

Aus dem Institut für Neuropathologie
Prof. Dr. med. C. Stadelmann-Nessler
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Antikoagulation in einem geriatrischen
Patientenkollektiv in der Ära der neuen
Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen
Antikoagulantien**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Larissa Maria Braun

aus

Oldenburg

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in	Prof. Dr. med. M. Djukic
Ko-Referent/in:	PD Dr. Katrin Wasser
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 18.01.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Antikoagulation in einem geriatrischen Patientenkollektiv in der Ära der neuen Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Djukic M, Braun LM, Unkel S, Jacobshagen C, Nau R (2018): Introduction of non-vitamin K antagonist anticoagulants strongly increased the rate of anticoagulation in hospitalized geriatric patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging* 35, 859–869

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern und pathophysiologische Grundlagen.....	2
1.1.1 Klassifikation von Vorhofflimmern	3
1.1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern.....	5
1.1.3 Therapeutische Konzepte von Vorhofflimmern.....	6
1.2 Antikoagulantien – Wirkweise und klinische Relevanz	9
1.2.1 Grundlagen der Blutgerinnung.....	9
1.2.2 Heparine.....	10
1.2.3 Vitamin-K-Antagonisten.....	11
1.2.4 Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien.....	12
1.3 Zielsetzung/Fragestellung.....	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Datenerhebung	15
2.2 Ausschlusskriterien.....	17
2.3 Leitliniengerechte Umsetzung der Antikoagulation.....	17
2.4 Dosierung der Antikoagulation.....	19
2.5 Komplikationen unter Antikoagulation	20
2.6 Statistik.....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Studienkollektiv	22
3.2 Einschätzung des kardioembolischen und des Blutungsrisikos sowie die Umsetzung der leitliniengerechten Antikoagulation	23
3.3 Patienten mit langanhaltend persistierendem/permanentem Vorhofflimmern und -flattern wurden häufiger antikoaguliert als Patienten mit paroxysmale/persistierendem Vorflimmern und -flattern	24
3.4 Schlaganfall und Antikoagulation	26
3.5 Gründe für die nicht Umsetzung der Leitlinie bei eindeutiger Indikation zur Antikoagulation.....	26
3.6 Dosierung der Antikoagulation.....	27
3.7 Komplikationen unter Antikoagulation	28
4 Diskussion.....	32
5 Zusammenfassung.....	44

6	Literaturverzeichnis	46
----------	-----------------------------------	-----------

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematisch vereinfachte Darstellung der Blutgerinnung (sekundäre Hämostase).	10
Abbildung 2: Patientenkollektiv und Antikoagulation.	23
Abbildung 3: Darstellung der Antikoagulation mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien.	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Vorhofflimmern.....	4
Tabelle 2: Modifizierter EHRA-Score zur Einteilung der Symptomatik bei Vorhofflimmern ...	5
Tabelle 3: Datenerfassungsbogen.	16
Tabelle 4: CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score zur Einschätzung des Risikos für Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken oder systemische Thromboembolien nach ESC- Leitlinie	17
Tabelle 5: Empfehlung zur antithrombotischen Therapie nach ESC-Leitlinie bei Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern.	18
Tabelle 6: Klinische Charakteristika und Punkteverteilung des HAS-BLED-Scores.....	19
Tabelle 7: Altersverteilung der Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern.....	25
Tabelle 8: Zerebrale Ischämie und Antikoagulation.	26
Tabelle 9: Klinische Daten des untersuchten Patientenkollektivs.....	29

Abkürzungsverzeichnis

AKT	Antikoagulationstherapie
AT	Antithrombin III
ASS	Acetylsalicylsäure
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HWZ	Halbwertszeit
INR	International Normalized Ratio
LAA	<i>Left atrial appendage</i> , linkes Vorhofohr
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien/Nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SR	Sinusrhythmus
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern und -flattern
VKA	Vitamin-K-Antagonist/-en

1 Einleitung

Die Antikoagulationstherapie (AKT) wird zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern (VHF) eingesetzt und ist deswegen so wichtig, da VHF mit einem erhöhten Risiko von thromboembolischen Ereignissen assoziiert ist (Cameron et al. 2014; Mant et al. 2007). Auf VHF sind 20–30 % der ischämischen Schlagfälle zurückzuführen (Kishore et al. 2014; Kirchhof et al. 2016).

Gerade in einem geriatrischen Patientenkollektiv spielt eine leitliniengerechte AKT eine wichtige Rolle, da die Inzidenz und Prävalenz von VHF stark altersabhängig sind. Laut einer bevölkerungsbezogenen Studie in Rotterdam stieg die Prävalenz von VHF von 0,7 % in der Altersgruppe von 55–59 Jahren auf 17,8 % bei Personen im Alter von 85 Jahren oder älter (Heeringa et al. 2006). In einer vorherigen Studie aus dem Jahre 2011, lag die Prävalenz von VHF bei hospitalisierten geriatrischen Patienten (mittleres Alter 82 Jahre) bei 33 % (Djukic et al. 2015). Bei einer Prävalenz von 33 % für VHF bei der Aufnahme geriatrischer Patienten, identifizierten tägliche Kurzzeitrhythmusanalysen zusätzliche 13 % älterer hospitalisierter Patienten mit VHF. Hieraus ergibt sich eine Gesamtprävalenz von 46 % für VHF unter hospitalisierten geriatrischen Patienten (Tavernier et al. 2018).

Das Risiko einer arteriellen Embolie bei VHF wird häufig mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score bewertet. Ein Score von ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen ist eine IA Indikation für eine AKT zur Primär- oder Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen. Ein männlicher Patient im Alter von ≥ 75 Jahren hat einen CHA₂DS₂-VASc-Score von mindestens zwei Punkten, wobei eine Patientin im Alter von ≥ 75 Jahren mindestens eine Punktzahl von drei erreicht. Dementsprechend liegt in beiden Fällen eine eindeutige Indikation für eine Antikoagulation vor (Kirchhof et al. 2016). Dies impliziert, dass unabhängig von Begleiterkrankungen, die zu einem noch höheren CHA₂DS₂-VASc-Score führen würden, fast alle Patienten mit VHF, die in einer geriatrischen Abteilung behandelt werden, eine eindeutige Indikation für eine Antikoagulation aufweisen (Djukic et al. 2018).

Mit dem Alter nimmt allerdings auch das Blutungsrisiko zu (Friberg et al. 2012). Folglich ist das Ansetzen und Weiterführen einer AKT eine therapeutische Herausforderung. Für Patienten mit VHF ist stets das Risiko für thromboembolische Ereignisse gegen ein erhöhtes Blutungsrisiko, auch durch die Einnahme von oralen Antikoagulantien abzuwägen.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Antikoagulation trotz eines erhöhten Blutungsrisikos im höheren Alter auch bei Patienten ≥ 75 Jahren effektiv ist (Mant et al. 2007). In einer Beobachtungsstudie von über 20.000 Patienten in einem Alter von 80–100 Jahren mit VHF, die kürzlich einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, waren lediglich 27 % antikoaguliert. Die Behandlung mit Antikoagulantien war mit einer verringerten Inzidenz von rezidi-

vierenden ischämischen Schlaganfällen in allen Altersgruppen assoziiert. Gerade bei Patienten im Alter von ≥ 90 Jahren nahmen Blutungsereignisse zu, was jedoch nicht den Gesamtnutzen einer AKT verminderte (Appelros et al. 2017).

Dennoch erhielten in den vergangenen Jahrzehnten weniger als 50 % der Personen in einem Alter von ≥ 80 Jahren mit VHF eine Behandlung mit Antikoagulantien. In einer vorherigen Studie aus dem Jahr 2011 über alle Patienten, die ebenfalls in der geriatrischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende aufgenommen und behandelt wurden, d. h. im letzten Jahr vor der breiten Einführung der NOAK (zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit VHF wurde Dabigatran im September 2011 in Deutschland zugelassen, Rivaroxaban im Dezember 2011, Apixaban im Dezember 2012 und Edoxaban im August 2015), wurden 52,8 % aller geriatrischen Patienten mit VHF antikoaguliert (Djukic et al. 2015). Die Gründe für den Verzicht auf eine AKT bei älteren Patienten mit VHF waren häufig Gebrechlichkeit, Stürze, kognitive Beeinträchtigung sowie Blutungsereignisse in der Vorgeschichte. Diese Gründe sind auch Teil der typischen Charakteristika eines geriatrischen Patienten, welche die Entscheidung bezüglich einer Antikoagulation erschweren. Angesichts des hohen Risikos für thromboembolische Ereignisse im höheren Alter waren jedoch viele Autoren der Meinung, dass der Verzicht auf eine AKT häufig nicht gut begründet wurde (Zarraga und Kron 2013; Rojas-Fernandez et al. 2017). Für das retrospektiv betrachtete geriatrische Patientenkollektiv dieser Studie stellt sich folglich die Frage, ob die Einführung der NOAK in die AKT zu einer häufigeren Umsetzung der Leitlinienempfehlungen geführt hat.

1.1 Vorhofflimmern und pathophysiologische Grundlagen

Im Folgenden soll ein Überblick über Vorhofflimmern und -flattern sowie die zugrunde liegende Pathophysiologie gegeben werden. Außerdem wird speziell auf Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, die Klassifikation von VHF und Therapiemöglichkeiten eingegangen.

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung, von der im Jahre 2010 weltweit ca. 20,9 Millionen Männer und 12,6 Millionen Frauen betroffen waren. Hierbei traten in den Industrienationen höhere Inzidenz- und Prävalenzraten auf (Zulkifly et al. 2018; Chugh et al. 2014; Kirchhof et al. 2016). Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz von VHF nehmen mit steigendem Alter zu (siehe ‚Rotterdam Study‘ in Abschnitt 1 (Heeringa et al. 2006)). Einer von vier Erwachsenen im Alter von 40 Jahren oder älter wird im Laufe seines Lebens an einem VHF erkranken. Es wird geschätzt, dass die Fallzahlen in der Zukunft weiter zunehmen (Lloyd-Jones et al. 2004). Dies ist nicht nur auf eine steigende Lebenserwartung und zunehmende prädisponierende Faktoren in der Bevölkerung zurückzuführen, sondern auch auf die bessere Detektion von stillem, asymptomatischem VHF (Schnabel et al. 2015; Sanna et al. 2014). In der Europäischen Union werden bis zum Jahr 2030 14 bis 17 Millionen Patienten mit VHF erwartet (120.000 bis 215.000 neu diagnostizierte Patienten pro Jahr) (Krijthe et al. 2013; Zoni-Berisso et al. 2014).

Die Symptome von VHF können die Lebensqualität der Betroffenen herabsetzen (Thrall et al. 2006). Hierzu gehören Müdigkeit, Schwindel, Palpitationen, innere Unruhe und ggf. Angst, Dyspnoe, verminderte körperliche Belastbarkeit sowie die Folgen eventueller thromboembolischer Komplikationen. Dies führt zu vermehrten Krankenhausaufenthalten der Betroffenen. Jährlich werden 10–40 % der Patienten mit VHF in einem Krankenhaus behandelt (Steinberg et al. 2014; Kirchhof et al. 2016). Außerdem steigert VHF das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden (Cameron et al. 2014; Mant et al. 2007). Ein Schlaganfall als Komplikation eines Vorhofflimmerns ist häufig schwerwiegend und führt zu einer längerfristigen Beeinträchtigung oder endet gar tödlich (Camm et al. 2010). Auch ein stilles, asymptomatisches VHF kann einen Schlaganfall zur Folge haben (Kirchhof et al. 2016). Darüber hinaus kann VHF zu einer Herzinsuffizienz oder einer linksventrikulären Dysfunktion führen oder diese verstärken, wodurch die Mortalität dieser Erkrankung ebenfalls weiter ansteigt (Stewart et al. 2002; Kirchhof et al. 2016). Auch weitere kardiovaskuläre und andere Komorbiditäten erhöhen das Risiko, an einem VHF zu erkranken oder tragen zum Erhalt dieser Herzrhythmusstörung bei. Außerdem steigern sie das Risiko für VHF-assoziierte Komplikationen. Hierzu gehören beispielsweise eine arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen, Diabetes mellitus, Übergewicht sowie das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (Kirchhof et al. 2016). Auch die psychischen Folgen bei Patienten mit VHF sind nicht zu vernachlässigen. So leiden Patienten mit VHF häufig an depressiven Verstimmungen oder kognitiven Beeinträchtigungen (von Eisenhart Rothe et al. 2015; Knecht et al. 2008; Pulignano et al. 2016). Patienten mit VHF haben ein höheres Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Dublin et al. 2011).

1.1.1 Klassifikation von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern wird nach der aktuellen European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinie anhand seines Auftretens, der Dauer der Episoden und seiner spontanen Konversion in den Sinusrhythmus (SR) in fünf Typen unterteilt: neu diagnostiziert, paroxysmal, persistierend, langanhaltend persistierend und permanentes VHF (Tabelle 1) (Kirchhof et al. 2016, Hindricks et al. 2021).

Eine Einteilung nach der Ätiologie von VHF ist schwierig, da denselben Typen von VHF unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen oder Begleiterkrankungen zu Grunde liegen können (Andrade et al. 2014). Es werden mehr Studien zu den Hauptursachen von VHF benötigt, um eine Klassifikation nach der Ätiologie vorzunehmen, auch damit sich die Therapie von VHF entsprechend seiner Ätiologie verbessern kann (Fabritz et al. 2016). Bezüglich der traditionellen Einteilung von ‚valvulärem VHF‘ und ‚nicht-valvulärem VHF‘ beschränkt die ESC-Leitlinie ‚valvuläres VHF‘ auf Patienten mit moderater bis schwerwiegender Mitralklappenstenose und Patienten mit mechanischem Klappenersatz (Kirchhof et al. 2016, Hindricks et al. 2021). Dementsprechend können Patienten mit ‚nicht-valvulärem VHF‘ auch von anderen Herzklappenerkrankungen als Begleiterkrankung (außer den eben genannten) betroffen sein (Fauchier et al. 2015).

Tabelle 1: Klassifikation von Vorhofflimmern

Muster des Vorhofflimmerns	Definition
Neu diagnostiziertes VHF	VHF, das zuvor noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer der Arrhythmie oder dem Vorhandensein/ der Schwere von VHF-assoziierten Symptomen.
Paroxysmales VHF	Innerhalb von 48 Stunden bis max. 7 Tage selbstterminierendes VHF oder innerhalb von 7 Tagen kardiovertiertes VHF.
Persistierendes VHF	Länger als 7 Tage anhaltendes VHF; pharmakologische oder elektrische Kardioversion in den SR nach \geq 7 Tagen.
Langanhaltend persistierendes VHF	Kontinuierlich anhaltendes VHF \geq 1 Jahr, bevor eine Entscheidung hinsichtlich einer therapeutischen Rhythmuskontrolle erfolgt.
Permanentes VHF	Akzeptiertes VHF seitens des Patienten und des Arztes; es wird keine Rhythmuskontrolle durchgeführt. *

Die Tabelle zeigt die Klassifikation von Vorhofflimmern nach der ESC-Leitlinie von 2016. Sollten bei einem Patienten sowohl paroxysmale als auch persistierende Episoden von VHF auftreten so, sollte das am häufigsten vorherrschende Muster zur Klassifikation herangezogen werden. *) Sollte eine Rhythmuskontrolle durchgeführt werden, wird die Arrhythmie wieder als ‚langanhaltend persistierend‘ eingestuft. Sinusrhythmus (SR); Vorhofflimmern (VHF). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press. Basierend auf Kirchhof et al. 2016, S.1621.

Vorhofflimmern kann auch anhand seiner Symptome klassifiziert werden (Tabelle 2). Dies ist wichtig um Patienten längerfristig symptomorientiert zu behandeln, da VHF mit einer verminderten Lebensqualität einhergeht (Steg et al. 2012). Unter anderem können Symptome wie Palpitationen, Dyspnoe, Brustenge, Schlafstörungen, Lethargie und psychosozialer Stress auftreten (Thrall et al. 2006; Peinado et al. 2010; Kirchhof et al. 2016). Im Jahr 2014 wurde der bereits bestehende Score der European Heart Rhythm Association (EHRA-Score) zu Klassifizierung der Symptome unter VHF überarbeitet. Hierbei wurde die EHRA-Klasse 2 in 2a (keine störenden Symptome) und 2b (störende Symptome) unterteilt, sodass das subjektive Empfinden des Patienten weiter in Vordergrund gerückt und Therapieentscheidungen besser getroffen werden können (xi et al. 2014). Nach Freeman et al. (2015) ist der Großteil (61,8 %) der Patienten mit VHF symptomatisch (EHRA > 2) und 16,5 % haben schwere oder beeinträchtigende Symptome (EHRA 3–4).

Tabelle 2: Modifizierter EHRA-Score zur Einteilung der Symptomatik bei Vorhofflimmern

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
1	keine	VHF führt zu keinerlei Beschwerden.
2a	mild	Normale tägliche Aktivitäten sind nicht durch die Symptome von VHF beeinträchtigt; der Patient fühlt sich nicht durch die Symptome gestört.
2b	moderat	Normale tägliche Aktivitäten sind nicht durch die Symptome von VHF beeinträchtigt; der Patient fühlt sich jedoch durch die Symptome gestört.
3	schwer	Normale tägliche Aktivitäten sind durch die Symptome von VHF beeinträchtigt.
4	beeinträchtigend	Normale tägliche Aktivitäten müssen unterbrochen werden.

Die Tabelle zeigt die EHRA-Klassifikation der Symptome unter VHF. Die häufigsten Symptome sind Fatigue/Müdigkeit und Belastungsdyspnoe oder seltener Palpitationen und Brustschmerz. European Heart Rhythm Association (EHRA); Vorhofflimmern (VHF). Modifiziert nach (Wynn et al. 2014). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press. Basierend auf Kirchhof et al. 2016, S.1622.

1.1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die durch eine unkoordinierte Vorhofaktivierung zu einer unzureichenden Vorhofkontraktion führt (Fuster et al. 2001). Im Elektrokardiogramm (EKG) zeigen sich absolut unregelmäßige RR-Intervalle, der Verlust von P-Wellen sowie eine Vorhoffrequenz von $> 300/\text{min}$ (Camm et al. 2010). Anstelle regelmäßiger P-Wellen zeigen sich im EKG schnelle Flimmerwellen, die sich in Amplitude, Form und ihrem zeitlichen Auftreten unterscheiden. Bei intaktem Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) können diese unregelmäßigen Erregungen auf die Herzkammern übertragen werden (Fuster et al. 2001).

Vorflattern bezeichnet ebenfalls eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Vorhoffrequenz $\geq 240/\text{min}$. Im EKG zeigen sich anstelle von P-Wellen sogenannte Flatterwellen (Sägezahn-Muster), typischerweise in den Ableitungen II, III, aVF. Die isoelektrische Linie wird zwischen den Auslenkungen nicht erreicht und die Vorhoferregung wird rhythmisch auf die Ventrikel übertragen (meist 4:1, 3:1, 2:1) (Bun et al. 2015). Die Behandlungsstrategien und -ziele von Vorflattern decken sich mit denen von Vorhofflimmern (Kirchhof et al. 2016).

Verschiedene ätiologische Faktoren beispielsweise strukturelle Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, aber auch VHF an sich, induzieren einen langsamen, aber voranschreitenden strukturellen Umbau der Vorhöfe (Remodeling). Zu diesen Veränderungen gehören eine Reihe pathophysiologischer Veränderungen einschließlich dilatationsinduzierter Vorhoffibrose, Hypokontraktilität, Fettinfiltration, Entzündung, Gefäßumbau, Ischämie, Ionenkanalstörung und Calcium (Ca^{2+})-Instabilität (Chimenti et al. 2010; Nguyen et al. 2009; Schotten et al. 2001; Kirchhof et al. 2016). Diese Veränderungen verstärken sowohl Ektopie- als auch Leitungsstörungen und erhöhen die Neigung der Vorhöfe, ein VHF zu entwickeln oder aufrechtzuerhalten (Kirchhof et al. 2016).

Nach der *multiple wavelet hypothesis* wird VHF durch die kontinuierliche und chaotische Ausbreitung mehrerer unabhängiger Erregungswellen durch die Vorhofmuskulatur aufrechterhalten. Diese Theorie von Moe und Abildskov (1959) ähnelt den heutigen Konzepten zur Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF auf elektrophysiologischer Ebene. Zum einen wird durch Herunterregulierung des Calcium (Ca^{2+})-Einstroms und die Hochregulierung des einwärtsgerichteten Kalium (K^+)-Stroms am Vorhofmyokard, die Refraktärzeit bei VHF verkürzt (Dobrev et al. 2005; Van Wagoner et al. 1999; Camm et al. 2010). Da die Refraktärzeit, die Zeit des Aktionspotentials einer Zelle ausmacht, in der die Zelle nicht erneut erregt werden kann, kann eine Verkürzung der Refraktärzeit durch neu einfallende Erregungen zu kreisenden Erregungen (Reentry) führen. Zum anderen können auslösende Impulse (Trigger) außerhalb des Sinusknotens (Ektopie) eine Erregung des Vorhofmyokards bedingen. Eine bekannte Quelle für fokale Ektopien sind die Pulmonalvenen, deren Radiofrequenz-Ablation zu einer Unterdrückung von VHF führen kann (Haïssaguerre et al. 1998). Der Mechanismus dieser fokalen Ektopie scheint sowohl auf Reentry als auch auf getriggelter Aktivität zu beruhen (Atrienza et al. 2006; Patterson et al. 2007; Wakili et al. 2011).

All diese funktionellen und strukturellen Veränderungen im Vorhofmyokard zusammen mit der Stase des Blutflusses, besonders im linken Herzohr, bedingen ein prothrombotisches Milieu (Kirchhof et al. 2016). Die hohen Frequenzen der Vorhofkontraktionen bei VHF führen zur Entzündung und Verletzung des Vorhofendothels. Aufgrund dessen kommt es zu vermehrter Thrombozytenaktivierung und Thrombinbildung und damit zu einer Hyperkoabilität des Blutes. Dies erklärt zum einen das erhöhte Schlaganfallrisiko unter VHF, aber auch die Progression der Krankheit durch das VHF an sich (Lim et al. 2013).

1.1.3 Therapeutische Konzepte von Vorhofflimmern

Die Therapie von VHF stützt sich auf mehrere Behandlungsgrundsätze. Bei neu diagnostiziertem VHF steht zunächst die hämodynamische Stabilität durch akute Rhythmus- und Frequenzkontrolle im Vordergrund. Die Langzeitbehandlung hingegen umfasst prognoseverbessernde Maßnahmen wie eine AKT zur Schlaganfallprävention, die Behandlung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen sowie symptomlindernde bzw. Lebensqualität verbessernde

Maßnahmen wie Frequenz- und Rhythmuskontrolle (Kirchhof et al. 2013; Kirchhof et al. 2016).

Die Rhythmuskontrolle beinhaltet die Wiederherstellung oder Aufrechterhaltung des SR. Zur pharmakologischen Kardioversion stehen verschiedene Antiarrhythmika zur Verfügung, u. a. Flecainid und Propafenon (Klasse IC nach Vaughan Williams) oder Amiodaron (Klasse III). Beim Einsatz von Antiarrhythmika sind deren proarrhythmogenes Potential sowie weitere extrakardiale Nebenwirkungen zu beachten. Außerdem reduzieren sie lediglich das Wiederauftreten von VHF, nicht dessen grundsätzliches Auftreten (Camm et al. 2010). Die elektrische Kardioversion mittels eines Elektroschocks am sedierten Patienten dient ebenfalls der Wiederherstellung des SR und wird vor allem in der Akutsituation oder bei neu diagnostiziertem VHF angewandt. Weitere Therapieoptionen bei Versagen der pharmakologischen Rhythmuskontrolle sind die chirurgische (Maze-Verfahren) oder die Katheterablation.

Zur akuten oder langfristigen Frequenzkontrolle können Betablocker, Digitalispräparate und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ eingesetzt werden (Kirchhof et al. 2016). Einer Metaanalyse zufolge gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle in Bezug auf die Gesamtmortalität unter VHF. Die Rehospitalisierungsrate schien jedoch unter pharmakologischer Frequenzkontrolle für alle Altersgruppen niedriger zu sein, während bei jüngeren Patienten < 65 Jahren die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle bezüglich der Gesamtmortalität überlegen war (Chatterjee et al. 2013). Kirchhof et al. (2020) kommen zu dem Ergebnis, dass eine frühzeitige Rhythmuskontrolle mit einem reduzierten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. In der eben genannten Studie wurden Patienten mit neudiagnostiziertem VHF (< 1 Jahr bestehend) einer frühzeitigen Therapie mit Antiarrhythmika oder einer Katheterablation zugeführt. Hierbei traten weniger Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, Schlaganfälle oder Krankenhausaufenthalte wegen der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz oder eines akuten Koronarsyndroms auf, als bei Patienten, die erst zur Symptomlinderung bei VHF eine Rhythmuskontrolle erhielten.

Eine orale Antikoagulation (OAK) wirkt sich durch die Prävention von ischämischen Schlaganfällen positiv auf die Lebenserwartung von Patienten mit VHF aus (Ruff et al. 2014). Zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos empfiehlt die aktuelle Leitlinie den CHA₂DS₂-VASc-Score (siehe Tabelle 4, Abschnitt 0) (Kirchhof et al. 2016, Hindricks et al. 2021). Dieser basiert auf einem Punktesystem und beinhaltet Risikofaktoren wie das Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, vaskuläre Begleiterkrankungen, stattgehabte ischämische Schlaganfälle/transitorische ischämische Attacke (TIA) und das weibliche Geschlecht. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen profitieren Patienten mit VHF eindeutig von einer oralen Antikoagulation. Auch mit nur einem klinischen Risikofaktor (CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bei Männern und 2 bei Frauen) werden die Betroffenen von einer OAK profitieren, wobei hier das geringere absolute Schlaganfall-Risiko, das Blutungsrisiko und der Patientenwunsch abzuwägen sind (Fauchier et al. 2016; Lip

et al. 2015; Kirchhof et al. 2016). Das weibliche Geschlecht stellt in Abwesenheit von weiteren Risikofaktoren keinen eigenständigen Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle dar (Mikkelsen et al. 2012). Das Blutungsrisiko unter einer AKT kann anhand des HAS-BLED-Scores eingeschätzt werden (siehe Tabelle 6, Abschnitt 0) (Kirchhof et al. 2016, Hindricks et al. 2021). Dieser beruht ebenfalls auf einem Punktesystem. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Risikofaktoren für Blutungen sich teilweise mit den Risikofaktoren für Schlaganfälle bei VHF (stattgehabter Schlaganfall, Alter, arterieller Hypertonus) überschneiden. So kann der Nutzen einer AKT nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score gleichermaßen mit einem erhöhten Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score) eingehen. Ein hoher Risikoscore für Blutungen sollte nicht zu einem Verzicht auf eine AKT führen, da der Gesamtnutzen der Schlaganfallprävention das Blutungsrisiko übersteigt. Dies gilt auch für Patienten im höheren Alter, obgleich das Blutungsrisiko mit dem Alter zunimmt (Appelros et al. 2017; Friberg et al. 2012). Umso wichtiger ist es, Blutungsrisikofaktoren zu erkennen und wenn möglich zu behandeln (Kirchhof et al. 2016).

Zur oralen AKT im Zuge der Schlaganfallprävention bei VHF können sowohl Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Warfarin, Phenprocoumon) als auch NOAK (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban) herangezogen werden. Diese Antikoagulantien sind einer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) (z. B. Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel) zur Schlaganfallprävention überlegen (Zhang et al. 2015; Diener et al. 2012; Connolly et al. 2011; Aguilar et al. 2007; Mant et al. 2007). Bei einer Neueinstellung einer AKT sollten NOAK bevorzugt werden, da sie ischämische Schlaganfälle ebenso effektiv wie Warfarin verhindern und mit weniger intrazerebralen Blutungen sowie teilweise auch weniger Todesfällen verbunden sind (DGN 2019). Dies stützt sich auch auf eine Metaanalyse vier kontrollierter Phase-III-Studien aus dem Jahre 2014 (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE und ENGAGE AF-TIMI 48), in der 42.411 mit NOAK-behandelte Patienten und 29.272 mit Warfarin-behandelten Patienten verglichen wurden. NOAK reduzierten hier signifikant das Schlaganfallrisiko oder das Risiko für thromboembolische Ereignisse um 19 % im Vergleich zu Warfarin, hauptsächlich durch die Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfällen. Die Mortalität unter NOAK war um 10 % geringer und das Risiko für intrakranielle Blutungen wurde halbiert. Lediglich das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter NOAK zeigte sich erhöht (Ruff et al. 2014).

Bei Patienten, die eine Kontraindikation für eine AKT aufweisen, kann der Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA; *left atrial appendage*) mittels eines LAA-Okkluders zur Schlaganfallprävention in Betracht gezogen werden. Eine weitere Alternative bietet die Entfernung oder der Verschluss des linken Vorhofohrs, begleitend im Rahmen einer anderweitig geplanten Herzoperation (Kirchhof et al. 2016).

1.2 Antikoagulantien – Wirkweise und klinische Relevanz

Antikoagulantien wirken hemmend auf die plasmatische Blutgerinnung und verhindern damit die Bildung von Blutgerinnseln (Thromben/Embolien). Sie werden zur Therapie oder Prävention von thromboembolischen Ereignissen, wie beispielsweise bei tiefer Beinvenenthrombose, Lungenembolie, nach mechanischem Herzklappenersatz und bei VHF eingesetzt. Man unterscheidet NOAK (z. B. Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Dabigatran), welche auf direktem Wege mit einem Gerinnungsfaktor interagieren und diesen hemmen, von indirekten Antikoagulantien, die entweder die Biosynthese der Gerinnungsfaktoren beeinflussen (Warfarin, Phenprocoumon) oder über einen Kofaktor gerinnungshemmend wirken (Heparine). Im Folgenden werden die Wirkweise der Antikoagulantien und deren klinische Aspekte in Bezug auf VHF erläutert. Der Fokus liegt hierbei auf den neueren Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK).

1.2.1 Grundlagen der Blutgerinnung

Um zu verstehen wie die verschiedenen Antikoagulantien auf die Blutgerinnung (Hämostase) wirken, ist es wesentlich, den Ablauf der Blutgerinnung zu kennen. Die Gerinnungskaskade wird in Abbildung 1 dargestellt.

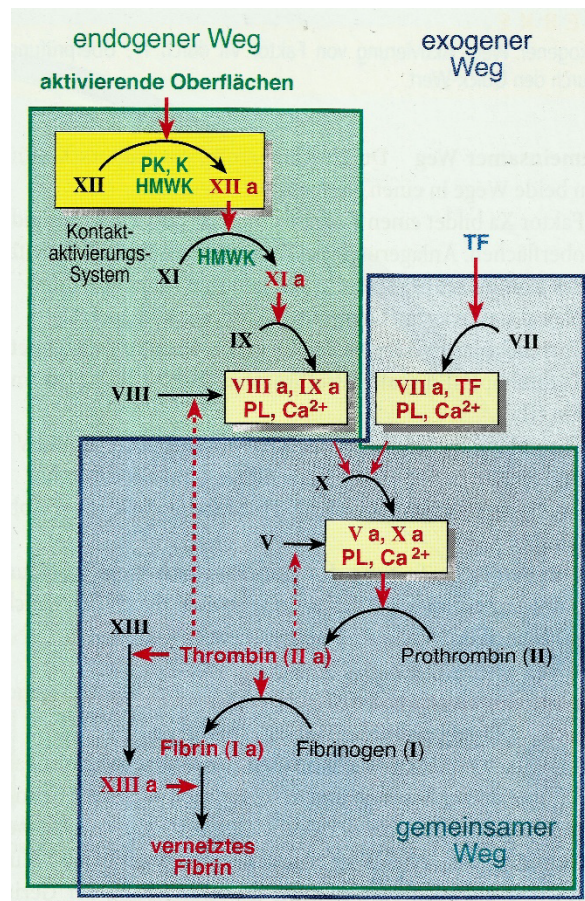


Abbildung 1: Schematisch vereinfachte Darstellung der Blutgerinnung (sekundäre Hämostase). Über den endogenen oder exogenen Aktivierungsweg wird die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt. Die Gerinnungsfaktoren (schwarze römische Ziffern) werden in ihre aktive Form (rote römische Ziffern [a]) umgewandelt. Calcium (Ca^{2+}) wird hierfür als Kofaktor benötigt. Die Linien umschließen die Bereiche der Gerinnung, die mit den laborchemischen Tests PTT (grün; partielle Thromboplastinzeit) und Quick/INR (blau; Thromboplastinzeit) erfasst werden können. Mit der Aktivierung des Faktors X beginnt die gemeinsame Endstrecke der beiden Aktivierungswege. Aktivierende Faktoren sind rot gekennzeichnet. Überwiegend an aktivierten Thrombozyten befinden sich: *Tissue factor* (TF), *high molecular weight kininogen* (HMWK), Präkallikrein (PK), Kallikrein (K), Phospholipidoberflächen (PL). Im Sinne einer positiven Rückkopplung aktiviert Thrombin die vorgeschalteten Faktoren V und VIII (rote gestrichelte Pfeile). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München. Basierend auf Pries AR, Wenger RH, Zakrzewicz A In: Speckmann, Physiologie. Das Lehrbuch, 7. Auflage 2019 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München.

1.2.2 Heparine

Heparine sind Mucopolysaccharide und kommen beim Menschen physiologisch in der Darmschleimhaut oder in Immunzellen wie Mastzellen oder basophilen Granulozyten vor. Das therapeutisch angewendete Heparin enthält eine spezifische Pentasaccharid-Sequenz und wird aus mastzellreicher Schweinedarmmukosa gewonnen. Es wirkt gerinnungshemmend, indem es die Wirkung von Antithrombin III (AT) um das 1000-fache verstärkt (Grosser und Weber 2017; Herdegen 2014). Hierzu bindet die im Heparin enthaltene Pentasaccharid-Sequenz an AT, welches durch diese Aktivierung Faktor Xa und/oder Thrombin in der Gerinnungskaskade inhibiert. Damit nicht nur Faktor Xa, sondern auch Thrombin durch

Heparin gehemmt wird, benötigt das Heparinmolekül eine Kettenlänge von mindestens 18 Sacchariden. Dies ist bei unfraktioniertem Heparin (UFH) der Fall. Um antikoagulatorisch wirken zu können, ist keine direkte Bindung von Heparin an Faktor Xa nötig. Hier reicht die Bindung von Heparin an AT aus. In hoher Dosierung wirkt Heparin zusätzlich hemmend auf die Thrombozytenaggregation (Herdegen 2014). Die Halbwertszeit (HWZ) ist sehr variabel und liegt dosisabhängig bei ca. 90–120 Minuten. Die antikoagulatorische Wirkung tritt bei intravenöser Gabe direkt ein und muss über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) überwacht werden. Als Antidot steht Protamin zur Verfügung (Grosser und Weber 2017; Herdegen 2014).

Niedermolekulares Heparin (NMH) (fraktioniertes Heparin) wird enzymatisch aus UFH gespalten. Da keine zusätzliche Bindung von Heparin an Faktor Xa nötig ist, können auch kleine Heparinmoleküle mit einer Kettenlänge < 18 Sacchariden und entsprechender Pentasaccharid-Sequenz antikoagulatorisch wirken. NMH wirkt daher nur auf den Faktor Xa inhibierend, nicht aber auf das Thrombin. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 3–5 Stunden, wodurch sich die Wirkdauer von NMH, im Vergleich zum UFH, um das 2–3-fache verlängert. Dank der kleineren Molekülmasse ist der Anteil der wirksamen Pentasaccharid-Sequenzen bei NMH höher als bei UFH, was das NMH besser steuerbar macht. Eine Therapieüberwachung ist durch die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität möglich (Grosser und Weber 2017; Herdegen 2014; Offermanns 2012).

1.2.3 Vitamin-K-Antagonisten

Die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin und Phenprocoumon sind 4-Hydroxy-Cumarin-Derivate und wirken aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit mit Vitamin K als kompetitive Inhibitoren der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und der Vitamin-K-Chinon-Reduktase. Vitamin-K-Epoxid kann somit nicht zum aktiven Vitamin-K-Hydrochinon reduziert werden. Dies wird aber gebraucht, um bei der posttranslationalen γ -Carboxylierung in der Leber die sog. aktiven „Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren“ II, VII, IX und X zu synthetisieren. Stattdessen werden unvollständige Vorstufen dieser Gerinnungsfaktoren produziert (Grosser und Weber 2017). Der maximale antikoagulatorische Effekt der VKA setzt erst nach 1–2 Tagen ein und ist abhängig von der jeweiligen HWZ der Gerinnungsfaktoren, da die Aktivität der bereits gebildeten carboxylierten Gerinnungsfaktoren nicht beeinflusst wird. Auch die Proteine C und S werden Vitamin-K-abhängig in der Leber synthetisiert. Da die HWZ des antikoagulatorischen Protein C mit ca. sechs Stunden deutlich kürzer ist als die HWZ der Gerinnungsfaktoren, sinkt die Plasmakonzentration von aktivem Protein C relativ schnell ab. Dadurch überwiegt in der initialen Phase der Cumarin-Gabe die prokoagulatorische Wirkung der Gerinnungsfaktoren und das Thromboserisiko steigt (Offermanns 2012). Aus diesem Grund muss zu Beginn einer Therapie mit Cumarinen-Derivaten eine überbrückende Antikoagulation mit schneller wirkendem Heparin (i. d. R. NMH) durchgeführt werden, bis die gewünschte antikoagulatorische Wirkung gemessen an einer stabilen Internatio-

nal Normalized Ratio (INR) erreicht ist. Bei Vorhofflimmern wird eine INR von 2–3 angestrebt (Grosser und Weber 2017). In Deutschland wird vor allem Phenprocoumon mit einer HWZ von vier bis sechs Tagen eingesetzt. Daraus ergibt sich eine Wirkdauer von sieben bis 14 Tagen. In den USA hingegen wird üblicherweise Warfarin zur Antikoagulation mit einer Wirkdauer von drei bis fünf Tagen verwendet. Dies ergibt sich aus einer HWZ von 40 bis 50 Stunden (Herdegen 2014). Bei kleinen Blutungskomplikationen reicht es, den VKA für zwei bis drei Tage abzusetzen. Bei bedrohlichen Blutungen kann Vitamin K als Antidot per os oder intravenös verabreicht werden. Hier tritt die Wirkung aber erst nach einigen Stunden auf, da die Gerinnungsfaktoren zunächst neu synthetisiert werden müssen. Schneller wirken Prothrombinkomplexe oder gefrorenes Frischplasma. Sie werden bei lebensbedrohlichen Blutungen eingesetzt, da sie die fehlenden Gerinnungsfaktoren ersetzen (Grosser und Weber 2017; Herdegen 2014). Die gerinnungshemmende Wirkung von Cumarin-Derivaten ist stark durch andere Pharmaka oder Vitamin-K-reiche bzw. -arme Speisen beeinflussbar. Daher benötigt jeder Patient eine individuelle Dosisanpassung sowie eine regelmäßige Therapiekontrolle mittels der Messung der INR (Grosser und Weber 2017).

1.2.4 Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien

Dabigatran gehört zu den direkten Thrombininhibitoren. Es wirkt unabhängig von Antithrombin III als kompetitiver Inhibitor von Thrombin. Es wird oral als Prodrug (Dabigatranetexilat) verabreicht, welches enzymatisch im Blutplasma und in der Leber in aktives Dabigatran umgewandelt wird. Die gerinnungshemmende Wirkung setzt direkt ein. Die HWZ liegt bei ca. 9–13 Stunden (Grosser und Weber 2017). Seit 2015 gibt es mit Idarucizumab, einem spezifischen Antikörper, ein zugelassenes Antidot für Dabigatran (Grottke et al. 2017; Pollack et al. 2017).

Neben den Thrombininhibitoren zählen zu den NOAK auch die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban. Sie wirken über die Hemmung von Faktor Xa, wodurch die Bildung – nicht die Wirkung – von bereits vorhandenem Thrombin gehemmt wird (Grosser und Weber 2017). Alle drei Therapeutika werden oral appliziert und sind gut steuerbar. Da ihre HWZ mit 5–15 Stunden kurz ist, normalisiert sich die Gerinnung bereits nach 24–36 Stunden. Gerade bei operativen Eingriffen ist dies von Vorteil, da sie nur ein bis zwei Tage vorher abgesetzt werden müssen (Steffel et al. 2018; Herdegen 2014). Als Antidot bei Blutungskomplikationen unter Faktor-Xa-Inhibitoren wurde in den USA 2018 Andexanet alfa zugelassen (Heo 2018). In Europa erteilte die Europäische Kommission im April 2019 eine auflagengebundene Zulassung für Andexanet alfa als Antidot für Rivaroxaban und Apixaban (Portola Pharmaceuticals 2019; Fachinformation Ondexxya 200 mg 2020). Seit September 2019 ist dieses Faktor-Xa-Inhibitor-Antidot auf dem deutschen Markt erhältlich. Andexanet alfa ist eine rekombinierte, inaktive Variante des nativen Faktors Xa. Es wirkt als ‚Köder‘-Molekül, in dem es kompetitiv an Faktor Xa-Inhibitoren bindet. Der körpereigene Faktor Xa kann nicht mehr gebunden werden, wodurch die gerinnungshemmende Wirkung aufgehoben wird (Lippi et al. 2016; Hu et al. 2016).

Für Dosierungsempfehlungen und Kontraindikationen der NOAK siehe Abschnitt 2.4.

Es gibt Verfahren, mit Hilfe derer die Dabigatran-Plasmakonzentration (verdünnte Thrombinzeit [dT_T]) bzw. die Rivaroxaban- und Apixaban-Plasmakonzentration (kalibrierte Anti-Faktor-Xa-Aktivität) abgeschätzt werden können. Dies kann in Notfallsituationen bei schweren Blutungskomplikationen sinnvoll sein (Koscielny et al. 2018; Zotz und Weißbach 2017; Fachinformation für Pradaxa® 2019; Fachinformation für Apixaban® 2019; Fachinformation für Eliquis® 2019). Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsparameter während einer AKT mit NOAK ist nicht notwendig (Steffel et al. 2018). Dies kann von Vorteil für den Patienten sein, da im Vergleich zur AKT mit einem VKA die INR-Kontrollen in einem ein bis zwei Wochenintervall beim Hausarzt entfallen. Auf der anderen Seite kann der behandelnde Arzt den Effekt der AKT und damit das Thromboembolie-Risiko unter VHF nicht verlässlich einschätzen. Um die Compliance der AKT zur Schlaganfallprävention bei den Betroffenen mit VHF zu erhöhen, ist eine entsprechende Aufklärung über die Notwendigkeit der Therapie wesentlich (Diener et al. 2017; Kirchhof et al. 2016). Bei Patienten, die aufgrund von kognitiver oder anderweitiger Beeinträchtigung Schwierigkeiten haben, eine AKT mit VKA durchzuführen, können die einheitlichen Einnahme-Schemata der NOAK (einmal oder zweimal täglich) von Vorteil sein. Dies erleichtert beispielsweise die Bereitstellung von Pillendosen oder die Einnahme durch Pflegepersonal (Diener et al. 2017).

1.3 Zielsetzung/Fragestellung

Diese retrospektive Studie beschäftigt sich mit der leitliniengerechten Umsetzung einer Antikoagulationstherapie (AKT) in einem geriatrischen Patientenkollektiv, in der Ära der neuen Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK). Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Umsetzung der European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinie Vorhofflimmern nach Kirchhof et al. (2016) bezüglich einer Antikoagulation in einem geriatrischen Patientenkollektiv. Der Fokus liegt hierbei auf den geriatrischen Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern und der AKT nach der breiten Einführung der NOAK. Zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF wurde Dabigatran im September 2011 in Deutschland zugelassen, Rivaroxaban im Dezember 2011, Apixaban im Dezember 2012 und Edoxaban im August 2015. Zuvor standen lediglich Vitamin-K-Antagonisten und Heparine zur Antikoagulation zur Verfügung. Die Antikoagulationsrate betrug in den vergangenen Jahrzehnten weniger als 50 % bei Personen in einem Alter von ≥ 80 Jahren mit VHF (Appelros et al. 2017) (siehe Abschnitt 1). Dies ergab sich auch dadurch, dass die Risiken von Prädispositionen, wie Sturzgefahr und kognitive Beeinträchtigung in einem geriatrischen Patientenkollektiv überschätzt wurden (Rojas-Fernandez et al. 2017; Zarraga und Kron 2013).

Der Verzicht auf eine therapeutische AKT bei vielen dieser multimorbiden Patienten mit einem hohen CHA₂DS₂-VASc-Score repräsentiert wahrscheinlich ein wichtiges klinisches Beispiel für die Untertherapie von älteren Patienten. Aus diesem Grund soll diese Studie

bewerten, ob die breite Einführung der NOAK in den klinischen Alltag, die Häufigkeit einer therapeutischen AKT bei Patienten im höheren Alter verändert hat (Djukic et al. 2018). Dies würde zu einem vermehrten Schutz vor thromboembolischen Komplikationen unter VHF im Alter beitragen.

Im Folgenden werden die Leitfragen dieser Arbeit aufgeführt:

- Werden Patienten mit VHF leitliniengerecht mit einer AKT behandelt?
- Wie hat sich die Durchführung einer AKT bei VHF durch die Einführung der NOAK verändert?
- Wie häufig werden NOAK eingesetzt?
- Entspricht die Dosierung der NOAK der Empfehlungen der Hersteller oder sind diese über- oder unterdosiert?
- Welche Gründe gibt es für den Verzicht auf eine leitliniengerechte Therapie?
- Wie häufig treten Komplikationen unter einer AKT während des stationären/teilstationären Aufenthaltes auf?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Krankenakten von allen Patienten, die in der geriatrischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende stationär oder teilstationär in einem Zeitintervall von einem Jahr (01. Januar 2015 bis 31. Dezember 2015) behandelt wurden, sind retrospektiv daraufhin untersucht worden, ob eine Indikation für eine Antikoagulation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern, künstliche Herzklappe, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie) vorlag und ob diese adäquat durchgeführt wurde. Der Fokus der Auswertung lag auf dem Patientenkollektiv mit VHF, wobei Vorhofflimmern oder -flattern und ein CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen als eindeutige Indikation für eine Antikoagulation galt (Kirchhof et al. 2016).

Es wurden ausschließlich Daten der klinischen Routine gesammelt und ausgewertet (Tabelle 3): Alter, Geschlecht, Lebenssituation vor der Aufnahme (zu Hause lebend, Pflegeheim), Aufnahmegrund, Hauptdiagnose, CHA₂DS₂-VASC-Score, HAS-BLED-Score, Barthel-Index bei Aufnahme und Entlassung, weitere Indikationen für eine Antikoagulation, Art der Antikoagulation, zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)-Therapie, Anzahl der Patienten mit einer therapeutischen INR bei der Entlassung (nur beim Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten), Laborbefunde einschließlich der geschätzten Kreatinin-Clearance (CKD-EPI-Formel, nach Levey et al. (2009)) sowie die Gründe für den Verzicht auf eine Antikoagulation trotz eindeutiger Indikation. Falls von Seiten der behandelnden Ärzte auf eine Antikoagulation verzichtet wurde und diese stattdessen eine Therapie mit TAH durchgeführten, wurde dies ebenfalls dokumentiert. Die Anzahl der Patienten mit Doppel- oder Trippeltherapie mit TAH und/oder therapeutischer Antikoagulation und deren zugrunde liegenden Indikation wurde festgehalten. Darüber hinaus wurden Komplikationen unter Antikoagulation sowie deren Schwere und Ursachen untersucht. Außerdem wurden Fälle dokumentiert, in denen Patienten ohne eindeutige Indikation eine therapeutische Antikoagulation erhielten.

Als Grundlage für die Datenerfassung dienten ausschließlich die in den Krankenakten dokumentierten Daten der Patienten, einschließlich der Labor- und Untersuchungsergebnisse. Die Daten wurden anonymisiert erfasst. Eine Patientenrekrutierung erfolgte nicht. Patienten, bei denen die AKT während des Aufenthaltes pausiert wurde, wurden als antikoaguliert gewertet. Bei den Patienten, die in dem Beobachtungszeitraum mehrfach aufgenommen und deren AKT umgestellt wurde, wurde die endgültige Entlassungsmedikation dieses Jahres gewertet. Falls in einem dieser Aufenthalte keine AKT trotz eindeutiger Indikation erfolgte, wurde dieser Aufenthalt als Verzicht auf eine OAK gewertet.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (Antragsnummer 19/9/13) zugelassen.

Tabelle 3: Datenerfassungsbogen.

Gesammelte Daten der Patienten
Patientennummer
Aufnahmealter (Jahre)
Geschlecht (M/W)
Aufnahme- und Entlassungsdatum
Hauptdiagnose bei Aufnahme
AKT (ja/nein)
Indikation für AKT
Dauer der AKT (Monate)
Art der AKT (NOAK/VKA/NMH)
Verzicht auf eine AKT (Ja/nein)
Gründe für den Verzicht auf eine AKT
Bei Verzicht auf AKT alternative Gabe von TAH (einfache oder duale TAH)
Doppel- oder Trippeltherapie (AKT plus TAH)
Komplikationen unter AKT (Ja/nein)
Art/Schwere der Komplikation
INR bei Komplikation
INR bei Entlassung
Tägliche Dosierung der NOAK (mg)
Körpergewicht (kg)
Maximaler Kreatinin-Wert während des Aufenthalts (mg/dl)
Minimale GFR während des Aufenthalts (ml/min)
Adäquate Dosierung der NOAK bei Entlassung (zu niedrig/Standarddosierung/zu hoch)
Blutungen in der Vorgeschichte (ja/nein)
Hirnfarkt/TIA in der Vorgeschichte (ja/nein)
Primärprophylaxe (AKT/TAH/keine)
Sekundärprophylaxe (AKT/TAH/keine)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score
HAS-BLED-Score
Barthel-Index bei Aufnahme/Entlassung

Die Tabelle zeigt die aus den Patientenakten gesammelten Daten für diese Studie. Antikoagulation (AKT); glomeruläre Filtrationsrate (GFR); International Normalized Ratio (INR); niedermolekulares Heparin (NMH); Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK); Thrombozytenaggregationshemmer (TAH); transitorische ischämische Attacke (TIA).

2.2 Ausschlusskriterien

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, die in dem untersuchten Zeitintervall ausschließlich während ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben. Hierbei stand die Todesursache nicht im Zusammenhang mit einer Antikoagulation oder stellte eine Komplikation einer AKT dar.

2.3 Leitliniengerechte Umsetzung der Antikoagulation

Als Grundlage für die Bewertung der leitliniengerechten Antikoagulation des untersuchten Patientenkollektivs mit VHF galt die ESC-Leitlinie Vorhofflimmern nach Kirchhof et al. (2016). Zur Risikoeinschätzung zerebraler Ischämien bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF wird hier der CHA₂DS₂-VASc-Score genannt (Kirchhof et al. 2016). Dieser ist auch als Akronym zu verstehen und wird in (Tabelle 4) dargestellt. Dieser Score basiert auf einem Punktesystem, wobei für Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankungen (vorheriger Myokardinfarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), Aortenplaques), Alter 65–74 Jahre und weibliches Geschlecht jeweils ein Punkt vergeben wird. Zwei Punkte erhält ein Patient bei einem Alter ≥ 75 Jahre oder bei einer stattgehabten zerebralen Ischämie (Schlaganfall/TIA) in der Vorgeschichte (Kirchhof et al. 2016).

Tabelle 4: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Einschätzung des Risikos für Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken oder systemische Thromboembolien nach ESC-Leitlinie

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Punkte
Herzinsuffizienz	+1
Zeichen/Symptome einer Herzinsuffizienz oder eine objektivierbare Reduktion der linksventrikulären Funktion	
Hypertonie	+1
Anhaltender Blutdruck > 140/90 mmHg in zwei Fällen oder Durchführung einer anti-hypertensiven Therapie	
Alter ≥ 75 Jahre	+2
Diabetes mellitus	+1
Nüchtern-Glucose > 125 mg/dl (7 mmol/L) oder bestehende Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	
Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie in der Vorgeschichte	+2

CHA₂DS₂-VASc-Score	Punkte
Gefäßkrankheit	+1
Stattgehabter Myokardinfarkt, pAVK, bestehende Aortenplaques	
Alter 65 – 74 Jahre	+1
Geschlecht (weiblich)	+1

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK); Transitorische ischämische Attacke (TIA). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press. Basierend auf Kirchhof et al. 2016, S. 1633.

Eine orale Antikoagulation (OAK) wird nach der ESC-Leitlinie bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen empfohlen. Beim Erreichen von einem Punkt sollte eine AKT mit einem Antikoagulans in Erwägung gezogen werden. Sollte kein Risikofaktor (0 Punkte; hierbei gibt das weibliche Geschlecht ohne weitere Risikofaktoren keinen Punkt) vorliegen, soll auf eine antithrombotische Therapie verzichtet werden (Kirchhof et al. 2016).

Tabelle 5: Empfehlung zur antithrombotischen Therapie nach ESC-Leitlinie bei Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern.

Risikofaktoren	CHA₂DS₂-VASc-Score	Empfohlene antithrombotische Therapie
Ein Hauptrisikofaktor oder ≥ 2 weitere klinisch relevante Risikofaktoren	≥ 2	OAK, vorzugsweise NOAK ^B oder VKA ^{B,C} ; ggf. LAA-Okkluder bei Kontraindikation für OAK.
Ein klinisch relevanter weiterer Risikofaktor	1	OAK sollte in Erwägung gezogen werden.
Kein Risikofaktor	0 ^A	keine antithrombotische Therapie; keine OAK oder TAH.

Die Tabelle zeigt die empfohlene antithrombotische Therapie in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score. *Left atrial appendage* (LAA); Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK); orale Antikoagulation (OAK); Thrombozytenaggregationshemmer (TAH); Vitamin-K-Antagonisten (VKA). ^A) Inklusive Frauen ohne andere Risikofaktoren für Schlaganfälle. ^B) IIaB-Empfehlung für Frauen mit nur einem zusätzlichen Schlaganfall-Risikofaktor. ^C) IB-Empfehlung für Patienten mit mechanischer Herzklappe oder Mitralstenose. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press. Basierend auf Kirchhof et al. 2016, S. 1632.

Vor der Wahl einer antithrombotischen Therapie sollte das Blutungsrisiko bei Patienten mit VHF eingeschätzt werden. Hierzu kann der HAS-BLED-Score herangezogen werden (Kirchhof et al. 2016). Er setzt sich ebenfalls aus einem Punktesystem zusammen und wird in Tabelle 6 dargestellt. Bei einer Punktzahl von ≥ 3 liegt ein erhöhtes Blutungsrisiko vor. Bei der antithrombotischen Therapie dieser Patienten wird zu gewisser Vorsicht geraten sowie regelmäßige Kontrollen und Bewertung des Blutungsrisikos empfohlen (Camm et al. 2010). Eine erhöhte Punktzahl stellt keine Kontraindikation für eine antithrombotische Therapie dar (Kirchhof et al. 2016).

Tabelle 6: Klinische Charakteristika und Punkteverteilung des HAS-BLED-Scores.

Buchstabe	Klinische Charakteristik*	Punktzahl
H	Hypertonus	1
A	Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Schwankende INR-Werte	1
E	Alter ≥ 65 Jahre	1
D	Medikamente oder Alkohol (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
		Max. Punktzahl 9

Die Tabelle zeigt die klinischen Parameter des HAS-BLED-Scores zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern. *) ‚Hypertonie‘ ist definiert als systolischer Blutdruck > 160 mmHg; ‚Eingeschränkte Nierenfunktion‘: Chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder Serumkreatinin ≥ 200 mmol/L; ‚Eingeschränkte Leberfunktion‘: chronische Lebererkrankung (Zirrhose) oder biochemischer Nachweis einer deutlichen Leberschädigung (> 2 -fach erhöhtes Bilirubin, im Zusammenhang mit Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Aminotransferase/alkalische Phosphatase > 3 -fach erhöht, usw.); ‚Blutung‘: Blutungen in der Vorgesichte und/oder Prädisposition für Blutungen (hämorrhagische Diathese, Anämie usw.); ‚schwankende INR-Werte‘ (International Normalized Ratio): instabile/hohe INR-Werte (oder < 60 % der Zeit im therapeutischen Bereich); ‚Medikamente/Alkohol‘: zusätzliche Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, nicht-steroidale Antirheumatika oder Alkoholabusus. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press. Basierend auf Camm et al. 2010, S. 1376.

2.4 Dosierung der Antikoagulation

Die Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe mit den NOAK Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran wurde in dem Patientenkollektiv mit VHF auf eine adäquate Dosierung untersucht. Als Grundlage hierfür galt die jeweilige Fachinformation der Hersteller.

Die Dosierungsempfehlung bei Apixaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF liegt bei 5 mg 2 x täglich. Eine Dosisreduktion auf 2,5 mg 2 x täglich wird empfohlen, sobald mindestens zwei der folgenden Merkmale zutreffen: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder ein Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/L). Die Anwendung wird bei dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min nicht empfohlen.

Beim Rivaroxaban wird zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF eine Dosis von 20 mg 1 x täglich empfohlen. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von 15-49 ml/min wird eine Dosierung von 15 mg 1 x täglich empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

Zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF wird bei Dabigatran eine Dosierung von 300 mg täglich (2 x 150 mg) empfohlen. Bei Patienten mit einem Alter von ≥ 80 Jahren wird eine Dosisreduktion auf 220 mg täglich (2 x 110 mg) empfohlen. Bei einem erhöhten Blutungsrisiko, einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min, bei Patienten zwischen 75 und 80 Jahren sowie bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux sollte eine die tägliche Dabigatran Dosis von 300 mg oder 220 mg individuell auf Grundlage des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos entschieden werden (2 x 110 mg). Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist kontraindiziert.

Während des Untersuchungszeitraums wurde im Juni 2015 Edoxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem VHF zugelassen, bei denen und einer oder mehrere Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, kongestiver Herzinsuffizienz oder ein Alter ≥ 75 Jahren vorliegt. Empfohlen wird eine Tagesdosis von 1 x 60 mg täglich. Liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von 15–50 ml/min, ein Körpergewicht ≤ 60 kg oder eine Therapie mit P-gp-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol) vor, liegt die empfohlene Tagesdosis bei 1 x 30 mg. Nicht empfohlen wird eine AKT mit Edoxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min, Dialysepflichtigkeit oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion. Kontraindiziert ist der Einsatz von Edoxaban bei Leberfunktionsstörungen, die mit Koagulopathien und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen.

2.5 Komplikationen unter Antikoagulation

Die Komplikationen unter Antikoagulation wurden in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Als schwere Komplikationen wurden letale und/oder symptomatische Blutungen in kritischen Bereichen (beispielsweise intrakraniell, retroperitoneal, intraokular usw.) gewertet, die

eine operative Intervention oder eine Transfusion von ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten notwendig machten (Schulman et al. 2005). Zu den mittelschweren Komplikationen zählen Blutungen, die zwar Hb-relevant waren, aber keine operative Intervention oder lediglich die Transfusion von < 2 Erythrozytenkonzentraten erforderten. Komplikationen wurden als mild eingestuft, sobald sie nicht in eine der oben genannten Kriterien passten, wie beispielsweise Epistaxis oder kleine Hämatome (GUSTO investigators 1993).

2.6 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der GraphPad Prism Software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) und der Software R Version 3.4.2 (R Development Core Team 2017, The R Project for Statistical Computing; <http://www.R-project.org>) durchgeführt. Für normalverteilte Daten wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) in der zusammenfassenden Statistik verwendet und der Student's t-Test mit zwei Stichproben bei zwei zu vergleichenden Gruppen. In der zusammenfassenden Statistik nicht normalverteilter Daten wurde der Median sowie die 25%- Perzentile und 75%- Perzentile (Q25;Q75) angewandt und der nichtparametrische Mann-Whitney-U-test zum Vergleich zwischen zwei Gruppen herangezogen. Für normalverteilte Daten und Vergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen wurde die Analyse der Varianz durch den t-Test mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche verwendet. Der Kruskal-Wallis-Test gefolgt vom *Dunn's multiple comparisons test* zur Korrektur des multiplen Testens wurde zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen mit nicht normalverteilten Daten angewandt. Die Verteilung der Hauptdiagnosen und der Blutungskomplikationen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (zweiseitig, Signifikanzniveau = 5 %) verglichen, gefolgt vom Vergleich individueller Gruppen mit dem Fisher's Exact Test und der Bonferroni-Korrektur für mehrfaches Testen. Als statistisch signifikant galten p-Werte $\leq 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

In dem Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2015 wurden 1396 Patienten in der geriatrischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende behandelt. Sechundsiebzig Patienten verstarben und wurden somit nicht in die Studie aufgenommen. Eine eindeutige Indikation für eine therapeutische Antikoagulation bestand bei 512 (38,8 %) Patienten (Abbildung 2). Ein Patient erhielt eine Antikoagulation ohne eindeutige Indikation. Die übrigen Patienten ohne Indikation für eine therapeutische Antikoagulation wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt (Abbildung 2). In dem untersuchten Kollektiv von 512 Patienten mit eindeutiger Indikation für eine therapeutische Antikoagulation hatten 431 (84,2 %) Patienten entweder langanhaltend persistierendes (> 1 Jahr)/permanentes VHF oder paroxysmales/persistierendes (> 7 Tage) VHF sowie einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 . VHF war somit die häufigste Indikation für Antikoagulation in dieser Population. Keiner der Studienpatienten hatte einen CHA₂DS₂-VASc-Score < 2 (bezogen auf Männer) oder < 3 (bezogen auf Frauen). Die Anzahl der Patienten mit anderen Indikationen für eine therapeutische Antikoagulation sowie die Daten zu deren Umsetzung bzw. nicht Umsetzung sind in Abbildung 2 dargestellt. Da VHF und das damit verbundene Risiko sekundärer ischämischer Ereignisse im Mittelpunkt dieser Arbeit steht, bezieht sich die folgende Auswertung nur auf diese Krankheitsentität.

Unter den 431 Patienten mit VHF waren 283 (65,6 %) Frauen und 148 (34,4 %) Männer. Hierbei lag das durchschnittliche Alter der Frauen bei $84,3 \pm 6,6$ Jahren [Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)] und das durchschnittliche Alter der Männer bei $81,9 \pm 7,2$ Jahren. Älter als 75 Jahre waren 373 (86,5 %) der Patienten dieses Kollektivs. Bei 410 Patienten war VHF die einzige Indikation für eine Antikoagulation. Die übrigen 21 Patienten hatten zusätzliche Erkrankungen, welche eine zweite unabhängige Indikation für eine therapeutische Antikoagulation darstellten (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, künstlicher Herzklappenersatz).

Zur weiteren Charakterisierung der Patienten mit VHF wurde der Barthel-Index herangezogen. Bei Aufnahme der Patienten lag der Barthel-Index bei 45 [30;65] (Median [Q25;Q75]) von 100 zu erreichenden Punkten, wohingegen bei Entlassung der Patienten ein Index von 65 [40;80] (Median [Q25;Q75]) der zu erreichenden Punkte vorlag. Hierbei wurde in 23 Fällen kein Barthel-Index in den Patientenakten des untersuchten Kollektivs dokumentiert.

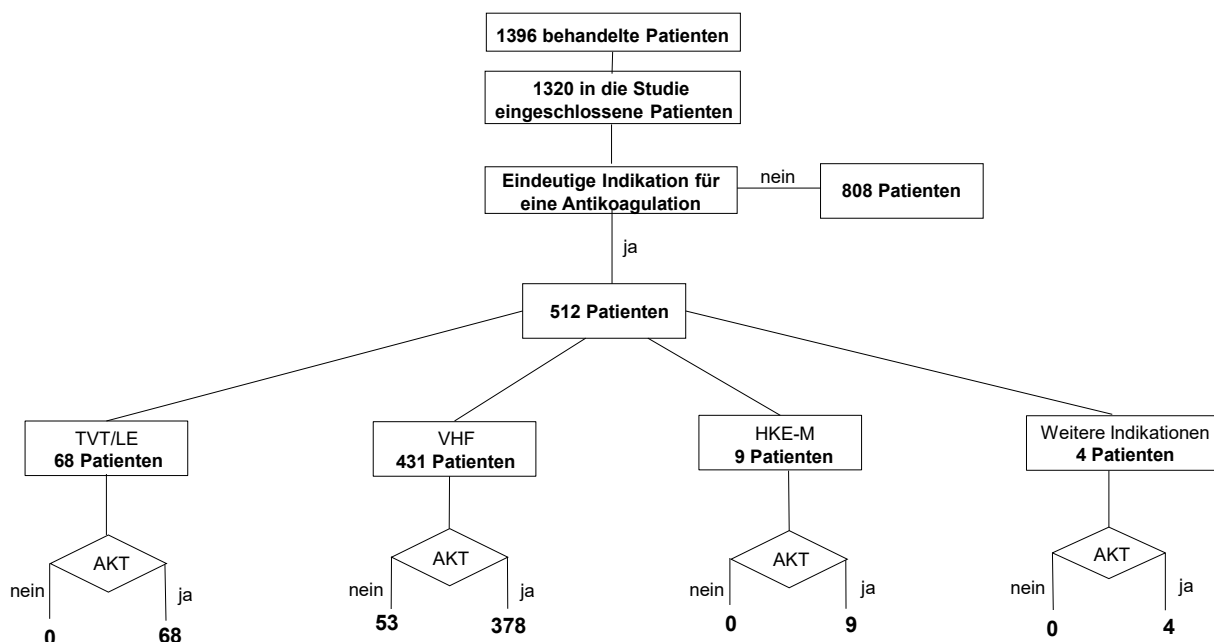


Abbildung 2: Patientenkollektiv und Antikoagulation. Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs und den Einsatz oder Nichtgebrauch therapeutischer Antikoagulation (AKT). 1320 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Bei 521 (38,8 %) Patienten lag eine eindeutige Indikation für eine Antikoagulation vor. 431 Patienten hatten nicht-valvuläres Vorhofflimmern oder -flattern (VHF). 81 Patienten hatten weitere Indikationen für eine therapeutische Antikoagulation. Diese weiteren Indikationen beinhalten ein persistierendes Foramen ovale mit atrialem Septumaneurysma, eine Faktor-V-Mutation sowie arterielle Thromboembolisationen in andere Gefäßgebiete inklusive Extremitäten und Darm, mechanischer Herzklappenersatz (HKE-M) und tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie (TVT/LE). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature. Basierend auf Djukic et al. 2018.

3.2 Einschätzung des kardioembolischen und des Blutungsrisikos sowie die Umsetzung der leitliniengerechten Antikoagulation

Wie in einem geriatrischen Patientenkollektiv zu erwarten, hatten alle 431 Patienten mit VHF einen CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 bei den Männern und ≥ 3 bei den Frauen. Somit hatten alle Patienten mit VHF eine eindeutige Indikation für eine Antikoagulation. Von diesen 431 Patienten mit VHF erhielten 378 (87,7 %) eine therapeutische Antikoagulation. Am häufigsten erhielten die Patienten NOAK (in 221 Fällen [58,5 %]), wobei es sich hier in 176 Fällen (46,6 %) um Apixaban, in 32 Fällen (8,5 %) um Rivaroxaban und in 13 Fällen (3,4 %) um Dabigatran handelte. Das im Jahr 2015 neu zugelassene Edoxaban wurde in diesem Untersuchungszeitraum nicht eingesetzt. Den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon fand man als Therapeutikum in 107 Fällen (28,3 %) und niedermolekulares Heparin (NMH) in therapeutischer Dosis erhielten 50 Patienten (13,2 %). Die INR wurde bei der Entlassung der mit Phenprocoumon behandelten Patienten in 105 Fällen (98,1 %) bestimmt und befand sich bei 77 Patienten (73,3 %) im therapeutischen Bereich, definiert als INR ≥ 2 und ≤ 3 .

Dreizehn Patienten (12,4 %) hatten bei Entlassung eine INR > 3. Tabelle 9 zeigt einen Vergleich der klinischen Daten der Patienten, die eine Antikoagulation mit Phenprocoumon, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder NMH erhielten. Patienten, die mit NMH behandelt wurden, hatten häufiger eine onkologische Diagnose als Hauptdiagnose, als Patienten der Gruppe, die mit verschiedenen Antikoagulantien behandelt wurden ($p = 0,048$ nach Bonferroni-Korrektur).

Zusätzlich zu ihrer Antikoagulation erhielten 28 (7,4 %) der Patienten mit VHF eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH). Eine Doppeltherapie mit einem Antikoagulans plus einem TAH fand sich bei 25 Patienten mit VHF und eine Trippeltherapie mit einem Antikoagulans plus dualer TAH bei drei Patienten mit VHF, meist aufgrund einer Koinzidenz mit einer koronaren Herzerkrankung und/oder mit einer begleitenden pAVK und ggf. Stentimplantation. Die voraussichtliche Dauer der Doppel- oder Trippeltherapie wurde zuvor mit dem Facharzt, der diese Therapie einleitete, besprochen und bei der Entlassung der Patienten im ärztlichen Bericht als Empfehlung festgehalten.

Aus dem Gesamtkollektiv der Patienten mit VHF und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen erhielten 53 (12,3 %) Patienten keine leitliniengerechte Antikoagulation, wobei 27 (50,9 %) dieser Patienten mit einem TAH behandelt wurden. Sechszwanzig (49,1 %) Patienten von 53 erhielten weder eine Therapie mit einem Antikoagulans noch mit einem TAH. Bei diesen 26 Fällen lag jedoch in 10 Fällen eine absolute Kontraindikation, aufgrund einer stattgehabten lebensbedrohlichen Blutung, gegen eine Antikoagulation oder eine TAH vor. Die Gründe für die verbleibenden 16 Fälle (3,7 % des Patientenkollektivs mit VHF und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen) der Patienten, bei denen auf eine Antikoagulation verzichtet wurde, werden in Abschnitt 3.5 behandelt.

3.3 Patienten mit langanhaltend persistierendem/permanentem Vorhofflimmern und -flattern wurden häufiger antikoaguliert als Patienten mit paroxysmalelem/persistierendem Vorflimmern und -flattern

Nach der Art des Vorhofflimmerns wurde das untersuchte Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet die Patienten mit langanhaltend persistierendem (> 1 Jahr)/permanentem VHF ($n = 230$) und die zweite Gruppe, die Patienten mit paroxysmalelem/persistierendem (> 7 Tage) VHF ($n = 201$). Langanhaltend persistierendes/permanentes VHF wurde etwas häufiger diagnostiziert als paroxysmales/persistierendes VHF (53,4 % vs. 46,6 %). Die Altersverteilung dieser Patienten ist in Tabelle 7 dargestellt. Lediglich bei einem Patienten < 65 Jahren wurde ein langanhaltendes persistierendes/permanentes VHF

diagnostiziert. In der Gruppe der Patienten mit paroxysmalem/persistierendem VHF hingegen gab es drei Fälle mit einem Alter < 65 Jahren.

Tabelle 7: Altersverteilung der Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern.

Alter (in Jahren)	Langanhaltend persistierendes (> 1 Jahr)/permanentes VHF	Paroxysmales/persistierendes (> 7 Tage) VHF
	[n = 230] n (%)	[n = 201] n (%)
< 65	1 (0,4)	3 (1,5)
65 – 74	17 (7,4)	28 (13,9)
75 – 84	84 (36,5)	80 (39,8)
≥ 85	128 (55,7)	90 (44,8)

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature. Basierend auf Djukic et al. 2018.

Der CHA₂DS₂-VASc-Score lag bei den Patienten mit langanhaltendem persistierendem/permanentem VHF im Durchschnitt bei 5 [4;6] (Median [Q25;Q75]). In dieser Gruppe erhielten 209 (90,9 %) Patienten eine Antikoagulation, wohingegen 21 (9,1 %) Patienten nicht antikoaguliert wurden. Von den 21 nicht antikoagulierten Patienten wurden 7 (33,3 %) mit einem TAH behandelt, die übrigen 14 (66,7 %) Patienten erhielten weder eine Antikoagulation noch einen TAH.

Bei den 201 Patienten mit paroxysmalem/persistierendem VHF lag der CHA₂DS₂-VASc-Score im Mittel ebenfalls bei 5 [4;6] (Median [Q25;Q75]) (p = 0,3 vs. Patienten mit langanhaltendem persistierendem/permanentem VHF, U-Test). Auch in dieser Gruppe hatten alle Patienten einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 (Männer) und ≥ 3 (Frauen) und damit eine eindeutige Indikation für eine therapeutische Antikoagulation. Diese erhielten 169 (84,4 %) der Patienten mit paroxysmalem/persistierendem VHF. In den übrigen 32 Fällen, in denen nicht antikoaguliert wurde, erhielten 21 (65,6 %) Patienten wenigstens einen TAH, wohingegen 11 (34,4 %) Patienten weder mit einem Antikoagulans noch mit einem TAH behandelt wurden.

Patienten mit langanhaltend persistierendem/permanentem Vorhofflimmern wurden häufiger antikoaguliert als Patienten mit paroxysmalem/persistierendem VHF (90,9 % vs. 84,1 %; Fisher's Exact Test, p = 0,04), obwohl beide Gruppen im Mittel einen gleichen CHA₂DS₂-VASc-Score aufwiesen. Die Häufigkeit für jegliche Therapie zur Reduktion des thromboembolischen Risikos (Antikoagulation oder TAH) waren in beiden Gruppen langanhaltend persistierendes/permanentes VHF vs. paroxysmales/persistierendes VHF nahezu gleich (94 % vs. 94,5 %, Fisher's Exact Test, p = 0,8).

3.4 Schlaganfall und Antikoagulation

Unter den 431 Patienten mit einem VHF und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 (Männer) und ≥ 3 (Frauen) fanden sich 115 (26,7 %) Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA in der Vorgeschichte (Tabelle 8). Von diesen Patienten mit zerebraler Ischämie in der Anamnese wurden n = 104 (90,4 %) zur Sekundärprophylaxe therapeutisch antikoaguliert. Dies war etwas häufiger als bei Patienten ohne stattgehabter zerebraler Ischämie (86,7 %) [p = 0,3; Fisher's Exact Test].

In fünf Fällen (4,3 %) erhielten die Patienten, die nicht therapeutisch antikoaguliert wurden, einen TAH zur Sekundärprophylaxe. Sechs Patienten (5,2 %) mit einer zerebralen Ischämie in der Vorgeschichte erhielten keine weitere vorbeugende Therapie.

Tabelle 8: Zerebrale Ischämie und Antikoagulation.

	Sekundärprophylaxe [n = 115] n (%)	Primärprophylaxe [n = 316] n (%)
AKT	104 (90,4)	274 (86,7)
TAH	5 (4,3)	22 (7)
Keine Therapie	6 (5,2)	20 (6,3)

Die Tabelle zeigt die Primärprophylaxe (zur Vorbeugung einer zerebralen Ischämie) und die Sekundärprophylaxe (nach stattgehabter zerebraler Ischämie) der Patienten mit Vorhofflimmern- und flattern. Es wurde untersucht ob eine Antikoagulation (AKT) oder Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) zur Vorbeugung einer zerebralen Ischämie eingesetzt wurden oder ob auf eine Prophylaxe verzichtet wurde. Basierend auf Djukic et al. 2018.

3.5 Gründe für die nicht Umsetzung der Leitlinie bei eindeutiger Indikation zur Antikoagulation

Von den 201 untersuchten Patienten mit paroxysmalem/persistierendem VHF wurden 32 Patienten nicht antikoaguliert obwohl diese einen von CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 (Männer) oder ≥ 3 (Frauen) aufwiesen. Die Gründe hierfür waren ein erhöhtes Sturzrisiko in acht Fällen, eine schwere Blutung in der Vorgeschichte in drei Fällen sowie Dialysepflichtigkeit in drei weiteren Fällen. Darüber hinaus lagen jeweils in einem Fall eine Thrombozytopenie $< 50,000/\mu\text{L}$, Lebermetastasen und eine stattgehabte Isthmus Ablation als Begründung für den Verzicht auf eine Antikoagulation vor. Neun weitere Patienten wurden nicht antikoaguliert, da sie sich derzeit im SR befanden und das Risiko für ein erneutes VHF als gering eingeschätzt wurde. In drei Fällen lehnten die Patienten die Therapie mit Antikoagulantien ab und in drei weiteren Fällen wurde keine Begründung angegeben.

In dem Kollektiv von 230 Patienten mit langanhaltend persistierendem/permanentem VHF wurden 21 Patienten, trotz eines von CHA₂DS₂-VASC-Scores ≥ 2 (Männer) oder ≥ 3 (Frauen) nicht antikoaguliert. In neun Fällen lag als Grund hierfür eine stattgehabte schwere Blutung (jeweils zwei intrazerebrale und subdurale Blutungen, eine schwere Hämorrhoidalblutung, ein subkutanes Hämatom, eine retroperitoneale Blutung, zwei nicht weiter benannte Blutungen) vor. Außerdem wurden in zwei Fällen eine Dialysepflichtigkeit, ebenfalls in zwei Fällen eine Thrombozytopenie $< 50,000/\mu\text{L}$ und bei einem Patienten ein hepatozelluläres Karzinom als Begründung für die nicht Umsetzung der Leitlinie genannt. In einem Fall wurde wegen einer geplanten Operation auf eine Antikoagulation verzichtet, ein Patient zeigte keine ausreichende Compliance und einem weiteren Fall wurde die Antikoagulation abgelehnt.

3.6 Dosierung der Antikoagulation

Die Antikoagulation mit NOAK (n = 221) wurde sowohl bei Apixaban und Rivaroxaban als auch bei Dabigatran auf eine adäquate Dosierung untersucht (Abbildung 3). Hierbei erhielten 177 Patienten (80,1 %) eine adäquate Dosierung entsprechend der Dosierungsvorschriften im Alter laut Fachinformation. Eine niedrigere Dosierung als die Standarddosis erhielten 44 Patienten (19,9 %). Die Gründe hierfür waren in 42 Fällen (95,5 %) dokumentiert und stimmten mit der Dosierungsempfehlung der Hersteller überein. Bei den übrigen zwei Patienten ließ sich keine eindeutige Begründung für eine Unterdosierung der Antikoagulation in den Patientenakten finden. In keinem Fall erhielt ein Patient eine höhere Dosierung der Antikoagulation als vom Hersteller empfohlen. Am häufigsten wurde eine niedrigere Dosierung auf Grund einer Niereninsuffizienz, eines niedrigen Körpergewichts oder einer dualen TAH plus therapeutischer Antikoagulation gewählt. Unter der Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon lag in vier Fällen zeitweise eine von INR $> 3,5$ vor, jedoch ohne begleitende Blutungskomplikationen.

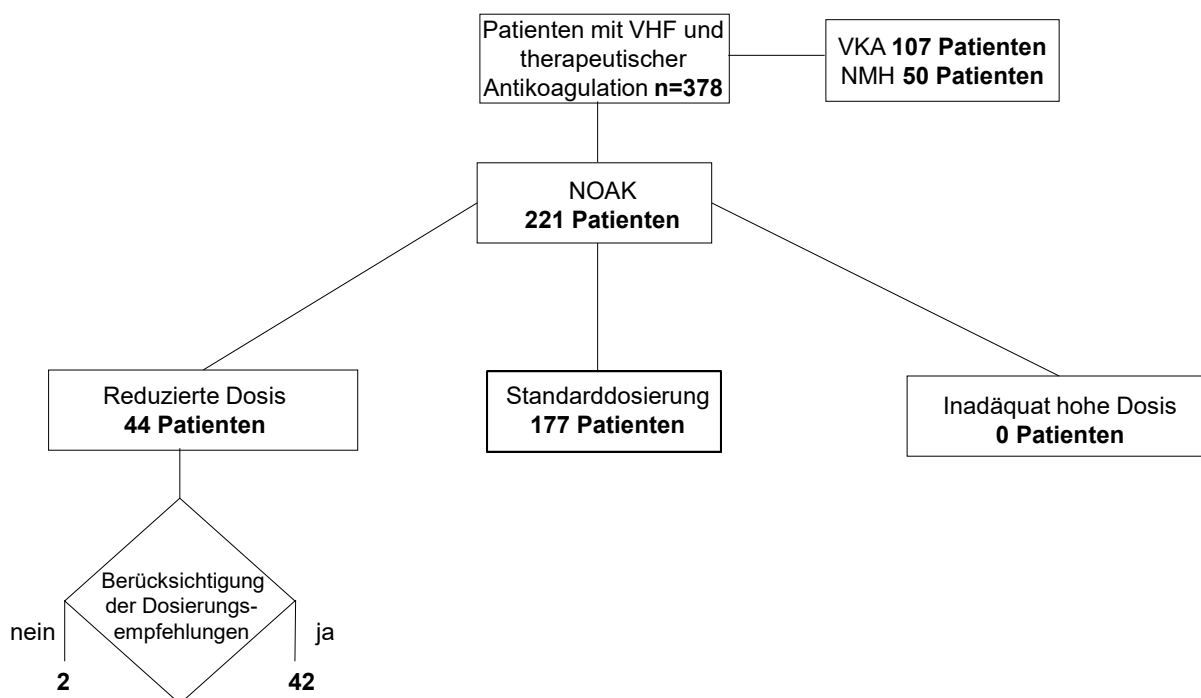


Abbildung 3: Darstellung der Antikoagulation mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien. Von 378 Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern (VHF) und therapeutischer Antikoagulation erhielten 221 Patienten NOAK. Die Behandlung mit NOAK (n = 221) wurde auf eine adäquate Dosierung untersucht. 177 (80,1 %) erhielten die korrekte Standarddosierung. 44 Patienten (19,9 %) erhielten eine niedrigere Dosierung als die Standarddosierung. Hierbei wurden bei 42 Patienten die Gründe für eine reduzierte Dosis dokumentiert, welche mit den Dosierungsempfehlungen der Hersteller übereinstimmten. Zwei Patienten erhielten nach den Dosierungsempfehlungen der Hersteller eine zu niedrige Dosis. Kein Patient erhielt eine zu hohe Dosierung. Vitamin-K-Antagonisten (VKA); niedermolekulare Heparine (NMH). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature. Basierend auf Djukic et al. 2018.

3.7 Komplikationen unter Antikoagulation

Von allen Patienten, die eine Antikoagulation bei VHF erhielten (n = 378), wurden in 21 Fällen (5,6 %) Blutungskomplikationen dokumentiert (Tabelle 9). Hierbei traten elf Komplikationen (insgesamt 52,4 %; 5,0 % von allen mit NOAK behandelten Patienten) unter der Behandlung mit NOAK, vier Komplikationen (19,0 %; 3,7 % von allen mit Phenprocoumon behandelten Patienten) unter Antikoagulation mit Phenprocoumon und sechs Komplikationen (28,6 %; 12,0 % von allen mit NMH behandelten Patienten) unter der Therapie mit niedermolekularem Heparin auf.

Die Antikoagulation mit dem NOAK Rivaroxaban führte bei einem Patienten zu einer gastrointestinalen Blutung, die mit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt werden musste. Ebenso trat unter der Therapie mit Dabigatran eine transfusionspflichtige Makrohämaturie auf. In einem weiteren Fall kam es unter Rivaroxaban zu einem kleinen intramuskulären Hämatom. Bei einem Patienten kam es unter der Therapie mit Apixaban zu einer Epistaxis und bei einem weiteren Patienten unter Rivaroxaban zu einer Blutung der

Zungenspitze. Weiterhin erlitt ein mit Apixaban behandelter Patient eine Prostatavarizenblutung sowie jeweils zwei Patienten unter Apixaban und Rivaroxaban eine Hämorrhoidalblutung, die mit Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden.

Unter der Therapie mit NOAK kam es in vier Fällen auch zu nicht blutungsbedingten Komplikationen. In einem Fall kam es unter Apixaban zu einem Exanthem mit Juckreiz, welches zu einem Abbruch der Behandlung führte. Ein weiterer Patient litt unter Juckreiz ohne Exanthem (Rivaroxaban). Darüber hinaus kam es in einem Fall zu einer Thrombozytopenie von $40,000/\mu\text{L}$ (Rivaroxaban) sowie zu einer TIA unter der Therapie mit Apixaban in adäquater Dosis.

Unter der Therapie mit Phenprocoumon kam es ausschließlich zu blutungsbedingten Komplikationen. In zwei Fällen führte die Behandlung mit dem VKA in einer transfusionspflichtigen gastrointestinalen Blutung, in einem weiteren Fall kam es zu einer Epistaxis. Außerdem erlitt ein Patient unter der Antikoagulation mit Phenprocoumon hämorrhoidale Blutungen.

Unter der Therapie mit NMH kam es in zwei Fällen gastrointestinalen Blutungen und in einem Fall zu einer retroperitonealen Blutung (NMH plus ASS), welche alle eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich machten. Des Weiteren führte die Antikoagulation mit NMH bei einem Patienten zu einem kleinen intramuskulären Hämatom und in einem weiteren Fall zu einer nicht transfusionspflichtigen Makrohämaturie. Zudem kam es bei einem Patienten zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ 2.

Insgesamt kam es unter der Therapie mit den verschiedenen Antikoagulantien weder zu letalen noch zu intrakraniellen Blutungen. Jedoch brauchte es in neun Fällen entweder Erythrozytenkonzentrate oder eine Operation, um die Blutungen zu stoppen. Mit der Ausnahme eines Patienten, der eine TIA unter Antikoagulation mit Apixaban in adäquater Dosis erlitt, kam es zu keinen ischämischen Ereignissen in dem antikoagulierten Patientenkollektiv.

Tabelle 9: Klinische Daten des untersuchten Patientenkollektivs.

	Phenprocoumon <i>n</i> = 107	Apixaban <i>n</i> = 176	Rivaroxaban <i>n</i> = 32	Dabigatran <i>n</i> = 13	Niedermolekulares Heparin <i>n</i> = 50
Patientendemographie					
Alter (M \pm SD)	82,5 \pm 6,6	84,2 \pm 6,7	83,3 \pm 6,6	80,3 \pm 6,2	83,6 \pm 7,7
Mann/Frau	38/69	54/122	11/21	4/9	17/33
Wohnort vor der Krankenhausaufnahme					
Zu Hause lebend	90	142	30	11	40
Langzeitpflege	17	34	2	2	10
Begleitmedikation mit TAH					

	Phenprocou- mon <i>n</i> = 107	Apixaban <i>n</i> = 176	Rivarox- aban <i>n</i> = 32	Dabigat- ran <i>n</i> = 13	Niedermoleku- lares Heparin <i>n</i> = 50
Keine	102	164	26	11	47
1 (n = 25)	5	10	5	2	3
2 (n = 3)	0	2	1	0	0
Risikobewertung von ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen, Alltagskompetenz					
HAS-BLED-Score, Median (Q25; Q75)	3 (2;3)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 3)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score, Median (Q25; Q75)	5 (4; 6)	5 (4; 6)	5 (5; 6)	6 (4; 6)	5 (4; 6)
Barthel-Index bei Auf- nahme, Median (Q25; Q75) ***§	55 (40; 71,25)	60 (40; 80)	60 (30; 67,5)	45 (22,5; 70)	30 (25; 55)
Barthel-Index bei Entlas- sung, Median (Q25; Q75) ***§	75 (55; 85)	60 (40; 80)	70 (45; 80)	60 (35; 82,5)	45 (25; 70)
Laborbefunde					
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [mL./min] (MW ± SD)	56,2 ± 23,6	57,1 ± 23,7	54 ± 21,5	64,6 ± 18,4	51,2 ± 23,9
INR bei Entlassung (Q25; Q75)	2.2 (2,0; 2,6)	n/a	n/a	n/a	n/a
Häufigste Hauptdiagnosen					
Infektionen (Pneumonie, Harnwegsinfekt, exazer- bierte COPD)	21	25	5	2	14
Hüftfrakturen	21	27	5	3	11
Beckenringfrakturen/ Wir- belkörperfrakturen	13	10	1	1	2
Herzinsuffizienz	21	25	6	2	6
Schlaganfall oder TIA	2	17	2	1	4
Stürze/Drop Attacks	7	15	4	0	1
pAVK	5	5	1	0	0
Krebserkrankungen*	0	5	0	0	4
Blutungsereignisse vor der Aufnahme*	0	7	0	2	2
Akutes Nierenversagen	3	7	2	0	5
Schmerzen	2	7	1	0	1
Blutungskomplikationen					

	Phenprocou- mon <i>n</i> = 107	Apixaban <i>n</i> = 176	Rivarox- aban <i>n</i> = 32	Dabigat- ran <i>n</i> = 13	Niedermoleku- lares Heparin <i>n</i> = 50
Schwer	2	1	2	1	3
Mäßig	1	1	0	0	1
Leicht	1	3	3	0	2
Gesamt**	4	5	5	1	6

Das Alter und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate der Patienten wurden durch Varianzanalyse verglichen. Der HAS-BLED-Score, CHA₂DS₂-VAsc-Score und der Barthel-Index bei Aufnahme und Entlassung wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom *Dunn's multiple comparisons test* zur Korrektur des multiplen Testens verglichen. Die Verteilungen der Hauptdiagnosen und der Blutungskomplikationen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (zweiseitig, Signifikanzniveau = 5 %) verglichen, gefolgt vom Vergleich individueller Gruppen mit dem Fisher's Exact Test und der Bonferroni-Korrektur für mehrfaches Testen. *Chronic obstructive pulmonary disease* (COPD); International Normalized Ratio (INR); Mittelwert (M); nicht anwendbar (n/a); periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK); 25%- Perzentil (Q25); 75%-Perzentil (Q75); Standardabweichung (SD); transitorische ischämische Attacke (TIA); Thrombozytenaggregationshemmer (TAH); * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$; Post-hoc-Tests: §niedermolekulares Heparin vs. Phenprocoumon und Apixaban, $p < 0.05$; §Phenprocoumon vs. Apixaban und niedermolekulares Heparin, $p < 0.05$; und Phenprocoumon vs. niedermolekulares Heparin, $p = 0.048$. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature. Basierend auf Djukic et al. 2018.

4 Diskussion

Die Untersuchung aller Patientendaten, die im Jahr 2015 in der geriatrischen Abteilung des Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende stationär behandelt wurden, erfolgte im Hinblick auf die adäquate Durchführung einer AKT bei Vorhofflimmern und -flattern, nach der breiten klinischen Einführung der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien. Es wurde überprüft, ob bei eindeutiger Indikation eine ausreichende therapeutische Antikoagulation durchgeführt, bzw. ob und mit welcher Begründung auf eine AKT verzichtet wurde. Des Weiteren diente diese Studie der Überprüfung der Häufigkeit des Gebrauchs der NOAK und deren adäquate Dosierung sowie der Identifikation von Komplikationen einer Antikoagulation in einem geriatrischen Patientenkollektiv. Folglich dient diese Studie der Beurteilung, ob die Einführung der NOAK in die AKT zu einer häufigeren Umsetzung der Leitlinienempfehlungen bei VHF im Alter geführt hat. Der vermehrte Schutz vor thromboembolischen Komplikationen, insbesondere vor ischämischen Schlaganfällen, entspräche einem bedeutenden Fortschritt in der geriatrischen Medizin.

Die überwiegende Mehrheit der untersuchten geriatrischen Patienten dieser Studie wurde therapeutisch antikoaguliert. Von 431 Patienten mit VHF und einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen, erhielten 378 (87,7 %) Patienten eine AKT entsprechend den Empfehlungen der ESC-Leitlinie. Da alle Patienten mit VHF dieser Studie einen $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen aufwiesen, erhielten somit lediglich 12,3 % keine ausreichende AKT bei eindeutiger Indikation (Djukic et al. 2018). In einer vorrausgegangenen Studie aus dem Jahr 2011, die ebenfalls in der geriatrischen Abteilung des Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende durchgeführt wurde, d.h. in der Prä-NOAK-Ära (Dabigatran wurde als erstes NOAK am 1. September 2011 in Deutschland zugelassen), wurden 379 Patienten mit VHF und einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 2 untersucht. Von diesen Patienten wurden 179 (47,2 %) Patienten nicht antikoaguliert (Djukic et al. 2015). Im Jahr 2011 erhielten 153 (40,4 %) Patienten, verglichen mit 6,5 % in dieser aktuellen Studie, eine Therapie mit TAH anstelle einer AKT. Außerdem erhielten im Jahr 2011 26 (6,7 %) Patienten, im Vergleich zu 25 (5,8 %) in der aktuellen Untersuchung weder ein Antikoagulans noch einen TAH (Djukic et al. 2015; Djukic et al. 2018).

Verglichen mit anderen jüngst publizierten Studien ist die Rate der Antikoagulation unter älteren Patienten in dieser Studie hoch und die Zunahme der Antikoagulation unter Patienten mit VHF von 2011 bis 2015 in dieser Abteilung mag drastisch erscheinen. Die Bewertung von nur einer Abteilung eines Krankenhauses (Single-Center-Studie) könnte als Hauptschwäche dieser Studie angesehen werden. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass dieser stark vermehrte Einsatz der NOAK nicht ohne die kontinuierliche Weiterbildung des medizinischen Personals und informierenden Gesprächen mit Patienten und deren Angehörigen möglich gewesen wäre. In einer Multi-Center-Studie wäre dieses Ergebnis wahrscheinlich nicht so schnell möglich gewesen (Djukic et al. 2018). Eine schwedische Beobachtungsstudie über den Zeitraum von März 2013 bis Juli 2015, zeigte eine Prävalenz von 47 % für VHF

bei pflegedürftigen und gebrechlichen hospitalisierten Patienten im Alter ≥ 75 Jahren. Dennoch erhielten nur 63 % dieser Patienten eine AKT, wobei fast die Hälfte der Patienten ohne AKT keine Kontraindikation aufwies (in 56 % wurde eine Kontraindikation für eine AKT dokumentiert). Innerhalb eines Jahres führte dies zu signifikant mehr ischämischen Schlaganfällen ($p = 0,02$) bei Patienten ohne AKT, verglichen mit antikoagulierten Patienten, jedoch auch zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Das erhöhte Blutungsrisiko ohne AKT war wohl dem geriatrischen Patientenkollektiv geschuldet (Ekerstad et al. 2018). Umgekehrt wurde in einer kanadischen Multi-Center-Studie bei geriatrischen Patienten ≥ 80 Jahre hauptsächlich aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos auf eine Antikoagulation bei VHF verzichtet (HAS-BLED-Score ≥ 3 ; OR 0,33; 95% KI 0,12–0,86). Insgesamt wurden 70 % ($n = 475$) der 682 hospitalisierten Patienten ≥ 80 Jahre in Montreal, Kanada therapeutisch antikoaguliert (Lefebvre et al. 2016). In einer weiteren Studie unter Medicare-Versicherten in den USA im Alter von 65 Jahren oder älter mit VHF erhielten während der Studienzeit von 2008 bis 2014 66 % eine orale Antikoagulation, wobei die Verwendung von oralen Antikoagulantien über die Studienzeit konstant blieb. Die Prävalenz des Gebrauchs von Warfarin verringerte sich von 70 % im Jahr 2008 auf 42 % im Jahr 2014 und ging mit einem vermehrten Einsatz der NOAK einher (Alalwan et al. 2017). Laut einer belgischen Studie unter älteren Patienten mit VHF und einem hohen Schlaganfallrisiko nahm die Unterversorgung mit Antikoagulantien ausgehend von der Prä-NOAK-Ära (2008–2011: 37,3 %) bis hin zur Post-NOAK-Ära (2013–2015: 29,7 %) ebenfalls ab. Im Gegensatz zu der zugrunde liegenden Studie dieser Arbeit, in der nahezu eine Antikoagulationsrate von 90 % erreicht wurde, betraf die Unterversorgung mit Antikoagulantien in der belgischen Studie drei von zehn geriatrischen Patienten mit VHF und einem ‚hohen Risiko für Schlaganfälle‘ (Henrard et al. 2017).

In der zugrunde liegenden Studie dieser Arbeit wurde, abweichend von der ESC-Leitlinie (Kirchhof et al. 2016) und der im Jahre 2015 noch geltenden Leitlinie (Camm et al. 2010), eine Einteilung in zwei Gruppen der VHF-Typen vorgenommen. Dies wurde zum einen so gewählt, um die Vergleichbarkeit zur vorangegangenen Studie nach Djukic et al. (2015) und anderen bisher publizierten Daten, mit ebenfalls abweichenden Klassifikationen (beispielsweise Kirchhof et al. 2020) von der ESC-Leitlinie zu ermöglichen, zum anderen tritt bzw. trat neu diagnostiziertes VHF in der untersuchten geriatrischen Abteilung sehr selten auf. Neu diagnostiziertes VHF wurde in externen kardiologischen Abteilungen behandelt und kam in dieser Studie nicht vor. Bei vielen Patienten verändern sich die VHF-Episoden von kurz und selten zu einem längeren und häufigeren Auftreten. Im Laufe der Zeit entwickeln die meisten Patienten anhaltende Formen vom VHF. Nur 2–3 % der VHF-Patienten behalten über mehrere Jahrzehnte ein paroxysmales VHF bei (Jahangir et al. 2007). Sollten bei einem Patienten sowohl paroxysmale als auch persistierende Episoden von VHF auftreten so, sollte das am häufigsten vorherrschende Muster zur Klassifikation herangezogen werden (Kirchhof et al. 2016).

Patienten mit langanhaltend persistierendem/permanentem VHF wurden häufiger antikoaguliert als Patienten mit paroxysmalem/persistierendem (> 7 Tage) VHF (90,9 % vs. 84,1 %;

Fisher's Exact Test, $p = 0,04$), obwohl beide Gruppen im Mittel einen gleichen CHA₂DS₂-VASc-Score von 5 [4;6] (Median [Q25;Q75]) aufwiesen. Scheinbar schätzten die behandelnden Ärzte dieser Untersuchung das Thromboembolie-Risiko bei Patienten mit langanhaltend persistierendem/permanentem VHF höher ein als bei paroxysmalelem/persistierendem VHF. Diese Annahme stützt sich durch die Ergebnisse der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie. Hier zeigte sich der primäre Endpunkt definiert als Schlaganfall/systemische Embolie bei Patienten mit paroxysmalelem VHF seltener (1,49 % pro Jahr), verglichen mit persistierendem VHF (1,83 % pro Jahr; $p = 0,015$) und permanentem VHF (1,95 % pro Jahr; $p = 0,004$). Ebenso zeigte sich die Gesamtmortalität bei Patienten mit paroxysmalen VHF niedriger (3,0 % pro Jahr), als bei Patienten mit persistierendem (4,4 % pro Jahr; $p < 0,001$) und permanentem VHF (4,4 % pro Jahr; $p < 0,001$) (Link et al. 2017). Weitere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Laut Al-Khatib et al. (2013) erwies sich die Rate an ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien signifikant höher bei Patienten mit persistierendem oder permanenten VHF als bei Patienten mit paroxysmalelem VHF (1,52 vs. 0,98 %; $p = 0,003$; korrigiertes $p = 0,015$). In die Studie nach Al-Khatib et al. (2013) einbezogen wurden insgesamt 18.201 Patienten mit VHF (2786 [15,3 %] mit paroxysmalelem und 15.412 [84,7 %] mit persistierendem oder permanentem VHF). Hierbei zeigte sich auch der Trend einer höheren Mortalität bei Patienten mit persistierendem oder permanenten VHF (3,90 vs. 2,81 %; $p = 0,0002$; korrigiertes $p = 0,066$). Unabhängig einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz kommen Senoo et al. (2015) zu dem Ergebnis, dass antikoagulierte Patienten mit permanentem VHF ein größeres Risiko für einen kardiovaskulären Tod, einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie aufweisen, als Patienten mit nicht-permanentem VHF. Dies traf ebenfalls zu, wenn bereits ein mittleres bis hohes Schlaganfallrisiko bestand (Steinberg et al. 2015).

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2020 mit 26 eingeschlossenen Studien und 23.054 Patienten zeigte ebenfalls, dass nach stattgehabtem Schlaganfall ein signifikant höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse (OR 1,47; 95% KI 1,08–1,99; $p = 0,013$) sowie eine erhöhte Mortalität (OR 1,90; 95% KI 1,43–2,52; $p < 0,001$) bei Patienten mit nicht-paroxysmalelem VHF besteht, als bei Patienten mit paroxysmalelem VHF (Mentel et al. 2020). Auch wenn in der neurologischen Leitlinie keine Unterscheidung bezüglich der Sekundärprophylaxe entsprechend des VHF-Typus gemacht wurde, erbrachte die zugrunde liegende Studie dieser Arbeit eine allgemeine Zunahme der Antikoagulationsrate im Vergleich zur vorausgegangenen Studie aus dem Jahr 2011 (90,4 % vs. 55,3 %) bezüglich der sekundären Schlaganfallprävention bei VHF (Djukic et al. 2015; Djukic et al. 2018; DGN 2019). Hierbei erhielten fünf Patienten (4,3 %), die nicht therapeutisch antikoaguliert wurden, einen TAH zur Sekundärprophylaxe. Im Jahr 2011 waren es noch 41,5 % Patienten, die mit einem TAH nach stattgehabter TIA oder Schlaganfall bei VHF behandelt wurden. Damals wie heute gilt dies nach neurologischer Leitlinie nicht als adäquate Behandlungsalternative (DGN 2019). Allerdings erhielten 2011 weniger Patienten keine vorbeugende Therapie nach einer zerebralen Ischämie (3,2 % vs. 5,2 %).

Binnen fünf Jahren nach der Einführung der NOAK in die klinische Routine, stieg die Rate der AKT zur primären und sekundären Thromboembolie-Prophylaxe bei Patienten mit VHF in dieser Abteilung somit von 52,8 % auf 87,8 %. Diese starke Zunahme geht auf den weitreichenden Einsatz der NOAK (von 0,8 % auf 58,5 % bei allen Patienten mit VHF) zurück, während der Prozentsatz, der mit Phenprocoumon behandelten Patienten um 10 % von 38,3 % auf 28,3 % zurückging. Der Prozentsatz Patienten, die mit NMH antikoaguliert wurden, blieb nahezu unverändert (13,5 % [2011] vs. 13,2 % [2015]) (Djukic et al. 2015; Djukic et al. 2018).

Hernandez et al. (2017) verglichen die Effektivität und Sicherheit der einzelnen NOAK (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) mit Warfarin in Bezug auf die Schlaganfallprävention bei neu diagnostiziertem VHF. Untersucht wurden die Jahre 2013 und 2014. Es zeigte sich, dass das Risiko für ischämische Schlaganfälle, systemische Thromboembolien und Todesfälle unter NOAK geringer war gegenüber einer Therapie mit Warfarin: Hazard Ratio (HR) 0,86; 95 % KI 0,76–0,98 für Apixaban; HR 0,73; 95 % KI 0,63–0,86 für Dabigatran; und HR 0,82; 95 % KI 0,75–0,89 für Rivaroxaban, alle verglichen mit Warfarin. Es ergaben sich keine Unterschiede für die Effektivität der AKT unter den einzelnen NOAK. Das Risiko für Blutungskomplikationen (u. a. gastrointestinale oder intrakranielle Blutungen) war für Rivaroxaban höher und für Apixaban geringer im Vergleich zu Warfarin. Innerhalb der Gruppe der NOAK zeigten sich Apixaban (HR 0,69; 95 % KI 0,60–0,79) und Dabigatran (HR 0,79; 95 % KI 0,69–0,92) mit einem niedrigeren Blutungsrisiko als Rivaroxaban. Apixaban hatte darüber hinaus die längste (82 %) und Dabigatran mit Warfarin die kürzeste (64 %) Therapiepersistenz ($p < 0,001$). Trotz unterschiedlicher Blutungsrisiken sind NOAK etwas effektiver in der Schlaganfallprävention als Warfarin. Apixaban zeigte sich als das vorteilhafteste Antikoagulans in Bezug auf Sicherheit, Effektivität und Therapiepersistenz. Laut einer Metaanalyse nach Ntaios et al. (2017) sind NOAK in der sekundären Schlaganfallprävention jedoch genauso effektiv wie VKA. Hierbei sind NOAK jedoch mit einem geringeren Risiko für intrakranielle Blutungen verbunden.

Bei älteren Patienten > 65 Jahre mit VHF und akutem ischämischen Insult ist die Behandlung mit einem NOAK ebenfalls mit einem besseren Langzeit-Outcome assoziiert als die Therapie mit Warfarin (Xian et al. 2019). Die Kohortenstudie von Xian et al. 2019 umfasst 11.662 Überlebende nach einem akuten zerebralen Insult mit VHF. Das Durchschnittsalter lag bei 80 [74–86] Jahren (Median [Interquartilsabstand]). Beobachtet wurden 4041 (34,7 %) Patienten mit einer AKT mit einem NOAK und 7621 (65,3 %) Patienten mit einer AKT mit Warfarin nach ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung. Hierbei hatten Patienten mit NOAK (vs. Warfarin) mehr Tage zuhause $287,2 \pm 114,7$ vs. $263,0 \pm 127,3$ (Mittelwert \pm [SD]) im ersten Jahr nach der Entlassung und ein geringeres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (angepasstes Hazard Ratio [aHR], 0,89; 99% KI, 0,83–0,96). Darüber hinaus gab es weniger Todesfälle bei Patienten, die mit NOAK antikoaguliert wurden (aHR, 0,88; 95% KI, 0,82–0,95; $p < 0,001$), weniger Rückübernahmen jegli-

cher Ursachen (aHR, 0,93; 95% KI, 0,88–0,97; $p = 0,003$), weniger kardiovaskuläre Rückübernahmen (aHR, 0,92; 95% KI, 0,86–0,99; $p = 0,02$), weniger hämorrhagische Schlaganfälle (aHR, 0,69; 95% KI, 0,50–0,95; $p = 0,02$) und Krankenhausaufenthalte mit Blutungen (aHR, 0,89; 95% KI, 0,81–0,97; $p = 0,009$), jedoch laut dieser Studie ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen (aHR, 1,14; 95% KI, 1,01–1,30; $p = 0,03$).

Den Vorteil der NOAK gegenüber VKA in einem geriatrischen Patientenkollektiv bestätigt auch eine Studie von Patti et al. 2019. Hierbei wurde das 1-Jahres-Outcome der Behandlung einer AKT (NOAK vs. VKA) bei 3825 älteren Patienten (≥ 75 Jahre) mit VHF aus einem prospektiven Register untersucht. Als primärer Endpunkt galt ein zusammengesetztes Netto-Endprodukt aus schweren Blutungen und ischämischen kardiovaskulären Ereignissen unter einer Antikoagulation mit NOAK ($n = 1556$) im Vergleich zu VKA ($n = 2269$). Die Raten des zusammengesetzten Netto-Endpunkts betragen 6,6% pro Jahr bei der Behandlung mit NOAK gegenüber 9,1% pro Jahr unter Antikoagulation mit VKA (Odds Ratio [OR] 0,71; 95% KI 0,51–0,99; $p = 0,042$). Die NOAK-Therapie war im Vergleich zur Verwendung von VKA mit einer geringeren Rate von schweren Blutungen verbunden (OR 0,58; 95% KI 0,38–0,90; $p = 0,013$). Ischämische Ereignisse waren ebenfalls nominell reduziert (OR 0,71; 95% KI 0,51–1,00; $p = 0,050$). Auch bei Hoch-Risiko-Patienten mit niedrigem Body-Mass-Index (OR 0,50; 95% KI 0,22–1,12; $p = 0,07$) oder mit einem Alter von ≥ 85 Jahren (OR 0,44; 95% KI 0,13–1,49; $p = 0,17$) traten starke Blutungen unter Antikoagulation mit NOAK seltener auf.

Darüber hinaus bestehen Unterschiede bezüglich der Kosten-Nutzen-Effizienz der Antikoagulationen zur Schlaganfallprävention bei VHF. Laut einer Metaanalyse 23 randomisierter Studien und 94.656 eingeschlossenen Patienten aus dem Jahr 2017 sind einige NOAK trotz der höheren Kosten einer AKT bei VHF mit Warfarin vorzuziehen. Es stellte sich heraus, dass Apixaban 5 mg 2 x täglich den höchsten zu erwarteten Nettonutzen im Vergleich zu Warfarin aufweist (López-López et al. 2017). Eine weitere Studie mit 98.213 eingeschlossenen VHF-Patienten in Taiwan über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (2012) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Auch hier zeigte sich durch die Einbeziehung demografischer Informationen aus einer bevölkerungsbasierten Datenbank in eine Kosten-Nutzen-Analyse, dass Apixaban 5 mg eine kostengünstige Alternative zu Warfarin, Dabigatran 110 und 150 mg und Rivaroxaban 20 mg zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit VHF darstellt (Liu und Chen 2017).

Für die geriatrische Medizin haben NOAK zwei große Vorteile gegenüber VKA: Es sind keine regelmäßigen INR-Kontrollen notwendig. Dies ist besonders bedeutend für pflegebedürftige Patienten oder Patienten, die nicht in der Lage sind, ihren Hausarzt aufzusuchen. Außerdem ist das Risiko für intrakranielle Blutungen, eine der meist gefürchtetsten Komplikation unter Geriatern, unter einer AKT mit NOAK (0,2–0,5 %/100 Patientenjahre) ca. 50 % geringer als bei einer AKT mit Warfarin (0,3–1,1 %/100 Patientenjahre) (Connolly et al. 2009; Granger et al. 2011; Patel et al. 2011; Potpara und Lip 2017; Yao et al. 2016). Daher

sind NOAK laut der zugrundeliegenden ESC-Leitlinie von 2016 und der aktuellen ESC-Leitlinie von 2020 für VHF einer initialen AKT mit VKA vorzuziehen, solange sich der Patient für eine Antikoagulation mit einem NOAK eignet (Klasse 1 A Empfehlung) (Kirchhof et al. 2016; Hindricks et al. 2021).

In der zugrunde liegenden Studie dieser Arbeit erhielten die meisten Patienten Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien. Alle NOAK sind aufgrund von Subgruppenanalysen randomisierter Phase-III-Studien zur primären und sekundären Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei älteren Patienten mit VHF geeignet (Connolly et al. 2009; Granger et al. 2011; Patel et al. 2011; Potpara und Lip 2017; Ruff et al. 2014). Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien sind sicherer als Warfarin bezüglich des Risikos für schwere Blutungen und damit auch sicherer als Warfarin hinsichtlich intrakranieller Blutungen, sowohl in randomisiert kontrollierten Studien als auch in Real-World-Beobachtungsstudien. Darüber hinaus gelten NOAK als längerfristig praktikabler im Vergleich zu VKA, da die regelmäßigen laborchemischen Kontrollen der Gerinnungsparameter entfallen. Somit scheint die Durch- oder Weiterführung einer AKT mit NOAK einfacher zu sein als mit Warfarin (Potpara und Lip 2017).

In der zugrunde liegenden Untersuchung ergab sich die Präferenz für ein spezielles NOAK in den hausinternen Richtlinien um eine Polypharmakotherapie zu vereinfachen. Gründe für die Verabreichung von Apixaban waren:

1. In der ARISTOTLE Studie reduzierte Apixaban im Vergleich zu Warfarin die Rate für ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle sowie für systemische Embolien auf 1,27 % vs. 1,60 % pro Jahr ($p = 0,01$), die Rate für schwere Blutungen auf 2,13 % vs. 3,09 % pro Jahr ($p < 0,001$) und die Mortalitätsrate aus jeglichem Grund auf 3,52 % vs. 3,94 % pro Jahr ($p = 0,047$) (Granger et al. 2011). Der Vorteil von Apixaban war bei Patienten über 65 Jahre bedeutender, denn von 5678 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren verringerte Apixaban die Rate für Schlaganfälle oder systemische Embolien auf 1,56 % vs. 2,19 % pro Jahr (Anzahl der notwendigen Behandlungen; *number needed to treat* [NNT]: 159 Patientenjahre) und die Rate der schweren Blutungen auf 3,33 % vs. 5,19 % pro Jahr (NNT: 54 Patientenjahre) (Halvorsen et al. 2014). Die Analyse einer großen US-amerikanischen Datenbank von privat oder Medicare versicherten Patienten mit nicht-valvulärem VHF, denen Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder Warfarin in einem Zeitraum von 2010 bis 2015 verabreicht wurde, ergab ein geringeres Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien für Apixaban und ähnliches Risiko für Dabigatran und Rivaroxaban, im Vergleich zu Warfarin. Unter der Therapie mit Apixaban und Dabigatran war das Risiko für schwere Blutungen geringer und unter Rivaroxaban ähnlich verglichen mit Warfarin (Yao et al. 2016). Eine kürzlich durchgeführte Post-Market Surveillance-Studie ($n = 61.205$ Patienten) verglich NOAK mit Phenprocoumon nach der Beseitigung von Störfaktoren. Hierbei war Apixaban mit einer geringeren Rate für schwere Blutungen (1,4 % vs. 2,3 % pro Jahr; $p < 0,001$; NNT: 111 Patientenjahre), für gastrointestinale Blutungen (1,7 % vs. 2,4 % pro Jahr; $p < 0,001$) und für sonstige Blutungen

(7,7 % vs. 9,8 % pro Jahr; $p < 0,001$) assoziiert (Hohnloser et al. 2018). In systematischen Reviews zum Vergleich von randomisierten klinischen Studien und Beobachtungsstudien nach Markteinführung waren die Raten für schwere Blutungen unter Apixaban am geringsten, mittelmäßig hoch für Dabigatran und am höchsten für Rivaroxaban. Der Gebrauch von Apixaban und Dabigatran war ebenfalls mit einer geringeren Gesamtmortalität gegenüber einer Behandlung mit Warfarin verbunden (Cameron et al. 2014; Potpara und Lip 2017). Dies bestätigt auch eine Kombination aus einem systemischen Review und einer Metaanalyse mit 16 eingeschlossenen Studien aus dem Jahr 2018. Hier zeigte sich das Risiko für schwere Blutungen während einer AKT mit Apixaban signifikant geringer, verglichen mit Warfarin, Dabigatran und Rivaroxaban (relative Risikoreduktion: 38 %; 35 % bzw. 46 %). Ebenso signifikant geringer unter Apixaban war das Risiko für intrakranielle Blutungen im Vergleich zu Warfarin und Rivaroxaban (46 % bzw. 54 %). Das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter Apixaban war im Vergleich zu allen eben genannten Antikoagulantien geringer ($p < 0,00001$). Allerdings zeigte sich Apixaban in regulärer Dosierung im Vergleich zu Warfarin effektiver in der Prävention von thromboembolischen Ereignissen (Odds Ratio: 0,77; 95 % KI: 0,64–0,93), jedoch wurde kein Vorteil in der Schlaganfallprophylaxe gefunden. Gegenüber Dabigatran und Rivaroxaban war Apixaban gleichermaßen effektiv bezüglich der Reduktion von thromboembolischen Ereignissen und Schlaganfällen. Dennoch überwiegt laut dieser Studie das Sicherheitsprofil von Apixaban (Proietti et al. 2018).

2. Bei Patienten mit VHF ist das Blutungsrisiko unter Apixaban und niedrigdosiertem ASS nahezu identisch (Connolly et al. 2011). Laut einer Subgruppenanalyse gilt dies auch für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (Ng et al. 2016).

3. Dabigatran wurde aufgrund seiner renalen Clearance, welche etwa 80 % der Gesamtkörperclearance ausmacht, nur selten zur Antikoagulation eingesetzt, obwohl es das erste NOAK mit einem verfügbaren Antidot in der klinischen Praxis darstellt (Nutescu et al. 2016; Pollack et al. 2017). In dieser Studie litten 17 Patienten an einem akuten Nierenversagen und die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate lag bei nahezu 60 ml/min innerhalb des Studienkollektivs (siehe Tabelle 9, Abschnitt 0). Die Verabreichung einer reduzierten Dabigatran Dosis von 2 x 110 mg täglich verhinderte jedoch keine Blutungen: In einer Analyse von 44 Blutungsereignissen während der Behandlung mit Dabigatran, traten 22 Blutungen unter reduzierter Dosis auf. Zwei Drittel der Patienten mit Blutungskomplikationen waren älter als 80 Jahre, 58 % hatten eine mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsstörung und 50 % von denjenigen mit verfügbaren Daten hatten ein Körpergewicht unter 60 kg (Harper et al. 2012). Patienten mit einer intrakraniellen Blutung während der Behandlung mit VKA haben trotz des schnellen Einsatzes von antagonistischem Prothrombinkomplex-Konzentrat ein schlechtes Outcome (Dowlatshahi et al. 2012). Und obwohl keine ähnlichen Daten bezüglich des Outcomes zu Dabigatran und seinem Antidot zur Verfügung stehen, deutet dies darauf hin, dass der Schwerpunkt auf der Vermeidung von intrakraniellen Blutungen liegen muss.

4. Aufgrund des erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen, eine häufige Komplikation der geriatrischen Medizin, wurde Rivaroxaban nur selten zur AKT eingesetzt (Sharma et al. 2015). Laut Beobachtungsstudien lag die Rate von gastrointestinalen Blutungen bei 3,3/100 Patientenjahre während der Behandlung mit Rivaroxaban verglichen mit 2,5/100 Patientenjahre während der Therapie mit Warfarin (Potpara und Lip 2017). Auch Dabigatran zeigte in einer Beobachtungstudie ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere gastrointestinale Blutungen als eine AKT mit Warfarin (HR 1,17; 95 % KI: 1,04–1,32) oder Apixaban (HR 1,43; 95 % KI: 1,09–1,88) (Adeboyeje et al. 2017).

5. Edoxaban wurde erst im August 2015 in Deutschland zugelassen und deswegen nicht im Beobachtungszeitraum dieser Studie (2015) verwendet, da die Ärzte derzeit noch nicht mit dem Medikament vertraut waren (Djukic et al. 2018).

Zur abschließenden Beurteilung der einzelnen NOAK untereinander lässt sich eine aktuelle Studie von Li et al. (2019) heranziehen. Sie berücksichtigt 15 systematische Reviews und 12 Metaanalysen, hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der NOAK zur Schlaganfallprävention bei VHF. Als primäre Endpunkte wurden Schlaganfälle und systemische Embolien (Wirksamkeit) und schwere Blutungen (Sicherheit) definiert. Rivaroxaban und Dabigatran unterschieden sich nicht im Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien (HR 1,00; 95 % KI 0,91–1,10; Evidenzgrad: niedrig). Rivaroxaban war hierbei aber mit einem höheren Risiko für schwere Blutungen assoziiert (HR 1,39; 95 % KI 1,28–1,50; Evidenzgrad: mittel). Im Vergleich mit Apixaban zeigte Rivaroxaban ein signifikant höheres Risiko für schwere Blutungen (HR 1,71; 95 % KI 1,51–1,94; Evidenzgrad: niedrig). Unter Apixaban wurde, verglichen mit Dabigatran, ebenfalls ein geringeres Risiko für schwere Blutungen beobachtet (HR 0,80; 95 % KI 0,68–0,95; Evidenzgrad: niedrig). In der Beurteilung des Schlaganfall- und Embolierisikos ergab sich kein Unterschied im Vergleich von Rivaroxaban und Apixaban sowie zwischen Apixaban und Dabigatran. Apixaban stellte sich als sicherstes Antikoagulans der drei NOAK heraus. Bezüglich des Schlaganfall- und Embolierisikos ergaben sich keine Unterschiede. Auch die aktuelle FORTA-*(Fit for The Aged)*-Liste aus dem Jahre 2018, welche die Eignung verschiedener Medikamente im Alter bewertet, empfiehlt Apixaban zur Antikoagulation bei VHF im Alter (FORTA-Liste 2018).

Durch randomisierte klinische Studien ist die Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK bewiesen. Aus ihnen gehen auch die Dosierungsempfehlungen für die entsprechenden Antikoagulantien hervor. In der zugrunde liegenden Studie dieser Arbeit erhielten 80,1 % der Patienten, die mit NOAK antikoaguliert wurden, eine volle Dosierung und 19,9 % erhielten eine reduzierte Dosis entsprechend der Fachinformation der Hersteller. Demnach erhielten 99,0 % die empfohlene tägliche NOAK-Dosis. Lediglich zwei Patienten (0,9 %) erhielten eine reduzierte Dosis ohne eine adäquate Begründung. Eine zu hohe Dosierung der NOAK erhielt keiner der Patienten dieser Studie. Folglich war die Einhaltung der Dosierungsempfehlungen der Hersteller gut. Um die Anzahl der adäquat dosierten Patienten zu erhöhen, wurde be-

sonders in den täglichen Visiten und wöchentlichen Konferenzen der untersuchten Abteilung auf die Dosierungsempfehlungen der NOAK geachtet. Ein Grund für die gute Einhaltung der Dosierungsalgorithmen war wahrscheinlich der bevorzugte Einsatz eines bestimmten NOAK (Djukic et al. 2018). Im Gegensatz hierzu wurden in vielen Beobachtungsstudien niedrigere NOAK-Dosierungen eingesetzt als in randomisierten kontrollierten Studien (Potpara und Lip 2017). In einer türkischen Studie mit 2086 mit NOAK behandelten Patienten, erhielten 1247 (59,8 %) eine adäquate Dosierung. Im Zuge einer geringen Dosierung unterbehandelt wurden 634 (30,4 %) der Patienten der türkischen Studie und 205 (9,8 %) erhielten eine höhere Dosis als empfohlen (Überbehandlung) (Başaran et al. 2016). Gerade im ambulanten Bereich scheint eine adäquate Dosierung der NOAK, wahrscheinlich auch aufgrund der fehlenden routinemäßigen Gerinnungskontrollen, Schwierigkeiten zu bereiten. In einer amerikanischen Studie wurden 5738 Patienten eines Registers für VHF (ORBIT-AF II) auf Unter- bzw. Überdosierung von NOAK überprüft. Es stellte sich heraus, dass 541 (9,4 %), der mit NOAK behandelten Patienten unterdosiert und 197 (3,4 %) überdosiert wurden. Lediglich 5000 Patienten (87 %) erhielten adäquate NOAK-Dosierung nach den amerikanischen Empfehlungen (Steinberg et al. 2016). Die Nicht-Einhaltung der Dosierungsempfehlungen der NOAK bei nicht-valvulärem VHF scheint mit einem starken Verlust an Wirksamkeit und Sicherheit einherzugehen (Potpara und Lip 2017). Entweder kommt es zu vermehrten starken Blutungen (Übertherapie) oder zur Zunahme von thromboembolischen Ereignissen (Untertherapie). Dies verdeutlicht auch eine israelische Studie, die das Outcome von 8425 VHF-Patienten vergleicht, die entweder ‚off-label‘ mit einer reduzierten NOAK-Dosis (39 %) oder mit der empfohlenen Standarddosierung (61%) behandelt wurden. Die Off-Label-Unterdosierung von NOAK ging mit einer erhöhten Gesamtmortalität bzw. einer erhöhten Rate für Schlaganfälle oder Myokardinfarkt (HR 1,57; 95 % KI: 1,34–1,83; $p < 0,001$) sowie einer erhöhten Rate für Blutungen einher (HR 1,63; 95 % KI: 1,14–2,34; $p = 0,008$). Die Unterdosierung führte somit zu einem Verlust an Wirksamkeit der Antikoagulation ohne Sicherheitsvorteil (Arbel et al. 2019). Besonders der Einsatz einer reduzierten Apixaban-Dosis (2 x 2,5 mg täglich) ohne eindeutige Indikation ist mit einem Trend von höheren Raten ischämischer Schlaganfälle und systemischen Embolien verbunden (Nielsen et al. 2017). Hinsichtlich der Übertherapie einer Antikoagulation bei VHF zeigte Suzuki et al. (2018), dass die Überdosierung von NOAK mit größeren Hämatomen bei intrakraniellen Blutungen und schlechteren funktionalem Outcome assoziiert war.

Alle antikoagulierten VHF-Patienten der zugrunde liegenden Studie hatten im Mittel einen HAS-BLED-Score von 3 [2;4] (Median [Q25;Q75]) und damit ein erhöhtes Blutungsrisiko. Wahrscheinlich ist die Komplikationsrate der NOAK und von Phenprocoumon, aufgrund der engmaschigen Kontrolle der Nierenfunktion und der INR in dieser Studie so gering. Es ereignete sich weder eine intrakranielle Blutung noch eine letale Komplikation. Lediglich neun Patienten benötigten eine Bluttransfusion oder einen operativen Eingriff, um eine Blutung zu stoppen. Insgesamt eigneten sich schwerwiegende Blutungen nur in 2,4 % der Fälle,

obwohl viele Patienten in dieser Studie schwerkrank waren. Die relative Häufigkeit von Blutungsereignissen war bei Patienten, die mit Phenprocoumon oder Apixaban antikoaguliert wurden, nahezu gleich. Während der Therapie mit NMH und Rivaroxaban war diese relative Häufigkeit höher ($p > 0,05$ nach Bonferroni-Korrektur). Dies spiegelt wahrscheinlich die Tatsache wider, dass die kränksten Patienten mit NMH behandelt wurden, wohingegen die Entscheidung Phenprocoumon oder ein individuelles NOAK zu verabreichen, gewöhnlicherweise auf den Vorlieben des Patienten oder dessen Hausarzt beruhen (Djukic et al. 2018).

In der Vergangenheit wurden multimorbide geriatrische Patienten häufig zu zurückhaltend antikoaguliert, da die Risiken von Prädispositionen, wie Sturzgefahr und kognitive Beeinträchtigung überschätzt wurden (Rojas-Fernandez et al. 2017; Zarraga und Kron 2013). Bei Patienten mit VHF erhöhen häufige Stürze während einer AKT mit Warfarin das Risiko für intrakranielle Blutungen, speziell traumatische intrakranielle Blutungen, von 0,34 (0,27–0,45) auf 2,0 (1,3–3,1) Ereignisse/100 Patientenjahre [Hazard Ratio (KI)] (Gage et al. 2005). Nichtsdestotrotz profitieren Patienten mit multiplen Risikofaktoren für Schlaganfälle von einer AKT (Gage et al. 2005; Garwood und Corbett 2008; Ekerstad et al. 2018). Die Aufklärung bezüglich einer AKT kann das Blutungsrisiko bei älteren Personen mit Sturzneigung reduzieren und sollte deswegen ein wichtiger Teil der Behandlung mit Antikoagulantien sein (Garwood und Corbett 2008). Eine Neuanalyse der Warfarin-Gruppe in der ACTIVE-W-Studie (Warfarin vs. ASS plus Clopidogrel bei VHF) zeigte, dass Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung ebenso eine höhere Komplikationsrate und eine geringere Zeit im therapeutischen Bereich aufwiesen. Patienten mit einem Mini-Mental-Status-Test < 26 Punkten hatten mehr vaskuläre Ereignisse (6,7 % vs. 3,6 % pro 100 Patientenjahre; $p = 0,002$) und mehr Blutungskomplikationen (9,6 % vs. 7 % pro 100 Patientenjahre; $p = 0,04$). Auch hier wurde deutlich, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht ausreicht, um Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung von einer AKT bei VHF auszuschließen (Flaker et al. 2010). Da NOAK ein geringeres Risiko für intrakranielle Blutungen aufweisen, auch traumatischer Genese (Risikoreduktion 33–69 % in Abhängigkeit vom eingesetzten NOAK), können sie wahrscheinlich den Nutzen einer AKT in diesen Patientengruppen erhöhen (Hankey et al. 2014; Hart et al. 2012). Laut Suárez Fernández et al. (2015) ist es sinnvoller NOAK anstelle von Warfarin bei Patienten mit hohem Sturzrisiko einzusetzen. Eine AKT mit NOAK geht außerdem im Vergleich zu Warfarin, mit weniger Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen einher, was gerade in einem multimorbiden geriatrischen Patientenkollektiv von Vorteil sein kann (Harder und Graff 2013). Darüber hinaus können NOAK eine gute Option in Langzeitpflegeeinrichtungen darstellen, in denen die Verabreichung der Medikamente durch Pflegekräfte gesichert wird und INR-Kontrollen nicht ohne weiteres verfügbar sind. Im Umkehrschluss kann die Compliance bei älteren Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung und Eigenverantwortung für ihre Medikation zu einem besonderen Problem werden, da die Gerinnungswerte nicht regelmäßig überwacht werden. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der SAGE-AF-Studie, bei der die Prävalenz geriatrischer Erkrankungen unter Patienten mit AKT bei

VHF und die Möglichkeit einer Zuordnung des gewählten Antikoagulans zu einer geriatrischen Erkrankung untersucht wurde. Eingeschlossen in die Studie wurden VHF-Patienten ≥ 65 Jahre mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 , ohne Kontraindikationen für eine AKT. Die Teilnehmer waren im Durchschnitt $75,7 \pm 7,1$ Jahre [Mittelwert \pm (SD)] alt, 86 % erhielten eine AKT, 49 % waren Frauen, zwei Drittel waren gebrechlich (*frailty*) oder hatten eine Vorstufe von Gebrechlichkeit (*pre-frailty*) und 44 % erhielten eine AKT mit einem NOAK (vs. 56 % VKA). Patienten, die eine AKT mit einem NOAK erhielten, waren jünger, hatten eine niedrigere CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score-Punktzahl und waren weniger gebrechlich. Wohingegen *pre-frailty* (OR 0,33; 95 % KI: 0,18–0,59) und soziale Isolation (OR 0,38; 95 % KI: 0,14–0,99) bei Patienten im Alter ≥ 75 Jahre, mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer AKT mit einem NOAK assoziiert war, wahrscheinlich um die Überwachung der Gerinnung und den sozialen Anschluss durch regelmäßige INR-Kontrollen nicht zu verlieren (McManus et al. 2019). Auch hier zeigt sich erneut wie wichtig eine allumfassende Aufklärung über die Überlegenheit der NOAK bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber VKA ist, um älteren, sozialisierten Patienten und Patienten mit beginnender Gebrechlichkeit eine adäquate AKT mit einem NOAK zu ermöglichen. Die Frage, welche Gegebenheiten zu einer tatsächlichen Kontraindikation für eine Antikoagulation geriatrischer Patienten führen, bleibt weiter unbeantwortet.

Die zugrunde liegenden Studienergebnisse legen nahe, dass nach sorgfältiger Diskussion mit Patienten und Angehörigen etwa 10 % der Patienten keine AKT erhalten. Dies ist entweder einem sehr hohen Sturzrisiko, einer nicht-traumatischen lebensbedrohlichen Blutung oder einer Palliativsituation geschuldet (Djukic et al. 2018). Diese Begründungen für dem Verzicht auf eine AKT decken sich auch mit den Hauptgründen aus Metaanalysen, die sich mit der ärztlichen Entscheidungsfindung bezüglich einer oralen Antikoagulation beschäftigen (Pugh et al. 2011; Hsu und Freeman 2018). Die Entscheidungen einen Patienten mit VHF in dieser Einrichtung nicht zu antikoagulieren basierte auf informierenden Gesprächen mit dem jeweiligen Patienten und/oder seines gesetzlichen Betreuers mit den behandelnden Ärzten. Unter diesen Umständen sollte weder ein Antikoagulans noch ein TAH (es sei denn es liegt eine zusätzliche Indikation zum VHF vor, z. B. arterielle Stents, akutes Koronarsyndrom) eingesetzt werden, da das Risiko für schwere Blutungen während der Therapie mit TAH nicht geringer war als mit Apixaban (Connolly et al. 2011; Ng et al. 2016). Thrombozytenaggregationshemmer zur Schlaganfallprävention werden dementsprechend nach der ESC-Leitlinie nicht empfohlen (Kirchhof et al. 2016; Hindricks et al. 2021).

Therapieentscheidungen sollten besonders in der geriatrischen Medizin ganzheitlich im Sinne des Patienten getroffen werden. Hierfür sind Gespräche über Vor- und Nachteile einer Therapie zwischen behandelnden Ärzten und Patienten unerlässlich. Aufgrund des fortschreitenden demografischen Wandels wird die geriatrische Medizin, die sich ursprünglich mit multimorbiden Patienten im Alter von über 65 Jahren beschäftigt, weiter an Bedeutung zunehmen. Aktuell ist der geriatrische Patient definiert durch eine geriatrietypische Multimorbidität oder einem Alter ab 70 Jahren, wobei hier die Multimorbidität vorrangig vor dem

kalendarischen Alter zu werten ist. Ein weiteres Kriterium ist eine mit höherem Lebensalter verbundene erhöhte Vulnerabilität (*frailty*) (Sieber 2007). Laut der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG) profitieren besonders Patienten im Alter von über 80 Jahren von der geriatrischen Medizin. Sie machen passend zu dem Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs der zugrunde liegenden Studie die Mehrheit der zu behandelnden Patienten aus. Ihnen gerecht zu werden erfordert auch die Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Diese Studie zeigt, dass die Einführung der NOAK zu einem starken Anstieg der primären und sekundären Prävention von thromboembolischen Ereignissen von 2011 bis 2015 in der untersuchten geriatrischen Abteilung geführt hat. Geriatrische Patienten wurden somit mehr vor den Komplikationen einer häufig auftretenden Erkrankung im Alter, dem VHF geschützt. Die Effektivität und Wirksamkeit einer AKT im Alter wurde durch vorrangigere Studien bestätigt. In der zugrunde liegenden Untersuchung dieser Arbeit lag eine nahezu optimale Dosierung der NOAK entsprechend der jeweiligen Fachinformation der Hersteller vor. Im Vergleich zu anderen Studien hatten die behandelnden Ärzte scheinbar keine Angst vor einer ‚zu starken‘ Hemmung der Gerinnung durch die neuen NOAK. Denn diese Studie zeigt außerdem, dass die Angst vor Blutungskomplikationen durch die Antikoagulation mit NOAK, im Vergleich zu den altbewährten Vitamin-K-Antagonisten, gemindert werden kann. Durch enge routinemäßige Überwachung war die Komplikationsrate gering und bemerkenswerterweise traten keine intrakraniellen Blutungen auf. Nichtsdestotrotz muss die Compliance der Patienten und auch die Durchführbarkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme ohne Gerinnungskontrolle bei Patienten im höheren Alter durch die behandelnden Ärzte eingeschätzt werden. Während des Beobachtungszeitraums dieser Studie wurde Edoxaban als weiteres NOAK zur Antikoagulation bei VHF zugelassen. Ob die Einführung von Edoxaban und/oder auch das vermutlich steigende Vertrauen in NOAK generell, zu einem weiteren Anstieg der Antikoagulation auch in anderen Institutionen führt, muss in weiteren Studien gezeigt werden.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen bezüglich einer Antikoagulation in einem geriatrischen Patientenkollektiv. Der Fokus lag hierbei auf den Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern und der Antikoagulationstherapie nach der breiten Einführung der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien. Hierzu wurden die Patientenakten aller im Jahr 2015 in der geriatrischen Abteilung des Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende behandelten Patienten retrospektiv ausgewertet. Eine Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern dient der Prävention von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere der Vorbeugung von ischämischen Schlaganfällen. Dem Nutzen einer Antikoagulation stehen insbesondere in einem geriatrischen Patientenkollektiv eine erhöhte Blutungsgefahr, auch als Komplikation der Antikoagulationstherapie gegenüber.

Grundlage dieser Auswertung war die European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinie Vorhofflimmern nach Kirchhof et al. (2016). Es wurden 431 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern- und flattern aufgenommen. Mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen hatten alle 431 Patienten eine eindeutige Indikation für eine Antikoagulation. Hiervon wurden 378 (87,7 %) Patienten antikoaguliert. Am häufigsten erhielten die Patienten Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (in 221 Fällen [58,5 %]), wobei es sich hier in 176 Fällen (46,6 %) um Apixaban, in 32 Fällen (8,5 %) um Rivaroxaban und in 13 Fällen (3,4 %) um Dabigatran handelte. Den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon fand man als Therapeutikum in 107 Fällen (28,3 %) und niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis erhielten 50 Patienten (13,2 %). Überdies wurden die Patienten mit Vorhofflimmern in zwei Gruppen eingeteilt. Es zeigte sich, dass Patienten mit langanhaltend persistierendem (> 1 Jahr)/permanentem Vorhofflimmern (n = 230) mit 90,9 % (n = 209) häufiger antikoaguliert wurden, als 84,4 % (n = 169) der Patienten mit paroxysmale/persistierendem (>7 Tage) Vorhofflimmern (n = 201).

Dreiundfünfzig (12,3 %) der Patienten mit Vorhofflimmern erhielten keine therapeutische Antikoagulation. Siebenundzwanzig (50,9 %) dieser Patienten wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt, wobei dies bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen nicht als adäquate Behandlung gilt. Sechszwanzig (49,1 %) Patienten erhielten weder eine Therapie mit einem Antikoagulans noch mit einem Thrombozytenaggregationshemmer. Bei diesen 26 Fällen lag jedoch in 10 Fällen eine absolute Kontraindikation vor. Die Gründe für den Verzicht auf eine Antikoagulationstherapie waren hauptsächlich stattgehabte Blutungen in der Anamnese oder eine erhöhte Sturzneigung der Patienten.

Zum Zeitpunkt der Studie (2015) waren die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien noch relativ frisch zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland zugelassen. Daher wurden Dabigatran (Zulassung: 09/2011), Rivaroxaban (12/2011) und Apixaban (12/2012) auf eine adäquate Dosierung, gemäß ihrer jeweiligen Fachinformation untersucht. Von 221 Patienten, die mit Nicht-

Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien therapiert wurden, erhielten 177 Patienten (80,1 %) eine adäquate Dosierung. Eine niedrigere Dosierung als die Standarddosis erhielten 44 Patienten (19,9 %). Die Gründe hierfür waren in 42 Fällen (95,5 %) dokumentiert und stimmten mit der Dosierungsempfehlung der Hersteller überein. Bei den übrigen zwei Patienten ließ sich keine eindeutige Begründung für eine Unterdosierung der Antikoagulation finden. In keinem Fall erhielt ein Patient eine höhere Dosierung der Antikoagulation als vom Hersteller empfohlen. Die häufigsten Gründe für eine zu reduzierte Dosierung waren das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, ein niedriges Körpergewicht oder eine duale Thrombozytenaggregationshemmung plus therapeutische Antikoagulation.

Gefürchtete Blutungskomplikationen traten in dieser Studie bei nur 5,6 % (n = 21) aller antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern auf. Hierbei ereigneten sich 5,0 % der Blutungen unter allen mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien behandelten, 3,7 % unter allen mit Phenprocoumon und 12 % unter allen mit niedermolekularem Heparin behandelten Patienten. In 9 Fällen handelte es sich um schwere Blutungen, jedoch endete keine dieser Blutungen letal. Intrakranielle Blutungen traten nicht auf. Mit der Ausnahme eines Patienten, der eine transitorische ischämische Attacke unter Antikoagulation mit Apixaban in adäquater Dosis erlitt, kam es zu keinen weiteren ischämischen Ereignissen in dem antikoagulierten Patientenkollektiv.

Die Einführung der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien hat in der untersuchten Abteilung zu einem starken Anstieg der Antikoagulationstherapie zur primären und sekundären Prävention von thromboembolischen Ereignissen in einem geriatrischen Patientenkollektiv von 52,8 % (2011) auf 87,7 % (2015) geführt. Die Komplikationsrate war gering und bemerkenswerterweise ereigneten sich keine intrakraniellen Blutungen. Da die meisten Studien den größten Nutzen einer oralen Antikoagulation bei Patienten im Alter über 75 Jahre zeigen, repräsentiert die Behandlung mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien einen großen Fortschritt in der geriatrischen Medizin.

6 Literaturverzeichnis

- Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, Crawford G, Redberg R (2017): Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* **23**, 968–978
- Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG (2017): Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm* **74**, 1237–1244
- Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, Ezekowitz J, Alings M, Yang H, Alexander JH, et al. (2013): Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* **34**, 2464–2471
- Aguilar MI, Hart R, Pearce LA (2007): Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD006186
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S (2014): The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* **114**, 1453–1468
- Appelros P, Farahmand B, Terént A, Åsberg S (2017): To Treat or Not to Treat: Anticoagulants as Secondary Preventives to the Oldest Old With Atrial Fibrillation. *Stroke* **48**, 1617–1623
- Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Batat E, Avnery O, Ellis MH (2019): Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med* **132**, 847-855.e3
- Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastín JP, Torrecilla EG, Sánchez A, et al. (2006): Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* **114**, 2434–2442
- Başaran Ö, Dogan V, Beton O, Tekinalp M, Aykan AC, Kalaycioğlu E, Bolat I, Taşar O, Şafak Ö, Kalcik M, et al. (2016): Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* **95**, e4672
- Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N (2015): Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J* **36**, 2356–2363
- 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 antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* **4**, e004301
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, 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

- Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S (2013): Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 36, 122–133
- Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A (2010): Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 64, 177–183
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Zheng ZJ, et al. (2014): Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 129, 837–847
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, et al. (2011): Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364, 806–817
- 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. *N Engl J Med* 361, 1139–1151
- DGG (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V.). Was ist Geriatrie?. Stand: März 2021. <https://www.dggeriatrie.de/ueber-uns/was-ist-geriatrie>; abgerufen am 23.03.2021
- DGN (2019). Deutsche Gesellschaft für Neurologie- Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. https://www.dgn.org/images/red_leitlinien_LL_2014/PDFs_Download/030-133_lang_S3_Sekund%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf; abgerufen am 10.12.2019
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, et al. (2017): Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 38, 860–868
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GYH, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, et al. (2012): Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 11, 225–231
- Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U (2005): The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 112, 3697–3706
- Dowlatsahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaum ML, Giulivi A, Wasserman JK, Poon MC, Coutts SB, Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators (2012): Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 43, 1812–1817
- Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JCS, McCormick W, Bowen JD, Teri L, McCurry SM, et al. (2011): Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 59, 1369–1375

- Djukic M, Bergmann D, Jacobshagen C, Nau R (2015): [Insufficient use of anticoagulants in geriatric in-patients with atrial fibrillation and flutter]. *Dtsch Med Wochenschr* 140, e224
- Djukic M, Braun LM, Unkel S, Jacobshagen C, Nau R (2018): Introduction of Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants Strongly Increased the Rate of Anticoagulation in Hospitalized Geriatric Patients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging* 35, 859–869
- Ekerstad N, Karlsson T, Söderqvist S, Karlson BW (2018): Hospitalized frail elderly patients - atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes. *Clin Interv Aging* 13, 749–756
- Fabritz L, Guasch E, Antoniades C, Bardinet I, Benninger G, Betts TR, Brand E, Breithardt G, Bucklar-Suchankova G, Camm AJ, et al. (2016): Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol* 13, 230–237
- Fachinformation für Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2019.
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/014392>; abgerufen am 23.10.2019
- Fachinformation für Lixiana® Filmtabletten. Stand: Juli 2020. http://www.lixiana.de/-/media/www,-d-,lixiana,-d-,de/documents/lixiana-filmtabletten_feb-2020.ashx; abgerufen am 17.07.2020
- Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2020.
<https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023014>; abgerufen am 29.06.2020
- Fachinformation für Pradaxa® 150 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2019.
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/013108>; abgerufen am 23.10.2019
- Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2019.
<https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013452>; abgerufen am 23.10.2019
- Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanes F, Babuty D, Lip GYH (2016): Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 149, 960–968
- Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanes F, Babuty D, Bernard A (2015): How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis* 108, 530–539
- Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, Anand IS, Hart R, Connolly SJ, Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE) Investigators (2010): Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3, 277–283
- Forta-Liste (2018). Die F O R T A-Liste “Fit for The Aged“ Expert Consensus Validation 2018.
https://www.umm.uni-heidelberg.de/index.php?eID=tx_nawsecured&u=0&g=0&t=1593351187&hash=2807571b129d83dd2cd0261c17367f66dc4a666c&file=admin/medma/Lehrstuehle/Wehling/FORTA-Liste_2018_mit_Kommentaren_und_Statistiken.pdf; abgerufen am 27.06.2020

- Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, et al. (2015): Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **8**, 393–402
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH (2012): Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* **33**, 1500–1510
- 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. *J Am Coll Cardiol* **38**, 1231–1266
- Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW (2005): Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* **118**, 612–617
- Garwood CL, Corbett TL (2008): Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* **42**, 523–532
- 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. *N Engl J Med* **365**, 981–992
- Grosser T, Weber AA: Pharmakologie der Hämostase. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (Hrsg.): *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Auflage; Elsevier, München 2017, 465-487
- Grottke O, Lier H, Hofer S (2017): Management von Blutungen unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen. *Anaesthesist* **66**, 679–689
- GUSTO investigators (1993): An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **329**, 673–682
- 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
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, et al. (2014): Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* **35**, 1864–1872

- Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, et al. (2014): Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 45, 1304–1312
- Harder S, Graff J (2013): Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 69, 1617–1633
- Harper P, Young L, Merriman E (2012): Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 366, 864–866
- Hart RG, Diener H-C, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, Ezekowitz MD, Yusuf S (2012): Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 43, 1511–1517
- Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, Stijnen T, Lip GYH, Wittteman JCM (2006): Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 27, 949–953
- Henrard S, Vandenabeele C, Marien S, Boland B, Dalleur O (2017): Underuse of Anticoagulation in Older Patients with Atrial Fibrillation and CHADS2 Score ≥ 2 : Are We Doing Better Since the Marketing of Direct Oral Anticoagulants? *Drugs Aging* 34, 841–850
- Heo YA (2018): Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs* 78, 1049–1055
- Herdegen T (Hrsg.): ed. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 3. Auflage; Thieme, Stuttgart 2014
- Hernandez I, Zhang Y, Saba S (2017): Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 120, 1813–1819
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G, Dilaveris P, et al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 42, 373–498
- Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M (2018): Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost* 118, 526–538
- Hsu JC, Freeman JV (2018): Underuse of Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Contemporary Review. *Clin Pharmacol Ther* 104, 301–310
- Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ (2016): Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 12, 35–44

- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen W-K, Gersh BJ (2007): Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* **115**, 3050–3056
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, 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
- Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, Baillet C, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, et al. (2013): Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* **15**, 1540–1556
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, et al. (2020): Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **383**, 1305–1316
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ (2014): Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* **45**, 520–526
- Koscielny J, Rosenthal C, von Heymann C (2018): [Bleeding Management under Direct Oral Anticoagulants (DOAC)]. *Dtsch Med Wochenschr* **143**, 1734–1738
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, Witteman JCM, Stricker BH, Heeringa J (2013): Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* **34**, 2746–2751
- Lefebvre MCD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, Tannenbaum C (2016): The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol* **32**, 169–176
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, et al. (2009): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **150**, 604–612
- Li G, Lip GYH, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, Tang J, Mbuagbaw L, Witt DM, Crowther M, et al. (2019): Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* **34**, 173–190
- Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, et al. (2013): Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* **61**, 852–860
- Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, Crompton AE, Murphy SA, Lanz H, Mercuri MF, et al. (2017): Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* **10**, e004267

- Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB (2015): Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 65, 1385–1394
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ (2016): Andexanet: Effectively Reversing Anticoagulation. *Trends Pharmacol Sci* 37, 413–414
- Liu CY, Chen HC (2017): Cost-Effectiveness Analysis of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Taiwan. *Clin Drug Investig* 37, 285–293
- 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
- López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, et al. (2017): Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 359, j5058
- 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
- McManus DD, Kiefe C, Lessard D, Waring ME, Parish D, Awad HH, Marino F, Helm R, Sogade F, Goldberg R, et al. (2019): Geriatric Conditions and Prescription of Vitamin K Antagonists vs. Direct Oral Anticoagulants Among Older Patients With Atrial Fibrillation: SAGE-AF. *Front Cardiovasc Med* 6, 155
- Mentel A, Quinn TJ, Cameron AC, Lees KR, Abdul-Rahim AH (2020): The impact of atrial fibrillation type on the risks of thromboembolic recurrence, mortality and major haemorrhage in patients with previous stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Stroke J* 5, 155–168
- Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GYH, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB (2012): Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 10, 1745–1751
- Moe GK, Abildskov JA (1959): Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58, 59–70
- 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 Ageing* 45, 77–83
- Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S (2009): Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 6, 454–460

- Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB (2017): Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 356, j510
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P (2017): Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 12, 589–596
- Offermanns S: Pharmaka, die in die Hämostase eingreifen. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S (Hrsg.): *Pharmakologie & Toxikologie; Springer Medizin, Heidelberg* 2012, 409-435
- 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. *N Engl J Med* 365, 883–891
- Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S (2007): Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18, 1067–1075
- Patti G, Pecena L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, Siller-Matula J, Ricci F, Kirchhof P, De Caterina R (2019): Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med* 132, 749-757.e5
- Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badía X (2010): Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 63, 1402–1409
- Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, et al. (2017): Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 377, 431–441
- Portola Pharmaceuticals (2019): European Commission Grants Conditional Marketing Authorization for Portola Pharmaceuticals' Ondexxya™ (andexanet alfa), the First and Only Antidote for the Reversal of Factor Xa Inhibitors. <https://investors.portola.com/2019-04-26-European-Commission-Grants-Conditional-Marketing-Authorization-for-Portola-Pharmaceuticals-Ondexxya-TM-andexanet-alfa-the-First-and-Only-Antidote-for-the-Reversal-of-Factor-Xa-Inhibitors>; abgerufen am 28.06.2020
- Potpara TS, Lip GYH (2017): Postapproval Observational Studies of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *JAMA* 317, 1115–1116
- Pries AR, Wenger RH, Zakrzewicz A: Blut. In: Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (Hrsg): *Physiologie. Das Lehrbuch; 7. Auflage* 2019, © Elsevier GmbH, Urban & Fischer München 2019, 335
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH (2018): Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 49, 98–106

- Pugh D, Pugh J, Mead GE (2011): Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing* 40, 675–683
- Rojas-Fernandez CH, Goh J, Hartwick J, Auber R, Zarrin A, Warkentin M, Hudani Z (2017): Assessment of Oral Anticoagulant Use in Residents of Long-Term Care Homes: Evidence for Contemporary Suboptimal Use. *Ann Pharmacother* 51, 1053–1062
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, et al. (2014): Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383, 955–962
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, et al. (2014): Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 370, 2478–2486
- Schnabel RB, Yin X, PhilimonGona, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, et al. (2015): Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community. *Lancet* 386, 154–162
- Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA (2001): Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 103, 691–698
- Schulman S, Kearon C, 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. *J Thromb Haemost* 3, 692–694
- Senoo K, Lip GYH, Lane DA, Büller HR, Kotecha D (2015): Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulated Patients According to the Type of Atrial Fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke* 46, 2523–2528
- Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M (2015): Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 132, 194–204
- Sieber CC (2007): [The elderly patient--who is that?]. *Internist (Berl)* 48, 1190, 1192–1194
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Georg Haeusler K, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, et al. (2018): The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 20, 1231–1242
- Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, et al. (2012): Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 98, 195–201

- Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, et al. (2015): Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 36, 288–296
- Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, et al. (2014): Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 167, 735-742.e2
- Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, et al. (2016): Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 68, 2597–2604
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV (2002): A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 113, 359–364
- Suárez Fernández C, Fernández S, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Rodrigo JC, Díez-Manglano J, Pose Reino A, Reino P, Tiberio G, et al. (2015): Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord* 15, 143
- Suzuki K, Kato Y, Hayashi T, Maruyama H, Kikkawa Y, Kurita H (2018): The dose of direct oral anticoagulants and outcomes of intracerebral hemorrhage: Preliminary findings. *Clin Neurol Neurosurg* 174, 63–67
- Tavernier R, Wolf M, Kataria V, Philips T, Huys R, Taghji P, Louw R, Hoeyweghen RV, Vandekerckhove Y, Knecht S, et al. (2018): Screening for atrial fibrillation in hospitalised geriatric patients. *Heart* 104, 588–593
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH (2006): Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 119, 448.e1–19
- Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM (1999): Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 85, 428–436
- von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH (2015): Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 17, 1354–1362
- Wakili R, Voigt N, Käåb S, Dobrev D, Nattel S (2011): Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121, 2955–2968
- Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D (2014): The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 16, 965–972

- Xian Y, Xu H, O'Brien EC, Shah S, Thomas L, Pencina MJ, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. (2019): Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol* 76, 1192–1202
- 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. *J Am Heart Assoc* 5, e003725
- Zarraga IGE, Kron J (2013): Oral anticoagulation in elderly adults with atrial fibrillation: integrating new options with old concepts. *J Am Geriatr Soc* 61, 143–150
- Zhang JT, Chen KP, Zhang S (2015): Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 94, e409
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S (2014): Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 6, 213–220
- Zotz RB, Weißbach L (2017): [Monitoring of NOAC]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 112, 92–98
- Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA (2018): Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 72, e13070