem Score bekommt jeder Faktor einen Punkt. Eine Summe>3 gilt als ein Indikator für ein hohes Blutungsrisiko. Bei beiden Scores wird deutlich, dass wichtige Komorbiditäten bzw. Faktoren in die Beurteilung einfließen, die für die kardio-vaskuläre Prognose von entscheidender Bedeutung sind.

Tab. 3

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Tab. 3: HAS-BLED-Score; ab 3 ist das Blutungsrisiko deutlich erhöht und korreliert mit der Punktzahl. Aus den ESC Guidelines 2010 (32).

Wenn bei einem Patienten ein hohes Risiko für einen Schlaganfall und für eine Blutung gleichermaßen besteht, stehen wir vor einem Dilemma. Es muss das Schlaganfallrisiko gesenkt werden ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen.

Dieses Dilemma konnte tatsächlich mit einem mechanischen Embolieprotektionssystem gelöst werden (Abb.4, 5). Es handelt sich um ein „Stöpsel“, einem Okkluder, der mechanisch die Emboliequelle, nämlich das linke Herzohr verschliesst und damit die potentielle Emboliequelle ausschaltet. Dass dieses Okklusionsprinzip effektiv ist, konnte in zwei großen kontrollierten randomisierten Studien, der PROTECT-AF- und der PREVAIL-Studie gezeigt werden (1) (2). Im Okkluderarm war die Schlaganfallrate gegenüber der medikamentös-konservativ behandelten Gruppe nicht erhöht, und die Blutungsrate war geringer. Darüberhinaus zeigte sich eine geringere Mortalität im Okkluderarm.

Diese Effekte, Senkung der Schlaganfallrate ohne die Blutungsrate zu erhöhen, konnten mittels einer Meta-Analyse aus beiden Studien (PROTECT-AF, PREVAIL) auch nach fünf Jahren nachgewiesen werden (3). In dieser Metanalyse wurden in dem konservativ-medikamentösen Arm 382 Patienten eingeschlossen. Insgesamt bekamen 732 Patienten einen speziellen Okkluder namens Watchman (Abb. 1). Die Patienten waren ca. 74 Jahre alt und hatten einen CHADS-VASc-Score von 2,4. Damit haben sie ein eher niedrigeres Schlaganfallrisiko gehabt (2,2-3,2% nach o.g. Tabelle). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass besonders die Patienten mit höherem Blutungsrisiko (HAS-BLED >2) vom Herzohrokkluder profitiert haben.

Angesichts dieses Effektivitätsnachweises ist es erstaunlich, dass der Herzokkluder nicht als Alternative zur Antikoagulation bei Vorhofflimmerpatienten empfohlen wird. In den Europäischen Leitlinien für Vorhofflimmern soll ein Okkluder nur bei absoluter Kontraindikation gegen eine Antikoagulation durchgeführt werden. Es wird mit **IIb** nur ein niedriger Empfehlungsgrad ausgesprochen (22).

Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass in Deutschland die Krankenkassen über den Medizinischen Dienst der Krankenkassen versuchen, die Implantation von Herzohrokkludern einzuschränken.

Eines der Argumente lautet, dass das zu implantierende Device zu teuer sei und damit nicht kosten-effizient. Mit dem Verweis auf den Empfehlungsgrad in den Leitlinien wird behauptet, dass die Effektivität umstritten sei. Tatsächlich gibt es bezüglich dieser Methode bisher nur diese beiden Studien, die randomisiert und kontrolliert sind.

Bezüglich der Effektivität wären sicher weitere Studien hilfreich. Der Kostenfrage kann man entgegen, dass mit der Implantation des Embolieprotektionssystems zwar ein einmaliger Zusatzkosten entsteht, der bedingt ist durch die Prozedur und die erneute Hospitalisation. Nach Implantation des Herzohrokkluders kann jedoch die Antikoagulation abgesetzt werden. Daher kann vermutet werden, dass

Blutungskomplikationen und damit einhergehende Hospitalisationskosten sinken.

Eine neue medizinische Methode sollte heutzutage im Zeitalter der Kommerzialisierung der Medizin idealerweise nicht nur wirksam sein, sondern auch kostengünstiger sein.

Die Effektivität und die Effizienz einer Methode müssen sich um wissenschaftlichen Ansprüchen zu genügen, in großen randomisierten Studien zeigen. Da es solche randomisierte kontrollierte Kosten-Effizienzstudien noch nicht gibt, behilft man sich mit Modellrechnungen, die auf randomisierte Studien zurückgehen (4, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 29).

Alleine fünf der zitierten neun Studien (4, 6, 10, 11, 29) stammen von den Autoren Reddy und Amorosi, wobei sie vier Studien (4, 10, 11, 29) gemeinsam publiziert haben. Vielen Studien zum Thema Kostenffizienz des Herzohrokluders ist gemein, dass die Patientendaten zur Abschätzung des „Okkluderarms“ aus der PROTECT-AF-Studie, der PREVAIL-Studie oder aus gepoolten Daten beider Studien stammen. Lediglich das DRG-System und die Patienten für den konservativen Arm variieren (4, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 15).

Diese zugrundeliegenden Entgeltsysteme sind bis auf zwei Ausnahmen alle aus dem angelsächsischen Raum und können nur bedingt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen werden (6) (s. Tab. 5).

In der Summe werden die meisten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien abgeleitet.

Die Realität kann durch randomisierte und kontrollierte Studien oft nicht abgebildet werden. Reale Patienten haben mehr Komorbiditäten und sind damit kränker als in kontrollierten Studien (23).

Da die praktische klinische Vorgehensweise, abgeleitet aus den Europäischen Leitlinien, ohnehin nicht der Vorgehensweise in der PROTECT-AF- und PREVAIL-Studie entspricht, brauchen wir „Real-Life“-

Daten zur Evaluation der Kosteneffizienz des Herzohrkluders in Deutschland.

Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, reale Daten zu liefern, die eine Abschätzung der Kosteneffizienz des Herzohrkluders im Deutschen Gesundheitssystem ermöglichen. Diese Daten können ggfs. in der Argumentation mit dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen hilfreich sein.

Aus den o.g. Studien geht hervor, dass diesbezüglich ein absoluter Mangel an brauchbaren Studien besteht.

In der vorliegenden Arbeit werden reale Kosten aus dem Deutschen Gesundheitssystem verwendet.

Dazu werden aus dem Krankenhausinformationssystem und einem Krankenhausabrechnungssystem ökonomische Daten von Vorhofflimmerpatienten mit und ohne Herzohrkluder erhoben und analysiert.

Es wird in dieser Arbeit untersucht, ob die Hospitalisationskosten nach Herzohrkluderimplantation sinken und ob es zu einer Amortisation der Prozedurkosten kommt.

4.0 Methodik

Es wurden Vorhofflimmerpatienten aus den Vivantes Kliniken Berlin in den Jahren 2012-2016 in die Analyse einbezogen. Die Vivantes Kliniken Berlin sind der größte kommunale Krankenhaus-Verbund Deutschlands und jeder dritte Klinikpatient in Berlin wird von Vivantes behandelt (Abb. 3). Die einzelnen Vivantes-Krankenhäuser sind über die gesamte Stadt verteilt und bilden sogenannte Kiezkrankenhäuser. Charakteristisch für ein Kiezkrankenhaus ist die hohe Patiententreue. Damit ist gewährleistet, dass Patienten in der Regel bei wiederholter Hospitalisation ihr Kiezkrankenhaus aufsuchen.

Mit Hilfe des DRG-Codes für Vorhofflimmern (I48) und dem OPS-Code für die Implantation von Herzohrkludern (F95A) wurden die Patienten im Krankenhausinformationssystem identifiziert, die näher untersucht werden. Aus dem Krankenhausinformationssystem wurden die epidemiologischen Daten dieser Patienten erhoben.

Abb. 3:

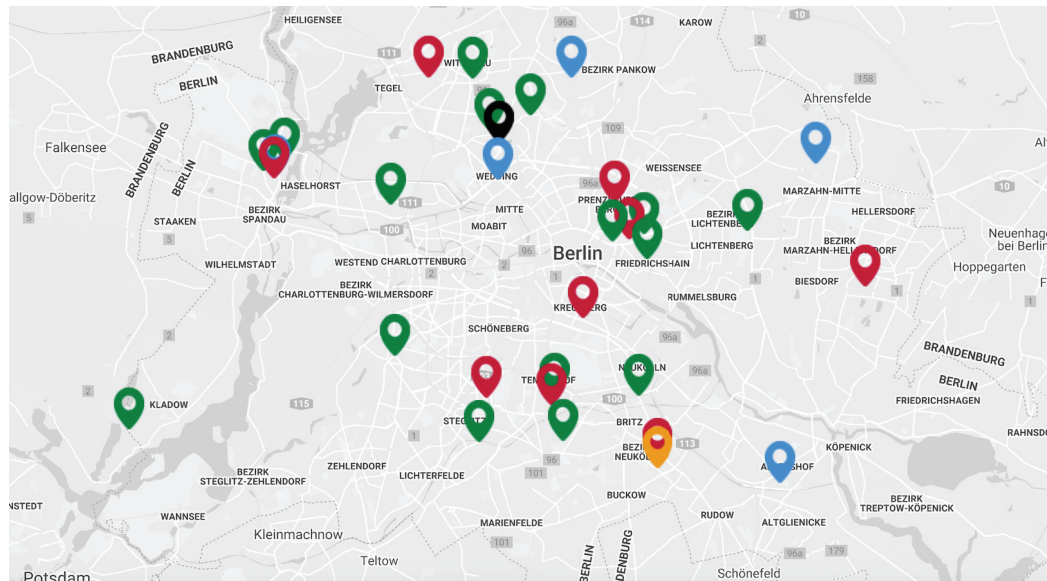


Abb. 1.: Die einzelnen Vivantes-Standorte in Berlin. Rot: Klinika, grün: Senioreneinrichtungen, Blau: MVZ, Orange: Ida-Wolff-Krankenhaus. Quelle: <https://www.vivantes-karriere.de>

In Zusammenarbeit mit dem Controlling der Vivantes Kliniken wurden die Rechnungen aller Krankenhausaufenthalte pro Patient kumulativ erfasst. Bei den Patienten mit einem Herzohrkluder konnten die Rechnungen vor der Implantation, zum Zeitpunkt der Implantation und nach der Device-Implantation erhoben werden. Es wurden kumulativ die Rechnungen ausgewertet, die der entsprechenden Krankenkasse übermittelt wurden.

Da aufgrund der hohen Zahl an Patienten (n=8478) eine Erhebung der Komorbiditäten sehr aufwendig ist, wurde als Ersatzparameter der CCL-Wert erhoben (24). Der CCL-Wert steht für „complication or comorbidity

level“ und steht für den Grad der Komorbiditäten und damit dem Schweregrad von Nebendiagnosen.

Die Skala geht von Null bis vier (CCL 0= keine Komplikation oder Komorbidität; CCL 1= geringe Komplikation oder Komorbidität; CCL 2= mäßig schwere Komplikation oder Komorbidität; CCL3= schwere Komplikation oder Komorbidität; CCL 4= äußerst schwere Komplikation oder Komorbidität).

Aufgrund des CCL-Wertes kann ein Patient mit einem hohen Wert gegenüber jemandem mit einem niedrigerem Wert bei gleicher Hauptdiagnose als ein schwerer Fall eingestuft werden und damit können bei höherem CCL-Wert gegenüber der Krankenkasse höhere Rechnungen geltend gemacht werden. Wie der CCL-Wert letztendlich in die Berechnung des Erlöses einfließt, ist ohne spezielle mathematische Kenntnisse schwer nachvollziehbar. Verwendet wird ein von Xichuan Zhang entwickelter Algorithmus, der am Ende einen patientenbezogenen CCL-Wert liefert (PCCL) (25).

Aus den o.g. Patienten wurde mit den zugehörigen Rechnungen ein Register erstellt. In diesem Register haben wir eine Kohorte von langjährigen wiederkehrenden Vorhofflimmerpatienten identifiziert. Ein Teil der Vorhofflimmerpatienten hat einen Herzohrrokluder bekommen. Da es sich um langjährige Patienten aus dem zugehörigen Berliner Kiez handelt, haben wir zu jedem Patienten eine langjährige postprozedurale Nachbeobachtungszeit.

Damit haben wir eine Beobachtungszeit über mehrere Jahre und können die Vorhofflimmerpatienten ohne Herzohrrokluder quasi als Kontrollgruppe der Patienten mit Herzohrrokluder (Interventionsgruppe) betrachten. Ferner kann jeder Patient, der einen Herzohrrokluder bekommt, seine eigene Kontrolle bilden.

In der Gruppe mit Herzohrrokluder konnten der HAS-BLED-Score und der CHADS-VASc-Score erhoben werden. Für die gesamte

Untersuchungsgruppe konnten diese Scores wegen der Größe der Population aus Kapazitätsgründen nicht erhoben werden.

4.1 Der Herzohrrokluder

Die Implantationen erfolgten an sechs Vivantes-Zentren in den Jahren 2012-2016. Es wurden ausnahmslos Watchman-Devices implantiert, da hier die Datenlage bezüglich der Effektivität am besten ist. Das Watchman-Device ist ein Polyethylen-Schirmchen, das durch ein Nitinol-Netz aufgespannt wird und Fixierungsanker zur Befestigung im Herzohr besitzt (s. Abb. 4).

Abb.4.:

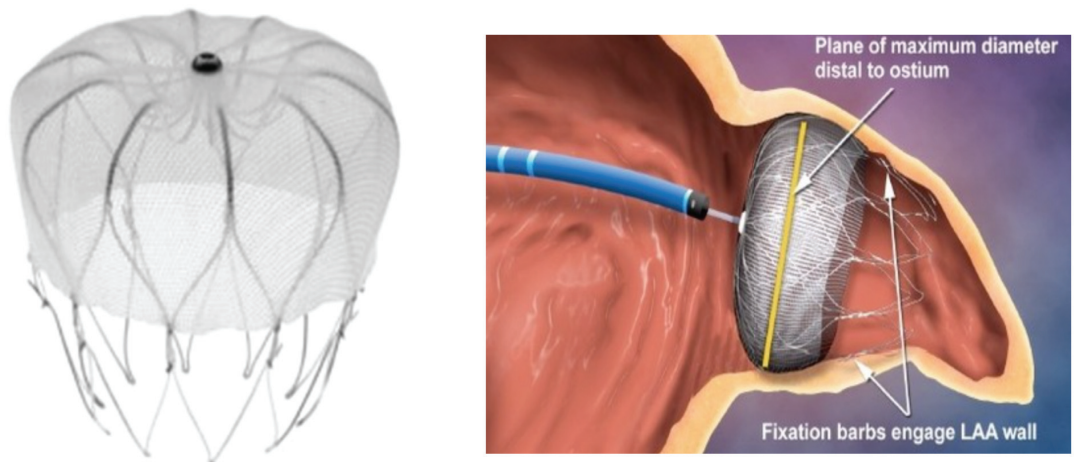


Abb.4 Links: das Watchman™-Device; rechts: während der Implantation in-situ. Boston Scientific.

4.2 Implantationstechnik in den Vivantes Kliniken

Die Effektivität des Watchman-Devices wurde in der PROTECT AF-Studie demonstriert (1). Zur Planung der Implantation wurden die Patienten vor der

Implantation mittels einer transösophagealen Echokardiographie untersucht. Darin wurde einerseits ein Blutgerinnsel im linken Herzohr ausgeschlossen (Abb. 1). Ein Blutgerinnsel im linken Herzohr wäre eine Kontraindikation für die Implantation des Devices. Andererseits wurden die anatomische Beschaffenheit und Größe des linken Herzohrs beurteilt. Damit konnten wichtige Informationen bezüglich der Größe des zu implantierenden Devices gewonnen werden. Hiernach wurde unter örtlicher Betäubung und unter intravenöser Sedation die Vena femoralis rechts punktiert. Darüber wurde in Seldinger-Technik eine Schleuse in den rechten Vorhof vorgebracht und mittels einer speziellen Nadel unter transösophagealer Echo-Begleitung das Vorhofseptum punktiert (Abb. 5). Nach Vorführen der transseptalen Schleuse in den linken Vorhof wurde das Device im linken Herzohr platziert. Unter Kontrastmittelgabe wurde die Lage des Devices im linken Herzohr überprüft und bei optimaler Lage das Device freigegeben und damit endgültig implantiert.

Abb. 5.

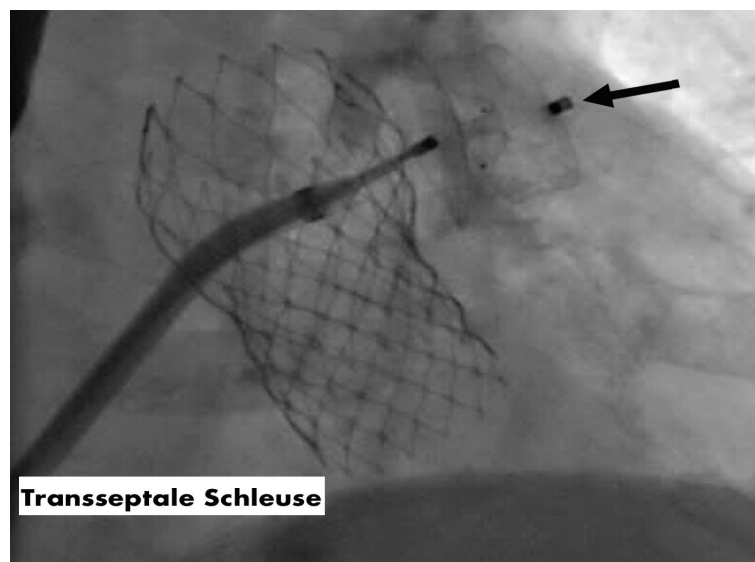


Abb. 5.: Herzokkluder in Position vor Freisetzung (schwarzer Pfeil). Eigene Aufnahme).

Im Anschluss wurde die Schleuse komplett entfernt und die Punktionsstelle mittels Z-Naht verschlossen. Postprozedural wurde das Antikoagulanz abgesetzt. Die Patienten bekamen über 45 Tage eine doppelte Plättchenhemmung. Hiernach wurde ein Plättchenhemmer abgesetzt und der zweite in der Regel lebenslang weitergegeben.

Nach sechs Wochen wurde zur Qualitätskontrolle im implantierenden Zentrum eine ambulante transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Dabei wurde die Lage des Devices überprüft. Darüber hinaus wurde nach Blutgerinnseln auf dem Device gefahndet.

4.3 Statistik

Es wurde im ersten Schritt eine deskriptive Statistik durchgeführt, in der die epidemiologischen Daten zusammengefasst wurden. Es wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen errechnet und wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Median berechnet.

Im zweiten Schritt wurden die eingereichten Rechnungen pro Patient kumulativ ausgewertet. Bei den Patienten mit dem Herzohrkluder wurden die Rechnungen vor der Implantation und nach der Implantation ausgewertet. Die Kosten-Rechnung während des stationären Aufenthaltes zur Implantation wurde gesondert ermittelt. In einem zweiten Schritt wurde die Implantationsrechnung der postprozeduralen Rechnung hinzugefügt. Daraus ließen sich Beträge pro Jahr und pro Patient ausrechnen. Hiernach wurden die Beträge vor und nach der Intervention verglichen. Die Vergleiche zwischen prä- und postprozedural wurden mittels paired t-Test durchgeführt.

Mittels multivariater Analyse wurde nach Prädiktoren für Unterschiede vor und nach Herzohrkluderimplantation gefahndet. Alle Ergebnisse wurden auf Normalverteilung geprüft.

Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden erstellt. In der multivariaten Analyse wurden Prädiktoren für die Kosten nach Okkluderimplantation identifiziert. In der Cox-Regressionsanalyse wurden Prädiktoren für die Mortalität identifiziert. Zur Berechnung dieser Parameter wurde das Statistikprogramm SPSS verwendet.

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Neubrandenburg genehmigt (HSNB/KHM/146/19).

5.0 Ergebnisse

5.1 Epidemiologie

5.1.1 Patienten ohne Herzohrokluder

Es wurden 7801 Vorhofflimmerpatienten ohne Okkluder erfasst (52% männlich). Sie waren im Mittel 75,3 Jahre alt ($\pm 10,7$ Jahre). Sie hatten eine mittlere Beobachtungszeit von 5,1 Jahren ($\pm 2,1$ Jahre).

Die Patientinnen sind im Mittel mit 78 Jahre (± 10 Jahre) älter als die Patienten, die im Mittel 73 Jahre (± 11 Jahre) alt sind.

Der Komorbiditätsindex betrug mit einem mittleren CCL-Wert 2,3 ($\pm 1,5$). Es besteht kein Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten.

5.1.2 Patienten mit Herzohrokluder (s. Tabelle 4)

Es wurden 677 Patienten zwischen 2012 und 2016 Patienten mit einem Herzohrokluder versorgt und damit in das Register eingeschlossen (58% männlich).

Die Patienten haben bei Implantation ein mittleres Alter von 75,9 Jahren ($\pm 7,8$ Jahren; Median 76 Jahre). Die Frauen sind im Mittel mit 78 Jahren älter als die Männer mit ca. 74,5 Jahren (s. Tabelle 5).

Tab. 4:

Alter in Jahren (\pmSD)	75.9 \pm 7.8
Geschlecht F/M	284/393
CHA2DS2-VASc Score (\pmSD)	4.3 \pm 1.6
HAS-BLED Score (\pmSD)	3.5 \pm 1.1
DRG CCL (\pmSD)	2.1 (\pm 1.0)

Tab. 4: Epidemiologische Daten bei Herzohrkluderpatienten. Erklärung im Text.

Tab. 5 :

Geschlecht	Weiblich	Männlich	p
Mittleres Alter in Jahren (\pm SD)	77,8 \pm 6,6	74,5 \pm 8,3	<0.0001
Präprozedurale Kosten pro Person und Jahr in Euro (\pm SD)	8399,5 \pm 19286	12209,7 \pm 26264	0.04
Postprozedurale Kosten pro Person und Jahr in Euro (\pm SD)	5762 \pm 11594	10210 \pm 28290	0.013

Tab. 5.: Geschlechtsspezifische Kostenunterschiede in der Okkludergruppe.

Bezogen auf die Implantationsjahre unterscheidet sich das mittlere Alter in der Gruppe der Implantierten nicht (2012: 76Jahre; 2013: 76,1 Jahre; 2014: 76 Jahre; 2015: 75,4Jahre; 2016: 76,3Jahre; p= 0.95)

Im Mittel wurden die Patienten ca. 4,5Jahre (\pm 1,8Jahre) nach Herzohrkluderimplantation nachbeobachtet. Von der ersten Hospitalisation bis zur Implantation vergingen etwa 5,5 Jahre.

Der Komorbiditätsindex CCL betrug im Mittel 2.1 (\pm 1,0) und ist damit (signifikant) niedriger als in der Gruppe ohne Herzohrkluder.

Der mittlere HAS-BLED-Score betrug 3.5 (\pm 1.1), der mittlere CHADS-VASc Score 4.3 (\pm 1.6). Damit haben die Patienten ein hohes Blutungsrisiko und ein relativ hohes Schlaganfallrisiko gleichermaßen. Das Schlaganfallrisiko beträgt nach Literatur >4%% in einem Jahr (Tab. 2). Bei einem CHADS-

VASc von 4 würde jeder 25. Patient innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall erleiden (7).

Es wurden im Jahre 2012 insgesamt bei 49 Patienten ein Herzohrkluder implantiert. Im Jahre 2013 betrug diese Zahl 78, im Jahre 2014 betrug sie 211, im Jahre 2015 betrug sie 210. Im Jahre 2016 war die Implantationszahl mit 129 deutlich geringer als in den vorherigen Jahren.

5.2 Mortalität

5.2.1. Mortalität ohne Herzohrkluder

In der Vorhofflimmergruppe ohne Okkluder sind während der Beobachtungszeit 864 Patienten verstorben. Das entspricht 12.9% (s. Abb. 6). Es fällt auf, dass in den ersten Monaten die meisten Patienten sterben. Danach bleibt die Überlebenskurve relativ stabil.

Abb.6:

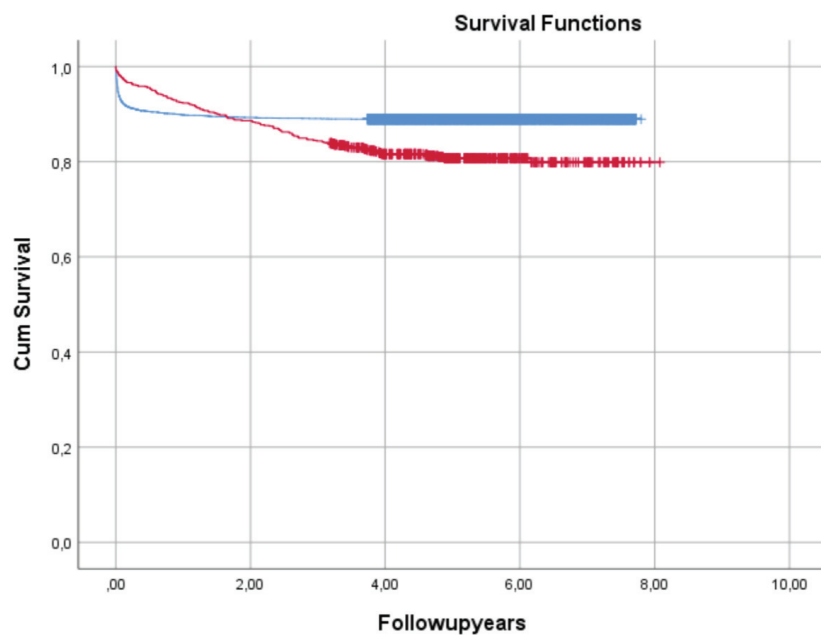


Abb.6.: Überlebenskurve; rote Linie: Patienten mit einem Herzohrkluder; blaue Linie: Patienten ohne Herzohrkluder.

5.2.2. Mortalität mit Herzohrkluder

Es sind im postprozeduralen Beobachtungszeitraum 128 Patienten verstorben. Das entspricht 18.9% (s. Abb. 6).

Die häufigsten sechs Todesursachen waren Sepsis mit 24%, Pneumonie mit 10,1%, terminale Herzinsuffizienz mit 9,4%, COPD mit 8,5%, kardiogener Schock mit 7,8% und terminale Niereninsuffizienz mit 3,9%.

Die periprozedurale Mortalität betrug 1,3% (neun Patienten). Diese neun Patienten verstarben an den Folgen des Eingriffs (zwei an Blutungen, zwei an den Folgen einer Luftembolie, drei an Perikardtamponade und drei an kardiogenem Schock). In einem Cox-Regressionsmodell (Tab. 6, Abb. 7) zeigte sich der CCL-Wert als einziger unabhängiger Prädiktor für die Mortalität in der Nachbeobachtungszeit.

Abb. 7

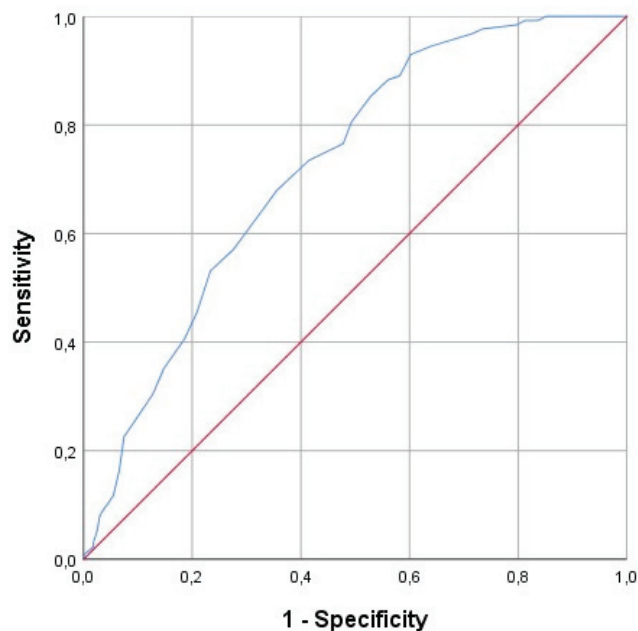


Abb. 7.: ROC: DRG CCL ist eine unabhängige Determinante für die Mortalität nach Okkluderimplantation mit einem cut-off-Wert von 2.25 CCL (AUC 0.72; $p < 0.0001$)

Tab. 6:

	p-value	OR	95,0% CI	
			Lower	Upper
Gender	0.2	1.3	0.7	2.2
Age	0.7	1.08	0.9	1.03
CHA2DS2-VASc	0.08	1.1	0.9	1.3
HASBLED	0.4	1.08	0.8	1.3
DRG CCL	<0.0001	2.2	1.6	2.8

Tab. 6: Cox-Regressionsanalyse für die Mortalität nach Okkluderimplantation.

5.3 Kosten

5.3.1 Kosten bei Patienten ohne Herzohrkluder

In dieser Gruppe zeigen sich mittlere Kosten von ca. 9944 Euro/Person (± 17457 Euro/Person). Der Median beträgt 4619 Euro/Person.

Die mittleren Kosten pro Person und pro Jahr betragen 44229 Euro (Median 895Euro).

Diese scheinbare Erhöhung der Kosten/Jahr ergibt sich rechnerisch, da ein beträchtlicher Anteil von Patienten einmalig und nur für einige wenige Tage hospitalisiert war. Möglicherweise handelt es sich um Patienten, die lediglich eine Kardioversion bekommen haben und danach keine weitere Hospitalisation erfahren haben oder bei Aufnahme im Krankenhaus verstorben sind und Vorhofflimmern nur eine Nebendiagnose war (s. Abbildung 2 blaue Linie). Daher haben wir in dieser Gruppe die Patienten, die weniger als vier Wochen hospitalisiert waren ausgeschlossen. Damit bleiben 7239 Patienten zur Auswertung übrig.

Nach dieser „Korrektur“ ergibt sich eine Beobachtungszeit von 5,5Jahre ($\pm 1,6$ Jahre) versus 5,1 Jahren ($\pm 2,1$ Jahre). Es ergeben sich pro Person und Jahr mittlere Kosten von 7747Euro (± 55658 Euro) versus 44229 Euro. Die

mittleren Kosten pro Person betragen 9783 Euro (± 17646 Euro) versus 9944 Euro/Person (± 17457 Euro/Person).

Die Hospitalisationskosten pro Person unterscheiden sich zwischen Patientinnen und Patienten. Die Hospitalisationskosten der weiblichen Population beträgt 8889 Euro ± 15599 Euro, der männlichen Population 10920 Euro (± 18994 Euro).

Es gibt eine klare Korrelation zwischen dem Komorbiditätsindex CCL und den Hospitalisationskosten. Je höher der Komorbiditätsindex desto höher betragen die Hospitalisationskosten.

5.3.2 Kosten bei Patienten mit Herzohrkluder

Die mittleren Kosten pro Person betragen im Mittel vor der Implantation 25905 Euro (± 27780 Euro) und pro Person und pro Jahr im Mittel 10810 Euro (± 23660 Euro) (Abb. 8).

Die mittleren Kosten pro Person nach Implantation betragen 19054 Euro (± 27650 Euro) und pro Person und pro Jahr im Mittel 8278 Euro (± 22944 Euro). Die Kosten pro Person und pro Jahr einschließlich Herzohrkluder betragen 10981 Euro (Abb. 8).

Die Kosten für die Implantation betragen pro Patient 10809 Euro im Jahr 2012, 10737 Euro im Jahre 2013, 11282 Euro im Jahre 2014, 10593 Euro im Jahre 2015 und 11269 Euro im Jahre 2016 ($p=0.97$) und blieben damit konstant (Abb. 9).

Die Kosten korrelieren zum Komorbiditätsindex CCL. Allerdings ergab sich in der multivariaten Analyse, dass der CHADS-VASc-Score ($p=0.02$; 95% CI: 0.006-0.08) und der HAS-BLED-Score ($p=0.004$; 95% CI: 0.02-0.14) die einzigen unabhängigen Prädiktoren für die Hospitalisationskosten nach

Abb 8.:

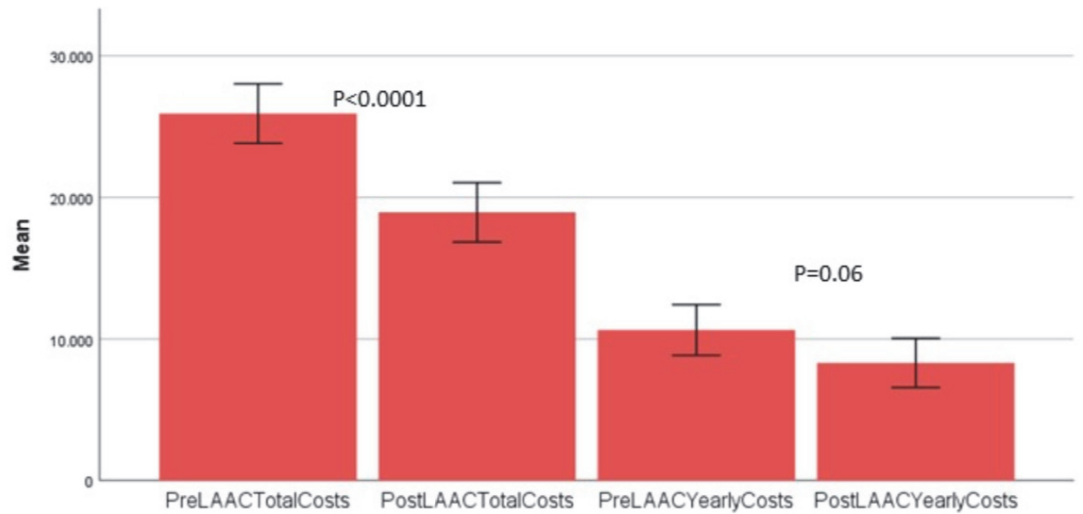


Abb.8.: Kosten für die Herzchirurgiegruppe: PreLAACTotalcosts: Gesamtkosten pro Person vor Implantation. PostLAACCosts: Gesamtkosten pro Person nach Implantation. PreLAACYearCosts: Kosten vor Implantation pro Person und Jahr. PostLAACYearCosts: Kosten pro Person und Jahr nach Implantation.

Abb.9:

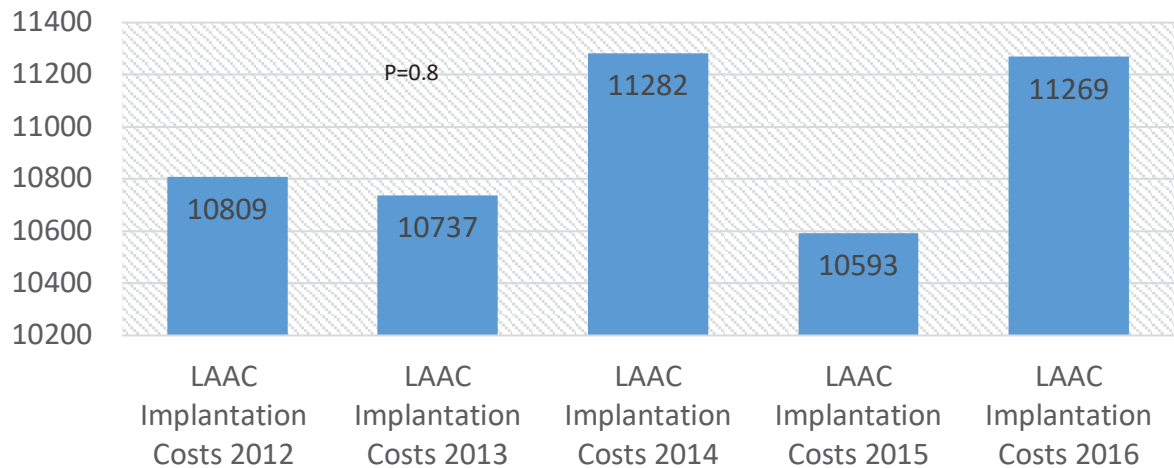


Abb. 9.: Mittlere Hospitalisationskosten in den Implantationsjahren.

Implantation des Herzokkluders sind. Damit sind die beiden Scores die stärkeren Determinanten, was die Hospitalisationskosten bei Okkluderpatienten angeht.

Wie aus der allgemeinen Literatur zu vermuten sind die Kosten geschlechtsspezifisch (Tab. 5). Allgemein haben Frauen, die einen Okkluder bekommen, vor und nach Implantation geringere Hospitalisationskosten, die in beiden Gruppen nach Implantation sinken. Für Frauen gilt, dass sie vor der Implantation Hospitalisationskosten von ca. 8440 Euro verursachen, die nach der Implantation auf 5760 Euro sinken. Bei Männern betragen die entsprechenden Kosten 12200 Euro vor der Implantation und 10200 Euro nach der Implantation.

Bei 423 (62.4%) Patienten betrugen die jährlichen Hospitalisationskosten nach Herzokkluderimplantation genauso viel oder weniger als vor der Implantation. Die Patienten, die in der Nachbeobachtungszeit nicht starben, hatten weniger Kosten vor allem nach Herzokkluderimplantation als diejenigen, die in der Nachbeobachtungszeit verstarben (Abb. 10).

Die Überlebenden haben im Mittel Hospitalisationskosten von 23199 Euro (± 26225 Euro) vor der Implantation und 15898 Euro (± 24987 Euro) nach der Implantation.

Die Nicht-Überlebenden haben Kosten von 38070 Euro (± 30820 Euro) vor der Implantation und 31479 Euro (± 34045 Euro) nach Implantation und sind damit auch auf hohem Niveau rückläufig.

Abb.10.:

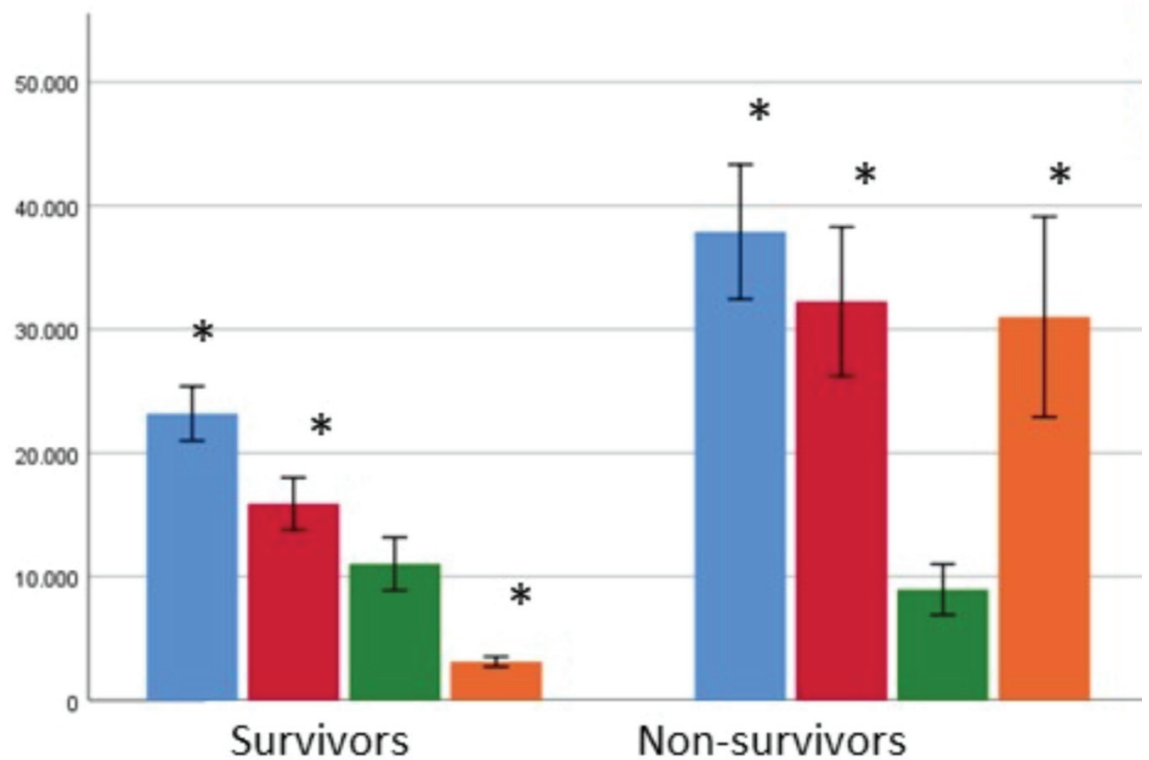


Abb. 10.: Kosten in Euro bei Überlebenden (Survivors) und Verstorbenen (Non-survivors): blau: Gesamtkosten vor Implantation; rot: Gesamtkosten nach Implantation; grün: Kosten pro Person und Jahr vor Implantation. Orange: Kosten pro Person und Jahr nach Implantation; $p < 0,0001$.

Für die gesamte Population gilt: Nach 4.6Jahren kam es zu einer Amortisation der Implantatkosten wie aus der ROC in Abb. 11 hervorgeht.

Abb. 11:

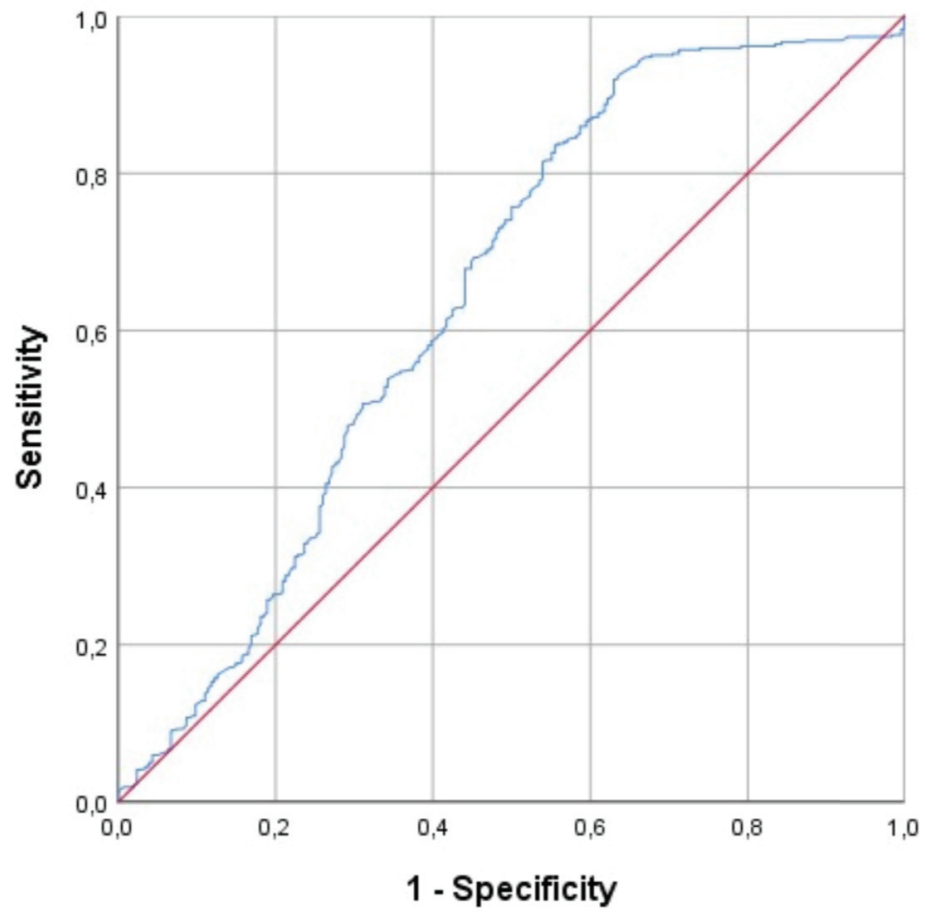


Abb. 11.: ROC: Jahreskosten nach Implantation gleichen sich nach 4.6 Jahren denen vor der Implantation an. (AUC: 0.64; $p=0.02$)

6. Diskussion

Einordnung in die Literatur

Meines Wissens ist die vorliegende Arbeit die erste Arbeit, die reale Zahlen aufweist, um Hospitalisationskosten von Vorhofflimmerpatienten mit und ohne Herzokkluder zu berechnen. In allen bisher durchgeführten Studien werden Modellrechnungen durchgeführt, und damit handelt es sich bei den ausgewiesenen Kosten um Schätzungen. Ohnehin ist die Anzahl der Studien, die sich mit Kosten von Vorhofflimmerpatienten mit Herzohrkludern beschäftigen überschaubar klein (weniger als zehn in einer Pubmed-Analyse) (14).

Zur besseren Einordnung der vorliegenden Arbeit sollen diese Studien kurz vorgestellt werden (Tab. 7).

Singh et al. haben 2013 als erste anhand eines Markov-Modells zeigen können, dass der Herzohrkluder gegenüber einer Antikoagulantientherapie im Laufe von ca. sechs bis sieben Jahren kosteneffizient wird (8). Für die Annahmen im Herzohrkluder-Arm haben sie Daten aus der PROTECT-AF Studie herangezogen. Zur Abschätzung der Ereignisrate im medikamentös-konservativen Arm haben sie Daten aus der RELY-Studie herangezogen (12). Die DRGs wurden dem Kanadischen Entgeltsystem entnommen.

Einschränkend schreiben die Autoren, dass die kanadischen Bedingungen möglicherweise nicht auf andere Gesundheitssysteme übertragbar sei und dass sie wegen fehlender klinischer Daten viele Annahmen machen mussten.

Ein Jahr später haben Amorosi et al. mit Hilfe des Markov-Modells die Kosteneffizienz des Herzohrkluders anhand des Deutschen DRG-System errechnet (6) (12). Sie haben wie Singh zuvor die klinischen Ereignisraten wie Blutungsrate, Mortalität und Schlaganfall der PROTECT-AF-Studie und der RELY-Studie entnommen. Nach diesem Modell stellt sich nach ca. acht Jahren eine Kosteneffizienz gegenüber dem neuen und teureren Antikoagulans Dabigatran ein und nach zehn Jahren gegenüber

dem billigeren Vitamin-K-Antagonisten. Ähnlich wie in der Arbeit von Singh handelt es sich um eine Modellrechnung, was beispielsweise dadurch deutlich wird, dass pro Jahr ein Ereignis wie Schlaganfall oder Blutung angenommen wird. In der Realität können mehrere Ereignisse pro Jahr auftreten. Ein Unsicherheitsfaktor bleibt die Compliance in der medikamentösen Gruppe. Wenn die Antikoagulationstherapie weniger eingenommen wird, sinken zwar die Therapiekosten aber es bleibt unklar, in welchem Maße die Kosten bedingt durch die erhöhte Schlaganfallrate steigen.

Reddy et al. haben bezüglich der Kosteneffizienz des Herzokkluders einige wichtige Studien veröffentlicht.

Im Jahre 2015 haben sie die Kosteneffizienz des Herzokkluders gegenüber Warfarin und den neuen Antikoagulantien mit US-amerikanischen DRG-Daten errechnet (10). Die klinischen Ereignisraten für den Okkluder wurden wie zuvor bei Singh et al. und Amorosi et al. der PROTECT-AF-Studie entnommen. Die Ereignisraten für den medikamentös-konservativen Arm wurde aus verschiedenen Metaanalysen von Vorhofflimmerstudien und Registern aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem abgeleitet (10).

Im Jahre 2016 haben Reddy et al. eine weitere Studie zur Kosteneffizienz des Herzokkluders veröffentlicht (29). Die klinischen Ereignisse für den Okkluderarm wurden aus der ASAP-Studie abgeleitet (26). Die ASAP-Studie ist keine randomisierte kontrollierte Studie, sondern ein Register von Vorhofflimmerpatienten, die eine strenge Kontraindikation gegen ein Antikoagulanz haben und daher einen Herzokkluder bekommen haben. Für die klinischen Daten für den medikamentös-konservativen Arm wurde die AVERROES-Studie herangezogen (27). In der AVERROES-Studie wurde die Effektivität des neuen Antikoagulanz Apixaban gegenüber dem herkömmlichen Antikoagulanz Warfarin untersucht. Für die Berechnung der Kosten wurde wieder das Deutsche DRG-System verwendet.

Reddy et al. konnten in ihrer Modellrechnung zeigen, dass der Herzokkluder, der bei Patienten mit absoluter Kontraindikation gegen

eine Antikoagulation implantiert worden war, nach ca. acht Jahren gegenüber dem Antikoagulant Apixaban kosteneffizient wurde.

Im Jahre 2018 und 2019 haben Reddy et al. zwei weitere Studien zur Kosteneffizienz des Herzohrkluders veröffentlicht (4) (11). Für die Kostenberechnung wurde das US-amerikanische DRG-System herangezogen. Die klinischen Daten wurden aus der PROTECT-AF-Studie, bzw. aus gepoolten Daten der PROTECT-AF-Studie und der PREVAIL-Studie entnommen. Die Ereignisraten für die medikamentös-konservative Gruppe wurde aus den großen Zulassungstudien für die neueren Antikoagulantien abgeleitet (12) (27) (28). Zusammengefasst zeigte sich in beiden Studien übereinstimmend, dass der Okkluder gegenüber den neueren und teureren Antikoagulantien schon nach fünf Jahren kosteneffizient wurde und gegenüber Warfarin nach zehn Jahren.

Panikker et al. haben 2016 die Kosten von 110 Okkluder-Implantationen in Großbritannien mit den konservativ behandelten Patienten in der PROTECT-AF-Studie verglichen (9). Hier wurde ein Kostenmodell herangezogen, um die Langzeitkosten der Okkluderpatienten gemäß dem britischen DRG-System zu berechnen. Daraus ergab sich, dass die Kosten der Okkludergruppe nach fünf Jahren gegenüber Apixaban bzw. nach neun Jahren gegenüber Vitamin-K-Antagonisten kosteneffizient werden.

Lee et al. haben die Kosten von Herzohrkluder-Patienten aus der PROTECT-AF-Studie und der PREVAIL-Studie mit Patienten unter mehreren Antikoagulationsregimen verglichen. Für die klinischen Input der konservativen Patienten haben sie die Daten aus den großen Zulassungsstudien für die neuen Antikoagulantien wie RELY (Dabigatran), ARISTOTLE (Apixaban) und ROCKET-AF (Rivaroxaban) und der ACTIVE-Studie genommen (Aspirin plus Clopidogrel) (12) (13) (28) (30) (31). Hier wurde das US-amerikanische Entgeltsystem als Berechnungsgrundlage im Kostenmodell hinzugezogen. Das Ergebnis ist im Einklang mit den bisher zitierten Studien.

Allein Freeman et al. kommen zu einem anderen Ergebnis (15). Sie haben nach US-amerikanischem Entgeltsystem die Daten aus der PROTECT-AF-Studie und der PREVAIL-Studie getrennt mit Hilfe des Markov-Modells aufgearbeitet und kommen zu dem Schluss, dass der Herzohrkluder gegenüber der Antikaogulantientherapie anders als in der PROTECT-AF-Studie in der PREVAIL-Studie nicht kosteneffizient ist. Begründet wird dieses Ergebnis mit der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten in der PREVAIL-Studie und relativ geringem Risiko eines Schlaganfalls.

Zusammengefasst zeigt sich, dass fast in allen Modellen eine Kosteneffizienz des Herzohrkluders gegenüber der medikamentösen Therapie nach 5-10Jahren entsteht.

Limitierend für alle zitierten Studien ist die Tatsache, dass klinische Ereignisraten überwiegend randomisierten kontrollierten Studien entnommen werden und hiernach nach dem Markov-Modell geschätzt werden bzw. in die Zukunft projiziert werden. Der Okkluderarm und der medikamentös-konservative Arm sind oft aus verschiedenen Studien und unterliegen damit unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien. Die medikamentöse Compliance ist in randomisierten kontrollierten Studien bekanntermaßen höher. Es ist völlig unklar wie sich das in der Realität auf die klinischen Ereignisrate im medikamentösen Arm auswirkt.

Tab. 7:

	Quelle LAAC vs kons.	Entgeltsystem	N LAAC vs kons.	Berechnungs- modell	Kosteneffizienz (LAAC-Kosten <konservativ)
Singh et al 2013	PROTECT-AF/RELY	Kanada	463 vs 18113	Markov	Ca. 7 Jahre
Amorosi et al 2014	PROTECT-AF/RELY	Deutschland	463 vs 18113	Markov	8-11Jahre
Reddy et al 2015	PROTECT-AF/verschiedene Meta-Analysen	USA	463 vs. mehrere Zehntausend	Markov	5-7 Jahre
Reddy et al 2016	ASAP/AVERROES	Deutschland	150 vs. 5599	Markov	8 Jahre
Reddy et al 2018	PROTECT/ARISTOTLE	USA	463 vs. 18201	Markov	10 Jahre
Reddy et al 2019	PROTECT, PREVAIL/Metanalysen	USA	732 vs. 10000	Markov	5-7 Jahre
Panikker et 2016	Register/konservativer Arm PROTECT AF	GB	110 vs. 244	Markov	
Lee et al 2016	PROTECT-AF, PREVAIL/RELY, ARISTOTLE, ROCKET, ACTIVE	USA	732 vs. 52334	Markov	Ca. 10Jahre
Freeman et al	PROTECT und PREVAIL	USA	463 vs. 244 und 269 vs. 138	Markov	PROTECT AF effizient, PREVAIL nicht effizient
Vivantes-Studie	Register	Deutschland	677 vs. 7801	Reale stationäre Kosten	Nach ca. 6 Jahren

Tab. 7: Bisherige Kosteneffizienzstudien zum Herzohrkluder aus Pubmed und die Vivantes-Studie.

Medikamentöse Gruppe versus Okkludergruppe

In der vorliegenden Studie war das Ziel „real world“-Daten aus der klinischen Praxis für eine Kostenberechnung des Herzokkluders zu nehmen. Das bedeutet, dass einerseits die Daten nicht im Rahmen von

randomisierten kontrollierten Studien erhoben wurden und dass andererseits keine Modellrechnung durchgeführt werden muss bzw. Ereignisraten abgeschätzt werden müssen wie Schlaganfallrate oder Blutungsrate. Es wurden konkret die realen Kosten ausgewertet.

Im Gegensatz zu den o.g. Studien wird in der klinischen Praxis in Deutschland die Indikation für eine Okkluderimplantation im Einvernehmen mit den Europäischen Leitlinien gestellt. Nur wenn der Patient unter Antikoagulation ein klinisch relevantes Blutungsereignis erleidet und damit eine Kontraindikation gegen eine Antikoagulation hat, wird der Herzohrokluder implantiert.

In der vorliegenden Studie wurden lediglich die Hospitalisationskosten betrachtet.

Die realen Hospitalisationkosten, die bei Vorhofflimmerpatienten etwa die Hälfte der Gesamtkosten ausmachen, lassen sich wie oben beschrieben über die Rechnungen, die ein Krankenhaus dem Versicherer ausstellt, sehr gut erfassen.

Wir haben In den Jahren 2012 bis 2016 in den Vivantes Kliniken Berlin 677 Patienten identifiziert, die ein Watchman-Device erhalten haben. Damit haben wir eine hohe Zahl an Patienten im Vergleich zu den in der Literatur publizierten Studien.

Im PROTECT AF Trial wurden in den Herzohrokluder-Arm 463 Patienten eingeschlossen und in der PREVAIL Study 269 Patienten (1, 2).

In die Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit, d.h. der Vorhofflimmergruppe, die medikamentös behandelt wurde, konnten 7801 Patienten eingeschlossen werden. Die Okkluderpatienten sind mit 76 Jahren im Mittel ein Jahr älter als die Kontrollpatienten mit 75 Jahren. In der Okkludergruppe sind etwas mehr Männer (58%) als in der medikamentösen Gruppe (ca. 52%) vertreten. Die Nachbeobachtungszeit beträgt nach Okkluderimplantation ca. 4,5Jahre, während die medikamentöse Gruppe mit ca. 5,1Jahren etwas länger beobachtet wurde. Der Komorbiditätsindex ist in der Okkludergruppe trotz höherem mittlerem Alter mit 2.1 geringer als

in der medikamentösen Gruppe mit 2,3. Damit stellt sich die medikamentöse Gruppe trotz einem geringeren mittleren Alter als die „kränkere“ Gruppe dar.

Überraschenderweise leben die Patienten in der medikamentösen Gruppe dennoch länger. Die Mortalität ist mit 12.9% deutlich geringer als in der Okkludergruppe mit 18.9%.

Die mittleren Gesamtkosten pro Person betragen in der medikamentösen Gruppe ca. 9944Euro und liegen damit weit unter den Kosten in der Okkludergruppe. Die mittleren Kosten in der Okkludergruppe betragen vor Implantation ca. 26000 Euro.

Es ist allgemein bekannt, dass Hospitalisationskosten mit zunehmendem Alter ansteigen, bei Männern höher liegen als bei Frauen und gegen Ende des Lebens deutlich zunehmen (17) (18).

Die geringere Mortalität, das geringere Alter und der geringere Anteil an Männern in der medikamentösen Gruppe sind wahrscheinlich die Gründe für die geringeren Hospitalisationskosten in der medikamentösen Kontrollgruppe.

Damit muss angenommen werden, dass in der vorliegenden Studie die Faktoren Alter, Mortalität und der Anteil des männlichen Geschlechts stärker die Hospitalisationskosten beeinflussen als die Komorbiditätsrate, die durch die CCL-Klassifikation repräsentiert wird.

Es stellt sich die Frage, ob die Okkluderimplantation die postinterventionellen Kosten soweit senken kann, dass die Okkludergruppe im Laufe der Zeit nicht mehr Kosten verursacht als die medikamentös-konservative Gruppe.

Schließlich sind die mittleren Hospitalisationskosten und der Okkluderpatienten nach Implantation mit 19000 Euro deutlich geringer als vor der Implantation aber liegen immer noch über dem Niveau der medikamentösen Gruppe.

Wenn man sich die Jahresgesamtkosten pro Person nach Okkluderimplantation im Verlauf anschaut und mit den mittleren Kosten in der medikamentösen Gruppe vergleicht (s. Abb. 12), zeigt sich, dass die Kosten in der Okkludergruppe von einem höheren Niveau starten, um dann kontinuierlich abzufallen. Wenn man diese abfallenden Kurve extrapoliert, kreuzt sie nach ca. sechs Jahren die Kurve der medikamentösen Gruppe.

Abb. 12:

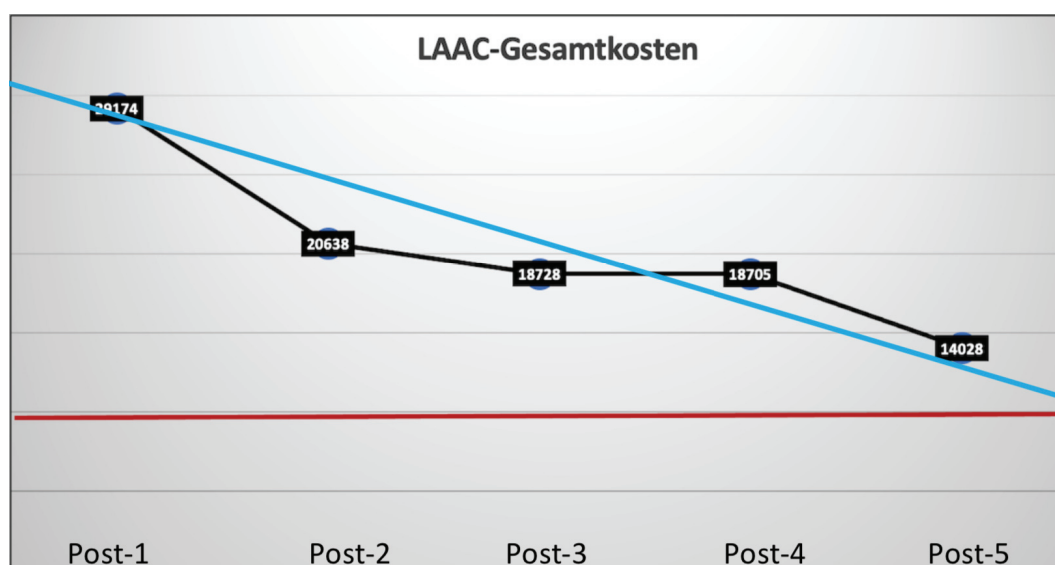


Abb. 12.: Rote Linie: mittlere Gesamtkosten nach Implantation pro Person. Schwarze Linie: Gesamtkosten in der Okkludergruppe pro Person mit den absoluten Euro-Beträgen. Blaue Linie: Extrapolierte Kosten nach Okkluderimplantation.

Mit anderen Worten würden die Kosten der Okkluderpatienten nach circa sechs Jahren sich den Kosten der medikamentösen Gruppe angleichen trotz höherem Alter, höherem männlichem Anteil und höherer Mortalität. Das spiegelt sich auch in den Kostenrechnungen wider. Die mittleren Hospitalisationskosten in der medikamentösen Gruppe betragen pro Person und Jahr während der Beobachtungsphase von ca. fünf Jahren etwa 7747 Euro. Dieser Betrag unterscheidet sich nicht vom entsprechenden Wert für den Okkluderpatienten nach Okkluderimplantation. Die mittleren Hospitalisationskosten für den postinterventionellen Okkluderpatienten

betragen pro Person und Jahr in einem Zeitraum von knapp fünf Jahren (4.6Jahre) ca. 8278 Euro.

Zusammengefasst bedeutet das, dass zwar die Okkluderimplantation in einem Zeitraum von ca. sechs Jahren sich noch nicht amortisiert hat, aber die Kosten durch die Okkluderimplantation zumindest auf das Niveau des medikamentös-konservativen Patienten gesenkt werden konnten.

Nach diesen sechs Jahren ist jedes Jahr ein „Gewinn“ für das deutsche Gesundheitssystem. Erstaunlich ist, dass diese zeitliche Frist relativ gut mit den Fristen aus der o.g. Literatur übereinstimmt, obwohl die Bedingungen in der o.g. Literatur und der vorliegenden Studie sehr unterschiedlich sind.

An den realen Daten zeigt sich für die Bedingungen im deutschen Gesundheitssystem, dass die Implantation des Okkluders auch ökonomisch sinnvoll erscheint. Dies kann als ein Argument pro Implantation herangezogen werden in der Diskussion mit dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK).

Da der Okkluder mit ca. 10 000 Euro relativ teuer erscheint, wird die Indikationsstellung für den Okkluder in Berlin vom MDK sehr kritisch begleitet. Es gibt in den letzten Jahren vermehrt MDK-Prüfungen, in denen die Indikation in Frage gestellt wird und damit eine Kostenübernahme abgelehnt wird. Das dadurch die Indikation noch stringenter gestellt wird zeigt sich tatsächlich in der Zahl der Implantation in den Jahren 2012-2016 in der vorliegenden Studie. Im Jahre 2012 wurden mit 49 relativ wenig Okkluder implantiert. Das Verfahren war neu und die ersten Implantationen wurden von Vivantes-Kardiologen in ihren jeweiligen Kliniken durchgeführt. Sobald ein gewisser Know-How erworben wurde, gingen die Implantationszahlen rapide hoch auf 211 im Jahre 2014 und blieben auf diesem Niveau. Im Jahre 2016 gab es einen Abfall auf 129. Im Jahre 2015 begann der MDK tatsächlich verstärkt, die Indikation für die Herzokkluderimplantation in Frage zu stellen. Interessanterweise blieben die Implantationskosten mit ca. 10.000 Euro zwischen 2012 und 2016 sehr stabil (Abb. 9).

Okkludergruppe vor und nach Implantation

Da es sich in der vorliegenden Studie um ein Register handelt, erscheint es sinnvoll zusätzlich zum o.g. Vorgehen, jeden Okkluderpatienten auch als seine eigene Kontrolle zu betrachten.

Diese 677 Okkluderpatienten haben ein mittleres Alter von 76 Jahren (58% männlich), ein CHADS-VASc-Score von 4.3 und ein HAS-BLED-Score von 3.5. Wenn wir Daten der vorliegenden Okkluderpatienten mit denen in den maßgeblichen Studien PROTECT-AF und PREVAIL vergleichen, so fällt auf, dass die realen Patienten in der Regel 3-5 Jahre älter sind und auch kränker sind. Der CHADS-VASc-Score in der PROTECT-AF-Studie und in der PREVAIL-Studie betragen ca. 2,2 (geschätztes Schlaganfallrisiko ca. 2,2%).

In der PROTECT-AF-Studie sind die Patienten im Mittel ca. 72 Jahre alt und 70% sind männlich. Der CHADS-VASc-Score beträgt 2.2 ± 1.2 . Zum HAS-BLED gibt es keine Angaben. In PREVAIL sind die Patienten ca. 74 Jahre alt (68% männlich) und haben einen CHADS-VASc von 2.6 ± 1.0 . Auch in der PREVAIL Studie wird kein HAS-BLED-Score angegeben. Hier zeigt sich sehr gut, dass die Berechnungen, die auf die PROTECT-AF-Studie und die PREVAIL-Studie basieren, nicht die Realität abbilden. Die einzigen beiden Studien in der Literatur, die mehr die Realität abbilden, sind die Arbeiten von Panikker et al. und Reddy et al. im Jahre 2016.

Panikker et al. haben zur Kostenberechnung ihrer Okkluderpatienten ein Register von 110 britischen Patienten herangezogen, die im Mittel 71 Jahre alt (59% männlich) sind, einen CHADS-VASc-Score von 4.5 ± 1.6 und einen HAS-BLED-Score von 3.8 ± 1.1 haben. Ähnlich den Vivantes-Patienten war die Indikation für die Okkluderimplantation eine Kontraindikation gegen Antikoagulation. Damit sind diese Register-Patienten zwar jünger als die Vivantes-Patienten, aber entsprechen von ihrem Risikoprofil und ihrer Indikation mehr den Vivantes-Patienten als die randomisiert kontrollierten Patienten aus PROTECT-AF und PREVAIL.

Die Patienten aus der Publikation von Reddy et al. aus dem Jahre 2016 sind dem ASAP-Register entliehen (26). Ins ASAP-Register wurden 150 Patienten eingeschlossen, die eine Kontraindikation gegen eine Antikoagulation hatten. Sie waren im Mittel ca. 72.5 Jahre alt (64% männlich) und hatten einen CHADS-VASc-Score von 4.4 ± 1.7 . Zur Kostenberechnung wurde das deutsche DRG-System verwendet. Damit ist diese Studie die einzige, die einigermaßen zuverlässige Kosteneffizienzberechnungen für den Okkluder im deutschen Gesundheitssystem liefert.

Es sei betont, dass auch in diesen Registern die Kosten anhand eines Modells lediglich berechnet wurden und dass alle Kosten ambulante wie stationäre errechnet wurden. In beiden Publikationen kommt es zu einer Kosteneffizienz nach spätestens acht Jahren.

In der vorliegenden Studie wurden lediglich die Hospitalisationkosten erfasst, die ca. die Hälfte aller Kosten bei Vorhofflimmerpatienten verursachen.

Ausgehend von der Annahme, dass bei Vorhofflimmerpatienten mit Blutungskomplikationen die Mehrkosten v.a. durch Hospitalisationen getriggert werden, sollten die Gesamtkosten nach Okkluderimplantation und Pausierung der Antikoagulation rapide abfallen.

In der Tat zeigt sich, daß die Gesamt-Hospitalisationskosten (Abb. 8) mit 19054€ pro Person nach der Implantation gegenüber 25905€ vor der Implantation deutlich geringer sind. Das entspricht einer Differenz von etwa 7000€. Wenn man sich die Devicekosten präprozedural (ca. 10810 Euro) und postprozedural (8278Euro) pro Person und Jahr anschaut, ergibt sich eine Differenz von ca. 2500€. Die Devicekosten liegen im Mittel bei ca. 10000€. Daraus ergibt sich, dass die Kosten des Devices nach ca. vier Jahr post implantationem wieder kompensiert sind. Nach ca. vier bis fünf Jahren Nachbeobachtung kann man von einer kosten-effizienten Prozedur sprechen. Das zeigt sich darin, dass wenn wir uns die Kosten pro Person und Jahr in dem Zeitraum von fünf Jahren nach Implantation anschauen,

ergibt sich ein Wert von 10981 Euro, der dem Wert vor Implantation entspricht. Das bedeutet, dass nach ca. fünf Jahren der Zusatzkosten des Okkluders kostenmäßig kompensiert worden ist.

Unterstützt wird diese Behauptung von der ROC für die postprozeduralen Kosten (Abb. 11).

Interessanterweise ist die Zeit der Amortisation in relativ guter Übereinstimmung mit den Zeiten aus den o.g. Studien, die überwiegend auf Modellrechnungen beruhen und ambulante wie stationäre Kosten abschätzen.

Damit haben wir ein weiteres Argument gegenüber dem MDK, dass die Implantation eines Okkluders ökonomisch auch vorteilhaft erscheinen lässt.

Wenn wir uns die Kosten der Okkluder-Patienten genauer anschauen (Abb. 10), dann zeigt sich, dass der Kostenvorteil der Okkluderimplantation bei denen, die die Amortisationszeit überleben noch höher ist als bei den übrigen Okkluderpatienten. Die Patienten, die den mittleren Beobachtungszeitraum von circa fünf Jahren überleben haben vor der Implantation mittlere Kosten von im Mittel 23199 Euro und fallen nach der Okkluderimplantation auf 15898 Euro ab. Die mittleren Kosten der Nicht-Überlebenden betragen vor der Implantation ca. 38000 Euro und fallen nach der Implantation ebenfalls ab (ca. 31500 Euro). In der Abbildung zeigt sich, dass die Kosten pro Jahr bei den Nicht-Überlebenden nach Implantation überproportional ansteigt, da diese Patienten nach kurzer Zeit versterben und damit „keine Chance“ haben, den Zusatzkosten des Okkluders zu amortisieren. Hier zeigt sich, daß innerhalb der Okkluderpatienten, die innerhalb der Vorhofflimmerpatienten eine kostenintensive Population bilden, eine weitere noch kostenintensivere Untergruppe besteht, die schon vor der Implantation besonders hohe Hospitalisationskosten verursachen.

Da in der in der multivariaten Analyse der Komorbiditätsindex mit der Mortalität korreliert, d.h. je höher der CCL-Wert ist, desto höher ist die Mortalität, sollte die Okkludergruppe mit hohem CCL-Wert eine besondere

Beachtung finden. In dieser Gruppe sollte die Okkluderimplantation besonders früh durchgeführt werden.

Meines Wissens ist die vorliegende Studie, die erste Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem CCL-Score und der Mortalität bei Okkluderpatienten nachweisen konnte.

Ferner zeigt sich, dass je höher der CHADS-VASC-Score und der HAS-BLED-Score sind, desto höher fallen die Kosten nach Implantation aus.

Das verwundert nicht, da diese Scores wichtige Komorbiditäten beinhalten, die unabhängig vom Vorhofflimmern das Risiko für einen Schlaganfall und für eine Blutung erhöhen können bzw. anderweitig zu vermehrter Hospitalisation führen können. Sie können letztendlich auch als ein Surrogatparameter für Comorbiditäten angesehen werden. Daher ist zu vermuten, dass die Patienten mit einem erhöhten CHADS-VASc auch ohne Vorhofflimmern mehr Schlaganfälle erleiden und die mit einem erhöhten HAS-BLED mehr Blutungen erleiden. Infolgedessen werden sie wahrscheinlich häufiger hospitalisiert als diejenigen, die niedrigere Scores haben. Damit fallen bei Ihnen höhere Hospitalisationskosten an.

Insgesamt zeigt sich auch anhand dieser Scores, dass es sich bei dieser Gruppe um eine Hochrisikogruppe bezüglich Schlaganfall und Blutungskomplikationen handelt (HAS-BLED>3; CHADS-VASc>3).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Okkludergruppe

Es stellt sich die Frage, ob es geschlechtsspezifische Kostenunterschiede in dieser Studie gibt

Weiter oben wurde aus der Literatur zitiert, dass das männliche Geschlecht die Hospitalisationskosten gegenüber dem weiblichen Geschlecht stärker in die Höhe treibt.

Auch in der vorliegenden Okkludergruppe bestätigt sich diese Beobachtung (s. Tab 5). Die Kosten vor und nach Okkluderimplantation sind bei Patientinnen gegenüber Patienten deutlich niedriger. Vor Implantation

betragen die jährlichen Hospitalisationskosten bei den Frauen 8440 Euro und sind damit geringer als bei den Männern. Bei den Männern betragen sie 12200 Euro. Nach Okkluderimplantation fallen sie auf 5760 Euro ab während die Kosten bei den Männern auf lediglich 10200 Euro abfallen.

Interessanterweise sind die Frauen mit 78 Jahren deutlich älter als die Männer mit 74,5 Jahren. Einer der Gründe für die Kostenunterschiede ist möglicherweise die niedrigere Mortalität bei den Frauen (s. Abbildung 13).

Die niedrigere Mortalität impliziert, dass die Frauen mehr Zeit haben für die „Amortisation“ des Okkluders.

In den bisherigen Studien wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied dokumentiert. Damit stellt die vorliegende Studie die erste Studie dar, die einen Kostenunterschied zwischen Männern und Frauen bei Herzohrokkudern zeigen konnten.

Abb. 13:

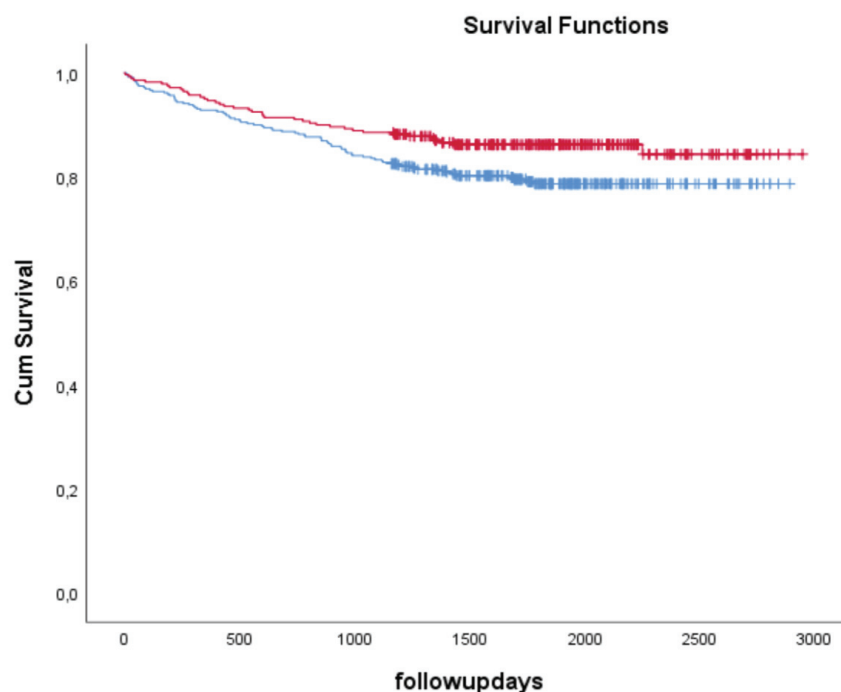


Abb. 13: Überlebenskurve in der Okkludergruppe: rot steht für die Frauen, blau für die Männer.

7.0 Zusammenfassung

In der bisherigen Literatur sind Studien zur Kosteneffizienz des kardialen Embolieprotektionssystems bzw. des Herzohrokkcluders unterrepräsentiert. Insbesondere für das Deutsche Gesundheitssystem sind die sehr spärlich.

In der vorliegenden Studie wurden die realen Hospitalisationskosten des Herzohrokkcluders in den Jahren 2012-2016 in dem größten Klinikverbund Europas, den Vivantes Kliniken erfasst und ausgewertet. Die Hospitalisationskosten eines Okkluderpatienten sind mit einem Mittelwert von ca. 26 000 Euro gegenüber einem konservativ behandelten Patient (ca. 9900 Euro) um ein Mehrfaches erhöht. Nach Implantation des Okkluders sinken die Hospitalisationskosten rapide (im Mittel auf 19 000 Euro). Nach ca. fünf Jahren sind die Kostenersparnisse so hoch, dass die Implantationskosten amortisiert sind.

Diese Hospitalisationskosten sind bei Überlebenden innerhalb des Beobachtungszeitraumes und bei Frauen besonders niedrig und sinken nach Implantation deutlich ab.

Wenn man die Hospitalisationkosten nach Okkluderimplantation Jahr für Jahr betrachtet, zeigt sich, dass sie nach Extrapolation nach ca. 6 Jahren genauso niedrig werden wie die Hospitalisationskosten eines konservativ behandelten Patienten aus der Vorhofflimmergruppe.

Diese fünf bis sechs Jahre, in denen die Hospitalisationskosten auf das Niveau eines konservativ behandelten Vorhofflimmerpatienten sinken, finden sich quantitativ auch in den wenigen in PubMed publizierten Studien zu diesem Thema, die in dieser Arbeit zitiert worden sind.

Daraus kann abgeleitet werden, dass das klinische Vorgehen in Deutschland nicht nur medizinisch sinnvoll ist, sondern auch ökonomisch sinnvoll ist, weil es kosteneffizient ist.

Ein Vorhofflimmerpatient, der eine relevante Blutung erlebt, verursacht hohe Kosten, die durch eine Okkluderimplantation stark gesenkt werden können. Wichtig ist die frühe Implantation, sobald eine Blutung auftritt.

Wenn ein Patient vorzeitig nach Implantation stirbt (<5Jahre) erhöht er die Hospitalisationskosten überproportional.

8.0 Limitationen und Stärken

Eine der Limitationen ist, dass Patienten, der Erfassung entgehen können. Auch wenn die Patienten eine hohe Treue gegenüber ihrem Kiezkrankenhaus aufweisen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sie auch andere Krankenhäuser außerhalb des Vivantes-Verbundes aufsuchen. Dem kann entgegnet werden, dass dies auch vor der Implantation der Fall sein kann. Daher gehe ich davon aus, dass bei einer Patientenzahl von 677 bzw. 7801 diese Effekte sich aufheben.

Eine weitere Limitation ist die fehlende Erfassung der ambulanten Kosten. Da Hospitalisationskosten bekanntermaßen einen maximalen Kostentreiber im Gesundheitssystem darstellen (im Falle von Vorhofflimmern fast die Hälfte), ist es ein wichtiger Beitrag, festzustellen, dass die Implantation von Okkludern zu einer relevanten Kostensenkung beitragen kann.

Eine weitere Limitation dieser Studie besteht darin, dass sie nicht randomisiert kontrolliert ist. Eine reine Kostenstudie randomisiert kontrolliert durchzuführen ist unethisch und kann nur im Rahmen einer klinisch getriggerten Studie durchgeführt werden, wenn von vorneherein alle Kosten miterfasst werden. Darüberhinaus ist die aktuelle Vorgehensweise in Deutschland so, dass der Herzohr-okkluder nicht als Alternative zur Antikoagulantientherapie von den Krankenkassen akzeptiert wird, sondern als Ersatz bei in der Regel rezidivierenden vitalen Blutungen.

Die Stärke dieser Studie besteht darin, dass sie genau dieses klinische Vorgehen evaluiert.

Eine weitere Stärke besteht darin, dass die Hospitalisationskosten aus realen Rechnungen abgeleitet wurden. Damit mussten anders als in den

o.g. Studien keine Annahmen gemacht werden. Es mussten keine Schlaganfallraten oder Blutungskomplikationen geschätzt werden, da deren reale Kosten erfasst worden sind und damit in die Kostenrechnung eingeflossen sind.

Es zeigt sich in der vorliegenden Arbeit, dass der kostensenkende Effekt des Herzohrkluders beeindruckend stark sein muss, dass innerhalb von ca. sechs Jahren die Hospitalisationkosten dramatisch gesenkt werden.

9.0 Literatur

(1) Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P for the PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374: 534–42.

(2) Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1–12.

(3) Vivek Y. Reddy, MD, Shephal K. Doshi, MD, Saibal Kar, MD, Douglas N. Gibson, MD, Matthew J. Price, MD, Kenneth Huber, MD, Rodney P. Horton, MD, Maurice Buchbinder, MD, Petr Neuzil, MD, PHD, Nicole T. Gordon, BSEE, David R. Holmes, JR, MD, on behalf of the PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2964–75.

(4) Vivek Y. Reddy, MD; Ronald L. Akehurst, DSc; Stacey L. Amorosi, MA; Meghan B. Gavaghan, MPH; Deanna S. Hertz, MHEcon; David R. Holmes Jr, MD. Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Device Compared With Warfarin or Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Secondary Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Stroke. 2018;49:1464-1470.

(5) Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Joachim Kugler. Das Gesundheitssystem von Deutschland: Gesetzliche Krankenversicherung;; Vortrag MBA Hochschule Neubrandenburg, Folie 31.

(6) Stacey L. Amorosi, Shannon Armstrong, Lisa Da Deppo, Susan Garfield, and Kenneth Stein. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. Europace (2014) 16, 1131–1136

(7) ESC Pocket Guidelines Update 2012; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie;
[https://leitlinien.dgk.org/files/Pocket Leitlinien Vorhofflimmern Update2013.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/Pocket_Leitlinien_Vorhofflimmern_Update2013.pdf)

(8) Sheldon M. Singh, MD; Andrew Micieli, MMI; Harindra C. Wijeyesundera, MD, PhD. Economic Evaluation of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion, Dabigatran, and Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation. 2013;127:2414-2423.

(9) Sandeep Panikker, Joanne Lord, Julian W.E. Jarman, Shannon Armstrong, David G. Jones, Shouvik Haldar, Charles Butcher, Habib Khan,

Lilian Mantziari, Edward Nicol, Wajid Hussain, Jonathan R. Clague, John P. Foran, Vias Markides, and Tom Wong. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real- world experience relative to oral anticoagulation. *European Heart Journal* (2016) 37, 3470–3482.

(10) Vivek Y. Reddy, MD, Ronald L. Akehurst, MFPHM, Shannon O. Armstrong, BA,z Stacey L. Amorosi, MA,x Stephen M. Beard, MSC, David R. Holmes, JR, MD. Time to Cost-Effectiveness Following Stroke Reduction Strategies in AF Warfarin Versus NOACs Versus LAA Closure. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2728–39.

(11) Vivek Y. Reddy, MD; Ronald L. Akehurst, DSc; Meghan B. Gavaghan, MPH; Stacey L. Amorosi, MA; David R. Holmes Jr, MD. Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure for Stroke Reduction in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled, 5-Year, Long-Term Data. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011577.

(12) Connelly SJ, Ekekowitz MD, Yusuf S, Eikelbloom J, Oldgren J, Parekh Aetal. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139 – 51.

(13) Lee VW-Y, Tsai RB-C, Chow IH-I, Yan BP-Y, Kaya MG, Park J-W, et al. Cost-effectiveness analysis of left atrial append- age occlusion compared with pharmacological strategies for stroke prevention in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:167.

(14) Etienne Nédellec, Judith Pineau, Patrice Prognon, Nicolas Martelli. Level of Evidence in Economic Evaluations of Left Atrial Appendage

Closure Devices: A Systematic Review. *Applied Health Economics and Health Policy*.

(15) James V. Freeman, MD, MPH, MS, David W. Hutton, PhD, Geoffrey D. Barnes, MD, MSc, Ruo P. Zhu, MD, Douglas K. Owens, MD, MSc, Alan M. Garber, MD, PhD, Alan S. Go, MD, Mark A. Hlatky, MD, Paul A. Heidenreich, MD, MS, Paul J. Wang, MD, Amin Al- Ahmad, MD, and Mintu P. Turakhia, MD, MAS. Cost-Effectiveness of Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage in Atrial Fibrillation Based on Results from PROTECT AF vs. PREVAIL. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 June ; 9(6).

(16) Azfar Sheikh, Nileshkumar J. Patel, Nikhil Nalluri, Kanishk Agnihotri, Jonathan Spagnola, Aashay Patel, Deepak Asti, Ritesh Kanotra, Hafeez Khan, Chirag Savani, Shilpkumar Arora, Nilay Patel, Badal Thakkar, Neil Patel, Dhaval Pau, Apurva O. Badheka, Abhishek Deshmukh, Marcin Kowalski, Juan Viles-Gonzalez, Hakan Paydak. Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation : Epidemiology, Cost, and Implications for the Future. *Progress in Cardiovascular Diseases* (2015).

(17) Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Joachim Kugler. *Gesundheitsökonomie: Eine Einführung*. Lehrstuhl Gesundheitswiss. / Public Health. 2018.

(18) Meena Seshamani, Alastair Gray. Time to death and health expenditure: an improved model for the impact of demographic change on health care costs. *Age and Ageing* 2004; 33: 556–561.

(19) Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS,

Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics; 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-e528.

(20) Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746-2751.

(21) Matteo Nicola Dario Di Minno, Pasquale Ambrosino, Antonio Dello Russo, Michela Casella, Elena Tremoli, Claudio Tondo. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost* 2016 Mar;115(3):663-77.

(22) Authors/Task Force Members: Gerhard Hindricks (Chairperson) (Germany), Tatjana Potpara (Chairperson) (Serbia), Nikolaos Dagres (Germany), Elena Arbelo (Spain), Jeroen J. Bax (Netherlands), Carina Blomstrom-Lundqvist (Sweden), Giuseppe Boriani (Italy), Manuel Castella¹ (Spain), Gheorghe-Andrei Dan (Romania), Polychronis E. Dilaveris (Greece), Laurent Fauchier (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Jonathan M. Kalman (Australia), Mark La Meir¹, (Belgium), Deirdre A. Lane (United Kingdom), Jean-Pierre Lebeau (France), Maddalena Lettino (Italy), Gregory Y. H. Lip (United Kingdom), Fausto J. Pinto (Portugal), G. Neil Thomas (United Kingdom), Marco Valgimigli

(Switzerland), Isabelle C. Van Gelder (Netherlands), Bart P. Van Putte (Netherlands), Caroline L. Watkins (United Kingdom). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal (2020) 00, 1-125.

(23) Peter Hanlon, Laurie Hannigan, Jesus Rodriguez-Perez, Colin Fischbacher, Nicky J. Welton, Sofia Dias, Frances S. Mair, Bruce Guthrie, Sarah Wild and David A. McAllister. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. Hanlon et al. BMC Medicine (2019) 17:201.

(24) Reimbursement Institute. <https://reimbursement.institute/glossar/pccl/>

(25) Matthäus Bauer, Helmut Ostermann. DRGs in Transfusion Medicine and Hemotherapy in Germany. Transfus Med Hemother 2012;39:60–66.

(26) Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J et al. Left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix feasibility study with Watchman left atrial appendage closure technology). J Am Coll Cardiol 2013;61: 2551 – 6.

(27) Connolly SJ, Eikelbloom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn Setal. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806–17.

(28) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; on behalf of ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981– 992.

(29) Vivek Y. Reddy, Ronald L. Akehurst, Shannon O. Armstrong, Stacey L. Amorosi, Nic Brereton, Deanna S. Hertz, and David R. Holmes Jr. Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. *Europace* (2016) 18, 979–986.

(30) Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

(31) The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

(32) Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

(33) ESC Pocket Guidelines, Version 2016; Management von Vorhofflimmern, DGK-Kommentar.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken habe ich als solche kenntlich gemacht.

Berlin, den 30. Oktober 2020

PD Dr. med. habil. Erdal Şafak