

Aus dem Institut für Neuropathologie  
(Prof. Dr. med. W. Brück)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Praxis der Thromboembolieprophylaxe in einer  
geriatrischen Klinik - eine retrospektive Untersuchung**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Dorte Bergmann**

aus  
Göttingen

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: PD Dr. Marija Djukic

2. Berichterstatter/in: PD Dr. Dr. Stephan Haehling von Lanzenauer

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Paul Lingor

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	i
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Grundlagen der Entstehung und Behandlung von venösen Thromboembolien und von Vorhofflimmern .....</b>	<b>4</b>
2.1 <i>Blutgerinnung .....</i>	4
2.1.2 <i>Medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung .....</i>	6
2.2 <i>Indikationen für den Einsatz von Antikoagulantien .....</i>	11
2.2.1 <i>Venöse Thromboembolien .....</i>	11
2.2.2 <i>Vorhofflimmern .....</i>	14
2.2.2.1 <i>Begleiterkrankungen bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns .....</i>	15
2.2.2.2 <i>Klassifikation des Vorhofflimmerns .....</i>	17
2.2.2.3 <i>Pathophysiologische Konzepte des Vorhofflimmerns .....</i>	18
2.2.2.4 <i>Therapie und Risikoeinschätzung bei Vorhofflimmern .....</i>	19
<b>3. Zielsetzung .....</b>	<b>27</b>
<b>4. Methodik .....</b>	<b>29</b>
4.1 <i>Datenerfassung .....</i>	29
4.2 <i>Ausschlusskriterien .....</i>	32
4.3 <i>Umsetzung von Leitlinienempfehlungen .....</i>	33
4.4 <i>Statistik .....</i>	34
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
5.1 <i>Patienten mit Lungenembolien .....</i>	36
5.2 <i>Patienten mit tiefen Venenthrombosen .....</i>	37
5.3 <i>Patienten mit Herzklappenimplantaten .....</i>	38
5.4 <i>Patienten mit Vorhofflimmern .....</i>	40
5.4.1 <i>Patienten mit persistierendem/permanentem Vorhofflimmern .....</i>	42
5.4.2 <i>Patienten mit nicht persistierendem/permanentem Vorhofflimmern .....</i>	44
5.5 <i>Weitere Krankheitsbilder .....</i>	46
5.6 <i>Übersicht aller Patienten mit einer Indikation für eine therapeutische Antikoagulation .....</i>	46
5.7 <i>Komplikationen unter einer therapeutischen Antikoagulation .....</i>	50

<b>6. Diskussion .....</b>	<b>52</b>
<b>7. Fazit .....</b>	<b>64</b>
<b>8. Zusammenfassung.....</b>	<b>65</b>
<b>9. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>I</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
AKT	Antikoagulationstherapie
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektro-Kardiogramm
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
oAK	orale Antikoagulation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTS	postthrombotisches Syndrom
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	venöse Thromboembolie
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TVT	tiefe Venenthrombose

# 1. Einleitung

Die vorliegende retrospektive Studie beschäftigt sich mit der Umsetzung einer leitliniengerechten Antikoagulationstherapie (AKT) bei einem geriatrischen Patientenkollektiv. Im Folgenden wird ein Überblick über die pathophysiologischen und pharmakologischen Grundlagen der Entstehung und Behandlung zweier Krankheitsgruppen gegeben, in deren Behandlung unterschiedliche Substanzen zur Gerinnungshemmung Verwendung finden. Zu den venösen Thromboembolien (VTE) zählen die akute Venenthrombose, die Lungenembolie (LE) sowie die durch Katheter verursachten Thrombosen (AWMF 2009). Zur Vermeidung von venösen Thromboembolien spielen neben physikalischen Maßnahmen, dem Tragen von Kompressionsstümpfen und der raschen Mobilisation die Prophylaxe mit Antikoagulantien eine wichtige Rolle (Rossol-Haseroth et al. 2002). Trotz dieser unterschiedlichen vorbeugenden Behandlungen kommt es sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich zu einem häufigen Auftreten von VTE und dadurch bedingten Todesfällen oder anderen gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie z.B. einem postthrombotischen Syndrom (PTS). Zur Vermeidung dieser Krankheitsfolgen und zur Senkung des Rezidivrisikos ist eine schnelle Diagnosestellung mit raschem Behandlungsbeginn notwendig (DGA 2002; Leitlinie TVT der AWMF 2015).

Arterielle Gerinnsel bilden sich im Rahmen von Vorhofflimmern (VHF), Herzklappenersatz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und Traumata.

Das nicht-valvuläre VHF ist eine häufige kardiologische Erkrankung, deren Prävalenz ebenfalls im Alter zunimmt (Heeringa et al. 2006). Diese Arrhythmie stellt gleichzeitig den häufigsten Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls dar (arterielle Thromboembolie) (Freeman und Aguilar 2011; Palomäki et al 2016). Aus diesem Grund ist vielen Patienten, bei denen eine Episode von Vorhofflimmern aufgetreten ist, zu einer prophylaktischen AKT zu raten. Ebenso senkt eine Sekundärprophylaxe mit beispielsweise Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nach stattgehabtem Schlaganfall das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden (Kapil et al. 2016). Hierbei ist jedoch immer das jeweilige Nutzen-Risiko-Profil der Patienten zu betrachten. Eine Vermeidung möglicher thromboembolischer Komplikationen steht einem erhöhten

Blutungsrisiko durch die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten gegenüber. Obwohl die Wirksamkeit von VKA zur Primär- und Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen belegt ist, wird vor allem bei geriatrischen Patienten häufig auf den Einsatz dieser Medikamente verzichtet (Maes et al. 2014). Es stellt sich daher in dem von uns retrospektiv betrachteten geriatrischen Patientenkollektiv die Frage nach dem Spektrum der Indikationen, der Häufigkeit der unter der AKT aufgetretenen Komplikationen und den Gründen für den Verzicht auf die medikamentöse Therapie.

## **2. Grundlagen der Entstehung und Behandlung von venösen Thromboembolien und von Vorhofflimmern**

Im Folgenden werden ein kurzer Überblick über die Abläufe bei der Blutgerinnung gegeben sowie verschiedene Medikamente vorgestellt, die in dieses System eingreifen können. Die dadurch vermittelten Grundlagen dienen dem Verständnis des Einsatzes dieser Arzneimittel zur Behandlung und Prävention von venösen Thromboembolien sowie von durch VHF verursachten Embolien.

### **2.1 Blutgerinnung**

Zum Verständnis der pathologischen Abläufe, welche für die Ausbildung der oben erwähnten Krankheitsbilder ursächlich sind, ist es unverzichtbar, den physiologischen Prozess der Blutgerinnung zu betrachten. Zusätzlich greifen Medikamente zur Blutgerinnungshemmung bzw. „Blutverdünnung“ in den im Folgenden beschriebenen Prozess ein.

Bei der Blutgerinnung (sekundären Hämostase) wird eine zuvor mit einem Thrombozytenthrombus labil abgedichtete Wunde (primäre Hämostase) durch Fibrinfäden und darin eingelagerte Erythrozyten (Gerinnungsthrombus) fest verschlossen (Kurtz et al. 2014). Die Beschreibung des bei der Blutgerinnung ablaufenden Kaskadensystems

gelang bereits im Jahr 1964 durch Davie und Ratnoff und hat in Bezug auf seine grundsätzlichen Beschreibungen weiterhin Bestand (Davie und Ratnoff 1964; Preissner 2008).

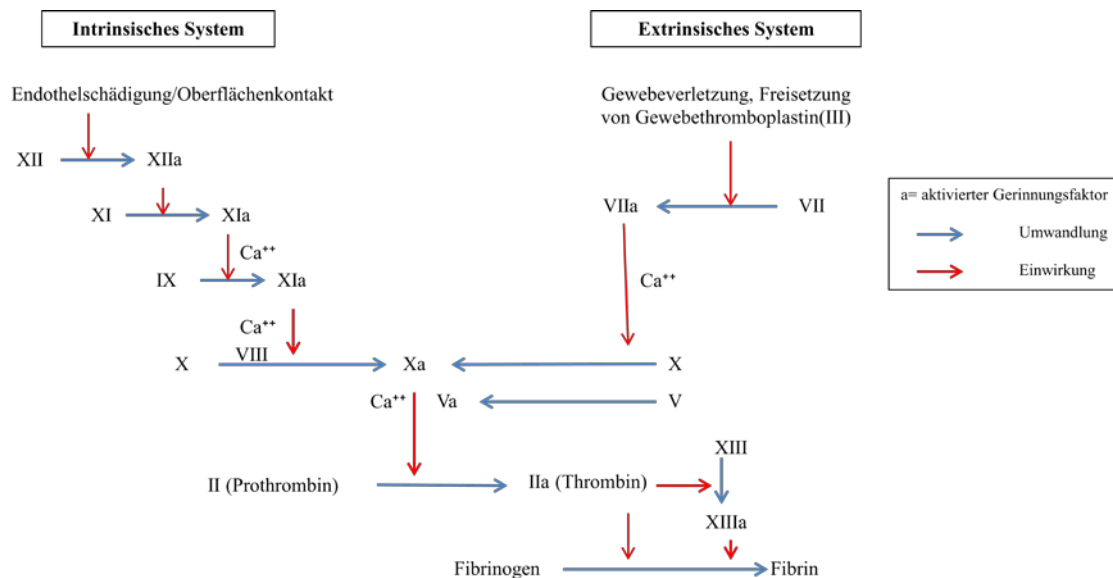
Die Blutgerinnung verläuft auf zwei Wegen, welche eng miteinander verschränkt sind (Kurtz et al. 2014). Es kommt infolge von Kontaktaktivierung durch Endothelschäden (Intrinsic-System) oder durch Gewebeerletzung (Extrinsic-System) zur kaskadenartigen Aktivierung verschiedener Gerinnungsfaktoren (Abbildung 1). Sowohl das extrinsische als auch das intrinsische System aktivieren im Laufe der Kaskade den Faktor X. In seiner aktivierten Form (Faktor Xa) bildet er mit Faktor Va, Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) und Phospholipiden den Prothrombinase-Komplex, wodurch die gemeinsame Endstrecke der beiden Systeme beginnt. Die enzymatische Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin stellt das Ende der Gerinnungskaskade dar (Mutschler et al. 2001; Kurtz et al. 2014). Der exogene Mechanismus scheint jedoch die größere Bedeutung zu haben, indem durch seinen Ablauf und die Entstehung von geringen Thrombinmengen der intrinsische Teil der Gerinnungskaskade aktiviert wird. Hierdurch kommt es zu einer Amplifikation der Thrombinbildung (Preissner 2008). Des Weiteren kann der extrinsische Weg auch über zirkulierenden Tissue-Faktor initiiert werden, sodass es zu einem Einsetzen der Gerinnung kommt, ohne dass eine Gewebeerletzung vorliegen muss (Preissner 2008).

Das Thrombin, eine Endopeptidase, spaltet Fibrinogen in zwei Monomere, welche spontan zu langen Fibrinsträngen aggregieren. Dieses Fibrin wird durch den stabilisierenden Faktor XIII quer- und längsvernetzt. Zuletzt ziehen sich, ausgelöst durch den Zerfall von Thrombozyten, die Fibrinfäden zusammen, wodurch das Gerinnsel mechanisch verfestigt wird (Mutschler et al. 2001).

Um eine überschießende Gerinnung im Organismus zu vermeiden, sind nicht nur die Faktoren zur Auslösung, sondern ebenso Hemmstoffe der Gerinnung vorhanden. Zu diesen zählen Serinprotease-Inhibitoren wie das in der Leber gebildete **Antithrombin**, welches durch Komplexbildung die Faktoren IIa, IXa, Xa und XIIa hemmt. Das auf Endothelzellen exprimierte **Heparansulfat** potenziert wiederum die Wirkung des Antithrombins (Mutschler et al. 2001).

**Protein C** und dessen Cofaktor **Protein S** werden Vitamin K abhängig in der Leber synthetisiert. Protein C wird durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert und inaktiviert seinerseits Faktor Va und Faktor VIIIa (Preissner 2008).





**Abbildung 1:** Schematisch vereinfachte Darstellung der Abläufe bei der Blutgerinnung. Durch extrinsische bzw. intrinsische Aktivierung wird eine Kaskade in Gang gesetzt, bei welcher Gerinnungsfaktoren (römische Ziffern) in ihre aktive Form umgewandelt werden (a). Calcium wird thw. als Cofaktor benötigt. Durch die Umwandlung des Faktors X beginnt die gemeinsame Endstrecke, an deren Ende Prothrombin zu Thrombin umgewandelt wird. Anschließend wird Fibrinogen zu Fibrin gespalten.

Nach: Mutschler et al. 2001; S. 506

## 2.1.2 Medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung

Blutgerinnungshemmende Stoffe, sogenannte Antikoagulantien, werden zur Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Prozessen eingesetzt. Es kann unterschieden werden, ob die eingesetzten Wirkstoffe direkt mit den Gerinnungsfaktoren interagieren (direkte Antikoagulation) oder ob sie die Biosynthese von Gerinnungsfaktoren hemmen (indirekte Antikoagulation). Im Folgenden werden einige dieser Medikamente in ihrer Wirkungsweise näher beschrieben.

Das zur Antikoagulation verwendete **Heparin** ist ein Mucopolysaccharid, welches im menschlichen Körper in den Gewebs-Mastzellen vorkommt und aus sulfatiertem Glucosamin und Glucuronsäure besteht. Das zur therapeutischen Anwendung zur Verfügung stehende Heparin wird v.a. aus Schweinedarmmukosa gewonnen (Lüllmann et al. 2016).

Bei parenteraler Verabreichung des Heparins kommt es zur Hemmung der Blutgerinnung. Diese Wirkung wird hauptsächlich durch die Aktivierung des Antithrombins und daraus resultierender Hemmung des Thrombins und anderer Gerinnungsfaktoren erreicht (FXa, FXIIa, FXIa, FIXa) (Stämpfli et al. 2008). Zur Bindung von Antithrombin dient eine Pentasaccharidsequenz im Heparinmolekül. Für die Inhibition

des Thrombins muss das Heparin auch an dieses binden. Dies erfolgt nur bei einer Heparin-Kettenlänge von mindestens 18 Monomeren. Für die Hemmung von Faktor IXa und Xa ist nur die Bindung an das Antithrombin notwendig. In hoher Konzentration hemmt Heparin zusätzlich die Thrombozytenaggregation (Karow und Lang-Roth 2011; Lüllmann et al. 2016; Mutschler et al. 2001).

Die Halbwertszeit von Standard-Heparin ist dosisabhängig. Sie beträgt bei einer Niedrigdosis-therapie etwa 60 Minuten und bei einer Hochdosis-therapie etwa fünf Stunden. Bei intravenöser Gabe tritt die Wirkung sofort ein. Zur therapeutischen Antikoagulation wird ein Heparin-Perfusor zur Dauerinfusion verwendet. Die gerinnungshemmende Wirkung muss bei vollständiger Antikoagulation anhand der partiellen Thromboplastinzeit regelmäßig kontrolliert werden. Heparin kann durch Gabe von seinem Antidot Protamin inaktiviert werden (Karow und Lang-Roth 2011; Mutschler et al. 2001).

Bei den **niedermolekularen Heparinen** (NMH) handelt es sich um fraktionierte Heparine, welche durch begrenzten Abbau aus Standard-Heparin gewonnen werden. Durch ihre verkürzte Kettenlänge von weniger als 18 Monomeren ist nur eine Bindung an Antithrombin und damit die Hemmung des Faktor Xa möglich. Die Halbwertszeit von NMH ist gegenüber unfraktioniertem Heparin deutlich länger. Der relative Anteil der für die Wirkung verantwortlichen Pentasaccharidsequenzen ist erhöht. Durch diese veränderten Eigenschaften ist der gerinnungshemmende Effekt der NMH besser einschätzbar als bei Standard-Heparin (Karow und Lang-Roth 2011; Mutschler et al. 2001).

Das antithrombotisch wirksame **Fondaparinux** ist ein sulfatiertes Pentasaccharid welches selektiv den aktivierten Faktor X inaktiviert. Der Heparin-Antagonist Protaminchlorid wirkt hier nicht antagonistisch (Lüllmann et. al 2016).

**Vitamin-K-Antagonisten** (VKA) gehören zu den indirekten Antikoagulantien. Es handelt sich um Derivate des 4-Hydroxycumarins, welche aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zum Vitamin K die Synthese von Prothrombin und den Gerinnungsfaktoren VII, IX und X hemmen (Karow und Lang-Roth 2011; Mutschler et al. 2001). Hierbei hemmen diese Antikoagulantien kompetitiv den VKORC1 (Vitamin-K-Epoxidreduktasekomplex 1) in der Leber und verhindern so die Regenerierung von Vitamin-K-Hydrochinon (Kemkes-Matthes 2008). Dieses wird normalerweise gebraucht, um die oben genannten Gerinnungsfaktoren bei der posttranslationalen Prozessierung zu kar-

boxylieren (Karow und Lang-Roth 2011; Mutschler et al. 2001). Die neu synthetisierten Gerinnungsfaktoren sind nicht mehr in der Lage Calcium zu binden und können daher an ihrem eigentlichen Wirkungsort nicht mehr binden (Stämpfli et al. 2008). Die Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten setzt erst nach 1-3 Tagen ein, wenn die Konzentration der aktiven Gerinnungsfaktoren im Blut absinkt. Neben den Gerinnungsfaktoren sind auch die antikoagulatorischen Faktoren Protein C und Protein S von Vitamin K abhängig. Da diese jedoch eine sehr viel kürzere Halbwertszeit als die koagulatorischen Faktoren haben, sinkt ihre Konzentration sehr viel schneller ab. Bei der Einleitung der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten kommt es zu einem Protein-C-Mangel und somit zu einem prokoagulatorischen Zustand mit erhöhter Gefahr eines Gefäßverschlusses (Stämpfli et al. 2008). Aus diesem Grund muss die Gerinnung bei Eindosierung eines Cumarin-Derivats bis zum Erreichen einer „International Normalized Ratio“ (INR) von  $\geq 1,8$  durch ein Heparin/NMH gehemmt werden (Karow und Lang-Roth 2011; Mutschler et al. 2001). Der VKA, der in Deutschland am häufigsten eingesetzt wird, ist das *Phenprocoumon* mit einer Halbwertszeit von 150 Stunden. In den USA ist hingegen der Einsatz von *Warfarin* üblich, welches mit 40 Stunden eine sehr viel kürzere Halbwertszeit aufweist (Mutschler et al. 2001). Im Notfall - beispielsweise bei Blutungen - stehen zur Antagonisierung Prothrombinkonzentrate (PPSB) sowie gefrorenes Frischplasma zur Verfügung. In hohen Dosen gegebenes Vitamin K wirkt als Antidot, wobei hierbei die Wirkung erst mit einer Latenz von mehreren Stunden einsetzt, da die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren neu synthetisiert werden müssen (Karow und Lang-Roth 2011; Mutschler et al. 2001).

Die Dosierung von VKA muss individuell angepasst und durch die INR kontrolliert werden. Cumarin-Derivate haben eine geringe therapeutische Breite und interagieren mit vielen anderen Wirkstoffen und Nahrungsmitteln. Nach oraler Gabe werden die Vitamin K-Antagonisten fast vollständig resorbiert und zu 99% an Albumin gebunden. Über das P450-Zytochrom-System werden die Cumarinderivate hepatisch metabolisiert und renal sowie biliär ausgeschieden (Kemkes-Matthes 2008). Als absolute Kontraindikationen für eine Gabe von Phenprocoumon wie dem in Deutschland erhältlichen *Marcumar*® finden sich in den Fachinformationen Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen. Zu diesen gehören behandlungsrefraktäre Hypertonien, Erkrankungen mit Verdacht auf Läsion des Gefäßsystems, ausgedehnte offene Wunden und Makrohämaturie nach urologischen Operationen. Als relative Kontraindikationen werden Anfallsleiden, chronischer Alkoholismus,

Nephrolithiasis sowie mangelnde Compliance genannt (Fachinformation Marcumar®).

In den letzten Jahren haben sogenannte **neue orale Antikoagulantien (NOAK)** ihre Zulassung für die Behandlung und Prävention thromboembolischer Ereignisse erhalten. Diese Substanzen waren jedoch zu der Zeit, als diese Studie begonnen wurde noch nicht auf dem Markt. Zu den neuen oralen Antikoagulantien zählen die Faktor-Xa-Inhibitoren *Rivaroxaban* und *Apixaban*, welche seit 2012 zur Prävention von thromboembolischen Komplikationen im Rahmen eines VHF zum Einsatz kommen sowie das seit August 2015 zugelassene *Edoxaban*. Des Weiteren sind die Wirkstoffe zur Akutbehandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und zur Sekundärprophylaxe von Thromboembolien zugelassen. Auch der Thrombininhibitor *Dabigatran* ist seit September 2011 in Deutschland zur Schlaganfall- Prävention bei VHF einsetzbar. Die Halbwertszeit dieser Medikamente ist gegenüber denen der VKA deutlich verkürzt. Außerdem ist keine Kontrolle der Gerinnungsfunktion notwendig, da die pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften der neuen oralen Antikoagulantien absehbar sind, es geringere interindividuelle Schwankungen der Wirkung zu geben scheint und die Dosis nicht regelmäßig, jedoch bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion, angepasst werden muss (Cheng und Barillari 2014). Bei hochgradiger Nierenfunktions-einschränkung (GFR <30 ml/min bei Dabigatran; GFR<15 ml/min für Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban) sind die NOAKs kontraindiziert, bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis angepasst werden (Perrey et al. 2013). Der in unserer Studie überprüfte Zeitraum umfasst das Jahr 2011. Im September 2011 erhielt das erste Arzneimittel der Gruppe der NOAKs (Dabigatran) die Zulassung zur therapeutischen Antikoagulation.

In möglichen Notfallsituationen kann durch die Messung der aktivierten Prothrombinzeit (aPTT) und Thrombinzeit (TZ) die antikoagulatorische Wirkung der NOAKs nur grob abgeschätzt werden. Die Faktor-X-Bestimmung, sowie die Messung der *Ecarin clotting time* (bei Anwendung von Dabigatran) sind weitere, nicht routinemäßig durchgeführte Laboruntersuchungen zur Abschätzung der antikoagulatorischen Wirkung der NOAKs (Overbeck 2015; Epple und Steiner 2012). Ein spezifisches Antidot stand zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Untersuchung nicht zur Verfügung. Seit November 2015 ist der Wirkstoff *Idarucizumab* als Antidot für Patientin, die mit Dabigatran behandelt werden und sich eines Notfalleingriffes unterziehen müssen oder bei denen eine erhebliche Blutung aufgetreten ist, zugelassen (Overbeck 2015). Es handelt sich hierbei um ein vollständig humanisiertes Antikörperfragment, dessen

Einsatz in der klinischen *RE-VERSE AD* Studie getestet wurde (Pollack et al. 2015). Nach Einsatz an einer kleinen Gruppe von Patienten (n=90) und Veröffentlichung von Zwischenergebnissen erhielt Idarucizumab die Zulassung durch die Europäische Kommission.

## **2.2 Indikationen für den Einsatz von Antikoagulantien**

Verschiedene Krankheitsbilder werden mithilfe von Antikoagulantien präventiv bzw. kurativ behandelt. In unserer retrospektiven Studie überprüfen wir den Einsatz dieser Medikamente zur Behandlung von venösen Thromboembolien, zur Primär- bzw. Sekundärprävention bei Patienten mit einem VHF oder nach Herzklappenimplantation. Im Folgenden werden einige dieser Krankheitsbilder näher erläutert.

### **2.2.1 Venöse Thromboembolien**

Bei der akuten tiefen Venenthrombose (TVT) handelt es sich um den Verschluss von Venen der unteren (ggf. oberen) Extremität durch ein Blutgerinnsel. Zur Thrombusbildung kommt es aufgrund eines Ungleichgewichts von lokaler und systemischer Aktivität der unterschiedlichen Bestandteile der Blutgerinnung. Schon im Jahr 1856 beschrieb Rudolf Virchow eine Trias aus Abnormalitäten, welche die Thrombusbildung beeinflussen können (Dalen 2002). Dazu zählen: Veränderungen des Blutflusses, der Gefäßwand und der Blutzusammensetzung. Fast alle Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE erfüllen eine oder mehrere dieser Bedingungen.

Am häufigsten entstehen tiefe Venenthrombosen in den Venen der Wadenmuskulatur oder den paarigen Wadenvenen. Hierbei wächst der entstandene Thrombus durch Anlagerung von neuem thrombotischen Material von distal nach proximal. Wird die Ausbreitung des Thrombus nicht durch antithrombotische Mechanismen aufgehalten, so kann das Gerinnsel innerhalb kürzester Zeit bis in die Iliacalvenen vorwachsen. Weniger häufig haben Thrombosen ihren Ursprung direkt in den Iliacalvenen, der V. saphena parva/magna oder in Venen der oberen Extremität (hier v.a. V. subclavia/V. axillaris) (Camm et al. 2006; AMWF 2015).

Je länger der Thrombus wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Teil löst und mit dem Blutstrom bis in die Lungen oder bei offenem Foramen ovale in den großen Kreislauf wandert und dort zu einer Embolie führt. Dies geschieht bei einem- bzw. zwei Drittel der Patienten meist innerhalb von drei bis sieben Tagen nach dem Beginn einer TVT. Eine Lungenembolie (LE) kann innerhalb von einer Stunde nach Auftreten der ersten Symptome zum Tode führen (Torbicki et al. 2008). Die meisten der tödlichen Lungenembolien blieben zuvor klinisch unentdeckt. Die Venenthrombose und

die Lungenembolie können als zwei Erscheinungsformen derselben Erkrankung verstanden werden (Camm et al. 2006; AMWF 2015). Bei einer LE kann es, je nachdem an welcher Stelle des pulmonalarteriellen Gefäßsystems der Thrombus zum Gefäßverschluss führt, zu unterschiedlichen Schädigungen kommen. Periphere Embolien - bei welchen die Segmentarterien betroffen sind - führen zu lokalen Veränderungen des Lungen- und Pleuragewebes mit einem möglichen hämorrhagischen Lungeninfarkt. Durch den Verschluss von großen Arterien kann es aufgrund eines Missverhältnisses von Perfusion und Ventilation zu schwerer Beeinträchtigung des Gasaustausches mit resultierender Hypoxie kommen. Als Folge tritt eine Vasokonstriktion auf, wodurch der pulmonale Druck steigt. Massive Embolien führen durch die steigende Nachlast zu einem akuten Cor pulmonale, welches sich durch Kreislaufschock oder plötzlichem Tod manifestiert (Dalen 2002).

Häufig stattfindende, nicht diagnostizierte periphere Lungenembolien führen zur langsamen Anpassung des rechten Ventrikels an die steigende Nachlast und zum daraus resultierenden Krankheitsbild der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertension (CTPH). Ebenso leiden 2 – 4 % der Patienten, die eine LE überlebt haben, an dieser mit einer stark geminderten Lebenserwartung einhergehenden Folgeerkrankung (Oszu und Cinarka 2013).

Die Überlebenschancen nach einer Lungenembolie ist verglichen mit derjenigen nach einer tiefen Venenthrombose signifikant verringert. So verstarben in einer Studie von Heit 28,9 % der Patienten mit einer diagnostizierten Lungenembolie innerhalb von sieben Tagen, im Vergleich zu nur 3,8 % der Patienten mit einer TVT (Heit et al. 1999). Als unabhängige Faktoren, welche auf eine verminderte Überlebenschancen hinweisen können, stellten sich neben höherem Alter und männlichem Geschlecht, unter anderem ein Body-Mass-Index (BMI) <20, chronische Lungenerkrankungen und Malignome heraus. Auch das Langzeitüberleben war bei einer stattgehabten Lungenembolie deutlich verringert, wobei sich das Sterberisiko nach 90 Tagen nicht mehr signifikant von dem der TVT-Patienten unterschied. In der LITE Studie verstarben innerhalb von 28 Tagen nach einer ersten VTE 11 % der Patienten, wobei auch hier ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf ein malignes Geschehen zurückzuführen war (Cushman et al. 2004).

Die Inzidenz von venösen Thromboembolien (VTE) liegt in den USA bei ~ 1:1.000 pro Jahr in der erwachsenen Bevölkerung (White 2003). Männer sind geringfügig häufiger betroffen als Frauen (Cushman et al. 2004). Die Inzidenz steigt von < 5/100.000 in der

Kindheit auf  $> 500/100.000$  bei den über 80-Jährigen an. Ätiologisch lassen sich 20 % der Fälle von VTE auf ein Krebsleiden zurückführen, 50 % sind durch Operationen, Traumata und Immobilisation bedingt. Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten (25-50 %) würde bei systematischer Testung einen auf eine Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin 20210, Antithrombinmangel, Mangel an Protein S oder C, Antiphospholipid-Syndrom) hinweisenden Befund erhalten (Camm et al. 2006).

Zur Vermeidung des Rezidivs einer VTE und folglich auch dessen Komplikationen ist eine ausreichend lange und optimal dosierte Antikoagulation unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos notwendig. In einer prospektiven 8-Jahre-Follow-up Studie aus dem Jahr 1996 kam es innerhalb von drei Monaten bei 4,9 % der Patienten zu einem neuen thromboembolischen Ereignis. Die Zahl war nach zwei Jahren auf 17,5 % gestiegen. In knapp der Hälfte (45 %) der Rezidive war das ipsilaterale Bein betroffen, in ~36 % das kontralaterale und in 19,2 % kam es zu einer Lungenembolie.

30 % der Betroffenen entwickelten ein post-thrombotisches Syndrom (PTS), wobei ein ipsilaterales Rezidiv einer TVT mit einer deutlichen Risikoerhöhung für die Entwicklung eines PTS einherging (Prandoni et al. 1996). Zur Abschätzung des Rezidivrisikos spielen vor allem die passageren und die dauerhaften Triggerfaktoren des initialen Ereignisses eine Rolle. Sollte eine VTE „idiopathischer“ Genese vorliegen oder die proximalen Venen betroffen sein, so ist das Rezidivrisiko, ebenso wie bei Vorkommen von permanenten Risikofaktoren, zu denen Krebserkrankungen, Paralysen und bestimmte Thrombophilien zählen, erhöht (Camm et al. 2006).

Nach einer akuten VTE kann es zur Ausbildung eines PTS kommen. Endogene Reparaturmechanismen beginnen mit der Auflösung von frischem Thrombusmaterial und der Rekanalisation der peripheren Verschlüsse. Auch wenn die Durchgängigkeit der Venen wiederhergestellt werden kann, kommt es möglicherweise zu einer Zerstörung der Venenklappen und einem daraus resultierenden venösen Reflux. Bei nicht vollständiger Rekanalisation bleibt eine venöse Abflussbehinderung bestehen und es bilden sich Kollateralkreisläufe aus, bei welchen die oberflächlichen und die Perforans-Venen zur Umgehung des verstopften Gefäßes dienen. Diese nun oftmals überbelasteten Venen können sich varikös verändern und ebenso wie der erhöhte Reflux eine venöse Hypertonie und daraus folgend eine chronische venöse Insuffizienz bedingen. Im Verlauf wird die Mikrozirkulation geschädigt und neben Beinschwellung und Schmerzen kommt es zur Unterversorgung der Haut, durch welche im schlimmsten Fall Ulcera entstehen können (Kahn und Ginsberg 2002).



## 2.2.2 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist eine anhaltende Herzrhythmusstörung von welcher etwa sechs Millionen Europäer betroffen sind (Camm et al. 2010). Es tritt bei Männern circa 1,5-mal häufiger auf als bei Frauen (Go et al. 2001; Miyasaka et al. 2006; Heeringa et al. 2006; Schuchert und Meinertz 2007). Es ist die häufigste Arrhythmie und ihre Prävalenz sowie Inzidenz nimmt mit der alternden Bevölkerung zu (Fuster et al. 2001). In der „Framingham“-sowie der „Renfrew“- Studie wird die Verdoppelung der Inzidenz pro Lebensdekade beschrieben (Lloyd-Jones et al. 2004; Stewart et al. 2001). Die Prävalenz unterscheidet sich stark in den durchgeführten epidemiologischen Studien. Die Abhängigkeit vom Alter ist jedoch eine Konstante. So beschreibt die „ATRIA Study“ eine Krankheitshäufigkeit von 0,1 % bei unter 55-Jährigen ansteigend auf 9 % bei über 80-Jährigen. In der „Rotterdam Study“ wird sogar von einer Prävalenz von 17,8 % bei einem Lebensalter über 85 Jahren gesprochen (Go et al 2001; Heeringa et al. 2006). Die aus Abrechnungsdaten zweier gesetzlicher deutscher Krankenkassen ermittelte Prävalenz von VHF in der Gesamtbevölkerung liegt bei 2,13%, mit einer Prävalenz von 15,07 % bei den 85-89 Jährigen (Wilke et al. 2013)

Das Lebenszeitrisiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, beträgt bei Männern und auch bei Frauen mit einem erreichten Lebensalter von 40 Jahren 25 %. Das heißt, dass bei einem von vier Erwachsenen, die dieses Alter haben, in der Zukunft ein VHF auftreten wird (Lloyd-Jones et al. 2004). Ebenso spielt das Vorliegen von - vor allem kardiovaskulären - Begleiterkrankungen eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des VHF (Schuchert und Meinertz 2007). Es wird geschätzt, dass sich die Zahl der Erkrankten in den nächsten 50 Jahren verdoppeln wird (Go et al. 2001).

In einigen Fällen geht das VHF mit Symptomen einher, welche die Lebensqualität herabsetzen können. Dazu zählen Schwindel, Müdigkeit, verminderte körperliche Belastbarkeit, Palpitationen, Dyspnoe und die Folgen von Thromboembolien. Die Mortalitätsrate bei VHF steigt um 50 % an und es kommt häufig zu Krankenhausaufenthalten (Schotten et al. 2006; Nabauer et al. 2009). Zusätzlich birgt das VHF ein 4-5-fach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Jeder fünfte Schlaganfall ist auf ein VHF zurückzuführen. Ischämien, denen ein kardioembolisches Geschehen zugrunde liegt, sind oftmals schwer beeinträchtigend oder enden tödlich. Ein erneuter Schlaganfall tritt häufig nach kurzer Zeit auf (Camm et al. 2010; Lloyd-Jones et al. 2004; Ferro 2003). Auch das stumme, nicht symptomatische Vorhofflimmern kann ein erhöhtes

Schlaganfallrisiko in sich bergen. Ebenso können kognitive Defizite (vaskuläre Demenz) durch VHF verursacht sein (Knecht et al. 2008; Healey et al. 2012; Dublin et al. 2011). Dieser Sachverhalt wird zurzeit intensiv untersucht und diskutiert.

### 2.2.2.1 Begleiterkrankungen bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns

Viele kardiovaskuläre Grunderkrankungen können das Risiko erhöhen überhaupt an VHF zu erkranken oder sie haben als Begleiterkrankung einen additiven Effekt auf die Aufrechterhaltung der Arrhythmie (Goette et al. 2007; Camm et al. 2010).

Dazu zählen:

Ein **arterieller Hypertonus**, wobei eine Behandlung mit Hemmern des *Angiotensin Converting Enzymes* (sogenannte ACE-Hemmer) oder mit Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten - bei gleichzeitigem Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung - das Auftreten von VHF verringern kann (Dahlöf et al. 1997; Goette et al. 2012).

Bei etwa 30 % der betroffenen Patienten können **Klappenfehler** nachgewiesen werden. Dabei ist die Größe des linken Vorhofes ein Risikofaktor der auf eine Mitralklappenstenose oder Insuffizienz hinweist (Iung 2002; Nieuwlaat et al. 2005).

**Herzinsuffizienz** (NYHA II-V) und VHF scheinen in einer Wechselwirkung miteinander zu stehen. 30 % der VHF Patienten leiden an einer Herzinsuffizienz und 30-40 % der Herzinsuffizienz-Patienten haben ein VHF (Nieuwlaat et al. 2005; Camm et al. 2010). Gründe dafür können in der Pathophysiologie der beiden Erkrankungen zu finden sein. Vor allem führt die häufig bei VHF vorliegende erhöhte Herzfrequenz durch die Verkürzung der Diastolendauer zu einer geringeren Füllung der Herzkammern. Normalerweise ist die Kammerfüllung zur Zeit der Vorhofsystole schon weitestgehend abgeschlossen. Der zusätzliche Füllungseffekt durch die atriale Kontraktion liegt nur bei circa 10 % (Schmidt und Thews 2000). Bei höheren Herzfrequenzen trägt die Vorhofkontraktion jedoch wesentlich zur Kammerfüllung bei. Der Verlust der zeitlich abgestimmten atrialen Systole führt somit beim VHF zu einer zusätzlichen Verringerung der Ventrikelfüllung und zu einer verminderten Auswurfleistung (Altmann und Rickli 2015; Schmidt und Thews 2000).

Eine **koronare Herzerkrankung** (KHK) ist bei über 20 % der Patienten mit VHF nachzuweisen (Nabauer et al. 2009). Inwiefern eine asymptotische KHK eine Wirkung auf die Entstehung eines VHF hat oder ob das Flimmern die koronare Durch-

blutung beeinflusst, ist nicht sicher (Nabauer et al. 2009).

VHF ist die häufigste Rhythmusstörung bei Patienten mit hypertropher **Kardiomyopathie** (Papavassiliu et al. 2009). Bei 10 % der VHF Patienten kann eine Kardiomyopathie festgestellt werden (Nieuwlaat et al. 2005).

Das Auftreten eines Vorhofflimmerns bei Patienten mit einem **Vorhofseptumdefekt** steigt mit dem Alter der Patienten an. So zeigt sich in einer Studie von Berger et al. ein Vorliegen von VHF bei 15 % der 40-60-Jährigen mit einem Vorhofseptumdefekt und bei 58 % der über 60-Jährigen (Berger et al. 1999).

Auch nicht kardiale Begleit-/Grunderkrankungen sind häufig zu finden.

Eine unerkannte **Schilddrüsen Über-/Unterfunktion** kann die alleinige Ursache für das Auftreten eines VHF darstellen (Camm et al. 2010). Eine subklinische Schilddrüsenüberfunktion könnte einen Beitrag zur Entstehung eines Vorhofflimmerns leisten (Selmer et al. 2012; Bielecka-Dabrowa et al. 2009). Die Inzidenz hängt dabei vom TSH Wert ab.

20 % der VHF Patienten leiden an einem **Diabetes mellitus** (Nabauer et al. 2009; Nieuwlaat et al. 2005). In einigen Studien zeigt sich ein 1.5-2fach erhöhtes Risiko bei vorhandenem Diabetes ein VHF zu entwickeln, doch scheint dieser Zusammenhang zumeist überschätzt (Schuchert und Meinertz 2007; Huxley et al. 2011; Huxley et al. 2012). Auch **Adipositas** wurde bei 25 % der Patienten mit VHF dokumentiert (Nabauer et al. 2009; Nieuwlaat et al. 2005).

**Chronisches Nierenversagen** scheint einen geringen Einfluss auf die Entwicklung eines VHF zu haben (Sandhu et al. 2012). 10-15 % der Patienten mit einem VHF leiden wiederum an einem chronischen Nierenversagen.

Auch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (**COPD**) (10-15 %) sowie **Schlafapnoe** werden vermehrt bei VHF-Patienten gefunden und können auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko hinweisen (Ball et al. 2013; Camm et al. 2010; Latina et al. 2013). Die japanische „Takahata Study“ beschreibt - ebenso wie eine koreanische Studie - einen Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Lungenfunktion und VHF (Kang et al. 2009). Inwieweit Lungenfunktionseinschränkungen einen unabhängigen Marker für ein VHF-Erkrankungsrisiko darstellen, muss in weiteren Studien gezeigt werden (Shibata et al. 2011).

### 2.2.2.2 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern kann auf unterschiedliche Art und Weise klassifiziert werden. Kein bekanntes Klassifikationssystem beinhaltet alle Aspekte des Vorhofflimmerns. Eine Einteilung nach der Ätiologie ist problematisch, da nicht geklärt ist, welche Ursachen im Einzelfall zum Auftreten der Arrhythmie geführt haben. Als *lone atrial fibrillation* wird die alleinige Arrhythmie ohne nachweisbare kardiopulmonale Begleiterkrankung beschrieben. Es betrifft bis zu 30 % der zumeist jüngeren Patienten (Marcus et al. 2008). Bei völliger Abwesenheit von Grund-/Begleiterkrankungen wird von „idiopathischem VHF“ gesprochen (Lévy et al. 2003). Die Bezeichnung „nicht-valvuläres Vorhofflimmern“ wird für die Fälle benutzt, in welchen keine höhergradige Mitral-Stenose und keine künstliche Herzklappe vorzufinden ist.

Im Jahr 2000 beschlossen Lévy et al. eine klinische Definition. Es handelt sich um eine Einteilung nach zeitlichem Verlauf und therapeutischem Vorgehen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die vier unterschiedlichen Typen des Vorhofflimmerns.

**Tabelle 1:** Definition des Vorhofflimmerns nach klinischen Gesichtspunkten

<b>initiales Ereignis</b>	eine erstmalig aufgezeichnete asymptomatische Episode von VHF oder das erste symptomatische VHF
<b>paroxysmal</b>	spontan terminierende Episode; die Dauer kann bis zu 7 Tage betragen; meist Rückkehr in den SR innerhalb von 48 Stunden
<b>persistierend</b>	kein spontanes Ende der Episode; VHF besteht länger als 7 Tage oder wurde zuvor durch elektrische oder pharmakologische Mittel kardiovertiert
<b>permanent</b>	keine spontane Kardioversion; nach Kardioversion bleibt SR nur 24 Stunden bestehen; es wurde keine Kardioversion durchgeführt

VHF= Vorhofflimmern; SR= Sinusrhythmus

Nach: Lévy et al. 2003, S. 444

Zusätzlich ist es wichtig zu definieren, ob das Vorhofflimmern mit weiteren Symptomen einhergeht. Zu diesen zählen Schwindel, verminderte körperliche Belastbarkeit, Palpitationen und Dyspnoe. Diese durch das VHF verursachten Symptome können mit dem *European Heart Rhythm Association* (EHRA) Score bewertet werden (Tabelle 2). Dieser Score wurde im Jahr 2014 modifiziert und die EHRA II Klasse in zwei Unterguppen unterteilt. Die Klasse IIa steht dabei für milde Symptome, welche die

Aktivitäten des täglichen Lebens nicht beeinträchtigen. Klasse IIb steht für moderate Symptome, die den Patienten nicht einschränken, jedoch beunruhigen (Kichhof et. al 2016).

**Tabelle 2:** EHRA- Score der auf das VHF bezogenen Symptome

<b>EHRA I</b>	keine Symptome
<b>EHRA II</b>	milde Symptome; normale tägliche Tätigkeiten sind nicht beeinträchtigt
<b>EHRA III</b>	schwere Symptome; normale tägliche Tätigkeiten sind beeinträchtigt
<b>EHRA IV</b>	beeinträchtigende Symptome; normale tägliche Tätigkeiten können nicht ausgeführt werden

EHRA= European Heart Rhythm Association; VHF= Vorhofflimmern

Nach: Camm et al. 2010, S. 1369

### 2.2.2.3 Pathophysiologische Konzepte des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Arrhythmie, die durch eine unkoordinierte Vorhofaktivität gekennzeichnet ist. Im Elektrokardiogramm (EKG) ist keine P-Welle mehr zu erkennen. Stattdessen zeigen sich unregelmäßige Vorhofflimmerwellen, die in Amplitude, Form und zeitlichem Auftreten variieren (Fuster et al. 2001). Diese Erregungen werden- bei intaktem Atrioventrikularknoten (AV-Knoten)- irregulär in die Kammern fortgeleitet (absolute Arrhythmie).

Die Entstehung von kreisenden Erregungen (Reentry) ist ein pathophysiologisches Konzept des VHF. Nach der *multiple wavelet hypothesis* wird das VHF durch mehrere kontinuierliche instabile Erregungswellen aufrechterhalten. Es gibt andere Modelle in denen das Bestehen von VHF durch fokale, hochfrequente Ektopien bzw. einzelne stabile Reentry-Kreise erklärt wird (Nattel et al. 2008; Goette et al. 2007; Camm et al. 2010). Bei Reentry-Kreisen entsteht eine elektrische Erregung in einem ektopen Fokus (d.h. nicht im Sinusknoten), welcher sich nicht mehr in der Refraktärphase befindet. Diese Erregung wird in andere nicht-refraktäre Areale weitergeleitet bis sie, wenn genügend Zeit vergangen ist, das zuvor refraktäre Gebiet erregt. Nun kann diese Erregung erneut das Areal depolarisieren, in welcher der ektope Fokus liegt. Diese Areale können sich immer weiter gegenseitig aktivieren. Es kommt zu einem Reentry. Dies kann jedoch nur geschehen, wenn die Aktionspotentialdauer und damit auch die

Refraktärzeit herabgesetzt sind oder die elektrische Weiterleitung verlangsamt ist (Wakili et al. 2011).

Ein Reentry benötigt geeignete, d.h. veränderte morphologische Eigenschaften, um ablaufen zu können. Es gibt viele Prozesse, welche zur atrialen Umstrukturierung führen können. Dabei scheint es zwei hauptsächliche Formen zu geben: Zum Einen das *Atrial tachycardia remodelling* (ATR), ein elektrischer Umbau, welcher bei schnellen atrialen Tachyarrhythmien wie VHF/Vorhofflattern auftritt (*AF begets AF*) und zum Anderen das *atrial structure remodelling*, welches mit Herzinsuffizienz und anderen fibrosierenden Erkrankungen in Verbindung steht (Nattel et al. 2008; Burstein und Nattel 2008). Diese Veränderungen können im Zusammenspiel mit einem oder mehreren auslösenden Impulsen (Trigger) ein Vorhofflimmern initiieren und aufrechterhalten. Zu diesen Triggern zählen Ischämien, entzündliche Prozesse, ektope atriale Foci und Vorhofdilatation (Nattel et al. 2008). Die atrialen Ektopiefoci konnten durch Kathetermapping v.a. in den Pulmonalvenen und der oberen Hohlvene dargestellt werden (Haïssaguerre et al. 1998).

#### **2.2.2.4 Therapie und Risikoeinschätzung bei Vorhofflimmern**

Neben der möglicherweise Notwendigen Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation gibt es zwei weitere grundsätzliche Wege Patienten mit VHF zu behandeln. Eine Möglichkeit ist die Wiederherstellung und folgende Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (Fuster et al. 2001). Hiervon können vor allem Patienten mit VHF-assoziierten Symptomen profitieren. Zur pharmakologischen Kardioversion können verschiedene Medikamente eingesetzt werden. Dazu zählen vor allem:

- Antiarrhythmika der Klasse IC (nach Vaughan Williams) wie Flecainid und Propafenon
- Antiarrhythmika der Klasse III wie Amiodaron

Nachteile dieser Pharmaka sind ihr proarrhythmogenes Potential und mögliche Nebenwirkungen (Camm et al. 2012).

Auch durch elektrische transthorakale oder transvenöse Kardioversion mittels eines Elektroschocks kann der Sinusrhythmus wiederhergestellt werden, wobei es häufig zu VHF-Rezidiven kommt. Zu anderen nicht pharmakologischen Korrekturmöglichkeiten eines VHF zählen die chirurgische (Maze-Verfahren) oder die Katheterablation (Fuster

et al. 2001). Des Weiteren kann das rechte Vorhofohr, als Ort der häufigen Entstehung atrialer Thromben, chirurgisch exsidiert oder verschlossen werden (Camm et al. 2012). Auch eine perkutane Intervention mit Einbringung eines *Watchman-Occluders* stellt schon seit 2005 eine in Europa zugelassene Behandlung dar, die bei einer Kontraindikation für eine lebenslange antikoagulative Therapie zur Verfügung steht, jedoch eine dauerhafte Therapie mit ASS notwendig macht und technisch anspruchsvoll ist (Camm et al. 2012; Ledwoch et al. 2016; Boersma et al. 2016).

Der zweite Behandlungsweg ist es, die absolute Arrhythmie zu akzeptieren und eine frequenzkontrollierende sowie eine antikoagulatorische Therapie einzuleiten (Fuster et al. 2001). Welche Therapie die bessere ist, muss für jeden Patienten individuell entschieden werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, inwiefern die Erkrankung die Lebensqualität des Patienten vermindert (Fuster et al. 2001).

In zwei großen randomisierten Studien wurde die Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit persistierendem VHF untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frequenz- und den Rhythmuskontrollgruppen (Grönefeld et al. 2003; Hagens et al. 2004). Des Weiteren sollten in jedem Fall die Begleiterkrankungen der Patienten adäquat therapiert werden, da hierdurch möglicherweise der pathophysiologische Prozess, der dem VHF zugrunde liegt, beeinflusst werden kann (Camm et al. 2010). Eine niederländische Studie aus dem Jahr 2002 zeigte, dass eine Therapie zur Frequenzkontrolle einer Rhythmuskontrolle im Hinblick auf das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen gleichwertig war (Van Gelder et al. 2002). In einer weiteren Studie, die im gleichen Jahr veröffentlicht wurde, konnte kein Überlebensvorteil durch eine Rhythmuskontrolle gegenüber einer Frequenzkontrolle gezeigt werden (Wyse et al. 2002).

Die Relevanz einer prophylaktischen Therapie mit Antikoagulantien bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns erklärt sich durch das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Dieses ist bei Patienten mit VHF deutlich gegenüber dem der gesunden Bevölkerung erhöht. Es steigt mit fortschreitendem Alter von 1,5 % in der Altersgruppe der 50-59-Jährigen auf 23,5 % bei den 80-89-Jährigen an. Die absolute Höhe des Risikos hängt von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten ab (Wolf et al. 1991). Für den klinischen Alltag ist es notwendig eine Möglichkeit für das schnelle und eingängige Bewerten dieses Risikos zur Verfügung zu haben. Das einfachste Schema zur Risikobewertung ist der CHADS<sub>2</sub>-Index, welcher sich aus den zwei zuvor existierenden Schemata zusammensetzt und auf

einem Punktesystem für bestimmte Risikofaktoren beruht (Gage et al. 2001). Dieser ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3:** CHADS2 Score zur Bewertung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern

	Risikofaktor	Punkte
<b>C</b> ( <i>congestive heart failure</i> )	strukturelle Herzerkrankung	1
<b>H</b> ( <i>hypertension</i> )	arterielle Hypertonie	1
<b>A</b> ( <i>age</i> )	Alter $\geq 75$ Jahre	1
<b>D</b> ( <i>diabetes</i> )	Diabetes mellitus	1
<b>S2</b> ( <i>stroke</i> )	Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte	2

TIA= Transitorische ischämische Attacke

Auch in den Leitlinien der *European Society of Cardiology* aus dem Jahr 2010 wurde dieses Schema als primäres, schnell anwendbares und leicht zu erinnerndes Werkzeug vorgestellt. Personen mit einer Punktzahl  $\geq 2$  gelten hierbei als Hochrisiko-Patienten und sollten - nach Ausschluss von Kontraindikationen - eine dauerhafte orale Antikoagulation (oAK) mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhalten (Camm et al 2010). Die empfohlene Dosis muss individuell angepasst werden und richtet sich nach der angestrebten *international normalized ratio* (INR) von 2.5 (Toleranzbereich 2.0-3.0) (Camm et al 2010).

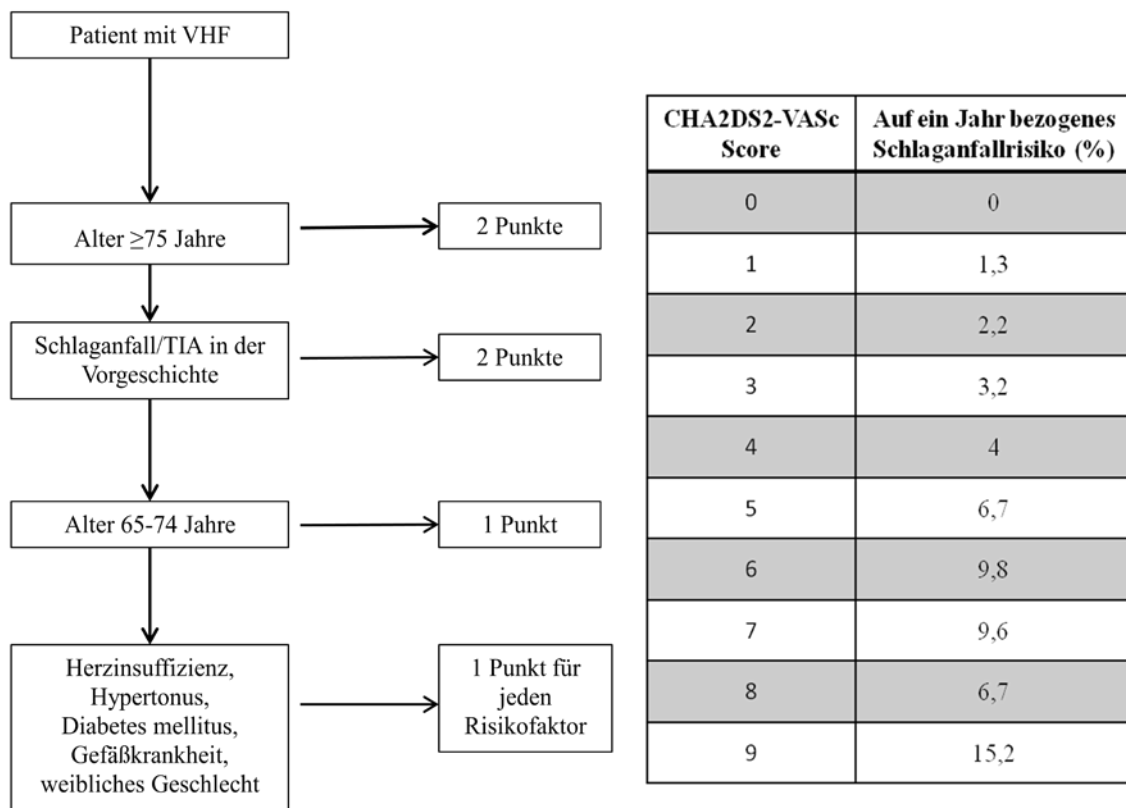
Kritisiert wird in diesen Leitlinien jedoch die künstliche Einteilung der Patienten in „niedrig“, „mäßig“ und „stark“ gefährdete und die Exklusion von vielen weiteren Risikofaktoren (Camm et al. 2010). Es wird empfohlen, das Risiko als ein Kontinuum zu betrachten, in welches nicht nur die Hauptrisikofaktoren (transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Thromboembolie, Alter  $\geq 75$  Jahre) und weitere klinisch relevante Faktoren (Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus), sondern auch die beim CHADS<sub>2</sub>-Index als weniger validierte Risikofaktoren beschriebenen einfließen und gewertet werden. All diese Faktoren als Index zusammengefasst ergeben den **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score** (siehe Tabelle 4) (Camm et al. 2010; Camm et al 2012; Inui et al 2014).

Bei einem erreichten Score von  $\geq 2$  wird eine oAK empfohlen. Bei einem Punktwert von eins ist zwischen einer oAK oder einer ASS Gabe von 75-325 mg täglich zu entscheiden, wobei eine oAK empfohlen wird. Bei keinem vorhandenen Risikofaktor kann entweder ASS gegeben oder auf eine AKT verzichtet werden (Tabelle 4) (Camm et al. 2010).



Eine Entscheidung sowohl über die Art der antithrombotischen Therapie als auch die Wahl eines Medikaments zur oAK (VKA vs. NOAK) sollte vom Blutungsrisiko des jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden. Bei dieser Entscheidung können Scores wie der **HAS-BLED** als Grundlage dienen (Tabelle 5). In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Score für die Patienten mit einem VHF berechnet. Eine erreichte Punktzahl von  $\geq 3$  stellt keine absolute Kontraindikation für eine orale Antikoagulation dar, sondern beschreibt Patienten, die während einer AKT ein hohes Risiko haben, eine Blutung zu erleiden. Für diese Patienten wird eine besondere Vorsicht im Hinblick auf ein AKT geraten, und eine regelmäßige Kontrolle und Bewertung des Blutungsrisikos empfohlen (Camm et al. 2010).

**Tabelle 4:** CHA2DS2-VASc-Score zur Bewertung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern



Nach: Inui T et al. 2014, S.643

**Tabelle 5:** Klinische Parameter und Punkteverteilung beim HAS-BLED-Score

<b>Buchstabe</b>	<b>Parameter *</b>	<b>Punkte</b>
<b>H</b>	Hypertonie	1
<b>A</b>	Eingeschränkte Nieren-/ Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1-2
<b>S</b>	Schlaganfall	1
<b>B</b>	Blutung	1
<b>L</b>	Schwankende INR-Werte	1
<b>E</b>	Alter $\geq$ 65 Jahre	1
<b>D</b>	Medikamente oder Alkohol (jeweils 1 Punkt)	1-2

Definition der klinischen Parameter:

„Hypertonie“: systolischer Blutdruck  $>160$  mmHg . „Eingeschränkte Nierenfunktion“: Notwendigkeit von Dialyse oder Nierentransplantation oder Serum Kreatinin  $\geq 200$   $\mu\text{mol/L}$ . „Eingeschränkte Leberfunktion“: chronische Lebererkrankung (Zirrhose) oder biochemischer Nachweis einer deutlichen Leberschädigung . „Blutung“: Blutungsanamnese und/oder Blutungsveranlagung (hämorrhagische Diathesen, Anämie). „schwankende INR-Werte“: instabile/hohe INR-Werte oder  $\leq 60\%$  der Zeit im therapeutischen Bereich. „Medikamente/ Alkohol“: gleichzeitige Einnahme von Medikamenten wie nicht-steroidalen Antirheumatika, Plättchenaggregationshemmern oder Alkoholabusus

Nach: Camm et al. 2010, S.2385

Als Erklärungsmodell zur Entstehung von kardialen Thromben kann die Virchowsche Trias herangezogen werden. Durch die fehlende atriale Systole und die Tachykardie kommt es zu Stase im linken Atrium (Choudhury und Lip 2003). Vergrößerungen des linken Atriums oder des linken Herzohres (Auricula sinistra) können als Gefäßwandveränderungen gewertet werden. Erhöhte Aktivität der Thrombozyten und von Faktoren der Gerinnungskaskade sind die Promotoren der Thrombusbildung. Welche der möglichen Marker direkt dem VHF - und nicht den Begleiterkrankungen - zugeordnet werden können, bedarf weiterer Untersuchungen (Choudhury und Lip 2003).

Trotz dieser Erkenntnisse ist die Pathogenese von Thromboembolien komplex und das linke Atrium ist nicht der einzige Ort, von welchem Embolien ausgehen können. Bis zu 25 % der VHF-assoziierten Schlaganfälle können auf spezifische zerebrovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt werden, weitere auf andere Bereiche im Herzen oder auf atheromatöse Pathologien der proximalen Aorta (Fuster et al. 2001).

Zur AKT bei VHF können Cumarinderivate (z.B. Warfarin, Phenprocoumon) verwendet werden. Bis zum Jahr 2012 stand als Alternative zur Antikoagulation nur eine Thrombozytenfunktionshemmung zur Prophylaxe bei VHF zur Verfügung (Fuster et al. 2001; Camm et al. 2012).

In den letzten 20 Jahren wurde in zahlreichen Studien die Wirksamkeit von oralen Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei nicht-valvulärem VHF untersucht. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007 wurden die bis dahin gewonnenen Ergebnisse zusammengefasst und analysiert (Hart et al. 2007). In sechs Studien wurde die Wirksamkeit von angepassten Dosen Warfarin gegenüber Placebo oder fehlender Therapie verglichen. Bei fünf dieser Studien handelt es sich um Untersuchungen zur Primärprävention ( $\leq 20$  % der Patienten mit stattgehabten Schlaganfall), bei einer zur Sekundärprävention. Die absolute Risikoreduktion, einen Schlaganfall zu erleiden, war 2,7 % bei der Primärprävention und 8,7 % bei der Sekundärprävention. Zu vielen der stattgehabten zerebralen Insulte kam es, als die betroffenen Patienten ihre Medikamente nicht einnahmen oder subtherapeutisch antikoaguliert waren (Hart et al. 2007).

Trotz der verschiedenen Studiendesigns mit unterschiedlichen Endpunkten und Dosierungen gilt die orale Antikoagulation als effektives Mittel zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen (Stellbrink 2007; Hart et al. 2007). Eine Therapie mit VKA sollte für alle Patienten mit VHF und mindestens einem Schlaganfall-Risikofaktor in Betracht gezogen werden (Camm et al. 2010).

Eine Metaanalyse von Hart et al. aller Studien, welche die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern mit der von Placebos (oder fehlender Therapie) verglichen, ergab eine relative Risikoreduktion von 22 % für Acetylsalicylsäure (ASS). Die Ergebnisse der einzelnen Studien waren jedoch sehr inhomogen und der positive Effekt der ASS-Gabe schien vor allem durch eine einzelne Studie beeinflusst worden zu sein (SPAF-I Trial). ASS hatte einen geringeren Effekt auf Patienten  $\geq 75$  Jahre und das Blutungsrisiko bei höheren Dosen (300mg) war signifikant erhöht. Es ist möglich, dass der milde Effekt der TAH mit der Koexistenz von anderen vaskulären Erkrankungen zusammenhing (Camm et al. 2010).

In der *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA) Study* verglichen Mant et al. die Wirkung von angepassten Dosen Warfarin mit der Gabe von 75 mg ASS zur Schlaganfallprävention bei über 75-jährigen Patienten (Mant et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, mit dem Alter anstieg,

wobei Warfarin bei Patienten über 85 Jahre genau so wirksam war wie bei den jüngeren Studienteilnehmern. Das Auftreten von Schlaganfällen (*major strokes*), arteriellen Embolien sowie intrakraniellen Blutungen definierte das erste Studienziel. In Hinblick hierauf konnte gezeigt werden, dass die Frequenz des Eintretens dieser Ereignisse unter der Gabe von Warfarin signifikant geringer war als unter der Gabe von ASS. Als zweiter Endpunkt wurde das Auftreten einer schweren Blutung definiert. Das jährliche Risiko, eine Blutung zu erleiden, stieg in beiden Gruppen mit steigendem Alter an. Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Blutungsrisiko zwischen den mit ASS bzw. Warfarin therapierten Patienten (Mant et al. 2007).

Seit 2012 steht mit Apixaban ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor als Behandlungsalternative zu einem Vitamin-K-Antagonisten bei VHF zur Verfügung. In der im Jahr 2011 durchgeführten doppelt-blinden *AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment)*-Studie wurden VHF-Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko aufwiesen, jedoch für eine Behandlung mit einer VKA nicht geeignet waren, randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt, die entweder mit Apixaban (2 mal 5 mg/Tag) oder ASS (81-324 mg/Tag) behandelt wurden (Connolly et al. 2011). Als primäre Endpunkte waren Schlaganfälle (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemische Embolien definiert. Aufgrund eines erheblichen Behandlungsvorteiles der Gruppe der mit Apixaban behandelten Patienten wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Unter Apixaban kam es zu 51 primären Endpunktereignissen (1,6 % pro Jahr), unter ASS zu 113 (3,7 % pro Jahr). Die Mortalitätsraten betragen 3,5 % pro Jahr in der Apixaban-Gruppe und 4,4 % pro Jahr in der ASS-Gruppe. Unter Apixaban wurden 44 signifikante Blutungsereignisse (1,4 % pro Jahr) gegenüber 39 (1,2 % pro Jahr) unter ASS registriert. Es fanden sich 11 Fälle von intrakranieller Blutung unter Apixaban gegenüber 13 Fällen unter ASS (Connolly et al. 2011).

In der *ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)*-Studie wurde Apixaban (2-mal tgl. 5 mg) mit einer angepassten Dosis Warfarin verglichen (Granger et al. 2011). Es wurde gezeigt, dass Apixaban in der Senkung der Schlaganfallraten (ischämisch oder hämorrhagisch) oder dem Auftreten systemischer Embolien bei Patienten mit VHF und mindestens einem Risikofaktor dem VKA Warfarin nicht unterlegen ist (1,27 % vs. 1,60 %,  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit), eine Überlegenheit konnte statistisch belegt werden. Des Weiteren war die Rate schwerwiegender Blutungen unter Apixaban deutlich verringert (13 % vs.

3,09 %,  $p < 0,001$ ) (Granger et al. 2011).

In der *RE-LY-Studie (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)* wurden unterschiedliche Dosen von Dabigatran (150 mg/110 mg 2-mal tgl.) mit Gaben von Warfarin (INR Zielbereich 2-3) verglichen (Connolly et al. 2009). Primäre Endpunkt der Studien waren das Auftreten eines Schlaganfalls, einer systemischen Embolie oder schwerer Blutungen. Dabigatran in der Dosierung 150 mg zeigte sich Warfarin in der Reduktion der Schlaganfallzahl und der arteriellen Embolien überlegen. Lediglich die Zahl an schweren gastrointestinalen Blutungen stieg unter der höheren Dosis Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (Connolly et al. 2009).

Die *ROCKET AF-Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonists for Prevention or Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)* zeigte eine Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin in angepasster Dosis (INR 2-3) bezüglich der primären Endpunkte (Schlaganfälle und systemische Embolien) (2,1% vs. 2,4%,  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit) (Patel et al. 2011). Signifikant seltener traten schwere (0,5 % vs. 0,7 %,  $p = 0,02$ ) oder tödliche Blutungen (0,2 % vs. 0,5 %,  $p = 0,003$ ) in der Rivaroxaban Gruppe auf (Patel et al. 2011).

Zusammengefasst standen bis Ende 2011 (Zeitraum unserer Studie) als gerinnungshemmende Medikamente zur oralen Einnahme Vitamin-K-Antagonisten (VKA), - in Deutschland vor allem der Wirkstoff Phenprocoumon – sowie seit September 2011 Dabigatran, zur Verfügung. In jüngster Zeit wurden neue orale Antikoagulanzen (NOAK) zugelassen. Hierzu zählen wie oben beschrieben die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sowie der bereits erwähnte Thrombin-Inhibitor Dabigatran, die laut der neuen europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) zur Antikoagulation als „First-Line-Therapie“ bei einem VHF zum Einsatz kommen sollen. Die Antikoagulation mit VKA ist aber nicht obsolet, sie bleibt weiterhin eine valide Option. Bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz sind VKA neben parenteralen Heparinen die einzige Option. Die Behandlung mit Plättchenhemmern wurde demgegenüber in der neusten ESC-Leitlinie aus dem Therapiearsenal für die Schlaganfall-Prophylaxe bei VHF ganz gestrichen (Kirchhof et al. 2016).

### 3. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Umsetzung von Leitlinienempfehlungen bezüglich einer AKT in einem geriatrischen Patientenkollektiv. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf dem Einsatz von Antikoagulantien bei Patienten mit einem VHF. In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsstrategien für Patienten mit VHF kontinuierlich weiterentwickelt. Im Jahr 2010 wurden von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) neue Leitlinien publiziert, woraufhin im Jahr 2011 die *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), die *American Heart Association* (AHA) sowie die *Heart Rhythm Society* (HRS) ihre gemeinsame Leitlinie erneuerten (Kirchhof 2014). Nach der Zulassung der NOAKs, beginnend mit Dabigatran im September 2011 und den direkten Faktor-X-Inhibitoren im Jahr 2012, wurde eine aktualisierte Version der ESC Leitlinien veröffentlicht (Camm et al. 2012). Die aktuellste Version der ESC Leitlinien ist 2016 erschienen (Kirchhof et al. 2016). Da der in dieser Studie erfasste Zeitraum jedoch vor der Einführung der NOAKs (Ausnahme Dabigatran ab September 2011) und vor Ergänzung der Leitlinien lag, können hier diese Neuerungen lediglich im Hinblick auf die beschriebenen Ergebnisse diskutiert werden.

Die Prävalenz des VHF's ist bei geriatrischen Patienten sehr hoch und die spezifischen Schwierigkeiten und Komplikationen in der medikamentösen Behandlung dieser Altersgruppe können nicht außer Acht gelassen werden. Gerade aufgrund des hohen Risikos thromboembolischer Komplikationen ist eine konsequente Behandlung der älteren Patienten mit oralen Antikoagulantien sinnvoll. Nichtsdestotrotz wurde in verschiedenen Studien, die vor dem Jahr 2010 durchgeführt und analysiert wurden, ein eher zurückhaltender Einsatz der oralen Antikoagulantien in dieser Altersgruppe festgestellt (Ogilvie et al. 2010). Dementgegen zeigen neuere Daten von Kirchhof et al. aus dem Jahr 2014 eine deutlich höhere Verwendung von oralen Antikoagulantien bei VHF (Kirchhof et al. 2014). Ob sich diese Tendenz auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bestätigt ist ein Hauptziel dieser Arbeit und führt zu folgenden Leitfragen:

- Wie viele Patienten leiden an einer Erkrankung, die eine Indikation für eine AKT darstellt?

- Werden die Patienten mit einer Indikation für eine AKT leitliniengerecht behandelt?
- Welche Gründe gibt es für eine Abweichung von der leitliniengerechten Therapie?
- Wie häufig treten Komplikationen als Folge einer AKT während des stationären/teilstationären Aufenthaltes auf?

## **4. Methodik**

### **4.1 Datenerfassung**

Die Studie umfasst alle Patienten, welche zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2011 in der Abteilung Geriatrie des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende (EKW) stationär oder teilstationär behandelt wurden. Das geriatrische Zentrum gliedert sich in drei Bereiche mit insgesamt 116 Betten. Die geriatrische Akutklinik umfasst 52 Betten, die geriatrische Rehabilitationsklinik 44 Betten und die rehabilitative Tagesklinik 20 Betten. Das Patientenkollektiv ist gemischt und umfasst geriatrietypisch multimorbide Patientin und Patientin über 65 Jahre mit internistischen, traumatologischen, allgemeinchirurgischen, psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern.

Von den Patienten wurden neben klinischen und laborchemischen Befunden folgende Daten, die im Rahmen der diagnostischen Routine erhoben wurden, erfasst: Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahmedatum, Grund der Aufnahme ins Krankenhaus, AKT (wenn ja, dann Dauer und Art der Antikoagulation), Indikation für eine AKT, falls ja, dann AKT zur Primär-/Sekundärprophylaxe. Bei Verzicht auf eine AKT wurde untersucht, ob auf eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ausgewichen wurde und welche Gründe für den Verzicht auf eine AKT oder die Gabe eines TAH (hier ASS oder Clopidogrel) notiert wurden. Ebenfalls wurde erhoben, ob eine Dual-Therapie [VKA plus ASS oder anderen TAH] oder Triple-Therapie [VKA plus ASS plus anderen TAH] durchgeführt wurde. Unter der AKT aufgetretene Komplikationen und deren Schwere wurden notiert. Aus den vorhandenen Unterlagen der Patientenakte wurden der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sowie der HAS-BLED-Score ermittelt. Der dokumentierte Barthel-Index bei Aufnahme und Entlassung wurde den Patientenakten entnommen. Tabelle 6 zeigt den Bogen, der als Grundlage für die von uns erfassten Daten und Befunde diente.

Als Grundlage der vorliegenden retrospektiven Studie dienten alle in der Krankenakte hinterlegten Befunde und Aufzeichnungen. Eine Patientenrekrutierung erfolgte nicht.

Patienten, bei denen eine AKT vorübergehend pausiert wurde, wurden in der vorliegenden Studie als antikoaguliert gewertet. Bei Patienten, die im ausgewerteten



Zeitraum mehrfach aufgenommen wurden, wurde nur der erste Aufenthalt in die Auswertung einbezogen.

Bei der Schweregradeinteilung der Komplikationen wurden vier Gruppen unterschieden. Als schwere Komplikationen werden die Ereignisse gewertet, bei denen eine Blutung auftrat, die einen operativen Eingriff erforderlich machte,  $\geq 2$  Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden mussten, Makulablutungen oder eine intrakranielle Blutung vorlag (Schulman et al. 2005). Zu den mittelschweren Komplikationen zählten Blutungen die Hb-relevant waren, den GI-Trakt betrafen, ohne dass eine Operation notwendig wurde oder Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden mussten, und Nachblutungen. Die Gruppe der leichten Komplikationen umfasste entgleiste Gerinnungswerte, leichte periphere Blutungen nach Bagatelltraumata und Epistaxis, die spontan oder durch Tamponierung sistierte und nicht Hb-relevant war. Bei der vierten Gruppe handelte es sich um alle Komplikationen mit letalem Ausgang.

Patienten, die keine Indikation für eine therapeutische Antikoagulation hatten, wurden nicht berücksichtigt. Als erstes neues orales Antikoagulanz (NOAK) wurde zum 1.9.2011 Dabigatran in Deutschland für die Prophylaxe kardioembolischer Ereignisse bei VHF zugelassen. Im Rahmen dieser Studie wurden 3 Patienten mit Dabigatran behandelt.

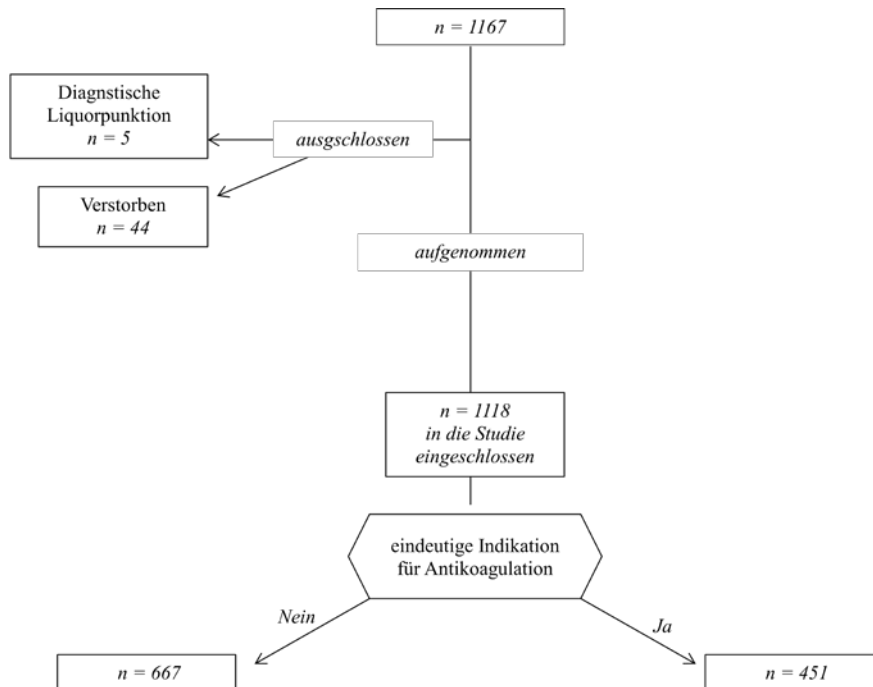
Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt.

**Tabelle 6:** Auflistung der von uns erfassten Patientenbezogenen Daten

Erfassungsbogen
Nummer
Initialen
Aufnahmedatum
Geschlecht
Geburtsdatum
Alter bei Aufnahme
Grund der Aufnahme ins Krankenhaus
AKT (Ja/Nein)
Medikament zur AKT (Ja/Nein)
Indikation für die AKT (Ja/Nein)
Sekundärprophylaxe (Ja/Nein)
Dauer der AKT
Zusätzliche Therapie mit einem/mehreren TAH (Ja/Nein)
Gründe für den Verzicht auf eine AKT
Komplikationen unter der AKT (Ja/Nein)
Art der Komplikation
Schwere der Komplikation
INR bei Komplikationen
INR bei Entlassung
Vorhandensein einer kognitiven Einschränkung (Ja/Nein)
Sturzgefährdung (Ja/Nein)
Gründe für eine Sturzgefährdung
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Score Hierbei zur Berechnung berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Herzinsuffizienz, Hypertonus, Diabetes mellitus, Gefäßkrankheit, Schlaganfall/TIA
HAS-BLED-Score Hierbei zur Berechnung berücksichtigt: Hypertonie, eingeschränkte Nierenfunktion, eingeschränkte Leberfunktion, Blutungsanamnese u./o. Blutungsveranlagung, schwankende INR-Werte, Medikamente/Alkoholabusus
Barthel-Index bei Aufnahme/Entlassung

## 4.2 Ausschlusskriterien

- Patienten, die ausschließlich akut zur diagnostischen Liquorpunktion aufgenommen wurden
- Patienten, die während ihres ersten Aufenthaltes verstarben und bei denen die Todesursache keine Folge bzw. Komplikation einer Therapie mit Antikoagulantien darstellte



**Abbildung 2:** Flussdiagramm zur Darstellung der in die Studie aufgenommenen Patienten. Von den 1167 Patienten wurden 49 aufgrund der Erfüllung von Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen. Bei 451 von den eingeschlossenen 1118 Patienten fand sich eine eindeutige Indikation für eine therapeutische Antikoagulation. 667 Patienten hatten keine solche eindeutige Indikation.

### 4.3 Umsetzung von Leitlinienempfehlungen

Zur Überprüfung der Umsetzung von Leitlinienempfehlungen wurden in Bezug auf die Behandlung der Patienten mit einem Vorhofflimmern/Vorhofflattern die *Guidelines for the management of atrial fibrillation* der *Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)* gewählt (Camm et al. 2010; Camm et al. 2012), da diese den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zugrunde liegen. Sie empfehlen eine auf bestimmte Risikofaktoren angepasste Therapie der Patienten. Das Akronym **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** beinhaltet dabei verschiedene mit jeweils ein oder zwei Punkten bewertete Risikofaktoren, welche in Tabelle 5 in Kapitel 2.2.2.4. aufgeschlüsselt werden.

**Tabelle 7:** Therapieempfehlungen entsprechend des erreichten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores der Patienten mit Vorhofflimmern

Risikofaktoren	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	Empfohlene antithrombotische Therapie
Ein Hauptrisikofaktor, oder $\geq 2$ klinisch relevante weitere Risikofaktoren	$\geq 2$	oAK
Ein klinisch relevanter weiterer Risikofaktor	1	Entweder oAK, oder ASS 75-325mg tägl. oAK ist ASS vorzuziehen
Kein Risikofaktor	0	Entweder ASS 75-325mg tägl., oder keine Therapie Keine antithrombotische Therapie ist ASS vorzuziehen

oAK= orale Antikoagulation

Nach: Camm et al. 2010, S.2384

Bei der Behandlung der Venenthrombose und Lungenembolie dienen die S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie als Referenz (DGA 2002). Hierbei steht in erster Linie die empfohlene Behandlungsdauer im Vordergrund, wobei bei der isolierten Unterschenkelvenenthrombose bzw. der Muskelvenenthrombose keine klare Empfehlung ausgesprochen wird.

**Tabelle 8:** Empfehlungen zur Dauer der Antikoagulation nach tiefen Venenthrombosen

<b>Indikation</b>	<b>Dauer</b>
Erstes Ereignis Bei transienten Risikofaktoren z.B. Operationen	3 Monate
Bei idiopathischer Genese- Unterschenkelvenen	3 Monate
Bei idiopathischer Genese- V.poplitea, Oberschenkel-/Beckenvenen. V.cava inferior Bei geringem Blutungsrisiko	>3 Monate zeitlich unbegrenzt
Bei aktiver Krebskrankheit NMH Dann NMH oder VKA	3-6 Monate zeitlich unbegrenzt
Rezidiv bei idiopathischer Genese	zeitlich unbegrenzt

NMH= Niedermolekulares Heparin; VKA= Vitamin-K-Antagonist

Nach: DGA 2002

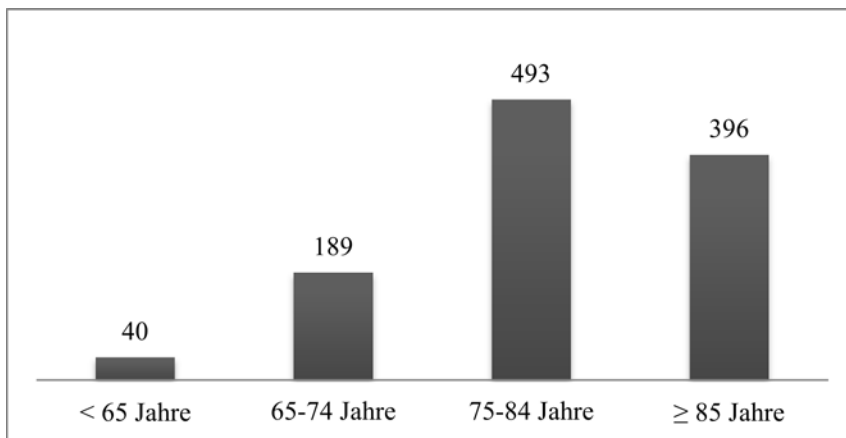
#### **4.4 Statistik**

Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels GraphPad Prism Software (GraphPad Software, La Jolla, USA). Die Ergebnisse sind beim Vorliegen einer Gaußschen Normalverteilung mittels Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder bei nicht normalverteilten Daten mittels Median und 25 % und 75 % Perzentile (Q25;Q75) dargestellt. Normalverteilte Daten wurden mit dem Student's t-Test, nicht normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Der Vergleich unterschiedlicher Häufigkeiten erfolgte mittels Fisher's Exact Test. Die Korrelation zwischen HAS-BLED und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score wurde mit Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten errechnet. P-Werte  $\leq 0.05$  galten als statistisch signifikant.

## 5. Ergebnisse

Von den 1167 Patienten, welche im Zeitraum zwischen dem 01.01.2011 und 31.12.2011 zur Behandlung in die geriatrische Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende aufgenommen wurden, konnten 1118 in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Zum Ausschluss der 49 Patienten kam es aufgrund der Erfüllung eines der zuvor benannten Ausschlusskriterien.

Unter den 1118 Patienten fanden sich 742 Frauen und 376 Männer. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug bei den Frauen  $81,7 \pm 7,3$  Jahre [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD)], bei den Männern  $78,7 \pm 8,6$  Jahre ( $p < 0,001$ , t-Test). Aufgenommen wurden Patienten zwischen 60 und 99 Jahren. 40 Patienten waren jünger als 65 Jahre, 189 Patienten waren im Alter von 65 bis 74 Jahren, 493 von 75 bis 84 Jahren und 396 waren 85 Jahre oder älter (Abbildung 3). Um das Patientenkollektiv besser zu charakterisieren wurde der bei Aufnahme sowie bei Entlassung dokumentierte Barthel-Index erfasst. Bei Aufnahme der Patienten lag der Median des erreichten Barthel-Indexes bei 50 [30;65] (Median [Q25;Q75]). Bei Entlassung stiegen die Werte, sodass der Median bei 70 [45;85] (Median [Q25;Q75]) lag ( $p < 0,001$ , U-Test).



**Abbildung 3:** Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv (n=1118). Unter den Patienten werden vier Altersgruppen unterschieden. Knapp 80 % der Patienten waren 75 Jahre oder älter.

Im Folgenden werden die von uns ermittelten Daten im Hinblick auf bestimmte Krankheitsbilder, welche eine AKT notwendig machen können ausgewertet, sodass eine Aussage darüber getroffen werden kann, ob es Patienten gab, bei denen eine Therapieentscheidung entgegen der im Jahr 2011 aktuellen Leitlinien getroffen wurde. Falls dies zutraf, stellte sich die Frage, ob es sich um Einzelfälle handelte, in welcher

Weise dieses Vorgehen begründet wurde und ob sich eine bestimmte Tendenz aus den Daten ablesen lässt.

## 5.1 Patienten mit Lungenembolien

Bei 39 Patienten (3,5 % von 1118), darunter 32 Frauen (82,1 % von 39) im Alter von durchschnittlich  $80,7 \pm 8,4$  Jahren und 7 Männern (17,9 % von 39) mit einem durchschnittlichen Alter von  $74,3 \pm 4,8$  Jahren, wurde eine Lungenembolie als Indikation für eine AKT beschrieben. Bei 18 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Lungenembolie ebenfalls eine TVT. In 26 Fällen handelte es sich bei der LE um ein akutes Ereignis, in 14 dieser Fälle mit einer Dauer der AKT von  $\geq 6$  Monaten. In vier Fällen wurde bei Entlassung keine Dauer der Antikoagulation benannt. Bei diesen Patienten lag die Lungenembolie weniger als sechs Monate zurück. Somit konnten auch diese Patienten als adäquat therapeutisch antikoaguliert gewertet werden. Die Durchführung einer dauerhaften AKT nach Lungenembolie begründete sich in sieben Fällen durch Rezidive, bei neun Patienten stellte ein zusätzlich vorhandenes VHF die Indikation, ein Patient zeigte eine Faktor-V-Leiden-Genmutation. In einem Fall konnte retrospektiv keine Begründung für eine dauerhafte AKT gefunden werden, die Medikation mit einer therapeutischer Dosis NMH wurde nach der Entlassung weitergeführt. Bei einem Patienten wurde bei bekannter Faktor-V-Leiden-Genmutation (heterozygot) und anamnestischer TVT und LE aufgrund des schlechten Allgemein-

**Tabelle 9:** Art der Antikoagulation bei Patienten mit der Diagnose einer Lungenembolie (n=39)

Art der AK	n= (%)
Phenprocoumon	20 (51)
NMH	14 (35)
Fondaparinux	2 (5)
Dabigatran	1 (3)
keine	1 (3)
pausiert	1 (3)

zustandes auf eine AKT verzichtet. Bei einem weiteren wurde die oAK pausiert, da es bei entgleister Gerinnung zu peripheren Einblutungen mit Hb-Abfall kam.

Von den 39 Patienten, bei denen eine Lungenembolie die Indikation für eine AKT stellte, wurden 37 Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung therapeutisch antikoaguliert. 20 Patienten erhielten eine angepasste Dosis Phenprocoumon, 14 Patienten erhielten NMH,

zwei Patienten Fondaparinux und ein Patient erhielt Dabigatranetexilat (Tabelle 9). Die Medikation mit Fondaparinux begründete sich in einem Fall durch eine erneute Lungenembolie trotz Gabe von NMH und im zweiten Fall durch eine stattgehabte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Dabigatranetexilat erhielt ein Patient aufgrund von Non-Compliance bei der zurückliegenden Therapie mit Phenprocoumon (keine Gerinnungskontrollen) und Ablehnung von NMH.

## **5.2 Patienten mit tiefen Venenthrombosen**

Bei 43 Patienten (3,9 % von 1118), darunter 33 Frauen (76,7 % von 43) und zehn Männer (23,3 % von 43) mit einem Durchschnittsalter von  $80,2 \pm 6,3$  bzw.  $74,6 \pm 7,9$  Jahren, wurde eine TVT ohne daraus resultierende Lungenembolie beschrieben. 33 Patienten zeigten eine TVT des Unterschenkels oder einer anderen Bein-/Beckenvene ohne weitere Indikation für eine AKT. 12 dieser 33 Patienten erhielten Phenprocoumon, wobei in einem Fall die Therapie aufgrund eines chronischen Subduralhämatoms pausiert wurde. Für die anderen wurde die Therapie für eine Dauer von entweder drei Monaten, sechs Monaten bzw. einem Jahr ab Diagnose empfohlen. 21 der 33 Patienten wurden mit NMH behandelt, wobei in einem dieser Fälle die Dosis aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos herabgesetzt wurde. Die empfohlene Behandlungsdauer variierte zwischen sechs Wochen, drei Monaten, sechs Monaten, einem Jahr und einer Dauertherapie. Bei zwei Patienten wurde keine Empfehlung der Behandlungsdauer notiert. Ein Dialysepatient erhielt keine zusätzliche Antikoagulation nach TVT des Unterschenkels.

Des Weiteren zeigten sechs der 43 Patienten rezidivierende tiefe Venenthrombosen, vier von ihnen erhielten eine Dauertherapie mit Phenprocoumon, wobei einer dieser Patienten zusätzlich ein VHF zeigte. In einem Fall wurde die AKT für ein Jahr empfohlen. Ein Patient erhielt bei anamnestisch rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen NMH in reduzierter Dosis.

Von den verbleibenden vier Patienten erhielt ein Patient bei Thrombose der V. jugularis bei liegendem zentralem Venenkatheter eine AKT für mindestens drei Monate. Ein Patient mit zusätzlichem paroxysmalen VHF wurde bei erhöhtem Blutungsrisiko für drei Monate mit NMH behandelt und es wurde auf eine Dauertherapie verzichtet. Bei



einem Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, welcher erstmalig eine Episode von VHF zeigte, wurde bei doppelter Thrombozytenaggregationshemmung (Clopidogrel, ASS) keine AKT empfohlen. Ein Patient mit zusätzlich vorhandenem biologischen

**Tabelle 10:** Art der Antikoagulation bei Patienten mit einer tiefen Venenthrombose (n=43)

Art der AK	n= (%)
Phenprocoumon	17 (39)
NMH	23 (54)
keine	3 (7)

Aortenklappenersatz und Drug-Eluting-Stent erhielt eine Triple-Therapie (NMH, ASS, Clopidogrel), unter welcher schwere Einblutungen in Oberschenkel und Mamma sowie gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen) auftraten. Daraufhin wurde auf die Gabe von Clopidogrel verzichtet.

Insgesamt erhielten 40 der 43 Patienten mit einer TVT Medikamente zur AKT (Tabelle 10).

Unter den von uns betrachteten geriatrischen Patienten zeigten sich mehr Frauen von einer tiefen Venenthrombose betroffen als Männer. Es darf dabei nicht außer Acht gelassen werden, dass unser Patientenkollektiv hauptsächlich weiblich war. Betrachtet man den Prozentualen Anteil am gesamten Patientenkollektiv zeigt sich, dass Frauen nicht signifikant häufiger von einer tiefen Venenthrombose betroffen waren als Männer (33 [4,4%] vs. 10 [2,7%] p = 0,18).

### 5.3 Patienten mit Herzklappenimplantaten

Im Jahr 2011 fanden sich unter den 1118 Patienten 38 (3,4 % von 1118) mit einem Herzklappenersatz. Dabei handelte es sich um 15 mechanische und 23 biologische Transplantate. Eine mechanische Klappe trugen fünf Frauen und zehn Männer mit

**Tabelle 11:** Art der Antikoagulation bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz (n=15)

Art der AK	n= (%)
Phenprocoumon	15 (100)

einem Alter von durchschnittlich  $78,2 \pm 7,6$  bzw.  $73,1 \pm 10,4$  Jahren. Neun dieser Patienten litten zusätzlich an einem VHF. Alle 15 Patienten erhielten Phenprocoumon zur dauerhaften AKT und wurden somit ausnahmslos nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2006 behandelt (Tabelle 11).

Unter den 23 Empfängern eines biologischen Klappenersatzes fanden sich 12 Frauen und elf Männer mit einem Durchschnittsalter von  $81,3 \pm 5,5$  bzw.  $78,9 \pm 6,1$  Jahren. Elf dieser Patienten zeigten keine weiteren Erkrankungen, die eine AKT notwendig machen

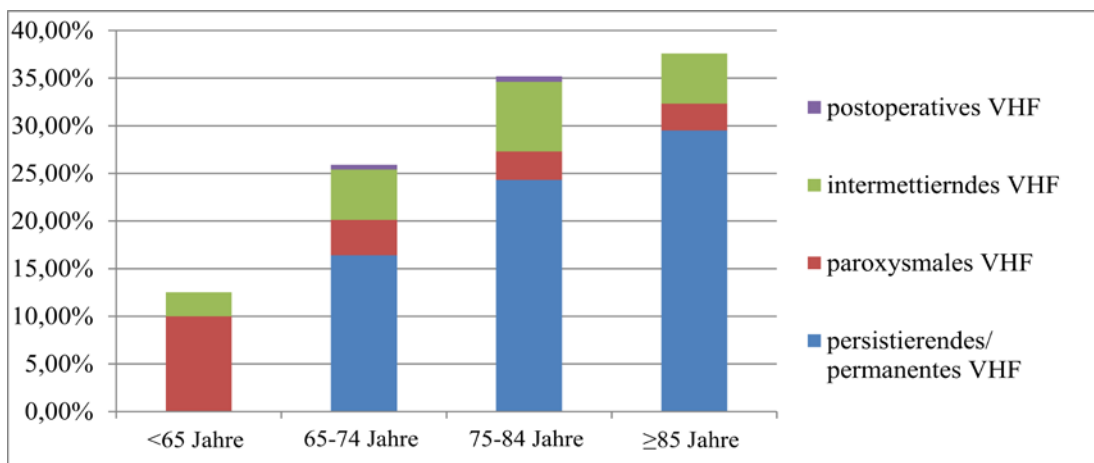
**Tabelle 12:** Art der Antikoagulation bei Patienten biologischem Herzklappenersatz (n=23)

Art der AK	n= (%)
Phenprocoumon	12 (52)
NMH	6 (26)
keine	5 (22)

könnten. Acht dieser elf erhielten für die Dauer von drei Monaten entweder NMH (n=3), oder Phenprocoumon (n=5). Drei der elf Patienten erhielten kein Medikament zur AKT, sondern ausschließlich ASS oder aufgrund von rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen ebenfalls keinen Thrombozytenaggregationshemmer. Von den verbleibenden 12 Patienten, alle mit einer zusätzlichen Erkrankung, welche eine AKT erforderlich machen könnte, zeigten elf ein VHF. Hier wurde in fünf Fällen eine dauerhafte AKT empfohlen, in vier weiteren Fällen sollte für mindestens drei Monate antikoaguliert werden und bei zwei Patienten wurde keine AKT verordnet. In diesen Fällen erhielten die Patienten eine doppelte Thrombozytenaggregations-hemmung. Bei zusätzlich rezidivierenden Venenthrombosen erhielt ein weiterer Patient eine AKT (Tabelle 12). Eine Prasugrel- oder Ticagrelor-Therapie erhielt kein Patient.

## 5.4 Patienten mit Vorhofflimmern

Bei 377 Patienten wurde ein Vorhofflimmern dokumentiert. Dies entsprach einer Prävalenz von 33,7 % in dem von uns untersuchten geriatrischen Patientenkollektiv (n=1118). Die Krankheitshäufigkeit stieg dabei, wie in Abbildung 4 zu sehen ist, mit Zunahme des Lebensalters an. Insbesondere nahm der Anteil an Patienten mit persistierendem/permanentem VHF im höheren Alter zu.



**Abbildung 4:** Altersverteilung und Prävalenz des VHF in den vier verschiedenen Altersgruppen. Die Prävalenz betrug 13 % in der Gruppe der jünger als 65-Jährigen. In der Gruppe der nächst älteren (65-74 Jahre) betrug die Prävalenz 26 %. In der dritten Gruppe (75-84 Jahre) erreichte sie 35 % und bei den Patienten über 85 Jahren stieg sie auf etwa 37 % an. Gleichzeitig nahm mit steigendem Alter das Vorliegen von persistierendem/permanentem VHF zu (blau).

Unter den 377 Patienten mit VHF fanden sich 224 Frauen (59,4 %) und 153 Männer (40,6 %) mit einem Durchschnittsalter von  $83,3 \pm 6,6$  bzw.  $80,7 \pm 7,0$  Jahren ( $p < 0,001$ , t-Test). Eine einheitliche Klassifikation des VHF wurde in der Patienten-dokumentation nicht eingehalten. In dieser Studie wurde das Vorhofflimmern in vier Gruppen eingeteilt. Dazu zählten: VHF (keine Unterscheidung zwischen persistierend und permanent), paroxysmales VHF, intermittierendes VHF und postoperatives/postinfektiöses VHF. Eine Dauer der Episoden des postinfektiösen bzw. postoperativen VHF war nicht nachvollziehbar. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Arrhythmie für länger als 48 Stunden bestand. Eine Einteilung in die genannten Gruppen ist in Tabelle 13 zu sehen. Bei der weiteren Auswertung wurden zum Zweck der Überschaubarkeit nur zwei Gruppen unterschieden. Die Diagnosen persistierendes/permanentes VHF bildeten die eine Gruppe. Die Diagnosen paroxysmales VHF, intermittierendes VHF und postoperatives/postinfektiöses VHF wurden zu einer zweiten Gruppe zusammengefasst.

Von den 377 Patienten stellte das VHF in 335 Fällen die einzige Indikation für eine AKT dar. Bei den übrigen 42 waren zusätzliche Diagnosen zu finden, die eine AKT notwendig machen könnten und aus Tabelle 14 zu entnehmen sind.

**Tabelle 13:** Einteilung der Patienten mit VHF in die vier zu unterscheidenden Gruppen (n=377)

Art des VHF	n=	%
Permanent/persistierend	267	71
Paroxysmal	37	10
Intermittierend	69	18
Postoperativ/-infektiös	4	1

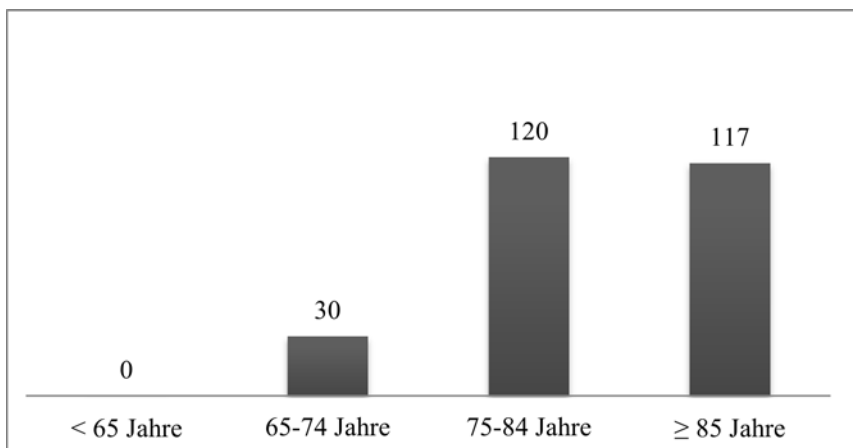
**Tabelle 14:** Zusätzliche Diagnosen bei Patienten mit einem VHF, die eine Antikoagulation erforderlich machen können (n=377).

Diagnose	Anzahl (n=)
VHF ø weitere Diagnose	335
+LE	14*
+TVT	3*
+ Herzklappenersatz mechanisch	9*
+ Herzklappenersatz biologisch	11*
+ Eingriff an Herzklappe	2
+ Gefäßeingriffe	2
+Aortendissektion	1

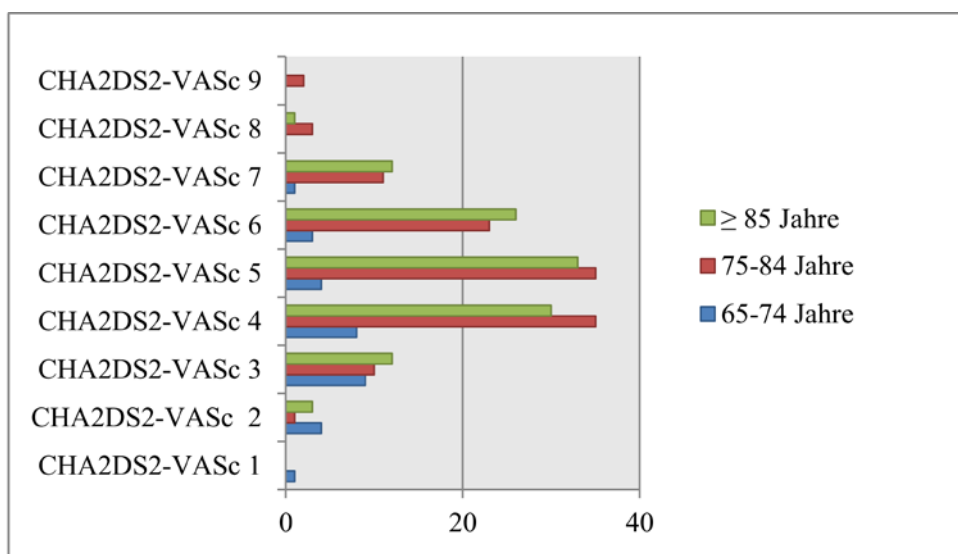
\* Diese Patienten sind in den in Kapitel 5.1-5.3 dargestellten Gruppen inbegriffen

### 5.4.1 Patienten mit persistierendem/permanentem Vorhofflimmern

267 der 377 Patienten zeigten ein persistierendes/permanentes VHF. Der Median des erreichten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score lag bei 5 [4;6] (Median [Q25;Q75]). Ein Patient erreichte einen Score von eins, acht Patienten von zwei, die restlichen lagen bei  $\geq 3$  Punkten. Die Altersaufteilung und die Verteilung des erreichten Punktwertes nach Altersgruppen sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Die durch Anwendung des HAS-BLED-Scores ermittelten Werte bewegten sich zwischen minimal einem und maximal fünf Punkten. Der Median lag bei 2 [2;3] (Median [Q25;Q75]).



**Abbildung 5:** Altersverteilung bei persistierendem/ permanentem VHF (n=267). Nur 11 % (n=30) der Patienten waren zwischen 65 und 74 Jahre alt. 89 % (n=237) der Patienten waren 75 Jahre oder älter.



**Abbildung 6:** Aufteilung des von den Patienten mit persistierendem/permanentem VHF erreichten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nach Altersgruppen.

**Tabelle 15:** Art der Antikoagulation bei Patienten mit persistentem/permanentem VHF und CHA2DS2-VASc Score  $\geq 2$  (n=266)

Art der AK	n= (%)
Phenprocoumon	116 (43,6)
NMH	36 (13,5)
Fondaparinux	1 (0,4)
Dabigatran	3 (1,1)
keine	109 (41,0)
Warfarin	1 (0,4)

Bei nur einem vorhandenen klinisch relevantem Risikofaktor (hier: Alter 65-74 Jahre) lehnte der entsprechende Patient eine AKT ab und erhielt stattdessen ASS 300 mg. Für die Patienten mit einem Score  $\geq 2$  wäre nach den zugrunde liegenden Leitlinien der *European Society of Cardiology (ESC)* aus dem Jahr 2010, nach Ausschluss von Kontraindikationen, eine AKT zu empfehlen gewesen. Von diesen noch zu betrachtenden 266 Patienten erhielten 157 (59,0 % von 266) ( $81,3 \pm 9,9$  Jahre) eine AKT durch den Einsatz von Phenprocoumon, NMH, Dabigatran, Warfarin oder Fondaparinux (Tabelle

15). 18 dieser 266 Patienten erhielten eine Dual-Therapie (NMH/VKA + TAH), drei Patienten eine Triple-Therapie (NMH/VKA + doppelte TAH).

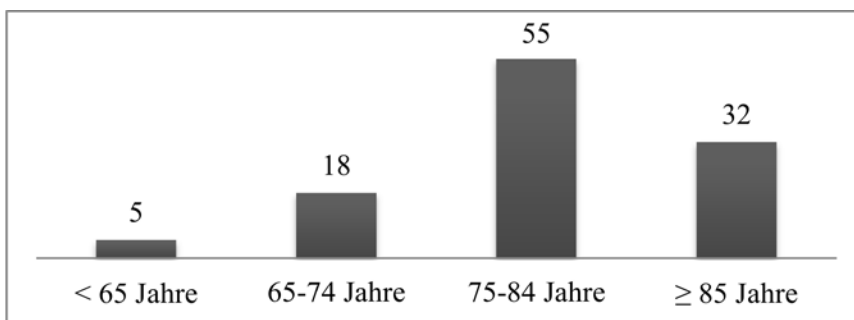
Drei von diesen Patienten erhielten keine Dauertherapie, sondern wurden bei Vorliegen einer TVT, LE oder eines biologischen Herzklappenersatzes zum Zweck der Therapie dieser Krankheiten bzw. zur Vermeidung schwerwiegender Folgen vorübergehend mit einem NMH antikoaguliert. Eine Dauertherapie wurde bei diesen Patienten aufgrund einer erhöhten Sturzgefahr nicht durchgeführt (Vgl. Abb. 10, Kapitel 5.6).

109 (41,0 %) der 266 Patienten erhielten keine AKT. 97 von diesen 109 wurden (mittleres Alter  $85,7 \pm 7,0$  Jahre) stattdessen mit einem oder mehreren Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. In unserem Patientenkollektiv erhielten Patienten als TAH ASS oder Clopidogrel. Eine Prasugrel- oder Ticagrelor-Therapie erhielt kein Patient. Ein Verzicht auf die AKT wurde in erster Linie durch eine erhöhte Sturzgefahr begründet. Die Patienten mit VHF die keine AKT erhielten waren im Durchschnitt älter als die, die mit Antikoagulantien behandelt wurden ( $81,3 \pm 9,9$  Jahre vs.  $85,6 \pm 5,7$ ,  $p < 0,001$ , t-Test).

Bei vier Patienten kam es während des stationären Aufenthaltes zu Komplikationen, die auf die bestehende Antikoagulation zurückzuführen waren. Daraufhin wurde die Therapie auf TAH umgestellt. 12 (4,5 %) der 266 Patienten erhielten weder eine AKT, noch einen TAH. Gründe hierfür waren: Sturzneigung, ein palliatives Behandlungskonzept, medikamentöse Behandlung vom Patienten selbst nicht erwünscht, ein chronisches subdurales Hämatom oder eine Blutung. In zwei Fällen wurde kein Grund für die fehlende Therapie benannt.

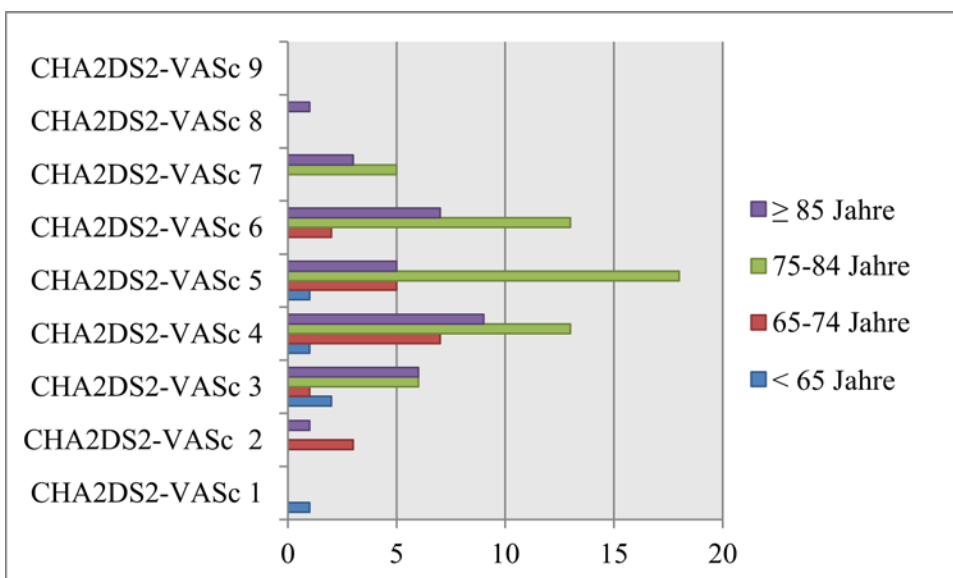
## 5.4.2 Patienten mit nicht persistierendem/permanentem Vorhofflimmern

Bei weiteren 110 Patienten fand sich die Diagnose eines VHF, welches jedoch nicht als persistierend/permanent klassifiziert wurde. Dazu zählten: paroxysmales VHF, intermittierendes VHF und postoperatives/postinfektiöses VHF. Unter den Patienten fanden sich 63 Frauen (57,3 %) mit einem Alter von  $80,7 \pm 7,9$  Jahren und 47 Männer (42,7 %) von  $79,6 \pm 6,9$  Jahren (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Altersverteilung der Patienten mit nicht persistierendem/permanentem VHF (n=110). 50 % der Patienten lagen im Altersbereich von 75 bis 84 Jahren. Fünf Patienten waren jünger als 65 Jahre.

Der im Median erreichte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score lag bei 5 [4;6] (Median [Q25;Q75]), wobei ein Patient einen Score von einem Punkt hatte, vier weitere Patienten lagen bei zwei Punkten, die übrigen 105 Patienten erhielten drei bis acht Punkte (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Aufteilung des von den Patienten mit intermittierendem/paroxysmalem/postinfektiösem/postoperativem VHF erreichten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nach Altersgruppen

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von Patienten mit nicht-persistierendem/permanentem VHF unterschied sich nicht signifikant von dem Score der Patienten mit persistierendem/permanentem VHF (p = 0,4, U-Test).

Die durch Anwendung des HAS-BLED-Scores ermittelten Werte lagen zwischen minimal einem und maximal vier Punkten. Der Median betrug 2 [2;3] (Median [Q25;Q75]).

Für 109 Patienten wäre, nach den zugrunde liegenden Leitlinien der *European Society of Cardiology (ESC)*, eine AKT indiziert (Tabelle 16). 47 (43,1 %) der 109 Patienten erhielten eine AKT. Es unterschied sich jedoch die angestrebte Behandlungsdauer. 40

**Tabelle 16:** Art der Antikoagulation bei Patienten mit intermittierendem/ paroxysmalem/ postinfektiösem/ postoperativem VHF und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score  $\geq 2$  (n=109)

Art der AK	n= (%)
Phenprocoumon	32 (29)
NMH	15 (14)
keine	62 (57)

von diesen 47 bekamen eine Dauertherapie mit Phenprocoumon (in einem Fall wegen mittelschwerer peripherer Blutungen pausiert) oder NMH. Zwei Patienten wurden aufgrund einer Lungenembolie für sechs Monate und ein Patient wegen eines biologischen Herzklappenersatzes für drei Monate antikoaguliert. In einem Fall trat das aufgezeichnete VHF zum ersten Mal auf, eine Antikoagulation mit NMH wurde für vorerst drei Monate empfohlen. In einem weiteren Fall sollten nach drei Monaten erneut drei Langzeit-EKGs durchgeführt werden, um die Indikation zu prüfen. In

zwei Fällen wurde keine Dauer der AKT angegeben. 14 der 47 Patienten erhielten eine Dual-Therapie, ein Patient eine Triple-Therapie.

48 (44 %) der 109 Patienten erhielten eine Therapie zur Thrombozytenaggregationshemmung. 14 (12,8 %) der 109 Patienten erhielten weder eine Antikoagulation noch einen TAH. Unter den Begründungen hierfür fanden sich in drei Fällen stattgehabte Blutungen, bei zwei Patienten bestand der Verdacht auf eine infektionsgetriggerte bzw. postoperative Episode von VHF, wobei kein Hinweis auf die Dauer von  $\leq 48$  Stunden gegeben wurde. Bei einem weiteren Patienten war die Diagnose fraglich, ein anderer wurde kardiovertiert und eine oAK nach Rücksprache mit der kardiologischen Abteilung, aus welcher er verlegt wurde, nicht für notwendig befunden. Ein Patient zeigte in drei Langzeit-EKGs einen Sinusrhythmus, stürzte vermehrt und aus diesen Gründen wurde keine AKT eingeleitet. In einem Fall begründete eine Anämie, in einem weiteren eine Makrohämaturie bei suprapubischem Katheter und bei einem Patienten das palliative Vorgehen den Verzicht auf die blutgerinnungshemmende Therapie.



## 5.5 Weitere Krankheitsbilder

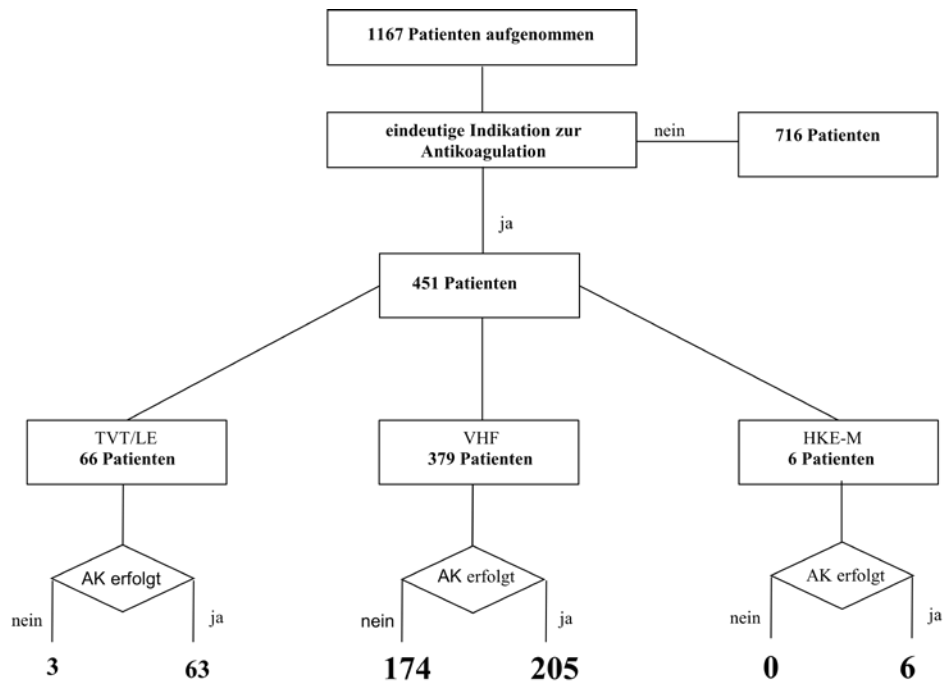
Unter den 1118 Patienten unseres untersuchten Kollektivs fanden sich vier Patienten, welche ein Vorhofflattern zeigten. Die Behandlung dieses Krankheitsbild kann nach der Leitlinien der *European Society of Cardiology* auf die gleiche Weise wie ein VHF durchgeführt werden (Camm et al. 2010). Mit einem ermittelten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  erfüllten alle vier Patienten die Indikation für eine AKT. Einer dieser vier Patienten erhielt eine Dauertherapie mit VKA, welche jedoch aufgrund von fraglicher Compliance und vorhandener Multimorbidität pausiert und durch ASS 100 mg ersetzt wurde. Die drei weiteren Patienten erhielten ebenfalls ASS 100 mg. In zwei Fällen wurde dies durch eine erhöhte Sturzgefahr begründet, im vierten Fall lehnte der Patient eine Antikoagulation nach Konversion in den Sinusrhythmus (SR) ab.

Vier weitere Patienten, welche eine AKT erhielten, ließen sich keiner der zuvor beschriebenen Gruppen zuordnen. Zwei Patienten wurden dauerhaft mit Phenprocoumon behandelt, in einem Fall als Sekundärprophylaxe nach Ponsinfarkt bei persistierendem Foramen ovale, im zweiten Fall bei beidseitiger pAVK vom Oberschenkeltyp und femoropoplitealem Bypass. Ein Patient wurde bei beidseitigem Carotis-Stent zusätzlich zur Behandlung mit ASS dauerhaft mit NMH antikoaguliert. Im vierten Fall bekam ein Patient nach femoropoplitealer Bypass-Thrombektomie eine sechswöchige Therapie mit Phenprocoumon.

## 5.6 Übersicht aller Patienten mit einer Indikation für eine therapeutische Antikoagulation

Um eine Übersicht über die zuvor vorgestellten Ergebnisse zu bekommen, sollen diese noch einmal zusammengefasst werden.

Unter den 1118 Patienten fanden sich 451 (40,3 %) mit einer oder mehreren Diagnosen (VHF/Vorhofflattern mit CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ ; LE, TVT, mechanischer Herzklappenersatz), die eine eindeutige Indikation für eine AKT darstellen (Abbildung 9).



**Abbildung 9**

Darstellung des hospitalisierten Patientenkollektivs mit einer eindeutigen Indikation für eine AKT (n=451). Von den 379 Patienten litten 375 an einem Vorhofflimmern und 4 Patienten an einem Vorhofflattern. Anzahl der PatientInnen mit LE/ TVT/ HKE-M ohne zusätzliches VHF

AK= Antikoagulation; HKE-M= mechanischer Herzklappenersatz; LE= Lungenembolie; TVT= Tiefe Venenthrombose; VHF= Vorhofflimmern

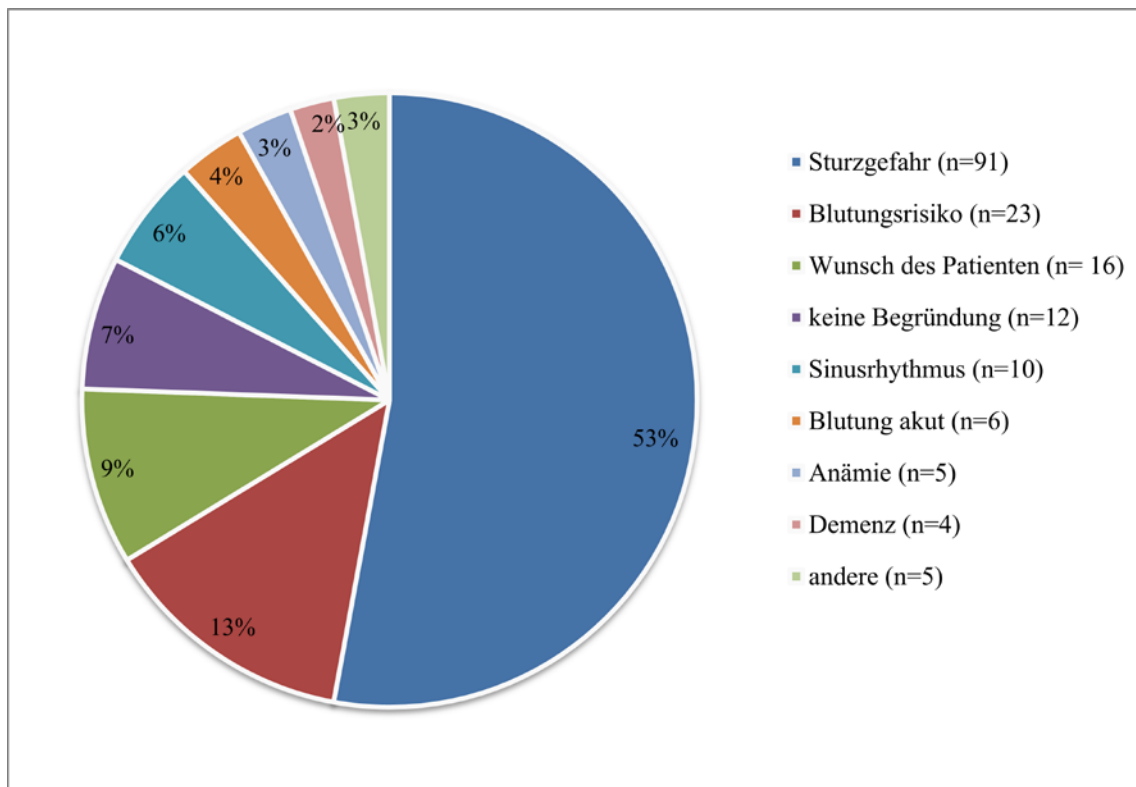
274 dieser Patienten (60,8 %) erhielten eine AKT. Von den 379 Patienten mit einem VHF bzw. Vorhofflattern und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  wurden 205 (54,1 %) therapeutisch antikoaguliert. 148 Patienten (39,0 %) erhielten eine TAH, 26 Patienten (6,9 %) erhielten keine blutverdünnenden Medikamente. In sechs von diesen Fällen war eine Blutung für den Verzicht ursächlich. Es blieben also 20 Patienten (5,3 %), bei denen eine eindeutige Indikation zur AKT bei VHF vorlag, welche jedoch nicht therapiert wurden. In nur zwei Fällen wurde hierfür keine Begründung gegeben. Bei vorliegender Indikation für eine AKT wurde in vielen Fällen auf ein NMH

**Tabelle 17:** Gründe für die Gabe von NMH anstelle von einer oAK

	n=
Präoperative Überbrückung	18
Sturzgefahr	17
Erhöhtes Blutungsrisiko	12
Komplikationen unter VKA	7
Wunsch des Patienten	5
Überbrückung bis zur Abklärung der Indikation	3
Postoperative Pause der oAK	3
Dysphagie	1
Aktives Krebsleiden	1
Neu aufgetretenes VHF	1
Unverträglichkeit von VKA	1

20 Patienten (5,3 %) bei denen eine eindeutige Indikation zur AKT bei VHF vorlag, welche jedoch nicht therapiert wurden. In nur zwei Fällen wurde hierfür keine Begründung gegeben. Bei vorliegender Indikation für eine AKT wurde in vielen Fällen auf ein NMH

ausgewichen. Hierfür gibt es, wie in Tabelle 17 zu sehen, viele Gründe. Der Verzicht auf eine AKT erklärte sich in erster Linie durch eine Sturzgefahr. 9% der 179 Patienten lehnten eine AKT ab insbesondere aus Furcht vor lebensbedrohlichen Blutungen, und bei 2% wurde eine Demenz als Grund für den Verzicht auf AKT genannt. Weitere Gründe sind aus Abbildung 10 zu entnehmen.



**Abbildung 10:** Als häufigster Grund für die Nicht-Umsetzung der Leitlinie der *European Society of Cardiology* fand sich mit 53 % eine erhöhte Sturzgefahr gefolgt von einem erhöhtem Blutungsrisiko in 13 % der Fälle

Wenn man die zwei Subgruppen der Patienten mit VHF vergleicht, wurden Patienten mit einem persistierendem/permanenten VHF häufiger antikoaguliert als Patienten mit einem paroxysmalen/intermittierenden VHF (157 von 267 versus 47 von 110; Fisher's Exact Test,  $p < 0,001$ ), obwohl diese beiden Subpopulationen anhand des  $CHA_2DS_2-VASc$ -Scores ein nicht signifikant unterschiedliches Schlaganfallrisiko hatten. Einen  $CHA_2DS_2-VASc$ -Score  $\geq 3$  und somit ein hohes Risiko eine Hirnischämie zu erleiden ergab sich bei 258 (96,6%) der Patienten mit einem permanentem/persistierendem VHF und bei 105 (95,5%) der Patienten mit einer anderen Art von VHF (258 von 267 versus 105 von 110 Fisher's Exact Test  $p = 0,56$ ). Ebenfalls wurde die Verordnung irgendeiner Therapie zur Verringerung des Embolierisikos bei den Patienten mit persistierendem/permanentem VHF häufiger vorgenommen als bei den Patienten mit einer anderen Art

von VHF (95,5% versus 87,2%, Fisher's Exact Test, p=0,006).

Unter den 375 Patienten mit einem VHF und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  fanden sich 94, die bereits einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Eine AKT zur Sekundärprophylaxe erhielten nur 52 dieser Patienten. 44,7 % (n=42) der Patienten mit einem früheren Hirninfarkt wurden nicht antikoaguliert (Tabelle 18). Es zeigt sich, dass in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv eine bereits stattgehabte Hirnischämie/TIA, die als absolute Indikation zur AKT zur Vermeidung weiterer Schlaganfälle gilt, nicht zu einer häufigeren therapeutischen Antikoagulation führt als bei Patienten, die noch kein solches Ereignis durchgemacht hatten (52 von 94 versus 153 von 281, Fisher's Exact Test, p=0,90).

**Tabelle 18:** Art der medikamentösen Therapie bei Patienten mit VHF und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  zur Primär-/Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls

	<b>Sekundärprophylaxe (n=94)</b>	<b>Primärprophylaxe (n=281)</b>
<b>AK</b>	52 (55,3%)	153 (54,5%)
<b>TAH</b>	39 (41,5%)	107 (38,0%)
<b>keine Therapie</b>	3 (3,2%)	21 (7,5%)

Wir ermittelten für die vorliegende Studie das Blutungsrisiko bei Patienten mit VHF retrospektiv mithilfe des HAS-BLED-Scores. Ein erreichter Punktwert  $\geq 3$  steht dabei für ein hohes Blutungsrisiko, welches bei der Entscheidung für eine AKT eine besondere Vorsicht in der Verlaufskontrolle der Patienten beinhaltet. Der Median des HAS-BLED-Scores lag bei den in unserem Patientenkollektiv vorhandenen VHF-Patienten (n=379) bei 2 [2;3] (Median [Q25; Q75]). Nur in einem Fall lag die im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ermittelte Punktzahl unter der im HAS-BLED-Score erreichten (3 versus 4) und der entsprechende Patient erhielt trotz dessen eine AKT. 143 (37,7 %) der 379 geriatrischen Patienten mit VHF oder Vorhofflattern hatten ein hohes Blutungsrisiko. In der Gruppe der nicht antikoagulierten Patienten (n=174) betrug der HAS-BLED Score  $\geq 3$  bei 70 Patienten (40,2%). In der Gruppe der antikoagulierten

Patienten (n=205) lag bei 73 Patienten (35,6%) eine erhöhte Blutungsgefahr anhand des errechneten HAS-BLED Scores ( $\text{HAS-BLED} \geq 3$ ) vor. Ein erhöhtes Blutungsrisiko führt zu keinem signifikanten Unterschied in der Zahl der vollantikoagulierten Patienten mit VHF (70 von 174 versus 73 von 205, Fisher's Exact Test  $p=0,39$ ). Der HAS-BLED und der  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  Score korrelierten miteinander (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient  $r_s=0,17$ ,  $p=0,002$ ).

Insgesamt 287 Patienten (25,7 % von 1118) erhielten bei Entlassung eine AKT. Dieser Wert ergibt sich durch alle Patienten, die eine therapeutische Antikoagulation erhielten, wobei auch Patienten antikoaguliert wurden, deren Diagnose keine eindeutige Indikation für eine AKT darstellte. Dazu zählen die unter Abschnitt 5.5 erwähnten Patienten sowie diejenigen mit einem biologischen Herzklappenersatz (siehe 5.3).

## **5.7 Komplikationen unter einer therapeutischen Antikoagulation**

Von den Patienten, die während ihres Aufenthaltes therapeutisch antikoaguliert wurden, erlitten 30 Komplikationen, die auf die bestehende Medikation zurückgeführt werden konnten. Bei 28 Patienten kam es unter einer Behandlung mit Phenprocoumon zu Komplikationen. Zwei Patienten erlitten unter therapeutischen Dosen eines NMH Blutungen.

Zu den dokumentierten Komplikationen unter Phenprocoumon zählten in neun Fällen eine entgleiste Gerinnung, wobei die in fünf Fällen ermittelten INR-Werte bei 4,0; 5,0; 5,8; 8,14 und 8,91 lagen. Vier weitere Patienten erlitten eine gastrointestinale Blutung, zwei Patienten eine subdurale Blutung und 13 Mal kam es zu anderen Blutungskomplikationen wie beispielsweise einer Epistaxis oder massiven Hämatombildungen (Tabelle 19). Bei sieben von den insgesamt 19 Blutungskomplikationen unter Phenprocoumon handelte es sich um schwere Blutungen. Unter NMH trat als Komplikation eine GI-Blutung mit folgendem Absetzen der Antikoagulation und im zweiten Fall ein transfusionspflichtiger Hb-Abfall ohne Zuordnung einer Blutungsquelle auf.

In fünf Fällen führten die Komplikationen zum Pausieren der AKT, in weiteren vier Fällen zur Umstellung auf Thrombozytenaggregationshemmer. Dreimal wurde die

Therapie mit VKA auf ein niedermolekulares Heparin umgestellt. In einem weiteren Fall wurde aufgrund einer Makulablutung im Verlauf eine reduzierte Dosis NMH verabreicht.

Bei den VHF-Patienten mit einer AKT (n=205) kam es in 12 Fällen zu Blutungskomplikationen. Schwere Blutungen traten bei vier Patienten mit einem HAS-BLED-Score  $\geq 3$  auf, zwei weitere schwere Blutungen bei einem HAS-BLED-Score von zwei. Bei den verbleibenden sechs leichten Blutungen zeigten zwei Patienten einen HAS-BLED-Wert von zwei, vier weitere Patienten erreichten einen Wert von drei Punkten.

**Tabelle 19:** Komplikationen unter der AKT (n=30)

	entgleiste Gerinnung	GI-Blutung / davon schwere Blutungen (n=)	ICB	sonstige / davon schwere Blutungen (n=)
<b>Monotherapie</b>	6	2 / (1)	2	11 / (0)
<b>Dual-Therapie</b>	3	2 / (2)	—	3 / (3)
<b>Triple-Therapie</b>	—	1	—	—

Monotherapie = Phenprocoumon oder NMH

Dual- Therapie = Phenprocoumon + 1 Thrombozytenaggregationshemmer

Triple- Therapie = Phenprocoumon + 2 Thrombozytenaggregationshemmer

GI- Blutung = Gastro-intestinale Blutung

ICB = Intrakranielle Blutung

sonstige = Epistaxis, Hämatombildung

## 6. Diskussion

Die Patientendaten, die wir im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der Abteilung Geriatrie des Evangelischen Krankenhaus Weende (EKW) im Jahr 2011 erhoben, wurden im Hinblick auf die Indikationen und Häufigkeit einer Antikoagulationstherapie durchgesehen, um die häufigsten Indikationen für diese Therapie zu definieren und zu überprüfen bei welchen Patienten eine Therapie mit Antikoagulantien indiziert gewesen wäre aber nicht erfolgte. Des Weiteren diente unsere Untersuchung der Identifikation von Komplikationen, die unter einer Antikoagulationstherapie bei älteren Patienten auftraten. Somit trägt diese Studie dazu bei, das Spektrum der klinischen Indikationen und die Häufigkeit der unter der AKT auftretenden Komplikationen in einem geriatrischen Patientenkollektiv näher zu beleuchten. Die dadurch gewonnenen Ergebnisse sind aufgrund der Häufigkeit von Indikationen zur Antikoagulation in der Geriatrie von großer medizinischer Bedeutung.

Ein großer Teil der Patienten des von uns untersuchten geriatrischen Patientenkollektivs zeigte ein Vorhofflimmern. Die Überprüfung der Leitlinien-Umsetzung in Bezug auf dieses Krankheitsbild macht einen Schwerpunkt in der folgenden Diskussion aus. Wir ermittelten den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, um die klinische Entscheidungsfindung nachvollziehbarer zu machen. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ist in der Lage, sowohl Menschen mit mittlerem bis hohem Risiko für Thromboembolien als auch risikoarme Individuen mit VHF zu identifizieren (Olesen et al. 2011).

Bei den anderen in dieser Studie betrachteten Krankheitsbildern, die eine AKT erforderlich machten, schien es wenig Zögern bei der Durchführung einer antikoagulatorischen Therapie mittels Vitamin-K-Antagonisten oder alternativ NMH zu geben. Dies mag daran liegen, dass die Behandlung einer TVT oder Lungenembolie in vielen Fällen nur für einen begrenzten Zeitraum notwendig ist. Zudem führt eine rasche Behandlung der venösen Thromboembolien zur Beseitigung von Symptomen, der Vermeidung von Langzeitfolgen und zur Senkung der Todesfallrate (Wells et al. 2014). Mögliche Ängste vor Nebenwirkungen und vor der Gefahr einer Blutung sind bei Ärzten und Patienten geringer als bei Einleitung einer lebenslangen Therapie. Entgegen diesen Befürchtungen ist das Risiko eine tödliche Blutung zu erleiden gerade in den ersten 30 Behandlungstagen nach einer VTE am höchsten (Nieto et al. 2010).

Bei den von uns betrachteten geriatrischen Patienten zeigten, dass Frauen nicht signifikant häufiger von einer venösen Thromboembolie betroffen waren als Männer

(33 [4,5%] vs. 10 [2,65%]  $p=0,18$ ). Dies wird in vielen epidemiologischen Studien, welche meist keinen Unterschied der Inzidenz zwischen den Geschlechtern oder allenfalls ein geringfügig häufigeres Auftreten bei Männern feststellen konnten, bestätigt (White 2003). Die von uns erhobenen Daten sind mit diesen Studien jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da wir in unserer Studie ein hospitalisiertes Patientenkollektiv betrachteten, welches zu knapp 80 % weiblich war. Zudem konnte es sich bei den Thromboembolien um ein akutes Ereignis handeln, welches erst während des Krankenhausaufenthaltes aufgetreten ist. In anderen Fällen war eine dauerhafte Antikoagulation aufgrund von rezidivierenden VTE indiziert. Viele Studien zur Prävalenz von VTE sind populationsbasiert oder beziehen sich auf spezifische hospitalisierte Risikogruppen wie beispielsweise Patienten nach einem chirurgischen Eingriff oder mit einem aktivem Krebsleiden (Todd et al. 1995; Hoefnagel et al. 2014; Li et al. 2011). Die Empfehlung der *European Society of Cardiology* für den sofortigen Behandlungsbeginn nach Diagnose einer LE mit einem NMH basieren auf einer Studie aus dem Jahr 1960 (Torbicki et al. 2008; Barritt und Jordan 1960). Es scheint, als gäbe es wenig Diskussion um die Notwendigkeit und Durchführung der AKT bei nachgewiesener VTE. Diese Annahme sieht sich in der konsequenten Durchführung der therapeutischen Antikoagulation bei TVT/LE in der von uns durchgeführten Studie bestätigt.

Bei Patienten mit einem künstlichen Herzklappenersatz ist eine AKT zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen unumstritten notwendig (Cannegieter et al. 1994). Die Höhe des einzuhaltenden INR unterscheidet sich hierbei je nach Vorliegen von Begleiterkrankungen und der Art der verwendeten Herzklappe (Daniel et al. 2006). Problematisch ist in jedem Fall das Auftreten einer durch die notwendige AKT verursachten Blutung und die Dauer der daraus resultierenden Behandlungspause (Panduranga et al. 2012).

Diskussionen beginnen spätestens bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer AKT bei Patienten mit einem biologischen Herzklappenersatz. In den -zu der Zeit in der unsere Studie durchgeführt wurde- geltenden Leitlinien der *European Society of Cardiology (ESC)* und der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)* wird eine Antikoagulation für drei Monate nach Implantation einer biologischen Mitralk- oder Trikuspidalklappe oder Eingriffen an der Mitralklappe empfohlen (Vahanian et al. 2012). Bei einem biologischen Aortenklappenersatz und dem Fehlen von weiteren



thromboembolischen Risikofaktoren kann auch die Gabe von niedrig dosierter ASS in Betracht gezogen werden (Brueck et al. 2007). In einem solchen Fall wäre ebenfalls eine AKT für drei Monate möglich. Welchen positiven Effekt diese Behandlung für die Patienten hat, wird jedoch häufig kritisch hinterfragt (Brueck et al. 2007). In der vorliegenden retrospektiven Studie zeigte sich ein nicht einheitliches Vorgehen bei der Wahl der postoperativen Therapie. Bei Unklarheiten bezüglich des Behandlungsregimes wurde die Anordnung des behandelnden Kardiologen bzw. Kardiochirurgen befolgt. Welche Behandlung für die Patienten am geeignetsten ist, wird durch die Leitlinien zu der Zeit in der unsere Studie durchgeführt wurde nicht klar beantwortet. Alle 23 Patienten zeigten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, was bei einem durchschnittlichen Alter von 80,1 Jahren kaum anders zu erwarten war. Zusätzlich fanden sich bei der Mehrzahl der Patienten Indikationen für eine Therapie mit ASS (pAVK, Myokardinfarkt etc.). Da die Studienlage zu diesem Themenkomplex -zu der Zeit in der unsere Studie durchgeführt wurde- nicht eindeutig ist, sollten die oben genannten Leitlinien beachtet werden und unter Zusammenschau aller individuellen Risikofaktoren entschieden werden. Es ist daher unerlässlich die Begleiterkrankungen und das Blutungsrisiko jedes Patienten im Einzelnen zu betrachten. Umso mehr, wenn bei dem entsprechenden Patienten ein Vorhofflimmern vorliegt, da dieses eine dauerhafte AKT notwendig machen würde. Doch genau bei dieser, in seiner Prävalenz im Alter ansteigenden Erkrankung, kommt es immer wieder zum Verzicht auf die erwiesenermaßen gewinnbringende AKT.

Bei den 377 (33,7 %) Patienten mit der Diagnose eines Vorhofflimmerns zeigte sich ein weitaus uneinheitlicheres therapeutisches Vorgehen. Der auch durch uns festgestellte Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter ist aus anderen Studien bekannt (Heeringa et al. 2006; Berti et al. 2015). In der vorliegenden Studie hatten die betrachteten Patienten ein durchschnittliches Alter von  $80,7 \pm 7,9$  Jahren. Die von uns ermittelte Prävalenz von Vorhofflimmern steigt von 13 % in der Gruppe der unter 65-Jährigen auf 37 % bei den Patienten über 85 Jahren an. Die unter 65-Jährigen machten unter den von uns untersuchten geriatrischen Patienten mit einem VHF nur 1,3 % der Studienpopulation aus (5 von 377). In der Rotterdam Study, einer Populationsstudie, lag der Altersdurchschnitt der untersuchten Kohorte bei nur  $63,3 \pm 9,1$  Jahren und die Prävalenz des VHF in der Gruppe der unter 65-Jährigen bei 2,4 %. Bei Heeringa et al. fand sich die höchste Prävalenz mit 17,8 % in der Gruppe der Ältesten ( $\geq 85$  Jahre)

(Heeringa et al. 2006). Die Differenz zwischen den von uns ermittelten und den von Heeringa et al. errechneten Prävalenzen lässt sich auf die unterschiedlichen Patientenkollektive zurückführen. Wir ermittelten die Prävalenzen aus einem multimorbiden stationären geriatrischen Patientenkollektiv, wohingegen bei einer populationsbasierten Studie wie der von Heeringa et al. davon ausgegangen werden kann, dass die Teilnehmer weniger (schwerwiegende) Begleiterkrankungen zeigten die für ein VHF ursächlich oder aufrechterhaltend sein können. Berti et al. untersuchten die Prävalenz von VHF in einem Krankenhaus der Maximalversorgung. Die ermittelte Prävalenz nach Altersgruppen ist mit den von uns ermittelten Werten vergleichbar und erreichte 13 % in der Altersgruppe von 70–74 Jahren, 37,3 % bei den 80–84-Jährigen und >50 % bei den über Neunzigjährigen (Berti et al. 2015).

Nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* aus dem Jahr 2010 sollen alle Patienten mit einem nicht-valvulären Vorhofflimmern therapeutisch antikoaguliert werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen und ein erhöhtes Risiko besteht, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden (Camm et al. 2010). Bei Betrachtung der Risikofaktoren mithilfe des  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score fiel das hohe Risiko der geriatrischen Patienten für das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer anderen systemischen Embolie auf. Der Median des Scores lag bei 5 Punkten. Von den 379 Patienten mit einem VHF oder Vorhofflattern und einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score  $\geq 2$  wurden 54 % therapeutisch antikoaguliert. Dieses Ergebnis unterscheidet sich deutlich von den im *PREFER in AF-Register* ermittelten Werten (Kirchhof et al. 2011). Kirchhof et al. sammelten die Daten für ihre prospektive Studie in sieben europäischen Staaten. Das Ziel war es, die Umsetzung der 2010 veröffentlichten Leitlinien der ESC zu überprüfen. Sie ermittelten, dass 85,6 % der Patienten mit einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score  $\geq 2$  eine orale Antikoagulation erhielten. Dieser hohe Einsatz von oAKs lässt sich in anderen europäischen Studien ebenso wenig wiederfinden wie in der von uns durchgeführten. Als ein Erklärungsansatz für die hohe Differenz zu den von uns ermittelten Daten ist die Tatsache von Bedeutung, dass wir die Therapie bei geriatrischen Patienten überprüften, deren Durchschnittsalter bei über 80 Jahren lag. Bei Kirchhof et al. wurden Patienten ab 18 Jahren ins Untersuchungskollektiv aufgenommen und das durchschnittliche Alter lag bei 71,5 Jahren. Des Weiteren lässt sich sagen, dass es sich in unserer Studie um stationäre Patienten handelt. Bei Kirchhof et al. wurden die Daten nur zu 53 % von im Krankenhaus tätigen Ärzten übermittelt und

insgesamt 89 % der Patienten wurden von Kardiologen in die Studie aufgenommen. Schon 2011 deuteten Auswertungen des *German Atrial Fibrillation competence NETWORKS (AFNET)* darauf hin, dass der Einsatz von Arzneimitteln zur antithrombotischen Therapie vom Arbeitsumfeld des behandelnden Arztes abhängig ist. Die Untersuchung richtete sich nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* aus dem Jahr 2001 und zeigte eine durchschnittliche adäquate antithrombotische Therapie (Therapie mit TAH bei Patienten der niedrigen Risikogruppe inbegriffen) von 65,7 %. Dabei zeigten die Patienten, die von einem ambulant tätigen Kardiologen in die Studie aufgenommen wurden, mit 73,6 % den höchsten Wert einer adäquaten AKT. An zweiter Stelle folgten mit 68,8 % adäquat antikoagulierter Patienten die Krankenhäuser der Maximalversorgung. Die Regionskrankenhäuser erreichten dabei einen Wert von 55,1 % und lagen somit deutlich näher an dem von uns ermittelten Ergebnis (Kirchhof et al. 2011). Das untersuchte Patientenkollektiv hatte ein durchschnittliches Alter von nur 68,4 Jahren. Ein direkter Vergleich mit unserer Studie ist auch aufgrund der unterschiedlichen Schemata zur Risikobewertung und der daraus resultierenden leitliniengerechten Therapie nicht möglich. Es ist nicht auszuschließen, dass bei Anwendung des CHADS<sub>2</sub>-Indexes auf unser Patientenkollektiv ein geringerer Anteil von Patienten resultieren würde, der eine therapeutische Antikoagulation erhalten müsste. Aufgrund einer Verschiebung in die Gruppe mit niedrigem Risiko für ein thromboembolisches Geschehen könnte die Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in vielen Fällen als adäquat gewertet werden.

Ein ebenfalls geriatrisches Patientenkollektiv (mittleres Alter 85 Jahre) wurde von Maes et al. untersucht. Ziel der belgischen Studie war es, Gründe für den geringen Einsatz von Antikoagulantien bei gebrechlichen alten Patienten zu identifizieren. Zur Abschätzung des jährlichen Schlaganfall-/Blutungsrisikos dienten der CHADS<sub>2</sub>-Score sowie der HEMORRHAGES-Score als Grundlage. Von den 733 Patienten, die demnach eine Indikation zur Antikoagulation hatten, wurden nur 50,3 % antikoaguliert (Maes et al. 2014). Gemäß unseren Beobachtungen unterblieb die indizierte AKT in fast der Hälfte des untersuchten geriatrischen Patientenkollektivs. Dies deckt sich weitgehend mit Beobachtungen aus anderen, an unterschiedlichen Populationen, durchgeführten Studien (De Breucker et al. 2010; Marcucci et al. 2010; Waldo et al. 2005; Mazzon et al. 2016). Während die Arbeiten von Marucci und Waldo hospitalisierte Patienten untersuchten, wurden in der Studie von de Breucker Patienten bei Aufnahme in eine geriatrische Abteilung untersucht. Diese Studien zeigen nicht nur, dass weniger als 50 %

der Patienten mit VHF eine AKT erhielten, sondern auch, dass die stationäre Behandlung nicht zu einem verbesserten Umsetzen der Leitlinie führte (De Breucker et al. 2010; Waldo et al. 2005). Diese Beobachtungen treffen auch auf unser untersuchtes Patientenkollektiv zu. Bisher wurden an keinem deutschen geriatrischen hospitalisiertem Kollektiv vergleichbare Daten erhoben.

Bei den von uns überprüften Patienten mit permanentem/persistierendem VHF und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  (n= 266) wurde in 98 Fällen (36,8 %) anstelle einer VAK eine Behandlung mit einem oder mehreren Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS durchgeführt, wobei in unserer Studienpopulation kein Patient mit Prasugrel oder Ticagrelor therapiert wurde. Häufige Begründungen für diese Therapieentscheidung sind relative Kontraindikationen für die Gabe eines VKA wie z.B. eine stattgehabte Blutung, ein erhöhtes Blutungsrisiko oder Demenz. In über 50 % der Fälle, in denen auf eine therapeutische Antikoagulation verzichtet wurde, fand sich der Hinweis auf eine erhöhte Sturzgefahr. Die Entscheidung zur Therapie mit TAH aufgrund einer erhöhten Sturzneigung deckt sich mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von Pugh et al., welche das Ziel hatte Studien auszuwerten, in welchen die ärztliche Einstellung und das Handeln bezüglich des Einsatzes oraler Antikoagulation untersucht wurde (Pugh et al. 2011).

Wenn man die im Vorangegangenen dargestellten unterschiedlichen Arten des Vorhofflimmerns berücksichtigt, erhielten Patienten mit persistierendem/permanentem VHF häufiger eine AKT als solche mit paroxysmalem VHF, obwohl beide Subgruppen anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ein ähnliches Risiko für die Entstehung eines Schlaganfalls hatten. Persistierendes/ permanentes VHF stellte anscheinend in unserer Studie für die behandelnden Ärzte eine dringlichere Indikation zur AKT dar als paroxysmales VHF. Dies stimmt mit Beobachtungen von anderen Studien überein, die das Bestehen von persistierendem/ permanentem VHF ebenfalls als positiven Prädiktor für den Gebrauch einer AKT identifizierten (Waldo et al 2005).

Nach der S3-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2012 sollten bei bestehendem VHF keine Thrombozytenaggregationshemmer mehr verwendet werden, soweit keine zusätzliche kardiologische Indikation vorliegt (DGN 2012). Diese Empfehlung stützte sich auf eine 2011 veröffentlichte Cochrane-Analyse zweier europäischer Studien, welche eine

höhere Effektivität in der Wirkung von oralen Antikoagulantien gegenüber Plättchenfunktionshemmern in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse sowie erneute ischämische Hirninfarkte zeigten (Saxena und Koudstaal 2011). Gleiche Empfehlungen wurden in Bezug auf ein geriatrisches Patientenkollektiv im Jahr 2014 in einem Konsensbericht eines interdisziplinären Expertengremiums dargestellt (Bahrman et al. 2014). Mittlerweile bestätigt auch die AVERROES-Studie, die ASS mit dem NOAK Apixaban als Embolieprophylaxe bei VHF vergleicht, die insuffiziente Wirkung von ASS, während die Rate an Blutungskomplikationen unter ASS und Apixaban annähernd gleich war (Conolly et al. 2011). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass dies auch für Patienten  $\geq 75$  Jahre galt (Ng et al. 2016). Wir erwarteten eine gute Umsetzung der Leitlinien bei den 94 Patienten der von uns untersuchten geriatrischen Patienten mit einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ , die bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Überraschenderweise erhielt weniger als die Hälfte (44,7 %) dieser Patienten eine AKT. Ähnliche Daten wurden bei älteren Patienten mit VHF und kürzlich stattgehabtem ischämischen Schlaganfall in einer anderen Studie erhoben: hier nahm die Warfarin-Verwendung mit dem Alter ab (Brass et al. 1998). Eine Metaanalyse von 29 Studien mit Patienten mit vorheriger Episode einer TIA oder eines Hirninfarkts und einer Indikation für eine oAK zeigte in 25 Studien eine nicht leitliniengerechte Behandlung der Patienten (Ogilvie et al. 2010).

Aufgrund des Alters der Patienten und den in den meisten Fällen vorliegenden Begleiterkrankungen, der Polypharmazie und häufiger kognitiver Beeinträchtigung, haben geriatrische Patienten im Vergleich zur gesunden und jüngeren Normalbevölkerung ein erhöhtes Blutungsrisiko. Höheres Alter erhöht das Risiko von großen -insbesondere intrakraniellen - Blutungen bei Patienten mit VHF (Fang et al. 2006). Ob eine erhöhte Sturzneigung ein ausreichender Grund für den Verzicht auf eine AKT ist, kann in Frage gestellt werden. Die Gefahr, aufgrund eines Sturzes eine intrakranielle Blutung zu erleiden, ist gegeben. Doch ob diese so hoch ist, dass sie die Nachteile und Folgen der fehlenden Antikoagulation rechtfertigt, bleibt zu diskutieren.

Verschiedene Studien haben sich in den letzten Jahren mit den Gründen für die zu geringe oAK geriatrischer VHF-Patienten beschäftigt (Bungard et al 2000; De Breucker et al. 2010; Denoël et al. 2014; Mazzone et al. 2016; Tulner et al. 2010). In der prospektiven Studie von Denoël wurden geriatrische Patienten beim Eintreffen in die Notaufnahme nach Errechnung verschiedener geriatrischer Skalen und nach Ausfüllen eines Fragebogens in die Studie aufgenommen (Denoël et al. 2014). Ausgeschlossen

wurden Patienten, welche eine Episode eines paroxysmalen VHF vorbeschrieben hatten, oder den Fragebogen nicht ausfüllen konnten. Es konnte - ebenso wie in der Studie von de Breucker- kein geriatrisches Charakteristikum identifiziert werden, welches mit der Entscheidung des behandelten Arztes korrelierte eine oAK zu verschreiben (De Breucker et al. 2010). Ein Mix aus klinischen und geriatrischen Faktoren (Alter > 90 Jahren, schwere funktionelle Einschränkungen, Polypharmazie, HAS-BLED-Score,  $\geq$  Kontraindikation für eine oAK) zeigte sich in einer weiteren Studie mit dem zu geringen Einsatz von oralen Antikoagulantien assoziiert (Mazzone et al. 2016). Tulner et al. fanden lediglich zwischen steigendem Alter und der fehlenden Verordnung von oAK eine signifikante Assoziation (Tulner et al. 2010). In der vorliegenden Studie wurde aufgrund des retrospektiven Studiendesigns auf die Berechnung eines möglichen Zusammenhanges zwischen geriatrischen Charakteristika und dem Einsatz von oAK verzichtet. Ein Zusammenhang zwischen steigendem Alter und Verzicht auf eine oAK ließ sich jedoch auch hier belegen.

Das Risiko für einen Patienten, unter einer Therapie mit oralen Antikoagulantien eine Blutung zu erleiden, wird in der Literatur unterschiedlich eingeschätzt. Das Hauptaugenmerk wird auf schwere Blutungen gelegt, wobei per Definition eine Blutung dann als schwer bezeichnet wird, wenn sie tödlich endet, zwei oder mehr Blutkonserven transfundiert werden müssen oder die Blutung eine kritische Körperregion (u.a. retroperitoneal, intrakraniell, intraokulär) betrifft. Die Definition ist jedoch in den verschiedenen Studien nicht einheitlich (Schulman et al. 2005).

In einer Studie von Fang et al. aus dem Jahr 2011 wurden die Patienten mit VHF aufgrund von fünf verschiedenen Kriterien in drei Risikogruppen eingeteilt, deren Blutungsraten zwischen 0,4 % und 17,3 % pro Jahr lagen (Fang et al 2011). Chen et al. überprüften 41 Studien auf die Überschneidungen zwischen den CHADS<sub>2</sub>-Risikofaktoren und durch Antikoagulation bedingten Blutungen und benannten als die stärkste Korrelation die zwischen steigendem Alter der Patienten und dem Blutungsrisiko (Chen et al. 2011). Roskell et al. verglichen randomisierte und Beobachtungsstudien in Bezug auf das Blutungsrisiko für schwere Blutungen bei VHF-Patienten während ihrer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten. Das gewichtete Mittel lag in den randomisierten Studien bei 2,8 pro hundert Patientenjahre, bei den Beobachtungsstudien bei 4,4 pro hundert Patientenjahre.

In vielen Fällen, in denen bei Patienten auf eine oAK verzichtet wird, kommt

stattdessen ein Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz (Roskell et al. 2013). Dass durch dieses Vorgehen die Wahrscheinlichkeit eine Blutung zu erleiden geringer ist, sieht sich durch eine von van Walraven durchgeführte Metaanalyse von sechs veröffentlichten randomisierten klinischen Studien bestätigt. Dort wurde eine geringe, jedoch signifikante Risikoerhöhung ermittelt unter einer oralen Antikoagulation (im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS) eine schwere Blutung zu erleiden (van Walraven et al. 2002). In der *BAFTA-Studie*, in welcher Patienten im Alter über 75 Jahren untersucht wurden, zeigte sich hingegen kein solcher Unterschied zwischen oAKs und ASS (Mant et al. 2007). Für Patienten die eine Indikation für eine AKT haben, jedoch für eine Therapie mit einem VKA nicht in Frage kommen, stehen mit den NOAKs seit September 2011 (Dabigatran) bzw. seit 2012 (Apixaban und Rivaroxaban) und 2015 (Endoxaban) neue Wirkstoffe zur Verfügung. In der *AVERROES-Studie* zeigte sich, dass Apixaban (2x5 mg/Tag) im Vergleich zu ASS (81-324 mg/Tag) das Risiko verringerte einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie zu erleiden, ohne die Rate schwerer Blutungskomplikationen zu erhöhen und somit einen signifikant größeren klinischen Nutzen hat als ASS (5,3 % pro Jahr vs. 7,2 % pro Jahr,  $p=0,003$ ) (Connolly et al. 2011). In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurden die Effektivität und die Sicherheit von gerinnungshemmenden Behandlungen bei VHF untersucht (Cameron et al. 2014). Verglichen wurden Studien über dem Einsatz von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban, VKA, ASS und ASS+Clopidogrel. Dabigatran (2x150 mg/Tag) und Apixaban verringerten das Risiko für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie im Vergleich zu einer Behandlung mit VKA (INR-Zielbereich von 2-3). Im Gegensatz dazu erhöhten ASS ( $\leq 100$  mg/Tag) oder ASS ( $\leq 100$ mg/Tag) + Clopidogrel das Risiko für einen Schlaganfall/systemische Embolie im Vergleich zu einem VKA. Das Blutungsrisiko unter ASS oder unter ASS+Clopidogrel war genauso hoch, wie das Blutungsrisiko unter der Therapie mit Warfarin und höher als unter der Therapie mit Apixaban, Endoxaban und Dabigatran in der Dosierung 2x110 mg/Tag (Cameron et al. 2014). Diese neuen Wirkstoffe könnten zu einer verbesserten Versorgung der geriatrischen Patienten mit einer Indikation für eine AKT führen.

Um das 1-Jahres-Risiko des Auftretens von schweren Blutungen bei Patienten mit VHF abschätzen zu können wurde im Jahr 2010 ein Score entwickelt, der ein einfaches Werkzeug darstellen sollte, um die Entscheidungsfindung bezüglich einer AKT bei VHF-Patienten zu unterstützen. Als Grundlage zur Ermittlung der Risikofaktoren

dienten die Daten des *Euro Heart Survey* sowie Risikofaktoren, welche in verschiedenen Übersichtsarbeiten einheitlich dargestellt wurden. Aus diesen Faktoren wurde der HAS-BLED-Score errechnet. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrzahl der VHF-Patienten, bei denen der HAS-BLED-Score höher lag als der CHADS<sub>2</sub>-Index, das Blutungsrisiko den potentiellen Nutzen einer AKT aufhob (Pisters et al. 2010). Der HAS-BLED-Score basiert auf Daten eines Patientenkollektives mit einem Altersdurchschnitt von nur 66 Jahren und beinhaltet in Vergleich zu einem weiteren etablierten Score, dem HEMORR<sub>2</sub>HAGES, weniger Parameter, die gerade bei geriatrischen Patienten besonderer Beachtung bedürfen (z.B. Stürze, kognitive Defizite). Der in einem wesentlich älteren Patientenkollektiv (Altersdurchschnitt von 80,2 Jahren) ermittelte HEMORR<sub>2</sub>HAGES-Score beinhaltet jedoch einen genetischen Faktor als Parameter, der in klinischen Routineuntersuchungen nicht erhoben wird und diesen Score in der Anwendbarkeit erschwert (Lip et al. 2011).

Wir ermittelten für die vorliegende Studie das Blutungsrisiko bei Patienten mit VHF retrospektiv mithilfe des HAS-BLED-Scores. Ein erreichter Punktwert  $\geq 3$  steht dabei für ein hohes Blutungsrisiko, welches bei der Entscheidung für eine AKT eine besondere Vorsicht in der Verlaufskontrolle der Patienten beinhaltet. Es lässt sich in unserer Studie mithilfe dieser retrospektiv ermittelten Werte kein Rückschluss auf die Entscheidung des behandelnden Arztes für oder gegen eine AKT ziehen.

Das mittels des HAS-BLED Scores ermittelte Blutungsrisiko war in der antikoagulierten und nicht antikoagulierten Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. Da schwer kranke Patienten mit einem hohen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score, die von einer AKT besonders profitieren, oft auch einen hohen HAS-BLED Score aufweisen, halten wir den Nutzen des letztgenannten Scores in der Geriatrie für begrenzt. Patienten mit einem unkontrollierten Hypertonus oder schwerwiegenden Leberschäden wurden von uns nicht antikoaguliert.

Aufgrund der von uns ermittelten Rate von 54 % adäquat antikoagulierter Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  und der Begründung des Verzichts auf eine AKT durch ein erhöhtes Sturzrisiko bleibt die Frage, ob Patienten, welche ein hohes Sturzrisiko haben und antikoaguliert werden, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine Blutung zu erleiden. Im Jahr 2012 wurde diese Fragestellung von Donzé et al. in einer prospektiven Studie untersucht. Die Ergebnisse zeigten keine signifikant erhöhte Inzidenzrate von schweren Blutungen in der Kohorte der Patienten mit erhöhter Sturzgefahr im Vergleich



zu den Patienten mit niedrigem Sturzrisiko (Donzé et al. 2012). In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2005 hatten sturzgefährdete Patienten ein mehr als doppelt so hohes Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden, als nicht sturzgefährdete Patienten. Dennoch überwog bei Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 der Nutzen der Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten in Bezug auf die Vermeidung von Todesfällen und Krankenhauseinweisungen aufgrund von Schlaganfällen oder Herzinfarkten (Gage et al. 2005). Man-Son-Hing et al. berechneten, dass ein Patient, welcher einen Vitamin-K-Antagonisten einnimmt, 295-mal im Jahr fallen müsste, bis die Nachteile der Behandlung beginnen, die Vorteile zu überwiegen (Man-Son-Hing et al. 1999). Im Gegensatz dazu zeigt eine retrospektive Studie von Inui et al., dass nach einem Sturz unter oraler Antikoagulation das Risiko, an einer mit einer Kopfverletzung assoziierten Ursache zu versterben, signifikant erhöht ist (Inui et al. 2014).

In der von uns durchgeführten Studie gab es nur einen Fall von einer sturzbedingten intrakraniellen Blutung. Dies sind 0,4 % aller therapeutisch antikoagulierten Patienten bzw. 3,3 % der von uns erfassten Komplikationen. Uns liegen keine Daten zur Anzahl von Sturzereignissen oder zum Vorkommen sturzbedingter intrakranieller Blutungen der nicht antikoagulierten Patienten vor. Wir können eine mögliche Risikoerhöhung somit nicht abschätzen.

Da unsere Studie ein hospitalisiertes Patientenkollektiv im Jahr 2011 untersucht hat, bleibt die Frage ungeklärt, inwiefern sich die leitliniengerechte Therapie durch die Zulassung der NOAKs verändert hat. Viele der zuvor diskutierten Punkte, die zu einem Verzicht auf die VAK mittels VKA führten, werden auch in Zukunft Bestand haben. Gleichzeitig wird der Einsatz von oAK bei sturzgefährdeten multimorbiden geriatrischen Patienten auch in Zukunft ein wichtiges Behandlungsziel darstellen. Durch die Einführung der NOAKs stehen seit 2012 bzw. 2015 mehrere Medikamente mit unterschiedlicher Wirkungsweise als Alternative zu den VKA zur Verfügung. Aus den jeweiligen Zulassungsstudien der Faktor-Xa-Inhibitoren (*Rivaroxaban*, *Apixaban*, *Edoxaban*) und des Thrombininhibitors *Dabigatran* lässt sich die Gleichwertigkeit zu Warfarin bzgl. der Senkung des Risikos, einen Schlaganfall bzw. eine andere systemische Embolie zu erleiden, ablesen (Connolly et al. 2009; Granger et al. 2011; Patel et al. 2011). Die in der RE-LY Studie gezeigte Überlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin ist durch eine Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfällen gekennzeichnet (Kapil et al. 2016). Gleichzeitig zeigt sich eine Erhöhung des Risikos

einen Myokardinfarkt zu erleiden. Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-50ml/min, sowie bei Patienten älter 80 Jahre muss die Dosis von Dabigatran verringert werden, da hierzu nur ungenügend Studienergebnisse vorliegen (Fachinformation Pradaxa®). Unter der Behandlung mit Rivaroxaban zeigte sich ein häufigeres Auftreten von GI-Blutungen, als unter Warfarin (3,2 % vs. 2,2 %,  $p < 0,001$ ) (Patel et al. 2011). Bei einer Kreatinin-Clearance  $<15\text{ml/min}$  wird die Anwendung von Rivaroxaban nicht empfohlen (Fachinformation Xarelto®). Bei der Anwendung von Apixaban sollten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15-29 ml/min eine reduzierte Dosis erhalten. Das Gleiche gilt für ein Serum-Kreatinin  $>1,5\text{ mg/dl}$  und gleichzeitigem Alter  $>80$  Jahre oder Körpergewicht  $<60\text{ kg}$  (Fachinformation Eliquis®). Auch die Zahl der Blutungskomplikationen zeigten sich unter Apixaban sowie Edoxaban verringert (Kapil et al. 2016). Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz in den Zulassungsstudien den Einsatz der NOAKs nicht bei Patienten mit einer GFR  $<30\text{ ml/min}$  (Camm et al. 2012). Bei Rivaroxaban empfiehlt sich ab einer GFR  $< 50\text{ ml/min}$  auch eine reduzierte Dosis von 15 mg einmal täglich. Diese bislang zur Verfügung stehenden Daten führten zu einer raschen Etablierung der NOAKs im klinischen Alltag. Fünf Jahre nach der Zulassung von Dabigatran stehen nun bereits Real-World-Daten zur Verfügung, welche durch Auswertung dänischer Registerdaten unter der verringerten Dosis von 150 mg zweimal täglich die gleiche Wirkung bezüglich der Verhinderung von cerebralen Ischämien und ein geringeres Risiko für Blutungen zeigen wie unter einer Therapie mit einem VKA (Larsen et al. 2014a; Larsen et al. 2014b). Eine Auswertung US-amerikanischer Versicherungsdaten zeigte eine Verringerung des Risikos unter einer Therapie mit Apixaban -im Vergleich zu Warfarin- hämorrhagische Schlaganfälle zu erleiden (Yao et al. 2016). Auch Dabigatran und Rivaroxaban verringerten die Absolutzahl an Schlaganfällen, wobei die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren. Desweiteren zeigte sich ein geringeres Risiko für große, gastrointestinale sowie intrakranielle Blutungen unter Apixaban, verglichen mit Warfarin. Keines der drei untersuchten NOAKs zeigte sich gegenüber Warfarin in der Effektivität bezüglich der Vermeidung von Schlaganfällen und der Sicherheit im Bezug auf Blutungskomplikationen unterlegen (Yao et al. 2016).

Ob sich durch die Etablierung der NOAKs auch die Zahl der adäquat therapierten geriatrischen Patienten steigern lässt und wie hoch die Komplikationsrate im klinischen Alltag ist, bleibt abzuwarten und durch weitere Studien zu untersuchen.

## 7. Fazit

Aufgrund des demografischen Wandels wird die Zahl an Patienten, die in dem Querschnittsfach Geriatrie Behandlung benötigen, in den kommenden Jahren weiterhin ansteigen. In dieser Gruppe der zumeist über 65-Jährigen findet sich eine hohe Zahl an multimorbiden und chronisch kranken Patienten. Gerade deswegen ist es wichtig, Therapieentscheidungen individuell und ganzheitlich zu hinterfragen und auf die Bedürfnisse und Möglichkeiten der älteren Patienten abzustimmen. Entscheidungen sollten auf der Grundlage einer evidenzbasierten Medizin getroffen werden. In dieser retrospektiven Studie wurden Krankheitsbilder betrachtet, deren Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt und deren Therapie oftmals eine therapeutische Antikoagulation erfordert. Viele Studien haben einen eher zurückhaltenden Einsatz von oralen Antikoagulantien bei der Behandlung von Patienten mit VHF belegt. Auch in unserem Patientenkollektiv wurde nur etwas über die Hälfte der VHF-Patienten, die eine eindeutige Indikation für eine AKT hatten, therapeutisch antikoaguliert. Etwa 40 % der Patienten erhielten Medikamente zur TAH. Dieses geschah in vielen Fällen aufgrund der Gefahr von schwerwiegenden Blutungskomplikationen in Folge von Stürzen. Die Angst vor Blutungen unter dem seit mehreren Jahrzehnten bewährten Phenprocoumon schien jedoch oftmals überbewertet. Eine Orientierung an den erneuerten Leitlinien („Guidelines for the management of atrial fibrillation“) der *Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)* ist die Voraussetzung für eine Therapieentscheidung und setzt eine einheitliche Klassifikation und Dokumentation der zu behandelnden Krankheit voraus.

Es bleibt dem behandelnden Arzt keine andere Möglichkeit, als das Für und Wider individuell und in Zusammenarbeit mit dem Patienten abzuwägen. Stürze sollten hinsichtlich ihrer Art und der Wahrscheinlichkeit schwerer Verletzungen analysiert und die Vorteile der AKT in der Vermeidung insbesondere von Hirninfarkten berücksichtigt werden. Die Okklusion des Vorhofohrs könnte eine sinnvolle Alternative zur Thromboembolieprophylaxe bei blutungsgefährdeten Patienten bieten. Ein Einschätzen der Compliance des Patienten und die Risikobewertung für thromboembolische Komplikationen sowie Blutungen bleibt somit unerlässlich. Durch die Anwendung von etablierten Scores wird diese Nutzen-Risiko-Abwägung vereinfacht und bietet einen weiteren Teilaspekt der zur Entscheidungsfindung beitragen kann. Da multimorbide Patienten mit einem hohen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score, die von einer AKT besonders

profitieren, oft auch einen hohen HAS-BLED Score aufweisen, halten wir den Nutzen des letztgenannten Scores in der Geriatrie für begrenzt.

Unsere Studie wurde vor Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) in die klinische Praxis durchgeführt. Durch die leichtere Anwendbarkeit dieser Mittel und ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu Warfarin könnte eine bessere Behandlung geriatrischer VHF-Patienten erreicht werden. Zukünftige Studien mit multimorbiden geriatrischen Patienten sind erforderlich, um diese Hypothese zu überprüfen.

## **8. Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen bezüglich einer AKT in einem geriatrischen Patientenkollektiv zu überprüfen. Zu diesem Zweck werteten wir retrospektiv die vorhandenen Patientenakten aller im Jahr 2011 in der Abteilung Geriatrie des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende (EKW) behandelten Patienten aus. Zu den Krankheitsbildern, welche eine eindeutige Indikation für eine AKT darstellen, zählten wir tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Implantation von mechanischen Herzklappen sowie das Vorhofflimmern. Bei insgesamt 451 Patienten ließ sich mindestens eine dieser Indikationen finden.

Von 39 Patienten, bei denen eine Lungenembolie die Indikation für eine AKT darstellte, wurden 37 Patienten und von 43 Patienten mit einer TVT wurden 40 den S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie gemäß behandelt. Alle 15 Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz erhielten Phenprocoumon und wurden somit ausnahmslos gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2006 dauerhaft vollantikoaguliert.

Bei den Patienten mit VHF unterschieden wir zwei Gruppen. Die Diagnosen persistierendes/permanentes VHF bildeten eine Gruppe, die Diagnosen paroxysmal, intermittierend, postoperativ/postinfektiös wurden zu einer zweiten Gruppe zusammengefasst. Die *Guidelines for the management of atrial fibrillation* der *Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology*

(ESC) dienten uns als Grundlage zur Überprüfung der adäquaten Behandlung der 381 Patienten mit einem Vorhofflimmern/Vorhofflattern. 379 dieser Patienten erreichten einen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  und hatten somit ein hohes Risiko einen Schlaganfall oder eine andere systemische Embolie zu erleiden, woraus sich die eindeutige Indikation für eine AKT ergab. Es erhielten jedoch nur 54 % dieser Patienten eine AKT. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit persistierendem/permanenten VHF häufiger eine AKT erhielten als solche mit paroxysmalem VHF, obwohl beide Subgruppen ein ähnliches Risiko für die Entstehung eines Schlaganfalls hatten. Als häufige Begründungen für den Verzicht auf eine AKT fanden wir relative Kontraindikationen für die Gabe eines VKA wie beispielsweise eine stattgehabte Blutung, ein erhöhtes Blutungsrisiko oder eine kognitive Einschränkung. In über 50 % der Fälle, in denen auf eine therapeutische Antikoagulation verzichtet wurde, fand sich der Hinweis auf eine erhöhte Sturzgefahr. Wir ermittelten retrospektiv den zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei VHF-Patienten einsetzbaren HAS-BLED-Score. Ein Punktwert  $\geq 3$  klassifiziert Hochrisikopatienten, bei denen besondere Vorsicht und engmaschige Verlaufskontrollen in Hinblick auf eine AKT notwendig sind. Der Median des HAS-BLED-Scores lag in unserem Patientenkollektiv bei 2 [2;3] (Median [Q25;Q75]) und zeigte keinen Unterschied zwischen den Patienten, die eine AKT (n=205) erhielten, und denen, die nicht antikoaguliert wurden.

94 der von uns untersuchten geriatrischen Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten und benötigten eine AKT zur Sekundärprophylaxe. Überraschenderweise erhielt weniger als die Hälfte (44,7 %) dieser Patienten eine AKT.

Bei 174 der 379 VHF-Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko wurde auf die AKT verzichtet und in 148 Fällen erhielten die Patienten stattdessen einen oder mehrere TAH. Weitere 26 Patienten erhielten keine blutverdünnenden Medikamente. Die Anwendung von TAH gilt bei Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  nicht als adäquate Behandlung. Seit September 2011 bzw. seit 2012 stehen mit den NOAKs neue Wirkstoffe zur Verfügung, wenn Patienten für eine Therapie mit einem VKA nicht in Frage kommen. Unsere Studie analysierte jedoch die Daten die vor der Einführung von NOAKs erhoben wurden. Ausnahme bildeten hier einige wenige Patienten die Dabigatran erhielten.

Wir konnten mit dieser Untersuchung zeigen, dass die Prävalenz von VHF in einem geriatrischen hospitalisierten Patientenkollektiv mit steigendem Alter auf Werte bis zu

37,6 % bei den über 85-Jährigen ansteigt. Gleichzeitig nimmt mit steigendem Alter das Vorliegen von persistierendem/permanentem VHF im Vergleich zum paroxysmalen/intermittierenden VHF zu. Der Verzicht auf eine AKT wurde in erster Linie durch eine erhöhte Sturzneigung und die damit einhergehende Angst vor schweren Blutungen begründet. 39 % der geriatrischen Patienten mit einem VHF erreichten im HAS-BLED-Score einen Punktwert von  $\geq 3$  und gehörten somit zu den Risikopatienten für das Eintreten einer schweren Blutung. Bei den VHF-Patienten mit einer AKT (n=205) kam es in 12 Fällen zu Blutungskomplikationen. Schwere Blutungen traten bei vier der geriatrischen Patienten mit einem HAS-BLED-Score  $\geq 3$  auf.

## 9. Literaturverzeichnis

- Altmann DR, Rickli H (2015): Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. *Cardiovasc Med* 18, 25-31
- AWMF 2009: *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.*- S-3 Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/003-001.html> [22.09.2014]
- AWMF 2015: *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.*- S-2 Leitlinie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002l\\_S2k\\_VTE\\_2016-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf) [15.12.16]
- Bahrman P, Wehling M, Ropers D, Flohr J, Leischker A, Röther J (2015): Optimal Stroke Prevention in the Geriatric Patient with Atrial Fibrillation: Position Paper of an Interdisciplinary Expert Panel. *Drug Res (Stuttg)* 65, 505–514
- Ball J, Carrington MJ, Wood KA, Stewart S (2013): Women Versus Men with Chronic Atrial Fibrillation: Insights from the Standard Versus Atrial Fibrillation spEcific management studY (SAFETY). *PLoS One* 8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667075/> [30.07.2013]
- Barritt DW, Jordan SC (1960): Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1, 1309–1312
- Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, Hetzer R (1999): Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg* 68, 75–78
- Berti D, Moors E, Moons P, Heidebuchel H (2015): Prevalence and antithrombotic management of atrial fibrillation in hospitalised patients. *Heart heartjnl*–2014–307059
- Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M (2009): The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res* 2, 4-10
- Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW (2016): Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 37, 2465–2474
- Brass LM, Krumholz HM, Scinto JD, Mathur D, Radford M (1998): Warfarin use following ischemic stroke among Medicare patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 158, 2093–2100
- Brueck M, Kramer W, Vogt P, Steinert N, Roth P, Görlach G, Schönburg M, Heidt MC (2007): Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*

32, 108–112

Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT (2000): Why Do Patients With Atrial Fibrillation Not Receive Warfarin? *Arch Intern Med* 160, 41

Burstein B, Nattel S (2008): Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *Am Coll Cardiol* 51, 802–809

Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, Carrier M, Coyle K, Bai A, Moulton K et al. (2014): Systematic review and network meta-analysis comparing anti-thrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 4, e004301

Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW: *The Textbook of Cardiovascular Medicine*. Blackwell Publishing Ltd, Malden 2006

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Gelder ICV, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 12, 1360–1420

Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey J-Y, Merioua I, Pedrazzini L, Prystowsky EN, Schwartz PJ et al. (2011): Real-Life Observations of Clinical Outcomes With Rhythm- and Rate-Control Therapies for Atrial Fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 58, 493–501

Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, ESC Committee for Practice Guidelines-CPG, Document Reviewers (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 14, 1385–1413

Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E (1994): Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 89, 635–641

Chen WT, White CM, Phung OJ, Kluger J, Ashaye AO, Sobieraj DM, Makanji S, Tongbram V, Baker WL, Coleman CI (2011): Association Between CHADS2 Risk Factors and Anticoagulation-Related Bleeding: A Systematic Literature Review. *Mayo Clin Proc* 86, 509–521

Cheng JW, Barillari G (2014): Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 39, 118–135

Choudhury A, Lip GYH (2003): Atrial Fibrillation and the Hypercoagulable State: From Basic Science to Clinical Practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33, 282–289

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al. (2009): Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 361, 1139–1151



- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R et al. (2011): Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 364, 806–817
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR (2004): Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 117, 19–25
- Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen S, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O et al. (1997): The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens* 10, 705–713
- Dalen JE (2002): Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow?\*: natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 122, 1440–1456
- Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA (2006): Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 95, 620–641
- Davie EW, Ratnoff OD (1964): Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 145, 1310–1312
- De Breucker S, Herzog G, Pepersack T (2010): Could geriatric characteristics explain the under-prescription of anticoagulation therapy for older patients admitted with atrial fibrillation? A retrospective observational study. *Drugs Aging* 27, 807–813
- Denoël P, Vanderstraeten J, Mols P, Pepersack T (2014): Could Some Geriatric Characteristics Hinder the Prescription of Anticoagulants in Atrial Fibrillation in the Elderly? *J Aging Res* 2014, e693740
- DGA (2002). Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html> [22.09.2014]
- DGN (2012). Deutsche Gesellschaft für Neurologie- Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults. URL: <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2332-II-23-2012-sekundaerprophylaxe-des-ischamischen-insults.html?q=isch%C3%A4mischer>
- Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D (2012): Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 125, 773–778
- Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JCS, McCormick W, Bowen JD, Teri L, McCurry SM, Larson EB (2011): Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: A Prospective Cohort study. *J Am Geriatr Soc* 59, 1369–1375
- Fachinformation Eliquis® Pfizer 5 mg. Stand: Januar 2016. URL: [https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/Eliquis\\_5mg\\_FI\\_01.pdf](https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/Eliquis_5mg_FI_01.pdf) [24.08.2016]

- Fachinformation Marcumar® MEDA Pharma 3 mg. Stand: Dezember 2010. URL:  
<http://www.fachinfo.de/pdf/003056> [22.09.2014]
- Fachinformation Pradaxa® Boehringer Ingelheim 110 mg. Stand: Januar 2016. URL:  
<http://www.fachinfo.de/pdf/010964> [24.08.2016]
- Fachinformation Xarelto® Bayer 10 mg. Stand: Mai 2015. URL:  
<http://www.fachinfo.de/pdf/011277> [24.08.2016]
- Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE (2006): Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 54, 1231–1236
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE (2011): A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Coll Cardiol* 58, 395–401
- Ferro JM (2003): Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2, 177–188
- Freeman WD, Aguilar MI (2011): Prevention of cardioembolic stroke. *Neurotherapeutics* 8, 488–502
- Friberg L, Bergfeldt L (2013): Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med* 274, 461–468
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Lévy S et al. (2001): ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 104, 2118–2150
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001): Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 285, 2864–2870
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370–2375
- Goette A, Lendeckel U, Klein HU: Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.): Vorhofflimmern Vorhofflattern Aktuelle Diagnostik und Therapie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007, 39-73
- Goette A, Schön N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Häusler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T (2012): Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial

fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5, 43–51

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, et al. (2011): Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365, 981–992

Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck K-H, Hohnloser SH (2003): Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistierend atrial fibrillation Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 24, 1430–1436

Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Kingma JH, Crijns HJGM, Van Gelder IC (2004): Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistierend atrial fibrillation: Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *Am Coll Cardiol* 43, 241–247

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J (1998): Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med* 339, 659–666

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007): Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146, 857–867

Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, et al. (2012): Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med* 366, 120–129

Heeringa J, Kuip DAM van der, Hofman A, Kors JA, Herpen G van, Stricker BHC, Stijnen T, Lip GYH, Witteman JCM (2006): Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 27, 949–953

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon W, Melton L, III (1999): Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 159, 445–453

Hoefnagel D, Kwee LE, van Putten EHP, Kros JM, Dirven CMF, Dammers R (2014): The incidence of postoperative thromboembolic complications following surgical resection of intracranial meningioma. A retrospective study of a large single center patient cohort. *Clin Neurol Neurosurg* 123, 150–154

Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A (2011): Meta-analysis of Cohort and Case-Control Studies of Type-2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 108, 56–62

Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Pankow JS, Selvin E (2012): Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart* 98, 133–138

Inui TS, Parina R, Chang DC, Inui TS, Coimbra R (2014): Mortality after ground-level fall in the elderly patient taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: A long-term

analysis of risk versus benefit. *J Trauma Acute Care Surg* 76, 642–650

Lung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, Vahanian A (2002): Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 23, 1253–1266

Kahn SR, Ginsberg JS (2002): The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Reviews* 16, 155–165

Kang H, Bae BS, Kim JH, Jang HS, Lee B-R, Jung B-C (2009): The Relationship Between Chronic Atrial Fibrillation and Reduced Pulmonary Function in Cases of Preserved Left Ventricular Systolic Function. *Korean Circ J* 39, 372–377

Kapil N, Datta YH, Alakbarova N, Bershada E, Selim M, Liebeskind DS, Bachour O, Rao GHR, Divani AA (2016): Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. *Clin appl Thromb Hemost* 1076029616660762

Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis.* 19. Auflage. Thomas Karow, Köln 2011

Kayser M, Frances Y, Bonello L, Paganelli F, Peyrol M (2014): Oral anticoagulant treatment in geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulant agents. *Eur J Intern Med* 25, e63–e65

Kemkes-Matthes B (2008): Anticoagulation by oral treatment with vitamin K antagonists. *Hamostaseologie* 28, 421–427

Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, et al. (2011): Impact of the type of centre on management of AF patients: Surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions: *Thromb Haemost* 105, 1010–1023

Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL (2014): Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 16, 6–14

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 18, 1609–1678

Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB et al. (2008): Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 29, 2125–2132

Kurtz A, Pape HC, Silbernagl S: *Physiologie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014.

Latina JM, Estes NAM, Garlitski AC (2013): The Relationship between Obstructive Sleep

Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med* 2013,  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600315/> [31.07.2013]

Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYH (2014a): Bleeding Events Among New Starters and Switchers to Dabigatran Compared with Warfarin in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine* 127, 650–656.e5

Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Lane DA, Lip GYH (2014b): Dabigatran and Warfarin for Secondary Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation Patients: A Nationwide Cohort Study. *The American Journal of Medicine* 127, 1172–1178.e5

Ledwoch J, Krollmann C, Staubach S, Hug M, Strohm H, Mudra H (2016): Learning Curve Assessment for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Occluder. *Journal of Interventional Cardiology* 29, 393–399

Lévy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns HJ g. m., Davies DW, Kay GN, Prystowsky EN, Sutton R et al. (2003): International Consensus on Nomenclature and Classification of Atrial Fibrillation: A Collaborative Project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, 443–445

Li X-Y, Fan J, Cheng Y-Q, Wang Y, Yao C, Zhong N-S (2011): Incidence and prevention of venous thromboembolism in acutely ill hospitalized elderly Chinese. *Chin Med J* 124, 335–340

Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane D, Levi M, Marín F, Palareti G, et al. (2011): Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 106, 997–1011

Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ (2004): Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110, 1042–1046

Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L: *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016.

Maes F, Dalleur O, Henrard S, Wouters D, Scavée C, Spinewine A, Boland B (2014): Risk scores and geriatric profile: can they really help us in anticoagulation decision making among older patients suffering from atrial fibrillation? *Clin Interv Aging* 9, 1091–1099

Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A (1999): Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 159, 677–685

Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, Murray E, BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC) (2007): 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

Marcucci M, Iorio A, Nobili A, Tettamanti M, Pasina L, Marengoni A, Salerno F, Corrao S, Mannucci PM, REPOSI Investigators (2010): Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. *Eur J Intern Med* 21, 516–523

Marcus GM, Smith LM, Vittinghoff E, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ, Scheinman MM, Olgin JE (2008): A First Degree Family History in Lone Atrial Fibrillation Patients. *Heart Rhythm* 5, 826–830

Mazzone A, Bo M, Lucenti A, Galimberti S, Bellelli G, Annoni G (2016): The role of comprehensive geriatric assessment and functional status in evaluating the patterns of antithrombotic use among older people with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 65, 248–254

Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TSM (2006): Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation* 114, 119–125

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage; Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 2001

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T et al. (2009): The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11, 423–434

Nattel S, Burstein B, Dobrev D (2008): Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1, 62–73

Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanus F, Yusuf S, Hart RG (2016): Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age and Ageing* 45, 77–83

Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, Monreal M, For the Riete Investigators (2010): Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8, 1216–1222

Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Prins MH et al. (2005): Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26, 2422–2434

Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH (2010): Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of*

Medicine 123, 638–645.e4

Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen A-MS, Gislason GH, Torp-Pedersen C (2011): Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342, d124

Overbeck P: Idarucizumab: Erstes DOAK-spezifisches Antidot in der EU zugelassen, *Kardiologie.org*, 2015, <https://www.kardiologie.org/idarucizumab-erstes-doak-spezifisches-antidot-in-der-eu-zugelass/6632032> [22.08.2016]

Ozsu S, Cinarka H (2013): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Medical treatment. *Pulm Circ* 3, 341–344

Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen JEK, Nuotio I, Kiviniemi T, Ylitalo A, Hartikainen P, Airaksinen KEJ (2016): Underuse of anticoagulation in stroke patients with atrial fibrillation - the FibStroke Study. *Eur J Neurol* 23, 133–139

Panduranga P, Al-Mukhaini M, Al-Muslahi M, Haque MA, Shehab A (2012): Management dilemmas in patients with mechanical heart valves and warfarin-induced major bleeding. *World J Cardiol* 4, 54–59

Papavassiliu T, Germans T, Fluchter S, Doesch C, Suriyakamar A, Haghi D, Suselbeck T, Wolpert C, Dinter D, Schoenberg SO et al. (2009): CMR findings in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Magn Reson* 11, 34

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al. (2011): Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365, 883–891

Perrey M, Reinsch N, Erbel R (2013): Neue orale Antikoagulanzen: Hoffnungsvoll, aber noch fehlen Langzeiterfahrungen, URL: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/146633/Neue-orale-Antikoagulanzen-Hoffnungsvoll-aber-noch-fehlen-Langzeiterfahrungen> [22.09.2014]

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH (2010): A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 138, 1093–1100

Pollack CVJ, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW et al. (2015): Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine* 373, 511–520

Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH (1996): The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 125, 1–7

Preissner KT (2008): [Physiology of blood coagulation and fibrinolysis: biochemistry]. *Hamostaseologie* 28, 259–271

Pugh D, Pugh J, Mead GE (2011): Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial

fibrillation: a systematic review. *Age Ageing* 40, 675–683

Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU (2013): Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 15, 787–797

Rossol-Haseroth K, Vogel CU, Reinecke F, Burkhardt H, Heun-Letsch C, Wieth B, Peiter A, Heinrich U, Jörg, I. I, Völler H et al. (2002): Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten im Alter. *Internist* 43, 1134–1147

Sandhu RK, Kurth T, Conen D, Cook NR, Ridker PM, Albert CM (2012): Relation of Renal Function to Risk for Incident Atrial Fibrillation in Women. *Am J Cardiol* 109, 538–542

Saxena R, Koudstaal P (2004): Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* CD000187

Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 28. Auflage; Springer, Berlin 2000

Schotten U, Dobrev D, Kirchhof P, Kääh S, Lewalter T, Goette A (2006): Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze, URL: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/51880/Vorhofflimmern-Grundlagenforschung-liefert-neue-Therapieansaetze> [22.09.2014]

Schuchert A, Meinertz T: Epidemiologie und Prognose. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.): *Vorhofflimmern Vorhofflattern Aktuelle Diagnostik und Therapie*. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007, 3-19

Schulman S, Kearon C, the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2005): Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3, 692–694

Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen A-MS, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH (2012): The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 345, :e7895 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508199/> [29.07.2013]

Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, Yamauchi K, Kimura T, Kishi H, et al. (2011): Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study. *Int J Med Sci* 8, 514–522

Somme D, Corvol A, Lazarovici C, Lahjibi-Paulet H, Gisselbrecht M, Saint-Jean O (2013): Clinical usefulness in geriatric patients of combining CHADS2 and HEMORR2HAGES scores to guide antithrombotic prophylaxis in atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res* 22, 289–294



- Stämpfli SF, Asmis LM, Tanner FC (2008): Wirkungsweise alter und neuer Antikoagulanzen. *Herz* 33, 4–12
- Stellbring C: Antikoagulation Indikation, Durchführung, klinische Ergebnisse. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg.): *Vorhofflimmern Vorhofflattern Aktuelle Diagnostik und Therapie*. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007; 141-156
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV (2001): Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 86, 516–521
- Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, Parker MJ, Payne BV, Rushton N (1995): Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *BMJ* 310, 904–908
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U et al. (2008): Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29, 2276–2315
- Tulner LR, Campen JPCMV, Kuper IMJA, Gijsen GJPT, Koks CHW, Gillavry MRM, Tinteren H van, Beijnen JH, Brandjes DPM (2012): Reasons for Undertreatment with Oral Anticoagulants in Frail Geriatric Outpatients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging* 27, 39–50
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis MD, Evangelista A et al. (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 33, 2451–2496
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM (2002): A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistierend Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 347, 1834–1840
- Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B (2002): Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 288, 2441–2448
- Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S (2011): Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121, 2955–2968
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ, NABOR Steering Committee (2005): Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 46, 1729–1736
- Wells PS, Forgie MA, Rodger MA (2014): Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 311, 717–728
- White RH (2003): The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 107, I–4–I–8

Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G (2013): Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 15, 486–493

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983–988

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002): A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 347, 1825–1833

Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA (2016): Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 5, e003725

## Lebenslauf

Am 24.03.1988 wurde ich in Göttingen geboren. Eingeschult wurde ich 1994 an der Brüder-Grimm-Schule und besuchte diese bis 1998. Daraufhin wechselte ich an die Orientierungsstufe in Bovenden und setzte meine schulische Ausbildung ab dem Jahr 2000 am Max-Planck-Gymnasium in Göttingen fort. Unterbrochen von einem einjährigen Auslandsaufenthalt in den Jahren 2004/2005, erlangte ich am 26.06.2007 die Allgemeine Hochschulreife.

Mit dem Sommersemester 2009 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen mit dem angestrebten Abschluss des Staatsexamens. Am 29.03.2011 legte ich erfolgreich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und am 16.04.2015 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. 2013 habe ich mein Studium für ein Jahr unterbrochen, um Elternzeit für meinen im Dezember 2012 geborenen Sohn zu nehmen.

Im Mai 2015 trat ich das Praktische Jahr mit dem Wahltertial „Anästhesie“ an. Im Mai 2016 schloss ich mein Studium mit Ablegung des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung ab und begann nach Erhalt meiner Approbation zum 01.07.2016 meine ärztliche Basisweiterbildung mit dem Ziel „Fachärztin für Allgemeinmedizin“.