

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Empfehlung und Einsatz der Antikoagulation auf einer universitären Stroke-Unit zur
Sekundärprävention des Schlaganfalls nach Zulassung der neuen oralen
Antikoagulanzen**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Christian Gronemann

aus Erlenbach am Main

Magdeburg 2019

I. Bibliographische Beschreibung und Kurzreferat

Bibliographische Beschreibung:

Gronemann, Christian:

Empfehlung und Einsatz der Antikoagulation auf einer universitären Stroke-Unit zur Sekundärprävention des Schlaganfalls nach Zulassung der neuen oralen Antikoagulanzen.

-2019- 94 Bl., 21 Abb., 26 Tab., 10 Anl.

Kurzreferat:

Die vorliegende Arbeit beschreibt, welchen Einfluss die Einführung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) auf die Empfehlung und die Verwendung von Antikoagulanzen in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) einer universitären Stroke-Unit hatte. Hierfür wurden die Daten von insgesamt 4549 Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum von Juli 2008 bis August 2015 aufgrund einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder eines ischämischen Schlaganfalls in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg behandelt worden sind. Bei Patienten mit bekanntem oder neu diagnostiziertem VHF wurden die ärztlichen Epikrisen hinsichtlich der empfohlenen und verordneten antithrombotischen Sekundärprävention ausgewertet. Bei 1150 Patienten (25,3% aller Patienten; 45,8% Männer; mittleres Alter 76,1 Jahre, SD 9,6 Jahre) konnte VHF als Ursache des Schlaganfalls identifiziert werden. Der Anteil der Patienten mit einem kardioembolischen Schlaganfall variierte im Zeitraum vor der NOAK-Einführung (24,3% von 413) und dem Zeitraum danach (25,9% von 737) nicht. Dagegen stieg der Anteil der Patienten mit VHF, bei denen eine Antikoagulation (AK) in den Epikrisen als Sekundärprävention empfohlen wurde, von 68,9% (296) vor auf 92,0% (623) nach Einführung der NOAK. Diese Entwicklung ließ sich auch an der Zahl der bei Entlassung bereits antikoagulierten Patienten beobachten, die ebenfalls signifikant von 29,3% (121 Patienten) vor NOAK-Zulassung auf 47,2% (348 Patienten) nach deren Zulassung anstieg (jeweils $p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Nach Zulassung der NOAK im September 2011 kam es in der Stroke-Unit der Universitätsklinik Magdeburg zu einem signifikanten Anstieg der Empfehlung und des Einsatzes von Antikoagulanzen in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit VHF.

Schlüsselwörter: Neue orale Antikoagulanzen, Sekundärprävention, kardioembolischer Schlaganfall, Vorhofflimmern.

Inhaltsverzeichnis

I. Bibliographische Beschreibung und Kurzreferat	1
II. Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung	7
1.1 Schlaganfall	7
1.2 Definition und Klassifikation	8
1.3 Ätiologie.....	9
1.4 Vorhofflimmern.....	9
1.5 Antikoagulation	11
1.5.1 Blutgerinnung	11
1.5.2 Vitamin-K-Antagonisten.....	13
1.5.3 Neue orale Antikoagulanzen.....	15
1.5.3.1 Dabigatran.....	15
1.5.3.2 Faktor Xa-Inhibitoren	17
1.5.3.2.1 Apixaban	17
1.5.3.2.2 Rivaroxaban	19
1.5.3.2.3 Edoxaban	20
1.6 Leitlinien	20
1.6.1 Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern – DGK.....	21
1.6.1.1 Version 2006	21
1.6.1.2 Version 2010	21
1.6.1.3 Update 2012.....	22
1.6.1.4 Version 2016	22
1.6.2 Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie – DGN	23
1.6.2.1 Version 2008	23
1.6.2.2 Version 2012	23
1.7 Weitere Richtlinien zum Umgang mit oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit VHF.....	24
2 Zielsetzung.....	26
3 Methodik und Vorgehen	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Datenerfassung.....	27
3.3 Verwendete Scores.....	28
3.3.1 CHADS ₂ - und CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	28
3.3.2 HAS-BLED-Score.....	30
3.3.3 NIHSS und mRS.....	30
3.4 Konvertierung der Daten für das Statistikprogramm SPSS	31
3.5 Auswertung der Daten	31

3.5.1	Angewendete parametrische Tests	31
3.5.2	Angewendete nicht-parametrische Tests	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Untersuchte Population	33
4.1.1	Biologische Merkmale	33
4.1.2	Schweregrad des Schlaganfalls.....	34
4.1.3	Nebendiagnosen und Risikofaktoren	35
4.2	Schlaganfall-Patienten mit bekanntem vorbestehendem Vorhofflimmern	36
4.2.1	Vorbestehendes VHF	36
4.2.2	Diagnosestellung des VHF	37
4.3	Schlaganfall-Prophylaxe bei Patienten mit bekanntem VHF	38
4.3.1	Antikoagulation vor Indexischämie	38
4.3.2	Antithrombotika vor Indexischämie	39
4.3.3	Risikoscores vor Indexischämie.....	42
4.3.4	Risikoscores nach Indexischämie.....	45
4.4	Schlaganfall-Patienten mit Rezidivischämie	47
4.5	Sekundärprävention	48
4.5.1	Indizierte Sekundärprävention	48
4.5.2	Empfohlene Sekundärprävention.....	50
4.5.3	Bei Entlassung eingeleitete Sekundärprävention	53
4.5.4	Gründe für das Abweichen von der LL-Empfehlung.....	55
4.5.4.1	Gründe für eine abweichende Medikationsempfehlung.....	55
4.5.4.2	Gründe für eine von der Empfehlung abweichende Entlassmedikation.....	56
5	Diskussion.....	60
5.1	Studienpopulation	60
5.2	Patienten mit unbekanntem vorbestehendem VHF	61
5.3	Schlaganfall-Prophylaxe bei Patienten mit bekanntem VHF	62
5.4	Sekundärprävention	64
5.4.1	Indizierte Sekundärprävention	64
5.4.2	Empfohlene Sekundärprävention.....	65
5.4.3	Bei Entlassung eingeleitete Sekundärprävention	66
5.4.4	Gründe für eine von der Leitlinie abweichende Medikationsempfehlung.....	68
5.4.5	Gründe für eine von der Empfehlung abweichende Entlassmedikation.....	69
6	Zusammenfassung.....	72
7	Fazit	74
8	Quellenverzeichnis	75
III.	Danksagung	86
IV.	Ehrenerklärung	87

V. Bildungsweg.....	88
VI. Anlagen.....	89
A. Wirkmechanismus Vitamin-K-Antagonisten	89
B. Nebenwirkungen und Interaktionen Vitamin-K-Antagonisten	90
C. Wirkmechanismus Dabigatran.....	90
D. Nebenwirkungen und Interaktionen Dabigatran	91
E. Wirkmechanismus Apixaban	91
F. Nebenwirkungen und Interaktionen Apixaban.....	91
G. Wirkmechanismus Rivaroxaban	92
H. Nebenwirkungen und Interaktionen Rivaroxaban	92
I. NIHSS.....	93
J. mRS.....	94

II. Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AK	Antikoagulation
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASA	American Stroke Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
CrCl	Kreatinin-Clearance
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
INR	international normalized ratio
IST	International Stroke Trial
IQR	Interquartilrange
i. v.	Intravenös
LL	Leitlinie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MW	Mittelwert
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NMH	Niedermolekulares Heparin
NNT	Number needed to treat
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen

NRV	Nutzen-Risiko-Verhältnis
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
NW	Nebenwirkung
Pat.	Patient
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTR	Time in therapeutic range
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UKMD	Universitätsklinikum Magdeburg
VHF	Vorhofflimmern/-flattern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

Sowohl in Deutschland als auch weltweit stellt der Schlaganfall, nach der koronaren Herzkrankheit, die zweithäufigste Todesursache dar. So starben 2013 insgesamt 58 556 Menschen in Deutschland an den Folgen einer zerebrovaskulären Erkrankung, deren wichtigstes Krankheitsbild der Schlaganfall ist. (86) Auswertungen des Erlanger Schlaganfallregisters haben ergeben, dass die Inzidenz in den letzten Jahren insbesondere bei Männern abgenommen hat. 2010 lag sie bei 117 je 100 000 Männern im Gegensatz zu 148 je 100 000 im Jahre 1996. Dies entspricht einem Rückgang von 22 %. Bei Frauen blieb die Inzidenz mit 117 je 100 000 in 2010 im Vergleich zu 125 je 100 000 in 1996 relativ konstant. (58, 86) Trotz sinkender Inzidenz steigt die absolute Zahl der Schlaganfälle aufgrund des demografischen Wandels kontinuierlich an. So erkrankten in Deutschland ca. 200 000 Personen pro Jahr erstmals an einem Schlaganfall, während ca. 70 000 weitere Personen ein Rezidiv erleiden. (44, 86) Zu vergleichbaren Ergebnissen führte auch die Auswertung des Schlaganfallregisters aus Ludwigshafen. In beiden Fällen zeigte sich darüber hinaus, dass die Inzidenzrate mit zunehmendem Alter ansteigt (s. Abb. 1.1). (12, 86)

Das mittlere Erkrankungsalter liegt sowohl in Europa insgesamt als auch in Deutschland bei 73 Jahren. Aufgrund der höheren Lebenserwartung sind trotz einer niedrigeren Inzidenz insgesamt mehr Frauen als Männer betroffen. (44, 45)

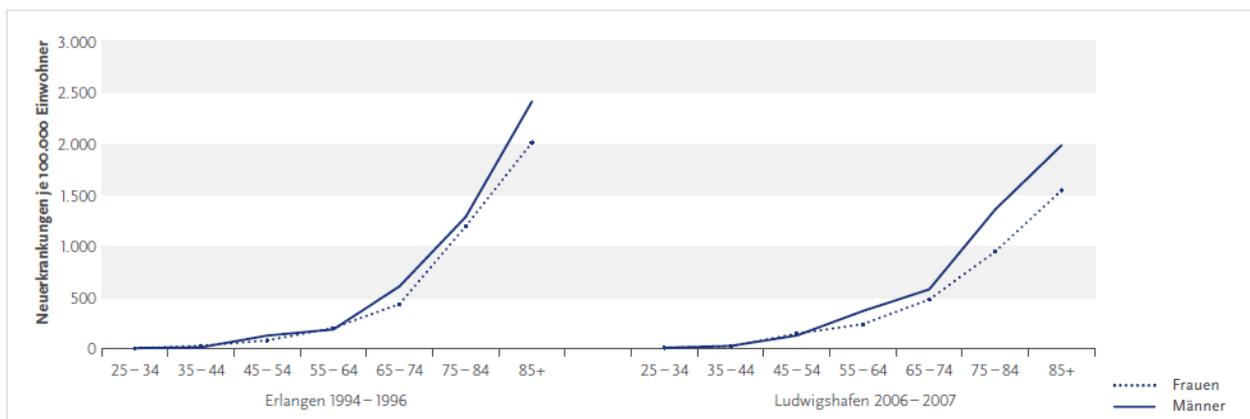


Abb. 1.1: Inzidenz des Schlaganfalls (Quelle: Robert-Koch-Institut, 2015, S. 45)

Der Schlaganfall zählt nicht nur zu den Haupttodesursachen, sondern ist auch der häufigste Grund für eine erworbene Behinderung. (44) So kommt es bei ca. 25 % der Fälle zu „schweren Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens“. (Robert-Koch-Institut, 2015, S. 48) Neben der persönlichen Belastung des Patienten durch die Erkrankung entstehen auch erhebliche finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem. So entfallen ca. 2–5 % der gesamten Gesundheitsausgaben in den westlichen Industrienationen auf das Krankheitsbild Schlaganfall. (44) Laut des Erlanger Schlaganfallregisters konnten die Kosten der ersten fünf

Jahre nach einem Schlaganfall genau beziffert werden. Im ersten Jahr nach einem Schlaganfall entstehen Kosten in der Höhe von durchschnittlich 18.517 Euro. Jedes weitere Jahr schlägt mit 5479 Euro zu Buche. Insgesamt belaufen sich die Gesundheitsausgaben im Zuge eines Schlaganfalls auf 50.507 Euro, wodurch in Deutschland im Jahre 2004 Gesamtkosten von 7,1 Milliarden Euro entstanden sind. Für den Zeitraum von 2006 bis 2025 wird eine Belastung des deutschen Gesundheitssystems von ca. 108,6 Milliarden Euro erwartet. (55)

1.2 Definition und Klassifikation

Gemäß dem *Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association* wird ein Infarkt des zentralen Nervensystems als Zelltod des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina definiert, der durch neuropathologische, bildgebende oder klinische Evidenz eines dauerhaften Schadens einer Ischämie zugeordnet werden kann. (87) „Ein ischämischer Schlaganfall ist [somit] eine Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch einen fokalen Infarkt des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht wird.“ (Endres et al., 2012, S. 8) Bei einer transitorischen ischämischen Attacke kommt es aufgrund einer fokalen Ischämie zu einem vorübergehenden neurologischen Defizit, jedoch ohne dass ein akuter Infarkt nachgewiesen werden kann. (27)

Für die Klassifikation von Schlaganfällen gibt es mehrere Möglichkeiten. So können sie bspw. nach dem klinischen Verlauf in TIA, Minor Stroke, Progressive Stroke und Completed Stroke eingeteilt werden. Darüber hinaus können die einem Schlaganfall zugrundeliegenden Infarkte nach der Größe des betroffenen Gefäßkalibers in Territorialinfarkte und lakunäre Infarkte eingeteilt werden. Tabelle 1.1 gibt dazu einen Überblick.

	Typ	Charakteristika
Nach Verlauf	TIA	Vorübergehendes neurologisches Defizit, welches max. eine Stunde anhält
	Minor Stroke	Leichte motorische und sensorische Ausfälle, welche binnen sieben Tagen reversibel sind
	Progressive Stroke	Neurologische Defizite im Verlauf progredient und nur partiell reversibel
	Completed Stroke	Bleibendes neurologisches Defizit
Nach betroffenem Gefäßkaliber	Territorialinfarkt	Verschluss großer hirnversorgender Gefäße
	Lakunärer Infarkt	Kleiner Herd aufgrund mikroangiopathischer Veränderungen

Tab. 1.1: Klassifikationsmöglichkeiten des Schlaganfalls (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an MiaMed, 2017)

1.3 Ätiologie

Die Ursachen des Schlaganfalls können anhand der TOAST-Klassifikation eingeteilt werden. Diese unterscheidet insgesamt fünf Subtypen. So werden Makroangiopathien, kardiale Embolien, Mikroangiopathien, andere und unklare Ätiologien als mögliche Ursachen voneinander abgegrenzt. Die Differenzierung erfolgt anhand von klinischen Merkmalen und Untersuchungen wie bspw. der kranialen und kardialen Bildgebung, Duplexsonografie extrakranieller Gefäße, Angiographie und Laboruntersuchungen. (1) Die korrekte Zuordnung eines Schlaganfalls zu einem Subtyp ist entscheidend, da dies Einfluss auf die Prognose und die Sekundärprophylaxe hat. So hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass insbesondere die Gruppe der kardioembolischen Schlaganfälle mit besonders schweren neurologischen Defiziten, einer hohen Rezidivrate und hohen Sterblichkeit einhergeht. (27, 57, 111) Aus diesen Gründen ist bei diesen Schlaganfällen eine adäquate Sekundärprophylaxe besonders wichtig. (111)

In der vorliegenden Dissertation wird eben diese Gruppe der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall und ihre Sekundärprophylaxe näher betrachtet. Patienten können dieser Gruppe zugeordnet werden, wenn nachgewiesen werden kann, dass der Thromboembolus kardialen Ursprungs ist. Mögliche Quellen werden dabei in eine Gruppe mit hohem Risiko bzw. eine mit moderatem Risiko unterteilt. Zur Hochrisikogruppe werden bspw. künstliche Herzklappen, valvuläres sowie nicht-valvuläres Vorhofflimmern gezählt. Mitralklappenprolaps und Mitralklappenstenose ohne VHF werden hingegen zur Gruppe mit moderatem Risiko gezählt. (1)

1.4 Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern handelt es sich um eine Rhythmusstörung, die gemäß der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) durch irreguläre RR-Intervalle, keine eindeutig abzugrenzenden P-Wellen im Oberflächen-EKG sowie eine typischerweise variable Vorhoffrequenz charakterisiert ist, die i.d.R. > 300 Schläge/min beträgt. (15) Die DGK definiert darüber hinaus fünf Typen des VHF. So unterscheidet man zwischen erstmals diagnostiziertem, paroxysmalem, persistierendem, langanhaltend persistierendem und permanentem VHF. Die Charakteristika der verschiedenen Typen sind in Tabelle 1.2 dargestellt. (15)

Typ	Charakteristika
Erstmals diagnostiziertes VHF	Bei jedem Pat., der sich erstmals mit VHF vorstellt
Paroxysmales VHF	Konvertiert spontan binnen 48 Stunden bis sieben Tagen in Sinusrhythmus
Persistierendes VHF	VHF-Episode dauert länger als sieben Tage oder wird durch Kardioversion beendet
Langanhaltend persistierendes VHF	Besteht seit mindestens einem Jahr, bevor eine rhythmuserhaltende Behandlung eingeleitet wird
Permanentes VHF	VHF durch Pat. und Arzt akzeptiert

Tab.1.2: Klassifikation des Vorhofflimmerns (Quelle: Eigene Darstellung)

Vorhofflimmern ist weltweit die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und betrifft in Europa ca. ein bis zwei Prozent der Bevölkerung. (15, 65, 111) In Deutschland wurden im Jahr 2015 insgesamt 298 271 Patienten stationär wegen VHF behandelt. (92) Zu den Hauptrisikofaktoren für VHF zählen neben zunehmendem Alter und Hypertonie v.a. kardiale Grunderkrankungen wie Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt. (15, 65) Aber auch extrakardiale Erkrankungen wie bspw. die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Diabetes mellitus können VHF verursachen. (15) Das Lebenszeitrisko an VHF zu erkranken, beträgt bei Personen über 40 Jahren ca. 25 %, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter stetig zunimmt. (65, 90, 110) So lag laut der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) die Prävalenz bei Männern im Alter zwischen 35 und 44 Jahren bei 0,7 %, während sie bei den 65- bis 74-Jährigen auf 10,6 % stieg. Bei Frauen kam es zu einem Anstieg der Prävalenz von 0,3 auf 4,9 %. (90) Eine Studie aus Island zeigte, dass die Inzidenz von VHF insbesondere bei Frauen stetig zunimmt und VHF somit in Zukunft zu einer zunehmenden Belastung der Gesundheitssysteme führen wird. (93)

Dass ein Großteil der VHF-Diagnosen bei der Abklärung anderer Beschwerden bzw. bei Routineuntersuchungen gestellt wird, zeigt, dass VHF an sich symptomarm bis symptomlos verlaufen kann. (90) Dennoch kann es gravierende Folgen nach sich ziehen. Neben einer verminderten Lebensqualität und Belastbarkeit sowie einer generell erhöhten Sterblichkeit steigt bei Patienten mit VHF insbesondere das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden massiv an. So konnte bereits im Rahmen *der Framingham Heart Study* dargelegt werden, dass bei Menschen mit diesem Risikofaktor fünfmal häufiger ein Schlaganfall auftritt als bei nicht belasteten Personen. (15, 110) Generell liegt bei ca. 20–25 % der Schlaganfälle eine kardioembolische Ursache zugrunde. (27, 57, 58) Zum einen wird die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, durch VHF erhöht und zum anderen gehen diese Schlaganfälle mit besonders schweren Verläufen einher. So ist die Dauer der stationären Therapie länger, die Sterblichkeitsrate im Vergleich zu anderen Subtypen des Schlaganfalls höher und kardioembolische

Schlaganfälle führen zu schwereren Behinderungen der Betroffenen. Dabei macht es keinen Unterschied, an welcher Form des VHF der Patient leidet. (10, 27, 111) Obwohl diese Auswirkungen bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt sind, hat sich die Rate der Schlaganfälle, welche durch unbekanntes VHF ausgelöst werden, kaum verändert. So konnten Wolf et al. im Rahmen der *Framingham Heart Study* bereits in den 1980er Jahren nachweisen, dass ca. 24 % der kardioembolisch verursachten Schlaganfälle auf ein nicht diagnostiziertes VHF zurückzuführen waren. Zum gleichen Ergebnis führte auch eine Analyse von nationalen Datenbanken in Schweden, und in einer Studie aus den USA, welche im Zeitraum von 2010 bis 2013 durchgeführt wurde, lag der Anteil bei 18 %. (10) In Deutschland liegt diese Rate laut der GHS bei 15,5 %. (90)

1.5 Antikoagulation

Es ist bereits mehr als 100 Jahre her, dass der Medizinstudent Jay McLean im Jahre 1916 aus Hundeleber eine Substanz isolierte, welche die Blutgerinnung hemmte. Dennoch benötigte es viele weitere Experimente, die Anstrengungen vieler Forscher und mehr als 20 Jahre, bis Heparin am 16.04.1937 zum ersten Mal ohne toxische Nebenwirkungen (NW) am Menschen eingesetzt wurde. (106) Auch das heute am häufigsten eingesetzte Antikoagulans Warfarin ist bereits seit den 1940er Jahren bekannt. Seine Entdeckung geht auf die sogenannte *sweet clover disease* zurück, durch die in den 1920er Jahren Rinder und Schafe, die schimmeliges Stroh aus Honigklee gefressen hatten, an inneren Blutungen starben. Karl Link fand damals heraus, dass das natürliche Cumarin durch die Schimmelpilze oxidiert wurde und so die Blutgerinnung der Tiere hemmte. Warfarin wurde 1948 zunächst als Rattengift eingeführt. Klinische Verwendung fand es erst, nachdem es Präsident D. Eisenhower im Jahre 1955 nach einem Herzinfarkt verabreicht wurde. (106) Heutzutage gibt es mehrere Substanzklassen, die zur Gerinnungshemmung eingesetzt werden können. Zum besseren Verständnis der unterschiedlichen Wirkungsweisen werden im Folgenden zunächst die Grundzüge des Gerinnungssystems dargelegt.

1.5.1 Blutgerinnung

Die Hämostase ist ein lebenswichtiger Mechanismus, der bei Gefäßverletzungen einen übermäßigen Blutverlust verhindern soll. Die Regulation der Blutgerinnung unterliegt komplexen Abläufen, da sowohl eine verminderte als auch eine überschießende Aktivierung weitreichende Folgen haben kann. Generell wird zwischen der primären und der sekundären Hämostase unterschieden. Unter der primären Hämostase werden die Abläufe der Vasokonstriktion sowie der Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation zusammengefasst. Am

Ende der primären Hämostase ist der sog. weiße Thrombus entstanden, der jedoch „kein sehr stabiles Gebilde“ ist und deshalb im Zuge der sekundären Hämostase stabilisiert werden muss. (Klinke, 2010, S. 250) Die sekundäre Hämostase, auch plasmatische Hämostase genannt, wird klassischerweise in einen extrinsischen und einen intrinsischen Weg unterteilt. Der extrinsische Weg wird durch den *Tissue Factor* (= Gewebethromboplastin; Faktor III) aktiviert, indem dieser den Faktor VII aktiviert und mit diesem einen Komplex bildet, die sog. extrinsische Tenase. Der intrinsische Weg wird durch die Aktivierung des Faktors XII eingeleitet, wodurch eine Kettenreaktion in Gang gesetzt wird, an deren Ende die Faktoren IXa und VIIIa einen Komplex bilden, die sog. intrinsische Tenase. (54, 70) Die beiden Tenasen führen dann zur gemeinsamen Endstrecke der beiden Wege, die dadurch eingeleitet wird, dass der Faktor X sowohl durch die intrinsische als auch durch die extrinsische Tenase aktiviert wird. Im Zuge der gemeinsamen Endstrecke bilden zunächst die Faktoren Xa und Va einen Komplex, die Prothrombinase, der im Anschluss Prothrombin zu Thrombin umsetzt. Thrombin führt wiederum durch die Spaltung von Fibrinogen zur Entstehung von Fibrin, welches maßgeblich zur Stabilisierung des Thrombus beiträgt. (70)

Neben diesem klassischen Kaskadenmodell gibt es noch das zellbasierte Gerinnungsmodell, welches die Gerinnungsprozesse in vivo besser widerspiegelt. (96) Dieses unterscheidet nicht zwischen ex- und intrinsischem Weg, sondern teilt die Hämostase in die drei Phasen Initiation, Amplifikation und Propagation ein. Während der Initiation laufen die Prozesse des extrinsischen Weges ab, d.h. durch die Aktivierung von Faktor VII entsteht die extrinsische Tenase, die anschließend über die Aktivierung von Faktor X zur Bildung geringer Mengen Thrombins führt. Die gebildete Menge reicht jedoch nicht aus, genügend Fibrin zu erzeugen, um den Thrombus zu stabilisieren. Sie ist allerdings ausreichend, um Thrombozyten und die Gerinnungsfaktoren XI, VII und V zu aktivieren, wodurch eine Verbindung zum intrinsischen Weg hergestellt wird. Diese Prozesse laufen während der Amplifikation ab. Im Anschluss daran kommt es während der Propagation zur massiven Steigerung der Thrombinproduktion (sog. *Thrombin-Burst*) und somit zur Bereitstellung von ausreichend Fibrin um den Thrombus zu stabilisieren. (70, 96)

Auch wenn das klassische Kaskadenmodell nicht den realen Vorgängen während der Hämostase entspricht, so ist es doch hilfreich um die Wirkungsweise und die Ansatzpunkte der einzelnen Substanzklassen, die zur Antikoagulation eingesetzt werden, zu erläutern. Diese sind in der folgenden Abbildung 1.2, die sich am klassischen Modell orientiert, dargestellt.

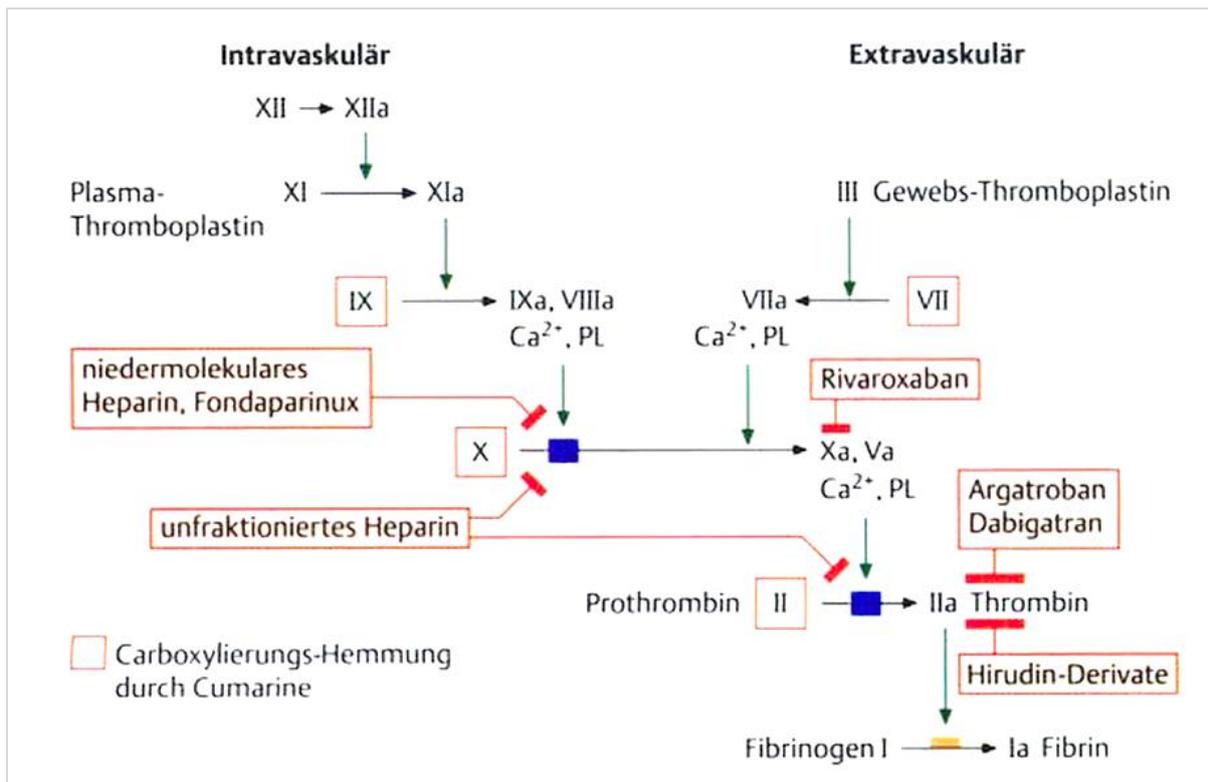


Abb. 1.2: Gerinnungskaskade und pharmakologische Einflussmöglichkeiten mit Cumarinen, Heparin und Hirudin-Derivaten (Quelle: Lüllmann, 2010, S. 195)

Auf die einzelnen Substanzgruppen und Medikamente wird in den folgenden Kapiteln genauer eingegangen.

1.5.2 Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zählen zu den am häufigsten eingesetzten Antikoaganzien. (106) Weltweit wird insbesondere auf Warfarin zurückgegriffen, welches auch in den meisten Vergleichsstudien verwendet wurde, während in Deutschland v. a. Phenprocoumon Verwendung findet. Die beiden Cumarin-Derivate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkweise und Wirkung kaum, jedoch bezüglich ihrer Halbwertszeit (HWZ). (67) Während Phenprocoumon eine HWZ von ca. 150 Stunden hat, liegt diese bei Warfarin bei ca. 37–50 Stunden. (67) Warfarin ist das am häufigsten verwendete Antikoagulans. Dies ist nicht nur darauf zurückzuführen, dass es zu den ältesten Antikoaganzien gehört, sondern auch darauf, dass es das Schlaganfallsrisiko bei Patienten mit VHF deutlich reduziert. (28, 80, 106) Die Wirksamkeit von Warfarin wurde bereits 1989 im Rahmen der AFASAK-Studie dargelegt. In dieser Studie lag die Inzidenz für thromboembolische Komplikationen in der Gruppe der Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, signifikant unter der Inzidenz der Gruppen, die ein Placebo bzw. Aspirin erhalten haben. (80) Es konnte mit dieser doppelt-verblindeten Studie somit nicht nur belegt werden, dass Warfarin Thromboembolien bei Patienten mit VHF wirksam verhindern

kann, sondern auch, dass es Aspirin überlegen ist. (80) Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen in den Jahren von 1989 bis 1999 15 weitere Studien, die insgesamt 9874 Patienten einschlossen und von Hart et al. in einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden. (41) Demnach führt Warfarin insgesamt zu einer relativen Risikoreduktion von 62 %, wobei das Risiko durch die Primärprävention um 59 % und durch die Sekundärprävention um 68 % reduziert wird. Die absolute Risikoreduktion durch die Primärprävention beträgt 2,7 % pro Jahr bzw. 8,4 % durch die Sekundärprävention. (41) Dies entspricht einer *number needed to treat* (NNT) von 37 Patienten, die für ein Jahr mit Warfarin therapiert werden müssen, um einen Schlaganfall durch die Primärprävention zu verhindern und einer NNT von 12 für die Sekundärprävention. (41) Warfarin reduziert dabei nicht allein das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, sondern verringert auch die Schwere der trotz antikoagulatorischer Therapie auftretenden Schlaganfälle. (46) Warfarin wurde dabei nicht nur mit Placebo verglichen, sondern in fünf der Studien auch mit Aspirin. Hier zeigte sich, dass Warfarin im Vergleich zu Aspirin zu einer Risikoreduktion von 36 % führt. (41)

Trotz dieser Ergebnisse wurde die Überlegenheit von Cumarinen gegenüber Aspirin lange kontrovers diskutiert. So gab es auch Studien, die zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen, wie bspw. die WARSS- und die SPIRIT-Studie. (82) Während in der WARSS-Studie keine Überlegenheit von Warfarin gegenüber Aspirin nachgewiesen werden konnte, wurde die SPIRIT-Studie vorzeitig abgebrochen, da die Endpunkte Tod, Schlaganfall und Blutung in der Warfarin-Gruppe doppelt so häufig aufgetreten sind. In beiden Studien wurde jedoch eine *international normalized ratio* (INR) angestrebt, welche außerhalb des heute angestrebten Intervalls von 2,0–3,0 lag. So lag die Ziel-INR in der WARSS-Studie bei 1,4–2,8 und in der SPIRIT-Studie bei 3,0–4,5. (82) Dass der Erfolg der Prävention mittels Warfarin jedoch maßgeblich von der INR abhängt, konnte bereits durch eine 1996 veröffentlichte Studie gezeigt werden. (95) Außerdem zeigten Van der Meer et al. bereits 1993, dass das Blutungsrisiko in direkten Zusammenhang mit der Intensität der Antikoagulation zusammenhängt. (102)

2003 konnten Hylek et al. bestätigen, dass die Therapie mit Warfarin am effektivsten ist, wenn die INR zwischen 2,0 und 3,0 liegt. (46) Sie konnten darlegen, dass eine INR über 2,0 nicht nur die 30-Tage-Sterblichkeitsrate, sondern auch die Schwere der Schlaganfälle signifikant reduziert. So lag die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die eine INR unter 2,0 zum Zeitpunkt des Schlaganfalls hatten, in den ersten 30 Tagen nach dem Ereignis bei 24 %, während sie bei den Patienten, deren INR über 2,0 lag, lediglich 6 % betrug. (46) Darüber hinaus zeigte die Studie, dass die Rate der intrakraniellen Blutungen bis zu einer INR von 3,9 nicht signifikant anstieg. (46) Zwar ergab die Meta-Analyse von Hart et al., dass bei den Patienten mit Warfarin doppelt so viele intrakranielle Blutungen auftraten, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. (41) Der Wirkmechanismus von Warfarin sowie die spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen können den Anlagen A und B entnommen werden.

1.5.3 Neue orale Antikoagulanzen

Nicht zuletzt auf Grund der genannten Nebenwirkungen und der Notwendigkeit eines engmaschigen Monitorings der INR, wurden in den letzten Jahren orale Antikoagulanzen entwickelt, deren Nebenwirkungsprofil und Handhabung dem der VKA überlegen sein soll. (36) Für diese Substanzgruppe kursieren unterschiedliche Bezeichnungen. So wird zum einen die Bezeichnung neue orale Antikoagulanzen verwendet, deren Akronym jedoch ebenfalls für den Terminus nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen stehen kann. (7) Zum anderen findet die Bezeichnung direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) zunehmend Verwendung, da sie die Substanzgruppe nicht nur von den VKA abgrenzt, sondern auch den pharmakologischen Mechanismus widerspiegelt. (7) Letztgenannte wird von der *International Society of Thrombosis and Haemostasis* nach einer Befragung von 77 Experten im September 2014 empfohlen. (7) Dennoch ist das Akronym NOAK weiterhin in der Literatur geläufiger und da die Medikamente der Gruppe auch in den aktuellen Leitlinien (LL) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als neue Antikoagulanzen bezeichnet werden, wird auch in der vorliegenden Arbeit dieser Terminus Verwendung finden. (27)

Neben Dabigatran, einem direkten Hemmstoff von Thrombin, zählen auch Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, die direkt den Gerinnungsfaktor Xa hemmen, zur Gruppe der NOAK. Auf die einzelnen Medikamente wird in den folgenden Kapiteln eingegangen.

1.5.3.1 Dabigatran

Die Zulassungsstudie von Dabigatran wurde im September 2009 unter dem Namen RE-LY veröffentlicht. Nach dieser Studie wurde bei 18113 Patienten im Zeitraum von Dezember 2005 bis Dezember 2007 die Nichtunterlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin getestet. Die Patienten wurden hierbei in drei Gruppen unterteilt. Zwei Gruppen erhielten Dabigatran, das in beiden Gruppen zweimal täglich verabreicht wurde, in der einen mit einer Dosis von jeweils 110 mg und in der anderen mit jeweils 150 mg. Die Dosierung des VKA erfolgte INR-adaptiert. Der Zielbereich der INR lag zwischen 2,0 und 3,0, jedoch lag die INR durchschnittlich nur während 64 % des gesamten Studienzeitraums im therapeutischen Bereich (TTR). (18)

Im Vergleich zu Warfarin zeigte sich, dass die Effektivität von Dabigatran in der Dosierung von 110 mg der von Warfarin ebenbürtig war. In der Warfarin-Gruppe erlitten 199 Patienten einen Schlaganfall bzw. eine systemische Embolie, was einem Anteil von 1,69 % pro Jahr entspricht, während sich in der Dabigatran-Gruppe mit 110 mg 182 Schlaganfälle bzw. Embolien ereigneten. Dies entspricht 1,53 % pro Jahr. In der Dabigatran-Gruppe mit einer Dosierung von 150 mg traten hingegen nur 134 Schlaganfälle bzw. Embolien auf. Mit 1,11 % pro Jahr ist Dabigatran in dieser Dosierung dem VKA Warfarin somit überlegen. Auch im Vergleich zur zweiten

Dabigatran-Gruppe verhinderte die Dosierung von 150 mg Schlaganfälle und Embolien effektiver, was v.a. durch einen Rückgang der Schlaganfälle zu erklären ist, die ischämischer bzw. undefinierter Natur waren. (18)

Die Hauptnebenwirkung von VKA sind Blutungen, die während dieser Studie in der Warfarin-Gruppe mit einer Rate von 3,36 % pro Jahr auftraten. Bei Patienten, die 110 mg Dabigatran erhalten haben, lag diese Rate bei 2,71 % pro Jahr, während sie unter der 150 mg-Dosierung lediglich auf 3,11 % pro Jahr absank. Vergleicht man jedoch das Auftreten von lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen in den einzelnen Gruppen miteinander, so fällt auf, dass diese in der Warfarin-Gruppe mit 1,80 % bzw. 0,74 % häufiger als in der 110mg- bzw. 150mg-Gruppe aufgetreten sind. Die Raten lagen dort bei 1,22 % und 0,23 % bzw. bei 1,45 % und 0,30 %. Hingegen war die Rate von gastrointestinalen Blutungen in der Gruppe mit 150 mg Dabigatran signifikant höher als in der Warfarin-Gruppe. Neben gastrointestinalen Blutungen traten auch Myokardinfarkte bei Patienten, die mit Dabigatran therapiert wurden, häufiger auf als unter Warfarin. (18)

Dyspepsie ist die einzige Nebenwirkung, die während des Studienzeitraums bei Patienten mit Dabigatran häufiger auftrat als bei Patienten, die mit Warfarin therapiert wurden. Die Autoren führten dies darauf zurück, dass die Dabigatran-Kapseln einen säurehaltigen Kern haben, der den pH-Wert senken und die Aufnahme von Dabigatran steigern soll. Andere Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel, Luftnot oder Übelkeit, traten unter Warfarin häufiger auf. (18)

In der Folge erschienen mehrere Artikel und Studien, die sich kritisch mit den Ergebnissen von RE-LY auseinandersetzten bzw. Teilgruppen der Studie untersuchten. In großen Teilen bestätigten diese Untersuchungen die Ergebnisse von RE-LY und attestierten Dabigatran je nach Dosierung die Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit gegenüber Warfarin. (34, 74, 105) So zeigt die Metaanalyse von Ntaios et al., welche die Zulassungsstudien von Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban untersuchte, dass die NOAK zu einer relativen Risikoreduktion von 14 % und einer absoluten Risikoreduktion von 0,7 % gegenüber Warfarin führen. (74) Dies entspricht 134 Patienten, die für 1,8 bis zwei Jahre mit einem NOAK therapiert werden müssen, um einen zusätzlichen Schlaganfall bzw. eine zusätzliche Embolie zu verhindern. (74) Auch diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass es unter der Therapie mit NOAK häufiger zu Herzinfarkten und gastrointestinalen Blutungen kommt, als unter Warfarin. (74) Jedoch bestätigte sich auch in anderen Studien, dass es unter Dabigatran seltener zu lebensbedrohlichen Blutungen kommt. So kam eine 2017 veröffentlichte Studie zu dem Ergebnis, dass es nach Katheterablation unter Dabigatran seltener zu schwerwiegenden Blutungen kam als unter Warfarin. (13)

Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2013 kam hingegen zu dem Ergebnis, dass die NOAK in der Prävention von Schlaganfällen nicht effektiver sind als Warfarin, sondern diesem lediglich nicht unterlegen sind. Diese Studie schloss insgesamt 50 578 Patienten mit nicht-

valvulärem VHF ein. Mit ihr konnte jedoch, wie in den anderen Studien auch, nachgewiesen werden, dass die NOAK zu einer signifikanten Reduktion der intrakraniellen Blutungen führen. Bei Dabigatran und Apixaban war dieser Effekt ausgeprägter als bei Rivaroxaban. Somit ergibt sich der Vorteil der NOAK nicht aus der effektiveren Prävention von Schlaganfällen und Embolien, sondern aus der geringeren Anzahl schwerer Blutungskomplikationen. Die Studie legte auch dar, dass es deutliche geografische Unterschiede gab. So waren die NOAK insbesondere in Europa Warfarin nicht überlegen, wogegen dies außerhalb von Europa durchaus der Fall war. Darüber hinaus wurde deutlich, dass der Vorteil der NOAK vor allem von der Qualität der INR-Kontrolle abhängt. So zeigte sich die Überlegenheit der NOAK v. a. in Studienzentren, in denen die TTR-Werte unter 65 % lagen. (37)

Ebendies ist auch einer der Hauptkritikpunkte an der Zulassungsstudie von Dabigatran, da hier der TTR-Wert lediglich 64 % betrug. (18) Es wurde damals argumentiert, dass auch in der Realität kaum höhere Werte erreicht werden, was jedoch nicht den Tatsachen entsprach. (34, 109) So erreichten schon damals die meisten deutschen Studienzentren die in den Leitlinien geforderten 70 %, Studienzentren in den skandinavischen Ländern erreichten während der Studie sogar TTR-Werte bis zu 80 %. (109) 2012 zeigte eine Metaanalyse, dass die TTR-Werte signifikant gestiegen sind, sodass auch aktuelle Werte deutlich über den 64 % der RELY-Studie liegen, bspw. haben Patienten mit VHF im PREFER-AF-Register oder dem schwedischen Versorgungsregister AURICULA im Mittel TTR-Werte von 78 %. (2, 109) Darüber hinaus wird kritisiert, dass v. a. Patienten aus nicht-europäischen Ländern eingeschlossen wurden, da hier die Qualität der INR-Kontrolle niedriger ist, was zu der Überlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin geführt haben könnte. (37) Zudem wurde kritisiert, dass es keine Möglichkeit gab, die Wirkung der NOAK zu antagonisieren. Dies konnte mit der Einführung von Idarucizumab in Bezug auf Dabigatran jedoch entkräftet werden. (81) Der Wirkmechanismus von Dabigatran sowie die spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen können den Anlagen C und D entnommen werden.

1.5.3.2 Faktor Xa-Inhibitoren

Zu den direkten Inhibitoren des Gerinnungsfaktors Xa gehören neben Apixaban noch Rivaroxaban und Edoxaban.

1.5.3.2.1 Apixaban

Im Rahmen der Zulassungsstudie ARISTOTLE, welche insgesamt 18 201 Patienten einschloss, wurde im Zeitraum von Dezember 2006 bis April 2010 Apixaban mit Warfarin verglichen. Dabei wurde bei Apixaban eine Dosierung von 5mg zweimal täglich eingesetzt, während

die Dosierung von Warfarin anhand der INR gesteuert wurde. Die TTR betrug in dieser Studie 66 %. (38)

Insgesamt erlitten 212 Patienten der Apixaban-Gruppe einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie, was einer Rate von 1,27 % pro Jahr entspricht. In der Warfarin-Gruppe ereigneten sich hingegen 265 Schlaganfälle bzw. Embolien mit einer entsprechenden Rate von 1,60 % pro Jahr. Insbesondere zeigte sich bei Patienten, die mit Apixaban behandelt wurden, eine um 49 % niedrigere Rate von hämorrhagischen Schlaganfällen. Die Rate von ischämischen bzw. Schlaganfällen unklarer Ätiologie war in der Apixaban-Gruppe um 8 % niedriger. (38)

Blutungen traten unter der Therapie mit Apixaban in 327 Fällen bzw. mit einer Rate von 2,13 % pro Jahr auf, während unter Warfarin 462 Blutungen aufgetreten sind. Dies entspricht einer Rate von 3,09 % pro Jahr. Die Rate intrakranieller Blutungen betrug dabei in der Apixaban-Gruppe 0,33 % pro Jahr und in der Warfarin-Gruppe 0,80 % pro Jahr. (38)

Apixaban reduzierte das Risiko eines Schlaganfalls bzw. einer systemischen Embolie gegenüber Warfarin signifikant um 21 %. Gleichzeitig sank auch das Risiko für Blutungen um 31 % im Vergleich zu Warfarin. Somit konnte mit dieser Studie die Überlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin nachgewiesen werden, auch wenn diese nur recht gering ist, da 1000 Patienten für 1,8 Jahre mit Apixaban statt mit Warfarin behandelt werden müssen, um sechs Schlaganfälle bzw. 15 Blutungen zusätzlich zu verhindern. (38)

Im Gegensatz zu Dabigatran zeigte sich bei Apixaban eine tendenziell niedrigere Rate von Herzinfarkten als unter Warfarin, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. (38)

Die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie decken sich mit denen anderer Studien. So konnten auch Connolly et al. in einer doppelt-verblindeten Studie mit 5599 Patienten zeigen, dass Apixaban wirkungsvoll das Schlaganfall- und Embolierisiko bei Patienten mit VHF senken kann und dabei um 50 % effektiver ist als Aspirin. (17, 39) Darüber hinaus zeigten weitere Untersuchungen des ARISTOTLE-Kollektivs zum einen, dass Apixaban unabhängig von der Risikoklassifikation mittels CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- bzw. HAS-BLED-Score (s. Kap. 3.3) zu einer signifikanten Risikoreduktion in Bezug auf Schlaganfälle, Embolien und Blutungen führt, wobei die relative Risikoreduktion für intrakranielle Blutungen bei Patienten mit einem HAS-BLED-Score größer drei tendenziell größer war als für Patienten mit einem HAS-BLED-Score von null oder eins. (66) Zum anderen wurde anhand der 3436 Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall deutlich, dass Apixaban auch in der Sekundärprophylaxe effektiver war als Warfarin und auch in dieser Untergruppe weniger Blutungskomplikationen verursachte. (25, 27, 38)

Dennoch gibt es auch an dieser Zulassungsstudie Kritik und Diskussionen über die Aussagekraft der Ergebnisse, da auch in dieser Studie die TTR lediglich bei 66 % lag, ein Großteil der Patienten in nicht-europäischen Ländern rekrutiert wurde und v. a. dort die Überlegenheit der

NOAK nachgewiesen wurde. (36, 37, 38) Doch auch in diesen Metaanalysen zeigte sich ein geringeres Blutungsrisiko, sodass das Nutzen-Risiko-Verhältnis (NRV) bei Apixaban dennoch günstiger ist als bei Warfarin. (37) Der Wirkmechanismus von Apixaban sowie die spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen können den Anlagen E und F entnommen werden.

1.5.3.2.2 Rivaroxaban

Die Zulassungsstudie ROCKET-AF über Rivaroxaban schloss im Zeitraum von Dezember 2006 bis Juni 2009 insgesamt 14 264 Patienten ein. Dabei wurde Rivaroxaban in einer Dosierung von einmal 20 mg pro Tag mit Warfarin verglichen, welches anhand der INR dosiert wurde. Die durchschnittliche TTR betrug in dieser Studie 55 %. (79)

Von den Patienten, die mit Rivaroxaban therapiert wurden, erlitten 189 (1,7 % pro Jahr) einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie. In der Warfarin-Gruppe waren es 243 Patienten (2,2 % pro Jahr). Unter der Therapie erlitten 1475 Patienten der Rivaroxaban-Gruppe eine Blutungskomplikation, was einer Rate von 14,9 % pro Jahr entspricht. In der Gruppe der mit Warfarin behandelten Patienten trat eine Blutung in 1449 Fällen auf (14,5 % pro Jahr). Während sich das Blutungsrisiko zwischen den Gruppen insgesamt nicht unterschieden hat, traten Blutungen mit einem Abfall des Hämoglobins von mehr als 2 g/dl, transfusionspflichtige Blutungen sowie gastrointestinale Blutungen in der Rivaroxaban-Gruppe häufiger auf. Im Gegensatz dazu kamen intrakranielle und tödliche Blutungen in dieser Gruppe seltener vor. Ebenso traten Myokardinfarkte bei Patienten unter Rivaroxaban-Therapie seltener auf. (79)

Die Studie kam somit zu dem Ergebnis, dass Rivaroxaban dem Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF nicht unterlegen ist, während sich das Blutungsrisiko nicht unterschied, obwohl intrakranielle und tödliche Blutungen unter Rivaroxaban seltener auftraten. (79)

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Subgruppen-Analysen des ROCKET-AF-Kollektivs. So zeigte eine Studie, dass Rivaroxaban auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 30–49 ml/min Warfarin nicht unterlegen war. (29) In dieser Untergruppe von 2950 Patienten wurde die Rivaroxaban-Dosis auf 15 mg pro Tag reduziert. (29) Zwar lag die Rate von Schlaganfall und systemischen Embolien in dieser Gruppe über der des Gesamtkollektivs, jedoch war dieser Anstieg unabhängig vom angewendeten Medikament und ist v. a. darauf zurückzuführen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion das Schlaganfallrisiko erhöht. (29, 76) Diese Eigenschaft stellt somit einen Vorteil gegenüber den anderen NOAK dar, da Rivaroxaban auch bei Patienten dieser besonderen Risikogruppe angewendet werden kann. (6)

Eine weitere Studie untersuchte den Nutzen von Rivaroxaban in der Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen. (40) Dazu wurden die Daten von 7468 Patienten der ROCKET-AF-Studie, die einen vorausgegangenen Schlaganfall oder eine TIA hatten, ausgewertet. (40) Insgesamt

traten auch in dieser Untergruppe mehr Schlaganfälle auf als im Gesamtkollektiv, was jedoch auch hier unabhängig von der verwendeten Medikation war. Zudem zeigte sich Rivaroxaban auch in der Sekundärprophylaxe dem Warfarin nicht unterlegen. (40)

Zwar waren im Gegensatz zur RE-LY- und zur ARISTOTLE-Studie mehr europäische Patienten in die Studie eingeschlossen, jedoch lag die TTR mit 55 % noch niedriger als in den anderen Fällen. (37) Dies löste wie auch bei den anderen Studien Kritik aus, da der Nutzen der Antikoagulation maßgeblich von der INR abhängt. (37)

Dass Rivaroxaban dem Warfarin im Gegensatz zu Dabigatran und Apixaban nicht überlegen ist, wurde unter anderem damit begründet, dass in der ROCKET-AF-Studie mehr Hochrisikopatienten eingeschlossen waren. (29) So lag der durchschnittliche CHADS₂-Score bei 3,5, während er in der RE-LY-Studie bspw. bei 2,1 lag. (29) Der Wirkmechanismus von Rivaroxaban sowie die spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen können den Anlagen G und H entnommen werden.

1.5.3.2.3 Edoxaban

Der Vollständigkeit wegen sei an dieser Stelle noch Edoxaban erwähnt, das wie Apixaban und Rivaroxaban seine antikoagulatorische Wirkung durch die Inhibition des Faktors Xa entfaltet. In einer doppelt-verblindeten Studie (ENGAGE-AF) konnte die Nichtunterlegenheit von Edoxaban gegenüber Warfarin nachgewiesen werden. Das Blutungsrisiko lag dabei signifikant unter dem von Warfarin. (35) Auf eine detaillierte Vorstellung wird in diesem Rahmen verzichtet, da es im vorliegenden Patientenkollektiv keine Anwendung fand.

1.6 Leitlinien

Mit der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit VHF befassen sich zum einen die Leitlinien der DGK und die der DGN. Beide Leitlinien wurden während des Zeitraums, der in dieser Dissertation ausgewertet wird, aktualisiert und den jeweils neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst. Im Folgenden wird auf die einzelnen Leitlinien und die jeweiligen Versionen näher eingegangen. Der Schwerpunkt soll dabei auf den Empfehlungen für die Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit VHF liegen.

1.6.1 Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern – DGK

1.6.1.1 Version 2006

Von Beginn des ersten Untersuchungszeitraumes bis 2010 war die Leitlinienversion gültig, die 2006 von der ESC veröffentlicht worden war. Generell wird in dieser Version die Verwendung von oralen Antikoagulanzen zur Schlaganfallprophylaxe empfohlen, außer es liegen entsprechende Kontraindikationen vor oder die Patienten weisen nur ein geringes Schlaganfallrisiko auf. In diesen Fällen werden Aspirin oder eine OAK mit reduzierter Ziel-INR als Alternative genannt. (33, 63) Kontraindikationen sind bspw. Verwirrtheit oder eine erhöhte Sturzgefahr, wobei zunächst versucht werden soll, diese zu beseitigen. (63)

Die Wahl des entsprechenden antithrombotischen Medikamentes soll anhand des individuellen Schlaganfall- bzw. Blutungsrisikos erfolgen. In den Leitlinien werden mehrere klinische Schemata vorgestellt, anhand derer das Schlaganfallrisiko bestimmt werden kann. Besonders hervorgehoben wird dabei der CHADS₂-Score (s. Kap. 3.3.1), da dieser verschiedene Elemente der übrigen Schemata aufgreift und zusammenfasst. (33, 63)

1.6.1.2 Version 2010

In dieser Version wird ebenfalls empfohlen, die Entscheidung, ob eine antithrombotische Therapie indiziert ist oder nicht, anhand der Risikofaktoren des jeweiligen Patienten zu treffen. Hierzu soll der CHADS₂-Score verwendet werden. Bei einem ermittelten Wert größer oder gleich zwei wird die orale Antikoagulation (OAK) mittels VKA empfohlen, wobei die Ziel-INR zwischen zwei und drei liegen sollte. Bei Patienten mit einem CHADS₂-Score von null oder eins soll nochmals eine detaillierte Betrachtung der Risikofaktoren erfolgen. Liegen ein Hauptrisikofaktor oder zwei klinisch relevante Nebenrisikofaktoren vor, so wird ebenfalls die OAK empfohlen. Liegt lediglich ein Nebenrisikofaktor vor, so wird die Entscheidung zwischen einem Antikoagulanzen und einem Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) offengelassen. Wenn hingegen keine Risikofaktoren vorliegen, kann entweder ASS verwendet oder gänzlich auf eine antithrombotische Therapie verzichtet werden. (14)

Als Hauptrisikofaktoren werden in der Leitlinie eine vorausgegangene Thromboembolie, ein Alter über 75 Jahre und eine rheumatische Mitralklappenstenose genannt. Als Nebenrisikofaktoren werden arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankungen, Alter zwischen 64 und 75 Jahren sowie das weibliche Geschlecht definiert. Dies entspricht dem CHA₂DS₂VASc-Score (s. Kap. 3.3.1). (14)

Neben der Abschätzung des Schlaganfall- bzw. Embolierisikos wird zusätzlich empfohlen, vor jeder Antikoagulation und auch im Verlauf einer solchen Therapie das Blutungsrisiko zu ermitteln. Hierfür wird der HAS-BLED-Score empfohlen. Ab drei Punkten liegt ein erhöhtes Risiko

vor. Dabei soll dies eine Antikoagulation nicht automatisch ausschließen, sondern der Entscheidungsfindung dienen, welches Antikoagulans in welcher Intensität eingesetzt wird. (14)

1.6.1.3 Update 2012

2012 ist eine aktualisierte Version der 2010 veröffentlichten Leitlinie erschienen. Auch in dieser wird ein risikoadaptiertes Vorgehen empfohlen, wobei hierfür direkt der CHA₂DS₂VASc-Score verwendet werden soll, da dieser Patienten mit sehr niedrigem wie auch mit hohem Risiko zuverlässiger identifiziert. Zusätzlich zu den VKA wurden durch dieses Update auch die NOAK Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban in die Leitlinien aufgenommen. (15)

Bei einem CHA₂DS₂VASc-Score über zwei wird eine OAK empfohlen, welche wahlweise mittels VKA oder NOAK erfolgen kann. Ebenso sollte bei einem Score-Wert von eins eine OAK in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsgrad IIa). Bei einem Wert von null wird hingegen keine antithrombotische Therapie mehr empfohlen. Generell wird, im Gegensatz zur vorherigen Version, dazu geraten, Thrombozytenaggregationshemmer nur in Ausnahmefällen einzusetzen. (15)

Ebenfalls neu aufgenommen wurde der Hinweis, dass die TTR bei einer Therapie mit VKA mindestens 70 % betragen sollte. Kann dies nicht gewährleistet werden oder bestehen andere Schwierigkeiten bei der Verwendung eines VKA, so wird die Verwendung eines NOAK empfohlen. Im Gegensatz dazu wird eine generell bevorzugte Verwendung von NOAK nicht empfohlen, sondern kann aufgrund des besseren NRV lediglich erwogen werden (Evidenzgrad IIa). (15)

Auch die Verwendung des HAS-BLED-Scores wurde überarbeitet. So soll dieser den Arzt bezüglich behandelbarer Risikofaktoren sensibilisieren und so zu deren optimaler Einstellung führen. (15)

1.6.1.4 Version 2016

Die neueste Version der Leitlinien zum Management von VHF hatte zwar keinen Einfluss mehr auf die vorliegende Dissertation, da sie nach dem Ende des Beobachtungszeitraums erschienen ist, dennoch werden ihre Neuerungen hier kurz erläutert, da diese den Einfluss der NOAK auf die Primär- und auch Sekundärprävention von Schlaganfällen veranschaulichen.

Auch diese Version empfiehlt die Verwendung des CHA₂DS₂VASc-Scores zur Risikoabschätzung, wobei jedoch das weibliche Geschlecht als alleiniger Risikofaktor abgewertet wurde. D. h. eine OAK sollte bei Frauen nun erst ab einem Wert von drei begonnen bzw. ab einem Wert von zwei erwogen werden. (52)

Außerdem wird bei Patienten, die entsprechend geeignet sind, generell eine Therapie mit NOAK anstelle von VKA empfohlen. Insbesondere bei Patienten mit einem vorausgegangenem Schlaganfall werden die NOAK bevorzugt empfohlen. Ausnahmen bilden weiterhin Patienten mit einer mechanischen Herzklappe oder Mitralklappenstenose. (52)

1.6.2 Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie – DGN

1.6.2.1 Version 2008

Diese Version der Leitlinien ist zu Beginn des Beobachtungszeitraums erschienen und war bis zur Einführung der NOAK gültig. Die Bereiche Primär- und Sekundärprävention werden in dieser Leitlinie gesondert betrachtet. (22)

Zur Primärprävention werden zum einen Empfehlungen ausgesprochen, welche die Risikofaktoren reduzieren sollen. Hierzu zählen z. B. ein gesunder Lebensstil, Blutdruckkontrolle, Senkung des LDL-Cholesterins und Nikotinkarenz. Zum anderen wird bei Vorliegen von VHF eine orale Antikoagulation mittels VKA empfohlen. Die Ziel-INR wird mit 2,0–3,0 angegeben, wobei diese für Patienten über 75 Jahre auf 2,0 gesenkt wird. Von dieser Empfehlung gibt es jedoch Ausnahmen. So wird bei Patienten, die unter 65 Jahre alt sind und bei denen keine weiteren vaskulären Risikofaktoren vorliegen, generell keine antithrombotische Therapie empfohlen. Bei Patienten ohne Risikofaktoren, aber einem Alter von über 65 Jahren, wird ASS empfohlen, welches auch als Alternative bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine OAK eingesetzt werden kann. Als solche Kontraindikationen werden eine zerebrale Mikroangiopathie, eine manifeste Demenz sowie eine erhöhte Sturzgefahr definiert. Zur Ermittlung des individuellen Schlaganfallrisikos wird der CHADS₂-Score empfohlen. Es wurden jedoch keine Grenzwerte für den Beginn einer OAK genannt, da der Score „noch nicht Eingang in die Stratifizierung bezüglich Antikoagulation oder Gabe von ASS gefunden“ hat. (Diener et al., 2008, S. 15) (22)

Zur Sekundärprävention wird neben den oben genannten allgemeinen Maßnahmen zunächst generell die Therapie mittels eines Thrombozytenaggregationshemmers empfohlen, außer der Schlaganfall war kardioembolischer Natur. In diesem Fall wird ebenfalls die orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 empfohlen. Sollten oben genannte Kontraindikationen bestehen, wird alternativ ASS mit einer Dosierung von 300mg vorgeschlagen. Die OAK sollte nach einer TIA oder einem leichten ischämischen Schlaganfall binnen drei bis fünf Tagen nach dem Ereignis begonnen werden. (22)

1.6.2.2 Version 2012

Die DGN hat ihre Leitlinien zuletzt 2012 aktualisiert, sodass dies die momentan gültige Version ist. Auch in dieser Fassung wird zur Sekundärprophylaxe allgemein der Einsatz von

Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, wenn es sich um einen nicht-kardioembolischen Schlaganfall gehandelt hat. Hierzu können sowohl ASS, Dipyridamol und Clopidogrel eingesetzt werden als auch Kombinationen dieser Medikamente. Die entsprechende Therapie sollte binnen 48 Stunden nach dem Ereignis begonnen werden. (27)

Bei Patienten mit VHF sollten Thrombozytenaggregationshemmer hingegen nicht mehr eingesetzt werden, außer es bestehen kardiologische Indikationen. Stattdessen wird die OAK zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit VHF empfohlen. Für Patienten mit nicht-valvulärem VHF wird darüber hinaus die Anwendung der NOAK Dabigatran, Rivaroxaban bzw. Apixaban, aufgrund des im Vergleich zu den VKA besseren NRV, in der Leitlinie favorisiert. Es sei denn, die CrCl des Patienten liegt unter 30 ml/min bzw. unter 15 ml/min, da dies Kontraindikationen für Dabigatran bzw. die Faktor-Xa-Inhibitoren sind. (27)

Die Kontraindikationen, die in der Version aus dem Jahre 2008 gegen eine OAK genannt wurden, werden in der aktuellen Version weitgehend abgewertet. So stellen ein höheres Lebensalter und Sturzgefahr keine Kontraindikationen mehr dar. Auch beim Vorliegen einer Demenz sollte laut aktueller Leitlinie eine OAK erfolgen, wenn die korrekte Medikamenteneinnahme gewährleistet ist. Bezüglich des NRV einer OAK beim Vorliegen einer zerebralen Mikroangiopathie wird keine klare Aussage getroffen, jedoch wird angemerkt, dass die Mehrheit dieser Patienten dennoch eine OAK erhalten sollten. (27)

Anders als bei der Sekundärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmer und auch anders als in der Leitlinie von 2008 wird in der aktuellen Version keine Aussage über den Beginn einer AK nach einem Schlaganfall oder einer TIA getroffen. (22, 27)

1.7 Weitere Richtlinien zum Umgang mit oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit VHF

Neben den oben genannten Leitlinien haben noch weitere Fachgesellschaften und Gremien Empfehlungen und Richtlinien zum Umgang mit oralen Antikoagulanzen veröffentlicht.

So hat z. B. die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) einen Leitfaden zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF veröffentlicht, der 2016 in der zweiten Auflage erschienen ist. In diesem wird, im Gegensatz zu den Leitlinien der DGK und der DGN, empfohlen, die NOAK nur bei Patienten einzusetzen, die nicht für eine Therapie mittels VKA geeignet sind. Begründet wird diese Entscheidung bspw. damit, dass die Vorteile der NOAK nur in Zentren mit schlechter INR-Kontrolle nachgewiesen werden konnten, während in Deutschland jedoch TTR-Werte von bis zu 79 % erreicht werden. Darüber hinaus wird bemängelt, dass es keine klinischen Tests gibt, die Aufschluss über den gerinnungshemmenden Effekt der NOAK geben, obwohl auch bei diesen Medikamenten durch Interaktionen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können, die zu einem Anstieg des Blutungsrisikos führen. Weitere Kritikpunkte sind zum einen die fehlende Antagonisierbarkeit, da bisher nur für

Dabigatran ein Antidot verfügbar ist, und zum anderen die deutlich höheren Kosten der NOAK, die im Vergleich zu Phenprocoumon 15-mal höher ausfallen. (4)

Zu ähnlichen Beurteilungen kamen auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin sowie Fachgesellschaften aus anderen Ländern, wie die amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften oder die *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. (4) Diese empfehlen die NOAK v. a. für Patienten, die nicht mit VKA behandelt werden können bzw. bei denen keine stabile INR erreicht werden kann und sehen keinen zusätzlichen Nutzen für Patienten, die gut auf einen VKA eingestellt sind. (4, 48)

2 Zielsetzung

Mit einer Häufigkeit von ein bis zwei Prozent in der europäischen Bevölkerung ist Vorhofflimmern die häufigste anhaltende Rhythmusstörung, die schwerwiegende Folgen für die Betroffenen haben kann. So ist das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, bei Patienten mit VHF fünfmal so hoch wie beim Rest der Bevölkerung. (111) Insgesamt liegen 20–30 % der Schlaganfälle kardioembolische Ursachen zugrunde, bei denen es sich meist um VHF handelt. (27, 50, 57) Hinzu kommt, dass kardioembolische Schlaganfälle mit besonders ausgedehnten neurologischen Defiziten, hohen Rezidivraten und einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind. (27, 57, 78) Obwohl Yu et al. bereits 2006 zeigen konnten, dass ca. 86 % der mit VHF assoziierten Schlaganfälle bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung erfolgen und Palm et al. 2014 darlegten, dass durch eine ausbleibende Therapie mit Antikoagulanzen die Mortalität um das 5,4-fache ansteigt, lag die Rate der Patienten mit VHF, die mittels Antikoagulation therapiert werden, 2014 bei lediglich 66,9 %. (8) Vor diesem Hintergrund sollen mit der vorliegenden Dissertationsschrift die folgenden Fragestellungen behandelt werden:

1. Bei wie vielen Schlaganfall-Patienten einer überregionalen universitären Stroke-Unit ist VHF bereits bekannt bzw. bei wie vielen wurde es neu diagnostiziert?
2. Wie viele der Schlaganfall-Patienten mit bereits bekanntem VHF sind antikoaguliert?
3. Wie viele Schlaganfall-Patienten hatten bereits eine vorausgegangene zerebrale Ischämie?
4. Welche Sekundärprävention wurde bei Schlaganfall-Patienten mit VHF empfohlen und bis zur Entlassung eingeleitet bzw. als noch umzusetzen empfohlen?
5. Entsprach diese Empfehlung der Sekundärprävention der aktuell gültigen LL?
6. Welche Gründe für ein Abweichen von der Empfehlung der LL gab es?
7. Wie änderten sich die Antworten zu o. g. Fragen im Zeitverlauf von 2008 bis 2015 bzw. im Vergleich der Beobachtungsperioden vor und nach Zulassung der sogenannten neuen oralen Antikoagulanzen im September 2011?

3 Methodik und Vorgehen

3.1 Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der zuvor genannten Fragestellungen wurden die prospektiv im Rahmen der Qualitätssicherung der Stroke-Unit-Behandlung erhobenen Registerdaten sowie die Epikrisen stationärer Behandlungen in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg (UKMD) retrospektiv ausgewertet. Es handelt sich somit um eine rein retrospektive Auswertung regulär im Arzt-Patienten-Verhältnis erhobener Patientendaten. Diagnostische und Behandlungsmaßnahmen außerhalb zugelassener Indikationen erfolgten nicht. Hierfür musste zunächst ein geeignetes Patientenkollektiv zusammengestellt werden. In dieses sollten alle Patienten eingeschlossen werden, die im Zeitraum von Anfang 2008 bis Mitte 2015 mit der Diagnose einer zerebralen Ischämie in der Universitätsklinik für Neurologie des UKMD stationär behandelt wurden und bei denen ein VHF bereits bekannt war oder während des jeweiligen Aufenthaltes neu diagnostiziert worden ist. Das Kriterium der zerebralen Ischämie wurde, gemäß der Definition der DGN, sowohl durch einen ischämischen Schlaganfall als auch durch eine TIA erfüllt. (23, 27) Um die Vollständigkeit des Kollektivs zu gewährleisten, wurden die existierenden Datenbankeinträge zu Patienten mit einem ischämischen Insult und bestehendem VHF mit den Entlassungsbriefen der Universitätsklinik für Neurologie abgeglichen und die Daten in einer Excel-Tabelle aggregiert.

3.2 Datenerfassung

Nach der vollständigen Erfassung des Patientenkollektivs wurden diesem zum einen grundlegende Merkmale wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und zum anderen Basischarakteristika vaskulärer Patienten wie z. B. Gefäßrisikofaktoren, kardiovaskuläre Vor-/Begleiterkrankungen anhand der o. g. Datenbank und der Behandlungsepikrisen zugeordnet. Dies erfolgte wiederum durch einen Abgleich der bestehenden Datenbankeinträge mit den Entlassungsepikrisen. Daraufhin wurden alle Erstaufenthalte der Patienten markiert, um die Indexereignisse isoliert betrachten zu können. Anschließend wurden die Daten zum VHF ergänzt, insbesondere das Diagnosedatum, da dies einen Rückschluss auf das Vorbestehen bzw. die Neudiagnose des VHF ermöglicht. Im nächsten Schritt wurden alle gerinnungswirksamen Medikationen, welche zum Entlassungszeitpunkt bestanden, zusammengestellt und den Gruppen ‚Thrombozytenaggregationshemmung (TAH)‘, ‚Antikoagulation‘ sowie ‚Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung‘ zugeordnet. Dabei wurde auch das verwendete Präparat in der verabreichten Dosis vermerkt. Darüber hinaus wurden die folgenden Informationen zur sekundärpräventiven Medikation aus den Epikrisen zusammengestellt:

- Als indiziert angesehene Medikation
- Angabe einer Medikationsempfehlung
- Bei Empfehlung einer TAH wurde der Grund erfasst
- Entspricht die Entlassmedikation der indizierten oder empfohlenen Medikation
- Bei abweichender Entlassmedikation zusätzlich:
 - Grund für die Abweichung
 - Umstellung der Entlassmedikation auf die empfohlene Medikation
 - Zeitpunkt und Kriterien für eine derartige Umstellung

Die Angaben zur sekundärpräventiven Medikation in den Epikrisen wurden außerdem mit den gültigen Leitlinien der DGN verglichen. Zudem wurde erfasst, ob die Indikationsstellung leitliniengerecht erfolgte.

3.3 Verwendete Scores

VHF stellt an sich eine Indikation für eine antithrombotische Therapie dar. Ob diese mittels TAH oder AK erfolgt, wird jedoch anhand des klinischen Risikos für einen Rezidivinfarkt bzw. eine Rezidivembolie entschieden. Hierfür werden üblicherweise der *CHADS₂*- und/oder der *CHA₂DS₂VASc-Score* herangezogen. Da mit einer antithrombotischen Therapie das Blutungsrisiko steigt, wurde zu dessen Abschätzung der *HAS-BLED-Score* entwickelt. Neben diesen Beurteilungssystemen, welche hauptsächlich als Entscheidungshilfe für bzw. gegen eine AK dienen, gibt es Scores, die eine semiquantitative Beurteilung des neurologischen und funktionellen Defizits durch einen Schlaganfall erlauben. Hierzu zählen die *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* und die *modifizierte Rankin-Skala (mRS)*.

3.3.1 CHADS₂- und CHA₂DS₂VASc-Score

Diese dienen der Beurteilung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF und wurden deshalb auch für die vorliegende Dissertation ermittelt. Um die Scores bestimmen zu können, mussten zunächst die notwendigen Parameter eruiert werden. Im Falle des *CHADS₂*-Scores sind dies:

	Risikofaktor	Punkte
C	Herzinsuffizienz	1
H	Hypertonie	1
A	Alter \geq 75 Jahre	1
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Vorangegangener Schlaganfall oder TIA	2

Tab. 3.1: CHADS₂-Score (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Trappe, 2012)

Der CHADS₂-Score teilt die Patienten in drei Risikogruppen ein. Wenn keine Risikofaktoren vorliegen (Score = 0), empfehlen die Leitlinien eine Therapie mit ASS. Bei einem intermediären Risiko (Score = 1) liegt die Wahl der Therapie im Ermessen des behandelnden Arztes, bei einem hohen Risiko (Score > 1) wird die Therapie mittels AK empfohlen. (62)

Der CHA₂DS₂VASc-Score ist eine Weiterentwicklung des CHADS₂-Scores, da an diesem kritisiert wurde, dass er viele Patienten der mittleren Risikogruppe zuordnet und somit als Entscheidungshilfe nur bedingt nutzbar war. (62) Für die Weiterentwicklung wurden zusätzliche Parameter bestimmt, womit eine differenziertere Einordnung in die Risikogruppen möglich ist. 2012 konnten Olesen JB et al. in einer Kohorten-Studie zeigen, dass bei Patienten, die mit dem CHA₂DS₂VASc-Score beurteilt wurden, der Anteil der Krankenhauseinweisungen kleiner und der Tod durch Thromboembolien seltener war als bei Patienten, welche mit dem CHADS₂-Score beurteilt worden waren. (15, 62, 77)

	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter \geq 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Tab. 3.2: CHA₂DS₂VASc-Score (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Camm, 2012)

Nach den aktuellen *Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern* wird für Patienten mit Risikofaktor \geq 1 die Therapie mittels Antikoagulation empfohlen. Wenn kein Risikofaktor vorliegt, kann von einer antithrombotischen Therapie abgesehen werden. (52) Die Risikofaktoren, welche für die Anwendung der Score-Systeme notwendig waren, wurden anhand der Datenbank und der Entlassungsbriege zusammengestellt. Hierbei wurde auch untersucht, ob die Patienten bereits einen Schlaganfall/TIA vor dem Indexereignis hatten, da so die Scores jeweils für den Zeitpunkt vor und nach dem Indexereignis ermittelt werden konnten.

3.3.2 HAS-BLED-Score

Der *HAS-BLED-Score* dient der Beurteilung des Blutungsrisikos.

	Risikofaktor	Punkte
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung oder -prädisposition	1
L	Labile INR (falls VKA-Therapie)	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	Medikamente (ASS/NSAID-Komedikation) oder Alkoholabusus	1 oder 2

Tab. 3.3: HAS-BLED-Score (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Camm, 2012 und Trappe, 2012)

Ergibt sich ein Score von drei oder mehr Punkten, spricht dies für ein hohes Blutungsrisiko. Dies alleine stellt gemäß den aktuellen Leitlinien aber keine absolute Kontraindikation für eine antikoagulatorische Therapie dar. Vielmehr sollte dies zu einer Modifizierung der beeinflussbaren Faktoren führen. (15)

3.3.3 NIHSS und mRS

Die NIHSS dient der Beurteilung der Schwere eines Schlaganfalls und erlaubt eine semiquantitative Verlaufsbeobachtung. Sie wird zudem zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer intravenösen (i. v.) Thrombolyse bei einem akuten Schlaganfall herangezogen. Es können maximal 42 Punkte vergeben werden, wobei das schlaganfallbedingte Defizit umso schwerwiegender ist, je mehr Punkte erreicht werden. Liegt der Wert über sechs und unter 22 Punkten wird die Thrombolyse prinzipiell empfohlen. Die einzelnen Parameter und deren Gewichtung können der Anlage I entnommen werden. (9)

Die *modifizierte Rankin-Skala* beschreibt das entstandene funktionelle Defizit nach einem Schlaganfall. Die Patienten werden in sechs Schweregrade eingeteilt. Schweregrad null entspricht hierbei ‚keinem neurologischen Defizit‘, Schweregrad fünf einer schweren Behinderung. Eine detaillierte Darstellung ist in Anlage J zu finden. (103)

Die beiden Werte sind Bestandteil des Schlaganfallregisters und wurden standardisiert zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung ermittelt und in der Registerdatenbank erfasst. Wenn die Werte in der Datenbank fehlten oder nicht vollständig waren, wurden sie an Hand der in den Entlassungsepikrisen prosaisch aufgeführten Defizite nachträglich ermittelt.

3.4 Konvertierung der Daten für das Statistikprogramm SPSS

Nachdem alle Patienten und deren Daten in der Excel-Datei vollständig erfasst und die Scores entsprechend berechnet waren, wurden die Daten umcodiert, damit sie im Anschluss daran in das Statistikprogramm SPSS eingespeist werden konnten. Dafür erfolgte eine Umwandlung der Daten in Zahlenwerte, da SPSS nur mit diesen arbeiten kann. Für die folgenden Parameter entfiel dieser Schritt, da deren Daten bereits als Zahlenwerte vorlagen:

- Alter
- Daten und Zeiträume
 - Aufnahmedatum
 - Aufenthaltsdauer
 - Diagnosedatum des VHF
 - Anzahl der Vorereignisse
 - Abstand des ersten und des letzten Vorereignisses zum Indexereignis
- Dosierung der Medikamente
- Größe
- Gewicht
- BMI
- Ergebnisse der einzelnen Scores

Die Daten der restlichen Parameter wurden in Untergruppen zusammengefasst und entsprechend kodiert, wodurch eine Vereinheitlichung erreicht werden konnte.

3.5 Auswertung der Daten

Nachdem die Daten wie oben beschrieben codiert und anschließend anonymisiert worden waren, erfolgte der Transfer zu SPSS Statistics (Version 22). Mit Hilfe dieses Programms wurden aus dem eingespeisten Datensatz, entsprechend den in Kapitel zwei erläuterten Fragestellungen, Kreuz- und Häufigkeitstabellen erstellt und die Ergebnisse im Anschluss daran mittels der folgenden parametrischen und nicht-parametrischen Tests analysiert.

3.5.1 Angewendete parametrische Tests

Die Anwendung parametrischer Tests setzte eine normalverteilte Grundgesamtheit voraus. (108) Aus dieser Gruppe wurden in der vorliegenden Arbeit der Chi-Quadrat-Test sowie der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet.

Der Chi-Quadrat-Test dient der Überprüfung des Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen, indem man theoretisch zu erwartende Häufigkeiten mit den tatsächlich beobachteten vergleicht. Darüber hinaus kann mit diesem Test nicht nur ermittelt werden, ob ein Zusammenhang besteht, sondern auch die Stärke und die Richtung des Zusammenhangs. Zu den Voraussetzungen, um den Test anwenden zu können, zählt zum einen, dass die Variablen kategorial sein müssen und zum anderen, dass die Stichprobe größer 50 sein muss. Sobald die Stichprobengröße unter 20 lag, wurde, wie üblich, der exakte Test nach Fischer verwendet. Dieser beruht auf Simulationen und bedarf keiner Voraussetzungen, weshalb er bei sehr kleinen Stichproben angewendet werden kann. (101)

Der t-Test wird wiederum verwendet, um zu überprüfen, ob ein festgestellter Mittelwertsunterschied zwischen zwei Stichproben zufällig oder systematisch ist. Für zuverlässige Ergebnisse müssen die Daten intervallskaliert sein. (84)

Eine statistische Signifikanz wurde jeweils bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

3.5.2 Angewendete nicht-parametrische Tests

Im Gegensatz zu den parametrischen Tests können die nicht-parametrischen Tests unabhängig davon durchgeführt werden, wie die Daten verteilt sind. (85) Sie haben somit ein breiteres Anwendungsspektrum. (108) In der vorliegenden Dissertation wurden der Mann-Whitney-U-Test, der Kruskal-Wallis-Test sowie der Median-Test angewendet.

Der Mann-Whitney-U-Test ist das Pendant zum t-Test für unabhängige Stichproben und vergleicht die Mediane zweier unabhängiger Stichproben miteinander. (108) Mit Hilfe dieses Tests kann überprüft werden, ob sich die zentralen Tendenzen zweier Stichproben voneinander unterscheiden. Dabei werden nicht die Originaldaten zur Berechnung herangezogen, sondern den Daten werden gemäß ihrer Größe Ränge zugewiesen, mit welchen anschließend die Berechnung erfolgt. (100) Aufgrund dieses Vorgehens wird er zu den Rangsummentests gezählt. Der Kruskal-Wallis-Test zählt ebenso wie der Mann-Whitney-U-Test zu den Rangsummentests und wird nach demselben Muster wie dieser durchgeführt. Im Unterschied zum Mann-Whitney-U-Test werden jedoch nicht nur die Tendenzen von zwei, sondern von mehreren Stichproben miteinander verglichen. (99)

Der Median-Test dient dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bezüglich eines quantitativen bzw. eines ordinal skalierten Merkmals. Gegenüber dem t- und U-Test bietet er den Vorteil, dass er unabhängig von der Verteilung angewendet werden kann, wertet jedoch weniger Informationen aus. (108)

4 Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum von Juli 2008 bis August 2015 wurden in der Klinik für Neurologie des UKMD insgesamt 4549 Patienten wegen einer zerebralen Ischämie behandelt. 1150 (25,3 %) dieser Patienten erfüllten das Kriterium eines bereits bekannten oder im Rahmen des Indexereignisses neu diagnostizierten VHF. Vor der Einführung der NOAK wurden insgesamt 1702 Patienten behandelt, von denen 413 (24,3 %) unter VHF litten. Nach der Einführung im September 2011 wurden insgesamt 2847 Patienten wegen einer zerebralen Ischämie behandelt. Der Anteil der Patienten mit VHF betrug 25,9 % (737 Patienten). Die Entwicklung des Anteils der Patienten mit VHF im Beobachtungszeitraum wird in Abbildung 4.1 dargestellt.

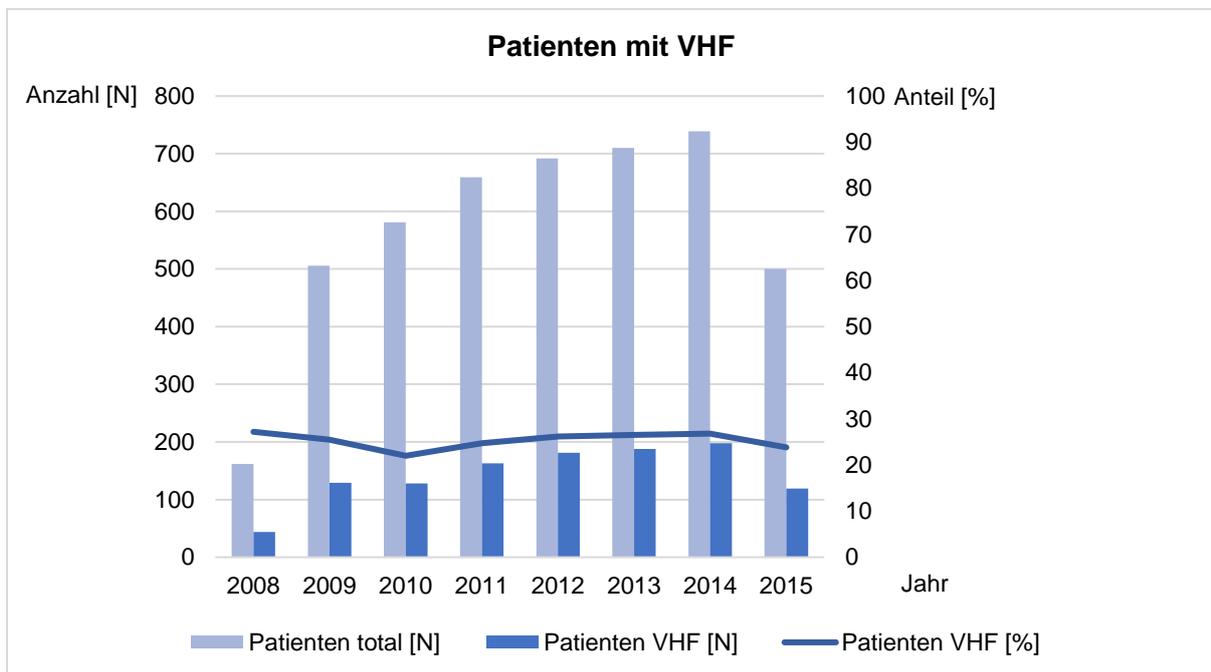


Abb. 4.1: Entwicklung des Anteils der Patienten mit VHF (Quelle: Eigene Darstellung)

Der Anteil der Patienten mit VHF hat sich im beobachteten Zeitraum nicht signifikant verändert (Chi-Quadrat(7)=5,963, $p=0,544$, $n=1150$).

Im Folgenden wird die Population der 1150 untersuchten Fälle näher charakterisiert.

4.1 Untersuchte Population

4.1.1 Biologische Merkmale

Tabelle 4.1 zeigt die Geschlechtsverteilung sowie die biologischen Merkmale. So waren 623 (54,2 %) der untersuchten Patienten weiblich und 527 (45,8 %) männlich.

Eigenschaft	Gesamtpopulation	Weibliches Geschlecht	Männliches Geschlecht
Größe – [N] (%)	1150	623 (54,2)	527 (45,8)
Alter (MW ± SD) – [Jahre]	76 ± 9,62	78	73
Gewicht (MW ± SD) – [kg]	78 ± 17	73	84
Körpergröße (MW ± SD) – [cm]	168 ± 8,92	163	175
BMI (MW ± SD) – [kg/m ²]	27,65 ± 5,43	27,68	27,61

Tab. 4.1: Darstellung des Patientenkollektivs (Quelle: Eigene Darstellung)

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 76 Jahren, wobei Frauen durchschnittlich fünf Jahre älter waren. Eine Darstellung der Altersverteilung, mit Unterteilung in die für die Risikostratifizierung wichtigen Altersgruppen, erfolgt in Abbildung 4.2.

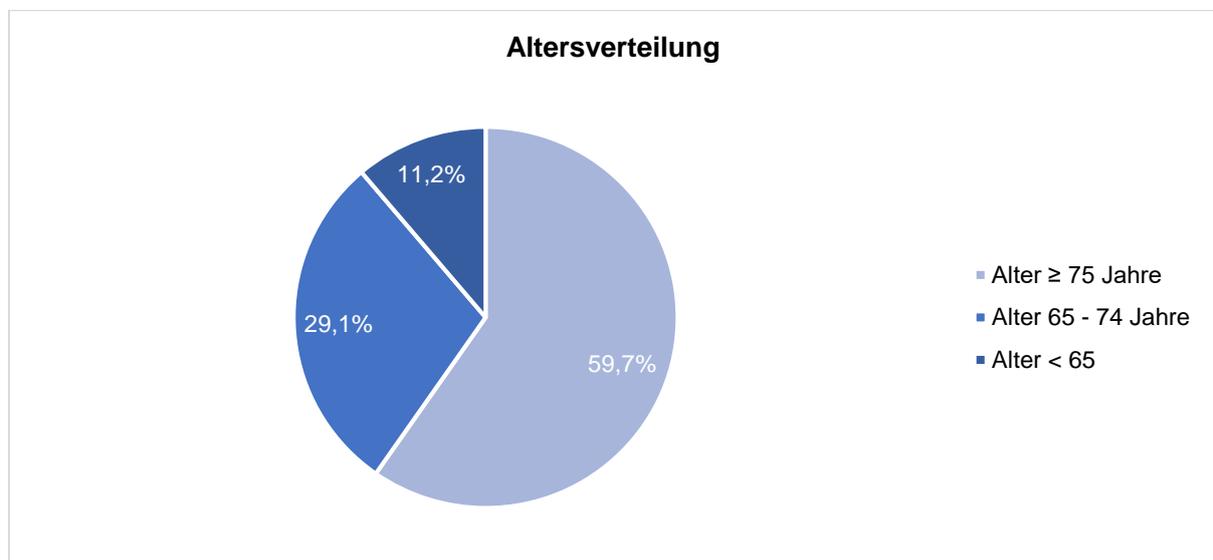


Abb. 4.2: Darstellung der Altersverteilung in der Gesamtpopulation (Quelle: Eigene Darstellung)

Es zeigt sich, dass 686 (59,7 %) Patienten zum Zeitpunkt des Indexereignisses 75 Jahre oder älter, 335 (29,1 %) im Alter zwischen 65 und 74 Jahren und 128 (11,2 %) unter 65 Jahre alt waren, wobei sich die Altersspanne von 37 bis 100 Jahren erstreckt.

4.1.2 Schweregrad des Schlaganfalls

Wie aus Abbildung 4.3 hervorgeht, hatten 525 Patienten (45,7 %) einen sog. Major Stroke, d. h. der Grad der Einschränkung hinsichtlich der Aktivität des täglichen Lebens, bestimmt anhand der *modifizierten Rankin-Scale*, lag bei 3–5. Weitere 468 Patienten (40,7 %) erlitten einen Minor Stroke (mRS 1–2). Bei den verbleibenden Patienten lagen die Diagnosen TIA und remittierter Schlaganfall vor, wobei 10,7 % (123 Patienten) eine TIA erlitten, während lediglich bei 3,0 % (34 Patienten) die Diagnose eines remittierten Schlaganfalles gestellt worden ist.

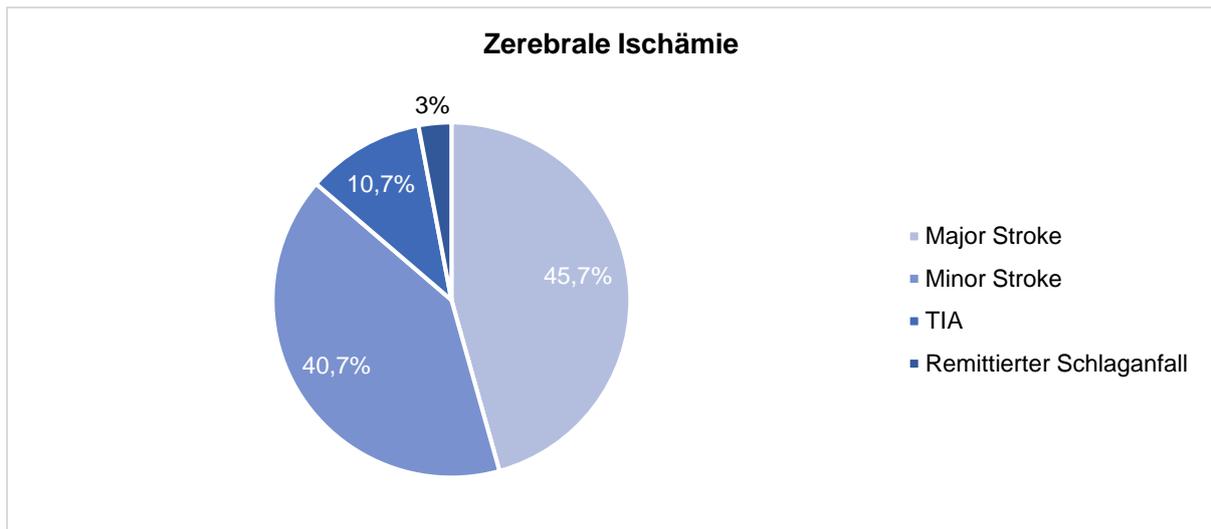


Abb. 4.3: Häufigkeit der Ischämieformen (Quelle: Eigene Darstellung)

Um das neurologische Defizit quantifizieren zu können, wurden bei der Aufnahme der NIHSS-Score und die mRS bestimmt. Die mRS wurde zusätzlich bei Entlassung bestimmt, um eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen. In der folgenden Tabelle werden die Werte für die Gesamtpopulation zusammengefasst.

Bewertungssystem	Median	IQR
NIHSS	6,50	12
mRS bei Aufnahme	3,00	2
mRS bei Entlassung	3,00	2

Tab. 4.2: NIHSS und mRS in der Gesamtpopulation (Quelle: Eigene Darstellung)

4.1.3 Nebendiagnosen und Risikofaktoren

Neben der Hauptdiagnose des Schlaganfalls bzw. der zerebralen Ischämie wurden auch die Nebendiagnosen sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren der 1150 Patienten erfasst. Tabelle 4.3 stellt diese sowie deren Häufigkeit in der Gesamtpopulation dar.

Nebendiagnosen/Risikofaktoren	[N]	(%)
Hypertonie	1078	(93,7)
Lipidstoffwechselstörung	544	(47,3)
Diabetes mellitus	501	(43,6)
Koronare Herzerkrankung	266	(23,1)
Vorausgegangene zerebrale Ischämie	254	(22,1)
Herzinsuffizienz	126	(11,0)
Nikotinabusus	126	(11,0)
Herzklappenerkrankung	87	(7,6)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	75	(6,5)
Behandlungsbedürftige Blutung	74	(6,4)
Terminale Niereninsuffizienz	12	(1,0)
Alkoholabusus	4	(0,3)

Tab. 4.3: Risikofaktoren in der Gesamtpopulation (Quelle: Eigene Darstellung)

Bei der Betrachtung der Häufigkeit der Risikofaktoren wird deutlich, dass neben VHF die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer zerebralen Ischämie in der Population verstärkt auftreten, allen voran eine arterielle Hypertonie (93,7 %), Lipidstoffwechselstörungen (47,3 %) und Diabetes mellitus (43,6 %).

4.2 Schlaganfall-Patienten mit bekanntem vorbestehendem Vorhofflimmern

4.2.1 Vorbestehendes VHF

Obwohl bekannt ist, dass VHF ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer zerebralen Ischämie ist und dass die Inzidenz von VHF mit dem Alter zunimmt, wird VHF häufig erst im Rahmen eines Schlaganfalles erstdiagnostiziert. (27, 50, 57) Bei den beobachteten Patienten war VHF in 57,5 % (661 Patienten) der Fälle bereits vor dem untersuchten Indexereignis bekannt. Wie in Abbildung 4.4 zu sehen ist, ging der Anteil der Fälle mit bekanntem VHF insgesamt zurück. So wurden in den letzten sechs Monaten des Jahres 2008 77,3 % (34 Fälle) des VHF bereits vor dem Indexereignis diagnostiziert, während es in den ersten acht Monaten des Jahres 2015 55,5 % (66 Fälle) waren. Die Differenz von 21,8 % zwischen Beginn und Ende des Untersuchungszeitraumes stellt einen signifikanten Unterschied dar ($\text{Chi-Quadrat}(7)=18,915$, $p=0,008$, $n=1150$). Dieser entsteht aber hauptsächlich durch das Jahr 2008, in dem die Fallzahl mit 162 Patienten zum einen recht gering war und zum anderen die Standards zur Erfassung der Patienten erst etabliert worden sind. Betrachtet man den restlichen Studienzeitraum isoliert, zeigt sich, dass es tendenziell sogar zu einem Anstieg des Anteils der Patienten mit vorbekanntem VHF gekommen ist.

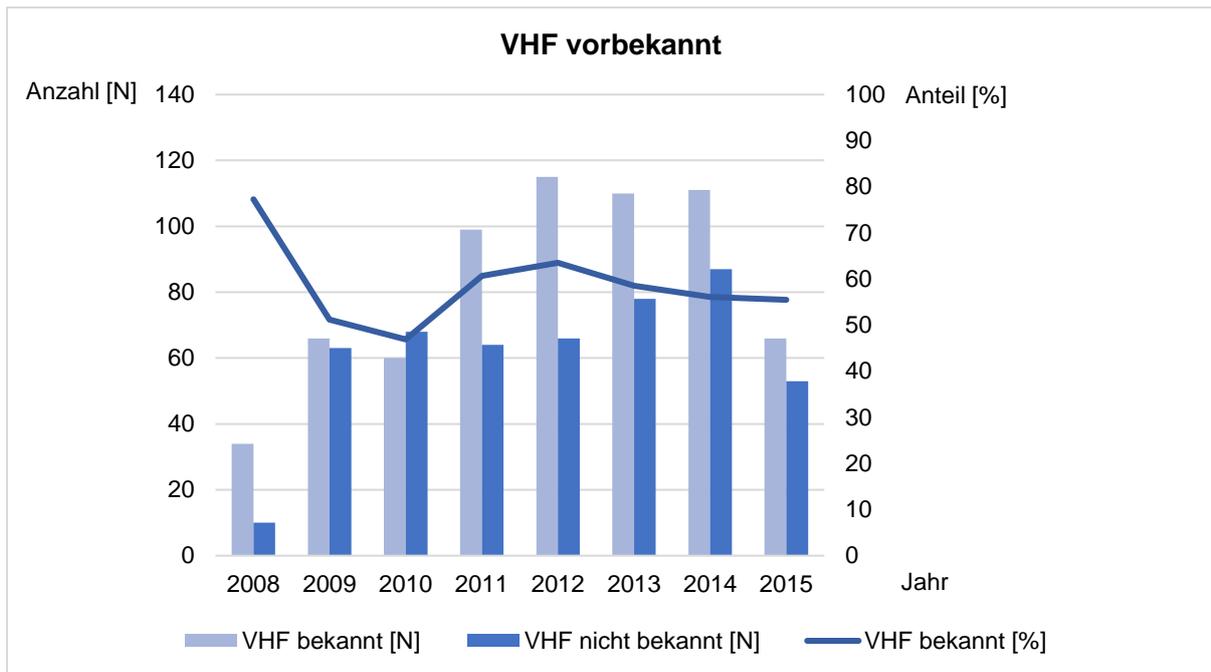


Abb. 4.4: Entwicklung des Anteils der Patienten mit vorbekanntem VHF (Quelle: Eigene Darstellung)

Der oben beschriebene Rückgang bestätigt sich ebenfalls nicht, wenn man den Zeitraum vor Einführung der NOAK mit dem nach deren Einführung vergleicht. So lag der Anteil der Patienten mit bereits bekanntem VHF bis August 2011 bei 55,4 % (229 Fälle) und im Anschluss daran bei 58,6 % (432 Fälle). Dies stellt keinen signifikanten Unterschied dar ($\chi^2(1)=1,087$, $p=0,297$, $n=1150$). Abschließend kann also festgestellt werden, dass sich der Anteil der Patienten, die einen kardioembolischen Schlaganfall erlitten haben und bei denen VHF bereits bekannt war, über den Beobachtungszeitraum nicht signifikant geändert hat.

4.2.2 Diagnosestellung des VHF

War VHF bereits bekannt, so ist es im Schnitt 5,2 Jahre vor dem Eintreten einer zerebralen Ischämie diagnostiziert worden. Die Zeitspanne lag hier bei 40,3 Jahren. So betrug der größte Abstand zwischen der Erstdiagnose des VHF und dem Indexereignis 40,4 Jahre und der kleinste Abstand 31 Tage. Betrachtet man die beiden untersuchten Zeiträume (vor bzw. nach Einführung der NOAK) getrennt voneinander, so fällt auf, dass sich der Diagnosezeitpunkt des VHF in Bezug auf das Indexereignis nach vorne verschoben hat. Vor September 2011 betrug der mittlere Abstand 4,5 Jahre, während er danach 5,6 Jahre betrug. VHF war somit bei Patienten, deren Indexereignis nach der Einführung der NOAK stattgefunden hat, ca. ein Jahr früher diagnostiziert worden. Dies stellt einen signifikanten Unterschied dar ($t(502,215)=-2,470$, $p=0,014$).

4.3 Schlaganfall-Prophylaxe bei Patienten mit bekanntem VHF

4.3.1 Antikoagulation vor Indexischämie

Das Risiko, welches durch VHF entsteht, kann durch eine suffiziente Antikoagulation minimiert werden. Dennoch waren lediglich 214 (32,4 %) der 661 Patienten mit bekanntem VHF zum Zeitpunkt des Indexereignisses bereits antikoaguliert. Hier hat der Anteil bereits antikoagulierter Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes jedoch kontinuierlich zugenommen. So war im Jahr 2008 lediglich bei 17,6 % bereits eine antikoagulatorische Therapie eingeleitet worden. Im Jahr 2015 lag dieser Anteil bei 43,9 %. Diese Entwicklung ist in Abbildung 4.5 dargestellt.

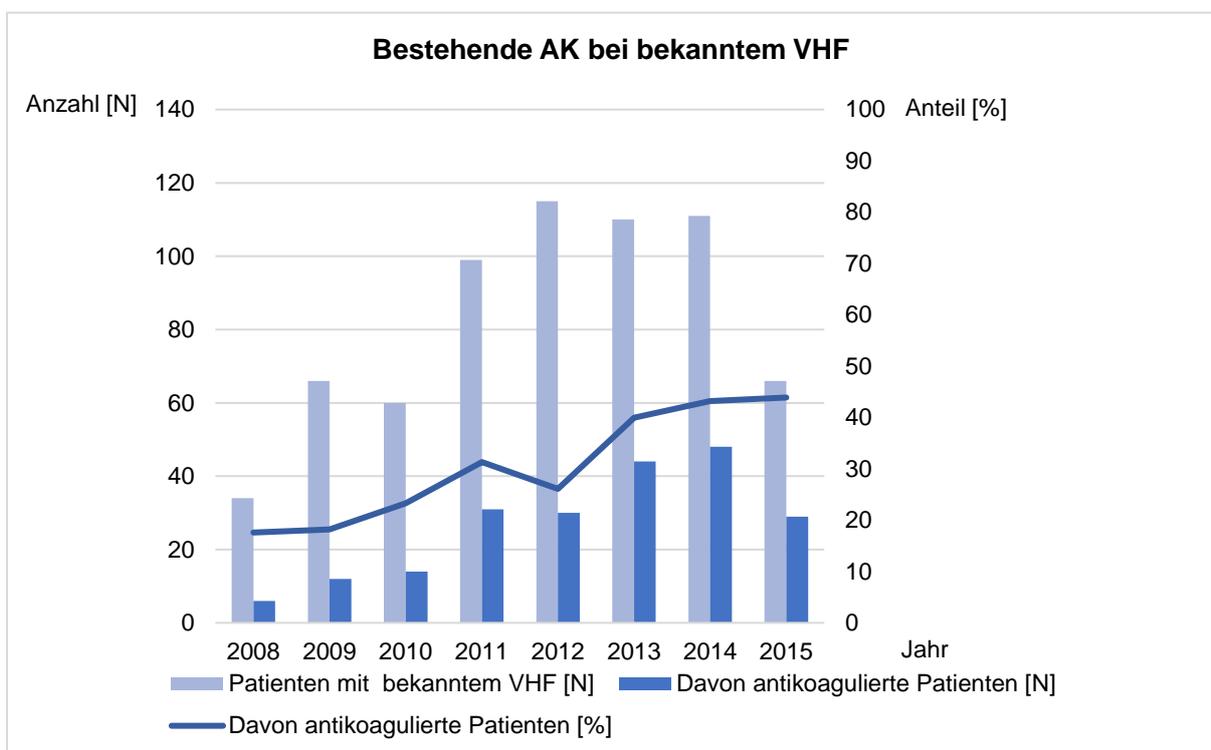


Abb. 4.5: Anteil der Patienten mit bereits bestehender AK bei bekanntem VHF (Quelle: Eigene Darstellung)

Dieser Anstieg bestätigt sich auch, wenn man die Zeiträume vor und nach Einführung der NOAK vergleicht. Vor September 2011 betrug der Anteil der bereits antikoagulierten Patienten mit bekanntem VHF 21,8 %. Im Zeitraum von September 2011 bis August 2015 waren es 38,0 %. Der signifikante Unterschied von 16,2 % ($\text{Chi-Quadrat}(1)=17,783$, $p=0,000$, $n=661$) wird in Abbildung 4.6 veranschaulicht.

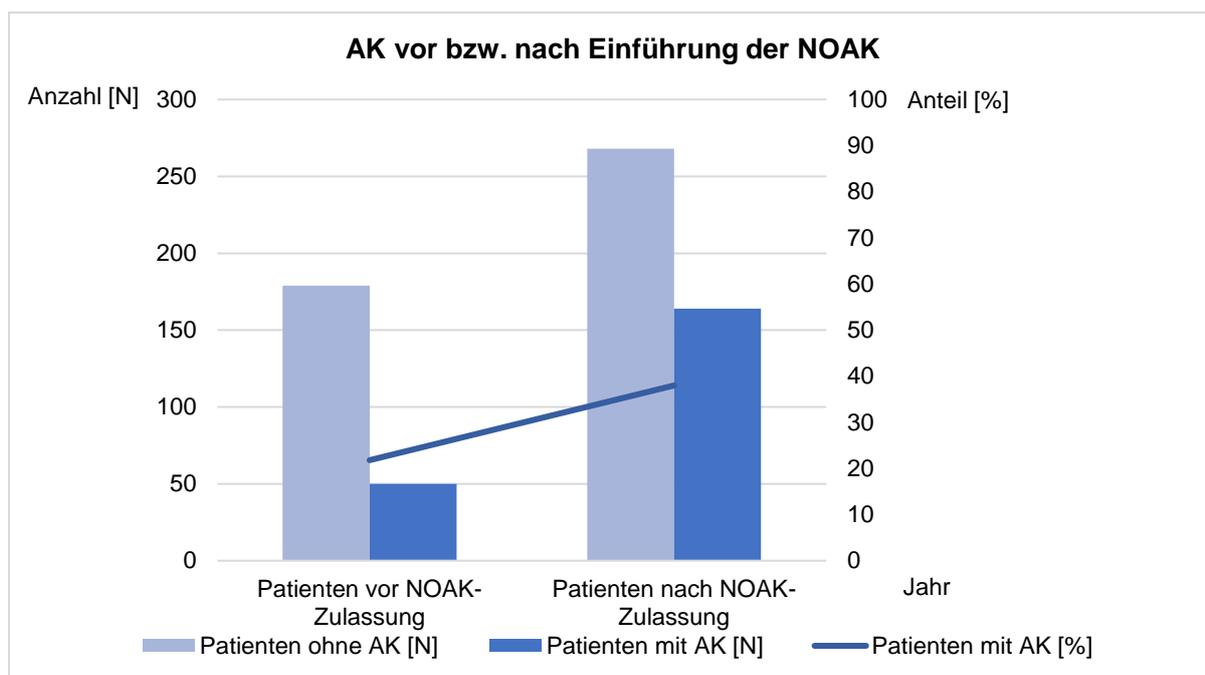


Abb. 4.6: Vergleich der Zeiträume vor und nach NOAK-Einführung (Quelle: Eigene Darstellung)

4.3.2 Antithrombotika vor Indexischämie

Betrachtet man die verwendeten Medikamente, so wird deutlich, dass 745 Patienten (64,8 %) des Gesamtkollektivs bereits vor dem betrachteten Indexereignis antithrombotisch therapiert wurden. Diese Kohorte lässt sich in drei Gruppen unterteilen. Neben den oben beschriebenen 214 Patienten wurden 22 weitere Patienten ohne vorbekanntes VHF mittels AK behandelt, sodass diese Gruppe aus 236 Patienten (20,5 %) besteht. Darüber hinaus haben 479 Patienten (41,7 %) eine TAH und 30 Patienten (2,6 %) Heparin in einer allerdings antikoagulatorisch nicht wirksamen Dosierung erhalten. Die hierbei verwendeten Medikamente, deren Häufigkeit sowie die Verwendung vor bzw. nach Einführung der NOAK, werden in den folgenden Tabellen dargestellt.

Antikoagulans-Typ	Wirkstoff	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Vit.-K-Antagonisten		185 (16,1)	54 (13,1)	131 (17,8)
	Phenprocoumon	182 (15,8)	54 (13,1)	128 (17,4)
	Phenprocoumon + ASS	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Phenprocoumon + ASS + Clopidogrel	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Phenprocoumon + ASS + Enoxaparin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)

Antikoagulans- Typ	Wirkstoff	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
NOAK		33 (2,9)	0 (0,0)	33 (4,5)
	Apixaban	3 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,4)
	Apixaban + Clopidogrel	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Dabigatran	6 (0,5)	0 (0,0)	6 (0,8)
	Dabigatran + ASS	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Rivaroxaban	22 (1,9)	0 (0,0)	22 (3,0)
Heparin		18 (1,6)	3 (0,7)	15 (2,0)
	Certoparin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Certoparin + ASS	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Enoxaparin	11 (1,0)	2 (0,5)	9 (2,2)
	Fondaparinux	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Fondaparinux + ASS	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
	UFH	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,1)
	UFH + Clopidogrel	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)

Tab. 4.4 Verwendete Antikoagulantien vor und nach NOAK-Einführung (Quelle: Eigene Darstellung)

Es zeigt sich, dass 185 der 236 Patienten (78,4 %), die bereits antikoaguliert waren, mit Phenprocoumon bzw. mit einer Kombination aus diesem und einem oder mehreren TAH behandelt wurden. Dies entspricht einem Anteil von 16,1 % am Gesamtkollektiv. 33 Patienten wurden mit NOAK therapiert, wobei Rivaroxaban das am häufigsten verwendete NOAK war (22 Fälle). Die restlichen 18 Patienten wurden mit Heparin behandelt, wobei die Mehrheit mit niedermolekularem Heparin (NMH) therapiert wurde. Lediglich 3 Patienten erhielten unfraktioniertes Heparin (UFH).

Darüber hinaus wird aus Tabelle 4.4 ersichtlich, dass es nach der Einführung der NOAK nicht nur zu einem Anstieg dieser um 4,5 % kam, sondern dass auch die Verwendung der Vit.-K-Antagonisten um 4,7 % und die der Heparine um 1,3 % signifikant zunahm (Chi-Quadrat(5)=30,836, p=0,000, n=1550).

Thrombozytenaggregationshemmer	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
ASS	413 (35,9)	169 (40,9)	244 (33,1)
ASS + Clopidogrel	18 (1,6)	1 (0,2)	17 (2,3)
ASS + Dipyridamol	13 (1,1)	5 (1,2)	8 (1,1)
Clopidogrel	35 (3,0)	16 (3,9)	19 (2,6)
Summe	479	191	288

Tab. 4.5: Verwendete TAH vor und nach NOAK-Einführung (Quelle: Eigene Darstellung)

Insgesamt nahmen 413 (86,2 %) der 479 Patienten, die mit einem TAH therapiert wurden, ASS ein. Dies entspricht einem Anteil von 35,9 % am Gesamtkollektiv. In der Kohorte vor Einführung der NOAK nahmen 169 der 413 Patienten ASS ein, was einem Anteil von 40,9 % entspricht. Nach September 2011 sank dieser Anteil auf 33,1 %, in diesem Zeitraum wurden 244 der 737 Patienten mit ASS therapiert. In 35 Fällen wurde Clopidogrel als TAH verwendet. Die restlichen 31 Patienten wurden mittels dualer Plättchenhemmung behandelt. Hierfür wurde ASS entweder mit Clopidogrel (18 Fälle) oder mit Dipyridamol (13 Patienten) kombiniert.

Heparine	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Certoparin	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Certoparin + ASS	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Enoxaparin	21 (1,8)	5 (1,2)	16 (2,2)
Fondaparinux	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Heparin	5 (0,4)	3 (0,7)	2 (0,3)
Nadroparin	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Summe	30	12	18

Tab. 4.6: Verwendete TVT-Prävention vor und nach NOAK-Einführung (Quelle: Eigene Darstellung)

In der Mehrzahl der Fälle wurde die Heparinisierung mit Enoxaparin durchgeführt (21 Patienten, 70 %). Dennoch hat diese Therapieform einen Anteil von lediglich 1,8 % am Gesamtkollektiv. Fünf Patienten wurden mit UFH behandelt. In vier Fällen wurde entweder ein NMH oder Fondaparinux verwendet.

Eine zusammenfassende Darstellung der einzelnen Therapieformen und deren Verteilung auf die Untersuchungszeiträume findet sich in Tabelle 4.7.

Art der antithrombotischen Therapie	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Antikoagulation	57 (13,8)	179 (24,3)
Thrombozytenaggregationshemmung	191 (46,2)	288 (39,1)
Heparin	8 (1,9)	22 (3,0)
Keine antithrombotische Therapie	157 (38,0)	248 (33,6)
Summe	413	737

Tab. 4.7: Therapieformen vor und nach NOAK (Quelle: Eigene Darstellung)

Es zeigt sich, dass nach Einführung der NOAK insgesamt 179 Patienten bereits vor dem Indexereignis antikoaguliert waren. Dies entspricht einem signifikanten Anstieg von 13,8 % auf 24,3 % im Vergleich zum Zeitraum vor deren Einführung (Chi-Quadrat(4)=22,366, $p=0,000$, $n=1150$), wobei 4,5 % der 10,5 % auf die NOAK und die übrigen 6 % auf die Vit.-K-Antagonisten bzw. die Heparine entfielen. Dagegen hat der Anteil der Patienten, die keine antithrombotische Therapie oder eine TAH erhalten haben, abgenommen.

4.3.3 Risikoscores vor Indexischämie

Ob eine antithrombotische Therapie mittels AK oder TAH erfolgt, wird unter anderem anhand des klinischen Risikos für einen Rezidivinfarkt entschieden, welches mit Hilfe des CHADS₂- bzw. CHA₂DS₂VASc-Scores ermittelt werden kann (s. Kap. 3.3.1). Der mediane CHADS₂-Score lag vor dem Indexereignis im gesamten Kollektiv bei zwei (IQR 1) und der mediane CHA₂DS₂VASc-Score bei vier (IQR 2). In Tabelle 4.8 wird der Beobachtungszeitraum vor der NOAK-Einführung mit dem danach verglichen.

Score	Vor NOAK	Nach NOAK
CHADS₂-Median (IQR)	2 (1)	2 (1)
CHA₂DS₂VASc-Median (IQR)	4 (2)	4 (2)

Tab. 4.8: Score-Werte der beiden Untersuchungszeiträume vor der Indexischämie im Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung)

In den folgenden Abbildungen 4.7 und 4.8 wird die Verteilung der Score-Werte in der Gesamtpopulation dargestellt und den beiden Untersuchungszeiträumen gegenübergestellt.

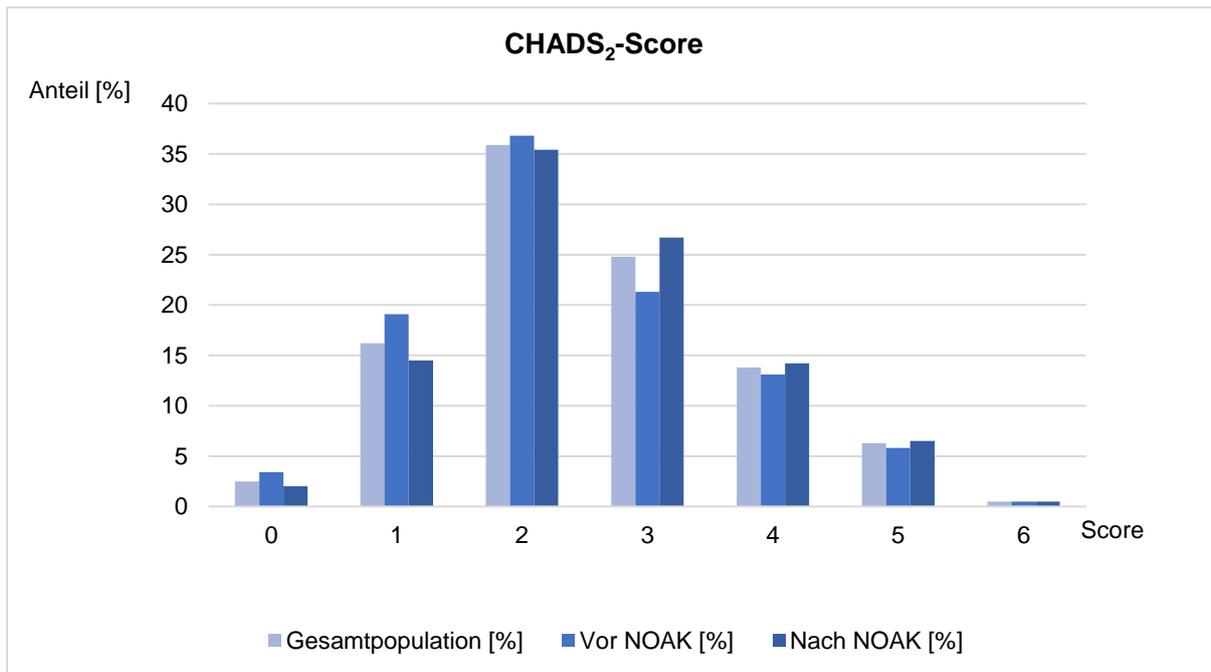


Abb. 4.7: Verteilung des CHADS₂-Score vor dem Indexereignis (Quelle: Eigene Darstellung)

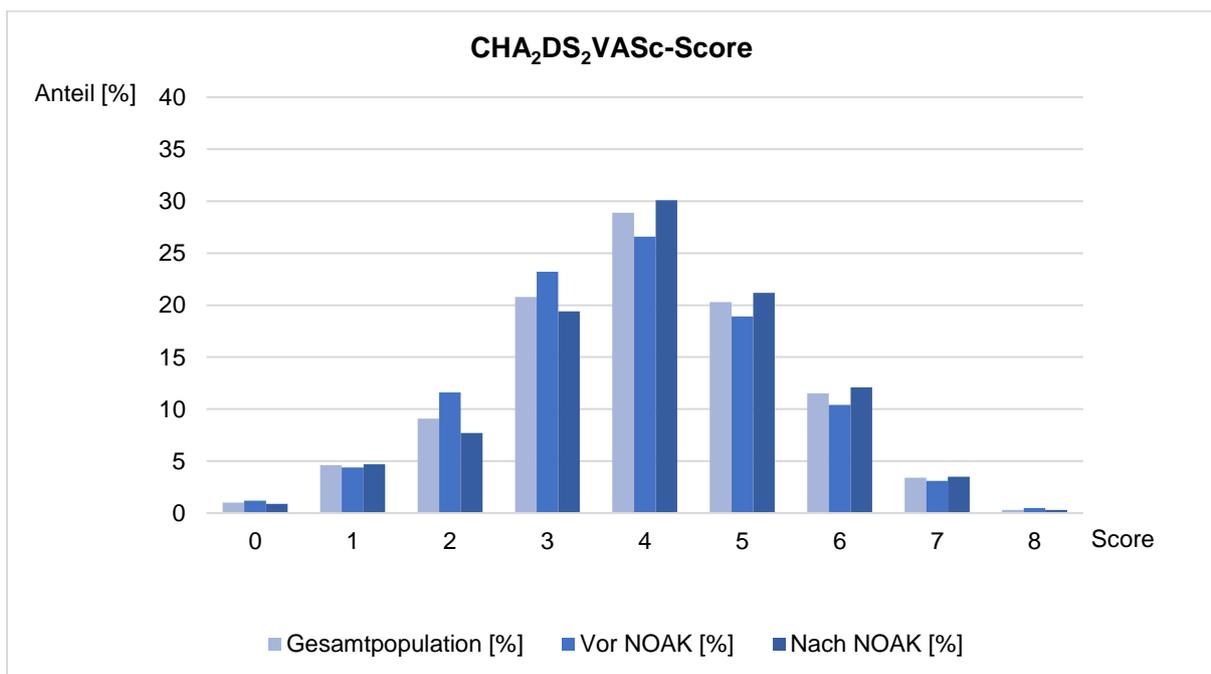


Abb. 4.8: Verteilung des CHA₂DS₂VASc-Score vor dem Indexereignis (Quelle: Eigene Darstellung)

Entsprechend der Abbildungen hatten 935 Patienten (81,3 %) vor der Indexischämie einen CHADS₂-Score ≥ 2 und 1085 Patienten (94,3 %) einen CHA₂DS₂VASc-Score ≥ 2 . In der Kohorte vor der Einführung der NOAK lag die Zahl der Patienten mit einem CHADS₂-Score ≥ 2 bei 320 (77,5 %). 390 Patienten (94,4 %) dieser Kohorte hatten einen CHA₂DS₂VASc-Score ≥ 2 . Im Zeitraum nach der Einführung fand sich in 615 Fällen (83,4 %) ein CHADS₂-Score ≥ 2 und bei 695 Patienten (94,3 %) ein CHA₂DS₂VASc-Score ≥ 2 .

Sowohl aus der Tabelle 4.8 als auch aus den Abbildungen 4.7 und 4.8 ist zu entnehmen, dass sich die Verteilung der Score-Werte in den beiden Untersuchungszeiträumen nicht unterscheidet. Dies bestätigt sich auch in der Statistik (Chi-Quadrat(6)=9,175, $p=0,164$, $n=1150$; Chi-Quadrat(8)=9,411, $p=0,321$, $n=1150$).

Betrachtet man die jeweiligen Score-abhängigen LL-Empfehlungen isoliert, so wären bei insgesamt 81,3 % bzw. 94,3 % der Patienten eine AK bereits vor dem Indexereignis indiziert gewesen. Der tatsächliche Anteil der bereits antikoagulierten Patienten betrug hingegen nur 20,5 % (236 Patienten).

In der Kohorte der Patienten mit bekanntem vorbestehendem VHF lag der mittlere CHADS₂-Score bei 2,75, der mittlere CHA₂DS₂VASc-Score bei 4,25. Eine detaillierte Darstellung der Kohorte erfolgt in Tabelle 4.9.

Score	Median	IQR
CHADS₂ mit AK	3	2
CHADS₂ ohne AK	3	1
CHA₂DS₂VASc mit AK	4	2
CHA₂DS₂VASc ohne AK	4	2

Tab. 4.9: Score-Werte der Kohorte mit vorbekanntem VHF vor dem Indexereignis (Quelle: Eigene Darstellung)

Aus Tabelle 4.9 wird ersichtlich, dass sich die Scores in den Gruppen mit bzw. ohne bestehende AK nicht unterscheiden. Ebenso lassen sich keine Tendenzen nachweisen ($U=175,00$, $p=0,05$ / $U=961,00$, $p=0,05$).

Die Verteilung der Score-Werte innerhalb der Kohorte wird in der Abbildung 4.9 dargestellt.

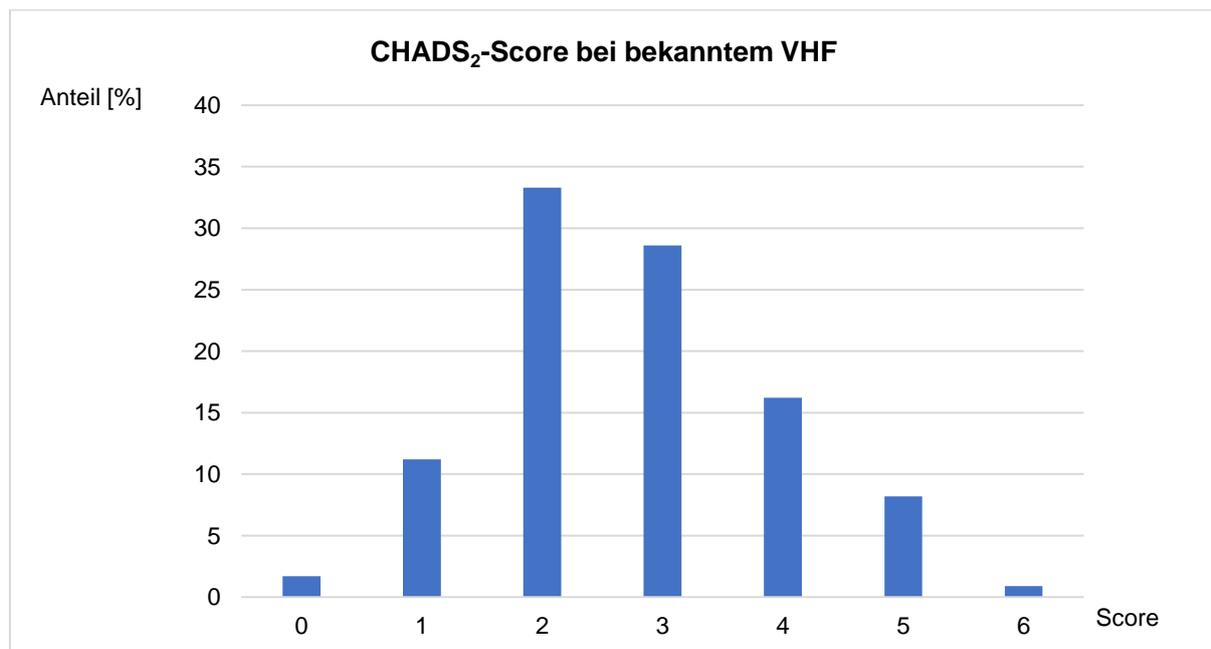


Abb. 4.9: Verteilung CHADS₂-Score in der Kohorte der Patienten mit vorbekanntem VHF (Quelle: Eigene Darstellung)

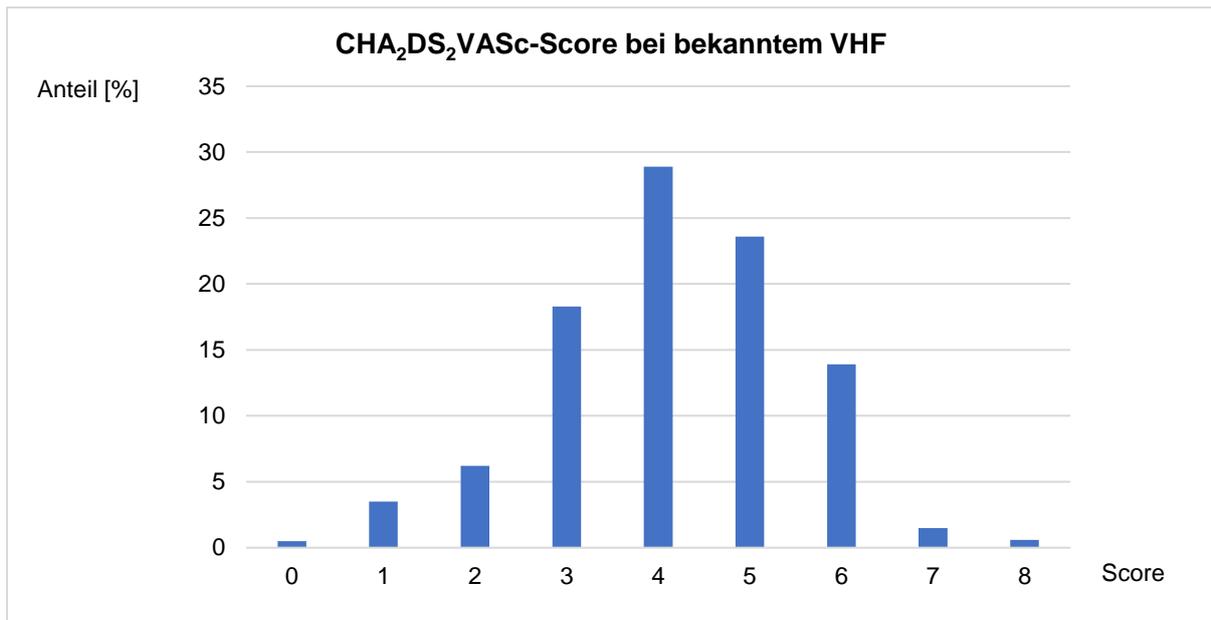


Abb. 4.10: Verteilung CHA₂DS₂VASc-Score in der Kohorte der Patienten mit vorbekanntem VHF (Quelle: Eigene Darstellung)

Wie aus den Abbildungen 4.9 und 4.10 hervorgeht, war der CHADS₂-Score bei 576 (87,1 %) Patienten mit vorbekanntem VHF größer oder gleich zwei und es hatten 96,1 % dieser Patienten (635 Fälle) bereits vor dem Indexereignis einen CHA₂DS₂VASc-Score ≥ 2 . Trotz dieser Werte lag der Anteil bereits antikoagulierter Patienten bei 32,4 % (214 Patienten).

4.3.4 Risikoscores nach Indexischämie

Da eine zerebrale Ischämie mit jeweils zwei Punkten in die Berechnung des CHADS₂- und CHA₂DS₂VASc-Scores bzw. mit einem Punkt in die des HAS-BLED-Scores einfließt, müssen diese Scores für den Zeitpunkt nach der Indexischämie neu berechnet werden. Diese Werte werden im Folgenden dargestellt.

Der mediane CHADS₂-Score betrug nach der Indexischämie im gesamten Patientenkollektiv vier (IQR 1), der mediane CHA₂DS₂VASc-Score lag bei sechs (IQR 1) und der Median des HAS-BLED-Scores bei 3 (IQR 0). Eine Gegenüberstellung der Werte für die Untersuchungszeiträume vor und nach der NOAK-Einführung erfolgt in Tabelle 4.10.

Score	Vor NOAK	Nach NOAK
CHADS₂-Median (IQR)	4 (2)	4 (1)
CHA₂DS₂VASc-Median (IQR)	6 (1)	6 (1)
HAS-BLED-Median (IQR)	3 (0)	3 (0)

Tab. 4.10: Score-Werte der beiden Untersuchungszeiträume nach der Indexischämie im Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung)

Es zeigt sich, dass sich die Werte in den beiden Untersuchungszeiträumen nicht signifikant unterscheiden (Mediantest=71,0, p=0,05/Mediantest=322,0, p=0,05/Mediantest=4,0, p=0,05).

Im Folgenden wird die Verteilung der Werte in der Gesamtpopulation sowie in den beiden Untersuchungszeiträumen dargestellt.

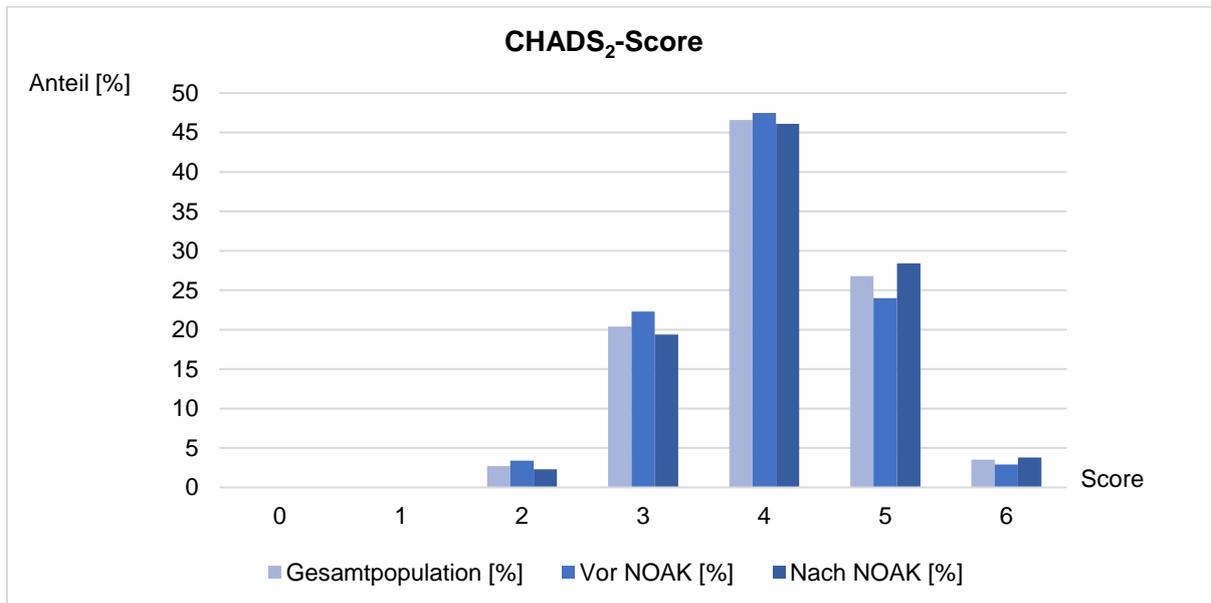


Abb. 4.11: Verteilung des CHADS₂-Score nach dem Indexereignis (Quelle: Eigene Darstellung)

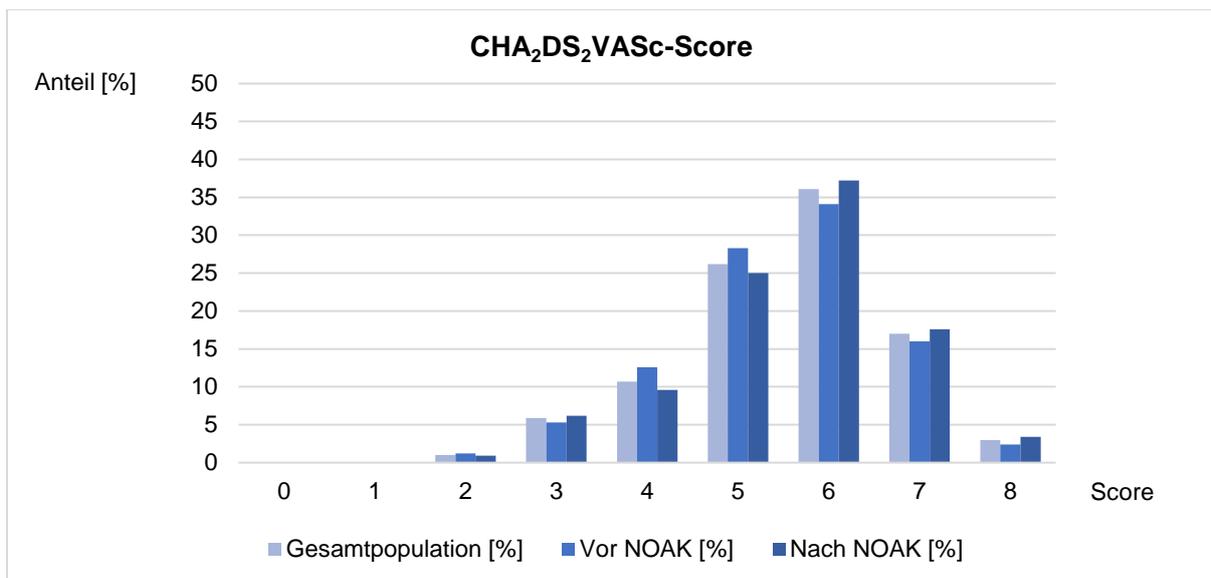


Abb. 4.12: Verteilung des CHA₂DS₂VASc-Score nach dem Indexereignis (Quelle: Eigene Darstellung)

Vergleicht man die Verteilung der Risikoscores vor und nach dem Indexereignis, so fällt auf, dass es zu einer Rechtsverschiebung im Diagramm kommt. Nach der zerebralen Ischämie haben alle 1150 untersuchten Patienten einen CHADS₂- und CHA₂DS₂VASc-Score von mindestens zwei Punkten. Somit bestand nach der Indexischämie bei allen Patienten des Kollektivs formal die Indikation zur Antikoagulation.

4.4 Schlaganfall-Patienten mit Rezidivischämie

Von den 1150 betrachteten Indexereignissen handelte es sich in 896 Fällen (77,9 %) um die Erstmanifestation einer zerebralen Ischämie. 254 Patienten (22,1 %) hatten hingegen bereits einen vorausgegangenen Schlaganfall. Bei 181 dieser Patienten war das VHF bereits bekannt, was 71,3 % dieser Kohorte entspricht. In der Gruppe der Patienten ohne vorausgegangene Ischämie war VHF bei 480 Patienten (53,6 %) diagnostiziert.

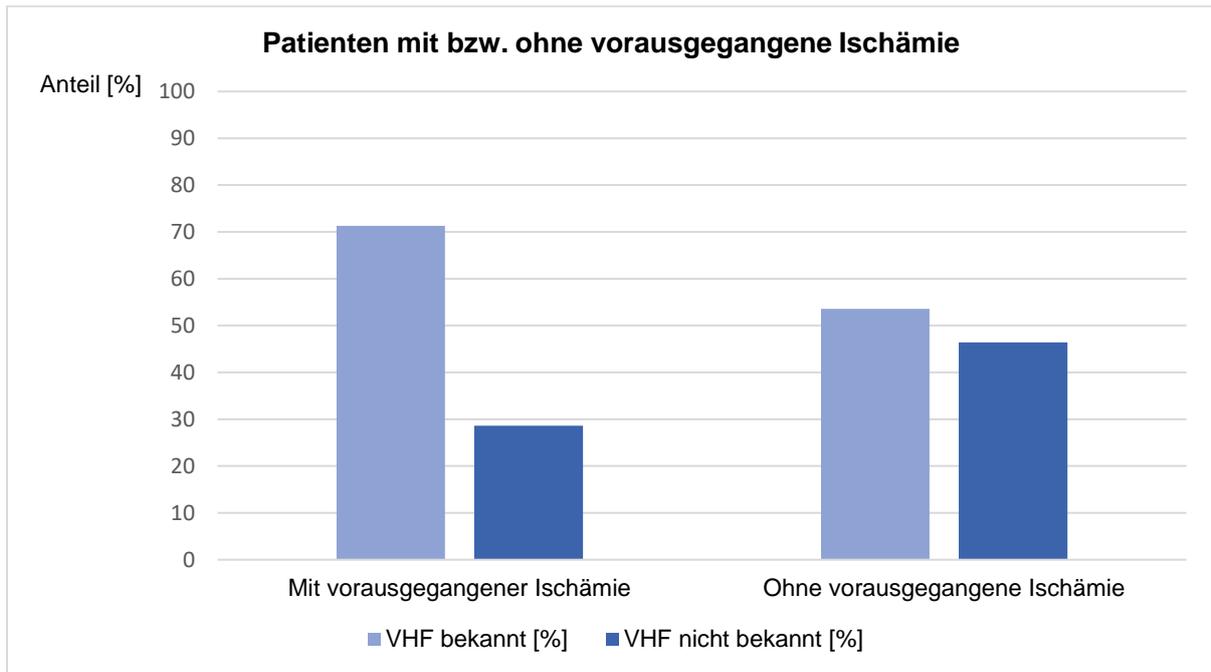


Abb. 4.13: Gegenüberstellung der Kohorten mit bzw. ohne vorbekanntem VHF (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Differenz von 17,7 % stellt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten dar ($\text{Chi-Quadrat}(1)=25,334$, $p=0,000$, $n=1150$). VHF war bei Patienten mit vorausgegangener Ischämie somit häufiger vorbekannt als bei Patienten ohne vorausgegangenen Schlaganfall.

Ein Vergleich der Zeiträume vor und nach der Einführung der NOAK zeigt, dass vor September 2011 83 Patienten (20,1 %) eine vorausgegangene zerebrale Ischämie erlitten haben und im Anschluss daran 171 (23,2 %). Das bedeutet, dass sich der Anteil der vorausgegangenen Schlaganfälle in den beiden Beobachtungszeiträumen nicht signifikant unterscheidet ($\text{Chi-Quadrat}(1)=1,483$, $p=0,223$, $n=1150$).

Dies zeigt sich auch, wenn man die Entwicklung über den gesamten Studienzeitraum betrachtet. Diese ist in Abbildung 4.14 dargestellt.

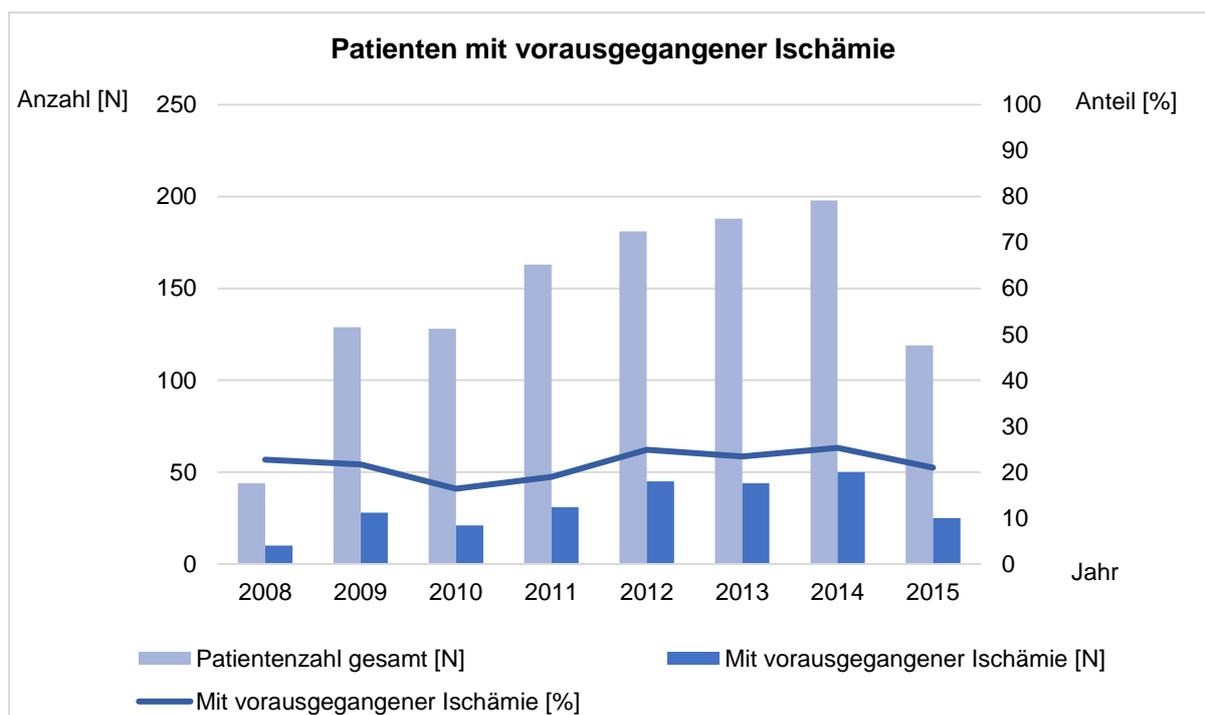


Abb. 4.14: Anteil der Patienten mit vorausgegangener Ischämie im Beobachtungszeitraum (Quelle: Eigene Darstellung)

4.5 Sekundärprävention

4.5.1 Indizierte Sekundärprävention

Um flächendeckend eine qualitativ hochwertige Sekundärprophylaxe gewährleisten zu können, sollte diese immer anhand der aktuellen Leitlinie der DGN erfolgen. Diese wird in regelmäßigen Abständen aktualisiert, so ist auch im Zeitraum der vorliegenden Studie eine überarbeitete Version erschienen. Von 2008 an war die vierte Auflage gültig, bis sie im September 2012 von der fünften Auflage abgelöst worden ist. Die beiden Versionen weichen bei der Indikationsstellung für eine Antikoagulation kaum voneinander ab, so wird diese im Falle des Vorliegens eines VHF stets empfohlen.

Unterschiede zeigen sich jedoch bei den Kontraindikationen gegen eine AK sowie bei den empfohlenen Wirkstoffen. So werden in der vierten Auflage eine manifeste Demenz, ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie und eine erhöhte Sturzgefahr als Kontraindikationen genannt. In diesen Fällen wird zu einer Sekundärprophylaxe mittels 300 mg ASS geraten. In der seit September 2012 gültigen fünften Version werden diese Faktoren nicht mehr als absolute Kontraindikationen angesehen, da sich gezeigt hat, dass der Nutzen der oralen AK das erhöhte Risiko für eine Blutung übersteigt. Demenz wird hier nur noch für den Fall als Kontraindikation angesehen, wenn eine regelmäßige Einnahme der Medikamente nicht mehr gewährleistet ist. Darüber hinaus wird in der fünften Auflage zur Verwendung der NOAK geraten, da diese im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten weniger lebensbedrohliche, intrakranielle oder tödliche Blutungen verursachen. (22, 27)

Wendet man die Leitlinien der DGN (4. Auflage bis August 2012, 5. Auflage ab September 2012) auf das Kollektiv der Patienten an, welche die Indexischämie überlebt haben (1071 Patienten), so zeigt sich, dass bei 982 Patienten (91,7 %) eine Antikoagulation indiziert gewesen ist, während dies nur bei 89 Patienten (8,3 %) nicht der Fall war. Abbildung 4.15 zeigt, dass sich dieser Anteil im Laufe des Studienzeitraums vergrößert hat.

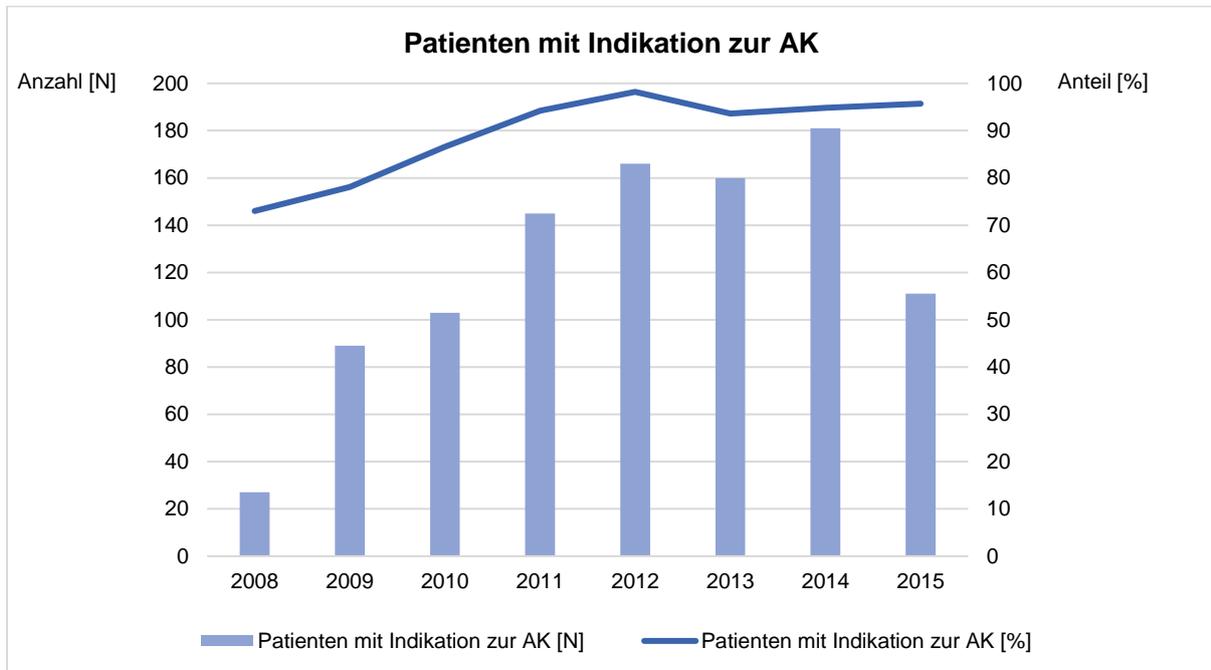


Abb. 4.15: Patienten mit Indikation zur AK im Verlauf des Studienzeitraums (Quelle: Eigene Darstellung)

Im Jahr 2008 war bei 73,0 % (27 Patienten) eine AK gemäß der vierten Auflage der LL indiziert. Folgt man der fünften Auflage, so lag dieser Anteil 2015 bei 95,7 % (111 Patienten). Die Differenz von 22,7 % stellt einen signifikanten Unterschied dar ($\chi^2(7)=65,181$, $p=0,00$, $n=1071$). Dieser Unterschied wird auch deutlich, wenn man den Untersuchungszeitraum vor der NOAK-Einführung mit dem nach deren Einführung vergleicht. Obwohl die neue LL erst ein Jahr nach der Einführung der NOAK veröffentlicht wurde, lag der Anteil in diesem Untersuchungszeitraum bei 95,8 % (666 Patienten). Im Zeitraum bis September 2011 lag der Anteil der Patienten mit der Indikation für eine AK bei 84,0 % (316 Patienten).

Wie bereits in Kapitel 4.3.4 dargestellt wurde, unterschieden sich die Mediane in der Kohorte vor und nach der NOAK-Einführung nicht signifikant voneinander. Betrachtet man die medianen Werte der Risikoscores in der Kohorte der Patienten, bei denen nach gültiger LL eine AK indiziert gewesen ist, und in der Kohorte der Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, so zeigt sich, dass auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risikoprofilen der Patienten bestehen (Mediantest=415,0, $p=0,05$ /Mediantest=840,0, $p=0,05$ /Mediantest=993,0, $p=0,05$). Die Werte werden in Tabelle 4.11 dargestellt.

Score	AK indiziert	AK nicht indiziert
CHADS₂-Median (IQR)	4 (1)	4 (1)
CHA₂DS₂VASc-Median (IQR)	6 (1)	6 (1)
HAS-BLED-Median (IQR)	3 (0)	3 (1)

Tab. 4.11: Vergleich der Risikoscores bei Patienten mit und ohne Indikation für eine AK (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Zunahme des Anteils der Patienten, bei denen eine Indikation zur AK bestand, von 84,0 % im ersten Untersuchungszeitraum auf 95,8 % im zweiten Untersuchungszeitraum ist somit weder auf unterschiedliche Risikoprofile in den beiden Zeiträumen noch auf Unterschiede der Risikoprofile zwischen Patienten mit und Patienten ohne Indikation zur AK zurückzuführen. Die Patienten, bei denen die Indikation zur AK nicht gestellt wurde, hatten weder ein höheres Rezidivrisiko noch ein höheres Blutungsrisiko als Patienten mit der Indikation zur AK.

4.5.2 Empfohlene Sekundärprävention

Da nach einem kardioembolischen Schlaganfall das Risiko für einen Rezidivinfarkt besonders hoch ist, ist eine suffiziente Sekundärprävention besonders wichtig. (27, 57, 78) Um diese auch im poststationären Setting gewährleisten zu können, erhielten die Patienten in ihrem Entlassungsbrief eine Empfehlung, mit welchen Medikamenten und mit welchen Dosierungen die Prävention erfolgen sollte.

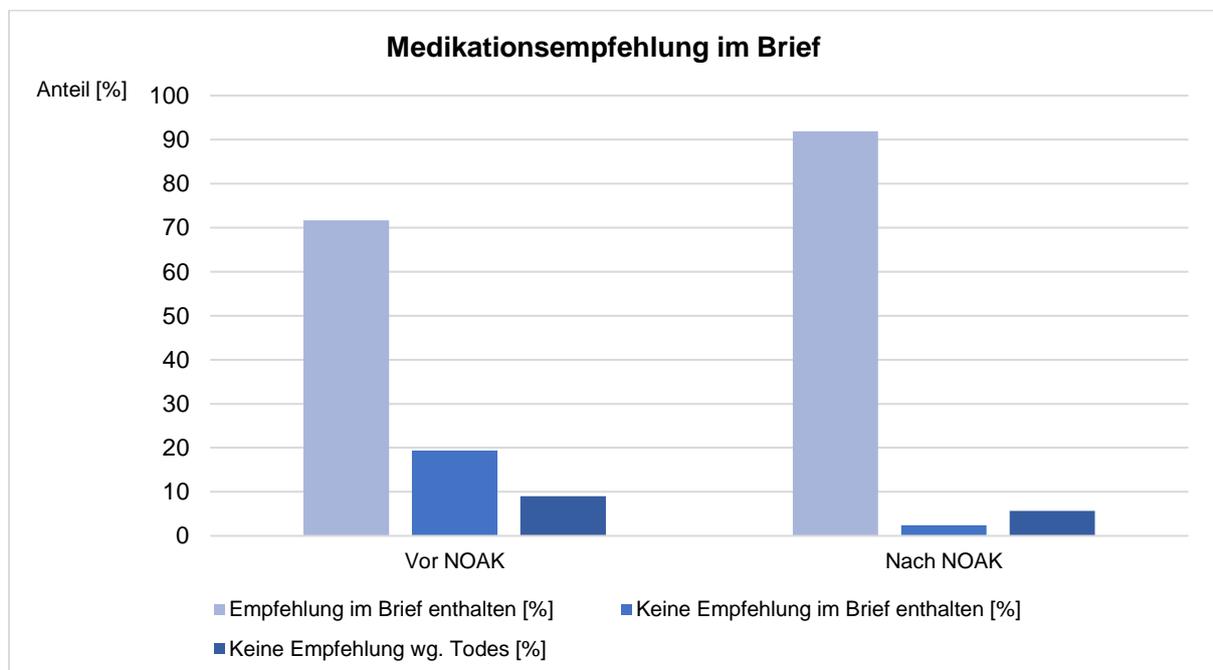


Abb. 4.16: Vergleich der Medikationsempfehlung vor und nach NOAK-Einführung (Quelle: Eigene Darstellung)

In Abbildung 4.16 zeigt sich, dass der Anteil der Epikrisen, in denen eine Empfehlung für die Sekundärprophylaxe ausgesprochen wurde, im zweiten Untersuchungszeitraum

zugenommen hat. Es kam zu einem Anstieg von 71,7 % auf 91,9 %, was einen signifikanten Unterschied darstellt ($\text{Chi-Quadrat}(2)=105,849, p=0,000, n=1150$). Der Anteil der Briefe, in denen keine Empfehlung ausgesprochen wurde, ist von 19,4 % auf 2,4 % gefallen und der Anteil der Briefe, die aufgrund des Todes des Patienten keine Empfehlung enthalten haben, ist von 9,0 % auf 5,7 % gesunken. Somit wurde bei insgesamt 177 Patienten keine Empfehlung zur Durchführung der Sekundärprophylaxe ausgesprochen, was einem Anteil von 15,4 % des Gesamtkollektivs entspricht.

Empfohlene Therapieform	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Keine antithrombotische Therapie	6 (0,6)	3 (1,0)	3 (0,4)
Keine Antikoagulation	16 (1,6)	9 (3,0)	7 (1,0)
Thrombozytenaggregationshemmung	124 (12,7)	80 (27,0)	44 (6,5)
Antikoagulation	827 (85,0)	204 (68,9)	623 (92,0)
Summe	973	296	677

Tab. 4.12: Empfohlene Therapieformen (Quelle: Eigene Darstellung)

Wie aus Tabelle 4.12 ersichtlich wird, wurde bei 827 (85,0 %) von insgesamt 973 Patienten eine Antikoagulation empfohlen. Bezogen auf die Zahl der Patienten, welche die Indexischämie überlebt haben (1071), entspricht dies einem Anteil von 77,2 %. 623 dieser Patienten sind dem Untersuchungszeitraum nach Einführung der NOAK zuzuordnen. Somit wurde in diesem Zeitraum in 92,0 % der ausgesprochenen Empfehlungen zu einer Antikoagulation geraten. Vor September 2011 lag dieser Anteil bei 68,9 % (204 Fälle). Der Unterschied von 23,1 % erwies sich als hoch signifikant ($\text{Chi-Quadrat}(1)=86,206, p=0,000, n=973$). Bei 22 Patienten (2,3 %) wurde von einer antithrombotischen Therapie bzw. von einer Antikoagulation abgeraten, wobei sich der Anteil, bei dem von einer Therapie abgeraten wurde, von 4,1 % auf 1,5 % reduziert hat.

Tabelle 4.13 gibt eine Übersicht über die bei den 951 Patienten empfohlenen Medikamente.

	Empfohlener Wirkstoff	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Thrombozytenaggre- gationshemmung	ASS	115 (92,7)	74 (92,5)	41 (93,2)
	ASS + Clopidogrel	3 (2,4)	1 (1,3)	2 (4,5)
	ASS + Ticagrelor	1 (0,8)	1 (1,3)	0 (0,0)
	ASS + Prasugrel	1 (0,8)	1 (1,3)	0 (0,0)
	Clopidogrel	4 (3,2)	3 (3,8)	1 (2,3)
		124	80	44
Antikoagulation	Apixaban	185 (22,4)	0 (0,0)	185 (29,7)
	Apixaban/Dabigatran	3 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,3)
	Apixaban/Dabigat- ran/Rivaroxaban	14 (1,7)	1 (0,5)	13 (2,1)
	Dabigatran	327 (39,5)	20 (9,8)	307 (49,3)
	Enoxaparin	3 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,3)
	Phenprocoumon	251 (30,4)	181 (88,7)	70 (11,2)
	Rivaroxaban	44 (5,3)	0 (0,0)	44 (7,1)
		827	204	623

Tab. 4.13: Empfohlene Medikamente (Quelle: Eigene Darstellung)

Es zeigt sich, dass zur TAH primär ASS (115 Fälle, 92,7 %) empfohlen wurde. Nur in seltenen Fällen wurde die Entscheidung gegen ASS und für Clopidogrel oder für eine duale Plättchenhemmung getroffen, was häufig auf Komorbiditäten bzw. interventionelle Eingriffe, wie bspw. die Einbringung von Stents, zurückzuführen ist. Betrachtet man die beiden Untersuchungszeiträume, so zeigt sich, dass sich der Anteil der TAH-Empfehlungen nach NOAK-Einführung von 28,2 % auf 6,6 % reduziert hat. Über den gesamten Zeitraum betrachtet, wurde Dabigatran sowohl in der Gruppe der Antikoagulantien als auch insgesamt am häufigsten empfohlen. Es wurde in 327 von 951 Fällen vorgeschlagen, was einem Anteil von 34,4 % der insgesamt ausgesprochenen Empfehlungen entspricht. An zweiter Stelle folgt Phenprocoumon mit 251 Empfehlungen (26,4 %). Dessen Anteil hat sich im Laufe des Studienzeitraumes jedoch deutlich reduziert. So wurde es vor September 2011 in 63,7 % (181 Empfehlungen) der Fälle als Sekundärprophylaxe empfohlen, wogegen sein Anteil im anschließenden Zeitraum bei 10,5 % (70 Empfehlungen) lag. Hierbei handelt es sich um einen signifikanten Rückgang der Empfehlungen ($\chi^2(11)=476,828$, $p=0,000$, $n=951$). Insgesamt wurde nach der Einführung der NOAK in 82,6 % der Fälle ein Medikament aus dieser Gruppe empfohlen.

Im Jahr 2011 wurde bereits frühzeitig auf die Einführung der NOAK hingewiesen, weshalb bei 22 Patienten schon vor September 2011 die Empfehlung zugunsten der NOAK getroffen wurde. Bei 17 Patienten wurde lediglich eine Empfehlung für die Gruppe der NOAK

ausgesprochen, ohne dass eine Festlegung auf ein bestimmtes Medikament erfolgte. In 199 Fällen wurde kein Medikament empfohlen, was darauf zurückzuführen ist, dass bei 177 Patienten generell keine Empfehlung ausgesprochen wurde und bei 22 Patienten von einer antithrombotischen Therapie im Allgemeinen bzw. von einer Antikoagulation im Speziellen abgeraten worden ist (s. Abb. 4.16 und Tab. 4.12).

4.5.3 Bei Entlassung eingeleitete Sekundärprävention

In den aktuellen Leitlinien wird zwar empfohlen, die Sekundärprophylaxe binnen 48 Stunden nach dem Schlaganfall einzuleiten, dies gilt jedoch nur für die Sekundärprophylaxe mittels ASS. (27) Für den Beginn einer AK gibt es hingegen keine klare Empfehlung, weshalb der Zeitpunkt der Einleitung dieser Therapie im klinischen Alltag stets eine Einzelfallentscheidung ist. Hierbei muss sowohl das Risiko für eine sekundäre Einblutung und die Größe des Infarktareals als auch das Risiko für einen Rezidivinfarkt berücksichtigt werden. (49) Im Folgenden wird die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung näher betrachtet.

Therapieform bei Entlassung	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Keine antithrombotische Therapie	19 (1,7)	8 (1,9)	11 (1,5)
Thrombozytenaggregationshemmung	583 (50,7)	247 (59,8)	336 (45,6)
Antikoagulation	469 (40,8)	121 (29,3)	348 (47,2)
Keine Therapie wegen Todes	79 (6,9)	37 (9,0)	42 (5,7)
Summe	1150	413	737

Tab. 4.14: Eingeleitete Therapieform bei Entlassung (Quelle: Eigene Darstellung)

Es zeigt sich, dass lediglich 1,7 % der 1150 Patienten ohne eine antithrombotische Therapie entlassen wurden. Bei der Mehrheit der Patienten war zum Zeitpunkt der Entlassung eine TAH als Sekundärprophylaxe eingeleitet worden. Obwohl bei 85,0 % der Empfehlungen zu einer AK als Therapieform geraten wurde, war diese lediglich bei 469 Patienten (40,8 %) zum Zeitpunkt der Entlassung umgesetzt worden. Dies entspricht einem Anteil von 43,8 % der Patienten, welche die Indexischämie überlebt haben (1071 Patienten). Vergleicht man die beiden Untersuchungszeiträume, so zeigt sich, dass der Anteil der zum Zeitpunkt der Entlassung antikoagulierten Patienten von 29,3 % auf 47,2 % zugenommen hat. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Patienten, die mit einer TAH oder ohne antithrombotische Therapie entlassen wurden, ab. So ging der Anteil der Patienten mit einer TAH nach Einführung der NOAK von 59,8 % auf 45,6 % zurück. Diese Veränderungen stellen einen hoch signifikanten Unterschied dar (Chi-Quadrat(4)=37,315, p=0,000, n=1150).

In Tabelle 4.15 werden die zur Sekundärprophylaxe eingesetzten Medikamente dargestellt.

	Verwendeter Wirkstoff	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Thrombozyten- aggregationshemmung	ASS	542 (93,0)	230 (93,1)	312 (92,9)
	ASS + Clopidogrel	22 (3,8)	10 (4,1)	12 (3,6)
	ASS + Dipyridamol	2 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)
	ASS + Prasugrel	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0,0)
	ASS + Ticagrelor	2 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)
	Clopidogrel	14 (2,4)	4 (1,6)	10 (3,0)
		583	247	336
Antikoagulation	Apixaban	109 (23,2)	0 (0,0)	109 (31,3)
	Apixaban + ASS	4 (0,9)	0 (0,0)	4 (1,2)
	Apixaban + Clopidogrel	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
	Dabigatran	144 (30,7)	4 (3,3)	140 (40,2)
	Dabigatran + ASS	8 (1,7)	0 (0,0)	8 (2,3)
	Enoxaparin	17 (3,6)	11 (9,1)	6 (1,7)
	Enoxaparin + ASS + Clopidogrel	1 (0,2)	1 (2,5)	0 (0,0)
	Heparin	11 (2,4)	3 (2,5)	8 (2,3)
	Phenprocoumon	142 (30,3)	96 (79,3)	46 (13,2)
	Phenprocoumon + ASS	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,6)
	Phenprocoumon + ASS + Clopidogrel	1 (0,2)	1 (0,8)	0 (0,0)
	Phenprocoumon + Enoxaparin	5 (1,1)	5 (4,1)	0 (0,0)
	Rivaroxaban	24 (5,1)	0 (0,0)	24 (6,9)
		469	121	348

Tab. 4.15: Verordnete Medikamente bei Entlassung (Quelle: Eigene Darstellung)

Bei 542 der 583 Patienten, die mit einer TAH entlassen worden sind, wurde ASS verordnet. Dies entspricht einem Anteil von 51,5 % der Patienten, welche mit einer antithrombotischen Therapie entlassen worden sind (1052 Patienten). Zur Antikoagulation wurden hauptsächlich Dabigatran (144 Fälle/30,7 %), Phenprocoumon (142 Fälle/30,3 %) und Apixaban (109 Fälle/23,2 %) verordnet. Vergleicht man die 368 Patienten, welche vor Einführung der NOAK mit einer antithrombotischen Therapie entlassen worden sind, mit den 684 Patienten, die nach der NOAK-Einführung mit einer entsprechenden Therapie entlassen wurden, so zeigt sich, dass nicht nur die Verwendung von TAH im Allgemeinen, sondern auch von ASS im Speziellen deutlich abgenommen hat. Vor September 2011 lag der Anteil bei 62,5 % (230 Patienten) und im Anschluss bei 45,6 % (312 Patienten). Ebenso hat die Verwendung von Phenprocoumon und Kombinationen damit abgenommen. Wurde es vor der NOAK-Einführung in 96 Fällen (26,1 %) verschrieben, so waren es nach der Einführung noch 46 Fälle (6,7 %), in denen es

verwendet wurde. Im Gegensatz dazu hat die Verwendung der NOAK deutlich zugenommen. Im ersten Untersuchungszeitraum lag der Anteil bei 1,1 % (4 Patienten), im Zeitraum nach September 2011 bei 41,8 % (286 Patienten). Diese Unterschiede in der Verwendung der einzelnen Wirkstoffe erwiesen sich als hoch signifikant (Chi-Quadrat(4)=233,451, p=0,000, n=1071).

4.5.4 Gründe für das Abweichen von der LL-Empfehlung

Wie in 4.5.1 dargestellt, war bei 982 (91,7 %) der 1071 überlebenden Patienten gemäß der gültigen Leitlinie eine AK indiziert. Der Anteil der Patienten, bei denen eine AK empfohlen wurde bzw. die mit einer AK entlassen wurden, lag jedoch erheblich niedriger. Auch fallen deutliche Unterschiede in den beiden Untersuchungszeiträumen auf. Die jeweiligen Werte sind in Tabelle 4.16 gegenübergestellt.

	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
AK nach LL indiziert	982 (91,7)	316 (84,0)	666 (95,8)
AK in Epikrise empfohlen	827 (77,2)	204 (54,3)	623 (89,6)
AK bei Entlassung umgesetzt	469 (43,8)	121 (32,2)	348 (50,1)

Tab. 4.16: Gegenüberstellung von Indikation, Empfehlung und Umsetzung der AK in den Untersuchungszeiträumen (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Tabelle zeigt, dass die Leitlinien-Empfehlung zum Zeitpunkt der Entlassung bei lediglich 469 der 982 Patienten (47,8 %) umgesetzt worden ist. Im Zeitraum vor Einführung der NOAK war diese Differenz noch größer, hier ist die LL-Empfehlung bei 32,3 % (121 von 316 Patienten) umgesetzt worden. Im zweiten Untersuchungszeitraum lag der Anteil bei 52,3 % (348 von 666 Patienten).

Die Gründe für das Abweichen von der Leitlinie werden im Folgenden näher dargestellt.

4.5.4.1 Gründe für eine abweichende Medikationsempfehlung

Insgesamt wurde bei 323 Patienten des Gesamtkollektivs keine AK empfohlen. Bei 177 dieser Patienten wurde generell keine Empfehlung ausgesprochen, da sie entweder nach der Indexischämie verstorben (79 Patienten) sind oder eine Empfehlung in der Epikrise fehlte (98 Patienten). Bei 146 Patienten wurde hingegen eine TAH empfohlen oder von einer AK bzw. einer antithrombotischen Therapie abgeraten. Die Gründe für diese Empfehlungen bei den 146 Patienten werden in Tabelle 4.17 dargestellt.

Begründung	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
NRV nicht positiv	58 (39,7)	29 (31,5)	29 (53,7)
Blutung in Anamnese	3 (2,1)	2 (2,2)	1 (1,9)
Blutungsrisiko erhöht	60 (41,1)	46 (50,0)	14 (25,9)
Blutung während Aufenthalt	7 (4,8)	4 (4,4)	3 (5,6)
Patientenwunsch	5 (3,4)	4 (4,4)	1 (1,9)
Keine Angabe	13 (8,9)	7 (7,6)	6 (11,1)
Summe	146	92	54

Tab. 4.17: Begründungen weshalb AK nicht empfohlen wurde (Quelle: Eigene Darstellung)

Der Hauptgrund, eine AK nicht zu empfehlen, war mit 41,1 % (60 Patienten) ein erhöhtes Blutungsrisiko. Dies war auch im Zeitraum vor Einführung der NOAK die meist genannte Begründung und wurde hier in 50,0 % der Fälle (46 Patienten) angegeben. Nach der NOAK-Einführung ging der Anteil dieser Begründung auf 25,9 % (14 Patienten) zurück. Stattdessen wurde im zweiten Untersuchungszeitraum bei 53,7 % (29 Patienten) ein nicht positives Nutzen-Risiko-Verhältnis als Hauptgrund für die abweichende Empfehlung angegeben. Bei 13 Patienten (8,9 %) wurde keine Begründung in der Epikrise genannt.

4.5.4.2 Gründe für eine von der Empfehlung abweichende Entlassmedikation

Bei insgesamt 537 von 973 Patienten (55,2 %) mit einer Empfehlung entsprach die Art der Medikation zum Entlassungszeitpunkt der vorgeschlagenen Medikation. Im ersten Untersuchungszeitraum betrug der Anteil 50,7 % (150 Patienten) und im Untersuchungszeitraum nach Einführung der NOAK lag dieser Anteil bei 57,2 % (387 Patienten). (s. Tab. 4.12)

Die Gründe, weshalb die Empfehlungen zum Zeitpunkt der Entlassung noch nicht umgesetzt waren, werden in Tabelle 4.18 aufgeführt.

Begründung	Gesamt [N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
NRV nicht positiv	18 (4,0)	15 (9,9)	3 (1,0)
Blutungsrisiko erhöht	279 (62,0)	88 (58,3)	191 (63,9)
Blutung während Aufenthalt	67 (14,9)	6 (4,0)	61 (20,4)
Indikation neu gestellt	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
NOAK nicht erhältlich	3 (0,7)	3 (2,0)	0 (0,0)
Medikamenteneinnahme nicht möglich	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,7)
VHF nicht sicher diagnostiziert	7 (1,6)	0 (0,0)	7 (2,3)
Patientenwunsch	6 (1,3)	1 (0,7)	5 (1,7)
Keine Angabe	67 (14,9)	38 (25,2)	29 (9,7)
Summe	450	151	299

Tab. 4.18: Gründe für fehlende Umsetzung der Empfehlung zum Entlassungszeitpunkt (Quelle: Eigene Darstellung)

Der Hauptgrund, weshalb die Empfehlung zum Zeitpunkt der Entlassung noch nicht umgesetzt war, ist mit 62,0 % (279 Patienten) ein erhöhtes Blutungsrisiko. Dies ist auch in den beiden Untersuchungszeiträumen, mit 58,3 % (88 Patienten) vor bzw. 63,9 % (191 Patienten) nach der NOAK-Einführung, die Hauptbegründung. Ein nicht positives NRV spielt bei der fehlenden Umsetzung der Empfehlung, im Gegensatz zur abweichenden Empfehlung, mit 4,0 % (18 Patienten) eine untergeordnete Rolle.

Bei 355 (78,9 %) der Patienten, die mit einer anderen Sekundärprophylaxe entlassen wurden als empfohlen, ist ein Zeitpunkt für die Umstellung der Medikation zur empfohlenen Medikation in der Epikrise genannt worden. 224 Epikrisen (49,8 %) enthielten auch Voraussetzungen unter denen die Umstellung erfolgen sollte.

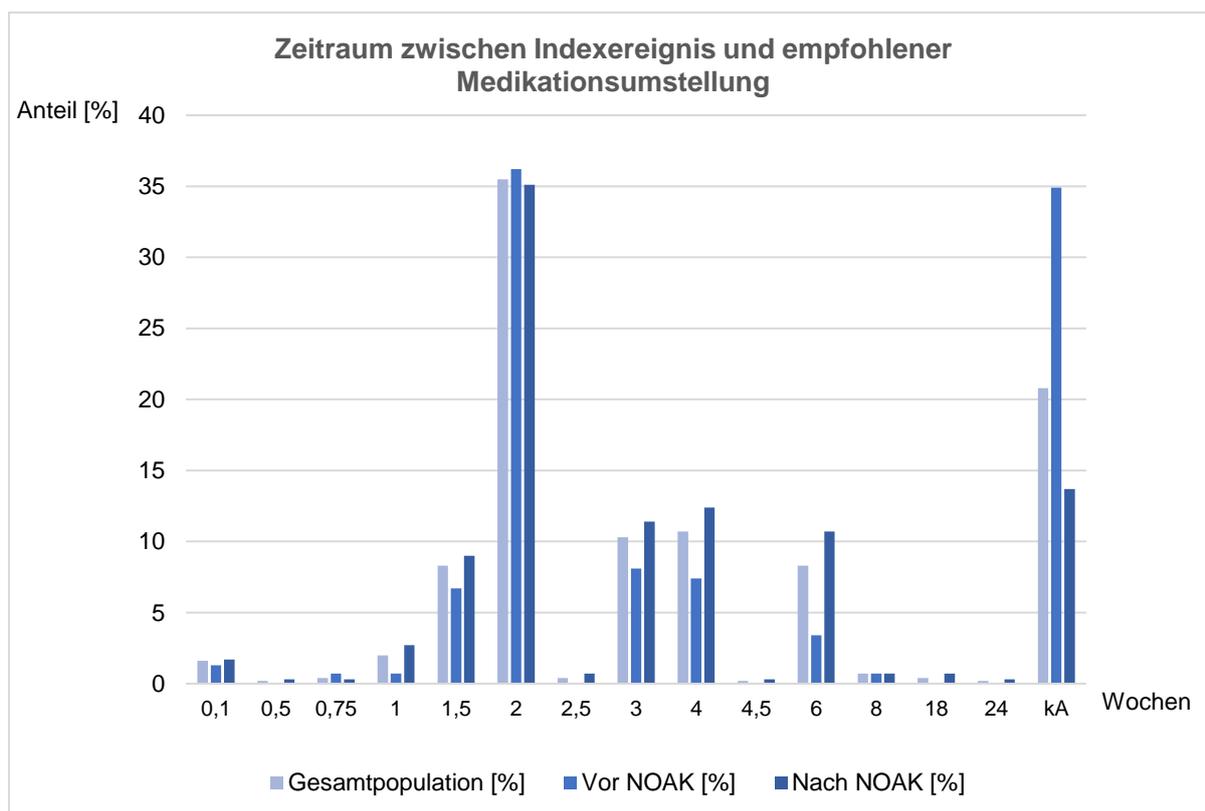


Abb. 4.17: Zeitraum zwischen Indexereignis und Medikationsumstellung (Quelle: Eigene Darstellung)

Abbildung 4.17 zeigt, dass in 56,9 % (255 Patienten) dazu geraten wurde, die Medikation in einem Zeitraum von zwei bis vier Wochen nach dem Indexereignis auf die empfohlene Medikation umzustellen. Zudem zeigt sich, dass im Beobachtungszeitraum vor Einführung der NOAK der Anteil der Epikrisen ohne eine Zeitangabe mit 34,9 % (52 Fälle) deutlich höher lag als im zweiten Untersuchungszeitraum. Hier lag der Anteil bei 13,7 % (41 Epikrisen).

Die Voraussetzungen, die für die Medikationsumstellung genannt wurden, sind in Tabelle 4.19 dargestellt.

Voraussetzung	[N] (%)	Vor NOAK [N] (%)	Nach NOAK [N] (%)
Einverständnis des Patienten	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
Weiterführende Diagnostik	11 (2,4)	3 (2,0)	8 (2,7)
Erneute Schnittbildgebung	149 (33,1)	41 (27,2)	108 (36,1)
Nach erforderlichem Eingriff	3 (0,7)	0 (0,0)	3 (1,0)
Bei Besserung des Allgemeinzustandes	49 (10,9)	26 (17,2)	23 (7,7)
NOAK-Zulassung	3 (0,7)	3 (2,0)	0 (0,0)
VHF sicher diagnostiziert	8 (1,8)	1 (0,7)	7 (2,3)
Keine Angaben	226 (50,2)	77 (51,0)	149 (49,8)
Summe	450	151	299

Tab. 4.19: Voraussetzungen für Medikationsumstellung (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Tabelle zeigt, dass mit 33,1 % (149 Patienten) eine erneute zerebrale Bildgebung vor der Umstellung der Medikation die am häufigsten geforderte Voraussetzung war. Diese lag mit 27,2 % (41 Patienten) im ersten bzw. mit 36,1 % (108 Patienten) im zweiten Beobachtungszeitraum jeweils an erster Stelle. Hingegen wurde eine Besserung des Allgemeinzustandes bis zu einer mRS \leq 3 mit 7,7 % (23 Patienten) nach Einführung der NOAK deutlich seltener gefordert als zuvor, hier wurde dies in 17,2 % (26 Fälle) als Bedingung genannt. Bei der Hälfte der Patienten wurde jedoch keine Voraussetzung formuliert.

In den Tabellen 4.18 und 4.19 sowie der Abbildung 4.17 sind zusätzlich zu den 436 Patienten, deren Empfehlung zum Entlassungszeitpunkt nicht umgesetzt war, 14 weitere Patienten erfasst. Diese haben die empfohlene Therapieform bei der Entlassung bereits erhalten, jedoch in einer abweichenden Dosis oder sie haben darüber hinaus noch weitere Medikamente erhalten, welche nach der Entlassung noch abgesetzt werden mussten. Daher enthielten ihre Briefe sowohl einen Grund für die nicht vollständig umgesetzte Empfehlung als auch einen Zeitpunkt und eine Voraussetzung für die notwendige Anpassung.

5 Diskussion

5.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden zwischen Juli 2008 und August 2015 4549 Patienten in der Klinik für Neurologie des UKMD aufgrund einer zerebralen Ischämie behandelt. Bei 25,3 % (1150) dieser Patienten konnte VHF als Ursache für den Schlaganfall identifiziert werden. Dies deckt sich mit der Häufigkeit von VHF in anderen Studien. So lag der Anteil im *Erlangen Stroke Project* bei 24,5 % und in einer Studie von Kolominsky-Rabas et al. zur Epidemiologie von Schlaganfällen bei 27 %. (58) Darüber hinaus entspricht dies auch dem in der *Framingham Heart Study* ermittelten Lebenszeitrisiko, nach dem jeder vierte Mensch im Alter von über 40 Jahren an VHF erkrankt. (65)

Bei 254 Patienten (22,1 %) handelte es sich um eine Rezidivischämie. Somit war die Rezidivrate in unserem Patientenkollektiv ähnlich hoch wie in Gesamtdeutschland. Hier liegt sie bei ca. 25 %. (44, 86)

623 (54,2 %) der 1150 Patienten waren weiblich, womit der Anteil in dieser Population höher liegt als in Studien, die sich ebenfalls mit der OAK bei Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen befassen haben. So lag der Anteil in der Arbeit von Yu et al. bei ähnlicher Populationsgröße (1211 Patienten) mit 47,7 % darunter, ebenso in der *SAMURAI-NVAF*-Studie, bei der der Anteil weiblicher Patienten 44,2 % betrug. (97, 111) Hier war die Population mit 1192 Patienten auch von vergleichbarer Größe. (97) Auch in den Zulassungsstudien von Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban lag der Anteil weiblicher Patienten mit ca. 36 %, 35 % bzw. 40 % deutlich niedriger. (18, 38, 79) Die Geschlechtsverteilung der untersuchten Population spiegelt jedoch die Verhältnisse in der deutschen Gesamtbevölkerung wider. Diese bestand am 31.12.2015 mit 50,7 % ebenfalls mehrheitlich aus Frauen. (91) Dass der Anteil in unserer Population mit 54,2 % dennoch höher liegt als in der Gesamtbevölkerung, passt zu den Ergebnissen des Erlanger Schlaganfallregisters. Dessen Auswertung ergab, dass die Inzidenz des Schlaganfalls bei Männern in den vergangenen Jahren zurückgegangen ist, während sie bei Frauen relativ konstant geblieben ist. (56) Zum anderen zeigte eine Auswertung des schwedischen Gesundheitsregisters, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall infolge von VHF bei Frauen um sechs Prozent höher ist als bei Männern. (31)

Das mittlere Alter des Kollektivs lag bei 76 Jahren ($\pm 9,62$ Jahre), wobei Frauen durchschnittlich fünf Jahre älter waren. Dies korreliert gut mit den Daten der oben genannten Studien (Yu et al. 74,5 Jahre, *SAMURAI-NVAF* 77,7 Jahre, *RE-LY* 71,5 Jahre, *ARISTOTLE* 70 Jahre, *ROCKET-AF* 73 Jahre). (18, 38, 79, 97, 111) Das mittlere Alter in der Population liegt deutlich über dem der deutschen Bevölkerung (44 Jahre 3 Monate). Dies lässt sich dadurch erklären, dass sowohl der Schlaganfall als auch das VHF Erkrankungen des höheren Lebensalters sind. (44, 56, 90, 91) So sind Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, im Mittel 73 Jahre alt. (44)

Im Vergleich zur *SAMURAI-NVAF*-Studie erlitten die Patienten, die am UKMD behandelt wurden, weniger schwerwiegende Schlaganfälle. So lag der mediane NIHSS-Score dieser Population bei 6,5, während er in der japanischen Studie bei acht lag. (97)

Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Mediane der mRS bei Entlassung nicht voneinander. (97) Ein Vergleich mit den Zulassungsstudien ist an dieser Stelle nicht möglich, da hierzu in eben jenen Studien keine Aussagen getroffen werden.

Ein Vergleich der Nebendiagnosen ist ebenfalls nur eingeschränkt möglich, da sich häufig nur Informationen zu vaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz finden. Während die Hypertonie mit 87,5 % bzw. 90,6 % in den Zulassungsstudien von Apixaban und Rivaroxaban ähnlich häufig wie im vorliegenden Patientenkollektiv (93,7 %) auftrat, lag der Anteil in der *RE-LY*-Studie mit 78,9 % deutlich niedriger. (18, 38, 79) Größere Unterschiede zeigen sich beim Vergleich der Risikofaktoren Diabetes mellitus, von welchem 43,6 % der Studienpopulation betroffen waren, und Herzinsuffizienz, welche bei 11,0 % auftrat. Diese Risikofaktoren traten in der *RE-LY*-Studie in 23,3 % bzw. 32 % der Fälle auf, in der *ARISTOTLE*-Studie in 25 % bzw. 35,5 % und in der *ROCKET-AF*-Studie in 40 % bzw. 62,5 %. (18, 38, 79) Somit waren in unserem Kollektiv deutlich mehr Patienten von Diabetes mellitus betroffen als in *RE-LY* und *ARISTOTLE*, während der Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich niedriger war.

5.2 Patienten mit unbekanntem vorbestehendem VHF

Bereits im Jahre 1990 kamen Wolf et al. zu dem Ergebnis, dass VHF ein eigenständiger Risikofaktor für Schlaganfälle ist und das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, um das Fünffache erhöht. (110) Außerdem berichteten sie, dass ca. 24 % der kardioembolischen Schlaganfälle durch VHF verursacht werden, welches im Voraus noch nicht bekannt war. (10) Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie, die fast 30 Jahre später, im Jahre 2017, veröffentlicht wurde. (10) In der Arbeit von Borowsky et al. wurde bei 18,2 % der Patienten das VHF erst im Rahmen eines Schlaganfalls diagnostiziert. (10) Zu einem vergleichbaren Resultat kam eine US-amerikanische Studie, die jedoch zeigte, dass der Anteil bei Patienten unter 75 Jahren mit ca. 37 % deutlich höher lag. (47) Mit 29,0 % lag der Anteil in einer japanischen Studie höher als in den beiden erst genannten, wobei zu beachten ist, dass bei 220 Patienten lediglich vermutet wurde, dass das VHF bereits bekannt war. (72) Ginge man davon aus, dass auch bei diesen Patienten VHF erst im Rahmen einer zerebralen Ischämie diagnostiziert wurde, so erhöht sich dieser Anteil auf 45,9 %. (72) Die gleiche Studie zeigte zudem, dass nicht diagnostiziertes VHF, neben dem fehlenden Einsatz von OAK sowie der Unterdosierung von VKA, einer der Hauptrisikofaktoren für kardioembolische Schlaganfälle ist. (72)

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei den Patienten, die am UKMD behandelt wurden, eine ähnlich hohe Rate an nicht diagnostiziertem VHF wie in Japan. So wurde VHF bei 489 Patienten (42,5 %) erst im Rahmen des betrachteten Indexereignisses diagnostiziert. Betrachtet man dabei die Jahre des Untersuchungszeitraumes einzeln, so hat es zunächst den Anschein, als sei die Rate der Patienten mit nicht diagnostiziertem VHF von 22,7 % im Jahr 2008 auf 44,5 % im Jahr 2015 gestiegen. Dies ist jedoch maßgeblich darauf zurückzuführen, dass die Datenerfassung erst im Laufe des Jahres 2008 eingeführt und die dafür notwendigen Standards etabliert wurden sowie der mit 44 sehr geringen Patientenanzahl in diesem Jahr. Im Vergleich der beiden Zeiträume zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit nicht diagnostiziertem VHF von 44,6 % vor Einführung der NOAK bis auf 41,4 % nach deren Einführung sank. Dies stellt jedoch nur einen Trend dar und keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer Reduktion der Patienten mit nicht diagnostiziertem VHF.

Als einer der Hauptgründe für den hohen Anteil an Patienten mit nicht diagnostiziertem VHF ist das Fehlen eines Screenings auf VHF anzusehen. Obwohl das mit VHF einhergehende Risiko schon lange bekannt ist, wird über eine passende Screening-Methode erst seit kurzem diskutiert. So wurde im Rahmen des Kongresses der *European Society of Cardiology* (ESC) im Jahr 2016 zwar die Empfehlung ausgesprochen, bei Patienten im Alter von über 65 Jahren bei jedem Arztkontakt den Puls zu kontrollieren oder gar ein EKG zu schreiben, jedoch findet sich diese Empfehlung nicht in den aktuellen Leitlinien der ESC/DGK wieder. (21, 94) Dennoch wird in der aktuellen Version der Leitlinie, im Vergleich zu den vorherigen Versionen, ein stärkerer Fokus auf die „Identifizierung von Risiken, ihr Vorbeugen und ihre Behandlung“ gelegt. (Kirchhof et al., 2016, S. 10) Im Mai 2017 wurde zudem von dem 2015 gebildeten internationalen Expertengremium *AF-Screen* ein Weißbuch veröffentlicht, in dem das flächendeckende VHF-Screening mittels tragbarer EKG-Geräte empfohlen wird. (30)

5.3 Schlaganfall-Prophylaxe bei Patienten mit bekanntem VHF

Von den 661 Patienten (57,5 %), bei denen das VHF vor der Indexischämie bekannt war, waren 214 Patienten (32,4 %) bereits vor dem Schlaganfall antikoaguliert. Dieser Anteil ist im Verlauf des Studienzeitraumes von 17,6 % im Jahr 2008 auf 43,9 % im Jahr 2015 angestiegen. Dies bestätigt sich auch im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume. So stieg die Rate bereits antikoagulierter Patienten nach der Einführung der NOAK von 21,8 % auf 38,0 % an. Diese Ergebnisse decken sich gut mit denen anderer Untersuchungen. So waren in der Studie von Borowsky et al., welche im Januar 2017 veröffentlicht wurde, Patienten mit vorbekanntem VHF in 31,1 % der Fälle bereits vor dem betrachteten Schlaganfall antikoaguliert. (10) Eine weitere Untersuchung wertete die Daten von insgesamt 29 Studien aus dem Zeitraum von 1997 bis 2008 aus und zeigte, dass in 21 dieser 29 Studien weniger als 60 % der Patienten

mit VHF und vorausgegangener Ischämie eine OAK erhalten haben. (75) In mehr als der Hälfte der Fälle lag die Rate unter 50 %. (75) Darüber hinaus zeigte sich, dass der Anteil der antikoagulierten Patienten stark variierte (19–81,3 %). (75)

Die Ursachen für die geringe Anzahl von bereits antikoagulierten Patienten sind vielfältig. So tragen insbesondere die Wünsche der Patienten, deren fehlende Compliance sowie die Entscheidung der behandelnden Ärzte zu der Unterversorgung mit OAK bei. Als wesentliche Gründe dafür, dass OAK nicht verschrieben werden, werden v. a. das Blutungsrisiko, ein hohes Alter der Patienten sowie das Sturzrisiko genannt. (107)

Vergleicht man die beiden Beobachtungszeiträume, zeigt sich, dass es nach der NOAK-Einführung zu einem Anstieg antikoagulierter Patienten von 13,8 % auf 24,3 % kam, wobei 4,5 % davon den NOAK zuzuschreiben sind. Im Gegensatz dazu ist der Anteil der Patienten mit TAH von 46,2 % auf 39,1 % gesunken, wobei insbesondere die Verwendung von ASS abgenommen hat. Diese Beobachtungen lassen sich zum einen damit erklären, dass die NOAK mit einer geringeren Rate an lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen einhergehen. Dadurch wurden die Bedenken der behandelnden Ärzte bezüglich des Blutungsrisikos minimiert und damit haben sich diese häufiger für eine AK entschieden. (18, 38, 79) Zum anderen stellen eine zerebrale Mikroangiopathie, eine manifeste Demenz und eine erhöhte Sturzgefahr in der seit 2012 gültigen Leitlinie der DGN keine Kontraindikationen für eine AK mehr dar. (27) Darüber hinaus wird seit dieser Auflage auch die Verwendung von ASS zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall nicht mehr empfohlen. (27) Ein Einfluss durch eine Veränderung der Risikoprofile kann hingegen ausgeschlossen werden, da sich der mediane CHADS₂- und CHA₂DS₂VASc-Score nach Einführung der NOAK nicht verändert hat. Er lag jeweils bei zwei bzw. vier.

Die Betrachtung der Risikoscores macht jedoch auch deutlich, dass trotz des dargestellten Anstiegs immer noch zu wenig Patienten im ambulanten Setting einer AK zugeführt werden. Entsprechend dem CHADS₂-Score wäre bei 81,3 % des Gesamtkollektivs bereits vor dem Indexereignis eine AK indiziert gewesen. Folgt man dem sensitiveren CHA₂DS₂VASc-Score, so liegt der Anteil bei 94,3 %. Tatsächlich waren jedoch nur 236 Patienten (20,5 %) zum Zeitpunkt der Aufnahme ins UKMD antikoaguliert. Ähnlich deutlich zeigt sich die Diskrepanz bei den 661 Patienten mit vorbekanntem VHF. In dieser Kohorte wäre nach dem CHADS₂-Score bei 87,1 % und nach dem CHA₂DS₂VASc-Score bei 96,1 % eine AK indiziert gewesen. Dennoch haben lediglich 32,4 % eine solche erhalten.

5.4 Sekundärprävention

5.4.1 Indizierte Sekundärprävention

Wie bereits in Kapitel 1.6.2 erläutert wurde, kam es während des Studienzeitraumes zu einer Überarbeitung der Leitlinien der DGN. Nach der Einführung der NOAK trat im September 2012 die fünfte Auflage in Kraft. Die vierte Auflage war von 2008 an gültig.

Wendet man die entsprechenden Leitlinien auf das Patientenkollektiv an, so zeigt sich, dass bei 982 (91,7 %) der 1071 Patienten, welche die Indexischämie überlebt haben, eine AK indiziert gewesen ist. Des Weiteren lässt sich eine Zunahme der Patienten mit Indikation zur AK von 73,0 % im Jahr 2008 auf 95,7 % im Jahr 2015 feststellen. Diese Zunahme zeigt sich auch beim Vergleich der beiden Untersuchungszeiträume.

Wie bereits in Kapitel 4.3.4 dargestellt wurde, kam es durch die Indexischämie zwar insgesamt zu einem Anstieg der Risikoscores, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen. Die Zunahme der Patienten, bei denen laut Leitlinie eine Indikation zur AK bestand, ist somit nicht auf ein erhöhtes Rezidivrisiko bei den Patienten, deren Indexischämie nach September 2011 stattfand, zurückzuführen.

Es ist daher anzunehmen, dass der Anstieg mit der Änderung der Leitlinie der DGN im September 2012 zusammenhängt. Insbesondere deshalb, da es hierbei zu einer Neubewertung der vormals bestehenden Kontraindikationen gegen eine OAK kam. So stellen ein höheres Lebensalter und eine Sturzgefahr keine Kontraindikationen mehr dar. (27) Studien haben nämlich gezeigt, dass ein Patient ca. 300 Mal pro Jahr fallen müsste, bevor das erhöhte Blutungsrisiko den Nutzen einer Antikoagulation übersteigt und dass der Nutzen der AK das Risiko einer Blutung ab einem CHADS₂-Score von zwei übersteigt. (27, 107) Dass ein hohes Alter keine Kontraindikation darstellt, konnte in der BAFTA-Studie gezeigt werden. Diese kam zu dem Ergebnis, dass Warfarin auch bei über 75-jährigen Patienten dem Aspirin überlegen ist (jährliches Risiko 1,8 % vs. 3,8 %) und dass es bei Patienten, die über 85 Jahre alt sind, genauso effektiv ist wie bei jüngeren Menschen. (68) Im Gegensatz zu anderen Studien konnte außerdem nicht festgestellt werden, dass Warfarin bei älteren Patienten mehr Blutungen verursacht als Aspirin, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass die INR in besagten Studien über der empfohlenen Höchstgrenze von drei lag. (68) Eine bestehende Demenz stellt nach der aktuellen Leitlinie keine Kontraindikation mehr dar, solange eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gewährleistet werden kann. (27) Im Gegensatz zu den drei erstgenannten Kontraindikationen fällt die Aussage in Bezug auf eine zerebrale Mikroangiopathie allgemeiner aus. So wird darauf verwiesen, dass durch eine schwere Mikroangiopathie das Blutungsrisiko zwar erhöht wird, dennoch „sollte [dies] für die Mehrheit der Patienten keine Kontraindikation darstellen“ (Endres et al., 2012, S. 35).

Wie in Abbildung 4.15 zu sehen ist, kam es bereits vor der Leitlinienänderung anscheinend zu einem kontinuierlichen Anstieg der Indikationen. Dies ist jedoch zum Teil der im Jahr 2008 geringen Studienpopulation geschuldet. Zudem zeigten Studien, dass insbesondere der Risikofaktor Sturzgefahr maßgeblich von der subjektiven Bewertung und somit von der Erfahrung des Pflegepersonals abhängt. Inwiefern es im Studienzeitraum zu einer Neubewertung des Sturzrisikos gekommen ist, kann mit den vorliegenden Daten jedoch nicht geprüft werden (59).

5.4.2 Empfohlene Sekundärprävention

Um eine adäquate Fortsetzung der Therapie und somit auch der Sekundärprophylaxe nach der Entlassung aus dem UKMD zu erreichen, wurden in den Entlassungsbriefen der Patienten Medikationsempfehlungen ausgesprochen, die sowohl einen Medikamentenvorschlag als auch eine entsprechende Dosierung enthielten.

Bei 827 (85,0 %) der insgesamt 973 Empfehlungen haben sich die behandelnden Ärzte des UKMD für eine Antikoagulation entschieden. Auch hier zeigte sich nach der Einführung der NOAK ein signifikanter Anstieg von 68,9 % vor September 2011 auf 92,0 % im Zeitraum danach. Vergleicht man die Anzahl der laut Leitlinien indizierten AK mit der Anzahl der ausgesprochenen Empfehlungen für eine AK, so fällt auf, dass es insbesondere im Zeitraum von 2008 bis 2011 eine deutliche Diskrepanz gibt. Gemäß vierter Auflage der Leitlinie der DGN wäre in diesem Zeitraum bei 84,0 % der Patienten eine AK indiziert gewesen, während sie jedoch nur bei 68,9 % empfohlen worden ist. Im zweiten Abschnitt des Studienzeitraums ist die Differenz zwischen Leitlinienempfehlung und ausgesprochener Empfehlung mit 95,8 % zu 92,0 % deutlich geringer.

Ein Vergleich dieser Zahlen ist schwierig, da es nur wenige Informationen zu empfohlenen Medikationen gibt. In den meisten Studien wird ausschließlich die bei Entlassung bestehende Medikation betrachtet. (32, 61, 64, 71) Lediglich in einer Studie aus Taiwan, in der Patienten mit VHF zwischen 2003 und 2005 untersucht wurden, wird beschrieben, dass 53,3 % der Patienten, bei denen eine entsprechende Indikation bestand, eine antithrombotische Therapie verschrieben worden ist. (111) Somit lag die Empfehlungsrate in der untersuchten Population, trotz der Diskrepanz von 15,1 % zwischen leitliniengerechter und tatsächlicher Empfehlung im ersten Beobachtungszeitraum, über der in der oben genannten Studie.

Da es im zweiten Beobachtungszeitraum weder zu einem Anstieg der Risikoscores noch zu einem Absinken des HAS-BLED-Scores der Population kam, ist die Steigerung der AK-Empfehlungen unter anderem mit der Anpassung der Leitlinien und der damit verbundenen Reduktion der Kontraindikationen zu erklären. Der Effekt der Leitlinienänderung spiegelt sich auch im Absinken der Empfehlungen für eine TAH wider. So wurde im ersten Zeitraum bei 27,0 % der Patienten eine TAH empfohlen, während sie im zweiten Beobachtungszeitraum, in dem

die Leitlinie von der Verwendung einer TAH zur Sekundärprophylaxe abrät, lediglich bei 6,5 % empfohlen wurde. (27)

Bei der AK hat sich die Wahl der empfohlenen Wirkstoffe hingegen deutlich verändert. Bis zur Einführung der NOAK wurde in 88,7 % der Fälle Phenprocoumon als OAK verschrieben. Im zweiten Untersuchungszeitraum fiel dessen Anteil auf 11,2 %, während Dabigatran mit 49,3 % am häufigsten empfohlen wurde, gefolgt von Apixaban mit 29,7 %. Mit 34,4 % ist Dabigatran auch insgesamt das am häufigsten empfohlene Antithrombotikum. Insgesamt haben sich die Ärzte des UKMD nach der Einführung der NOAK in 82,6 % der Empfehlungen für ein Medikament aus dieser Gruppe entschieden. Dies liegt deutlich über dem Bundesdurchschnitt. So wurde im Jahr 2015 deutschlandweit bei 62 % der Neuverschreibungen von AK ein NOAK gewählt. (19)

Ein weiterer entscheidender Punkt, der zum Anstieg der Empfehlungsrate für OAK geführt hat, ist somit die Einführung der NOAK. Diese ist nämlich trotz der sinkenden Rate für Phenprocoumon um 23,1 % angestiegen. Zum gleichen Ergebnis kommt auch eine US-amerikanische Studie, die gezeigt hat, dass die Verwendung von OAK bis zur Einführung der NOAK nahezu gleichgeblieben ist und erst mit deren Einführung zugenommen hat. (8) Die auffällige Zunahme in der Empfehlung der NOAK lässt sich v. a. durch die Ergebnisse der Zulassungsstudien der NOAK erklären. In diesen konnte gezeigt werden, dass die NOAK dem Warfarin hinsichtlich der Effektivität in der Prävention von Schlaganfällen nicht unterlegen sind und gleichzeitig eine geringere Zahl von intrakraniellen und lebensbedrohlichen Blutungen hervorrufen. (18, 38, 79) Außerdem wird in der Leitlinie der DGN seit 2012 ausdrücklich die Verwendung der NOAK empfohlen. (27)

5.4.3 Bei Entlassung eingeleitete Sekundärprävention

Neben den Empfehlungen für die poststationäre Therapie wurde in den Epikrisen auch die Medikation vermerkt, mit welcher die Patienten aus dem UKMD entlassen worden sind. Bei der Auswertung dieser Daten zeigte sich, dass bei 77,2 % der Patienten, welche die Indexischämie überlebt haben, eine AK empfohlen worden ist. Diese Empfehlung war jedoch nur bei 43,8 % bis zum Zeitpunkt der Entlassung umgesetzt. So wurden insgesamt 54,4 % der Patienten mit einer TAH entlassen. Auch in diesem Fall zeigt sich eine Dynamik zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen. Der Anteil der bei Entlassung antikoagulierten Patienten stieg von 32,2 % im Zeitraum von 2008 bis September 2011 auf 50,1 % in der Zeitspanne zwischen September 2011 und August 2015. Parallel zum Anstieg der antikoagulierten Patienten kam es zu einem Rückgang der Patienten, die mit einer TAH entlassen worden sind. Beim Vergleich mit anderen Studien, die sich mit der antikoagulatorischen Therapie bei Patienten mit VHF befasst haben, zeigt sich, dass der Anteil der Patienten, die mit einer OAK

entlassen worden sind, zum Teil dennoch deutlich über dem in den anderen Studien lag. So wurden die Leitlinien in einer taiwanesischen Studie lediglich in 24,7 % aller Fälle korrekt umgesetzt, während der Anteil in einer Studie aus Schweden bei 40 % lag. (32, 64) Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie aus Neuseeland, welche die Einhaltung der Leitlinien bei Patienten mit VHF untersuchte. Laut dieser Studie haben 47,4 % der Patienten die indizierte OAK erhalten. (71) Es ist jedoch anzumerken, dass sich die genannten Studien auf Leitlinien aus dem Jahr 2001 beziehen. (32, 64, 71) Eine Studie aus dem Jahr 2014, welche die Daten zur Antikoagulation von Patienten mit VHF aus fünf Datenbanken analysierte, zeigte, dass lediglich 16 % bis 39 % der Patienten antikoaguliert worden sind. (61)

Aktuelle Daten aus dem Garfield-Register zeigen jedoch, dass 2015 in Deutschland ca. 83 % der Patienten mit einer entsprechenden Indikation antikoaguliert waren. (19) Dies liegt deutlich über dem Anteil der bei Entlassung antikoagulierten Patienten. Jedoch wurde bei 78,9 % der Patienten, welche mit einer von der Empfehlung abweichenden Medikation entlassen wurden, in der Epikrise ein Zeitpunkt festgehalten, zu dem eine Umstellung auf das empfohlene Medikament erfolgen soll. Wenn man davon ausginge, dass die Medikation bei allen 355 Patienten in der ambulanten Weiterbetreuung entsprechend angepasst worden ist, ergäbe sich, dass insgesamt 76,9 % der Patienten nach der Indexischämie eine Antikoagulation erhalten hätten. Berücksichtigt man die Ergebnisse der *Ludwigshafen Stroke Study*, in der nur 64,5 % der Empfehlungen poststationär umgesetzt wurden, ist jedoch anzunehmen, dass der Anteil niedriger ausfällt. (78) Zumal eine Studie aus den USA zeigte, dass die Versorgung mit Antikoagulanzen im ambulanten Sektor zu gering ist. (104) Inwiefern die Umstellung poststationär tatsächlich erfolgt ist, ließ sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht ableiten.

Insgesamt wurde Dabigatran bzw. Kombinationen hiermit mit 32,4 % am häufigsten zur AK verwendet. Gefolgt von Phenprocoumon mit 32 % und Apixaban mit 24,3 %. Dass ein NOAK insgesamt häufiger eingesetzt wurde als Phenprocoumon, zeigt den Wandel bei den verwendeten Wirkstoffen. Wurde Phenprocoumon, alleine oder in Kombination mit weiteren Antithrombotika, im ersten Beobachtungszeitraum noch in 84,4 % der Fälle zur AK eingesetzt, so sank dieser Anteil im zweiten Beobachtungszeitraum auf 13,8 %. In diesem wurde stattdessen in 42,5 % der Fälle Dabigatran verwendet, gefolgt von Apixaban mit einem Anteil von 32,8 %. Der beobachtete Rückgang in der Verwendung von VKA ist konsistent zu den Ergebnissen anderer Studien, auch wenn die Verwendung in unserer Studie deutlich mehr abgenommen hat als in den Vergleichsstudien. In der *SAMURAI-NVAF*-Studie konnte ein Rückgang von 71,4 % auf 52,0 % zwischen September 2011 und März 2014 beobachtet werden. (97) Eine Studie aus den USA betrachtete die Entwicklung der Verwendung von OAK im Zeitraum von 2009 bis 2014 und kam zu dem Ergebnis, dass auch in den USA die Verwendung von Warfarin zurückgegangen ist, während die Verwendung von OAK insgesamt zugenommen hat. (8) Im Jahr 2014 wurden Warfarin und die NOAK gleich häufig eingesetzt. (8) Dieser beschriebene

Trend deutete sich bereits in einer 2012 veröffentlichten Studie an, die zeigte, dass es bereits kurz nach der Zulassung von Dabigatran zu einem Rückgang der Verwendung von Warfarin um 11,4 % gekommen ist. (53)

Anders als in der vorliegenden Studie, wurde sowohl in Japan als auch in den USA insbesondere Rivaroxaban eingesetzt. (8, 97) In den USA wurde es in 47,9 % der Fälle verwendet, gefolgt von Apixaban mit 26,5 % und Dabigatran mit 25,5 %. (8)

Die bevorzugte Verwendung von Dabigatran und Apixaban in Deutschland lässt sich dadurch erklären, dass diese, im Gegensatz zu Rivaroxaban, dem Warfarin in der Effektivität nicht nur ebenbürtig, sondern überlegen sind. (18, 38, 79) Dass in Japan und den USA primär Rivaroxaban verwendet wird, liegt womöglich daran, dass hier insbesondere dessen Eigenschaft geschätzt wird, dass es nur einmal täglich eingenommen werden muss. (8)

Ein möglicher Grund für die stärkere Abnahme der Verwendung von VKA in der Studie am UKMD ist, dass seit 2012 die DGN die Verwendung von NOAK anstelle von VKA bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF empfiehlt. (27) Denkbar wäre auch, dass sich unser Beobachtungszeitraum nicht nur bis 2014 erstreckt hat, sondern bis August 2015 reichte. Womöglich hat die Verwendung von Warfarin in dieser Zeit auch in Japan und in den USA weiter abgenommen.

5.4.4 Gründe für eine von der Leitlinie abweichende Medikationsempfehlung

Wie bereits erläutert, war bei 982 (91,7 %) der 1071 überlebenden Patienten eine AK gemäß den Leitlinien indiziert. Empfohlen wurde eine solche Medikation bei 77,2 %. Diese Differenz entsteht dadurch, dass bei 98 Patienten generell eine Medikationsempfehlung in der Epikrise fehlte und bei 146 Patienten ein TAH anstelle einer AK empfohlen worden ist. Der Hauptgrund, weshalb die behandelnden Ärzte von einer AK abgesehen haben, ist mit 41,1 % ein erhöhtes Blutungsrisiko, wobei dies bei 23 der 60 Patienten auf eine erhöhte Sturzgefahr zurückgeführt worden ist. Damit lag die Rate der Patienten, die deshalb keine AK erhalten haben mit 15,8 % zwar unter dem Bundesdurchschnitt von 28 %, aber dennoch deutlich über dem europäischen Durchschnitt von 4 %. (19) Dies zeigt, dass in Deutschland allgemein und auch am UKMD das Sturzrisiko überschätzt wird, zumal Studien gezeigt haben, dass ein Patient ca. 300 Mal pro Jahr fallen müsste, bevor das Blutungsrisiko den Nutzen der AK übersteigt. (107)

Ein erhöhtes Blutungsrisiko wurde insbesondere im ersten Beobachtungszeitraum in 50,0 % der Fälle als Begründung angegeben. Nach Einführung der NOAK haben sich die behandelnden Ärzte hingegen nur in 25,9 % der Patienten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos gegen eine AK entschieden. Stattdessen war in 53,7 % der Fälle ein nicht positives NRV der Grund für die Empfehlung einer TAH.

Da es keinen Unterschied zwischen dem HAS-BLED-Score der Patienten vor bzw. nach Einführung der NOAK gibt, lässt sich der geringere Anteil der Patienten, denen aufgrund eines

erhöhten Blutungsrisikos keine AK empfohlen wurde, nicht durch ein reduziertes Blutungsrisiko im zweiten Beobachtungszeitraum erklären. Vielmehr zeigt sich, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko seit der Einführung der Medikamente, deren Einnahme mit einem geringeren Blutungsrisiko verbunden ist, seltener dazu geführt hat, dass Patienten die indizierte AK verwehrt blieb.

5.4.5 Gründe für eine von der Empfehlung abweichende Entlassmedikation

Insgesamt erhielten 537 (55,2 %) von 973 Patienten bei Entlassung die empfohlene Medikation. Dieser Anteil stieg während des Beobachtungszeitraums von 50,7 % vor auf 57,2 % nach der Einführung der NOAK.

Gleich geblieben ist hingegen, dass die empfohlene Medikation aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos noch nicht umgesetzt worden ist. Dies ist mit 62,0 % der Hauptgrund für eine von der Empfehlung abweichende Entlassmedikation. Somit ist das erhöhte Blutungsrisiko nicht nur hauptsächlich für eine von der Leitlinie abweichende Empfehlung verantwortlich, sondern auch dafür, dass Patienten entweder verzögert oder gar keine OAK erhalten haben.

Diese Beobachtung deckt sich mit den im ‚Weißbuch Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern‘ veröffentlichten Erkenntnissen. So heißt es dort, dass es generell „eine übersteigerte Risikowahrnehmung bezüglich des Blutungsrisikos unter oralen Antikoagulanzen zu geben“ scheint. (Darius, 2016, S. 2) Begründungen wie ein hohes Alter, Alkoholabusus oder vaskuläre Erkrankungen, die in anderen Studien als Gründe für eine ausbleibende AK ermittelt wurden, werden in der vorliegenden Studie hingegen nicht genannt. (19, 111) Stattdessen spielten Blutungen, die während des Klinikaufenthalts aufgetreten sind sowie ein nicht positives NRV und der Patientenwunsch eine Rolle.

Bei 78,9 % der Patienten, die mit einer von der Empfehlung abweichenden Medikation entlassen wurden, fanden sich in den Epikrisen Angaben, zu welchem Zeitpunkt die bestehende auf die empfohlene Medikation umgestellt werden sollte. In 56,9 % der Fälle sollte dies innerhalb von zwei bis vier Wochen nach dem Indexereignis erfolgen.

Die große Spanne der Zeiträume zwischen Indexereignis und empfohlener Umstellung der Medikation ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass es aktuell lediglich die Leitlinienempfehlung gibt, die Therapie mit ASS binnen 48 Stunden nach dem Schlaganfall einzuleiten. (27) Für den Beginn einer OAK nach einem Schlaganfall wird hingegen weder in der Leitlinie der DGK noch in der der DGN eine Empfehlung ausgesprochen, obwohl in der Leitlinienversion der DGN aus dem Jahre 2008 eine solche Empfehlung bereits enthalten war. (14, 15, 22, 27, 52) In anderen Richtlinien und Praxisratgebern sind solche Hinweise mittlerweile zu finden. So wird in den Leitlinien zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Schlaganfall und TIA der *American Heart Association* (AHA) und *American Stroke Association* (ASA) aus dem

Jahre 2014 jener Zeitraum bis zur Einleitung einer OAK mit 14 Tagen benannt, wobei darauf hingewiesen wird, dass zusätzliche Studien benötigt werden, um eine klare Aussage treffen zu können. (51) In dem Praxisratgeber der *European Heart Rhythm Association* (EHRA) zur Verwendung von NOAK bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF wird hingegen empfohlen, den Beginn der AK von der Schwere des Schlaganfalls abhängig zu machen. (43) So wird dazu geraten, bei einer TIA, einem leichten (NIHSS < 8), einem mittleren (NIHSS 8 – 16) und einem schweren Schlaganfall (NIHSS > 16) nach einem, drei, sechs bzw. zwölf Tagen mit der AK zu beginnen. (43) Somit sind auch die aktuellen Empfehlungen zum Beginn der AK nicht einheitlich.

Dies ist möglicherweise auch auf eine uneindeutige Studienlage zurückzuführen. So wurde der Zeitraum von 14 Tagen, der sowohl von der *AHA* bzw. *ASA* als auch bei der Mehrzahl der Patienten des UKMD angegeben wird, durch Studien etabliert, welche um die Jahrtausendwende veröffentlicht wurden. Sowohl im *International Stroke Trial* (IST) als auch im *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST) wurde gezeigt, dass eine frühzeitige Antikoagulation nach einem Schlaganfall das Risiko einer erneuten zerebralen Ischämie zwar signifikant senkt, dass hierdurch aber auch das Blutungsrisiko, insbesondere in den ersten zwei Wochen nach dem Schlaganfall, deutlich angehoben wird, wodurch kein positives NRV entsteht. (16, 88) Darüber hinaus zeigte eine Subgruppenanalyse der *IST*-Daten, dass auch Patienten, die einen kardioembolischen Schlaganfall erlitten haben, nicht von einer frühzeitigen Antikoagulation profitierten. (89) Hinzu kommt, dass in die europäische Studie, die 1994 die Wirksamkeit der Antikoagulation in der Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen belegte, Patienten erst 14 Tage nach dem Schlaganfall eingeschlossen worden sind. (24) Da *IST* und *CAST* jedoch auch zeigten, dass Aspirin bei einem frühzeitigen Einsatz das Rezidivrisiko signifikant reduzierte, wurde die bis dahin gängige Praxis der frühzeitigen Antikoagulation mittels Heparin zugunsten der Therapie mit Aspirin verlassen. (16, 88)

In der *Ludwigshafen Stroke Study* zeigte sich, dass bei Patienten mit einem früheren Beginn der OAK die Mortalität ebenfalls tendenziell höher war als bei einem späteren Beginn. (78) Gleichzeitig deckte die Studie, wie bereits unter 5.4.3 erläutert, jedoch auch Probleme bei der Umsetzung von Medikationsempfehlungen auf, was zu einer nicht optimalen Versorgung der Patienten bei einem späteren Beginn der AK führt. (78) Neuere Studien, in welche auch NOAK einbezogen wurden, kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass ein frühzeitiger Beginn der OAK mittels NOAK nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. (3, 20) So traten laut einer japanischen Studie, bei einem durchschnittlichen Beginn der OAK mittels NOAK drei Tage nach dem Schlaganfall, keine Blutungen auf, während dies bei der Verwendung von Warfarin, mit einem durchschnittlichen Beginn sieben Tage nach einer Ischämie, sehr wohl der Fall war. (20) In dieser Studie wurden jedoch insbesondere junge Patienten, mit nicht so schweren Schlaganfällen, mit NOAK behandelt. (20) Im Gegensatz dazu zeigten sich Warfarin und die NOAK in

einer anderen Studie als gleichermaßen sicher bei einem frühen Beginn der OAK. (73) Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer Studien zum frühzeitigen Einsatz der OAK im Allgemeinen und der NOAK im Speziellen, da viele der verfügbaren Empfehlungen auf Studien basieren, die aus der Zeit vor der NOAK-Einführung stammen.

5.5 Allgemeine Limitationen der Studie

Die Daten, auf denen die Studie basiert, wurden zwar prospektiv erhoben, jedoch retrospektiv ausgewertet. Eine Anpassung der Datenerhebung an die Anforderungen der Arbeit war somit nicht mehr möglich. Hinzu kommt, dass insbesondere die Daten aus dem Jahr 2008 zum Teil unvollständig waren und aus den Epikrisen der Patienten rekonstruiert werden mussten, da die Datenerhebung in diesem Jahr erst etabliert wurde.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Tatsache, dass die Daten lediglich am UKMD erhoben wurden und somit maßgeblich von der Qualität der dortigen Dokumentationsdurchführung abhängig sind. Bei einer multizentrischen Studie würde ein solcher Zentrumseffekt weniger ins Gewicht gefallen. Ebenso ist anzunehmen, dass die lokalen Gewohnheiten und Erfahrungen der Ärzte des UKMD einen Einfluss auf die Empfehlung und Anwendung der Antikoagulanzen haben.

Die Stärke der Studie beruht hingegen auf der großen Datenbasis und dem großen Patientenkollektiv, in welchem alle Patienten des UKMD im Zeitraum von Juli 2008 bis August 2015 eingeschlossen sind, wodurch eventuelle Dokumentationsfehler bei einzelnen Patienten einen nur sehr geringen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie haben. Darüber hinaus ist die neurologische Klinik des UKMD mit ihrer Stroke-Unit ein überregionaler Anlaufpunkt für Patienten mit Schlaganfällen, wodurch die Einflüsse lokaler Lebensgewohnheiten minimiert werden.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation diente der Untersuchung, inwiefern die Einführung der NOAK im Jahre 2011 die Verwendung von oralen Antikoagulanzen zur Sekundärprävention von kardioembolischen Schlaganfällen beeinflusst hat. Hierfür wurden die Daten von insgesamt 4549 Patienten, die zwischen Juli 2008 und August 2015 an der neurologischen Klinik des UKMD aufgrund einer TIA bzw. eines Schlaganfalls behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet.

Von den 1150 kardioembolisch bedingten Schlaganfällen am UKMD waren insgesamt 661 Fälle (57,5 %) auf ein vorbekanntes VHF zurückzuführen. 32,4 % dieser Patienten waren bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme antikoaguliert. Dieser Anteil stieg im Untersuchungszeitraum von 21,5 % auf 38,0 % signifikant an. Insgesamt waren 236 Patienten (20,5 %) zum Zeitpunkt der Aufnahme antikoaguliert. 78,4 % der Patienten sind mit Phenprocoumon, 13,8 % mit NOAKs behandelt worden.

Bei 254 Patienten (22,1 %) handelte es sich um eine Rezidivischämie. Bei 181 dieser Patienten war ein VHF vorbekannt. Diese stellten mit 71,3 % somit den Großteil der Patienten mit einer wiederholten zerebralen Ischämie dar.

In 827 (85,0 %) der insgesamt 973 ausgesprochenen Empfehlungen wurde zu einer Antikoagulation geraten. In 39,5 % der Fälle (327 Patienten) wurde Dabigatran empfohlen, in 30,4 % (251 Fälle) Phenprocoumon. In 115 von 124 Fällen, bei denen zu einer TAH geraten wurde, wurde ASS empfohlen.

Diese Zahlen unterlagen einer deutlichen Dynamik. Während im ersten Beobachtungszeitraum bei 68,9 % der Patienten (204 Fälle) eine AK empfohlen worden war, stieg dieser Anteil im zweiten Beobachtungsabschnitt auf 92,0 % (623 Fälle) an. Ebenso zeigten sich deutliche Unterschiede bei den empfohlenen Medikamenten. Während Phenprocoumon vor der NOAK-Einführung in 88,7 % der Fälle zur Antikoagulation empfohlen wurde, sank dessen Anteil im zweiten Untersuchungszeitraum auf 11,2 % ab. Stattdessen wurden die NOAK nach ihrer Einführung in 86,0 % der Fälle zur Antikoagulation vorgeschlagen. Der Anteil der TAH sank von 27,7 % auf 6,5 % ab.

Entgegen der ausgesprochenen Empfehlung wurde die Mehrzahl der Patienten (583 Fälle/ 54,4 %) nicht mit einer Antikoagulation, sondern mit einer TAH entlassen. 469 Patienten (43,8 %) waren zum Zeitpunkt der Entlassung antikoaguliert. Wurden die Patienten mit einer AK entlassen, so wurde am häufigsten (32,4 %) Dabigatran verwendet.

Auch hier zeigte sich eine deutliche Dynamik. Wurden vor der NOAK-Einführung 65,7 % (247 Patienten) mit einer TAH entlassen, so waren es im Anschluss noch 48,3 % (336 Patienten). Umgekehrt wurden im ersten Untersuchungszeitraum 32,2 % (121 Patienten) mit einer Antikoagulation entlassen, während es im zweiten Untersuchungszeitraum 50,1 % (348 Patienten) waren.

Bei 78,9 % der Patienten (355 Fälle), die mit einer von der Empfehlung abweichenden Medikation entlassen worden sind, wurde in der Epikrise ein Zeitpunkt festgehalten, zu dem die Umstellung auf die empfohlene Medikation erfolgen sollte. In der Mehrzahl der Fälle (255 Patienten/56,9 %) sollte dies innerhalb von zwei bis vier Wochen nach dem Indexereignis erfolgen. In vielen Fällen wurde vor der Medikationsumstellung eine erneute zerebrale Bildgebung gefordert.

Wendet man die jeweils gültige Leitlinie der DGN auf das Patientenkollektiv an, so zeigt sich, dass bei insgesamt 982 Patienten (91,7 %) eine Antikoagulation indiziert gewesen ist. Der Anteil der Patienten, bei denen eine AK indiziert war, stieg von 84,0 % im ersten Untersuchungszeitraum auf 95,8 % im zweiten an. Dies lässt sich unter anderem durch den Wegfall der Hauptkontraindikationen nach der NOAK-Einführung erklären.

Vergleicht man den Anteil der indizierten mit dem Anteil der empfohlenen Antikoagulationen, so tritt insbesondere im ersten Untersuchungszeitraum eine große Diskrepanz auf. Diese fällt im zweiten Untersuchungszeitraum deutlich geringer aus.

Über den gesamten Studienzeitraum zeigt sich, dass als Hauptgrund für ein Abweichen von der Leitlinienempfehlung mit 41,1 % (60 Fälle) ein erhöhtes Blutungsrisiko genannt wird. Dies kommt v. a. dadurch zustande, dass es im ersten Beobachtungszeitraum mit 50,0 % am häufigsten angeführt wurde, während es nach der NOAK-Einführung nur noch in 25,9 % der Fälle als Grund genannt worden ist. In diesem Zeitraum wurde mit 63,7 % ein nicht positives NRV als Begründung aufgeführt.

Sowohl im ersten als auch im zweiten Beobachtungszeitraum war ein erhöhtes Blutungsrisiko mit insgesamt 62,0 % die häufigste Ursache dafür, dass Patienten mit einer von der eigens ausgesprochenen Empfehlung abweichenden Medikation entlassen worden sind.

7 **Fazit**

Es hat sich gezeigt, dass es nach der Einführung der NOAK zu einem signifikanten Anstieg der Empfehlungsrate und in der Folge auch bei der Verwendung von oralen Antikoagulanzen zur Sekundärprävention gekommen ist. Dennoch ist die Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung bereits antikoaguliert waren, deutlich niedriger als die der ausgesprochenen Empfehlungen, da es nicht ausreichend Informationen dazu gibt, wann eine Antikoagulation nach einem Schlaganfall eingeleitet werden kann und müsste. Dies sollte, insbesondere unter Berücksichtigung der NOAK, Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass VHF bei vielen Patienten bis zum Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht diagnostiziert worden ist und dieser somit durch eine frühzeitigere Diagnose des VHF potenziell hätte verhindert werden können. Vor diesem Hintergrund erscheint das Bestreben, ein einheitliches Screening auf VHF etablieren zu wollen, nicht nur als sinnvoll, sondern auch als notwendig. Gleichzeitig müssen Wege gefunden werden, eine konsequente Antikoagulation auch im ambulanten Setting zu gewährleisten, da auch Patienten mit bekanntem VHF nur in einem Drittel der Fälle antikoaguliert gewesen waren.

8 Quellenverzeichnis

1. Adams Jr. H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J., Biller J., Love B. B., Gordon D. L., Marsh III E. E.: Classification of subtype of acute ischemic stroke; Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24. 35-41 (1993)
2. Agarwal S., Hachamovitch R., Menon V.: Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation; A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 172(8). 623-631 (2012)
3. Arihiro S., Todo K., Koga M., Furui E., Kinoshita N., Kimura K., Yamagami H., Terasaki T., Yoshimura S., Shiokawa Y., Kamiyama K., Takizawa S., Okuda S., Okada Y., Nagakane Y., Kameda T., Hasegawa Y., Shibuya S., Ito Y., Nakashima T., Takamatsu K., Nishiyama K., Matsuki T., Homma K., Takasugi J., Tokunaga K., Sato S., Kario K., Kitazono K., Toyoda K.: Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke* 11(5). 565-574 (2016)
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern - Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®). *AkdÄ* (2016)
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pradaxa® (Dabigatran) – neu zugelassene Indikation. *AkdÄ* (2011)
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Xarelto® (Rivaroxaban) – neu zugelassene Indikation. *AkdÄ* (2013)
7. Barnes G. D., Ageno W., Ansell J., Kaatz S.: Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 13. 1154-1156 (2015)
8. Barnes G. D., Lucas E., Alexander G. C., Goldberger Z. D.: National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med.* 128 (12). 1300-1305 (2015)
9. Berlit P.: *Klinische Neurologie.* pp. 974-999. Springer Medizin Verlag Heidelberg (2006)
10. Borowsky L. H., Regan S., Chang Y., Ayres A., Greenberg S. M., Singer D. E.: First diagnosis of atrial fibrillation at the time of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 43. 192-199 (2017)
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Eliquis® 5 mg Filmtabletten. (2017)

12. Busch M. A., Schienkiewitz A., Nowossadeck E., Gößwald A.: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland; Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 56., 656-660 (2013)

13. Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E. P., Verma A., Schilling R., Hohnloser S. H., Okumura K., Serota H., Nordaby M., Guiver K., Biss B., Brouwer M. A., Grimaldi M.: Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for ablation in atrial fibrillation. N Engl J Med. 376. 1627-1636 (2017)

14. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I. C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohnloser S. H., Kolh P., Le Heuzey J., Ponikowski P., Rutten F. H.: Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 31. 2369-2429 (2010)

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

16. Chen Z., Sandercock P., Pan H., Counsell C., Collins R., Liu L., Xie J., Warlow C., Peto R.: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. Stroke 31. 1240-1249 (2000)

17. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S. H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R. S., Sim K., Lewis B. S., Van Mieghem W., Lip G. Y. H., Kim J. H., Lanan-Zanetti F., Gonzalez-Hermosillo A., Dans A. L., Munawar M., O'Donnell M., Lawrence J., Lewis G., Afzal R., Yusuf S.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 364. 806-817 (2011)

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

19. Darius H.: Orale Antikoagulation bei nvVHF. Wie ist die aktuelle Versorgungssituation – Was bleibt zu verbessern? CME-Verlag (2016)

20. Deguchi I., Tanahashi N., Takao M.: Timing of treatment initiation with oral anticoagulants for acute ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Circ J. (2016)

21. Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (2017): Experten fordern: Screening auf Vorhofflimmern einführen um Schlaganfälle zu verhindern. [Online im Internet] URL: <https://dzhk.de/aktuelles/news/artikel/experten-fordern-screening-auf-vorhofflimmern-einfuehren-um-schlaganfaelle-zu-verhindern/> [Stand: 23.08.2017, 10:10]

22. Diener H. C., Aichner F., Bode C., Böhm M., Eckstein H., Einhäupl H., Endres M., Forsting F., Gesenhues S., Grond M., Haberl R. L., Hacke W., Hennerici M., Lyrer P., Link A., Ringelstein B., Ringleb P. A., Schrader J., Weimar C.: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. DGN/DSG (2008)

23. Diener H. C., Weimar C.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (2012)

24. EAFT-Study-Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 342 (8882). 1255-1262 (1993)

25. Easton J. D., Lopes R. D., Bahit M. C., Wojdyla D. M., Granger C. B., Wallentin L., Alings M., Goto S., Lewis B. S., Rosenqvist M., Hanna M., Mohan P., Alexander J. H., Diener H. C.: Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 11(6). 503-511 (2012)

26. Eikelboom J. W., Connolly S. J., Brueckmann M., Granger C. B., Kappetein A. P., Mack M. J., Blatchford J., Devenny K., Friedman J., Guiver K., Harper R., Khder Y., Lobmeyer M. T., Maas H., Voigt J., Simoons M. L., Van de Werf F.: Dabigatran versus Warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 369. 1206-1214 (2013)

27. Endres M., Diener H. C., Behnke M., Röther J., Daniels W., Dichgans M., Deuschl G., Döhner W., Eckstein H., Fiehler J., Gerloff C., Grond M., Heuschmann P. U., Hohlfeld T., Hohnloser S., Jauß M., Kessler K., Kolloch R., Kopp I., Laufs U., Lenz G., Lobmann R., Lyrer R., Moser M., Muche-Borowski C., Nau R., Neumann-Haefelin T., Olma M. C., Püllen R., Ringelstein E. B., Ringleb P., Schrader J., Veltkamp R., Wagner M., Weiss N., Wellwood I., Willeit J.: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. DGN/DSG (2012)

28. Ezekowitz M. D., Bridgers S. L., James K. E., Carliner N. H., Colling C. L., Gornick C. C., Krause-Steinrauf H., Kurtzke J. F., Nazarian S. M., Radford M. J., Rickles F. R., Shabetai R., Deykin D.: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 327. 1406-1412 (1992)

29. Fox K. A. A., Piccini J. P., Wojdyla D., Becker R. C., Halperin J. L., Nessel C. C., Paolini J. F., Hankey G. J., Mahaffey K. W., Patel M. R., Singer D. S., Califf R. M.: Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 32. 2387-2394 (2011)

30. Freedman B., Camm J., Calkins H., Healey J. S., Rosenqvist M., Wang J., Albert C. M., Anderson C. S., Antoniou S., Benjamin E. J., Boriani G., Brachmann J., Brandes A., Chao T., Conen D., Engdahl J., Fauchier L., Fitzmaurice D. A., Friberg L., Gersh B. J., Gladstone D. J., Glotzer T. V., Gwynne K., Hankey G. J., Harbison J., Hillis G. S., Hills M. T., Kamel H., Kirchhof P., Kowey P. R., Krieger D., Lee V. W. Y., Levin L., Lip G. Y. H., Lobban T., Lowres N., Mairesse G. H., Martinez C., Neubeck L., Orchard J., Piccini J. P., Poppe K., Potpara T. S., Puererfellner H., Rienstra M., Sandhu R. K., Schnabel R. B., Siu C., Steinhubl S., Svendsen J. H., Svennberg E., Themistoclakis S., Tieleman R. G., Turakhia M. P., Tveit A., Uittenbogaart S. B., Van Gelder I. C., Verma A., Wachter R., Yan B. R.: Screening for atrial fibrillation - A report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 135. 1851-1867 (2017)

31. Friberg L., Rosenqvist M., Lindgren A., Terént A., Norrving Bo., Asplund K.: High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke* 45. 2599-2605 (2014)

32. Frykman V., Beerman B., Rydén L., Rosenqvist M.: Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practice exposes patients to risk for complications. *Eur Heart J.* 22. 1954-1959 (2001)

33. Fuster V., Rydén L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey J., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann S.: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48. 149-246 (2006)

34. Gage B. F.: Can we rely on Re-LY? *N Engl J Med.* 361. 1200-1202 (2009)

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

36. Gómez-Outes A., Suarez-Gea M. L., Lecumberri R., Terleira-Fernandez A. I., Vargas-Castrillon E.: Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol.* 95. 389-404 (2015)

37. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A. I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M. L., Vargas-Castrillón E.: Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis* (2013)

38. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M., Al-Khalidi H. R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M. C., Diaz R., Easton J. D., Ezekowitz J. A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B. J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B. S., Lopez-Sendon J. L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F. W. A., Zhu J., Wallentin L.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 365. 981-992 (2011)
39. Gulden J.: Kardioembolischer Schlaganfall: Faktor-Xa-Inhibitor reduziert Risiko stärker als Aspirin. *Dtsch Arztebl.* 108(12). 644 (2011)
40. Hankey G. J., Patel M. P., Stevens S. R., Becker R. C., Breithardt G., Carolei A., Diener H., Donnan G. A., Halperin J. L., Mahaffey K. W., Mas J., Massaro A., Norrving B., Nessel C. C., Paolini J. F., Roine R. O., Singer D. E., Wong L., Califf R. M., Fox K. A. A., Hacke W.: Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 11. 315-322 (2012)
41. Hart R. G., Benavente O., McBride R., Pearce L. A.: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 131. 492-501 (1999)
42. Hausteil K.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin Thromb Hemost.* 25. 5-11 (1999)
43. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A. J., Kirchhof P.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 17. 1467-1507 (2015)
44. Heuschmann P. U., Busse O., Wagner M., Endres M., Villringer A., Röther J., Kolominsky-Rabas P. L., Berger K.: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37. 333-340 (2010)
45. Heuschmann P. U., Carlo A. D., Bejot Y., Rastenyte D., Ryglewicz D., Sarti C., Torrent M., Wolfe C. D. A.: Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 40. 1557-1563 (2009)
46. Hylek E. M., Go A. S., Chang Y., Jensvold N. G., Henault L. E., Selby J. V., Singer d. E.: Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 349. 1019-1026 (2003)
47. Jaakkola J., Mustonen P., Kiviniemi T., Hartikainen J. E. K., Palomäki A., Hartikainen P., Nuotio I., Ylitalo A., Airaksinen K. E. J.: Stroke as the first manifestation of atrial fibrillation. *PLoS One.* 11(12) eCollection (2016)

48. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H., Cigarroa J. E., Cleveland J. C. Jr., Conti J. B., Ellinor P. T., Ezekowitz M. D., Field M. E., Murray K. T., Sacco R. L., Stevenson W. G., Tchou P. J., Tracy C. M., Yancy C. W.: 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 130. 2071-2104 (2014)

49. Kallmünzer B., Köhrmann M.: Orale Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall und Vorhofflimmern. *Herzmedizin* 32. 20-24 (2016)

50. Kaps M., Allendörfer J.: Heart and brain. *Nervenarzt* 73(8). 698-709 (2002)

51. Kernan W. N., Ovbiagele B., Black H. R., Bravata D. M., Chimowitz M. I., Ezekowitz M. D., Fang M. C., Fisher M., Furie K. L., Heck D. V., Johnston C. C. S., Kasner S. E., Kittner S. J., Mitchell P. H., Rich M. W., Richardson D., Schwamm L. H., Wilson J. A.: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association; *Stroke* 45. 2160-2236 (2014)

52. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Alexandru Popescu B., Schotten U., Van Putte B., Vardas P.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 37. 2893-2962 (2016)

53. Kirley K., Qato D. M., Kornfield R., Stafford R. S., Alexander G. C.: National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5. (2012)

54. Klinke R., Pape H., Kurtz A., Silbernagl S.: *Physiologie*. pp. 224-256. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (2010)

55. Kolominsky-Rabas P. L., Heuschmann P. U., Marschall D., Emmert M., Baltzer N., Neundörfer B., Schöffski O., Krobot K. J.: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and national projections from a population-based stroke registry; The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37. 1179-1183 (2006)

56. Kolominsky-Rabas P. L., Sarti C., Heuschmann P. U., Graf C., Siemonsen S., Neundörfer B., Katalinic A., Lang E., Gassmann K., Ritter von Stockert T.: A prospective community-based study of stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (ESPro); Incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29. 2501-2506 (1998)

57. Kolominsky-Rabas P. L., Weber M., Gefeller O., Neundörfer B., Heuschmann P. U.: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST-Criteria; Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke* 32. 2735-2740 (2001)

58. Kolominsky-Rabas P. L., Wiedmann S., Weingärtner M., Liman T. G., Endres M., Schwab S., Buchfelder M., Heuschmann P. U.: Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: The Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology* 44. 24-29 (2015)
59. Köpke, S., Meyer, G.: Vorhersage des Sturzrisikos. Instrumentenbasierte Einschätzung im Vergleich zur pflegerischen Einschätzung. In: Schäffer, D., Behrens, J., Görres, S. (Hrsg.): Optimierung und Evidenzbasierung pflegerischen Handelns - Ergebnisse und Herausforderungen der Pflegeforschung. Juventa, Weinheim, S. 290-307
60. Kreutz R.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol.* 26. 27-32 (2012)
61. Lang K., Bozkaya D., Patel A. A., Macomson B., Owens G., Mody S., Schein J., Menzin J.: Anticoagulant use for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: findings from a multi-payer analysis. *BMC Health Services Research* 14. 329-338 (2014)
62. Leute A.: Weltherztag: Wie gefährlich ist Vorhofflimmern? AFNET (2008)
63. Lewalter T., Tebbenjohanns J., Wichter T., Antz M., Geller C., Seidl K., Gulba D., Röhrig F. R., Willems S.: Kommentar zu „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary“. *Kardiologe* 2. 181-205 (2008)
64. Lin L.J., Cheng M.H., Lee C.H., Wung D.C., Cheng C.L., Kao Yang Y.H.: Compliance with antithrombotic prescribing guidelines for patients with atrial fibrillation--a nationwide descriptive study in Taiwan. *Clin Ther.* 30 (9). 1726-1736. (2008)
65. Lloyd-Jones D. M., Wang T. J., Leip E. P., Larson M. G., Levy D., Vasan R. S., D'Agostino R. B., Massaro J. M., Beiser A., Wolf P. A., Benjamin E. J.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation - The Framingham Heart Study. *Circulation* 110. 1042-1046 (2004)
66. Lopes R. D., Al-Khatib S. M., Wallentin L., Yang H., Ansell J., Bahit M. C., De Caterina R., Dorian P., Easton J. D., Erol C., Ezekowitz J. A., Gersh B. J., Granger C. B., Hohnloser S. H., Horowitz J., Hylek E. M., McMurray J. J. V., Mohan P., Vinereanu D., Alexander J. H.: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 380 (9855). 1749-1758 (2012)
67. Lüllmann H., Mohr K., Lutz H.: Pharmakologie und Toxikologie. pp. 195-209. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (2010)

68. Mant J., Hobbs F. D. R., Fletcher K., Roalfe A., Fitzmaurice D., Lip G. Y. H., Murray E.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 370. 493-503 (2007)
69. MiaMed: Amboss – Die 120 Top-Themen zum Hammerexsamen. Band 1 pp. 18-36. MIAMED GmbH (2017)
70. MiaMed: Amboss – Fokus Physikum. Band 2 pp. 304-315. MIAMED GmbH (2017)
71. Nair A., Hazell W., Sutton T., Pillai S.: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: an assessment of compliance with guidelines. *N Z Med J.* 118 (1208). 1258 (2005)
72. Nakamura A., Kuroda J., Ago T., Hata J., Matsuo R., Arakawa S., Kuwashiro T., Yasaka M., Okada Y., Kitazono T., Kamouchi M.: Causes of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 42. 196-204 (2016)
73. Nakase T., Ishikawa T.: The introduction timing of oral anticoagulants in the early phase of acute stroke patients. *J Cardiol Clin Res.* 5(1). 1093-1097 (2017)
74. Ntaios G., Papavasileiou V., Diener H., Makaritsis K., Michel P.: Nonvitamin-K-Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack; A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 43. 3298-3304 (2012)
75. Ogilvie I. M., Newton N., Welner S. A., Cowell W., Lip G. Y. H.: Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: A systematic review. *Am. J. Med.* 123. 638-645 (2010)
76. Olesen J. B., Lip G. Y. H., Kamper A., Hommel K., Køber L., Lane D. A., Lindhardsen J., Gislason G. H., Torp-Pedersen C.: Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 367. 625-635 (2012)
77. Olesen J. B., Torp-Pedersen C., Hansen M. L., Lip G. Y.: The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 107(6). 1172-1179 (2012)
78. Palm F., Kraus M., Safer A., Wolf J., Becher H., Grau A. J.: Management of oral anticoagulation after cardioembolic stroke and stroke survival data from a population based stroke registry (LuSSt). *BMC Neurology* 14. 199-206 (2014)
79. Patel M. P., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J. L., Hankey G. J., Piccini J. P., Becker R. C., Nessel C. C., Paolini J. F., Berkowitz S. D., Fox K. A. A., Califf R. M.: Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 365. 883-891 (2011)

80. Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., Andersen E. D., Andersen B.: Placebo-controlled, randomized trial of Warfarin and Aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation; The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 333. 175-179 (1989)
81. Pollack C. V. Jr., Reilly P. A., Van Ryn J., Eikelboom J. W., Glund S., Bernstein R. A., Dubiel R., Huisman M. V., Hylek E. M., Kam C., Kamphuisen P. W., Kreuzer J., Levy J. H., Royle G., Sellke F. W., Stangier J., Steiner T., Verhamme P., Wang B., Young L., Weitz J. I.: Idarucizumab for Dabigatran reversal — Full cohort analysis. *N Engl J Med.* 377. 431-441 (2017)
82. Powers W. J.: Oral anticoagulant therapy for the prevention of stroke. *N Engl J Med.* 345. 1493-1495 (2001)
83. Raghavan N., Frost C. E., Yu Z., He K., Zhang H., Humphreys W. G., Pinto D., Chen S., Bonacorsi S., Wong P. C., Zhang D.: Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *DMD* 37. 74-81 (2009)
84. Rasch B., Friesen M., Hofmann W., Naumann E.: *Quantitative Methoden – 1. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler.* pp. 43-60. Springer 2010
85. Regber L.: Parametrisch vs. nicht-parametrisch testen. [Online im Internet] URL: <http://lindaregber.com/parametrisch-nicht-parametrisch/> [Stand: 19.11.2017, 16:00]
86. Robert-Koch-Institut: *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* RKI (2015)
87. Sacco R. L., Kasner S. E., Broderick J. P., Caplan L. R., Connors J. J., Culebras A., Elkind M. S. V., George M. G., Hamdan A. D., Higashida R. T., Hoh B. L., Janis L. S., Kase C. S., Kleindorfer D. O., Lee J., Moseley M. E., Peterson E. D., Turan T. N., Valderrama A. L., Vinters H. V.: An updated definition of stroke for the 21st century; A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44. 2064-2089 (2013)
88. Sandercock P., Collins R., Counsell C., Farrell B., Peto R., Slattery J., Warlow C., Anderson S., Bowie A., Boyle J., Brownlie A., Charlton D., Cranswick G., Day L., Dennis M., Dorman P., Fraser H., Kaye M., Lindley R., Liu M., MacDonald C., McCrindle I., Middleton G., Perry D., Scoltock V., Slattery J., Smith B., Taylor H., Waddell F., Wardlaw J., Warlow C.: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349. 1569-1581 (1997)
89. Saxena R., Lewis S., Berge E., Sandercock P. A. G., Koudstaal P. J.: Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 32. 2333-2337 (2001)

90. Schnabel R. B., Wilde S., Wild P. S., Munzel T., Blankenberg S.: Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Dtsch Arztebl Int.* 109(16). 293-299 (2012)
91. Statistisches Bundesamt (2016): Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. [Online im Internet] URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Stand: 21.08.2017, 16:15]
92. Statistisches Bundesamt (2016): Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Krankenhäusern nach der ICD-10 im Jahr 2016 – Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen. [Online im Internet] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html> [Stand: 18.07.2017, 10:00]
93. Stefansdottir H., Aspelund T., Gudnason V., Arnar D. O.: Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace* 13. 1110-1117 (2011)
94. Stiefelhagen P.: Vorhofflimmern: Die Therapie beginnt mit der Prävention. [Online im Internet] URL: <https://www.kardiologie.org/vorhofflimmern/vorhofflimmern-die-therapie-beginnt-mit-der-praevention/11105268> [Stand: 23.08.2017, 09:30]
95. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 348. 633-638 (1996)
96. Sucker C.: *Klinische Hämostaseologie in der Chirurgie.* pp. 3-13/34-38. Walter de Gruyter GmbH Berlin/Boston (2016)
97. Toyoda K., Arihiro S., Todo K., Yamagami H., Kimura K., Furui E., Terasaki T., Shiohara Y., Kamiyama K., Takizawa S., Okuda S., Okada Y., Kameda T., Nagakane Y., Hasegawa Y., Mochizuki H., Ito Y., Nakashima T., Takamatsu K., Nishiyama K., Kario K., Sato S., Koga M.: Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: The SAMURAI-NVAF Study. *Int J Stroke.* 10. 836-842 (2015)
98. Trappe H.: Vorhofflimmern – Gesichertes und Neues. *Dtsch Arztebl Int.* 109(1-2). 1-7 (2012)
99. Universität Zürich: (2016): Kruskal-Wallis-Test [Online im Internet] URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/kruskal.html> [Stand: 19.11.2017, 16:45]

100. Universität Zürich (2016): Mann-Whitney-U-Test [Online im Internet] URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html> [Stand: 19.11.2017, 16:30]
101. Universität Zürich (2017): Pearson Chi-Quadrat-Test [Online im Internet] URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/proportionen/pearsonuntersch.html> [Stand: 19.11.2017, 15:00]
102. Van der Meer F. J. M., Rosendaal F. R., Vandenbroucke J. P., Briet E.: Bleeding complications in oral anticoagulant therapy; An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 153. 1557-1562 (1993)
103. Van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C., Schouten H. J., van Gijn J.: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19. 604-607 (1988)
104. Walker A. M., Bennett D.: Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm* 5 (10). 1365-1372 (2008)
105. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M. D., Alings M., Flather M., Franzosi M. G., Pais P., Dans A., Eikelboom J., Oldgren J., Pogue J., Reilly P. A., Yang S., Connolly S. J.: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376. 975-983 (2010)
106. Wardrop D., Keeling D.: The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 141. 757-763 (2008)
107. Wehbe R. M., Yadlapati A.: Underuse of oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation: Past, present, and future. *Tex Heart Inst J.* 43 (4). 287-290 (2016)
108. Weiß C.: Basiswissen medizinische Statistik. pp. 197-238. Springer Medizin Verlag Heidelberg (2010)
109. Wille H.: Neue orale Antikoaganzien bei Vorhofflimmern. *Hamb Arztebl.* 70(04). 26-29 (2016)
110. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 22. 983-988 (1991)
111. Yu H., Tsai Y., Chen M., Yeh C.: Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke* 7. 112-117 (2011)

III. Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

IV. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Empfehlung und Einsatz der Antikoagulation auf einer universitären Stroke-Unit zur Sekundärprävention des Schlaganfalls nach Zulassung der neuen oralen Antikoagulantien

in der Klinik für Neurologie mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Michael Görtler ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

V. Bildungsweg

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

VI. Anlagen

A. Wirkmechanismus Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin K ist für die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X essentiell, da in der Leber mit Hilfe von Vitamin K Carboxyl-Gruppen in die Gerinnungsfaktoren eingebaut werden, welche für die spätere Zusammenlagerung und Bildung des Thrombus wichtig sind. (42, 67) Vitamin K wird bei diesem Vorgang zu Vitamin-K-Epoxid oxidiert und anschließend durch die Vitamin-K-Reduktase wieder in seine ursprüngliche Form zurückgeführt. (42, 67) Wie Abbildung 1.3 veranschaulicht, setzt eben hier die Wirkung der VKA ein, welche die Rückführung von Vitamin-K-Epoxid in reduziertes Vitamin K hemmen. (67) Auf diese Weise kann die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren nicht mehr ablaufen.

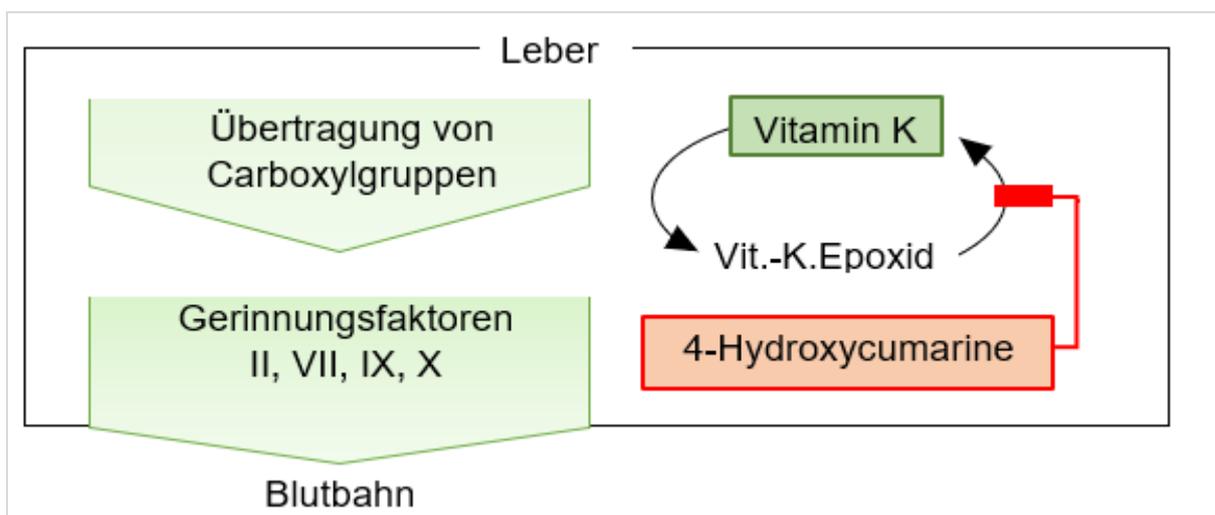


Abb. IV.1: Wirkung der Cumarin-Derivate (Quelle: Lüllmann, 2010, S. 201)

Der Wirkmechanismus erklärt jedoch auch, weshalb die Wirkung der VKA erst mit einer Verzögerung von 1–3 Tagen eintritt und interindividuell sehr unterschiedlich ausfällt. (67) Zum einen ist die Wirkung von der Vitamin-K-Aufnahme abhängig und zum anderen müssen zunächst alle vorhandenen Gerinnungsfaktoren verbraucht werden, bevor die antikoagulatorische Wirkung einsetzen kann. (67) Zusätzlich ist zu beachten, dass die Bildung der antikoagulatorisch wirkenden Proteine C und S ebenfalls von Vitamin K abhängig ist, deren HWZ mit acht bzw. 30 Stunden jedoch kürzer ist als die der Gerinnungsfaktoren. (42) So hat der Gerinnungsfaktor X eine HWZ von 36 und der Faktor II eine von 50 Stunden. (42) Daraus ergibt sich, dass es zu Beginn einer Therapie mit Cumarinen zu einer hyperkoagulatorischen Phase kommen kann, in welcher das Thromboembolierisiko zunächst steigt, weshalb zu Beginn die gleichzeitige Gabe von Heparin indiziert ist, bis eine konstante INR von 2,0–3,0 erreicht ist. (67)

B. Nebenwirkungen und Interaktionen Vitamin-K-Antagonisten

Die Hauptnebenwirkung der VKA sind unerwünschte Blutungen. (67) Diese treten in 2 – 5 % in Hohlorganen wie dem Gastrointestinaltrakt oder den ableitenden Harnwegen auf, aber in bis zu 1 % auch intrakraniell und perikardial. (42) Blutungen sind i. d. R. auf eine Überdosierung zurückzuführen. (67) Neben Blutungen können insbesondere am Anfang der Behandlung mit VKA hämorrhagische Hautnekrosen auftreten, die durch Thromben in kleinen Gefäßen verursacht werden. (67) Als Ursache hierfür wird das rasche Absinken der Protein-C/S-Konzentration diskutiert. (67) Als weitere sehr seltene Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen in Form von Diarrhöen und Urtikaria sowie Haarausfall zu nennen. Darüber hinaus wirken Cumarine teratogen und sind somit in der Schwangerschaft kontraindiziert. (67)

Die Wirkung der VKA kann durch zahlreiche Interaktionen mit anderen Substanzen und Medikamenten beeinflusst werden. So vermindern bspw. Antacida die Resorption der Cumarine aus dem Darm und Barbiturate beschleunigen durch Enzyminduktion in der Leber die biliäre Ausscheidung der VKA, wodurch deren Wirkung abgeschwächt wird. Antibiotika wie Metronidazol hemmen hingegen die hepatische Eliminierung der Cumarine und verstärken dadurch deren Wirkung. (67)

C. Wirkmechanismus Dabigatran

Dabigatran wird als Prodrug (Dabigatran-Etexilat) peroral appliziert und enteral resorbiert. (67) Die Resorption wird durch ein saures Milieu mit niedrigem pH-Wert erleichtert, weshalb die Kapseln einen säurehaltigen Kern haben. (18) Nach der enteralen Resorption erreicht Dabigatran eine Bioverfügbarkeit von 6,5 % und wird durch Esterasen in die aktive Form umgewandelt. (18, 67)

In seiner aktiven Form bindet Dabigatran direkt und reversibel an das aktive Zentrum von Thrombin (s. Abb. 1.2). (18, 67) Seine HWZ beträgt zwölf bis 17 Stunden und es wird im Anschluss v. a. renal eliminiert. (18) Durch diese im Vergleich zu den VKA kurze HWZ ist Dabigatran zwar besser steuerbar als Warfarin oder Phenprocoumon, jedoch führt sie bei Patienten mit unzuverlässiger Medikamenteneinnahme zu schwankenden Konzentrationen im Blut. (109) Zur therapeutischen Antikoagulation ist Dabigatran, wie auch die anderen NOAK, zum einen bei Patienten mit VHF und zum anderen zur Therapie der tiefen Venenthrombose (TVT) und von Embolien zugelassen, ebenso wie auch zur Thromboseprophylaxe bei Hüft- oder Kniegelenkersatz. (67, 96) Kontraindiziert ist Dabigatran hingegen bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz, da es hier im Vergleich zu Warfarin zu einer signifikant erhöhten Rate von Thromboembolien und Blutungen gekommen ist. (26, 96) Ebenso darf es nicht bei Patienten mit einer CrCl unter 30 ml/min eingesetzt werden. (5)

D. Nebenwirkungen und Interaktionen Dabigatran

Bedingt durch den Wirkmechanismus stehen auch bei Dabigatran Blutungen im Fokus. Diese können sich insbesondere in Form von Nasenbluten oder gastrointestinalen Blutungen manifestieren. Darüber hinaus werden Anämie, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit und Dyspepsie als häufige Nebenwirkungen benannt. Gelegentlich kann es zu allergischen Reaktionen, Hautausschlag, intrakraniellen Blutungen etc. kommen und in selten Fällen bspw. auch zu Urtikaria oder urogenitalen Blutungen. (5, 18)

Im Gegensatz zu den Aussagen der Zulassungsstudie kann es insbesondere mit Substanzen, die Einfluss auf P-Glykoproteine nehmen, zu Interaktionen kommen. (5, 18, 34) So können P-Glykoproteininhibitoren wie bspw. Amiodaron oder Verapamil die Wirkung von Dabigatran verstärken, während Rifampicin oder Johanniskraut diese durch Induktion der P-Glykoproteine abschwächen. (5, 34)

E. Wirkmechanismus Apixaban

Apixaban wird peroral verabreicht und anschließend rasch enteral resorbiert. Seine Bioverfügbarkeit liegt bei 50 %. Es wird nicht als Prodrug verabreicht und ist somit sofort wirksam. (96) Seine Wirkung entfaltet Apixaban, indem es den aktivierten Faktor Xa bindet und so zu seiner Inaktivierung führt. (96) Dadurch kann die Prothrombinase nicht gebildet und Prothrombin nicht zu Thrombin aktiviert werden (s. Abb. 1.2). Die HWZ von Apixaban beträgt 12,7 Stunden, woraus sich die gleichen Vor- und Nachteile wie bei Dabigatran ergeben. (83, 109) Es wird anschließend zu 25–30 % renal ausgeschieden, während der Großteil durch CYP450-Enzyme metabolisiert wird. (83, 109)

F. Nebenwirkungen und Interaktionen Apixaban

Wie bei den anderen Antikoagulanzen stehen auch bei Apixaban Blutungen als Hauptnebenwirkung im Fokus. Diese können sich in Form von Hämatomen, Epistaxis, gastrointestinalen oder gelegentlich auch zerebralen Blutungen manifestieren. Weitere mögliche Nebenwirkungen können bspw. Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus oder Hautausschläge sein. (11) Interaktionen können sowohl mit Substanzen auftreten, die CYP3A4 beeinflussen, als auch mit solchen, die P-Glykoproteine beeinflussen. Die Wirkung wird durch Induktoren der genannten Enzyme wie Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut um bis zu 50 % reduziert. Inhibitoren wie Ketoconazol, Ritonavir, Diltiazem oder Amiodaron können entsprechend zu einer Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung führen. (11)

G. Wirkmechanismus Rivaroxaban

Rivaroxaban wird nach oraler Aufnahme sehr schnell resorbiert und erreicht bereits nach zwei bis vier Stunden seine Maximalkonzentration im Blutplasma. (60) Seine Bioverfügbarkeit liegt bei peroraler Applikation bei 80–100 %. (6, 60, 96)

Rivaroxaban bindet direkt und mit sehr hoher Selektivität an den aktivierten Gerinnungsfaktor Xa. Es bindet dabei nicht nur den freien Faktor, sondern bindet diesen auch dann, wenn dieser bereits mit dem Faktor Va die Prothrombinase gebildet hat. Sobald der Faktor Xa durch Rivaroxaban gebunden ist, wird dieser inaktiviert und Thrombin kann nicht mehr aus Prothrombin gebildet werden. Mit einer HWZ von sieben bis elf Stunden bei jungen Menschen bzw. elf bis 13 Stunden bei alten Menschen wird Rivaroxaban zu zwei Dritteln in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut und ausgeschieden. Das restliche Drittel wird unverändert renal ausgeschieden. Aus diesen Gründen ist Rivaroxaban sowohl bei Patienten mit einer $\text{CrCl} < 15$ ml/min als auch bei Patienten mit einer höhergradigen Leberschädigung kontraindiziert. (60)

H. Nebenwirkungen und Interaktionen Rivaroxaban

Blutungskomplikationen können, wie auch bei anderen Antikoagulanzen, in vielfältiger Form auftreten. Häufig manifestieren sie sich bspw. als Augeneinblutungen, Hämatome oder gastrointestinale Blutungen. Darüber hinaus können auch Anämie, Erbrechen, Pruritus und eine Einschränkung der Nierenfunktion häufig auftreten. Gelegentlich werden auch intrakranielle und zerebrale Blutungen, Thrombozytämie, allergische Reaktionen und Leberfunktionsstörungen beobachtet. Selten treten hingegen Gelbsucht und Pseudoaneurysmen als Nebenwirkungen auf. (6)

Wie auch bei Apixaban besteht insbesondere bei Substanzen, die CYP3A4 beeinflussen, ein großes Interaktionspotential. So wird die Wirkung z. B. durch Ketoconazol und HIV-Protease-Inhibitoren verstärkt, während sie bspw. durch Rifampicin und Johanniskraut gemindert wird. (6) Darüber hinaus können aber auch Interaktionen mit Substanzen auftreten, die die P-Glykoproteine beeinflussen. Hierzu zählen bspw. Amiodaron und Verapamil. (60)

I. NIHSS

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	<p>(0) Wach, unmittelbar antwortend.</p> <p>(1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.</p> <p>(2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.</p> <p>(3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.</p> <p><i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
1b	Orientierung	<p>Frage nach Monat und Alter</p> <p>(0) beide Fragen richtig beantwortet.</p> <p>(1) eine Frage richtig beantwortet.</p> <p>(2) keine Frage richtig beantwortet.</p>
1c	Befolgung von Aufforderungen	<p>Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen</p> <p>(0) beide Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(1) eine Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(2) keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i></p> <p>(2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
3	Gesichtsfeld	<p>(0) keine Einschränkung.</p> <p>(1) partielle Hemianopsie.</p> <p>(2) komplette Hemianopsie.</p> <p>(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).</p> <p><i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i></p>
4	Facialisparese	<p>(0) normal.</p> <p>(1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).</p> <p>(2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).</p> <p>(3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).</p>
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)</p> <p>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab.</p> <p>(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).</p> <p>(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).</p> <p>(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
7	Extremitätenataxie	<p>(0) fehlend.</p> <p>(1) in einer Extremität vorhanden.</p> <p>(2) in zwei Extremitäten vorhanden.</p> <p><i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i></p>
8	Sensibilität	<p>(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.</p> <p>(1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.</p> <p>(2) Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.</p>
9	Sprache	<p>(0) normal; keine Aphasie.</p> <p>(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.</p> <p>(2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation.</p> <p>(3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).</p>
10	Dysarthrie	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.</p> <p>(2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.</p> <p><i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i></p>
11	Neglect	<p>(0) Keine Abnormalität.</p> <p>(1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.</p> <p>(2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.</p> <p><i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i></p>

Abb. IV.2: NIHSS (Quelle: URL: www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf [Stand: 28.12.2017, 13:15])

J. mRS

Grad	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Beeinträchtigung: Aktivitäten des täglichen Lebens können ausgeführt werden.
2	Leichte Beeinträchtigung: Selbstversorgung trotz Einschränkungen möglich.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung: Auf Hilfe angewiesen, jedoch fähig zu gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung: Auf Hilfe beim Gehen und der Körperpflege angewiesen.
5	Schwere Beeinträchtigung: Bettlägerig, inkontinent und benötigt dauerhaft pflegerische Hilfe.
6	Tod durch zerebrale Ischämie.

Tab. IV.1: mRS (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an van Swieten, 1988)