

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

Poststationäre Antithrombotika-Einnahme nach Schlag-
anfall bei vorliegendem Vorhofflimmern

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

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Theresa Frank
aus Staßfurt
Magdeburg, 2023

Bibliographische Beschreibung:

Frank, Theresa:

Poststationäre Antithrombotika-Einnahme nach Schlaganfall bei vorliegendem Vorhofflimmern. - 2023. – 109 Bl., 9 Abb., 18 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat (höchstens 20 Zeilen)

Wir untersuchten, inwieweit die Empfehlung für eine antikoagulatorische Sekundärprävention nach Schlaganfall bei vorliegendem Vorhofflimmern in den Entlassungsbriefen der Magdeburger Universitätsklinik für Neurologie sechs bis zwölf Wochen nach der akutstationären Behandlung, d.h. nach Wiedereingliederung der Patienten in ihr soziales Umfeld, von den Nachbehandlern umgesetzt worden war. Dazu wurden die betroffenen Patienten standardisiert telefonisch befragt.

Es zeigte sich, dass 90,7 % der Patienten antikoaguliert waren, wobei 76,9 % das empfohlene Medikament, ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder einen Vitamin K-Antagonisten (VKA) erhielten, 10,7 % ein anderes als das empfohlene DOAK und 3,1 % an Stelle des empfohlenen DOAK einen VKA. Immerhin 9,3 % der Patienten erhielten statt eines empfohlenen Antikoagulans eine Thrombozytenaggregationshemmung oder gar kein gerinnungsrelevantes Medikament. Die Eindosierung des empfohlenen Präparates bereits bei Entlassung aus dem Klinikum war der wichtigste Prädiktor für dessen poststationäre Einnahme. War dies zum Entlassungszeitpunkt noch nicht erfolgt, waren nur 56,3 % der Patienten auf die empfohlene Medikation eingestellt worden. Weitere Prädiktoren für eine Umsetzung der Empfehlung waren der spezifische Wirkstoff, ein jüngeres Patientenalter, ein geringeres funktionelles Defizit nach dem Schlaganfall, eine zerebrale Ischämie bereits vor dem aktuellen Ereignis und das Vorliegen von Gefäßrisikofaktoren.

Schlüsselwörter

Schlaganfall, Vorhofflimmern, poststationäre antikoagulatorische Therapie, DOAK

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Definitionen und Epidemiologie	1
1.1.1 Vorhofflimmern.....	1
1.1.2 Transitorische ischämische Attacke (TIA).....	4
1.1.3 Schlaganfall	4
1.2 Leitliniengerechte Sekundärprophylaxe.....	7
1.3 Übersicht über einzelne Antikoagulanzen.....	9
1.3.1 Vitamin-K-Antagonisten.....	9
1.3.2 Dabigatran	11
1.3.3 Apixaban	14
1.3.4 Rivaroxaban.....	17
1.3.5 Edoxaban.....	20
1.4 Poststationäre Antithrombotika-Einnahme.....	22
2 Fragestellung und Ziele dieser Arbeit	25
3 Material und Methoden	27
3.1 Patientenauswahl.....	27
3.2 Datensammlung.....	27
3.3 Statistik	30
4 Ergebnisse	33
4.1 Patienteneigenschaften.....	33
4.2 Prädiktoren für erfolgreiches Follow-up.....	35
4.3 Deskriptive Statistik – Umsetzung der empfohlenen Medikation.....	37
4.4 Prädiktoren für Gabe einer AK und Umsetzung der Empfehlung für ein DOAK.....	46
4.4 Prädiktoren für Nicht-Einstellung auf empfohlene Medikation bei Entlassung.....	61
5 Diskussion	65
5.1 Prädiktoren für die Umsetzung der Antithrombotika-Empfehlung.....	66
5.2 Umsetzung der Antithrombotika-Empfehlung für einzelne Präparate.....	75
5.3 Umsetzung der Dosierempfehlungen für Antithrombotika.....	81
5.4 Limitationen.....	82
6 Zusammenfassung und Ausblick	84
7 Literaturverzeichnis	IV
Danksagungen	XVII
Ehrenerklärung	XVIII
Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	XIX
Darstellung des Bildungsweges	XX
Anhang	XXI

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
Adjusted OR	Adjusted Odds Ratio
AK	Antikoagulation/ Antikoagulanzen
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromembolic Events in Atrial Fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombotika
Bcrp	Breast cancer resistance protein
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CYP3A4	Cytochrom-P450-3A4
DALY	Disability Adjusted Life Years
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EKG	Elektrokardiogramm
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation - Thrombolysis in Myocardial Infarction 48
ESO	European Stroke Organisation
HWZ	Halbwertszeit
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LMWH	Low Molecular Weight Heparins
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ORBIT-AF II	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation AF II
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
P-gp	P-Glykoprotein
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
ROCKET AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TPZ	Thromboplastinzeit
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist in Deutschland und Europa für knapp 20 bis 30 Prozent der ischämischen Schlaganfälle verantwortlich (Béjot et al., 2016). Mit den sogenannten Antikoagulanzen verfügt die Medizin über Medikamente, mit denen zwischen zwei Drittel (EAFT Study Group, 1993) bis drei Viertel (Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011) dieser Schlaganfälle verhindert werden können. Dass dieses Präventionsausmaß bisher nicht erreicht wird, dürfte mehrere, teils rationale, aber auch irrationale Gründe haben (Gronemann et al., 2020). In nachfolgender Einleitung werden die Krankheitsbilder des Vorhofflimmerns, der transienten ischämischen Attacke und des ischämischen Schlaganfalles, die leitliniengerechte Prävention mit den zur Anwendung kommenden Antikoagulanzen sowie die bei der Umsetzung dieser Prävention auftretenden Probleme vorgestellt.

1.1 Definitionen und Epidemiologie

1.1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter elektrischer Aktivierung der Vorhöfe und daraus folgender ineffektiver atrialer Kontraktion (Hindricks et al., 2021). Dadurch erhöht sich insbesondere die kardiovaskuläre Mortalität und circa 20-30 % aller Schlaganfälle werden auf VHF zurückgeführt (Kirchhof et al., 2016). In Europa wird die Prävalenz von VHF auf 2 % geschätzt, bei einer Inzidenz von 0,23 – 0,41 per 1.000 Einwohner pro Jahr, was etwa 10 Millionen Patienten¹ entsprechen würde (Zoni-Berisso et al., 2014). Damit ist VHF die häufigste Arrhythmie in der klinischen Praxis (Martins et al., 2016). Zur Diagnose eines VHF ist eine mindestens 30 Sekunden andauernde Episode von absolut irregulären RR-Abständen und gleichzeitig nicht erkenn- und differenzierbaren P-Wellen im EKG

¹ Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsarbeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

notwendig (Kirchhof et al., 2016). Basierend auf der Dauer und spontanen Termination wird VHF eingeteilt in erstmalig diagnostiziertes VHF, paroxysmales VHF, welches meist 48 Stunden bis maximal sieben Tage anhält, persistierendes VHF, welches länger als sieben Tage andauert, long-standing persistierendes VHF über ein Jahr, sowie permanentes VHF ohne weiterhin indizierte Rhythmus-Kontroll-Strategie (Hindricks et al., 2021). Dabei wird zwischen symptomatischen und asymptomatischem VHF unterschieden (Kirchhof et al., 2016). Die Framingham Studie von 1991 konnte VHF als einzige kardiovaskuläre Erkrankung identifizieren, die auch im Alter einen unabhängigen Risikofaktor für einen Schlaganfall darstellt (Wolf et al., 1991). So bedingt VHF einen fast fünffachen Anstieg des Risikos für einen Schlaganfall (Wolf et al., 1991). Da die Prävalenz von VHF mit dem Alter steigt, erhöht sich auch das attributable Risiko von VHF für einen Schlaganfall auf 23,5 % in der Altersgruppe der 80- bis 89-Jährigen (Wolf et al., 1991). Oft wird paroxysmales VHF gemeinhin mit niedrigerem Schlaganfall-Risiko assoziiert (Freedman et al., 2016), obwohl Patienten mit paroxysmalem VHF ein genauso hohes Risiko wie Patienten mit permanentem VHF besitzen (Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft [DSG] & Deutsche Gesellschaft für Neurologie [DGN], 2015). Bei 10 % aller ischämischen Schlaganfälle wird erstmalig ein VHF diagnostiziert, da VHF oft asymptomatisch verläuft (Freedman et al., 2016) und ein ischämischer Schlaganfall somit die Erstmanifestation eines vorher unentdeckten VHF darstellen kann (Schnabel et al., 2019). Bei intensiviertem Monitoring kann bei bis zu 25 % aller ischämischen Schlaganfälle ein VHF detektiert werden, wobei unklar ist, ob es sich dabei um die Ursache, eine Komorbidität oder neurogen induzierte sekundäre Konsequenz des Schlaganfalls handelt (Schnabel et al., 2019). Ein Screening für VHF per Kurzzeit-EKG für mindestens 24 Stunden und anschließendem kontinuierlichen EKG-Monitoring für mindestens 72 Stunden wird, wo immer möglich, deshalb bei Patienten mit TIA oder ischämischen Schlaganfall von der European Society of Cardiology empfohlen, auch da sich durch dessen Detektion wichtige Implikationen für die Sekundärprophylaxe ergeben (Hindricks et al., 2021). Die American Heart und American Stroke Association empfiehlt sogar eine Rhythmus-Kontrolle über 30 Tage innerhalb von 6 Monaten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA ohne andere offensichtliche Ursache (Kernan et al., 2014). Dabei sind viele

Schlaganfälle bei vorliegendem VHF primär durch eine effektive orale Antikoagulation (AK) verhinderbar (Freedman et al., 2016). Für die Prävention werden bei Patienten, die für eine orale AK geeignet sind, heute die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK²) gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) empfohlen (Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2016). Um die Indikation einer solchen Medikation bei den Patienten zu stellen, werden Schlaganfall-Risiko-Scores, wie der CHA₂DS₂-VASc-Score zur Risikoeinschätzung verwendet (Hindricks et al., 2021). Der Score vergibt Punkte für Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion (1 Punkt), arterielle Hypertonie (1 Punkt), Alter über 75 Jahre (2 Punkte), Diabetes mellitus (1 Punkt), Schlaganfall/TIA oder thrombembolisches Ereignis (2 Punkte), vaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (1 Punkt), Alter zwischen 65 und 74 Jahren (1 Punkt) sowie dem Geschlecht (1 Punkt für weibliches Geschlecht) (Lip et al., 2010). Dabei zählt ein vorausgegangener Schlaganfall oder eine TIA zu den stärksten Prädiktoren für ein erneutes Wiederauftreten eines zerebralen ischämischen Ereignisses bei VHF (Schnabel et al., 2019). Für alle männlichen Patienten mit VHF und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ab 2, sowie bei allen weiblichen Patientinnen mit VHF und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ab 3 wird eine orale AK empfohlen, bevorzugt mit einem DOAK bei dafür geeigneten Patienten (Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2016). Außerdem sollte zur Ermittlung des Blutungsrisikos ein Assessment über spezifische Risiko-Scores stattfinden, um modifizierbare Blutungsrisiken zu erkennen und Patienten mit hohem Risiko einer früheren und häufigeren klinischen Kontrolle zuführen zu können (Hindricks et al., 2021). Ein Beispiel dafür ist der HAS-BLED-Score. Hier wird 1 Punkt für arterielle Hypertension, 1 Punkt jeweils für abnormale Nieren- oder Leberfunktion, 1 Punkt für vorherigen Schlaganfall, 1 Punkt für Blutung, 1 Punkt für labilen INR, 1 Punkt für hohes Alter über 65 Jahre und jeweils 1 Punkt für Drogen- oder Alkoholgebrauch vergeben (Pisters et al., 2010). Patienten, die bereits auf einen VKA eingestellt sind, sollten auf DOAK umgestellt werden, wenn ihr INR nur selten im INR-Zielbereich zwischen 2 und 3 liegt und schwierig einzustellen ist (Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2016).

² In der hier vorgelegten Dissertationsarbeit wird durchgehend die Bezeichnung DOAK (direktes orales Antikoagulans) verwendet, auch wenn in einigen Publikationen im Original noch der ältere Begriff NOAK (neues orales Antikoagulans) verwendet wird.

Eine Kontraindikation für direkte orale AK stellen mechanische Herzklappen-Prothesen und moderate bis schwere Mitralklappenstenosen dar (Kirchhof et al., 2016; Martins et al., 2016).

1.1.2 Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) ist eine transiente Episode neurologischer Dysfunktion, welche durch fokale Hirn-, Rückenmark- oder retinale Ischämie bedingt ist (Easton et al., 2009). Historisch werden TIA als Symptomatik mit einer Dauer von unter 24 Stunden definiert, allerdings schließt eine geringere Symptombdauer eine assoziierte zerebrale Infarzierung nicht aus (Easton et al., 2009). TIA werden daher auch heute noch als „[...] umschriebene neurologische Funktionsstörung [...], die innerhalb von 24 Stunden vollständig reversibel ist [...]“ (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [DEGAM], 2020, S. 11), definiert, auch wenn sie in der Regel unter einer Stunde bis zwei Stunden andauern (Easton et al., 2009). Dabei erschweren Differentialdiagnosen die genaue Diagnose einer TIA, welche fokale Migräne, Exazerbation bestehender Defizite nach einem Schlaganfall oder fokale epileptische Anfälle sein können (Sacco et al., 2013). Dadurch geht man davon aus, dass TIA häufig unterdiagnostiziert sind, mit einer geschätzten Inzidenz von 28 bis 59 je 100.000 Einwohner pro Jahr in Europa (Béjot et al., 2016). In der Allgemeinheit werden TIA oft als benigne angesehen und nur Schlaganfälle ernst genommen, was allerdings eine inkorrekte Annahme darstellt (Easton et al., 2009). Nach einer TIA erleiden 10-15 % der Patienten einen Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten, die Hälfte bereits innerhalb der ersten 48 Stunden (Easton et al., 2009). Somit bildet die TIA ein wichtiges Warnzeichen für einen möglicherweise folgenden Schlaganfall (Sacco et al., 2013) und erfordert eine weitgehend identische Diagnostik und Sekundärprävention wie ein Schlaganfall selbst (Veltkamp, 2012).

1.1.3 Schlaganfall

Klassischerweise wurde ein Schlaganfall definiert als akuter fokaler Schaden des zentralen Nervensystems aufgrund einer vaskulären Ursache wie zerebralem Infarkt, intrazerebraler Blutung oder Subarachnoidalblutung (Sacco et al., 2013). Eine vaskuläre Ursache führt dabei

fast immer zu einem fokalen Defekt, wobei die Lokalisation Rückschlüsse auf potentiell involvierte Gefäße zulässt (Sacco et al., 2013). Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es aufgrund eines Infarkts von Gewebe des zentralen Nervensystems zu persistierenden Symptomen (Sacco et al., 2013). Ein ZNS-Infarkt beinhaltet dabei Zelluntergang in Gehirn, Rückenmark oder Retina, der auf eine Ischämie zurückzuführen ist unter Ausschluss anderer Ätiologien (Sacco et al., 2013). Die Ischämie resultiert aus einer Stenose oder Okklusion von großen und kleinen Gefäßen aufgrund einer lokalen Thrombose oder Embolisation aus einer anderen vaskulären Region oder kritischer Hypoperfusion in Borderzone Regionen (Sacco et al., 2013). Aufgrund der dadurch bedingten ausfallenden Blut- und Sauerstoffversorgung kommt es zu einer Funktionsstörung und dem Untergang neuronaler Zellen (Veltkamp, 2012). Der Schlaganfall aufgrund intrazerebraler Blutung zeigt sich durch neurologische Dysfunktionen, die auf eine fokale Blutansammlung im Hirnparenchym oder Ventrikelsystem ohne traumatische Ursache zurückzuführen ist (Sacco et al., 2013). Ursache dieser hämorrhagischen Schlaganfälle können Rupturen kleiner Gefäße aufgrund jahrelanger Schädigung der Gefäßwand durch Hypertonie sein (Robert Koch-Institut, 2017). Weiterhin unterscheidet man den Schlaganfall aufgrund subarachnoidaler Blutung, mit sich rapide verschlechternden neurologischen Defiziten und/oder Kopfschmerzen aufgrund von nicht traumatischen Blutungen in den Subarachnoidalraum (Sacco et al., 2013). Zuletzt kann ein Schlaganfall auch durch eine zerebrale venöse Thrombose bedingt sein, die zu Infarkt oder Blutung von Gehirn, Rückenmark oder Retina führt (Sacco et al., 2013). Ein stummer ZNS-Infarkt weist in Bildgebung oder Neuropathologie Zeichen einer Läsion durch Infarkt oder Blutung auf, jedoch ohne, dass dabei eine akute neurologische Dysfunktion bestand (Sacco et al., 2013). Die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls wird häufig anhand der TOAST-Klassifikation in fünf Kategorien eingeteilt: Atherosklerose der großen Arterien, kardioembolisch, Okklusion der kleinen Gefäße (auch lakunar genannt, oft infolge von Hypertension oder Diabetes mellitus), Schlaganfall anderer bestimmter Ätiologie (seltene Ursachen wie Vaskulopathien, Hyperkoagulopathie oder hämatologische Erkrankungen) oder Schlaganfall unbestimmter Ätiologie (Adams et al., 1993). Der ischämische Schlaganfall besitzt eine bessere Prognose als der hämorrhagische, dabei zeigt sich die

höchste Mortalität der ischämischen Ereignisse bei einem kardioembolischen Geschehen (Béjot et al., 2016). Die neurologischen Dysfunktionen umfassen Paresen und Gefühlsstörungen meist in einer Körperhälfte, Sprach-, Sprech-, Seh- oder Gleichgewichtsstörungen, Bewusstlosigkeit oder auch starke Kopfschmerzen (Robert Koch-Institut, 2017). Der Schlaganfall stellt einen medizinischen Notfall dar und die Patienten sollten in speziell zertifizierten Stroke Units behandelt werden (Veltkamp, 2012). Im Jahr 2013 stellte der Schlaganfall weltweit die zweithäufigste Todesursache und dritthäufigste Ursache für Behinderung dar (Feigin et al., 2017). Schätzungsweise erleiden 1,1 Millionen Menschen in Europa jedes Jahr einen Schlaganfall, davon sind 80 % ischämische Schlaganfälle (Béjot et al., 2016). Die Inzidenzrate steigt zwischen dem Lebensalter von 40 und 80 Jahren um den Faktor 100 an und die Anzahl der Neuerkrankungen von Männern sind um das 1,2- bis zweifache gegenüber Frauen erhöht, wahrscheinlich aufgrund erhöhter kardiovaskulärer Risikofaktoren (Béjot et al., 2016). Im Jahr 2017 erlitten laut Robert-Koch-Institut 1,7 % der Frauen und 1,5 % der Männer in Deutschland einen Schlaganfall oder litten unter chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls, wobei sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied in der Lebenszeitprävalenz fand (Robert Koch-Institut, 2017). Eine weitere Studie gibt eine 1-Jahres-Indzidenz von 292 Fällen je 100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland an (Stahmeyer et al., 2019). Obwohl die Mortalität und DALY-Raten aufgrund von Schlaganfällen sinken (Feigin et al., 2017), wird sich aufgrund der alternden Gesellschaft die absolute Zahl an Schlaganfällen erhöhen und insbesondere unter den jungen Erwachsenen nimmt die Anzahl der Schlaganfälle zu (Béjot et al., 2016). So sind zwei Drittel aller Schlaganfall-Patienten unter 70 Jahre alt, wahrscheinlich bedingt durch vermehrte metabolische Risikofaktoren wie Übergewicht und Diabetes mellitus (Feigin et al., 2017). Die Mortalitäts-Rate liegt bei 6,8 % nach 30 Tagen, 17 % nach einem Jahr und 45 % nach fünf Jahren, wobei die Sterblichkeit mit dem Alter des Patienten steigt und bei einem hämorrhagischen Schlaganfall signifikant höher ist (Stahmeyer et al., 2019). Das Fünf-Jahres-Risiko für einen rekurrenten nicht tödlichen Schlaganfall wurde in einer Studie auf 14,8 % geschätzt, für einen Schlaganfall mit tödlichem Ausgang auf 3,7% (Dhamoon et al., 2006). Nach Stahlmeyer ist das Risiko für ein erneutes Auftreten eines Schlaganfalles 1,2 % während den

ersten 30 Tagen nach dem Ereignis, 7,4 % im ersten Jahr und bis zu 19,4 % nach fünf Jahren, zum Teil auch mit mehrfachen Schlaganfällen (Stahmeyer et al., 2019). Eine deutsche Studie im Rahmen eines Qualitätssicherungskonzeptes berichtet von einer Wiederholungsrate von 5,6 % nach Schlaganfall und 5,4 % nach initialer TIA im Zeitraum von 90 Tagen nach dem Ereignis (Grau et al., 2018). Das Wiederholungs-Risiko ist dabei bei Frauen geringer und steigt mit dem Alter stark an (Stahmeyer et al., 2019). Dies betont die Bedeutung einer wirkungsvollen Sekundärprophylaxe in der Therapie (Dhamoon et al., 2006).

1.2 Leitliniengerechte Sekundärprophylaxe

Die „[...] Behandlung eines Patienten nach überlebtem ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) [...]“ wird als Sekundärprophylaxe bezeichnet (DGN, 2015, S. 8). Die European Atrial Fibrillation Study Group konnte zeigen, dass eine orale AK das Risiko vaskulärer Komplikationen bei Patienten mit nicht rheumatischen VHF beinahe halbiert und das Risiko eines erneuten Schlaganfalls um zwei Drittel reduziert, was insbesondere aufgrund des wesentlich höheren Risikos eines rekurrenten Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko bei der Primärprävention beachtlich ist (EAFT Study Group, 1993). Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) sollten in der Sekundärprophylaxe bei vorliegendem VHF nicht eingesetzt werden, da sich die relative Risikoreduktion durch ASS gegenüber Placebo in der EAFT Studie nicht signifikant zeigte und auch weitere Untersuchungen eine orale AK gegenüber TAH als effektiver darstellten (DGN, 2015).

Die Sekundärprophylaxe sollte zunächst innerhalb der ersten 48 Stunden nach einem Verdacht eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA, nach vorherigem Ausschluss einer hämorrhagischen Genese, mit ASS initiiert werden (DGN, 2015; Kirchhof et al., 2016; Klijn et al., 2019). Unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (LMWH) oder VKA werden für diesen sehr frühen Zeitpunkt nach dem akuten Ereignis auch bei einem kardiogenembolischen Schlaganfall nicht empfohlen, da in der frühen Schlaganfall-/Infarktphase das zerebrale Blutungsrisiko das Risiko eines Rezidivschlaganfalls übersteigt (Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2016). Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit nichtvalvulärem

VHF sollten, unabhängig ob permanentes, persistierendes oder paroxysmales VHF besteht, nach Empfehlungsgrad A und Evidenzebene Ib zur langfristigen Sekundärprävention eine orale AK erhalten (DEGAM, 2012; DGN, 2015; Hindricks et al., 2021; Klijn et al., 2019). Thrombozytenaggregationshemmer sollten ohne kardiologische Indikation nicht mehr eingesetzt werden (DGN, 2015; Klijn et al., 2019). Auch eine Kombination von oralen Antikoagulanzen und TAH wird nur bei koronarer Herzkrankheit mit akutem Koronarsyndrom oder nach koronarem Stent empfohlen (Kernan et al., 2014). Die orale AK sollte bis etwa 14 Tage nach dem Ereignis initiiert werden, bei einem hohen Risiko für eine hämorrhagische Konversion kann es jedoch sinnvoll sein, diese erst später zu beginnen (Kernan et al., 2014). Bei kleinen Infarkten unter 1,5 cm wird eine Initiierung der oralen AK nach drei oder vier Tagen, bei moderaten Infarkten nach 7 Tagen und bei großen Infarkten nach 14 Tagen empfohlen (Ahmed et al., 2017; Klijn et al., 2019). Ein höheres Lebensalter oder Sturzgefahr stellen dabei keine Kontraindikation für eine orale AK dar, ebenso wenig wie kognitive Einschränkungen oder eine Demenz, wenn die Adhärenz und Kontrolle der Therapie gewährleistet ist, und wird gegenüber einer Therapie mit TAH oder keiner oralen AK empfohlen (DGN, 2015; Klijn et al., 2019). Obwohl eine zerebrale Mikroangiopathie mit einem erhöhten zerebralen Blutungsrisiko verbunden ist, sollte diese für die meisten Patienten ebenfalls nicht als Kontraindikation für eine orale AK angesehen werden (DGN, 2015). Die Auswahl der oralen AK sollte individualisiert anhand von Risikofaktoren, Kosten, Toleranz, Patientenpräferenz, potentiellen Interaktionen und klinischen Charakteristika wie Nierenfunktion erfolgen, wobei sowohl VKA, als auch direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) zur Sekundärprophylaxe bei nicht-valvulärem VHF indiziert sind (Kernan et al., 2014). DOAK sind unter Berücksichtigung ihrer Kontraindikationen bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF VKA überlegen, da unter ihnen weniger lebensbedrohliche und fatale Blutungen beobachtet werden (DGN, 2015), eine geringere Mortalität vorhanden ist und sie dabei eine ähnliche Wirksamkeit wie VKA in Bezug auf Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien besitzen (Klijn et al., 2019). Gleichzeitig muss kein regelmäßiges INR-Monitoring erfolgen und eine häufige Dosisanpassung oder das Beachten von Interaktionen

mit Nahrungsmitteln sind nicht notwendig (Klijn et al., 2019). Die DOAK sollten dadurch aufgrund ihres günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles im Vergleich zu VKA bevorzugt angewendet werden (DGN, 2015; Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2016; Klijn et al., 2019). Dabei stellt allerdings eine Kreatinin-Clearance (CrCl) von unter 30 ml/min eine Kontraindikation für Dabigatran dar, bei einer CrCl unter 15 ml/min werden Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban nicht mehr empfohlen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ], 2019; DGN, 2015). Generell sollte bei einem Lebensalter von über 75 Jahren und eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erfolgen (DGN, 2015) und die Nierenfunktion jährlich überwacht werden (DEGAM, 2012). Doch auch bei moderater Nierenfunktionsstörung werden DOAK gegenüber VKA empfohlen (Klijn et al., 2019). Laut Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sollte VKA anstatt DOAK bei Patienten gewählt werden, deren INR unter VKA stabil im therapeutischen Fenster ist, bei fraglicher Adhärenz, einem hohen gastrointestinalen Blutungsrisiko, einer CrCl unter 30 ml/min, Komedikation mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-gp), einem Antiphospholipid-Syndrom, linksventrikulären Thromben oder Herzklappenersatz (AkdÄ, 2019). Patienten, die für die Behandlung mit VKA nicht geeignet sind, sollten mit DOAK anstatt TAH behandelt werden (DGN, 2015; Klijn et al., 2019). Alle Patienten, die unter oraler AK eine weitere TIA oder einen ischämischen Schlaganfall erleiden, sollten hinsichtlich ihrer Therapie-Adhärenz evaluiert und optimiert werden (Kirchhof et al., 2016). Zusätzlich sollten zur besseren Therapie alle gefäßbedingten Risikofaktoren erneut evaluiert und behandelt werden (DEGAM, 2020).

1.3 Übersicht über einzelne Antikoagulanzen

1.3.1 Vitamin-K-Antagonisten

VKA wie Phenprocoumon und Warfarin wurden bereits vielfach in Studien untersucht (AkdÄ, 2019), werden bereits lange zur oralen AK eingesetzt, sind günstig (Freedman et al., 2016) und hocheffektiv zur Schlaganfall Prävention bei Patienten mit VHF (Granger et al., 2011) im Vergleich zu ASS oder Placebo (AkdÄ, 2019). Sie bewirken eine Inhibition der Vitamin-K-ab-

hängigen γ -Carboxylierung der Faktoren II, VII, IX und X der Blutgerinnung und der gerinnungshemmenden Proteine C und S und dienen damit der Prophylaxe von Thrombosen und systemischen Embolien (AkdÄ, 2019). Allerdings besitzen sie ein enges therapeutisches Fenster mit einem Ziel-INR im Bereich von 2,0-3,0, weshalb ein regelmäßiges Monitoring notwendig ist, um die Dosierung entsprechend anzupassen (Freedman et al., 2016). Zum Monitoring wird die Thromboplastinzeit (TPZ), angegeben als INR, genutzt (AkdÄ, 2019). Die Häufigkeit des Monitoring kann bei Patienten mit einem stabilen INR im therapeutischen Bereich auf eine Messung alle drei bis vier Wochen nach anfangs wöchentlicher Kontrolle reduziert werden (AkdÄ, 2019). Für die optimale sekundäre Präventionstherapie sollte der INR über 60-76% der Therapiezeit innerhalb des therapeutischen Fensters liegen, was sich aufgrund zahlreicher Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten als schwierig erweisen kann (Freedman et al., 2016). Dabei sind vor allem Vitamin-K-reiche Lebensmittel und Substanzen, die über die Cytochrome CYP2C9 und CYP3A4 verstoffwechselt werden, relevant (AkdÄ, 2019). Zusätzlich beeinflussen pharmakokinetische und pharmakodynamische Polymorphismen die Plasmakonzentration und führen zu starker Variabilität (AkdÄ, 2019). Den wichtigsten unerwünschten Effekt stellt ihr Blutungsrisiko dar (Granger et al., 2011), die wichtigsten Nebenwirkungen sind „[...] brennende Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehe („purple toes“-Syndrom), Hautnekrosen, allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall, Leberparenchymschäden [und] Osteopenie [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 21). Kontraindikationen sind „[...] akute, klinisch relevante Blutungen und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder eingeschränkte Hämostase [...], behandlungsrefraktäre Hypertonie (>200/105 mmHg), kavernöse Lungentuberkulose [...] [und] Schwangerschaft [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 20). Phenprocoumon ist zusätzlich bei „[...] „manifeste Niereninsuffizienz“ kontraindiziert [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 20). VKA fluten nur langsam an und verlieren ihre Wirksamkeit erst spät nach dem Absetzen (Freedman et al., 2016). Es wird empfohlen, dass ihre Eindosierung von 3-6 mg täglich schrittweise reduzierend bis zum Erreichen der individuellen Erhaltungsdosis unter täglichen TPZ-Kontrollen ab dem dritten Therapietag erfolgt (AkdÄ, 2019).

Bei einem erhöhten INR sollten VKA pausiert und oral Vitamin K zugeführt werden, bei pathologischen relevanten Blutungen sollte die Gabe von Prothrombinkonzentrat (PPSB) und rekombinantem Faktor VIIa (rVIIa) erwogen werden (AkdÄ, 2019). Weiterhin wird empfohlen, dass der Patient nach ausführlicher Aufklärung einen Patientenausweis erhält und regelmäßig eine Kontrolle der Leberfunktion erfolgt (AkdÄ, 2019). In Deutschland wird vor allem Phenprocoumon eingesetzt, während weltweit Warfarin genutzt wird (Jobski et al., 2018). Wallentin und Kollegen konnten in ihrer Analyse der RE-LY Studie einen Zusammenhang zwischen der individuellen Therapiezeit innerhalb des therapeutischen Fensters und Schlaganfall, systemischen Embolien, schweren Blutungen und Gesamtmortalität darstellen (Wallentin et al., 2010). Je höher der durchschnittliche INR in einem der teilnehmenden Zentren war, desto weniger ischämische Schlaganfälle, aber nicht weniger intrakranielle Blutungen traten auf (Wallentin et al., 2010). Dabei war die Qualität der INR Kontrolle und damit auch die Zeit innerhalb des therapeutischen Fensters zwischen verschiedenen Ländern unterschiedlich gut (Wallentin et al., 2010). In Deutschland wird Patienten eine INR-Selbstmessung und ein INR-Selbstmanagement empfohlen, wenn sie über entsprechende geistige und feinmotorische Fähigkeiten und genügendem Sehvermögen verfügen, welches die Häufigkeit weiterer thromboembolischer Ereignisse und die Mortalität im Vergleich zu rein ärztlicher Kontrolle verringern kann (AkdÄ, 2019).

1.3.2 Dabigatran

Dabigatran ist ein kompetitiver, reversibler, und direkter Thrombinhemmer (AkdÄ, 2019), der zu geringerer Thrombozyten-Aggregation und Aktivierung von Fibrin während der Gerinnungskaskade führt und somit die Entstehung von Thromben verhindert (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). In Deutschland ist Dabigatran in einer Dosierung von 110 mg oder 150 mg zweimal täglich seit September 2011 zur Prophylaxe von Schlaganfall und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem VHF und mindestens einem weiteren Risikofaktor zugelassen (AkdÄ, 2019). Es wird als Prodrug Dabigatranetexilat durch eine Serum-Esterase schnell in Dabigatran konvertiert (Connolly et al., 2009). Dabigatran besitzt eine absolute Bioverfügbarkeit von 3-7 %, ist ein Substrat von P-gp und erreicht seine maximale

Plasmakonzentration nüchtern nach einer Stunde (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit nicht (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). Bei einer Plasma-Protein-Bindung von ca. 35 % wird Dabigatran hauptsächlich renal eliminiert, mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 12-17 Stunden (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). Die Dosierung erfolgt bei einer CrCl über 50 mL/min mit zweimal 150 mg pro Tag und sollte bei Patienten über 80 Jahren, Patienten, die Verapamil erhalten oder Patienten im Alter von 75 bis 80 Jahren mit einer CrCl von 30-50 mL/min, sowie bei „[...] Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealem Reflux [oder] [...] erhöhtem Blutungsrisiko [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 25) auf 110 mg zweimal täglich reduziert werden (AkdÄ, 2019). Bei akutem Nierenversagen sollte Dabigatran pausiert werden (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). Als Kontraindikationen sind akute anaphylaktische Reaktionen auf Dabigatran, pathologische Blutungen (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020), ein erhöhtes Blutungsrisiko durch eingeschränkte Hämostase, lebensverkürzende Lebererkrankungen, eine CrCl unter 30 ml/min, gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron oder anderen Antikoagulanzen sowie mechanische Herzklappen anzusehen (AkdÄ, 2019). Weiterhin sollte es nicht gemeinsam mit P-gp-Induktoren wie Rifampicin eingenommen werden (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020), ebenso nicht mit P-gp-Inhibitoren wie Amiodaron oder selektiven Serotonin- oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI oder SSNRI) (AkdÄ, 2019). Insbesondere Blutungskomplikationen gelten als relevante Nebenwirkungen, aber auch ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse bei vorzeitigem Absetzen des Präparates, allergische Reaktionen (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020), „[...] Dyspepsie, Übelkeit, abnorme Leberfunktionstests [und eine erhöhte] Myokardinfarktrate [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 26) wurden beobachtet. Ein regelmäßiges Monitoring ist nicht notwendig und sollte, wenn erforderlich, per aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPPT) oder Ecarin Clotting Time (ECT) und nicht über die INR erfolgen (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). Vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen sollte Dabigatran ein bis zwei Tage, bei eingeschränkter Nierenfunktion auch drei bis fünf Tage pausiert werden, um ein erhöhtes Blutungsrisiko zu vermeiden

(Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). Zur akuten Aufhebung der Wirkung von Dabigatran bei unaufschiebbaren Eingriffen oder akuter Blutung ist Idarucizumab als spezifisches Antidot verfügbar (Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 2020). Dabigatran stellt für Patienten im Alltag eine Erleichterung gegenüber Warfarin dar, da es wesentlich weniger Interaktionen besitzt und kein regelmäßiges Monitoring erforderlich ist (Schulman et al., 2013). Vor Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich sollte die Nierenfunktion des Patienten überprüft werden (AkdÄ, 2019). Die RE-LY Studie konnte zeigen, dass Dabigatran Warfarin bei der Prävention von Schlaganfall oder systemischen Embolien bei nicht valvulärem VHF in der zweimal 110 mg Dosierung nicht unterlegen, in der Dosierung von zweimal 150 mg pro Tag sogar überlegen ist (Connolly et al., 2009). Dies zeigt sich vor allem in der Reduktion von ischämischen oder unspezifischen Schlaganfällen bei 150 mg Dabigatran, während hämorrhagische Schlaganfälle bei beiden Dosierungen etwa gleich häufig auftraten (Connolly et al., 2009). Die Rate an lebensbedrohlichen, intrakraniellen und schweren Blutungen war unter Dabigatran, insbesondere in der 110 mg Dosierung, geringer als unter Warfarin, allerdings zeigte Dabigatran eine leicht höhere Rate an Myokard-Infarkten und in der 150 mg Dosierung eine höhere Rate an gastrointestinalen Blutungen als Warfarin (Connolly et al., 2009). Somit ergibt sich bei der 110 mg Dosierung von Dabigatran eine ähnliche Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien wie bei Warfarin mit gleichzeitig weniger schweren Blutungen und bei der 150 mg Dosierung eine geringere Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien bei ähnlicher Blutungsrate wie unter Warfarin (Connolly et al., 2009). Eine Subgruppen-Analyse dieser Studie unter Patienten, die bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten haben, ist konsistent mit diesen Ergebnissen (Diener et al., 2010). Eikelboom und Kollegen konnten desweiteren feststellen, dass beide Dosierungen von Dabigatran bei unter 75-Jährigen Patienten mit geringeren Risiken für schwere Blutungen einhergehen, das Risiko für extra-, aber nicht intrakranielle Blutungen bei Patienten über 75 Jahren jedoch ähnlich oder höher ist im Vergleich zu Warfarin (Eikelboom et al., 2011). Sie schlagen daher vor, bei älteren Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko die niedrigere Dosierung von Dabigatran zu bevorzugen (Eikelboom et al., 2011). Dass die Rate intrakranieller Blutungen und die daraus resultierende

Mortalität unter Dabigatran signifikant geringer als unter Warfarin ist, konnten Hart und Kollegen ebenfalls bestätigen (Hart et al., 2012). Eine weitere Analyse der RE-LY Studie konnte die Überlegenheit von 150 mg Dabigatran zweimal täglich gegenüber Warfarin zur Reduktion nicht-hämorrhagischer Schlaganfälle bei besser eingestelltem INR nicht mehr nachweisen, das gleiche gilt für eine Reduktion der Gesamtmortalität und nicht-hämorrhagischer vaskulärer Events (Wallentin et al., 2010). Das verringerte Blutungsrisiko von 110 mg Dabigatran gegenüber Warfarin war dabei unabhängig von der Qualität der eingestellten INR, wohingegen dieser Effekt in der 150 mg Dabigatran Dosierung nur in Zentren mit schlechterer INR-Qualität nachzuweisen war (Wallentin et al., 2010). Somit ist die Höhe des individuellen Benefit von Dabigatran gegenüber Warfarin auch von der Qualität der Warfarin-Therapie abhängig (Wallentin et al., 2010). Yao und Kollegen bestätigten eine ähnliche Effektivität von Dabigatran wie Warfarin bei größerer Sicherheit, jedoch wurde es im Vergleich zu Apixaban und Rivaroxaban in der Studie eher jüngeren Patienten mit geringerem Blutungsrisiko verschrieben und das Blutungsrisiko näherte sich bei Patienten mit hohem Schlaganfall-Risiko dem von Warfarin an (Yao et al., 2016). Im direkten Vergleich von Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban mit Warfarin zeigt Dabigatran die gleiche Reduktion von ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien wie die anderen DOAK und die gleiche Reduktion von schweren, klinisch relevanten und intrakraniellen Blutungen wie Apixaban, jedoch ein ähnliches gastrointestinales Blutungsrisiko wie Warfarin (Kjerpeseth et al., 2019). Verglichen mit Apixaban zeigt Dabigatran ein höheres Risiko für schwere Blutungen, im Vergleich mit Rivaroxaban jedoch ein geringeres Blutungsrisiko (Noseworthy et al., 2016).

1.3.3 Apixaban

Apixaban ist ein selektiver, kompetitiver und reversibler Inhibitor von freiem und bereits gebundenem aktiviertem Faktor X (AkdÄ, 2019) und der Prothrombinase-Aktivität, wodurch die Bildung von Thrombin vermindert und damit die Entstehung eines Thrombus reduziert wird (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Es ist seit 2012 zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht valvulärem VHF und mindestens einem

weiteren Risikofaktor, wie vorbestehendem Schlaganfall, TIA, Alter über 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus oder symptomatischer Herzinsuffizienz zugelassen (AkdÄ, 2019). Apixaban wird in einer Dosierung von zweimal täglich 5 mg eingenommen, Dosisreduktionen auf zweimal 2,5 mg werden bei einem Lebensalter ab 80 Jahren, einem Körpergewicht unter 60 kg oder einem Serum-Kreatinin-Wert von über 1,5 mg/dl empfohlen (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Bei einer Nierenfunktionsstörung mit einer CrCl von 15-29 ml/min sollte die Dosis von Apixaban angepasst werden und bei einer CrCl von unter 15 ml/min die Gabe von Apixaban vermieden werden (AkdÄ, 2019). Deswegen sollte vor Beginn der Therapie eine Kontrolle der Nierenfunktion stattfinden (AkdÄ, 2019). Weiterhin sollte eine Dosisreduktion bei gleichzeitiger Einnahme von kombinierten P-gp- und CYP-3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Ritonavir erwogen werden (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019), eine Ausnahme davon bildet Clarithromycin (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Apixaban sollte nicht gleichzeitig mit P-gp- und CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin eingenommen werden, da dies die Wirkung verringert (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Vor Operationen oder invasiven Eingriffen sollte Apixaban mindestens 48 Stunden bei höherem und 24 Stunden bei niedrigerem Blutungsrisiko abgesetzt werden, eine Bridging-Therapie ist nicht notwendig. (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Zur schnelleren Resorption von Apixaban bei Überdosierung könnten Aktivkohle und zur Aufhebung des Effektes Plasma Produkte erwogen werden (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019), ein Antidot in Form von Adexenat alfa wurde im April 2019 bedingt zugelassen (AkdÄ, 2019). Ein Monitoring des antikoagulatorischen Effektes ist nicht notwendig und wird weder über aPTT noch INR empfohlen (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Falls klinisch notwendig, kann ein quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test erwogen werden, der allerdings auch nur ungenügend mit der antikoagulatorischen Wirkung korreliert (AkdÄ, 2019). Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban liegt bei 50 % und wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Die maximale Plasmakonzentration wird oral nach drei bis vier Stunden erreicht, die HWZ liegt bei etwa 21 Stunden

(Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Apixaban besitzt eine Plasmaproteinbindung von 87 %, wird über P-gp und Breast cancer resistance protein (Bcrp) aufgenommen und vor allem über CYP3A4 metabolisiert, bevor die Elimination zu 27 % über die Niere erfolgt (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Für Patienten mit Dysphagie können die Tabletten in Wasser, 5 % Dextrose in Wasser oder Apfelsaft aufgelöst und oral verabreicht werden (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Kontraindikationen für die Einnahme von Apixaban sind pathologische Blutungen und ein erhöhtes Blutungsrisiko durch eingeschränkte Hämostase oder Organschäden (AkdÄ, 2019), schwere allergische Reaktionen gegenüber dem Wirkstoff, mechanische Herzklappen und schwere Leberfunktionseinschränkung (Child Pugh Klasse C) (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019) mit Koagulopathie und dadurch bestehendem Blutungsrisiko (AkdÄ, 2019). Die relevanteste Nebenwirkung ist eine Erhöhung des Blutungsrisikos, insbesondere in Kombination mit anderen die Hämostase verstärkenden Medikamenten wie ASS, anderen oralen Antikoagulanzen, Heparin, SSRI, SSNRI oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Weiterhin ist das Risiko thrombotischer Ereignisse bei vorzeitigem Absetzen erhöht (Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc, 2019). Connolly und Kollegen konnten erstmals zeigen, dass Apixaban bei Patienten mit VHF, die für eine Therapie mit VKA nicht geeignet waren, das Risiko eines Schlaganfalles oder einer systemischen Embolie um mehr als 50 % und eines ischämischen Schlaganfalles um mehr als 60 % im Vergleich zu ASS senken kann, ohne das Blutungsrisiko signifikant zu erhöhen (Connolly et al., 2011). Die ARISTOTLE-Studie fand für zweimal täglich 5 mg Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit VHF und mindestens einem weiteren Risikofaktor eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien um 21 %, schweren Blutungen um 31 % und eine Senkung der Gesamtmortalität um 11 % (Granger et al., 2011). Dabei wurden durch Apixaban insbesondere hämorrhagische Schlaganfälle reduziert (Granger et al., 2011). Eine Subgruppen-Analyse unter Patienten, die bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, zeigte keine signifikant abweichenden Interaktionen (Granger et al., 2011). Eine Untersuchung von Wallentin und Kollegen konnte zeigen, dass diese Ergebnisse auch unter unterschiedlich

guter INR-Einstellung der Warfarin-Patienten bestanden, auch wenn sich die Größe der Effekte bei guter INR-Einstellung etwas verringerte (Wallentin et al., 2013). Daraus schließen die Autoren, dass Apixaban effektiver und gleichzeitig sicherer als Warfarin sei (Wallentin et al., 2013). Auch Yao und Kollegen konnten zeigen, dass Apixaban im Vergleich mit Warfarin effektiver und sicherer ist, obwohl es in der Studie gehäuft älteren Patienten verschrieben wurde (Yao et al., 2016). Im direkten Vergleich von Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban mit Warfarin zeigt Apixaban als einziges DOAK ein geringeres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Warfarin, bei gleich guter Prävention von ischämischen Schlaganfällen, TIA und systemischen Embolien wie die anderen DOAK, sowie die gleiche Risikoreduktion von schweren Blutungen, intrakraniellen Blutungen und anderen Blutungen wie Dabigatran (Kjerpeseth et al., 2019). Ein direkter Vergleich zwischen DOAK bestätigte ihre ähnlich starke präventive Wirkung und das geringere Risiko für schwere Blutungen von Apixaban verglichen mit Dabigatran und Rivaroxaban (Noseworthy et al., 2016).

1.3.4 Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein direkter und reversibler Inhibitor des Gerinnungsfaktor Xa (AkdÄ, 2019) und hemmt die Prothrombinase-Aktivität und die Funktion von freiem Faktor Xa, wodurch die Thrombin-Generation reduziert und die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation indirekt gehemmt wird (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Es ist seit 2011 zu Prophylaxe von Schlaganfall und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem VHF und mindestens einem weiteren Risikofaktor, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus, vorherigem Schlaganfall oder TIA oder einem Lebensalter von über 75 Jahren, zugelassen (AkdÄ, 2019). Der Wirkstoff muss nur einmal täglich in einer Dosierung von 20 mg zusammen mit dem Abendessen eingenommen werden (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Eine Dosisreduktion auf einmal täglich 15 mg zum Abendessen wird bei einer CrCl von unter 50 ml/min empfohlen (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Bei einer CrCl unter 15 ml/min sollte Rivaroxaban nicht eingenommen werden (AkdÄ, 2019), weshalb vor Therapiebeginn eine Nierenfunktionsprüfung erfolgen sollte (AkdÄ, 2019). Die Tabletten können bei

Schluckbeschwerden auch zerkleinert und mit Apfelsaft vermischt oral eingenommen oder in 50 ml Wasser suspendiert über eine nasogastrische Sonde oder PEG verabreicht werden (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Vor chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffen sollte Rivaroxaban zur Verringerung des Blutungsrisikos mindestens 24 Stunden vorher pausiert und danach wieder weitergeführt werden, sobald die Hämostase wiederhergestellt ist (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Gegebenenfalls sollte die Zeit bis zur Wiedereinnahme von Rivaroxaban mit parenteralen Antikoagulanzen überbrückt werden (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Ein Monitoring der antikoagulatorischen Wirkung ist nicht notwendig und wird weder über INR, aPTT noch Anti-Faktor-Xa-Aktivität empfohlen (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Kontraindikationen für Rivaroxaban stellen aktive pathologische Blutungen, schwere allergische Reaktionen gegenüber dem Wirkstoff, Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021) und Schwangerschaft und Stillzeit dar (AkdÄ, 2019). Weiterhin sollte die Einnahme bei moderater und schwerer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klassen B und C oder anderen Lebererkrankungen mit Koagulopathie vermieden werden, da sich dadurch die Wirkstoffkonzentration und das Blutungsrisiko erhöht (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Auch kombinierte P-gp- und CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren sollten nicht gleichzeitig mit Rivaroxaban verabreicht werden (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Die schwerwiegendste Nebenwirkung besteht in der Erhöhung des Blutungsrisikos, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme mit ASS, TAH, anderen Antikoagulanzen, NSAR, SSRI, SSNRI (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021), Azolantimykotika und HIV-Proteaseinhibitoren (AkdÄ, 2019). Weiterhin können „[...] Tachykardie, Leberfunktionsstörungen [und] Einschränkungen der Nierenfunktion [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 35) auftreten. Bei Überdosierung kann die Gabe von Aktivkohle erwogen werden, eine partielle Aufhebung des antikoagulatorischen Effektes ist über die Gabe von Plasma Produkten möglich (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Als Antidot wurde Andexanet alfa 2019 bedingt zugelassen

(AkdÄ, 2019). Die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban ist dosisabhängig, beträgt in der 20 mg Dosierung im nüchternen Zustand ungefähr 66 % und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahmen erhöht, weshalb der Wirkstoff mit dem Abendessen eingenommen werden sollte (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Rivaroxaban sollte nicht distal des Magens verabreicht werden, da sonst die Absorption vermindert wird (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Die maximale Plasmakonzentration ist nach zwei bis vier Stunden erreicht, die Plasma-Protein-Bindung liegt bei 92-95 % (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Danach wird der größte Teil des Wirkstoffes über CYP3A4/5 und CYP2J2 metabolisiert, bevor er unter Beteiligung von P-gp und Bcrp mit einer HWZ von fünf bis neun Stunden bei jüngeren und 11 bis 13 Stunden bei älteren Patienten (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021) zu 35 % renal eliminiert wird (Klijn et al., 2019). Die Auswertung der ROCKET AF-Studie zeigte, dass Rivaroxaban Warfarin zur Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF nicht unterlegen ist (Patel et al., 2011). Fatale und intrakranielle Blutungen sowie hämorrhagische Schlaganfälle wurden unter Rivaroxaban seltener beobachtet, gastrointestinale und transfusionswürdige Blutungen traten jedoch im Vergleich zu Warfarin häufiger auf, womit Blutungskomplikationen insgesamt bei beiden Wirkstoffen etwa gleich häufig vorkamen (Patel et al., 2011). Eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30-49 ml/min) und entsprechender Dosisreduktion auf 15 mg täglich stellte ein insgesamt höheres Risiko für Schlaganfall und Blutungskomplikationen fest, unabhängig von der Behandlung, jedoch konnten die Ergebnisse der ROCKET AF-Studie auch mit der reduzierten Dosis bestätigt werden, allerdings ohne signifikante Nicht-Unterlegenheit (Fox et al., 2011). Die XANTUS-Studie zur Anwendung von Rivaroxaban im klinischen Alltag zeigte eine noch niedrigere Rate von Schlaganfällen sowie schweren und gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zur ROCKET AF-Studie bei einer Adhärenz von 80 % im ersten Jahr, die übrigen Ergebnisse waren vergleichbar (Camm et al., 2016). Yao und Kollegen konnten in ihrer Studie nur eine ähnliche Effektivität und Sicherheit wie Warfarin darstellen (Yao et al., 2016). Im direkten Vergleich mit Apixaban und Dabigatran gegenüber

Warfarin zeigt Rivaroxaban eine gleich gute Prävention von ischämischen Schlaganfällen, TIA und systemischen Embolien wie die anderen DOAK, ein geringeres Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin jedoch nur bei intrakraniellen Blutungen (Kjerpeseth et al., 2019). Eine weitere Studie zeigte im Vergleich mit Dabigatran und Apixaban ein höheres Risiko für schwere Blutungen bei gleicher Wirksamkeit (Noseworthy et al., 2016). Allerdings könnte die nur einmal täglich notwendige Einnahme von Rivaroxaban trotz erhöhtem Blutungsrisiko bei bestimmten Patienten die Wahl von Rivaroxaban positiv beeinflussen (Noseworthy et al., 2016).

1.3.5 Edoxaban

Edoxaban ist ein reversibler, kompetitiver und selektiver Inhibitor des Gerinnungsfaktors Xa (AkdÄ, 2019), der freien Faktor Xa, die Prothrombinase Aktivität und die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation inhibiert, wodurch in der Gerinnungskaskade weniger Thrombin generiert und so die Bildung eines Thrombus reduziert wird. (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Das Medikament ist seit August 2015 bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF und mindestens einem weiteren Risikofaktor, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, einem Lebensalter über 75 Jahren, Diabetes mellitus oder vorherigem Schlaganfall oder TIA, zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien zugelassen (AkdÄ, 2019). Der Wirkstoff wird in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich eingenommen, bei einer CrCl von 15 – 50 ml/min oder einem Körpergewicht unter 60 kg sollte eine Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich vorgenommen werden, die Einnahme kann dabei unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Edoxaban sollte nicht bei Patienten mit einer CrCl über 95 ml/min angewendet werden, da hier das Risiko von ischämischen Schlaganfällen gegenüber Warfarin erhöht ist (Daiichi Sankyo, Inc., 2015), ebenso sollte eine Einnahme bei einer CrCl unter 15 ml/min vermieden werden (AkdÄ, 2019). Kontraindikation sind aktive pathologische Blutungen (Daiichi Sankyo, Inc., 2015), moderate bis schwere Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh Klassen B und C aufgrund von Koagulopathien (Daiichi Sankyo, Inc., 2015), unbehandelte schwere Hypertonie und Schwangerschaft und Stillzeit (AkdÄ, 2019). P-gp-Induktoren wie Rifampicin sollten nicht gleichzeitig mit Edoxaban eingenommen werden, (Daiichi Sankyo, Inc., 2015), unter den P-gp-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und

Ketoconazol ist eine Dosisreduktion auf 30 mg täglich zu empfehlen (AkdÄ, 2019). Die wichtigste Nebenwirkung stellt ein erhöhtes Blutungsrisiko dar, welches durch gleichzeitige Einnahme von Aspirin, TAH, anderen Antikoagulanzen, fibrinolytischen Medikamenten und NSAR verstärkt wird (Daiichi Sankyo, Inc., 2015), wobei insbesondere schwere und tödliche Schleimhautblutungen auftreten können (AkdÄ, 2019). Weitere Nebenwirkungen umfassen Anämie (Daiichi Sankyo, Inc., 2015), eine Erhöhung der Leberparameter und gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Dyspepsie oder Gastritis (AkdÄ, 2019). Vor Operationen oder invasiven Eingriffen sollte Edoxaban aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos mindestens 24 Stunden vorher pausiert und nach dem Eingriff wieder begonnen werden, sobald eine adäquate Hämostase wiederhergestellt wurde (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Während der Intervention sollte auf ein parenterales Antikoagulans umgestellt werden (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Nach der Einnahme erreicht Edoxaban seine maximale Wirkstoffkonzentration nach ein bis zwei Stunden, die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 62 % und wird nicht von der Nahrungsaufnahme beeinflusst (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Eine Steady-State-Konzentration wird nach dreitägiger Einnahme erreicht (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Der größte Teil des Wirkstoffes wird nicht metabolisiert und zu 50 % über die Nieren eliminiert, wobei die HWZ zwischen 10 und 14 Stunden liegt (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Der antikoagulatorische Effekt hält nach der letzten Dosis für ungefähr 24 Stunden an, es gibt kein spezifisches Antidot und kein etabliertes Verfahren um die Wirkung aufzuheben (Daiichi Sankyo, Inc., 2015). Ein reliables Monitoring ist über die üblichen Labortests nicht möglich (Daiichi Sankyo, Inc., 2015), falls klinisch notwendig, sollte ein „[...] kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 32) angewendet werden. Die Auswertung der ENGAGE AF-TIMI 48 Studie konnte aufzeigen, dass Edoxaban einer gut eingestellten Therapie mit Warfarin bei der Prävention von Schlaganfall oder systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF nicht unterlegen ist (Giugliano et al., 2013). Hämorrhagische Schlaganfälle, die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen sowie intrakranielle, schwere und lebensbedrohliche Blutungen waren unter Edoxaban gegenüber Warfarin signifikant reduziert, nur gastrointestinale Blutungen traten

häufiger auf (Giugliano et al., 2013). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass eine Dosisreduktion bei moderater Nierenfunktionsstörung, einem Körpergewicht unter 60 kg oder gleichzeitiger Einnahme von P-gp-Inhibitoren das Blutungsrisiko ohne Verminderung der Effektivität senken konnte (Giugliano et al., 2013). Skjøth und Kollegen zeigten in einem indirekten Vergleich der Zulassungsstudien aller DOAK, dass 60 mg Edoxaban in seiner Effektivität zur Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien mit Apixaban, 110 mg Dabigatran und Rivaroxaban vergleichbar ist, gemessen mit Rivaroxaban traten sogar weniger schwere Blutungen auf (Skjøth et al., 2014). Nur die 150 mg Dosierung von Dabigatran war in den klinischen Endpunkten überlegen, und im Vergleich zu Apixaban traten mehr Blutungskomplikationen auf (Skjøth et al., 2014). Eine reduzierte Dosierung von 30 mg Edoxaban zeigte sich weniger effektiv in der Verhinderung der klinischen Endpunkte als alle anderen DOAK, unter gleichzeitig besserem Sicherheitsprofil in Bezug auf Blutungskomplikationen (Skjøth et al., 2014).

1.4 Poststationäre Antithrombotika-Einnahme

Die Nutzung leitliniengerechter oraler AK zur Prävention von Schlaganfall und TIA stieg in Deutschland während des Zeitraumes von 2011 bis 2016 signifikant an und führte zu einer Reduktion der Schlaganfall-Inzidenz um 24 % (Hohnloser et al., 2019). Dies zeigt sich insbesondere in der Verordnung von DOAK, während die Verordnung von VKA eher rückläufig scheint (Hohnloser et al., 2019). Trotzdem erhielten 28,6 % aller Patienten mit sehr hohem Risiko für Schlaganfall durch VHF im Jahr 2016 keine antithrombotische Therapie, was einer signifikanten Unterversorgung entspricht, unter Patienten mit bereits erlittenem Schlaganfall jedoch geringer ausgeprägt war (Hohnloser et al., 2019). Eine Querschnittstudie über 154 deutsche Stroke Units schätzt, dass etwa 67 % aller Patienten mit VHF nach einem akuten ischämischen Schlaganfall zur Sekundärprophylaxe bei der Entlassung aus dem Krankenhaus orale AK erhalten und bei weiteren 27 % eine Empfehlung für den späteren Beginn einer oralen AK ausgesprochen wird (Wutzler et al., 2019). In einer monozentrischen Längsschnittuntersuchung von Gronemann et al. zu der vom Akutkrankenhaus empfohlenen antithrombotischen

Sekundärprävention nach einem akuten Schlaganfall bei vorliegendem VHF, nahm die Empfehlung einer Antikoagulation von 66,7 % im Jahr 2009 auf 95,8 % im Jahr 2018 zu (Gronemann et al., 2020). Die Auswahl des spezifischen DOAK ist dabei u.a. abhängig vom kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten, des Vorhandenseins eines Antidot, einer Abstimmung mit dem behandelnden Hausarzt, der Häufigkeit der Einnahme des DOAK oder dem klinischen Benefit gegenüber VKA (Wutzler et al., 2019). Patienten mit einer reinen Empfehlung für ein DOAK, die bei Entlassung aber noch nicht auf dieses eingestellt werden konnten, wurden dabei meist zunächst mit einer Standard-Dosis von ASS entlassen, um später ambulant auf ein DOAK umgestellt zu werden (Wutzler et al., 2019). Allerdings werden diese spezifischen Empfehlungen für eine Umstellung nur selten mit dem weiterbehandelnden Hausarzt besprochen und in den meisten Fällen wird die weitere Einnahme der empfohlenen oder verschriebenen oralen AK nach der Entlassung aus dem Krankenhaus von den Stroke Units nicht weiter evaluiert (Wutzler et al., 2019). Deshalb gibt es kaum Daten darüber, ob ein speziell indiziertes und im Entlassungsbrief des Krankenhauses empfohlenes orales AK bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA bei vorliegendem VHF auch wirklich ambulant umgesetzt und weiterhin eingenommen wird. Dass diese Schnittstelle sozialmedizinisch von hoher Bedeutung ist, konnten Gronemann et al. ebenfalls zeigen. Trotz des Anstieges der Empfehlungsrate zur Antikoagulation auf über 95 %, stieg die Rate der Patienten, die aus dem Akutkrankenhaus bereits mit einer sekundärpräventiven Antikoagulation entlassen wurden von 42,1 % im Jahr 2009 auf nur 62,5 % im Jahr 2018 an (Gronemann et al., 2020). Bei ca. einem Drittel der Patienten muss auch heute noch die Antikoagulation von den nachbehandelnden Ärzten initiiert werden (Wutzler et al., 2019). Gumbinger und Kollegen konnten zeigen, dass eine Adhärenz von VKA zur oralen AK nach Schlaganfall oder TIA bei vorliegendem VHF nur bei 61 % ihrer untersuchten Probanden zu finden war (Gumbinger et al., 2015). Die häufigsten Gründe waren dabei, dass der Hausarzt das von der Klinik empfohlene VKA nicht initiierte, wenn es nicht bereits während des Klinikaufenthaltes eindosiert wurde, die Einweisung in ein Pflegeheim und eine Demenz des Patienten (Gumbinger et al., 2015). Es ist bekannt, dass Ärzte eher davor zurückschrecken, ihren Patienten Warfarin zu verschreiben, wenn sie bereits

eine Blutungskomplikation erlebt haben, ein stattgefundenes thrombembolisches Ereignis aufgrund einer Nicht-Verschreibung von AK jedoch zu keiner Veränderung der Verordnungshäufigkeit führt (Choudhry et al., 2006). Eine Studie über die Adhärenz bei bereits im Krankenhaus initiiertes oraler AK zeigte eine hohe Ein-Jahres-Adhärenz von oraler AK von 92,8 %, wobei ein häufiger Wechsel zwischen verschiedenen oralen Antikoagulantien stattfand, bei Dabigatran in fast einem Drittel der Fälle (Luger et al., 2015). Die adhärenenten Patienten waren dabei jünger, hatten einen niedrigeren Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) und somit einen höheren Grad an Unabhängigkeit (Luger et al., 2015). Von den Patienten, die ohne orales Antikoagulans entlassen wurden, erhielten nur 64 % nach einem Jahr eine orale AK (Luger et al., 2015).

2 Fragestellung und Ziele dieser Arbeit

Eine Untersuchung zur Adhärenz aller derzeit verfügbaren DOAK, wie sie von Fachärzten einer Stroke Unit empfohlen werden, wurde bisher nicht vorgenommen bzw. publiziert. Ziel dieser Arbeit ist, basierend auf den Auswertungen der Entlassungsbriefe der Stroke Unit des Universitätsklinikums Magdeburg von Gronemann et al., die Einnahme oraler AK sechs bis zwölf Wochen nach der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus nach TIA oder ischämischen Schlaganfall bei vorliegendem VHF entsprechend der Empfehlungen im Arztbrief zu evaluieren.

Gronemann et al. beschrieben für die Stroke Unit des Universitätsklinikums Magdeburg einen Anstieg der Empfehlungen von oraler AK zur Sekundärprävention von Schlaganfall bei VHF von 66,7 % auf 95,8 % im Zeitraum von 2009 bis 2018, jedoch wurden selbst im Jahr 2018 nur 62,5 % aller Patienten bereits bei ihrer Entlassung auf das empfohlene Medikament eingestellt (Gronemann et al., 2020). Dies ist vor allem auf eine vorläufige Zurückhaltung der oralen AK aufgrund eines temporär erhöhten Blutungsrisikos zurückzuführen und wird durch die zunehmend kürzere Aufenthaltszeit im Akutkrankenhaus verstärkt (Gronemann et al., 2020). Auf Grundlage dieser Auswertung wird in der vorliegenden Arbeit anhand von telefonischen Befragungen und Daten aus dem lokalen Schlaganfallregister untersucht, ob und welche orale AK die Patienten im Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen nach ihrer Entlassung aus dem Akutkrankenhaus einnehmen. Der Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen wurde gewählt, da ggf. stattgefundenene Rehabilitationsmaßnahmen zu dieser Zeit abgeschlossen sind, der Patient in sein soziales Umfeld integriert ist und die dann bestehende Sekundärprävention als die vom nachbehandelnden Arzt der Rehabilitationseinrichtung bzw. niedergelassenen Behandler dauerhaft Intendierte angesehen werden kann. Bei einem wesentlich später gewählten Zeitpunkt würde der Einfluss von neu aufgetretenen Erkrankungen mit konsekutiver Medikationsanpassung zunehmen, sodass der Effekt der hier untersuchten Schnittstelle zwischen Akut- und Nachbehandler weniger gut zu beurteilen wäre.

Es stellt sich daher die Forschungsfrage, ob die nach der Entlassung eingenommene AK, insbesondere DOAK, den konkreten Empfehlungen aus dem Entlassungsbrief entspricht. Mögliche Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Wechsel der Medikation werden dabei hinterfragt. Weiterhin sollen anhand binärer logistischer Regressionen mögliche Prädiktoren für eine Nicht-Einnahme einer oralen AK oder die Einnahme eines anderen als dem empfohlenen Präparat eruiert werden. Außerdem stellt sich die Frage, ob die empfohlenen Medikamente in der gleichen Dosierung eingenommen werden, wie sie im Entlassungsbrief empfohlen wurden.

3 Material und Methoden

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genehmigt (AZ 158/19, siehe Anhang).

3.1 Patientenauswahl

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv entspricht einem Teil des in der Arbeit von Gronemann et. al 2020 vorgestellten Kollektivs. Für letztere Studie wurden die Daten von allen Patienten, die mit einer TIA oder einem akuten ischämischen Schlaganfall in den Jahren 2009 bis 2018 auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Magdeburg behandelt worden sind, gesammelt, pseudonymisiert und in das Stroke Register der Institution eingetragen. Anschließend wurden die Patienten selektiert, bei denen bereits in der Vorgeschichte ein VHF bekannt war oder im Rahmen der Behandlung auf der Stroke Unit neu diagnostiziert wurde. Danach wurde durch Auswertung der Entlassungsbriefe aus dem Krankenhaus untersucht, welche dieser Patienten eine Empfehlung für eine antithrombotische Sekundärprophylaxe erhielten (Gronemann et al., 2020). Um primär die Adhärenz von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zu untersuchen, wurden für die vorliegende Arbeit nur Patienten aus den Jahren 2013 bis 2018 berücksichtigt, als sich DOAK als empfohlenes Antikoagulans durchgesetzt hatten. Untersucht werden sollten alle Patienten aus den Behandlungsjahren 2013 bis 2018, welche aufgrund eines ischämischen Schlaganfalles im Universitätsklinikum Magdeburg behandelt worden sind und bei denen Vorhofflimmern diagnostiziert wurde. Ausgehend von diesen Fällen wurden Patienten, die im Krankenhaus verstorben oder ohne Antikoagulationsempfehlung entlassen worden sind, ausgeschlossen. Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, also mit einer Antikoagulationsempfehlung entlassen worden sind, kamen somit für die Erhebung eines Follow-up infrage.

3.2 Datensammlung

Ausgehend von den von Gronemann und Kollegen (2020) erhobenen Daten, wurden die Informationen über Komorbiditäten, Aufenthaltsdauer im Klinikum und auf der Stroke Unit, Art

des ischämischen Ereignisses, vaskuläre Risikofaktoren, neurologischem Defizit bei Einweisung in die Klinik (beurteilt über die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), funktionellem Outcome bei Entlassung oder Verlegung (quantifiziert durch mRS-Score), vaskuläre Risiken (geschätzt über CHADS₂, CHA₂DS₂VASc und HASBLED), die antithrombotische Medikation bei Einweisung, die im Entlassungsbrief empfohlene und die gegebenenfalls bereits vor Entlassung eindosierte antithrombotische Medikation, sowie die Bedingungen und Gründe für einen poststationären Beginn der antithrombotischen Therapie übernommen (vgl. Grone-mann et al., 2020).

Die Follow-up Daten nach der Entlassung wurden für die Jahre 2013 bis 2017 aus dem neurovaskulären Register entnommen und für das letzte Jahr des Studienzeitraums (2018) durch die Verfasserin dieser Arbeit erhoben. Patienten, die von 2013 bis 2017 behandelt wurden und die bisher nicht erfolgreich kontaktiert werden konnten, versuchte die Verfasserin dieser Arbeit ebenfalls zu kontaktieren.

Im Rahmen des Qualitätsmanagements der Stroke Unit des Universitätsklinikums Magdeburg werden Schlaganfallpatienten 90 bis 180 Tage nach der Stroke-Unit-Behandlung durch eine Mitarbeiterin der Stroke Unit telefonisch bzw. ggf. schriftlich kontaktiert und nach ihrem Outcome, ihrer gerinnungsrelevanten Medikation seit der Entlassung und nach möglichen zerebro-/kardiovaskulären Rezidivereignissen befragt. Eine Information und Aufklärung vergleichbar der im Anhang dieser Arbeit vorgestellten war dazu bereits während der stationären Aufenthalts erfolgt oder erfolgte zu Beginn des Telefonats durch die Mitarbeiterin der Stroke Unit.

Beim Telefonat durch die Verfasserin dieser Arbeit wurde zuerst über die Zielsetzung und den Zeitrahmen der Befragung informiert. Anschließend wurde ausführlich darauf hingewiesen, dass die Einwilligung zur Teilnahme freiwillig ist, jederzeit zurückgezogen werden kann, eine Nichtteilnahme ohne Konsequenzen ist und die Daten anonymisiert, ohne Möglichkeit des Rückschlusses auf die Person, ausgewertet werden. Bei Zustimmung zur Teilnahme an der telefonischen Befragung wurde retrospektiv zuerst nach dem etwa sechs bis zwölf Wochen

nach der Entlassung aus dem Universitätsklinikum Magdeburg eingenommenen „blutverdün-
 nendem“ Medikament gefragt, ebenso nach der aktuellen Antikoagulation. Wurde ein anderes
 als das im Entlassungsbrief empfohlene Medikament eingenommen, erfolgte die Nachfrage
 für den Grund der Umstellung, sofern dem Patienten bekannt, sowie den Veranlasser des
 Medikationswechsels (Hausarzt, niedergelassener Facharzt oder Facharzt in einer Rehabili-
 tationsklinik). Zuletzt wurde das funktionelle Outcome etwa sechs bis zwölf Wochen nach der
 Entlassung und zum aktuellen Zeitpunkt des Telefonats erfragt und mit Hilfe der mRS gescort.
 Die Rankin Scale wurde erstmals 1957 (Rankin, 1957) als deskriptive Kategorisierung der
 funktionellen Wiederherstellung von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen zum Zeit-
 punkt der Entlassung oder Verlegung aus dem Krankenhaus veröffentlicht (Banks & Marotta,
 2007). Im Rahmen der „The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial“ erfolgte
 eine Modifizierung der Skala (Farrell et al., 1991), um Sprachdefizite, kognitive Defekte und
 die Möglichkeit der Ausübung früherer Aktivitäten einzuschließen (van Swieten et al., 1988).
 Der mRS wurde, auch als telefonische Erhebung, bereits vielfach hinsichtlich seiner Validität
 und Reliabilität geprüft und weitreichend als Endpunkt randomisierter kontrollierter Studien für
 die akute ischämische Schlaganfallbehandlung genutzt (Banks & Marotta, 2007; Janssen et
 al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde eine deutsche Übersetzung der Skala nach dem
 Schlaganfallkonsortium Rhein-Neckar verwendet (Busetto & Loraine, 2017, **Tabelle 3.2.1**) Die
 Stufe 6, der Tod des Patienten, galt für den mRS zur Entlassung oder Verlegung als Aus-
 schlusskriterium in der vorliegenden Arbeit.

Tabelle 3.2.1. *Modified Rankin Scale nach Schlaganfallkonsortium Rhein-Neckar.*

0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz geringer neurologischer Defizite uneingeschränkt Alltags- aktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne fremde Hilfe bzw. Hilfsmitteln (Gehstock, Rollator) gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständig pflegerische Hilfe.

Anmerkung: (Busetto & Loraine, 2017)

Die Patienteninformation und der Fragebogen für die telefonische Befragung durch die Verfasserin dieser Arbeit sind dem Anhang zu entnehmen.

Der Zeitpunkt für die eingenommene Antikoagulation sechs bis zwölf Wochen nach der Akutbehandlung wurde gewählt, um die Adhärenz der Einstellung auf orale AK in der postakuten Phase zu evaluieren. Einerseits kann davon ausgegangen werden, dass nach sechs Wochen stationäre rehabilitative Maßnahmen beendet sind und die Einstellung der empfohlenen Medikation erfolgt sein sollte. Temporäre Pausierungen der oralen AK in Zusammenhang mit dem erlittenen Schlaganfall sollten abgeschlossen sein und anderweitige neue Erkrankungen mit konsekutivem Einfluss auf die antithrombotische Sekundärprävention sollten noch keinen zu großen Einfluss genommen haben. Ein Zeitraum mit persönlich wichtigen Fixpunkten („nach der Rehabilitation“, „nach der Stroke-Unit-Behandlung vom Hausarzt verschrieben“) erschien zudem für die Erinnerung des Patienten günstiger als ein konkreter Stichtag („nach 90 Tagen“). Zuletzt wurden die in der stationären Krankenakte des Universitätsklinikums vorliegenden Entlassungsbriefe aus den Rehabilitationskliniken für Patienten, welche keine AK zum Entlassungszeitpunkt aus dem Krankenhaus und auch nicht im Follow-up-Zeitraum erhielten, gesichtet, um Gründe für die Nicht-Initiierung nach der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus zu eruieren. Die erhobenen Daten wurden zur Bearbeitung in eine Excel-Tabelle übertragen und pseudonymisiert, um diese in das Statistikprogramm SPSS für die Berechnungen einfügen zu können. Zur Verwaltung der verwendeten Literatur wurde das Programm Citavi (Swiss Academic Software GmbH, 2022) in der Version 6.12 verwendet.

3.3 Statistik

Für alle Berechnungen wurde das Statistikprogramm SPSS (International Business Machines Corporation [IBM], 2021) in der Version 28.0.1.1. genutzt. Absolute und relative Häufigkeiten der patientenbezogenen Variablen wurden sowohl für das gesamte Ausgangskollektiv von Patienten, die mit einer Antikoagulationsempfehlung entlassen worden sind, als auch für das

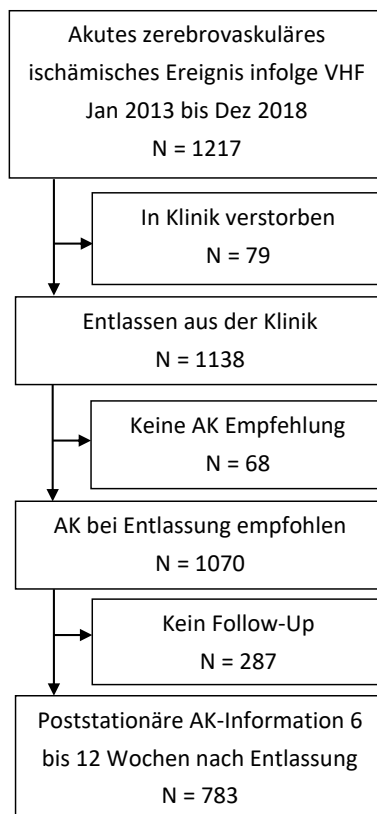
Follow-up-Kollektiv aus Patienten mit vollständigen Follow-up-Daten berechnet und in einer Tabelle gegenübergestellt. Mit einem Chi-Quadrat-Verteilungstest wurde auf Gleichverteilung der erhobenen Follow-up-Daten über die Jahre der zerebrovaskulären Ereignisse geprüft. Die prozentuale Umsetzung der einzelnen Präparate wurde mittels Kreuztabellen bestimmt. Um Prädiktoren für das Vorhandensein eines Follow-up und des Weiteren die Umsetzung der im Entlassungsbrief empfohlenen antikoagulatorischen Präparate zum Entlassungszeitpunkt sowie sechs bis zwölf Wochen nach der Entlassung zu bestimmen, wurden binäre logistische Regressionen durchgeführt. Hierfür wurde ein Verfahren mit zwei Ebenen genutzt. In einem ersten Block wurden per Einschluss die Variablen ausgewählt, die aufgrund ihrer klinischen Relevanz immer in der Regression enthalten bleiben sollten, um ihren besonderen Einfluss sowie Trends darzustellen und ggf. Unabhängigkeit zu gewährleisten. Dazu zählten das Alter und Geschlecht der Patienten, das Behandlungsjahr sowie die Umsetzung der empfohlenen Medikation bereits zum Entlassungszeitpunkt. Bei den Berechnungen für Prädiktoren einer Einstellung auf das empfohlene Präparat bereits zur Entlassung aus dem Klinikum wurden diesem ersten Block zusätzlich noch die Dauer des Aufenthaltes auf der Stroke Unit sowie die Gesamtaufenthaltsdauer im Klinikum hinzugefügt. In einem zweiten Block wurden per Rückwärtseinschluss weitere klinisch relevante Variablen eingegeben, welche nur bei Signifikanz im Modell erhalten bleiben sollten, um ihren Einfluss als Prädiktoren für das Vorhandensein eines Follow-up oder die Umsetzung der empfohlenen Medikation zu erfassen. Diese Variablen beinhalteten unter anderem verschiedene Risikofaktoren und Komorbiditäten, den mRS zur Entlassung aus dem Klinikum sowie das Entlassungsziel (nach Hause, in ein externes Krankenhaus, in das Pflegeheim). Für die Aufnahme der Variablen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt, zum Ausschluss 0,1. Kategoriale Variablen wurden im Kontrast zur ersten Variablenausprägung als Indikatorvariable eingegeben. Eine Ausnahme stellte dabei die kategoriale Variable Behandlungsjahr dar, wobei die Methode Differenz gewählt wurde, um jede Kategorie mit dem durchschnittlichen Effekt der vorherigen Kategorien zu vergleichen. Außerdem wurde bei den Kategorien der empfohlenen Medikation die zweite Variablenausprägung (Apixaban) als Indikatorvariable in der Methode Kontrast gesetzt. Weiterhin wurde eine

maximale Schrittzahl von 20 festgelegt, eine Konstante im Modell eingeschlossen und Odds Ratios sowie p-Werte mit einem 95 % Konfidenzintervall berechnet. Die Regressionen wurden jeweils für das gesamte Ausgangskollektiv sowie für das Follow-up-Kollektiv berechnet. Die Berechnung mit dem gesamten Ausgangskollektiv wurde im Sinne einer Intention-to-treat Analyse durchgeführt, wobei ein nicht vorhandenes Follow-up mit einer nicht umgesetzten Medikations-Empfehlung gleichgesetzt wurde. Auf diese Weise sollte ein Rekrutierungs-Bias auf die gefundenen Prädiktoren beurteilt und minimiert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Patienteneigenschaften

Insgesamt wurden von 2013 bis 2018 1217 Patienten im Universitätsklinikum Magdeburg aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls bei vorliegendem VHF behandelt. Nach Ausschluss aller Patienten, welche im Krankenhaus verstorben oder bei Entlassung keine Antikoagulationsempfehlung erhalten haben, ergab sich ein Ausgangskollektiv von 1070 Patienten (87,92 %) für ein mögliches Follow-up. Insgesamt konnten Informationen über die eingenommene antithrombotische Medikation sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung von 783 Patienten erhoben werden, dies entspricht 73,18 % des Ausgangskollektivs (**Abb. 4.1.1**).



Anmerkung. VHF steht für Vorhofflimmern; AK, Antikoagulation.

Abbildung 4.1.1. Patientenselektion.

Eine Übersicht über die Patienteneigenschaften, vorbestehende Risikofaktoren und relevante Aufnahme- und Entlassungsdaten der Patienten des Ausgangskollektivs sowie des Follow-up-Kollektivs gibt **Tabelle 4.1.1**.

Table 4.1.1. Patienteneigenschaften.

	Ausgangskollektiv (N = 1.070)	Follow-up-Kollektiv (N = 783)
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Weibliches Geschlecht	563 (52,6 %)	386 (49,3%)
Alter [Jahre]	76,7 (9,3)	75,5 (9,3)
Ereignis-Typ TIA	129 (12,1 %)	108 (13,8 %)
remittierender Stroke	23 (2,1 %)	19 (2,4 %)
Minor Stroke	406 (37,9 %)	329 (42,0 %)
Major Stroke	512 (47,9 %)	327 (41,8 %)
Behandlungsjahr 2013	148 (13,8 %)	107 (13,7 %)
2014	174 (16,3 %)	133 (17,0 %)
2015	188 (17,6 %)	143 (18,3 %)
2016	173 (16,2 %)	129 (16,5 %)
2017	205 (19,2 %)	155 (19,8 %)
2018	182 (17,0 %)	116 (14,8 %)
Arterielle Hypertonie	1021 (95,4 %)	745 (95,1 %)
Diabetes mellitus	451 (42,1 %)	323 (41,3 %)
Hyperlipidämie	728 (68,0 %)	552 (70,5 %)
BMI, MW (SD) [kg/m ²]	27,8 (5,4)	28,0 (5,3)
Schlaganfall in Anamnese	227 (21,2 %)	167 (21,3 %)
Herzinsuffizienz	87 (8,1 %)	54 (6,9 %)
Arterielle Verschlusskrankheit	81 (7,6 %)	52 (6,6 %)
VHF in Anamnese	617 (57,7 %)	442 (56,4 %)
KHK	230 (21,5 %)	167 (21,3 %)
mRS bei Aufnahme, MW (SD)	2,8 (1,6)	2,6 (1,6)
NIHSS-Score bei Aufnahme, MW (SD)	9,0 (8,3)	7,9 (7,9)
CHA ₂ DS ₂ VASc-Score bei Aufnahme, MW (SD)	5,7 (1,2)	5,6 (1,2)
HAS-BLED-Score bei Aufnahme, MW (SD)	2,6 (0,7)	2,6 (0,7)
mRS bei Entlassung 0-2	513 (47,9 %)	434 (55,4 %)
3-5	557 (52,1 %)	349 (44,6 %)
Entlassung nach Hause	361 (33,7 %)	313 (40,0 %)
in externes (Reha-)Krankenhaus	645 (60,3 %)	451 (57,6 %)
in Alten-/Pflegeeinrichtung	64 (6,0 %)	19 (2,4 %)
mRS 6-12 Wo nach Entlassung 0-2		460 (59,3 %)
3-6		316 (40,7 %)
mRS-Verbesserung von Entlassung bis FU		253 (32,6 %)
ohne Änderung		453 (58,4 %)
Verschlechterung		70 (9,0 %)
Aufenthaltsdauer auf Stroke Unit [Tage]	4,8 (2,9)	4,7 (2,7)
Aufenthaltsdauer in Akutklinik [Tage]	11,3 (9,1)	10,9 (8,9)

Anmerkung. BMI = Body-Mass-Index, FU = Follow-up, KHK = koronare Herzkrankheit, mRS = modifizierte Rankin Scale, MW = Mittelwert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, SD = Standardabweichung, TIA = transitorische ischämische Attacke, VHF = Vorhofflimmern.

Das mittlere Patientenalter des Ausgangskollektivs betrug 76,74 Jahre (SD 9,53), des Follow-up-Kollektivs 75,5 Jahre (SD 9,32). Zum Zeitpunkt des Ereignisses nahmen von allen Patienten des Follow-up-Kollektivs 249 Patienten (31,8 %) keine AT ein, 261 (33,3 %) TAH, 156 (19,9 %) eine klassische AK mit Phenprocoumon, Heparin oder LMWH, 35 (4,5 %) das DOAK Apixaban, 8 (1,0 %) Dabigatran, 59 (7,5 %) Rivaroxaban und 15 (1,9 %) Edoxaban. Von allen Patienten im Follow-up-Kollektiv wurden 313 (40,0 %) nach Hause entlassen, 451 Patienten (57,6 %) in ein externes Krankenhaus oder eine Rehabilitationseinrichtung zur weiteren Behandlung und 19 Patienten (2,4 %) in eine Alten- oder Pflegeeinrichtung. Im Vergleich zum Wert auf der mRS bei Entlassung zeigten 253 Patienten (32,6 %) eine Verbesserung bei der Erhebung des mRS sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung, 453 (58,4 %) Patienten wurden mit dem gleichen Wert gescort und 70 (9,0 %) Patienten zeigten eine Verschlechterung ihres funktionalen Outcomes.

4.2 Prädiktoren für erfolgreiches Follow-up

Für 73,2 % (783) des eingeschlossenen Ausgangskollektivs konnte ein Follow-up mit Informationen zur eingenommenen antithrombotischen Medikation und mRS sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung erhoben werden. Die Gründe für ein nicht erhobenes Follow-up sind in der

Tabelle 4.2.1 dargestellt.

Tabelle 4.2.1. Gründe für Nichterhebung eines Follow-up.

Grund für nicht zu erhebendes Follow-up	Anzahl
keine Teilnahme erwünscht	15
Patient verstorben und keine Auskunft mehr möglich	161
falsche Telefonnummer	21
telefonisch kein Kontakt möglich	70
Keine suffizienten Angaben durch Patient möglich	20
Gesamt	287

Ein Chi-Quadrat-Test zeigte eine signifikante Verschiedenheit von einer Gleichverteilung der Anzahl der Follow-ups über die Jahre der Behandlung auf (asympt. Signifikanz 0,39; Chi-Quadrat 11,7). In einer binären logistischen Regression wurde auf signifikante Prädiktoren für die Erhebung oder Nicht-Erhebung eines Follow-up getestet (**Tabelle 4.2.2**). Dabei zeigte sich,

Table 4.2.2. Prädiktoren einer erfolgreichen Follow-up-Erhebung im Ausgangskollektiv (1070 Patienten) 6-12 Wochen nach Entlassung. Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	0,848	0,620 - 1,159	0,302
Patientenalter, pro Jahr	0,955	0,937 - 0,974	<0,001
Behandlungsjahr			0,031
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,977	0,551 - 1,731	0,937
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,007	0,628 - 1,615	0,976
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,987	0,636 - 1,534	0,955
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,317	0,882 - 1,968	0,179
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,541	0,371 - 0,788	0,001
Entlassungsart			<0,001
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,594	0,383 - 0,922	0,020
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	0,140	0,070 - 0,280	<0,001
Keine Hyperlipidämie	0,720	0,524 - 0,988	0,042
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,426	0,292 - 0,621	<0,001
Empfohlene Medikation			<0,001
Klassische AK (vs. Apixaban)	0,308	0,182 - 0,521	<0,001
Dabigatran (vs. Apixaban)	1,227	0,833 - 1,806	0,300
Anderes DOAK oder DOAK unspezifisch (vs. Apixaban)	0,718	0,382 - 1,350	0,304
Konstante	344,742		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

dass das Vorhandensein von Informationen sechs bis zwölf Wochen nach der Entlassung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit bei älteren Patienten (adjusted OR 0,96 pro Jahr; 95 %-CI 0,94-0,97), mit hohem mRS von 3-5 zur Entlassung (adjusted OR 0,43; 95 %-CI 0,29-0,62) und dem Nichtvorhandensein des Risikofaktors Hyperlipidämie (adjusted OR 0,72; 95 %-CI 0,52-0,99) assoziiert war. Ebenso besaßen Patienten mit einer Entlassung in ein externes Klinikum bzw. eine Rehabilitationseinrichtung (adjusted OR 0,59; 95 %-CI 0,38-0,92) oder in eine Alten- bzw. Pflegeeinrichtung (adjusted OR 0,14; 95 %-CI 0,07-0,28) eine geringere Wahrscheinlichkeit auf ein Follow-up als Patienten, die direkt nach Hause entlassen wurden. Eine Empfehlung im Entlassungsbrief für eine klassische AK (adjusted OR 0,31 ; 95 %-CI 0,18-0,52) war mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit für ein Follow-up assoziiert, als eine Empfehlung für Apixaban. Das Behandlungsjahr zeigte nur für das Jahr 2018 (adjusted OR 0,54, 95 %-CI 0,37-0,79) in Bezug auf den Durchschnitt der Vorjahre eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Erhebung von nachstationären Informationen.

4.3 Deskriptive Statistik – Umsetzung der empfohlenen Medikation

Insgesamt wurden 76,9 % (602) aller Empfehlungen des Follow-up-Kollektivs für eine spezifische antikoagulatorische Medikation im Follow-up-Zeitraum sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung umgesetzt (s. **Abbildung 4.3.1**). **Tabelle 4.3.1** zeigt eine Übersicht darüber, welche Medikamente in den Entlassungsbriefen empfohlen und wie häufig diese umgesetzt wurden.

Tabelle 4.3.1. Umsetzung der im Entlassungsbrief empfohlenen Antikoagulation.

Medikament	Empfehlungen	Umgesetzte Empfehlungen (%)
Phenprocoumon	53	43 (81,1 %)
Apixaban	382	311 (81,4 %)
Dabigatran	311	221 (71,1 %)
Rivaroxaban	7	5 (71,4 %)
Heparin	1	0 (0,0 %)
Edoxaban	16	16 (100,0 %)
DOAK unspezifisch	13	6 (46,2 %)
Gesamt	783	602 (76,9 %)

Anmerkung. „DOAK unspezifisch“ bezeichnet eine allgemeine Empfehlung für ein DOAK im Entlassungsbrief, ohne Spezifizierung für ein bestimmtes Präparat.

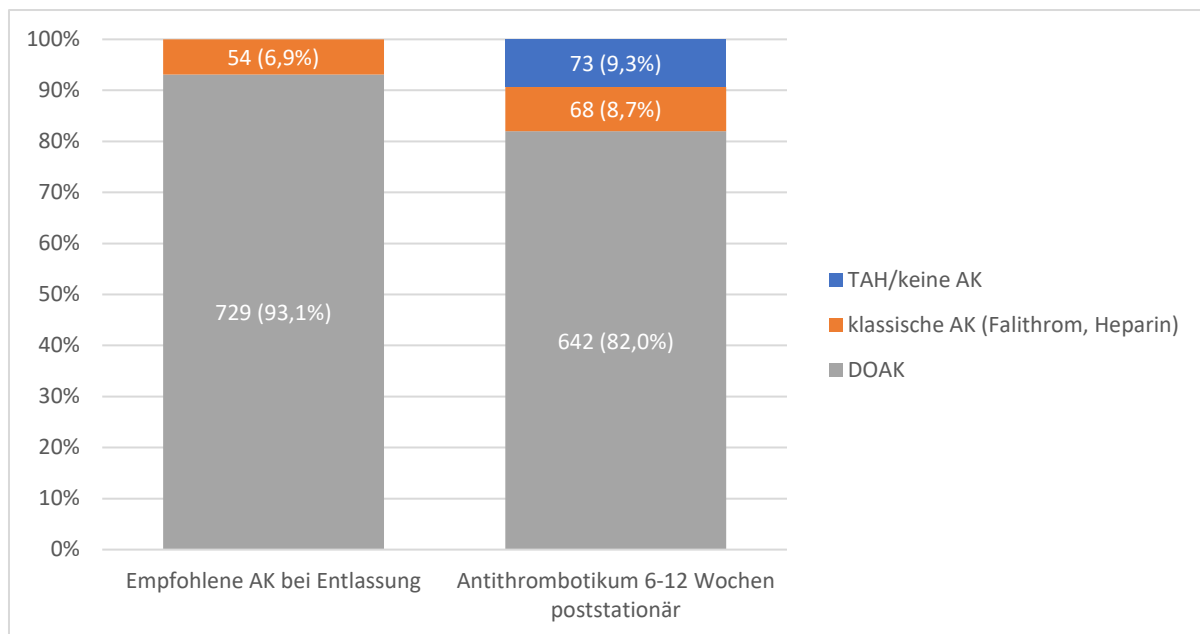


Abbildung 4.3.1. Bei Krankenhausentlassung empfohlene und zum Follow-up-Zeitraum eingenommene antithrombotische Medikation im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten). AK = Antikoagulans, DOAK = direkte orale Antikoagulanzen, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer.

Dabei wurde Apixaban am häufigsten empfohlen (382). Am häufigsten umgesetzt wurden Edoxaban (100,0 %) und Apixaban (81,4 %); hingegen Dabigatran (71,1 %), eine unspezifische Empfehlung für ein DOAK (46,2 %) und Heparin (0,0 %) am seltensten. Während von allen 716 Patienten mit einer spezifischen Empfehlung für ein DOAK im Entlassungsbrief mit Angabe von Präparat und Dosierung im Follow-up-Zeitraum 91,4 % (654) irgendeine Form von oraler erhielten, nahmen nur 46,2 % (6) der 13 Patienten mit einer unspezifischen Empfehlung für ein DOAK eine orale AK ein. In **Tabelle 4.3.2** ist dargestellt, welche Präparate anstatt der empfohlenen Medikation eingenommen wurden. Am häufigsten wurde keine AK/TAH (40,1 %) oder Rivaroxaban (23,11 %) eingesetzt, wenn nicht das empfohlene Präparat eingenommen wurde; Dabigatran (1,1 %) wurde am seltensten als Ersatzpräparat gewählt. Apixaban und Dabigatran wurden ähnlich häufig mit einem VKA ersetzt (12; 3,1 % vs. 12; 3,9 %) und es wurde auch ähnlich häufig anstatt des empfohlenen DOAK keine Antikoagulation gegeben (33; 8,6 % vs. 25; 8,0 %). Jedoch wurde Dabigatran häufiger durch ein anderes DOAK ersetzt, als dies bei einer Empfehlung für Apixaban beobachtet wurde (53; 17,1 % vs. 26; 6,8 %). Von allen Patienten mit einer Empfehlung zu einer antikoagulatorischen Medikation (783, 100 %), erhielten 73 Patienten (9,3 %) keine AK oder nur

eine TAH. Somit waren zum Follow-up-Zeitraum 90,7 % (710) der entsprechenden Patienten antikoaguliert, dabei waren 602 Patienten (76,9 %) auf das empfohlene Präparat eingestellt. Die übrigen Patienten erhielten entweder ein anderes DOAK (84; 10,7 %) oder eine klassische AK anstatt DOAK (24; 3,1 %).

Die **Abbildung 4.3.2** zeigt die empfohlenen und umgesetzten Medikamente in einer Übersicht, die **Abbildungen 4.3.3 bis 4.3.7** stellen die detaillierte Umsetzung bzw. Nichtumsetzung der Empfehlung für klassische AK, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban dar. Je höher der Wert auf der mRS bei Entlassung, desto seltener wurde die Empfehlung für eine AK umgesetzt. Während bei einem Wert von null auf der mRS 163 von 171 Patienten irgendeine Form von AK erhielten (95,3 %), nahmen nur 37 von 57 Patienten (64,9 %) mit einem Wert von fünf auf der mRS eine AK ein, unabhängig vom empfohlenen Präparat. Die **Abbildung 4.3.8** zeigt die Einnahme einer allgemeinen AK anhand des Wertes auf der mRS.

Insgesamt erhielten sechs Patienten (0,8 %) eine höhere als die empfohlene Dosierung und acht Patienten (1,0 %) eine niedrigere Dosierung als im Entlassungsbrief empfohlen. Sechs Patienten (0,8 %) erhielten zusätzlich zur empfohlenen AK noch eine TAH mit ASS oder Clopidogrel.

Tabelle 4.3.2. Übersicht über anstatt im Entlassungsbrief empfohlene eingenommene Präparate.

Medikament	N	(%)
Keine AK/TAH	73	40,3 %
Phenprocoumon	24	13,3 %
Apixaban	28	15,5 %
Dabigatran	2	1,1 %
Rivaroxaban	42	23,2 %
Edoxaban	12	6,6 %
Fehlend	0	0,0 %
Gesamt	181	100,0 %

Anmerkung. AK steht für Antikoagulation. TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer.

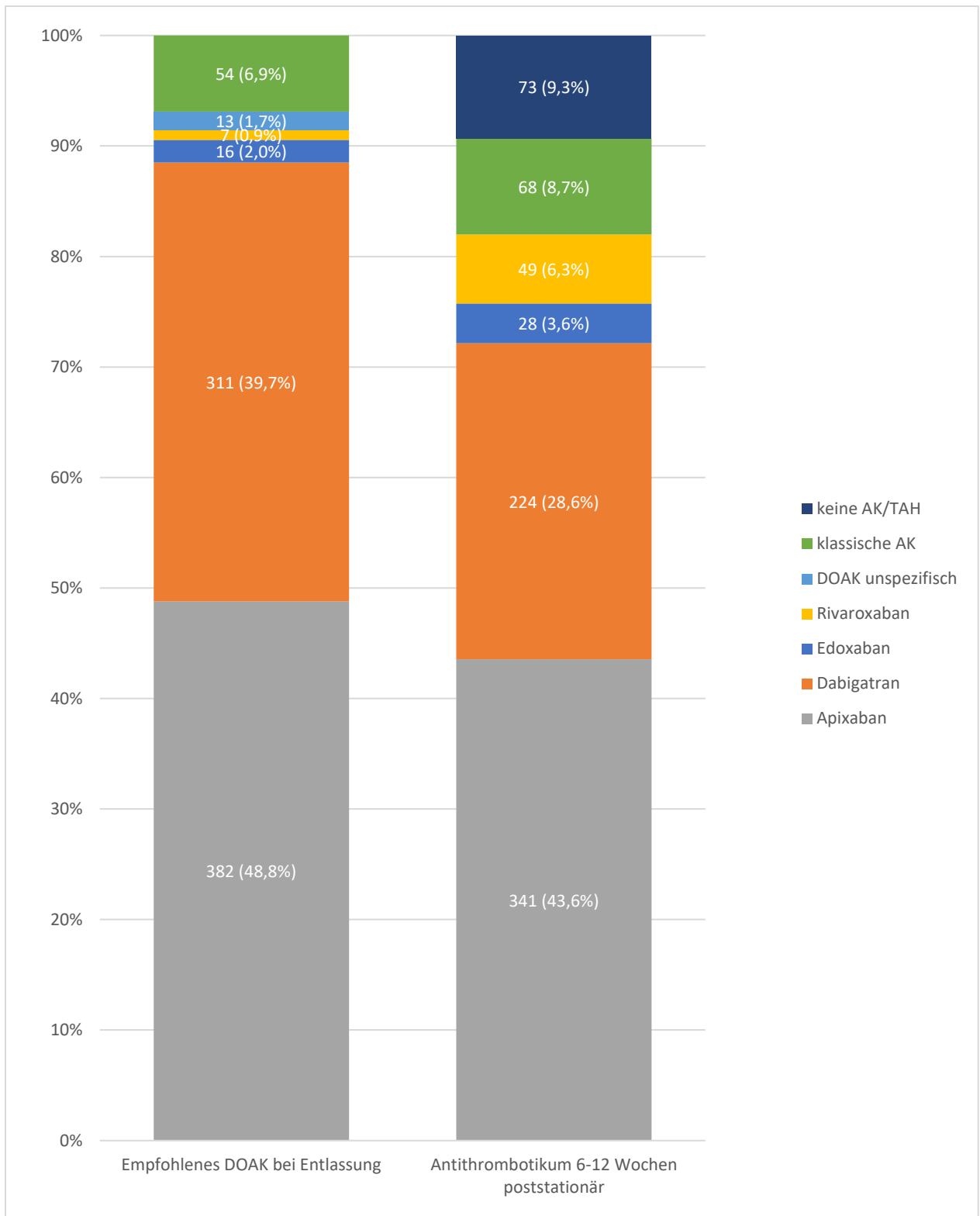


Abbildung 4.3.2. Bei Krankenhausentlassung empfohlenes und zum Follow-up-Zeitraum eingenommenes antithrombotisches Medikament im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten). AK = Antikoagulans, DOAK = direkte orale Antikoagulanzen, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer.

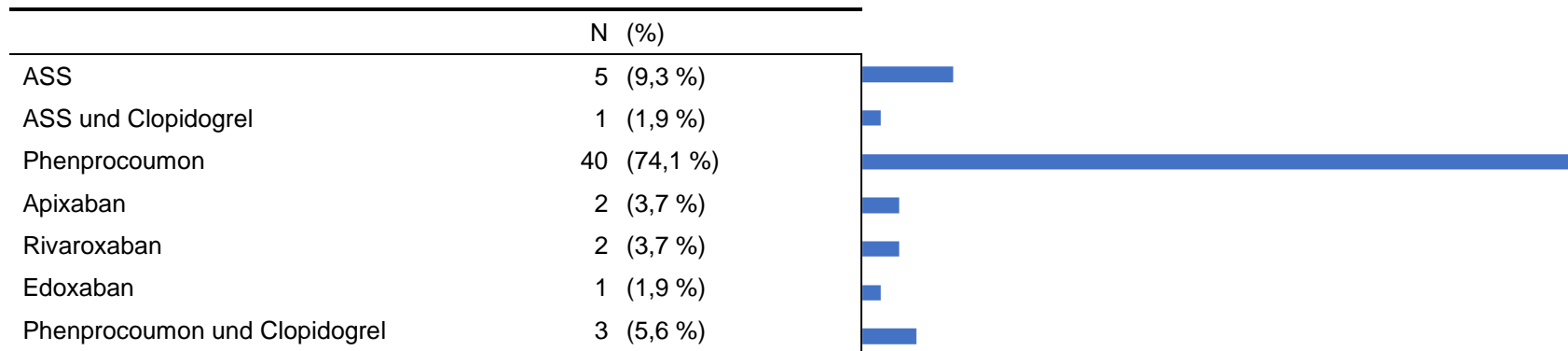


Abbildung 4.3.3. Umsetzung der Empfehlung für Phenprocoumon 6-12 Wochen poststationär im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten).

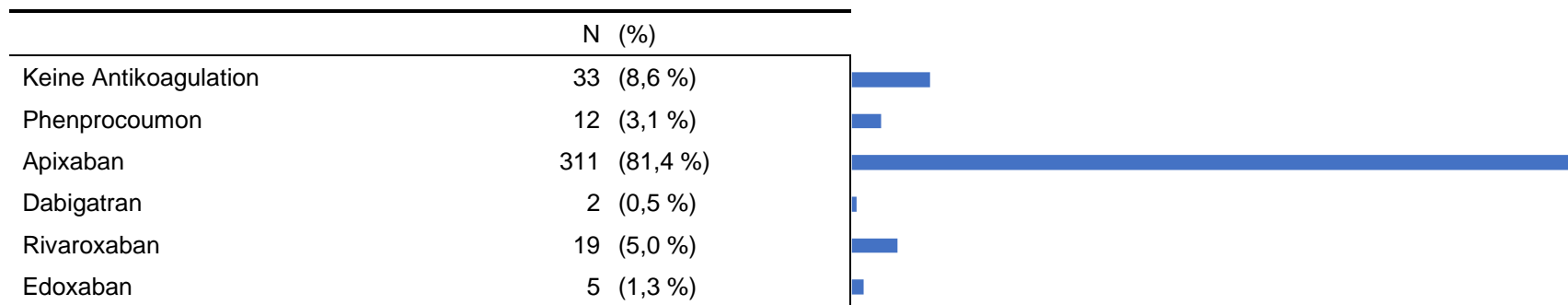


Abbildung 4.3.4. Umsetzung der Empfehlung für Apixaban 6-12 Wochen poststationär im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten)

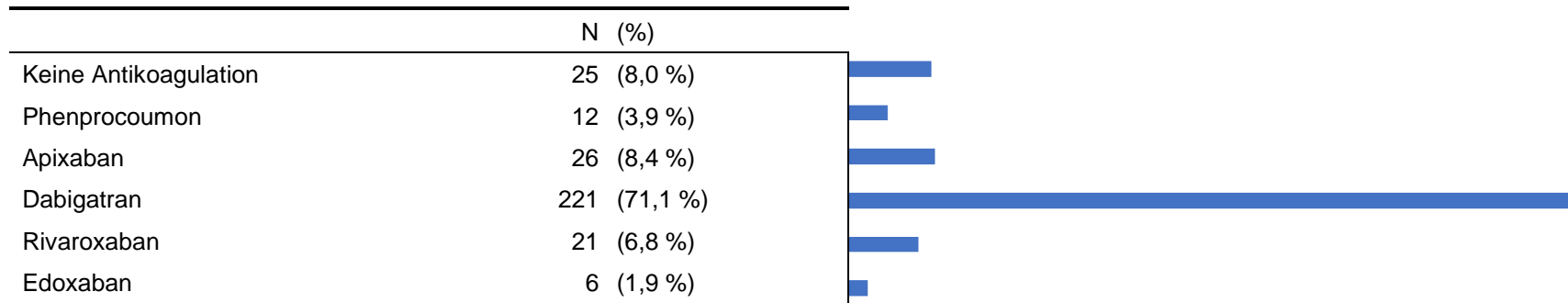


Abbildung 4.3.5. Umsetzung der Empfehlung für Dabigatran 6-12 Wochen poststationär im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten).

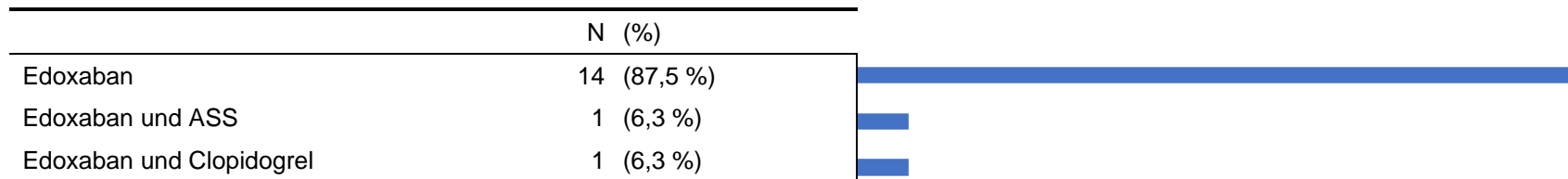


Abbildung 4.3.6. Umsetzung der Empfehlung für Edoxaban 6-12 Wochen poststationär im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten).

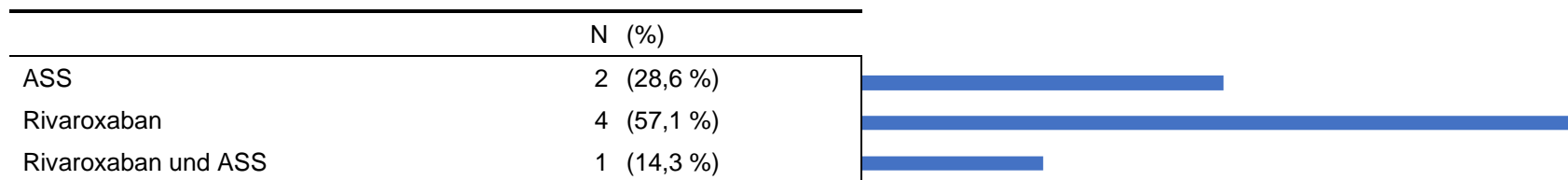


Abbildung 4.3.7. Umsetzung der Empfehlung für Rivaroxaban 6-12 Wochen poststationär im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten).

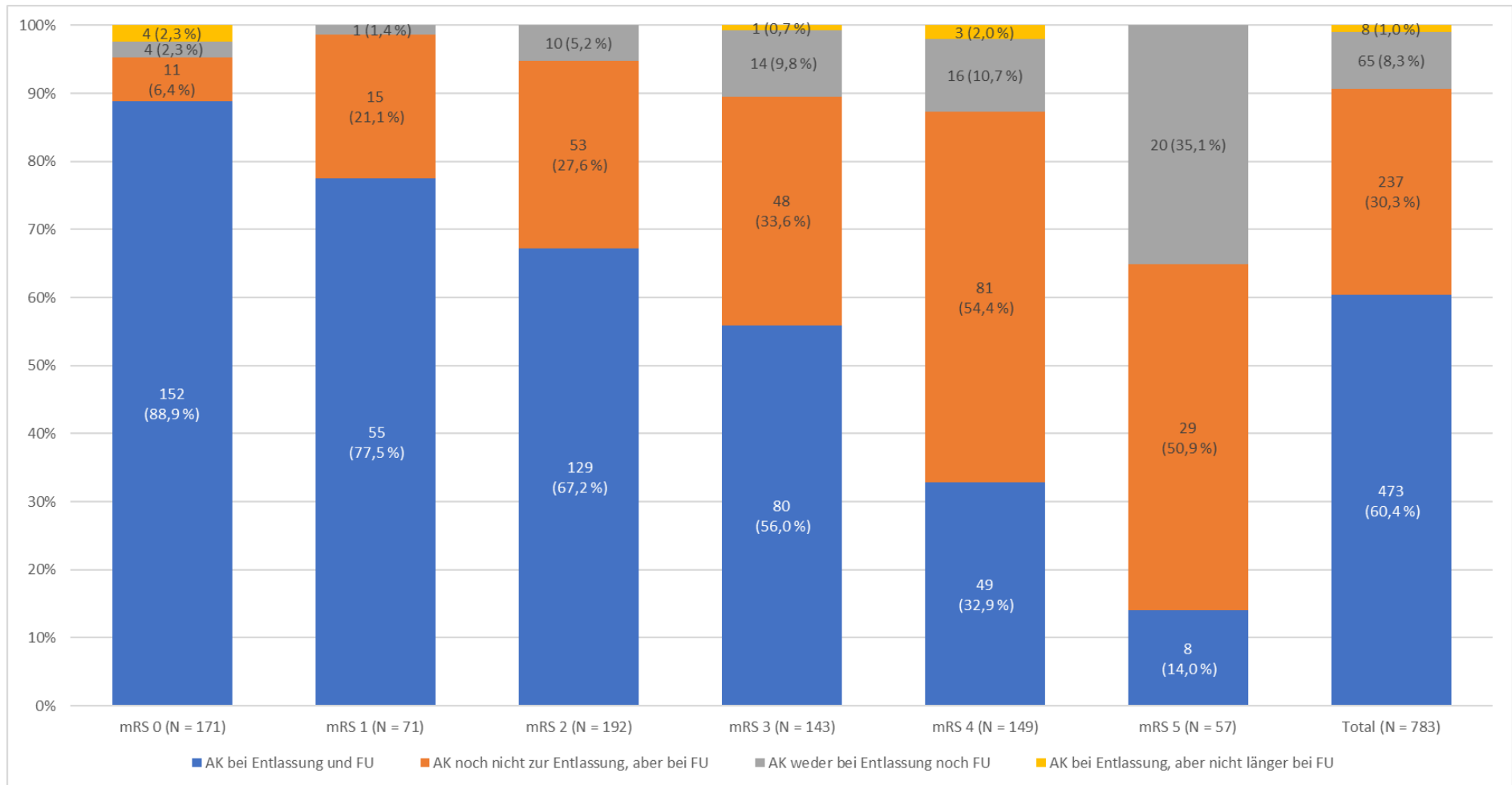


Abbildung 4.3.8. Darstellung der Antikoagulation zum Entlassungs- und Follow-up-Zeitpunkt abhängig vom Grad des funktionellen Defizits bei Entlassung (bestimmt anhand der mRS) für das Follow-up-Kollektiv (783 Patienten).

AK = Antikoagulation, mRS = modified Rankin Scale, FU = Follow-up.

Eine aktuelle Pausierung zum Follow-up-Zeitraum bei sonst eingenommener antikoagulatorischer Medikation lag bei 16 Patienten (2,0 %) vor. Gründe für Nicht-Einnahme der empfohlenen Medikation konnten nur bei wenigen Patienten erhoben werden. Diese umfassten unter den 181 Patienten, die nicht die empfohlene Medikation einnahmen, eine Ablehnung der Medikation durch den Patienten (3; 1,7 %), eine aktuell geplante Intervention (3; 1,7 %), eine starke Einschränkung der Herz- oder Nierenfunktion, welche zur Absetzung der Medikation führte (6; 3,3 %), eine Unverträglichkeit mit anderen eingenommenen antikonvulsiven Medikamenten (1; 0,6 %), Nebenwirkungen wie Nasenbluten (1; 0,6 %) und eine gastrointestinale Blutung (1; 0,6 %), sowie das Absetzen der Medikation nach einer Verlaufskontrolle mittels Ultraschall oder digitaler Subtraktionsangiografie (DSA) (4; 2,2 %). Der häufigste angegebene Grund für ein Abweichen von der im Entlassungsbrief empfohlenen Medikation stellten jedoch erneute zerebrovaskuläre Ereignisse unter antikoagulatorischer Therapie dar (30; 16,6 %). Alle anderen Patienten ohne empfohlene Medikation (132; 72,9 %) konnten keinen Grund für die Abweichung von der Empfehlung angeben. Die Ab- bzw. Umsetzung der Medikation erfolgte meist über ein Akut-Krankenhaus (39; 21,7 %), seltener über eine Rehabilitationseinrichtung (2; 1,1 %) oder einen niedergelassenen Arzt (Hausarzt, Kardiologe oder Nephrologe; 9; 5,0 %). Zwei Patienten (1,1 %) setzten ihre Medikation selbstständig ab. Aus der Sichtung der Entlassungsbriefe der Rehabilitation von Patienten, bei denen eine nach Entlassung aus dem Akutkrankenhaus zu initiierende orale AK Empfehlung im Follow-up-Zeitraum nicht umgesetzt wurde, konnten weitere Begründungen für die Entscheidung gegen eine orale AK allgemein sowie die Entscheidungsträger für 65 Patienten erhoben werden. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4.3.3** dargestellt. Dabei wurde eine generelle AK-Therapie unabhängig vom empfohlenen Präparat bei den entsprechenden Patienten am häufigsten abgelehnt oder ignoriert aufgrund einer schweren Beeinträchtigung oder Behinderung des Patienten nach dem Schlaganfall (34; 52,3 %), die Entscheidung über eine AK wurde an die weiterbehandelnden Ärzte weitergereicht (15; 23,1 %) oder eine AK wurde bei erhöhtem Blutungsrisiko als kontraindiziert angesehen (11; 16,9 %).

Tabelle 4.3.3. Gründe und Verantwortliche für die Nichtumsetzung einer empfohlenen Antikoagulation sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung anhand von Entlassungsbriefen der Rehabilitationskliniken bei 65 von 783 Patienten mit Vorhofflimmern, welche bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus noch nicht antikoaguliert waren.

Patienten	AK Empfehlung		Entscheidung über AK an Radiologen/ Hausarzt weiterdelegiert	AK als kontra- indiziert angesehen bei erhöhtem Blutungsrisiko	Nicht-Einnahme von AK nicht erklärt	Total
	Entscheidung gegen AK bei schwerer Beeinträchtigung	ignoriert, wahr- scheinlich aufgrund schwerer Beeinträchtigung				
Patienten	12	22	15	11	5	65
Verantwortliche nachbehandelnde Ärzte/Institutionen						
Hausarzt	2	0	2	4	3	11
Rehabilitationsklinik	8	21	13	5	0	47
Akutkrankenhaus	2	1	0	2	2	7

Anmerkung. AK steht für Antikoagulation.

4.4 Prädiktoren für Gabe einer AK und Umsetzung der Empfehlung für ein DOAK

Zur Analyse von Prädiktoren, welche die Wahrscheinlichkeit für eine Einnahme der im Entlassungsbrief empfohlenen antikoagulatorischen Medikation sechs bis zwölf Wochen poststationär beeinflussen, wurden multivariate binäre logistische Regressionen durchgeführt. Dabei zeigte sich für das Follow-up-Kollektiv bei Patienten, welche die empfohlene Medikation zum Entlassungszeitpunkt noch nicht einnahmen, eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für die poststationäre Einnahme der AK (adjusted OR 0,15; 95 %-CI 0,10-0,23). Patienten, die in den Jahren 2014, 2015 oder 2017 behandelt wurden, wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Umsetzung der Empfehlung auf, als im Durchschnitt der Vorjahre (**Tabelle 4.4.1**). Seltener erfolgte die Einnahme des empfohlenen Präparates bei Patienten, die in der Vorgeschichte noch keinen Schlaganfall erlitten und keine AK-Therapie erhalten hatten (adjusted OR 0,47; 95 %-CI 0,28-0,79), sowie bei Patienten mit einem hohen Wert auf der mRS von 3 bis 5 zur Entlassung (adjusted OR 0,64; 95 %-CI 0,42-0,97). Patienten mit einer Empfehlung für Dabigatran im Entlassungsbrief wiesen eine geringere Wahrscheinlichkeit für dessen poststationäre Umsetzung auf als Patienten mit der Empfehlung für Apixaban (adjusted OR 0,48; 95 %-CI 0,31-0,75).

Diese Regression wurde im Sinne einer Intention to treat Analyse noch einmal mit allen Patienten im Ausgangskollektiv durchgeführt, wobei ein nicht erhobener Follow-up als Nichtumsetzung der Medikation gewertet wurde (**Tabelle 4.4.2**). Hier zeigte sich ebenso eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Einnahme der empfohlenen Medikation, wenn das empfohlene Medikament bei Entlassung noch nicht eingestellt war (adjusted OR 0,26; 95 %-CI 0,19-0,36), noch kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Vorgeschichte bekannt war (adjusted OR 0,53; 95 %-CI 0,37-0,76), sowie bei einem hohen Wert auf der mRS bei Entlassung (adjusted OR 0,52; 95 %-CI 0,37-0,75). Zusätzlich zeigte sich das Alter der Patienten pro Jahr als signifikanter Prädiktor (adjusted OR 0,97; 95 %-CI 0,95-0,99). Auch die Behandlungsjahre 2014, 2015 und 2017 zeigten einen signifikanten Einfluss. Patienten ohne bekanntes VHF in der Anamnese mit bestehender AK-Therapie erhielten öfter das empfohlene Medikament (adjusted OR 1,35; 95 %-CI 1,01-1,80), Patienten ohne Hyperlipidämie seltener (adjusted OR 0,73; 95 %-CI 0,54-0,99). Nach einer Entlassung in

eine Alten- bzw. Pflegeeinrichtung ergab sich eine geringere Wahrscheinlichkeit auf die Einnahme der empfohlenen Medikation als bei einer Entlassung nach Hause (adjusted OR 0,17; 95 %-CI 0,08-0,36). Weiterhin war eine Empfehlung für klassische AK (adjusted OR 0,35; 95 %-CI 0,21-0,59) mit geringerer Wahrscheinlichkeit für eine Umsetzung der Medikation assoziiert, als eine Empfehlung für Apixaban.

Tabelle 4.4.1. Prädiktoren der Umsetzung der im Entlassungsbrief empfohlenen antithrombotischen Medikation im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten) 6-12 Wochen nach Entlassung. Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,148	0,096 - 0,226	<0,001
Weibliches Geschlecht	1,065	0,714 - 1,591	0,757
Patientenalter, pro Jahr	0,979	0,957 - 1,002	0,074
Behandlungsjahr			<0,001
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,910	1,015 - 3,596	0,045
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,031	1,154 - 3,575	0,014
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,600	0,912 - 2,808	0,101
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,634	1,530 - 4,533	<0,001
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,673	0,405 - 1,121	0,128
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,466	0,276 - 0,786	0,004
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,642	0,426 - 0,968	0,034
Empfohlene Medikation			0,015
Klassische AK (vs. Apixaban)	0,518	0,223 - 1,205	0,127
Dabigatran (vs. Apixaban)	0,481	0,307 - 0,754	0,001
Anderes DOAK oder DOAK unspezifisch (vs. Apixaban)	0,678	0,288 - 1,597	0,374
Konstante	140,372		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Tabelle 4.4.2. Prädiktoren der Umsetzung der im Entlassungsbrief empfohlenen antithrombotischen Medikation im Ausgangskollektiv (1070 Patienten) 6-12 Wochen nach Entlassung. Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,264	0,194 - 0,361	<0,001
Weibliches Geschlecht	0,975	0,730 - 1,302	0,862
Patientenalter, pro Jahr	0,967	0,950 - 0,983	<0,001
Behandlungsjahr			<0,001
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,553	0,933 - 2,587	0,090
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,690	1,100 - 2,598	0,017
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,364	0,908 - 2,049	0,134
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,161	1,483 - 3,150	<0,001
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,564	0,391 - 0,814	0,002
Entlassungsart			<0,001
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,727	0,492 - 1,073	0,108
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	0,174	0,084 - 0,360	<0,001
Keine Hyperlipidämie	0,732	0,543 - 0,987	0,041
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,532	0,371 - 0,762	<0,001
Kein VHF mit AK-Therapie in der Anamnese	1,345	1,007 - 1,797	0,045
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,527	0,370 - 0,752	<0,001
Empfohlene Medikation			0,001
Klassische AK (vs. Apixaban)	0,349	0,206 - 0,592	<0,001
Dabigatran (vs. Apixaban)	0,741	0,525 - 1,046	0,088
Anderes DOAK oder DOAK unspezifisch (vs. Apixaban)	0,693	0,369 - 1,300	0,253
Konstante	117,395		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Als nächstes wurden Variablen, welche mit einem Nichterhalt jeglicher antikoagulatorischen Therapie trotz Empfehlung assoziiert sind, untersucht. Die Wahrscheinlichkeit, keine AK zu erhalten, war höher bei älteren Patienten pro Jahr (adjusted OR 1,06; 95 %-CI 1,02-1,10) und wenn bei Entlassung noch nicht die Einnahme der empfohlenen AK erfolgte (adjusted OR 17,56; 95 %-CI 7,50-41,12). Patienten mit einer Empfehlung für klassische AK erhielten mit höherer Wahrscheinlichkeit keine AK (adjusted OR 3,87; 95 %-CI 1,17-12,73) als bei einer Empfehlung für Apixaban, ebenso Patienten mit einer Empfehlung für Edoxaban, Rivaroxaban oder einer unspezifischen DOAK Empfehlung (adjusted OR 4,00; 95 %-CI 1,50-10,72). Die gesamten Daten sind **Tabelle 4.4.3** zu entnehmen.

Tabelle 4.4.3. Prädiktoren für den Nichterhalt einer empfohlenen Antikoagulation im Follow-up-Kollektiv (783 Patienten) 6-12 Wochen nach Entlassung. Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	0,968	0,544 - 1,722	0,912
Patientenalter, pro Jahr	1,057	1,020 - 1,096	0,003
Behandlungsjahr			0,688
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,538	0,579 - 4,083	0,388
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,154	0,511 - 2,604	0,731
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,178	0,529 - 2,623	0,688
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,660	0,323 - 1,349	0,255
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,386	0,655 - 2,935	0,393
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	17,558	7,497 - 41,121	<0,001
Entlassungsart			0,072
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,826	0,314 - 2,168	0,697
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	5,479	0,946 - 31,735	0,058
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	1,905	0,876 - 4,139	0,104
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	1,936	0,873 - 4,294	0,104
Empfohlene Medikation			0,012
Klassische AK (vs. Apixaban)	3,866	1,174 - 12,727	0,026
Dabigatran (vs. Apixaban)	1,493	0,767 - 2,905	0,238
Anderes DOAK oder DOAK unspezifisch (vs. Apixaban)	4,004	1,495 - 10,719	0,006
Konstante	0,000		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Weiterhin wurde untersucht, welche Variablen mit der Umsetzung einer konkreten Empfehlung für ein DOAK assoziiert sind (s. **Tabelle 4.4.4**). Unter allen Patienten im Follow-up-Kollektiv mit Empfehlung für ein DOAK im Entlassungsbrief (N = 729), zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für die poststationäre Umsetzung der Medikation in den Behandlungsjahren 2014, 2015 und 2017, im Vergleich zu dem jeweiligen Durchschnitt der Vorjahre und eine niedrigere Wahrscheinlichkeit bei Nichteinstellung auf die empfohlene Medikation zum Entlassungszeitpunkt (adjusted OR 0,15; 95 %-CI 0,10-0,23), keinem Schlaganfall in der Anamnese (adjusted OR 0,44; 95 %-CI 0,26-0,77) sowie einem hohen Wert auf der mRS bei Entlassung (adjusted OR 0,65; 95 %-CI 0,42-0,99). Eine Empfehlung für Dabigatran zeigt im Vergleich zu einer Empfehlung für Apixaban eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine Einnahme der Medikation im Follow-up-Zeitraum (adjusted OR 0,49; 95 %-CI 0,31-0,77).

In der Intention to treat Analyse mit dem gesamten Ausgangskollektiv mit einer Empfehlung für ein DOAK (N = 975) zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Patientenalters pro Jahr (adjusted OR 0,97; 95 %-CI 0,95-0,99) sowie der Behandlungsjahre 2015, 2017 und 2018 im Vergleich zum jeweiligen Durchschnitt der Vorjahre (s. **Tabelle 4.4.5**). Eine Nichteinstellung auf das Präparat zur Entlassung (adjusted OR 0,27; 95 %-CI 0,19-0,37), eine Entlassung in eine Alten- oder Pflegeeinrichtung anstatt nach Hause (adjusted OR 0,15; 95 %-CI 0,07-0,32), kein Schlaganfall in der Anamnese (adjusted OR 0,47; 95 %-CI 0,32-0,70) sowie ein hoher Wert auf der mRS von 3-5 bei Entlassung (adjusted OR 0,55; 95 %-CI 0,38-0,79) waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die poststationäre Einstellung auf das empfohlene Medikament assoziiert.

Tabelle 4.4.4. Prädiktoren für die Umsetzung einer DOAK-Empfehlung 6-12 Wochen nach Entlassung (729 Patienten aus dem Follow-up-Kollektiv, 716 spezifische und 13 unspezifische Empfehlungen). Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	1,028	0,679 - 1,556	0,895
Patientenalter, pro Jahr	0,981	0,958 - 1,005	0,116
Behandlungsjahr			<0,001
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,977	1,026 - 3,811	0,042
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,227	1,247 - 3,975	0,007
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,725	0,958 - 3,107	0,069
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,804	1,606 - 4,896	<0,001
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,739	0,436 - 1,252	0,260
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,149	0,096 - 0,233	<0,001
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,446	0,258 - 0,773	0,004
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,649	0,423 - 0,995	0,047
Empfohlene Medikation			0,009
Dabigatran (vs. Apixaban)	0,493	0,314 - 0,774	0,002
Anderes DOAK oder DOAK unspezifisch (vs. Apixaban)	0,684	0,289 - 1,622	0,389
Konstante	126,453		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Tabelle 4.4.5. Prädiktoren für die Umsetzung einer DOAK-Empfehlung 6-12 Wochen nach Entlassung (975 Patienten aus dem Ausgangskollektiv).
Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	1,048	0,775 - 1,418	0,760
Patientenalter, pro Jahr	0,969	0,953 - 0,985	<0,001
Behandlungsjahr			<0,001
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,554	0,910 - 2,656	0,107
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,897	1,214 - 2,964	0,005
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,481	0,968 - 2,267	0,070
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,243	1,522 - 3,307	<0,001
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,617	0,422 - 0,901	0,012
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,267	0,193 - 0,370	<0,001
Entlassungsart			<0,001
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,704	0,468 - 1,058	0,091
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	0,148	0,069 - 0,318	<0,001
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,473	0,322 - 0,694	<0,001
Kein VHF mit AK-Therapie in der Anamnese	1,306	0,968 - 1,761	0,080
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,547	0,378 - 0,790	0,001
Konstante	82,183		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Zuletzt wurden Variablen untersucht, die mit einer Einnahme der empfohlenen Medikation bei einer konkreten Empfehlung für Apixaban und Dabigatran poststationär assoziiert sind.

Im Follow-up-Kollektiv erhielten 382 eine Empfehlung für Apixaban. Diese Empfehlung wurde mit höherer Wahrscheinlichkeit in den Behandlungsjahren 2014, 2015 und 2017 im Vergleich zum jeweiligen Durchschnitt der Vorjahre umgesetzt und mit geringerer Wahrscheinlichkeit, wenn nicht bei Entlassung schon Apixaban eingenommen wurde (adjusted OR 0,20; 95 %-CI 0,11-0,38). **Tabelle 4.4.6** zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse.

Im gesamten Ausgangskollektiv ergaben sich 543 Empfehlungen für Apixaban. Diese wurden ebenfalls eher in den Behandlungsjahren 2015 und 2017 im Vergleich zum jeweiligen Durchschnitt der Vorjahre umgesetzt und seltener bei älteren Patienten pro Lebensjahr (adjusted OR 0,95; 95 %-CI 0,93-0,98), Nichteinnahme von Apixaban bei Entlassung (adjusted OR 0,35; 95 %-CI 0,23-0,53), einer Entlassung in eine Alten- bzw. Pflegeeinrichtung (adjusted OR 0,19; 95 %-CI 0,08-0,46), keinem Schlaganfall in der Vorgeschichte des Patienten mit AK-Therapie (adjusted OR 0,53; 95 %-CI 0,32-0,88) sowie einem hohen Wert auf der mRS bei Entlassung (adjusted OR 0,47; 95 %-CI 0,29-0,76). Die zugehörige Regressionsanalyse wird in **Tabelle 4.4.7** wiedergegeben.

Eine Empfehlung für Dabigatran erhielten 311 Patienten des Follow-up-Kollektivs. Die Einnahme von Dabigatran sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung war wahrscheinlicher, wenn kein VHF mit AK-Therapie in der Anamnese bekannt war (adjusted OR 2,39; 95 %-CI 1,26-4,53), sowie im Behandlungsjahr 2017 im Vergleich zum Durchschnitt der Vorjahre (adjusted OR 5,88; 95 %-CI 1,88-18,40). Je älter der Patient, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit für die poststationäre Einnahme pro Jahr (adjusted OR 0,97; 95 %-CI 0,93-1,00), ebenso, wenn Dabigatran zur Entlassung noch nicht eingenommen wurde (adjusted OR 0,09; 95 %-CI 0,05-0,17), keine Hyperlipidämie vorlag (adjusted OR 0,38; 95 %-CI 0,20-0,73) und kein Schlaganfall in der Anamnese bekannt war (adjusted OR 0,30; 95 %-CI 0,13-0,71) (s. **Tabelle 4.4.8**).

Unter allen Patienten im Ausgangskollektiv erhielten 374 die Empfehlung für Dabigatran. Auch hier zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Einnahme im Follow-up-Zeitraum, wenn

in der Anamnese noch kein VHF mit AK-Therapie bekannt war (adjusted OR 2,22; 95 %-CI 1,30-3,80) sowie in den Behandlungsjahren 2016 und 2017, jedoch eine geringere Wahrscheinlichkeit im Jahr 2018 im Vergleich zum Durchschnitt der jeweiligen Vorjahre. Ein hohes Patientenalter (adjusted OR 0,97; 95 %-CI 0,94-0,99), die Nichteinnahme von Dabigatran bei Entlassung (adjusted OR 0,19; 95 %-CI 0,11-0,33), eine Entlassung in ein externes Krankenhaus oder eine Rehabilitationseinrichtung (adjusted OR 0,43; 95 %-CI 0,24-0,77) bzw. eine Alten- oder Pflegeeinrichtung (adjusted OR 0,05; 95 %-CI 0,01-0,48), das Nichtvorhandensein der Risikofaktoren Hypertonie (adjusted OR 0,30; 95 %-CI 0,10-0,92) und Hyperlipidämie (adjusted OR 0,45; 95 %-CI 0,26-0,78) sowie kein Schlaganfall in der Anamnese (adjusted OR 0,26; 95 %-CI 0,13-0,54) waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die poststationäre Einnahme von Dabigatran assoziiert (**Tabelle 4.4.9**).

Tabelle 4.4.6. Prädiktoren für die Umsetzung einer Apixaban-Empfehlung 6-12 Wochen nach Entlassung (382 Patienten aus dem Follow-up-Kollektiv). Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	1,653	0,910 - 3,003	0,099
Patientenalter, pro Jahr	0,984	0,946 - 1,023	0,404
Behandlungsjahr			0,001
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	4,212	1,408 - 12,596	0,010
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,727	1,114 - 6,679	0,028
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,686	0,739 - 3,844	0,214
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,373	1,104 - 5,103	0,027
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,638	0,306 - 1,329	0,230
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,199	0,106 - 0,375	<,001
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,488	0,211 - 1,131	0,094
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,578	0,307 - 1,088	0,089
Konstante	65,188		0,010

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Tabelle 4.4.7. Prädiktoren für die Umsetzung einer Apixaban-Empfehlung 6-12 Wochen nach Entlassung (543 Patienten aus dem Ausgangskollektiv). Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	1,281	0,853 - 1,923	0,233
Patientenalter, pro Jahr	0,954	0,928 - 0,980	<0,001
Behandlungsjahr			0,008
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,186	0,975 - 4,901	0,058
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,921	1,051 - 3,509	0,034
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,225	0,717 - 2,093	0,457
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,966	1,208 - 3,199	0,007
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,720	0,426 - 1,216	0,219
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,346	0,227 - 0,528	<0,001
Entlassungsart			<0,001
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,755	0,438 - 1,300	0,310
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	0,191	0,080 - 0,457	<0,001
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,529	0,319 - 0,878	0,014
Keine koronare Herzkrankheit	1,515	0,936 - 2,452	0,091
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,469	0,290 - 0,757	0,002
Konstante	200,804		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Tabelle 4.4.8. Prädiktoren für die Umsetzung einer Dabigatran-Empfehlung 6-12 Wochen nach Entlassung (311 Patienten aus dem Follow-up-Kollektiv). Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	0,684	0,360 - 1,302	0,247
Patientenalter, pro Jahr	0,965	0,932 - 1,000	0,049
Behandlungsjahr			0,041
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,198	0,468 - 3,069	0,706
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,461	0,621 - 3,441	0,385
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,065	0,794 - 5,373	0,137
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	3,951	1,487 - 10,497	0,006
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,742	0,318 - 1,734	0,491
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,087	0,045 - 0,168	<0,001
Keine Hypertonie	0,263	0,069 - 1,006	0,051
Keine Hyperlipoproteinämie	0,378	0,197 - 0,727	0,004
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,298	0,126 - 0,706	0,006
Kein VHF mit AK-Therapie in der Anamnese	2,388	1,259 - 4,528	0,008
Konstante	367,437		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Tabelle 4.4.9. Prädiktoren für die Umsetzung einer Dabigatran-Empfehlung 6-12 Wochen nach Entlassung (347 Patienten aus dem Ausgangskollektiv). Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	0,742	0,437 - 1,260	0,269
Patientenalter, pro Jahr	0,965	0,936 - 0,994	0,017
Behandlungsjahr			0,003
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,289	0,563 - 2,953	0,548
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,629	0,763 - 3,478	0,207
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,620	1,132 - 6,062	0,024
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	2,729	1,260 - 5,912	0,011
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,450	0,235 - 0,862	0,016
Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bei Entlassung	0,187	0,107 - 0,328	<0,001
Entlassungsart			0,001
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,431	0,242 - 0,766	0,004
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	0,051	0,005 - 0,477	0,009
Keine Hypertonie	0,297	0,096 - 0,923	0,036
Keine Hyperlipoproteinämie	0,449	0,260 - 0,778	0,004
Kein Schlaganfall mit AK-Therapie in der Anamnese	0,263	0,128 - 0,539	<0,001
Kein VHF mit AK-Therapie in der Anamnese	2,219	1,296 - 3,799	0,004
Konstante	262,017		<0,001

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

4.4 Prädiktoren für Nicht-Einstellung auf empfohlene Medikation bei Entlassung

Von allen Patienten des Follow-up-Kollektivs nahmen 481 Patienten (61,4 %) die im Entlassungsbrief empfohlene antikoagulatorische Medikation bereits bei der Entlassung bzw. Verlegung aus dem Krankenhaus ein. Von diesen Patienten nahmen 432 (89,8 %) die empfohlene antikoagulatorische Medikation auch noch im Follow-up-Zeitraum ein, bei 49 Patienten (10,2 %) wurde sie poststationär abgesetzt oder umgestellt. Insgesamt erhielten 98,3 % (473) dieser Patienten im Follow-up-Zeitraum eine Form von oraler AK. Bei acht Patienten (1,0 %) wurde eine bei Entlassung begonnene AK im Follow-up Zeitraum abgesetzt. Patienten, die bei der Entlassung noch nicht auf das empfohlene Medikament eingestellt waren (302), nahmen dieses Präparat im Follow-up-Zeitraum zu 56,3 % (170) ein; 43,7 % (132) wurden jedoch auch poststationär nicht mehr auf die empfohlene AK eingestellt. Nur 78,5 % (237) der Patienten ohne antikoagulatorische Medikation bei Entlassung erhielten überhaupt eine Form von AK im Follow-up-Zeitraum. Gründe für eine Nichteinstellung auf die empfohlene Medikation bei Entlassung waren laut Entlassungsbrief der 302 Patienten eine sekundäre intrakranielle Blutungen (29; 9,6 %), ein hohes Blutungsrisiko bei frischem Infarkt (237; 78,5 %), Gerinnungsproblemen (4; 1,3 %), anderen Blutungen (7; 2,3 %) oder im Zusammenhang mit Eingriffen (10; 3,3 %), ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis (2; 0,7 %), andere Organerkrankungen (2; 0,7 %) oder ein Patienten- bzw. Betreuerwunsch (3; 1,0 %), bei 8 Patienten wurde kein Grund benannt (2,6 %). Mögliche Voraussetzungen für die spätere Umsetzung der empfohlenen Medikation beinhalteten eine erneute Diagnostik (9; 3,0 %), eine erneute Schnittbildgebung (171; 56,6 %), einen Eingriff (4; 1,3 %), Restitutio (8; 2,6 %) oder die Umstellung einer doppelten auf eine einfache TAH (5; 1,7 %).

In einer multivariaten binären logistischen Regression wurden Variablen untersucht, die mit einer Nichteinstellung auf das empfohlene Medikament bereits zum Entlassungszeitpunkt assoziiert sind. Unter dem Follow-up-Kollektiv (**s. Tabelle 4.5.1**) zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine Einnahme bereits zur Entlassung bei längerem Aufenthalt im Krankenhaus pro Tag (adjusted OR 1,04; 95 %-CI 1,01-1,06). Eine Entlassung in ein externes Krankenhaus oder eine

Rehabilitationseinrichtung anstatt nach Hause (adjusted OR 0,28; 95 %-CI 0,18-0,44), das Nichtvorhandensein von Diabetes mellitus (adjusted OR 0,58; 95 %-CI 0,41-0,82) oder VHF (adjusted OR 0,70; 95 %-CI 0,50-0,99) sowie ein hoher Wert auf der mRS von 3 bis 5 zur Entlassung (adjusted OR 0,27; 95 %-CI 0,18-0,40), zeigten eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Einstellung auf die empfohlene Medikation bei Entlassung. Ebenso wurden Patienten mit einer Empfehlung für Edoxaban, Rivaroxaban oder einer unspezifischen DOAK Empfehlung (adjusted OR 0,35; 95 %-CI 0,15-0,79) seltener bereits zur Entlassung eingestellt als bei einer Empfehlung für Apixaban.

Eine Regression für alle Patienten im Ausgangskollektiv erbrachte ähnliche Ergebnisse (s. **Tabelle 4.5.2**). Die Dauer des stationären Aufenthaltes pro Tag (adjusted OR 1,04; 95 %-CI 1,02-1,06) erhöhte die Wahrscheinlichkeit auf eine Einnahme der empfohlenen Medikation zur Entlassung, die Entlassung in ein externes Krankenhaus oder eine Rehabilitationseinrichtung (adjusted OR 0,32; 95 %-CI 0,21-0,47), das Nichtvorhandensein von Diabetes (adjusted OR 0,72; 95 %-CI 0,54-0,96), Hyperlipidämie (adjusted OR 0,73; 95 %-CI 0,54-0,96) und vorbekanntem VHF (adjusted OR 0,72; 95 %-CI 0,54-0,96), sowie ein hoher Wert auf der mRS bei Entlassung (adjusted OR 0,21; 95 %-CI 0,15-0,30) waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert. Eine Empfehlung für Rivaroxaban, Edoxaban oder ein unspezifisches DOAK (adjusted OR 0,29; 95 %-CI 0,13-0,65) zeigte sich im Vergleich zu Apixaban als signifikanter Prädiktor für eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, das empfohlene Medikament bereits zum Entlassungszeitpunkt zu erhalten.

Tabelle 4.5.1. Prädiktoren für die Einstellung des Patienten auf das empfohlene Antithrombotikum bereits zum Entlassungszeitpunkt. (783 Patienten des Follow-up-Kollektivs). Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	0,960	0,674 - 1,367	0,821
Patientenalter, pro Jahr	1,010	0,989 - 1,032	0,338
Behandlungsjahr			0,078
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,067	0,577 - 1,972	0,837
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,579	0,948 - 2,631	0,079
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,772	1,082 - 2,902	0,023
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,035	0,675 - 1,586	0,876
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,448	0,898 - 2,336	0,129
Dauer des akutstationären Aufenthalts, pro Tag	1,036	1,014 - 1,060	0,002
Dauer des Stroke-Unit-Aufenthalts, pro Tag	0,988	0,926 - 1,055	0,722
Entlassungsart			<0,001
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,277	0,176 - 0,437	<0,001
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	1,506	0,432 - 5,243	0,520
Kein Diabetes mellitus	0,577	0,407 - 0,820	0,002
Keine Hyperlipoproteinämie	0,718	0,495 - 1,043	0,082
Kein VHF mit AK-Therapie in der Anamnese	0,702	0,498 - 0,990	0,044
Keine koronare Herzkrankheit	1,493	0,959 - 2,325	0,076
Empfohlene Medikation			0,010
Klassische AK (vs. Apixaban)	2,181	0,933 - 5,099	0,072
Dabigatran (vs. Apixaban)	0,837	0,563 - 1,243	0,377
Anderes DOAK oder DOAK unspezifisch (vs. Apixaban)	0,345	0,151 - 0,788	0,012
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,266	0,176 - 0,403	<0,001
Konstante	3,216		0,206

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

Tabelle 4.5.2. Prädiktoren für die Einstellung des Patienten auf das empfohlene Antithrombotikum bereits zum Entlassungszeitpunkt. (1070 Patienten des Ausgangskollektivs). Multivariate binäre logistische Regression.

	Adjusted OR	95 %-Konfidenzintervall	P
Weibliches Geschlecht	0,894	0,667 - 1,200	0,456
Patientenalter, pro Jahr	1,001	0,984 - 1,019	0,893
Behandlungsjahr			0,051
2014 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,105	0,653 - 1,871	0,709
2015 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	0,999	0,650 - 1,537	0,998
2016 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,629	1,075 - 2,469	0,021
2017 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,000	0,693 - 1,443	1,000
2018 (vs. Durchschnitt der Vorjahre)	1,587	1,085 - 2,321	0,017
Dauer des akutstationären Aufenthalts, pro Tag	1,041	1,023 - 1,060	<0,001
Dauer des Stroke-Unit-Aufenthalts, pro Tag	0,997	0,949 - 1,047	0,902
Entlassungsart			<0,001
In externes (Reha-)Krankenhaus (vs. nach Hause)	0,318	0,214 - 0,471	<0,001
In Alten-/Pflegeeinrichtung (vs. nach Hause)	0,768	0,394 - 1,494	0,436
Kein Diabetes mellitus	0,717	0,538 - 0,956	0,023
Keine Hyperlipoproteinämie	0,728	0,537 - 0,985	0,040
Kein VHF mit AK-Therapie in der Anamnese	0,721	0,541 - 0,962	0,026
Empfohlene Medikation			0,005
Klassische AK (vs. Apixaban)	1,115	0,644 - 1,931	0,697
Dabigatran (vs. Apixaban)	0,798	0,564 - 1,129	0,203
Anderes DOAK oder DOAK unspezifisch (vs. Apixaban)	0,321	0,166 - 0,623	<0,001
Mäßiges bis schweres Defizit bei Entlassung (mRS 3-5)	0,214	0,151 - 0,304	<0,001
Konstante	7,214		0,008

Anmerkung. AK = Antikoagulation, DOAK = direktes orales Antikoagulans, mRS = modifizierte Rankin Scale, OR = Odds Ratio.

5 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde die poststationäre Einnahme antikoagulatorischer Medikamente, insbesondere DOAK, nach Schlaganfall bei vorliegendem VHF in einem Ausgangskollektiv von 1070 Patienten untersucht, wobei ein Follow-up bei 783 Patienten erreicht werden konnte. In den Entlassungsbriefen des Universitätsklinikums wurde den Patienten im Follow-up-Kollektiv zur sekundärprophylaktischen Therapie nach Schlaganfall bei vorliegendem VHF am häufigsten Apixaban (382; 48,8 %) und Dabigatran (311; 39,7 %) als orale AK empfohlen; Phenprocoumon (53; 6,8 %), Edoxaban (16; 2,0 %) und Rivaroxaban (7; 0,9 %) hingegen deutlich seltener. Bei einigen Patienten erfolgte auch eine unspezifische Empfehlung für ein DOAK allgemein (13; 1,7 %) und in einem Fall die Empfehlung zur Einnahme von Heparin statt oraler AK (1; 0,1 %).

Im Follow-up-Kollektiv erhielten 90,7 % der Patienten eine Antikoagulation und 76,9 % aller im Entlassungsbrief empfohlenen antikoagulatorischen Präparate wurden im Follow-up-Zeitraum sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung umgesetzt und durch die Patienten eingenommen. Am häufigsten wurden dabei Edoxaban zu 100,0 %; Apixaban zu 81,4 % und Phenprocoumon zu 81,1 % wie im Entlassungsbrief empfohlen eingenommen. Die Empfehlung für Dabigatran, Rivaroxaban und eine unspezifische Empfehlung für ein DOAK wurden seltener umgesetzt, bei Rivaroxaban in 71,4 %; bei Dabigatran in 71,1 % und bei einer unspezifischen DOAK Empfehlung in 46,2 % der Fälle. Insgesamt erhielten 9,3 % der Patienten (73) trotz Empfehlung für eine AK diese poststationär nicht oder nur eine TAH. Weiterhin erhielten 10,7 % (84) aller Patienten mit der Empfehlung für ein DOAK oder eine klassische AK ein anderes als das empfohlene DOAK-Präparat und 3,1 % (24) anstatt DOAK eine klassische AK wie Phenprocoumon. Nur wenige Patienten (14; 1,8 %) erhielten eine höhere oder niedrigere Dosierung als empfohlen, sechs Patienten (2,0 %) erhielten zusätzlich zur empfohlenen Medikation TAH. Die häufigsten durch den Patienten angegebenen Gründe für eine Abweichung von der empfohlenen Medikation stellten erneute zerebrovaskuläre Ereignisse unter antikoagulatorischer Therapie (16,7 %) sowie eine starke Einschränkung der Herz- oder Nierenfunktion (3,3 %) dar. In

den Entlassungsbriefen aus der Rehabilitation (65) wurden am häufigsten eine schwere Beeinträchtigung bzw. Behinderung (52,3 %) oder eine Kontraindikation für eine AK bei erhöhtem Blutungsrisiko (16,9 %) als Ursache für die fehlende Initiierung einer empfohlenen AK-Therapie angegeben oder die Entscheidung über die Therapie an einen Nachbehandler weitergegeben (23,1 %).

In der vorliegenden Untersuchungsgruppe wurde die empfohlene Antikoagulation bei 61,4 % (481) der Patienten bereits zum Entlassungszeitpunkt aus dem Klinikum eingenommen, davon erhielten 89,8 % (432) diese spezifische Medikation auch noch im Follow-up-Zeitraum. Bei Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt noch nicht auf das empfohlene Antikoagulans eingestellt waren, erfolgte dessen poststationäre Initiierung dagegen nur bei 56,3 % (170).

Signifikante Prädiktoren für eine Umsetzung bzw. Nichtumsetzung der im Entlassungsbrief empfohlenen Medikation sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung wurden mittels multivariater binärer logistischer Regressionen ermittelt. Dabei zeigten sich insbesondere eine bereits in der Klinik vorgenommene Einstellung auf die empfohlene antikoagulatorische Medikation, zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, das funktionelle Defizit bei Entlassung (erfasst mittels mRS), das Patientenalter und auch das empfohlene Präparat als signifikante Prädiktoren für oder gegen die Umsetzung der Empfehlung. Mögliche Ursachen für diese Ergebnisse sollen nun diskutiert werden.

5.1 Prädiktoren für die Umsetzung der Antithrombotika-Empfehlung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, welche Prädiktoren signifikant mit der Nichteinnahme der empfohlenen Medikation bzw. einer AK allgemein im Follow-up-Zeitraum assoziiert sind. Dabei zeigte sich in allen Berechnungen eine im Akutklinikum noch nicht begonnene Einnahme der empfohlenen Antikoagulation als Prädiktor mit der kleinsten adjusted OR, also der geringsten Chance auf die Umsetzung der Empfehlung sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung (adjusted OR 0,15). Insgesamt erhielten nur 78,5 % (237) der Patienten ohne antikoagulatorische Medikation bei Entlassung überhaupt eine Form von AK im Follow-up-Zeitraum,

auch wenn sie nicht dem empfohlenen Präparat entsprach, im Vergleich zu 98,3 % (473) der Patienten, die bereits bei Entlassung auf eine AK eingestellt wurden.

Aufgrund des großen Einflusses dieser Variable untersuchten wir auch, welche Faktoren zu einer noch nicht erfolgten Einstellung eines Patienten auf die empfohlene orale AK zum Entlassungszeitpunkt aus dem Akutkrankenhaus führten. Im Follow-up-Kollektiv waren dies ein schweres funktionelles Entlassungsdefizit (mRS von 3-5; adjusted OR 0,27) und die Entlassung in ein externes Krankenhaus anstatt nach Hause (adjusted OR 0,28). Die Dauer des stationären Aufenthaltes im Akutklinikum erhöhte hingegen die Wahrscheinlichkeit (adjusted OR pro Tag 1,04). Bemerkenswerterweise stellte auch das Fehlen eines Diabetes mellitus einen signifikanten Prädiktor für die Nichteinstellung der oralen AK bereits zum Entlassungszeitpunkt dar (adjusted OR 0,58).

Auch wenn das Vorenthalten einer empfohlenen Antikoagulation zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus insbesondere unter dem Aspekt der Patientensicherheit medizinisch gut zu begründen ist, stellt sich doch die Frage, warum die Medikation poststationär nicht konsequent begonnen wurde. Die Einstellung auf die Medikation bei Entlassung scheint somit einen wichtigen Prädiktor für die Einnahme der oralen AK sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung aus dem Klinikum darzustellen. Eine poststationäre Initiierung der empfohlenen Medikation erfolgte bei Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt noch nicht auf das empfohlene Antikoagulans eingestellt waren, in unserer Untersuchung nur bei 56,3 % aller Fälle und nur 78,5 % (237) dieser Patienten erhielten überhaupt eine Form von Antikoagulation im Follow-up-Zeitraum.

Ist die Einstellung auf die empfohlene AK noch nicht durch das Akutkrankenhaus zum Entlassungszeitpunkt erfolgt, liegt die Verantwortung für die Umstellung der Medikation auf die AK bei den nachbehandelnden niedergelassenen Ärzten oder Rehabilitationseinrichtungen. Jedoch scheint es dabei häufig Bedenken seitens der entsprechenden Mediziner gegen eine nachträgliche Umstellung auf die AK zu geben. Ein häufiger Grund für die Nichteinnahme ei-

nes DOAK ist die Nichtverordnung durch den behandelnden Arzt, z.B. aufgrund der wahrgenommenen hohen Blutungsrisiken, wahrgenommenem geringeren Risiko bei paroxysmalem VHF oder wenig Risikofaktoren für einen erneuten Schlaganfall (Freedman et al., 2016). Dies bestätigt sich teilweise in der Sichtung der Entlassungsbriefe aus der Rehabilitation für 65 unserer Patienten, welche trotz Empfehlung keine Form von antikoagulatorischer Therapie erhielten, wobei bei 11 Patienten eine AK aufgrund erhöhter Blutungsrisiken als kontraindiziert angesehen wurde und bei 15 Patienten die Entscheidung für oder gegen eine Therapie an einen Radiologen oder Hausarzt weitergegeben wurde. Wie bereits in der Einleitung erläutert, konnten Choudhry und Kollegen zeigen, dass Ärzte seltener Warfarin verschrieben, wenn einer ihrer Patienten eine schwere Blutung im Zusammenhang mit der antikoagulatorischen Therapie erlitten hatte (Choudhry et al., 2006). Jedoch führte ein thrombembolisches Ereignis bei Patienten mit VHF ohne AK nicht zu einer vermehrten Verschreibung von Warfarin, da Blutungen mit Krankenhausaufenthalten wahrscheinlich dramatischere Ereignisse darstellen, welche eher von den behandelnden Ärzten erinnert werden (Choudhry et al., 2006). So könnten durch AK verhinderte Schlaganfälle nicht im gleichen Maß wahrgenommen werden wie manifeste Blutungen (Freedman et al., 2015). Die initialen DOAK-Zulassungsstudien beinhalten laut Kritikern methodische Mängel, da das typisch-hausärztliche Patientengut mit multimorbiden, hochbetagten und schwerkranken Patienten mit Multimedikation nicht sicher repräsentiert worden sei, wodurch sich die Ergebnisse möglicherweise nicht auf den hausärztlichen Alltag übertragen ließen (DEGAM, 2020). Zudem sagt die S3-Leitlinie der DEGAM für Schlaganfall aus, dass „[...] keine harte Indikation [existiert], Patienten, die nach hausärztlicher Einschätzung wahrscheinlich stabil und komplikationslos mit VKA zu behandeln sind, auf DOAK einzustellen [...]“ (DEGAM, 2020, S. 91). Gleichzeitig wird aber betont, dass eine Neueinstellung eines Patienten auf VKA anstatt auf DOAK nicht zu vertreten sei, aufgrund der eindeutigen Absenkung des Risikos für intrakranielle Blutungen bei ähnlichen Kontraindikationen und weniger Interaktionen mit Nahrungsmitteln (DEGAM, 2020). Die unterschiedlichen Positionen zwischen Fachärzten der Neurologie und Allgemeinmedizinern in einer Hausarztpraxis zeigten

sich auch während eines Versuches der Vereinheitlichung der Leitlinien zum Thema Schlaganfall (Egidi, 2015). Während sich Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für eine generelle Empfehlung zur AK bei Schlaganfall bei vorliegendem VHF aussprachen, forderten Mitglieder der DEGAM eine Empfehlung zur ergebnisoffenen Beratung über Nutzen und Risiken einer AK (Egidi, 2015). So wird im Klinikum die AK eher sofort verordnet, wohingegen in Hausarztpraxen eine informierte Entscheidungsfindung mit dem Patienten i.S. eines Aushandelns bevorzugt wird, wobei sich die endgültige Entscheidung auch unter dem Wissen um das Risiko eines Rezidiv des Schlaganfalls gegen eine AK richten kann (Egidi, 2015). Die Entscheidung sei laut DEGAM immer individuell zu stellen und potentielle Blutungsrisiken dem Nutzen gegenüber abzuwägen (Egidi, 2015). Hierbei sollte aber beachtet werden, dass unter Patienten oft ein fehlendes Bewusstsein bezüglich VHF und seiner Assoziation mit Schlaganfällen herrscht (Freedman et al., 2015). Durch das Shared-Decision-Making wird jedoch die Möglichkeit gegeben, die Therapie zu finden, die den Bedürfnissen, Werten und Vorlieben des Patienten am ehesten entsprechen, was wiederum den Patienten vermehrt in den Behandlungsprozess integriert und ihn so zu mehr Selbstmanagement und Verantwortlichkeit für Lebensstilveränderungen motivieren kann (Kirchhof et al., 2016). Möglicherweise sehen einige Hausärzte auch immer noch eine nebenwirkungsärmere und sicherere Option bei der Behandlung mit TAH anstatt AK (Freedman et al., 2015), so wie es auch in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt wird (Freedman et al., 2015). Möglicherweise wird auch das Blutungsrisiko der Patienten von Allgemeinmedizinern überschätzt, da Risiko-Scores für Blutungen, wie der HAS-BLED nicht korrekt benutzt werden (Wehbe & Yadlapati, 2016). So ist der HAS-BLED Score nicht direkt für die Ermittlung einer klinischen Kosten-Nutzen-Einschätzung für die Einnahme von DOAK validiert, sondern soll potentiell modifizierbare Risikofaktoren für Blutungen identifizieren (Wehbe & Yadlapati, 2016). Weiterhin nahm die DGN als wissenschaftliche Fachgesellschaft keine Stellung zu den Kosten der Medikation, wohingegen die DEGAM als wissenschaftliche Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin sich bei ihren Empfehlungen am begrenzten ambulanten Verordnungsbudget orientierte (Egidi, 2015). So sind die Arzneimittelkosten bei DOAK etwa 15-mal höher als bei

Phenprocoumon, auch wenn bei diesem zusätzliche Kosten für eine regelmäßige INR-Bestimmung zusätzlich berücksichtigt werden müssen (AkdÄ, 2019). Allerdings erhielten in unserer Untersuchung die meisten Patienten mit einer nicht umgesetzten Empfehlung für ein DOAK lediglich ein anderes als das empfohlene Präparat und nur 3,1 % (24) anstatt DOAK eine klassische AK wie Phenprocoumon. DOAK kosten zwar mehr als Warfarin, sind diesem jedoch in qualitätskorrigierten Lebensjahren überlegen, sodass sie dadurch eine insgesamt kosteneffektive Alternative zu klassischer AK darstellen (Harrington et al., 2013).

Im Hinblick auf die vielfältigen Bedenken und Probleme einer poststationären Initiierung von antikoagulatorischen Medikamenten muss diskutiert werden, ob nicht alle Patienten bereits zum Entlassungszeitpunkt auf die empfohlene AK eingestellt werden sollten. In unserer Untersuchung erhielten nur 61,4 % der Patienten die empfohlene Antikoagulation bereits zum Entlassungszeitpunkt aus dem Klinikum. Doch es gibt zahlreiche Gründe, warum eine AK zum Entlassungszeitpunkt noch vorenthalten werden sollte. Einerseits gibt es kaum feste Empfehlungen für den besten Zeitpunkt der Eindosierung von DOAK nach einem Schlaganfall, da sowohl das erhöhte Risiko einer intrakraniellen Blutung durch den ischämischen Infarkt als auch das Risiko eines erneuten embolischen Ereignisses gegeneinander abgewogen werden müssen (Luger et al., 2015). Insbesondere kardioembolische Schlaganfälle gehen häufig mit einem größeren Infarktvolume einher und haben somit ein höheres Risiko für eine Einblutung oder hämorrhagische Transformation (Große et al., 2021). Die Studienlage zum idealen Zeitpunkt des Beginns einer Antikoagulation mit DOAK ist weiterhin uneinheitlich (Große et al., 2021). So wird z.B. durch die European Stroke Organisation bei mildem Schlaganfall mit kleinem Infarktareal ein Beginn der AK am vierten Tag empfohlen, bei moderatem Schlaganfall mit mittlerem Infarktareal erst am siebten Tag und bei schwerem Schlaganfall mit großem Infarktareal erst am 14. Tag nach dem Ereignis (Ahmed et al., 2017). Ein temporär erhöhtes Blutungsrisiko bei frischem Infarkt ist eine Kontraindikation für eine frühzeitige Einstellung auf eine AK (Gronemann et al., 2020). Dies betraf in dem in dieser Arbeit vorliegendem Ausgangskollektiv 83,1 % der Patienten, die zur Entlassung noch nicht auf die AK eingestellt wurden, dazu kommen 36 Patienten (11,9 %) mit akuter Blutung. Wenn sich gleichzeitig zunehmend

die stationäre Aufenthaltsdauer reduziert (Gronemann et al., 2020), werden immer mehr Patienten im Zeitraum dieses temporär erhöhten Risikos entlassen. Somit ist nachvollziehbar, dass sich mit längerem stationärem Aufenthalt die Wahrscheinlichkeit für die Einstellung auf AK zum Entlassungszeitpunkt erhöht (adjusted OR 1,04 pro Tag).

Andererseits haben neben der Aufenthaltsdauer auch Patientencharakteristika Einfluss auf die frühzeitige Einstellung auf eine AK. Die weiteren signifikanten Prädiktoren für eine Nichteinstellung auf die AK bei Entlassung waren in unseren Berechnungen ein schweres Defizit/hoher Wert auf der mRS (adjusted OR 0,27) sowie die Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung (adjusted OR 0,28). Während 88,9 % aller Patienten ohne Defizit/mit einem Wert von null auf der mRS bereits bei Entlassung auf das empfohlene Präparat eingestellt waren, waren es unter den Patienten mit schwerem Defizit/einem Wert von fünf auf der mRS nur noch 14,0 %. Ein hoher Wert von drei bis fünf auf der mRS entspricht einem mittelschweren bis schweren Defizit und damit höherer Einschränkung durch den Schlaganfall mit möglicherweise größerem Infarktareal, was aufgrund der erhöhten Gefahr einer hämorrhagischen Transformation eher eine Empfehlung für eine spätere Einstellung auf die AK nach sich zieht. Gleichmaßen ist bei Patienten mit Entlassung in ein externes Krankenhaus oder eine Rehabilitationseinrichtung von einer stärkeren Beeinträchtigung oder Behinderung durch den Schlaganfall auszugehen, als bei Patienten, welche nach Hause entlassen wurden und damit ebenfalls von einem möglicherweise größeren Infarktareal. In unserem Kollektiv waren Patienten ohne einen Diabetes mellitus bei Entlassung seltener auf eine AK eingestellt (adjusted OR 0,58). Es ist bekannt, dass ein signifikanter Einfluss von Alter des Patienten sowie Komorbiditäten wie Diabetes auf das körperliche Funktionsniveau im Rahmen der gesundheitsassoziierten Lebensqualität nach einem Schlaganfall, z.B. gemessen über die Stroke Impact Scale, besteht (Nichols-Larsen et al., 2005). Diese Skala korreliert eng mit dem funktionalen Outcome, gemessen über den mRS (Cramer et al., 2022). Weiterhin erhöht Diabetes mellitus bei Patienten mit VHF das Risiko von Schlaganfällen und systemischen Embolien (Abdool et al., 2020), unter anderem da Diabetes mellitus einen Hauptrisikofaktor für eine zerebrale Makro- und Mikroangiopathie darstellt (Zhou et al., 2014). So könnte bei Patienten mit entsprechender Vorerkrankung das Kosten-Nutzen-

Verhältnis einer frühzeitigen oralen AK aufgrund des höheren Risikos für erneute vaskuläre Ereignisse günstiger eingeschätzt werden als bei Patienten ohne diese Vorerkrankung.

Doch nicht nur die Einstellung auf die empfohlene Medikation bereits zur Entlassung erklärt, warum nicht alle Patienten poststationär die empfohlene antikoagulatorische Medikation erhalten. Eine weitere signifikante Assoziation zu der Nichteinnahme der empfohlenen AK sechs bis zwölf Wochen poststationär bildete in unserer Regression ein Detail aus der Anamnese des Patienten, nämlich ob dieser in der Vorgeschichte bereits einen Schlaganfall erlitten hatte. Patienten mit erstmaligem Ereignis, die also noch nie einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, zeigten dabei eine geringere Wahrscheinlichkeit, das empfohlene Präparat zum Follow-up einzunehmen (adjusted OR 0,47). Ein möglicher Grund dafür könnte ein erhöhtes Risiko von Patienten mit rezidivierendem zerebrovaskulären Ereignis darstellen. Die Indikation für eine orale AK mit DOAK ist laut der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine „[...] Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit [nicht valvulärem VHF] mit einem oder mehreren Risikofaktoren [...]“ (AkdÄ, 2019, S. 25). Zu diesen Risikofaktoren gehören ein vorausgegangener Schlaganfall oder TIA in der Anamnese sowie Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie oder Diabetes (AkdÄ, 2019). Diese Faktoren erhöhen das Embolierisiko bei Patienten mit VHF und spiegeln sich deshalb auch in Scores zur Risikoprädiktion, wie z.B. dem CHA₂DS₂-VASc-Score wider (DGN, 2015), wobei ein vorausgegangener Schlaganfall, eine TIA oder Thromboembolie eine besondere Stellung einnehmen und den Score direkt um zwei statt einem Punkt erhöhen (Lip et al., 2010). Abhängig von weiteren Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes oder Gefäßerkrankungen haben Patienten mit einem vorausgegangenen Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese ein Risiko für eine systemische Embolie oder ein Rezidiv zwischen 4 und 18 % pro Jahr (DGN, 2015). Auch könnte ein bereits erlittener Schlaganfall das Bewusstsein für das Ischämierisiko gegenüber dem Blutungsrisiko sensibilisieren. Es ist daher nicht überraschend, dass Patienten mit einem bereits stattgefundenen Schlaganfall eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzen, die empfohlene orale AK zu erhalten, als Patienten ohne diesen zusätzlichen Risikofaktor, was bereits in einer früheren Arbeit vermutet wurde (Tanislav et al., 2014).

Weiterhin zeigte sich ein Wert von drei oder höher auf der mRS signifikant mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit zur Einnahme des empfohlenen Präparates im Follow-up-Zeitraum assoziiert (adjusted OR 0,642). Auch die prozentuale Einnahme einer AK generell nahm bei steigendem Wert auf der mRS ab. Während Patienten mit einem Wert von null bis zwei auf mRS bei Entlassung zu 95,6 % im Follow-up-Zeitraum antikoaguliert waren, erhielten nur noch 88,4 % der Patienten mit einem Wert von drei bis vier und nur 64,9 % mit einem Wert von fünf im Follow-up-Zeitraum irgendeine Form oraler Antikoagulation. Die mRS betrachtet die globale Beeinträchtigung bzw. Behinderung eines Patienten und wird heute als Evaluationsstandard des Outcomes nach einem Schlaganfall genutzt (Banks & Marotta, 2007). Je höher der Wert, desto größer die Beeinträchtigung oder Behinderung. Auch in den Entlassungsbriefen aus der Rehabilitation wurde eine schwere Behinderung oder Beeinträchtigung als häufigster Grund für eine Entscheidung gegen eine orale Antikoagulation angegeben, bei 52,3 % der untersuchten Entlassungsbriefe entsprechend 4,3% des gesamten Follow-up-Kollektives. Möglicherweise ist auch hier die Annahme eines erhöhten Blutungsrisikos, z.B. aufgrund eines erhöhten Sturzrisikos, wie bereits erläutert, ausschlaggebend. Eine weitere Ursache könnte in der bei höherem Wert auf der mRS seltener stattgefundenen Eindosierung des empfohlenen Präparates bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus zu finden sein, was im obigen Abschnitt ausführlich diskutiert wurde.

Auch das Behandlungsjahr zeigte signifikante Schankungen hinsichtlich der Antikoagulationsraten. Dies ist jedoch am ehesten auf die Ungleichverteilung der Behandlungsfälle und Follow-up-Daten über die Behandlungsjahre erklärbar, da sich bei der Trendanalyse keine Signifikanzen ergaben. So wichen insbesondere die Jahre 2014, 2015 und 2017 in den Berechnungen vom Vorjahr ab, die gleichzeitig die Behandlungsjahre mit den meisten Patienten, sowohl im Ausgangskollektiv als auch im Follow-up-Kollektiv waren. Eine darüber hinausgehende Bedeutung für die Umsetzung der Empfehlung oraler AK sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung ist demnach als unwahrscheinlich anzusehen.

Im Sinne einer Intention-to-treat Analyse führten wir die Berechnungen für Prädiktoren für die Einnahme der im Entlassungsbrief empfohlenen antikoagulatorischen Medikation neben den Patienten aus dem Follow-up-Kollektiv auch noch einmal mit Patienten aus dem Ausgangskollektiv durch, wobei alle Patienten ohne Follow-up als Nichtumsetzung der Medikation gewertet wurden. Dabei wurde deutlich, dass zusätzlich ein hohes Patientenalter und die Entlassung in eine Alten- oder Pflegeeinrichtung signifikant mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die Umsetzung der empfohlenen Medikation assoziiert sind. Diese Variablen zeigten sich jedoch auch für die Erhebung eines Follow-up als signifikante Prädiktoren. Die absoluten Effekte dieser Variablen als Prädiktoren für einen Non-Adhärenz sind im „realen“ Patientenkollektiv daher höher als in unserem Follow-up-Kollektiv. Dies ist insbesondere von Interesse, da einen Kontrast beispielsweise zu einer bisherigen Studie über orale AK Therapie in Alten- bzw. Pflegeheimen in Deutschland zeigt, in welcher ein höherer Pflegeaufwand und eine Demenz eher mit der Einnahme von DOAK assoziiert waren, wahrscheinlich aufgrund des festen Dosierungsschema und der Unabhängigkeit der Einnahme von regelmäßigen Gerinnungskontrollen, was die Praktikabilität für das Pflegepersonal in entsprechenden Einrichtungen erhöhen kann (Jobski et al., 2018).

In einem weiteren Schritt untersuchten wir, welche Variablen mit dem Nichterhalt sämtlicher antikoagulatorischer Medikation sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung trotz Empfehlung einer solchen assoziiert waren. Dies betraf in unserer Studie 73 von 783 Patienten im Follow-up-Kollektiv (9,3 %). Wie bereits in den vorherigen Berechnungen gezeigt und diskutiert, stellte auch hier die Nichtverordnung der empfohlenen Medikation bei Entlassung aus dem Akutklinikum den stärksten Prädiktor für den Nichterhalt einer AK dar (adjusted OR 17,56). Jedoch zeigte sich auch das Patientenalter signifikant (adjusted OR 1,06 pro Lebensjahr). Je älter der Patient, desto höher war also die Wahrscheinlichkeit, dass er trotz VHF und Indikation zur Sekundärprophylaxe mit AK diese nicht erhielt. Das Alter scheint also als Risikofaktor für eine antikoagulatorische Therapie eine wichtige Rolle zu spielen. Gumbinger und Kollegen stellten als häufigste Gründe für eine Nichtverordnung oraler AK durch nachbehandelnde Ärzte eine Demenz des Patienten, einen schlechten funktionalen Status, ein hohes Sturzrisiko sowie das

Verweilen in einer Alten- oder Pflegeeinrichtung fest (Gumbinger et al., 2015), Faktoren, die alle meist mit einem höheren Alter verbunden sind. Auch Tanislav und Kollegen konnten zeigen, dass mit höherem Patientenalter die Behandlung mit DOAK nachließ (Tanislav et al., 2014). Für ältere Patienten wird eine AK oft als zu hohes Risiko betrachtet, auch weil Blutungen durch ein erhöhtes Sturzrisiko überschätzt werden könnten (Wehbe & Yadlapati, 2016). Das Blutungsrisiko erhöht sich mit zunehmendem Alter, insbesondere das Risiko intrakranieller Blutungen steigt ab einem Alter über 75 Jahre an (Tanislav et al., 2014). Es wird deshalb auch zu einer Dosisanpassung nach Herstellerangaben bei Patienten über 75 Jahren geraten (DGN, 2015). Dies hat wesentlichen Einfluss auf die Entscheidung für eine Therapie, bei der Effektivität gegen möglichen Schaden abgewogen werden muss (Tanislav et al., 2014). Dabei ist ein höheres Lebensalter keine Kontraindikation für eine orale AK nach ischämischem Schlaganfall oder TIA bei vorliegendem VHF, was sowohl von der DGN als auch der DEGAM bestätigt wird (DEGAM, 2020; Egidi, 2015). So erklärt auch die DEGAM, dass eine orale AK bei Patienten mit VHF und Demenz „[...] gerechtfertigt [ist], solange die regelmäßige Einnahme und Kontrolle gewährleistet ist.“ (DEGAM, 2020, S. 94). Während die DGN jedoch auch in höherem Lebensalter generell eine orale AK empfiehlt, rät die DEGAM weiterführend eher zu einer Beratung über Vor- und Nachteile einer AK, was eine zurückhaltendere Herangehensweise widerspiegelt (Egidi, 2015), welche sich anschließend auch in der Umsetzung der Empfehlung niederschlagen könnte.

5.2 Umsetzung der Antithrombotika-Empfehlung für einzelne Präparate

Wir untersuchten zudem, welchen Einfluss das konkrete Präparat zur oralen AK bei der poststationären Umsetzung der Empfehlungen im Entlassungsbrief spielt. Die Ergebnisse unserer statistischen Analyse zeigen, dass eine Empfehlung für Apixaban, Edoxaban und Phenprocoumon am häufigsten zum Follow-up-Zeitraum sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung umgesetzt wurde. In der binären logistischen Regression für Prädiktoren für die Umsetzung der Empfehlung aus dem Entlassungsbrief, stellte auch das Präparat eine signifikante Variable dar. Eine Empfehlung für Dabigatran gegenüber einer Empfehlung für Apixaban war mit einer

geringeren Wahrscheinlichkeit für die poststationäre Umsetzung assoziiert (adjusted OR 0,48). Dabei wurden Empfehlungen für Apixaban und Dabigatran ähnlich häufig mit einem VKA ersetzt und auch ähnlich häufig anstatt des empfohlenen DOAK keine Antikoagulation gegeben. Jedoch wurde eine Empfehlung für Dabigatran häufiger durch ein anderes DOAK ersetzt (17,1 %), als dies bei einer Empfehlung für Apixaban der Fall war (6,8 %). Auch Luger und Kollegen beobachteten den häufigsten Wechsel auf ein anderes orales AK bei einer initialen Therapie mit Dabigatran, verglichen mit Rivaroxaban und VKA (Luger et al., 2015). Mögliche Gründe für diese Beobachtungen könnten in den unterschiedlichen Sicherheits- und Risikoprofilen der verschiedenen DOAK hinsichtlich der aktuellen Studienlage zu finden sein.

Dabigatran besitzt zwar in allen Dosierungsstufen ein geringeres intrakranielles Blutungsrisiko als Warfarin, in der 150 mg Dosierung jedoch nur ein niedrigeres Gesamtblutungsrisiko gegenüber Warfarin in Zentren, in denen eine mangelnde INR Kontrolle vorhanden war (Wallentin et al., 2010). Weiterhin zeigten Untersuchungen ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen bei der Einnahme von 150 mg Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (Diener et al., 2010). Eine vergleichende Untersuchung zwischen Warfarin, Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban zeigte keine Unterschiede der drei DOAK bezüglich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle, TIA oder systemischer Embolien (Kjerpeseth et al., 2019), ebenso zeigten alle DOAK ein geringeres Risiko intrakranieller Blutungen gegenüber Warfarin (Kjerpeseth et al., 2019). Jedoch zeigte nur Apixaban ein geringeres gastrointestinales Blutungsrisiko und nur Apixaban und Dabigatran ein geringeres Risiko für schwere oder klinisch relevante andere Blutungen, wobei die Risikoreduktion bei Apixaban stärker war (Kjerpeseth et al., 2019). Diese Unterschiede der DOAK hinsichtlich Blutungsrisiken konnten in weiteren Studien bestätigt werden (Noseworthy et al., 2016; Yao et al., 2016). Yao und Kollegen konnten in ihrem Vergleich zwischen DOAK und Warfarin zudem nur ein geringeres Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien unter der Therapie mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin feststellen, nicht jedoch für Dabigatran oder Rivaroxaban (Yao et al., 2016). Das im Vergleich niedrigere Blutungsrisiko bei Apixaban könnte eine bevorzugte Wahl und größere Skepsis gegenüber Dabi-

gatran, insbesondere bei älteren Patienten, erklären (Yao et al., 2016). Eine weitere Besonderheit von Dabigatran ist zudem, dass es bei einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit einer CrCl < 30 ml/min kontraindiziert ist (AkdÄ, 2019), alle anderen DOAK hingegen bis zu einer CrCl von ≥ 15 ml/min zugelassen sind (AkdÄ, 2019). Dies ist auf den Anteil der renalen Elimination der jeweiligen Präparate zurückzuführen, welcher bei Dabigatran 80 %, bei Apixaban 25 %, bei Rivaroxaban 35 % und bei Edoxaban 50 % ausmacht (Klijn et al., 2019). Somit könnte eine verschlechterte Nierenfunktion im Verlauf zu einer Umstellung von Dabigatran auf ein anderes DOAK führen. Unter der geringen Rückmeldung hinsichtlich Gründen einer Abweichung von der Empfehlung wurde in unserer Untersuchung als zweithäufigster Grund eine starke Einschränkung der Nieren- oder Herzfunktion angegeben. Dies könnte aufgrund der Zulassungskriterien insbesondere bei Dabigatran eine relevante Rolle spielen.

Als nächstes wurden spezifische Prädiktoren für die Umsetzung einer Empfehlung für ein spezifisches Präparat untersucht. Während sich für die Umsetzung von Apixaban insbesondere die Einstellung der Medikation bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus signifikant zeigte (adjusted OR 0,20), deren mögliche Gründe im vorherigen Kapitel bereits umfangreich beleuchtet wurden, zeigten sich bei einer Empfehlung für Dabigatran auch verschiedene Patientencharakteristika mit der poststationären Umsetzung signifikant assoziiert. So war die Wahrscheinlichkeit, dass Dabigatran, wie im Entlassungsbrief empfohlen, sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung eingenommen wurde, zusätzlich zu den bereits genannten und diskutierten Faktoren, wie stattgehabtem Schlaganfall und hohem Wert auf der mRS, größer, wenn kein VHF in der Anamnese mit vorheriger AK bekannt war (adjusted OR 2,39) und geringer, wenn keine Hyperlipidämie vorlag (adjusted OR 0,38) und je älter der Patient war (adjusted OR 0,96 pro Lebensjahr). Mögliche Ursachen dafür sollen nachfolgend diskutiert werden.

Ein bereits vor dem Schlaganfall bekanntes VHF unter klassischer AK war assoziiert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit dafür, dass das empfohlene Dabigatran umgesetzt wird. Ein möglicher Grund könnte in der Empfehlung der DEGAM zu finden sein, die als konsensbasier-

tes Statement aussagt, dass „[Es] [...] keine Indikation [gibt], Patienten, die stabil auf und komplikationslos mit VKA behandelt sind, auf [DOAK] umzustellen.“ (DEGAM, 2020, S. 93). Insbesondere hinsichtlich des bereits im vorhergehenden Abschnitt diskutierten Blutungsrisikos könnten Allgemeinmediziner so einer Neueinstellung insbesondere auf Dabigatran skeptisch gegenüber stehen, wenn der Patient vor dem zerebrovaskulären Ereignis bereits über längere Zeit komplikationslos auf VKA aufgrund von VHF eingestellt war.

Weiterhin zeigt sich eine Hyperlipidämie als Vorerkrankung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Umsetzung des empfohlenen Präparates Dabigatran assoziiert. Zwar stellt die arterielle Hypertonie den Hauptrisikofaktor für Schlaganfälle dar (DGN, 2015), aber auch eine Hypercholesterinämie bildet einen relevanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und ist mit einem erhöhten Risiko insbesondere für atherothrombotische Schlaganfälle assoziiert (Endres et al., 2011). Patienten mit entsprechender Vorerkrankung könnten also ähnlich wie bei dem bereits diskutierten stattgehabtem zerebrovaskulären Ereignis in der Anamnese eher als Risikopatienten für ein Rezidiv eingeschätzt werden, wodurch die Empfehlung öfter umgesetzt wurde. Dass sich dies nicht auch bei einer Empfehlung für Apixaban widerspiegelt, könnte wiederum durch das unterschiedlich empfundene Risiko-Nutzen-Verhältnis zu begründen sein.

Zuletzt stellte sich in unserer Analyse das Patientenalter als signifikanter Prädiktor heraus, wobei mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit für die Einstellung auf das empfohlene Dabigatran sank. Ein möglicher Grund dafür befindet sich bereits in den Daten der Zulassungsstudien. In der RE-LY Studie war das Alter der Patienten ein signifikanter Prädiktor für intrakranielle Blutungen als Nebenwirkung von AK (Hart et al., 2012). Auch eine Analyse der RE-LY Studie durch Eikelboom und Kollegen zeigte für Patienten über 75 Jahre ein ähnlich hohes oder sogar höheres Risiko für extrakranielle Blutungen durch Dabigatran im Vergleich mit Warfarin (Eikelboom et al., 2011). In vielen Studien über Dabigatran sei zudem die Studienpopulation jünger und besitze ein niedrigeres Schlaganfallrisiko als in Studien über andere DOAK (Yao et al., 2016). Da viele Ärzte bevorzugt den Patienten Präparate verschreiben, die in ihren

Eigenschaften der untersuchten Studienpopulation ähnlich sind (Yao et al., 2016), könnte dies einen Grund darstellen, warum eine Empfehlung für Dabigatran mit höherem Lebensalter seltener umgesetzt wird.

Die Wahrscheinlichkeit, trotz Empfehlung im Follow-up-Zeitraum keinerlei AK zu erhalten, war in unseren Berechnungen höher, wenn eine Empfehlung für eine klassische AK (adjusted OR 3,87) oder Edoxaban, Rivaroxaban bzw. eine unspezifische Empfehlung für ein DOAK (adjusted OR 4,00) vorlag. Dabei könnte man schlussfolgern, dass der Effekt bei der zusammengefassten unabhängigen Variablen der „Empfehlung eines anderen DOAK oder unspezifische DOAK Empfehlung“ eher die unspezifische Empfehlung oder auf Rivaroxaban zurückzuführen ist, da Edoxaban in unserer Untersuchung zu 100 % umgesetzt wurde. Die Variable wurde für unsere Berechnungen zusammengefasst, da es insgesamt nur wenige Empfehlungen der jeweiligen Art gab und um aussagefähige Berechnungen zu gewährleisten. Eine mögliche Begründung könnte das bereits erwähnte erhöhte Blutungsrisiko von Rivaroxaban gegenüber Apixaban und Dabigatran (Kjerpeseth et al., 2019; Noseworthy et al., 2016) darstellen. Bei einer unspezifischen Empfehlung für ein DOAK ohne Angabe eines Präparates, erhielten nur 46,2 % der Patienten im Follow-up-Zeitraum eine orale AK. Über die Gründe für die häufige Nichtumsetzung einer unspezifischen Empfehlung kann nur spekuliert werden. Möglicherweise wird die Initialisierung einer Therapie nicht als so dringend angesehen, wenn keine spezifische Medikationsempfehlung angeboten wird.

Doch auch eine Empfehlung für klassische AK war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Nichterhaltens sämtlicher oraler AK assoziiert. Möglicherweise wird die Empfehlung für eine klassische AK aufgrund der weitreichend berichteten Überlegenheit und damit einhergehender bevorzugter Nutzung von DOAK laut Leitlinien z.B. der DGN oder European Stroke Organisation (ESO) (DGN, 2015; Klijn et al., 2019) weniger berücksichtigt als für DOAK. Es bestehen nach wie vor Kontraindikationen für DOAK, so z.B. ein hohes gastrointestinales Blutungsrisiko, eine schwere Nierenfunktionseinschränkung, bestimmte Komedikationen oder auch künstliche

Herzklappen (AkdÄ, 2019). Daraus könnte abgeleitet werden, dass die Empfehlung für klassische AK eher für Patienten mit einem schlechteren funktionalen Outcome oder erhöhten Risiken ausgesprochen wird, für welche das Risiko einer AK durch nachbehandelnde Ärzte insgesamt in einer individuellen Kosten-Nutzen-Bilanz als zu hoch eingestuft werden könnte (Egidi, 2015), insbesondere auch aufgrund des zusätzlich erhöhten Blutungsrisikos von Warfarin gegenüber DOAK, insbesondere bezüglich intrakranieller Blutungen (Freedman et al., 2016; Kjerpeseth et al., 2019; Yao et al., 2016). Allerdings ist die Empfehlung einer klassischen AK im Vergleich zu einer Empfehlung für Apixaban auch ein signifikanter Prädiktor für das Erreichen eines Follow-up, im Sinne einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein Follow-up bei einer Empfehlung für klassische AK. Es können also auch zusätzliche konfundierende Einflüsse angenommen werden.

Wurde nicht das empfohlene Präparat eingenommen, wurde am häufigsten keine AK oder nur eine TAH eingenommen (40,0 %) oder das empfohlene Präparat durch Rivaroxaban (23,3 %) oder Apixaban (15,6 %) ersetzt. Gründe für die Bevorzugung keiner oralen AK wurden bereits ausführlich in vorherigen Abschnitten besprochen.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Untersuchung beobachtet, dass Rivaroxaban neben Apixaban als häufigstes eingesetzt wurde, wenn eine orale AK initiiert, aber nicht das empfohlene Präparat genutzt wurde. Rivaroxaban muss im Gegensatz zu Apixaban und Dabigatran nur einmal täglich in einer Dosierung von 20 mg eingenommen werden (Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG, 2021). Dies könnte für viele Patienten eine Erleichterung darstellen. Verschiedene Studien zeigen, dass die Komplexität der Tabletteneinnahme ein wesentlicher Faktor für eine langfristige Therapieadhärenz darstellt (Horne et al., 2005). Dabei ist insbesondere die Anzahl der täglichen Dosen eines Präparates umgekehrt proportional zur Adhärenz (Horne et al., 2005). In einer retrospektiven Befragung zu Gründen, warum Patienten mit einer Behandlung von Dabigatran auf eine andere orale AK wechselten, wurde die als einfacher angenommene einmal tägliche Tabletteneinnahme als einer der Hauptgründe angegeben (Luger et al., 2015). Deshalb könnte insbesondere bei Befürchtungen vor etwaiger

Nicht-Adhärenz der Patienten aus verschiedensten Gründen durch den behandelnden Mediziner ein Präparat mit einmaliger Dosierung, wie Rivaroxaban, bevorzugt werden. Weiterhin war das Patientenkollektiv, an welchem Rivaroxaban in den klinischen Studien untersucht wurde, älter und besaß höhere Risikofaktoren (Noseworthy et al., 2016), was wiederum zu einem bevorzugten Einsetzen des Präparates bei eben jener Patientengruppe führen könnte (Yao et al., 2016). Interessanterweise scheinen die bereits vorher beschriebenen erhöhten Blutungsrisiken von Rivaroxaban gegenüber Apixaban und Dabigatran (Kjerpeseth et al., 2019; Noseworthy et al., 2016) diese Vorteile nur wenig zu beeinflussen.

Die Bevorzugung von Apixaban könnte auf das bessere Sicherheitsprofil hinsichtlich vielseitiger Blutungskomplikationen zurückzuführen sein, insbesondere bezüglich intrakranieller Blutungen (Kjerpeseth et al., 2019; Noseworthy et al., 2016; Yao et al., 2016). Gleichzeitig stellt Apixaban 5 mg die kosteneffektivste Variante von den DOAK dar, im Zusammenhang mit den qualitätskorrigierten Lebensjahren gesehen (Harrington et al., 2013).

5.3 Umsetzung der Dosierempfehlungen für Antithrombotika

Zuletzt untersuchten wir auch, ob die umgesetzten Präparate auch in der empfohlenen Dosierung eingenommen wurden oder sich Hinweise auf eine systematische Über- oder Unterdosierung bei der poststationären AK-Therapie finden lassen. In unserer Untersuchung erhielten nur 1,0 % (8) der Patienten mit einer Empfehlung und Umsetzung der entsprechenden oralen AK sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung eine niedrigere Dosierung als durch die Fachärzte der Stroke Unit empfohlen und nur sechs Patienten (0,8 %) eine höhere Dosierung. Mehrere Untersuchungen berichten über eine off-label Unterdosierung oraler AK. So beschreiben Arbel und Kollegen eine nicht indizierte Dosisreduktion bei 39 % ihrer beobachteten Patienten, einhergehend mit reduzierter Effektivität ohne Sicherheitsgewinn (Arbel et al., 2019). Andere Untersuchungen wie das ORBIT-AF II Registry beschreiben Dosisreduktionen bei 16 % aller beobachteten Patienten, allerdings bei 43 % ohne Indikation dafür (Steinberg et al., 2018). Die Studie von Steinberg geht sogar davon aus, dass schätzungsweise einer von acht Patienten in den USA eine off-label Dosierung von DOAK erhalten, was auch mit einem schlechteren

klinischen Outcome für diese Patienten assoziiert sei (Steinberg et al., 2016). Auch die DEGAM weist auf eine vorhandene Unterdosierung hin, da oft Dosisempfehlungen der Hersteller nicht eingehalten werden würden (DEGAM, 2020). Dass diese Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden konnten, könnte an den im jeweiligen Entlassungsbrief unserer Patienten aufgeführten Kriterien liegen, die sowohl die aktuelle Dosierung, wie auch die Kriterien, die eine Dosisänderung erforderlich machen würden, enthielten.

5.4 Limitationen

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Single-Center-Studie, eine Generalisierung der Ergebnisse ist daher nur eingeschränkt möglich, auch da ein Behandlungs- oder Selektions-Bias des Klinikums oder der nachbehandelnden Ärzte nicht ausgeschlossen werden kann (Gronemann et al., 2020; Gumbinger et al., 2015). Jedoch erfolgten alle Empfehlungen für orale AK in den Entlassungsbriefen den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien gerecht durch Fachärzte einer Stroke Unit.

Andererseits muss eine mögliche Verzerrung aufgrund möglicher Erinnerungsprobleme in einem retrospektiven Studiendesign berücksichtigt werden. Jedoch wurde der weit überwiegende Anteil der Daten zurückliegender Behandlungsjahre über die klinikinterne neurovaskuläre Datenbank erhoben, welche im Rahmen des Qualitätsmanagements zeitnahe telefonische Befragungen innerhalb drei bis sechs Monate nach dem zerebrovaskulären Ereignis beinhaltet. Nur einzelne Patienten, bei denen kein zeitnaher Kontakt erfolgt war, wurden erst Jahre nach ihrem Schlaganfall bezüglich des Follow-up befragt und könnten sich möglicherweise nicht mehr korrekt an die sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung eingenommene Medikation erinnern. So wurde ein Patient (0,12 %) erst sechs Jahre nach dem Ereignis, acht Patienten (1,02 %) fünf Jahre nach dem Ereignis, jeweils zwei Patienten (jeweils 0,26 %) vier bzw. drei Jahre nach dem Ereignis und sieben Patienten (0,89 %) zwei Jahre nach dem Ereignis telefonisch befragt. Weiterhin kann angenommen werden, dass eine orale AK aufgrund ihres erhöhten Blutungsrisikos und z.B. des Besitzes eines speziellen Ausweises, welcher jederzeit bei sich getragen werden sollte (European Society of Cardiology [ESC] & European

Heart Rhythm Association [EHRA], 2022)), den Patienten besonders präsent und wichtig ist, sodass die Präparate besser erinnert werden oder auch mit Hilfe entsprechender Ausweise nachgelesen werden können.

Ein Follow-up war nur bei 783 von 1070 Patienten (73,18 %) erfolgreich. Um die Aussagekraft unserer Untersuchung zu erhöhen, wurden sämtliche Regressionen sowohl für alle Patienten des Follow-up-Kollektivs als auch für das Ausgangskollektiv im Rahmen einer Intention-to-treat Analyse berechnet. Dadurch konnte ein Rekrutierungs-Bias durch ungleichmäßig erhobenes Follow-up für die gefundenen Prädiktoren minimiert werden und ein möglicherweise konfundierender Effekt bestimmter Variablen herausgearbeitet werden, wie wir es in den vorherigen Kapiteln dargestellt haben.

Die Auswahl der Variablen, die als möglicher Prädiktor in die Berechnungen eingeschlossen wurden, beeinflussen das Ergebnis. Für einen ergebnisoffenen Ansatz wurde ein mehrstufiges Verfahren bei der Regression verwendet, um im ersten Block klinisch besonders relevant erscheinende unabhängige Variablen auch ohne Signifikanz nicht aus der Berechnung auszuschließen und ihren Einfluss abschätzen zu können, während unabhängige Variablen mit unklarerer klinischer Relevanz durch Rückwärts-Ausschluss nur bei Signifikanz im Modell erhalten blieben.

Die in dieser Arbeit mit Hilfe binärer logistischer Regression berechneten Odds Ratios dürfen nicht mit dem relativen Risiko verwechselt werden (Tenny & Hoffman, 2022). Odds Ratios geben an, wie stark ein Ereignis mit der Exposition gegenüber einer bestimmten Variablen zusammenhängt, dürfen aber nicht als Wahrscheinlichkeit im Sinne eines prozentualen Risikos angesehen werden und können das relative Risiko leicht überschätzen (Tenny & Hoffman, 2022). Wenn man dies in der Interpretation der Daten berücksichtigt, bieten sie jedoch eine gute Möglichkeit, um die Stärke des Zusammenhangs zwischen bestimmten Variablen und einem Ereignis, wie der Umsetzung einer im Entlassungsbrief empfohlenen Medikation, darzustellen (Tenny & Hoffman, 2022).

6 Zusammenfassung und Ausblick

In unserer Untersuchung wurde die Umsetzung der Empfehlung für AK nach Schlaganfall bei vorliegendem VHF aus dem Entlassungsbrief des Akutklinikums sechs bis zwölf Wochen poststationär untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass 76,9 % aller Patienten sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung die im Entlassungsbrief empfohlene orale AK erhalten haben. Ein anderes als das im Entlassungsbrief empfohlene DOAK-Präparat wurde bei 10,7 % aller Patienten mit der Empfehlung für ein DOAK oder eine klassische AK eingesetzt, 3,1 % der Patienten erhielten anstatt DOAK eine klassische AK wie Phenprocoumon. Insgesamt erhielten somit 90,7% der Patienten eine sekundärprophylaktische Antikoagulation. Am häufigsten wurden dabei Edoxaban, Apixaban und Phenprocoumon nach der Empfehlung im Entlassungsbrief eingenommen. Die Empfehlung für Dabigatran, Rivaroxaban und eine unspezifische Empfehlung für ein DOAK wurden seltener umgesetzt. Insgesamt erhielten 9,3 % der Patienten trotz Empfehlung für eine AK diese poststationär nicht oder nur eine TAH.

Als besonders relevanter Prädiktor für die Umsetzung der empfohlenen Medikation stellte sich dabei die Eindosierung des Präparates bereits bei Entlassung aus dem Klinikum heraus. Die Daten bestätigen den großen Einfluss, den die Fachärzte einer Stroke Unit auf die Weiterbehandlung ihrer Patienten besitzen. So wurde ein Großteil der Empfehlungen ambulant weiter durchgeführt und auch umgesetzt. Jedoch wurden nur 56,3 % der Patienten poststationär auf eine speziell empfohlene orale AK eingestellt, wenn sie diese zum Entlassungszeitpunkt noch nicht erhalten haben, und nur 78,5 % dieser Patienten erhielten überhaupt eine sekundärprophylaktische antikoagulatorische Medikation im Follow-up-Zeitraum. Weitere signifikante Einflussfaktoren auf die Umsetzung der empfohlenen Medikation stellten der spezifische empfohlene Wirkstoff, das Patientenalter, sowie das funktionelle Outcome, die Komorbidität einer vorangegangenen zerebralen Ischämie und zerebrovaskuläre Risikofaktoren der Patienten dar. Damit deutet sich auch die Komplexität bei der ambulanten Umsetzung von Medikamenten an, die mit einer individualisierten Kosten-Nutzen-Bilanz insbesondere aufgrund erhöhter Blutungsrisiken einhergeht.

Es sollte eine weitere intensive Aufklärung über das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis einer oralen AK, insbesondere auch bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung durch den Schlaganfall, unter den weiterbehandelnden Rehabilitations- und Hausärzten angestrebt werden. Eine explizite Stellungnahme in den Entlassungsbriefen zur vorgenommenen oder empfohlenen Antikoagulation, zum Präparat, zur Dosierung und zu deren Beginn führte in unserem Kollektiv zu einer Antikoagulationsrate von über 90 % sechs bis zwölf Wochen nach Entlassung aus dem Akutkrankenhaus, die deutlich über der früherer Untersuchungen liegt. Weitere Untersuchungen über die Adhärenz zu einem späteren Zeitpunkt, beispielsweise ein Jahr nach der Entlassung, könnten aufzeigen, ob dies ein Effekt der Anfangs- bzw. Ersteinstellungsphase ist oder die explizite Stellungnahme im Entlassungsbrief auch langfristig mit einer hohen Antikoagulationsrate verbunden ist. Die Schnittstelle zwischen Akutkrankenhaus und poststationärem Nachbehandler dürfte bei diesem Vorgehen von geringer Relevanz für eine mögliche Unterversorgung von Schlaganfallpatienten mit vorliegendem VHF mit Antikoagulanzen sein. Zukünftige Untersuchungen sollten dies berücksichtigen und nach Gründen für eine spätere Um- oder Absetzung fahnden bzw. wie diese minimiert werden könnte.

7 Literaturverzeichnis

- Abdool, M., Kunutsor, S. K., Khunti, K. & Seidu, S. (2020). Does the presence of diabetes mellitus confer an increased risk of stroke in patients with atrial fibrillation on direct oral anticoagulants? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(6), 1725–1733. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.038>
- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L. & Marsh, E. E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Ahmed, N., Steiner, T., Caso, V. & Wahlgren, N. (2017). Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *European stroke journal*, 2(2), 95–102. <https://doi.org/10.1177/2396987317699144>
- Arbel, R., Sergienko, R., Hammerman, A., Greenberg-Dotan, S., Batat, E., Avnery, O. & Ellis, M. H. (2019). Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, 132(7), 847-855.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.025>
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.). (2019). *Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“: Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban*. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf>
- Banks, J. L. & Marotta, C. A. (2007). Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*, 38(3), 1091–1096. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>
- Béjot, Y., Bailly, H., Durier, J. & Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 45(12 Pt 2), e391-e398. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>

- Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc. (2020). *Pradaxa (Dabigatran) full prescribing information*. Ridgefield. <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>
- Bristol-Myers Squibb Company & Pfizer Inc (Hrsg.). (2019). *Eliquis (Apixaban) full prescribing information*. New Jersey, New York. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf
- Busetto & Loraine. (2017). *Modified Rankin Scale*. Uniklinik Heidelberg. https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/FAST/Modified_Rankin_Scale.pdf
- Camm, A. J., Amarencu, P., Haas, S., Hess, S., Kirchhof, P., Kuhls, S., van Eickels, M. & Turpie, A. G. G. (2016). XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 37(14), 1145–1153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466>
- Choudhry, N. K., Anderson, G. M., Laupacis, A., Ross-Degnan, D., Normand, S.-L. T. & Soumerai, S. B. (2006). Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7534), 141–145. <https://doi.org/10.1136/bmj.38698.709572.55>
- Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H.-C., Hart, R., Golitsyn, S., Flaker, G., Avezum, A., Hohnloser, S. H., Diaz, R., Talajic, M., Zhu, J., Pais, P., Budaj, A., Parkhomenko, A., Jansky, P., Commerford, P., Tan, R. S., Sim, K.-H., . . . Yusuf, S. (2011). Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 364(9), 806–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D. & Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 361(12), 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

- Cramer, S. C., Saver, J. L., McGee, B., Cao, M., Jubb, A. & Holman, A. (2022). Abstract 6: A Comparison Of The Modified Rankin Scale And Stroke Impact Scale-ADL For Measuring Function After Stroke. *Stroke*, 53(Suppl_1).
https://doi.org/10.1161/str.53.suppl_1.6
- Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). (2015). *Savaysa (Edoxaban) full prescribing information*. revised 01/2015. Parsippany. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (Hrsg.). (2012). *DEGAM-Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall*. https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-011_Schlaganfall/Archiv/LL-08_Langfassung_Schlaganfall_final5.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (Hrsg.). (2020). *S3-Leitlinie "Schlaganfall"*. AWMF-Register-Nr. 053-011. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011l_S3_Schlaganfall_2020-11.pdf
- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft [DSG] & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). (2015). *S3-Leitlinie - Teil 1 (Langversion) "Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke": 25 Schlüsselfragen mit begründeten Empfehlungen*. AWMF-Register-Nr. 030/133. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133l_S3_Sekun%c3%a4rprophylaxe_isch%c3%a4mischer_Schlaganfall_2015-02-abgelaufen.pdf
- Dhamoon, M. S., Sciacca, R. R., Rundek, T., Sacco, R. L [R. L.] & Elkind, M. S. V [M. S. V.] (2006). Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 66(5), 641–646.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000201253.93811.f6>
- Diener, H.-C., Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Wallentin, L., Reilly, P. A., Yang, S., Xavier, D., Di Pasquale, G. & Yusuf, S. (2010). Dabigatran compared with warfarin in

patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1157–1163.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70274-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70274-X)

EAFST Study Group (1993). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *The Lancet*, 342(8882), 1255–1262.

[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92358-Z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92358-Z)

Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E. & Sacco, R. L [Ralph L.] (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40(6), 2276–2293.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>

Egidi, G. (2015). Konflikte um Leitlinien - am Beispiel der S3-Leitlinie "Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke". *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*(91 (7/8), 304–309. https://www.online-zfa.com/fileadmin/user_upload/Heftarchiv/ZFA/article/2015/07-08/DB073BC7-4D39-4A06-A980-F40433D1EEFA/DB073BC74D394A06A980F40433D1EEFA_egidi_der_besondere_artikel_1_original.pdf

Eikelboom, J. W., Wallentin, L., Connolly, S. J., Ezekowitz, M., Healey, J. S [Jeff S.], Oldgren, J., Yang, S., Alings, M., Kaatz, S., Hohnloser, S. H., Diener, H.-C., Franzosi, M. G., Huber, K., Reilly, P., Varrone, J. & Yusuf, S. (2011). Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial

- fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 123(21), 2363–2372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>
- Endres, M., Heuschmann, P. U., Laufs, U. & Hakim, A. M. (2011). Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *European Heart Journal*, 32(5), 545–552. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq472>
- European Society of Cardiology [ESC] & European Heart Rhythm Association (Hrsg.). (2022). *NOAC Patient Card German*. <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/NOAC/documents/patient%20cards/NOAC-german.pdf>
- Farrell, B., Godwin, J., Richards, S. & Warlow, C. (1991). The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 54(12), 1044–1054. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.12.1044>
- Feigin, V. L., Norrving, B. & Mensah, G. A. (2017). Global Burden of Stroke. *Circulation research*, 120(3), 439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>
- Fox, K. A. A., Piccini, J. P., Wojdyla, D., Becker, R. C., Halperin, J. L., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Hankey, G. J., Mahaffey, K. W., Patel, M. R., Singer, D. E. & Califf, R. M. (2011). Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*, 32(19), 2387–2394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342>
- Freedman, B., Gersh, B. J. & Lip, G. Y. H. (2015). Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 36(11), 653–656. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu494>
- Freedman, B., Potpara, T. S. & Lip, G. Y. H. (2016). Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*, 388(10046), 806–817. <https://www.heartrhythmalliance.org/files/files/afa/for-clinicians/Lancet%20review%20Stroke%20prevention%20in%20AF%20Aug%202016.pdf>

- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Kortsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., . . . Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, *369*(22), 2093–2104.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., . . . Wallentin, L. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, *365*(11), 981–992.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- Grau, A [Armin], Eicke, M., Burmeister, C., Hardt, R., Schmitt, E. & Dienlin, S. (2018). Nachuntersuchung 90 Tage nach Schlaganfall und transitorisch ischämischer Attacke im Qualitätssicherungsprojekt Rheinland-Pfalz. *Aktuelle Neurologie*, *45*(09), 636–645.
<https://doi.org/10.1055/a-0731-0069>
- Gronemann, C., Hause, S., Assmann, A., Neumann, J., Schreiber, S., Heinze, H.-J. & Goertler, M. (2020). Modification of In-Hospital Recommendation and Prescription of Anticoagulants for Secondary Prevention of Stroke after Launch of Direct Oral Anticoagulants and Change of National Guidelines. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, *49*(4), 412–418. <https://doi.org/10.1159/000509416>
- Große, G. M., Weimar, C. & Diener, H.-C. (2021). Beginn der Antikoagulation nach akutem Schlaganfall. *InFo Neurologie + Psychiatrie*, *23*(1), 38–49.
<https://doi.org/10.1007/s15005-020-1784-5>
- Gumbinger, C., Holstein, T., Stock, C., Rzos, T., Horstmann, S. & Veltkamp, R. (2015). Reasons underlying non-adherence to and discontinuation of anticoagulation in secondary stroke prevention among patients with atrial fibrillation. *European neurology*, *73*(3-4), 184–191. <https://doi.org/10.1159/000371574>

- Harrington, A. R., Armstrong, E. P., Nolan, P. E. & Malone, D. C. (2013). Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*, *44*(6), 1676–1681. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000402>
- Hart, R. G., Diener, H.-C., Yang, S., Connolly, S. J., Wallentin, L., Reilly, P. A., Ezekowitz, M. D. & Yusuf, S. (2012). Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*, *43*(6), 1511–1517. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.650614>
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., . . . Watkins, C. L. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *42*(5), 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Hohnloser, S. H., Basic, E. & Nabauer, M. (2019). Uptake in antithrombotic treatment and its association with stroke incidence in atrial fibrillation: insights from a large German claims database. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, *108*(9), 1042–1052. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01437-7>
- Horne, R., Weinman, J., Barber, N., Elliott, R., Morgan, M. & Cribb, A. & Kellar, I. (2005). *Concordance, Adherence and Compliance in Medicine Taking: Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO)*. National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation. https://www.researchgate.net/publication/271443859_Concordance_Adherence_and_Compliance_in_Medicine_Taking
- International Business Machines Corporation. (2021). *IBM SPSS Statistics* (Version 28.0.1.1. (15) [Computer software].

- Janssen, P. M., Visser, N. A., Dorhout Mees, S. M., Klijn, C. J. M., Algra, A. & Rinkel, G. J. E. (2010). Comparison of Telephone and Face-to-Face Assessment of the Modified Rankin Scale. *Cerebrovascular Diseases*, 29(2), 137–139.
- Janssen Pharmaceutical Companies, Bayer HealthCare AG (Hrsg.). (2021). *Xarelto (Rivaroxaban) full prescribing information*. Titusville, Leverkusen. <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>
- Jobski, K., Hoffmann, F., Herget-Rosenthal, S. & Dörks, M. (2018). Use of oral anticoagulants in German nursing home residents: drug use patterns and predictors for treatment choice. *British journal of clinical pharmacology*, 84(3), 590–601. <https://doi.org/10.1111/bcp.13474>
- Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., Fang, M. C., Fisher, M., Furie, K. L., Heck, D. V., Johnston, S. C. C., Kasner, S. E., Kittner, S. J., Mitchell, P. H., Rich, M. W., Richardson, D., Schwamm, L. H. & Wilson, J. A. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7), 2160–2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., van Putte, B. & Vardas, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38), 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kjerpeseth, L. J., Selmer, R., Ariansen, I., Karlstad, Ø., Ellekjær, H. & Skovlund, E. (2019). Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. *PloS one*, 14(8), e0221500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221500>

- Klijn, C. J., Paciaroni, M., Berge, E., Korompoki, E., Kőrv, J., Lal, A., Putaala, J. & Werring, D. J. (2019). Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *European stroke journal*, 4(3), 198–223. <https://doi.org/10.1177/2396987319841187>
- Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A. & Crijns, H. J. G. M. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137(2), 263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
- Luger, S., Hohmann, C., Niemann, D., Kraft, P., Gunreben, I., Neumann-Haefelin, T., Kleinschnitz, C., Steinmetz, H., Foerch, C. & Pfeilschifter, W. (2015). Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention - impact of the novel oral anticoagulants. *Patient preference and adherence*, 9, 1695–1705. <https://doi.org/10.2147/PPA.S88994>
- Martins, R. P., Galand, V., Colette, E., Behar, N., Pavin, D., Leclercq, C., Daubert, J.-C. & Mabo, P. (2016). Defining nonvalvular atrial fibrillation: A quest for clarification. *American heart journal*, 178, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.014>
- Nichols-Larsen, D. S., Clark, P. C., Zeringue, A., Greenspan, A. & Blanton, S. (2005). Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke*, 36(7), 1480–1484. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170706.13595.4f>
- Noseworthy, P. A., Yao, X., Abraham, N. S., Sangaralingham, L. R., McBane, R. D. & Shah, N. D. (2016). Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*, 150(6), 1302–1312. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.013>
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paulini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A., Califf, R. M. & the ROCKET AF Steering Committee (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New*

England journal of medicine, 365(10), 883–891.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009638?articleTools=true>

- Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., Vos, C. B. de, Crijns, H. J. G. M. & Lip, G. Y. H. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138(5), 1093–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
- Rankin, J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal*, 2(5), 200–215. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>
- Robert Koch-Institut. (2017). *12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland*. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-010>
- Sacco, R. L [Ralph L.], Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J. B., Culebras, A., Elkind, M. S. V [Mitchell S. V.], George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J.-M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L. & Vinters, H. V. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Schnabel, R. B., Haeusler, K. G., Healey, J. S [Jeffrey S.], Freedman, B., Boriani, G., Brachmann, J., Brandes, A., Bustamante, A., Casadei, B., Crijns, H. J. G. M., Doehner, W., Engström, G., Fauchier, L., Friberg, L., Gladstone, D. J., Glotzer, T. V., Goto, S., Hankey, G. J., Harbison, J. A., . . . Yan, B. (2019). Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*, 140(22), 1834–1850. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267>
- Schulman, S., Shortt, B., Robinson, M. & Eikelboom, J. W [J. W.] (2013). Adherence to anti-coagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 11(7), 1295–1299. <https://doi.org/10.1111/jth.12241>

- Skjøth, F., Larsen, T. B., Rasmussen, L. H. & Lip, G. Y. H. (2014). Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. *Thrombosis and haemostasis*, 111(5), 981–988. <https://doi.org/10.1160/TH14-02-0118>
- Stahmeyer, J. T., Stubenrauch, S., Geyer, S., Weissenborn, K. & Eberhard, S. (2019). The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Deutsches Arzteblatt international*, 116(42), 711–717. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0711>
- Steinberg, B. A., Shrader, P., Pieper, K., Thomas, L., Allen, L. A., Ansell, J., Chan, P. S., Ezekowitz, M. D., Fonarow, G. C., Freeman, J. V., Gersh, B. J., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Naccarelli, G. V., Reiffel, J. A., Singer, D. E., Peterson, E. D. & Piccini, J. P. (2018). Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *Journal of the American Heart Association*, 7(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007633>
- Steinberg, B. A., Shrader, P., Thomas, L., Ansell, J., Fonarow, G. C., Gersh, B. J., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Naccarelli, G., Reiffel, J., Singer, D. E., Peterson, E. D. & Piccini, J. P. (2016). Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(24), 2597–2604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>
- Swiss Academic Software GmbH. (2022). *Citavi* (Version 6.12) [Computer software].
- Tanislav, C., Milde, S., Schwartzkopff, S., Sieweke, N., Krämer, H. H., Juenemann, M., Miseslitz, B. & Kaps, M. (2014). Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: a challenge in the clinical practice. *BMC neurology*, 14(195), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0195-y>
- Tenny, S. & Hoffman, M. R. (2022). *StatPearls (Internet): Odds Ratio*. StatPearls Publishing.

- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. & van Gjin, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604–607.
- Veltkamp, R. (2012). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In H.-C. Diener & C. Weimar (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN*. Thieme Verlag. https://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_22_2012_akuttherapie_des_ischaemischen_schlaganfalls.pdf Entwicklungsstufe: S1.
- Wallentin, L., Lopes, R. D., Hanna, M., Thomas, L., Hellkamp, A., Nepal, S., Hylek, E. M., Al-Khatib, S. M., Alexander, J. H., Alings, M., Amerena, J., Ansell, J., Aylward, P., Bartunek, J., Commerford, P., Caterina, R. de, Erol, C., Harjola, V.-P., Held, C., . . . Granger, C. B. (2013). Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*, 127(22), 2166–2176. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158>
- Wallentin, L., Yusuf, S., Ezekowitz, M. D., Alings, M., Flather, M., Franzosi, M. G., Pais, P., Dans, A., Eikelboom, J., Oldgren, J., Pogue, J., Reilly, P. A., Yang, S. & Connolly, S. J. (2010). Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *The Lancet*, 376(9745), 975–983. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61194-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61194-4)
- Wehbe, R. M. & Yadlapati, A. (2016). Underuse of Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation: Past, Present, and Future. *Texas Heart Institute journal*, 43(4), 287–290. <https://doi.org/10.14503/THIJ-16-5785>
- Wolf, P. A., Abbott, R. D. & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>

- Wutzler, A., Krogias, C., Grau, A [Anna], Veltkamp, R., Heuschmann, P. U. & Haeusler, K. G. (2019). Stroke prevention in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in Germany - a cross sectional survey. *BMC neurology*, 19(25), 1–4.
<https://doi.org/10.1186/s12883-019-1249-y>
- Yao, X., Abraham, N. S., Sangaralingham, L. R., Bellolio, M. F., McBane, R. D., Shah, N. D. & Noseworthy, P. A. (2016). Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 5(6). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003725>
- Zhou, H., Zhang, X. & Lu, J. (2014). Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 14(4), 185–190.
<https://doi.org/10.17305/bjbms.2014.4.203>
- Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T. & Domenicucci, S. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*, 6, 213–220.
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385>

Danksagungen

Ich möchte mich hiermit besonders bei Prof. Dr. med. Michael Görtler, geschäftsführender Oberarzt der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät Magdeburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit zu realisieren. Vielen Dank für die Themenfindung, Organisation, ständige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei Fragen sowie dem umfangreichen Korrekturlesen mit zahllosen hilfreichen Anmerkungen und Hinweisen.

Ich bedanke mich bei Dr. med. Stephan Hause für seine Betreuung.

Herzlichen Dank auch an Frau Andrea Radsey für die Unterstützung bei der telefonischen Befragung, Hilfe bei technischen Fragen und Organisation von Terminen, sowie an Frau Annette Glänzel, deren Büro und Technik ich für die Datenerhebung nutzen durfte.

Ganz besonders danke ich auch meinem Ehemann, meiner Familie und meinen Freunden, die mich während des gesamten Studiums und darüber hinaus immer unterstützt haben und ohne deren Geduld und Liebe diese Arbeit nicht so möglich gewesen wäre.

Ehrenerklärung

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

Poststationäre Antithrombotika-Einnahme nach Schlaganfall bei vorliegendem Vorhofflimmern

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

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. M. Görtler

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

Magdeburg, den

Unterschrift

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den

Unterschrift

Darstellung des Bildungsweges

Beruf

Seit 01/2023
Ärztin in Weiterbildung zum Facharzt für Neurologie,
Ökumenisches Hainich Klinikum

Studium

12/2022
Approbation als Ärztin durch das Landesprüfungsamt für
Gesundheitsberufe Halle (Saale) am 05.12.2022

2016 - 2022
Studium der Humanmedizin an der
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
1. Staatsexamen 06.09.2018, Note 1
2. Staatsexamen 07.10.2021, Note 2
3. Staatsexamen 02.12.2022, Note 1

2013 – 2016
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Studium der Psychologie (o.A.)

Schulbildung

2005-2013
Dr.-Frank-Gymnasium Staßfurt
Abitur 2013, Note 1

2001-2005
Johann-Wolfgang-von-Goethe Grundschule Staßfurt

Anhang

Patienteninformation und Einwilligung zur telefonischen Follow-up-Erhebung.

**UNIVERSITÄTSKLINIK
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Patienteninformation und Einwilligung

Poststationäre Antithrombotika-Einnahme nach Schlaganfall infolge Vorhofflimmerns

Patientenname: _____

Datum/Uhrzeit des Telefonats:

Im Rahmen meiner Doktorarbeit an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg befrage ich Patienten, die aufgrund eines Schlaganfalles im Universitätsklinikums behandelt wurden, nach den von Ihnen nach dem Krankenhausaufenthalt eingenommenen „blutverdünnenden“ Medikamenten.

Es würde mir sehr weiterhelfen, wenn Sie sich ein paar Minuten Zeit (ca. 15 min) für meine Fragen nehmen könnten. Ihre Teilnahme an dieser Umfrage ist freiwillig, Sie können selbstverständlich ablehnen ohne das zu begründen und ohne dass das für Sie nachteilige Folgen hat. Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr teilnehmen wollen, bitten ich Sie dies telefonisch dem Betreuer meiner Doktorarbeit, Prof. Dr. Görtler, mitzuteilen (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Tel. 0391 67-15234). Ihre Antworten würden dann nicht mehr zu einer weiteren Auswertung herangezogen werden.

Wenn Sie teilnehmen, würde ich Ihre Antworten in meiner Doktorarbeit anonymisiert auswerten, sodass Ihre Teilnahme von Außenstehenden nicht nachvollzogen werden kann. Die Ergebnisse der Auswertung sollen auch in einer medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht werden.

Wären Sie damit einverstanden an der Umfrage teilzunehmen? Oder haben Sie weitere Fragen dazu?

Stimmt zu

Lehnt ab

Unterschrift Doktorandin

Universitätsklinik für Neurologie

Prof. Dr. med. H.-J. Heinze
Direktor

Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Telefon: +49 391 67-13431
Telefax: +49 391 67-15233

Stroke-Zentrum

Prof. Dr. med. M. Görtler
Leiter

Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Telefon: +49 391 67-15234
Telefax: +49 391 67-290019

michael.goertler@med.ovgu.de

www.med.uni-magdeburg.de/Kl_iniken/Neurologie/Die+Klinik/Stat ionen/Stroke+Zentrum.html

Fragebogen zur telefonischen Follow-up-Erhebung.

Klinik für Neurologie - Universitätsklinikum Magdeburg
Studienleiter: Prof. Dr. med. Michael Görtler
Tel.: +49 (0)391 67-15234 • Fax: 67-290019
E-Mail: michael.goertler@med.ovgu.de



Fragebogen zum Forschungsprojekt

Poststationäre Antithrombotika-Einnahme nach Schlaganfall infolge Vorhofflimmerns

Patientenname:

Datum/Uhrzeit des Telefonats:

1. Etwa 90 Tage nach dem Schlaganfall eingenommenes Gerinnungsmedikament/Dosierung:
2. Grund für ein anderes Medikament als bei Entlassung verordnet oder empfohlen?
3. Anderes Medikament durch Hausarzt/niedergelassenen Arzt oder in Reha-Klinik?
4. Punktwert nach der modifizierten Rankin-Skala (etwa 90 Tage nach dem Schlaganfall und zum Zeitpunkt des Telefonats):

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Platz 28, 39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. M. Görtler
Universitätsklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Datum
14.10.2019

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

158/19

Poststationäre Antithrombotikaeinnahme nach Schlaganfall infolge Vorhofflimmern

Sehr geehrter Herr Prof. Görtler,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

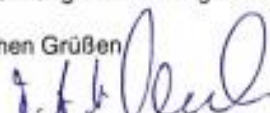
Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), welche ab 25.05.2018 Wirksamkeit entfaltet, werden folgende Hinweise gegeben: Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen


(f. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät
Leipziger Str. 44 Platz 28, 39120 Magdeburg
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth