

## Sergio

Der uruguayische Schriftsteller Paco Espínola interessierte sich überhaupt nicht für Fußball. Doch eines Nachmittags im Sommer 1960, als er einen vernünftigen Sender im Radio suchte, stieß Paco durch Zufall auf die Übertragung eines Fußballspiels. Es war der Lokalschlager, „Peñarol“ gegen „Nacional“. Die Mannschaft von „Peñarol“ verlor haushoch, mit 4 zu 0. Als es dunkel wurde, war Paco so traurig, dass er beschloss, allein zu abend zu essen, um niemandem mit seiner schlechten Stimmung anzustecken. Doch wo kam denn soviel Traurigkeit nur her? Paco war schon drauf und dran zu glauben, es sei einfach eine Trauer ohne jeden Grund, oder nur grundsätzlich darüber, sterblich zu sein auf dieser Welt, da merkte er auf einmal, dass er traurig war, weil „Peñarol“ verloren hatte. Paco war Fan von „Peñarol“ und hatte es ganz einfach nicht gewusst.

(Eduardo Galeano)

# **Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern: Klinische Realität und Richtlinien**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Cuneo, Alessandro  
aus Hamburg

Gießen 2004

Aus der Medizinischen Klinik II des Klinikum Lippe Detmold  
Chefarzt Prof. Dr. med. U. Tebbe  
Leitender Oberarzt Kardiologie Priv.-Doz. Dr. med. J. Carlsson

Gutachter: PD Dr. Carlsson  
Gutachter: Frau Prof. Dr. Kemkes-Matthes

Tag der Disputation: 11.11.2004

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition Vorhofflimmern .....	1
1.2	Vorhofflimmer-Klassifikation nach zeitlichem Verlauf .....	4
1.3	Epidemiologie .....	4
1.4	Herzinsuffizienz .....	8
1.5	Schlaganfall .....	9
1.6	Rhythmus- und Herzfrequenzkontrolle .....	11
1.7	Herzinsuffizienztherapie .....	15
1.8	Thromboembolieprophylaxe und antithrombotische Therapie .....	17
1.8.1	Risikostratifizierung .....	17
1.8.2	Adäquate Einstellung der international normalized ratio.....	18
1.8.3	Antithrombotische Therapeutika .....	20
1.8.3.1	Vitamin K-Antagonisten .....	20
1.8.3.2	Thrombozytenaggregationshemmer.....	21
1.8.3.3	Heparin und Niedermolekulares Heparin.....	21
1.8.3.4	Direkte orale Thrombinantagonisten .....	22
1.8.4	Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse.....	22
1.8.4.1	Orale Antikoagulation oder Acetylsalicylsäure im Vergleich mit Placebo oder Kontrollen.....	22
1.8.4.2	Orale Antikoagulation im Vergleich mit Acetylsalicylsäure .....	25
1.8.4.3	Orale Antikoagulantien im Vergleich zu alternativen Antithrombotika .....	26
1.8.4.4	Orale Antikoagulation im Vergleich mit direktem oralen Thrombinantagonisten .....	26
1.8.4.5	Acetylsalicylsäure im Vergleich mit niedermolekularem Heparin.....	27
1.8.4.6	Unfraktioniertes Heparin im Vergleich mit niedermolekularem Heparin.....	27
1.8.5	Komplikation antithrombotischer Therapie .....	28
1.8.6	Qualität der Antikoagulation.....	29

1.8.7	Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation.....	32
1.8.8	Thromboembolische Risikofaktoren .....	33
1.8.9	Kritische Betrachtung der oralen Antikoagulation .....	33
1.9	Ziele der Arbeit .....	35
2	Material und Methoden .....	36
2.1	Studienpopulation .....	36
2.2	Elektrokardiogramm-Analyse.....	36
2.3	Datenerfassungsbogen.....	37
2.4	Nachbeobachtungszeit .....	38
2.5	Statistische Analysen.....	38
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Aufnahme - Stationärer Aufenthalt - Entlassung.....	41
3.1.1	Elektrokardiographische Dokumentation .....	41
3.1.2	Allgemeine Patientencharakteristika.....	42
3.1.3	Diagnosen .....	43
3.1.4	Fachabteilungen .....	44
3.1.5	Krankenhausverweildauer .....	45
3.2	Nachbeobachtungszeit .....	46
3.3	Antikoagulation .....	51
3.3.1	Risikofaktoren für Thromboembolien.....	58
3.3.2	Thromboembolische Komplikationen.....	59
3.3.3	Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation.....	61
3.3.4	Blutungskomplikationen.....	63
3.3.5	Antikoagulation der verschiedenen Fachabteilungen .....	64
3.3.6	Herzschrittmacher-Patienten .....	65
4	Diskussion .....	67
4.1	Epidemiologie .....	67
4.2	Klinik.....	72
4.2.1	Diagnosen .....	72
4.2.2	Krankenhausverweildauer .....	73
4.2.3	Mortalität.....	74
4.3	Antikoagulation .....	75

4.3.1	Antithrombotische Therapie.....	75
4.3.2	Werte im Zielbereich der international normalized ratio.....	79
4.3.3	Geschlechts- und Altersverteilung .....	83
4.3.4	Thromboembolische Risikofaktoren und Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation.....	85
4.3.5	Risikostratifizierung .....	89
4.3.6	Blutungsereignisse und Gesamtereignisse .....	91
4.3.7	Antikoagulation in den verschiedenen Fachabteilungen.....	95
4.3.8	Herzschrittmacher-Patienten .....	97
4.4	Ausblick .....	98
4.5	Limitationen .....	101
5	Zusammenfassung .....	102
6	Summary .....	103
7	Literaturverzeichnis.....	104

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Elektrophysiologischer Pathomechanismus von VHF. ....	2
Abbildung 2. VHF-Triggerung bei 45 Patienten durch ektope Foci. ....	3
Abbildung 3. Daten aus einer schottischen Studie. ....	6
Abbildung 4. Risiko eines Schlaganfalls in Prozent in Abhängigkeit vom Alter. ....	10
Abbildung 5. In der Therapie des VHF gibt es zwei verschiedene Strategien. ....	12
Abbildung 6. Kumulative Überlebenszeit nach AV-Knoten-Ablation. ....	16
Abbildung 7. Risikoreduktion ischämischer Schlaganfälle. ....	23
Abbildung 8. Vorteil von ASS im Vergleich zu Kontrollgruppen. ....	24
Abbildung 9. Darstellung der fünf Studien, die eine relative Risikoreduktion durch Warfarin verglichen mit ASS aufzeigten. ....	25
Abbildung 10. Rezeptierung einer OAK und ASS bei VHF-Patienten. ....	30
Abbildung 11. Datenerfassungsbogen Seite 1. ....	39
Abbildung 12. Datenerfassungsbogen Seite 2. ....	40
Abbildung 13. Altersverteilung der VHF-Patienten. ....	41
Abbildung 14. Vorhofflimmer-Patienten der verschiedenen Fachabteilungen. ....	44
Abbildung 15. Patienten zur Nachbeobachtungszeit. ....	47
Abbildung 16. Todesursachen. ....	48
Abbildung 17. Fachgebiete der Ärzte zum Nachbeobachtungszeit. ....	51
Abbildung 18. International normalized ratio-Gruppen bei Aufnahme. ....	52
Abbildung 19. Antikoagulation der Gruppen. ....	53
Abbildung 20. International normalized ratio-Gruppen im Verlauf. ....	54
Abbildung 21. International normalized ratio-Gruppen bei Entlassung. ....	55
Abbildung 22. Orale Antikoagulation und antithrombotische Therapie. ....	56
Abbildung 23. International normalized ratio-Gruppen zur Nachbeobachtung. ....	57
Abbildung 24. Operationen als Kontraindikationen. ....	62
Abbildung 25. Arztbriefe und Antikoagulation. ....	65
Abbildung 26. Herzschrittmacher-Patienten. ....	66
Abbildung 27. Vorhofflimmer-Prävalenz in den Studien. ....	68
Abbildung 28. Das Durchschnittsalter der Patienten mit VHF in Studien. ....	69
Abbildung 29. Vorhofflimmer-Patienten > 75 Jahre in Studien. ....	71

Abbildung 30. Vergleich der antithrombotischen Therapie bei Aufnahme.....	76
Abbildung 31. Vergleich der antithrombotischen Therapie bei Entlassung .....	77
Abbildung 32. International normalized ratio-Verteilung in der eigenen Studie. ....	80
Abbildung 33. Vergleich der durchschnittlichen INR-Werte.....	81
Abbildung 34. Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation.....	86
Abbildung 35. Antikoagulation nach Richtlinien und in der Realität. ....	88
Abbildung 36. Zerebrovaskuläres Risiko in Prozent pro Jahr.....	90
Abbildung 37. VHF-Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus. ....	96
Abbildung 38. Antikoagulationsraten bei VHF-Patienten mit Herzschrittmachern.....	98



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Kumulative Krankenversicherungsausgaben innerhalb eines Jahres. ....	7
Tabelle 2. Rhythmus- und Herzfrequenzkontrolle. ....	11
Tabelle 3. Risikostratifizierung. Patienten mit Vorhofflimmern. ....	18
Tabelle 4. Risiko-angepasstes Vorgehen für die antithrombotische Therapie. ....	19
Tabelle 5. Ausschlusskriterien in randomisierten Antikoagulationsstudien. ....	34
Tabelle 6. Allgemeine Patientencharakteristika ....	42
Tabelle 7. Diagnosen, die zur Krankenhausaufnahme führten ....	43
Tabelle 8. Krankenhausverweildauer ....	46
Tabelle 9. Fehlende Nachbeobachtungsdaten.....	48
Tabelle 10. Todesursachen nach Diagnosen aufgeschlüsselt ....	49
Tabelle 11. Kardiologische Diagnosen der Todesursachen.....	50
Tabelle 12. Antithrombotische Therapie. ....	58
Tabelle 13. Thromboembolische Risikofaktoren ....	59
Tabelle 14. Thromboembolische Komplikationen ....	60
Tabelle 15. Thromboembolische Ereignisse bei antikoagulierten versus nicht antikoagulierten Patienten.....	60
Tabelle 16. Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation.....	61
Tabelle 17. Blutungskomplikationen ....	63
Tabelle 18. Blutungs-Ereignisse bei antikoagulierten versus nicht antikoagulierten Patienten.....	64
Tabelle 19. Orale Antikoagulation in Entlassungsbriefen und Konsilen ....	64
Tabelle 20. Zusammengefasste Daten der Geschlechtsverteilung in Studien. ....	70
Tabelle 21. Vergleich der verschiedenen Studien mit Angaben der INR. ....	82
Tabelle 22. Ergebnisse bei Krankenhausaufnahme in Studien.....	87
Tabelle 23. Ereignisraten in Studien. ....	94

## Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Atrioventrikulär
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HSM	Herzschrittmacher
ICTH	International Committee on Thrombosis and Hemostasis
INR	International Normalized Ratio
ISSH	International Society for Standardisation in Hematology
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof
LAA	Linkes Vorhofohr
LV	Linksventrikulär
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
p	Wahrscheinlichkeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SR	Sinusrhythmus
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TPZ	Thromboplastinzeit
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VHF	Vorhofflimmern
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Studien

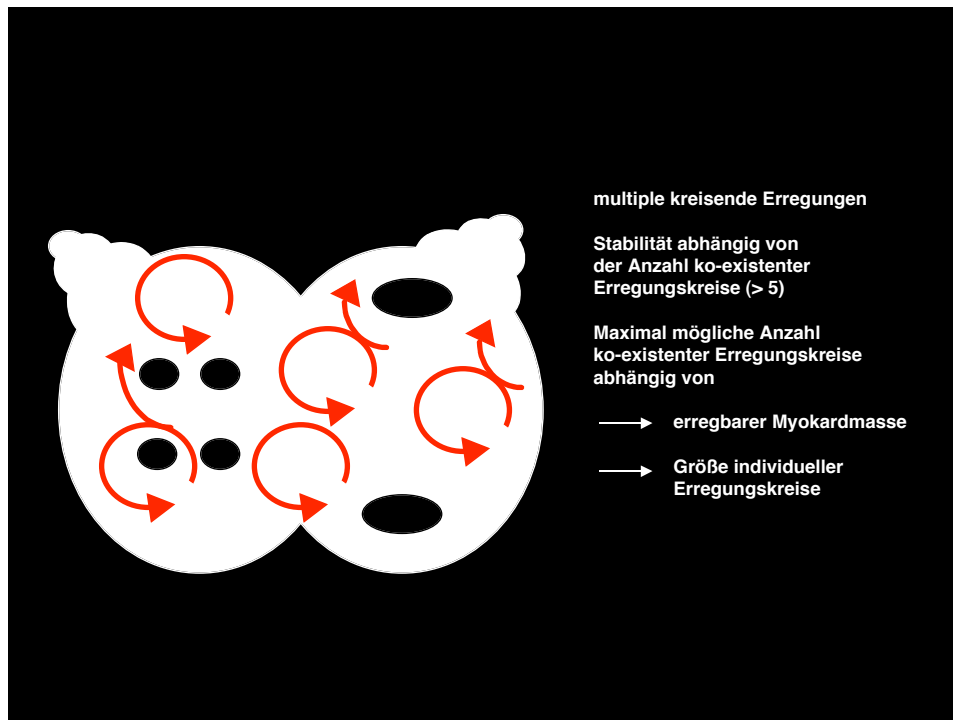
ACE .....	Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin
ACTIVE .....	Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events
AFASAK.....	Atrie Flimmer ASpirin AntikKoagulation
AFFIRM.....	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation in Rhythm Management
ATRIA .....	AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation
BAATAF .....	The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation
BAFTA .....	Atrial Fibrillation Treatment of the Aged
CAFA .....	Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation
CLAAF .....	Clopidogrel Aspirin Atrial Fibrillation
EAFT.....	European Atrial Fibrillation Trial
ESPS2 .....	European Stroke Prevention Study 2
HOT CAFE.....	HOw to Treat Chronic Atrial Fibrillation
LASAF.....	Low-dose Aspirin, Stroke, and Atrial Fibrillation
NADROPAF .....	NADROParin for Atrial Fibrillation
PANIC-AF .....	Proper oral ANticoagulation with warfarin In Chronic Atrial Fibrillation
PATAF .....	Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial fibrillation
PIAF.....	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation
RACE .....	Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation
SIFA.....	Studio Italiano Fibrillazione Atriale
SOLVD.....	Studies Of Left Ventricular Dysfunction
SPAF .....	Stroke Prevention of Atrial Fibrillation
SPINAF .....	Stroke Prevention In Nonrheumatic Atrial Fibrillation
SPORTIF .....	Stroke Prevention using ORal Thrombin Inhibition in atrial Fibrillation
STAF.....	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation
UK-TIA .....	United Kingdom TIA

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition Vorhofflimmern

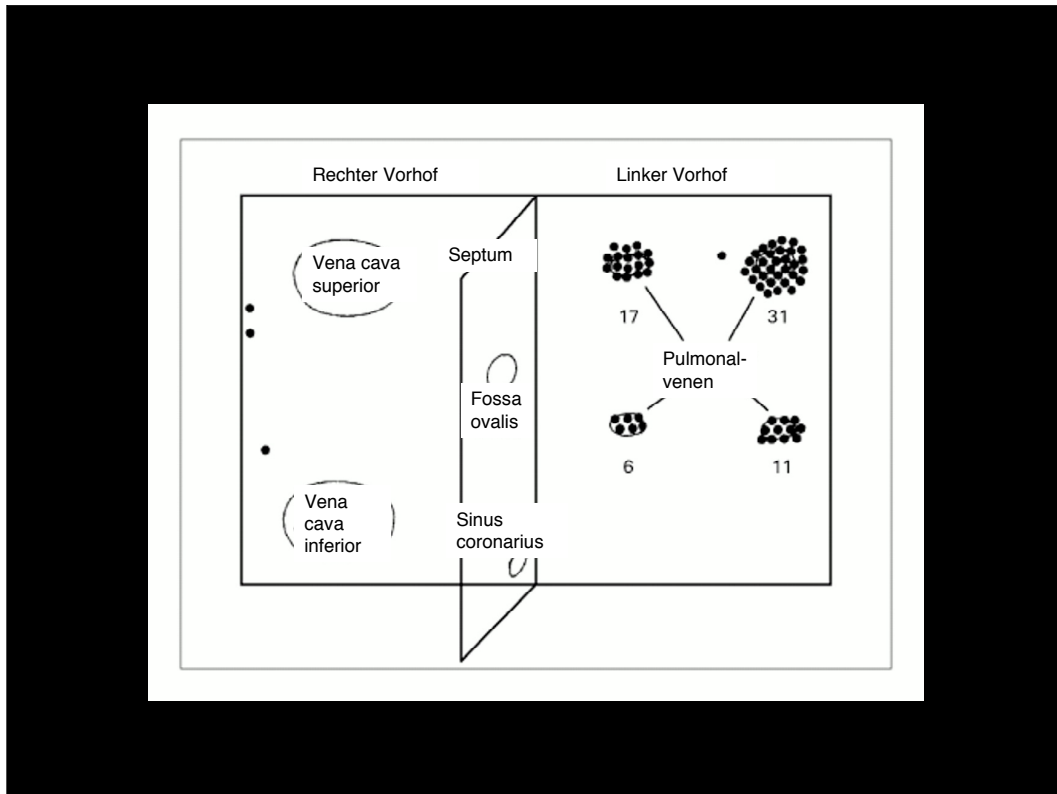
Vorhofflimmern (VHF) ist durch eine desorganisierte Vorhofaktivität charakterisiert. Im Oberflächen-EKG zeigen sich keine P-Wellen. Die Vorhoferregung wird durch eine undulierende Grundlinie oder durch mehrere scharf umschriebene Vorhofdeflexionen von unterschiedlicher Amplitude und Frequenz dargestellt. Diese Flimmerwellen treten mit einer Frequenz von 350 bis 600 /min. auf. Die ventrikuläre Antwort ist unregelmäßig. Dieses resultiert aus der großen Anzahl von Vorhofimpulsen, die auf den atrioventrikulären (AV)-Knoten treffen. Hierdurch entsteht eine für nachfolgende Impulse teilweise Refraktärität. Diese effektive Refraktärperiode, der Effekt, der nicht übergeleiteten Vorhofimpulse („concealed conduction“), die Funktion des autonomen Nervensystems und die Medikamenteninteraktion beeinflussen das Ergebnis der Überleitung vom Vorhof auf den Ventrikel. Hierdurch resultiert eine relativ langsame Ventrikelfrequenz verglichen zu der aktuellen Vorhoffrequenz. Der wahrscheinlichste Mechanismus, um den Ventrikelrhythmus während VHF zu erklären, ist der elektronische Wechsel (Inhibierung) durch Vorhofimpulse auf die Leitungseigenschaften des AV-Knotens [102].

VHF schafft sich selbst durch elektrophysiologisches „remodeling“ der Vorhöfe die Voraussetzung zur Aufrechterhaltung [117]. Die Herzrhythmusstörung und die atriale Dilatation sind Teil dieses elektrophysiologischen und anatomisch-mechanischen Prozesses, der zu dieser Aufrechterhaltung des VHF führt. Histologisch pathognomonische Befunde für VHF existieren allerdings nicht. Ein elektrophysiologisches Prinzip der Aufrechterhaltung des VHF sind wellenförmig simultan sich ausbreitende Reentrykreise („multiple wavelet reentry“) [98].



**Abbildung 1.** Elektrophysiologischer Pathomechanismus von VHF. Es besteht die Annahme, dass ein Minimum von sechs Erregungskreisen vorhanden sein muss, um VHF aufrechtzuerhalten. Ein vergrößerter linker Vorhof (LA) mit kurzen Refraktärzeiten und Leitungsgeschwindigkeiten würde vermehrte Erregungskreise ergeben.

Eine kritische Anzahl von Reentrykreisen (Abbildung 1) ist für die Aufrechterhaltung von VHF erforderlich, die durch die Wellenlänge als Funktion der lokalen Refraktärzeit und der Leitungsgeschwindigkeit bestimmt wird [2]. Eine große Vorhofmasse mit kurzen Refraktärzeiten und Leitungsgeschwindigkeiten würde vermehrte Erregungswellen ergeben und würde die optimale Situation für die Aufrechterhaltung von VHF präsentieren [98]. Der Mechanismus für die Entstehung von VHF ist die ektopische Fokus-Theorie [116]. Beobachtungen, die im Rahmen von Katheteruntersuchungen zur Substratmodifikation bei VHF gemacht wurden, konnten nachweisen, dass paroxysmales VHF durch eine repetitive Entladung eines atrialen Fokus induziert werden kann (Abbildung 2). Für einen Teil dieser Patienten mit VHF erfolgte diese Initiierung durch einen in den Pulmonalvenen lokalisierten Fokus [65].



**Abbildung 2.** VHF-Triggierung bei 45 Patienten durch ektope Foci. Ein einzelner ektope Focus wurde bei 29 Patienten, zwei ektope Foci wurden bei neun Patienten, drei ektope Foci wurden bei sechs Patienten und 4 ektope Foci wurden bei einem Patienten identifiziert. Dargestellt ist der Lageplan der insgesamt 69 Foci mit Clustern in den Pulmonalvenen, besonders den in den beiden oberen Pulmonalvenen [65]. Die Zahlen zeigen die Verteilung der Foci in den Pulmonalvenen an.

Welchen Stellenwert die Initiierung durch einen atrialen Trigger im Zeitverlauf der Erkrankung einnimmt ist ungeklärt. Besonders in den beiden oberen Pulmonalvenen konnten Cluster der Foci dargestellt werden. Makroskopisch und histologische Untersuchungen des Übergangs vom Vorhofmyokard zur Pulmonalvene haben ergeben, dass sich Fasern vom Vorhofmyokard noch zentimeterweit nach peripher in den Pulmonalvenen nachweisen lassen [101]. Elektrische fokale Entladung dieser Myokardfasern wird teilweise unter bestimmten Bedingungen zum Vorhofmyokard mit der Folge der Induktion von VHF übergeleitet [65].

## **1.2 Vorhofflimmer-Klassifikation nach zeitlichem Verlauf**

Eine Differenzierung des VHF kann beruhen auf pathophysiologischen Überlegungen, auf Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer kardiovaskulären Grunderkrankung oder auf dem zeitlichen Verlauf der Arrhythmie. Die Unterteilung paroxysmal, persistierend und permanent ist für den klinischen Alltag von therapeutischer Relevanz [56, 89]. Diese Unterteilung basiert auf dem zeitlichen Verlauf, der Möglichkeit der Kardioversion und der ärztlichen Therapieentscheidung. Vor allem ermöglicht diese Klassifikation eine Vereinfachung der ärztlichen Kommunikation [25].

Da diese Einteilung nicht auf dem natürlichen Verlauf der Erkrankung basiert, sondern durch ärztliche Therapieentscheidung beeinflusst wird, schließen sich die Gruppierungen paroxysmal, persistierend und permanent nicht gegenseitig aus [25].

Nach den Richtlinien der ACC/AHA und ESC werden diese Gruppierungen wie folgt charakterisiert: VHF nach zwei oder mehr Episoden wird als rezidivierend bezeichnet. Paroxysmal bedeutet, dass rezidivierendes VHF auftritt und dieses spontan in den Sinusrhythmus (SR) konvertiert. Wenn VHF andauert, üblicherweise länger als 48 Stunden, und nicht spontan terminiert, so persistiert es. Persistierendes VHF kann pharmakologisch oder elektrisch kardiovertiert werden. Persistierendes VHF kann Ausdruck eines neu aufgetretenen VHF oder eine Anhäufung von rezidivierenden Episoden von paroxysmalem VHF sein. Der Übergang in ein permanentes VHF wird definiert als elektrisch und medikamentös nicht kardiovertierbares persistierendes VHF oder VHF mit fehlender Indikation zur Kardioversion [55]. Auch bei erstmalig diagnostiziertem VHF kann bereits ein permanentes VHF vorliegen.

## **1.3 Epidemiologie**

VHF ist die häufigste therapiebedürftige Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 0,9% [50]. In der Gruppe der über 65-jährigen tritt VHF je nach Untersuchung in 4,7 bis 5,9% der Bevölkerung auf [50, 135, 153]. Die VHF-Inzidenz verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade eines Erwachsenen.

Die Neuerkrankungsrate reicht von 2-3 neuen Fällen pro 1000 der Bevölkerung pro Jahr im Alter von 55-64 Jahre bis zu 35 neuen Fällen pro 1000 der Bevölkerung pro Jahr im Alter von 85-94 Jahre [46]. In Deutschland schätzt man die Prävalenz von VHF in der Bevölkerung auf rund eine Million Menschen [17]. In den USA wird die Anzahl der VHF-Patienten in den nächsten 50 Jahren wahrscheinlich um das 2,5-fache ansteigen, welches den ansteigenden Anteil älterer Patienten in der Gesellschaft reflektiert [60]. So schätzt man in Deutschland, dass in 40 Jahren rund zweieinhalb Millionen Menschen an VHF leiden werden [17]. Aufgrund eines ständig wachsenden Anteils der älteren Bevölkerung wird VHF auch als eine „neue Epidemie“ kardiovaskulärer Erkrankungen der westlichen Welt bezeichnet [16]. Diese demographischen Veränderungen werden zu einem Anstieg der Belastung des Gesundheitssystems und der damit verbundenen Kosten führen [26].

VHF ist mit dem Risiko eines Schlaganfalls und einem Anstieg der Mortalität primär durch die Entwicklung einer Herzinsuffizienz assoziiert [16, 37]. In der Framingham-Studie verdoppelte permanentes VHF im Vergleich zur Kontrollgruppe die Mortalität, eine sogar 3-fach höhere Mortalität wurde bei Männern mit koronarer Herzerkrankung beobachtet [81]. Auch nach Korrektur bekannter Risikofaktoren für einen Schlaganfall, war VHF ein unabhängiger Risikofaktor für Tod mit einem relativen Risiko von ungefähr 1,5 für Männer und 1,9 für Frauen [7].

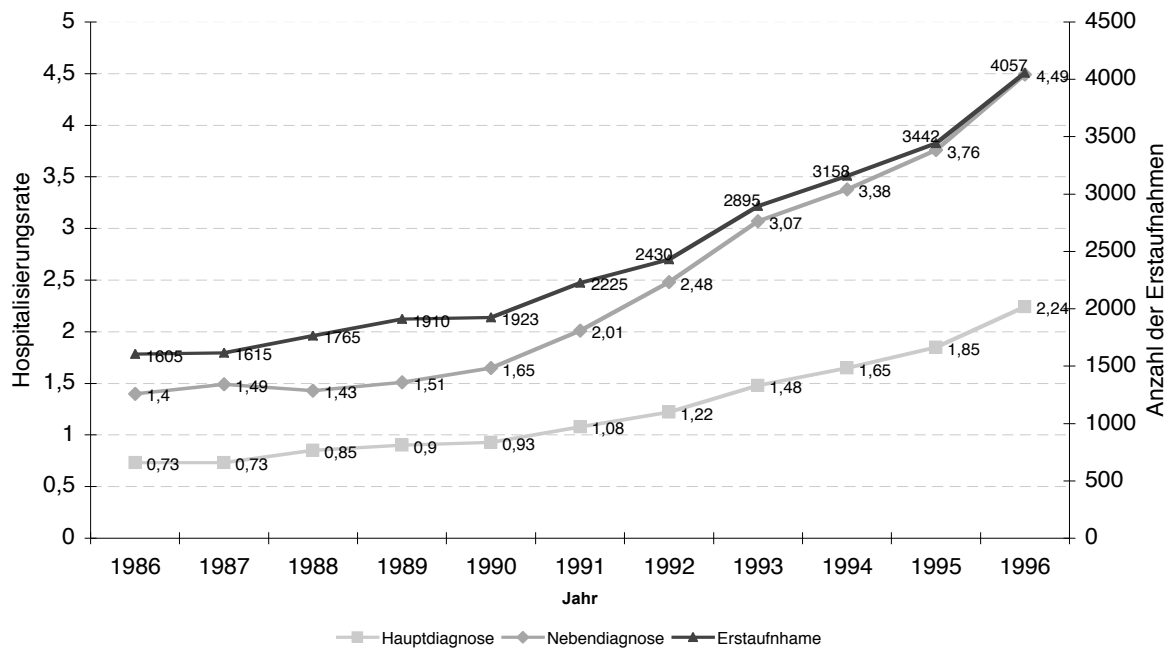
Die Krankenhausmortalität in Schottland 1996 bei der Erstdiagnose VHF war mit 1,5% - 3,5% niedrig. Ein deutlicher Anstieg bestand im Ein-Jahres-Verlauf mit einer Mortalität von 13% - 16%. Patienten mit der Nebendiagnose VHF hatten eine Krankenhausmortalität von 8% - 11% und eine Ein-Jahres-Mortalität von 24% - 33% [131].

In einem deutschen Lehrkrankenhaus verstarben während des stationären Aufenthaltes 19% der Patienten mit VHF als Haupt- oder Nebendiagnose, im Vergleich zu 8% von Patienten ohne VHF [142].

Die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte in Schottland für VHF stieg von 1986 - 1996 um das dreifache an (Abbildung 3). Diese Zunahme resultierte in einem 80% Anstieg in der Gesamtzahl der Krankenhaustage im Jahr [131].



## Hospitalisierungsrate und Krankenhauserstaufnahmen



**Abbildung 3.** Daten aus einer schottischen Studie. Anzahl der VHF-Patienten, Männer und Frauen zusammen, die zum ersten mal in das Krankenhaus eingewiesen wurden. Bei Männern und Frauen zusammen stieg die Anzahl der Patienten mit Ersteinweisung in ein schottisches Krankenhaus mit VHF von 1605 Patienten im Jahr 1986 auf insgesamt 4057 Patienten im Jahr 1996. Jährliche Hospitalisierungsrate bei Patienten mit Vorhofflimmern der gleichen Studie aus Schottland von 1986 – 1996. Pro 1000 Einwohner, gruppiert nach der diagnostischen Position bei Entlassung. Unabhängig von der Haupt- oder Nebendiagnose, stieg die Hospitalisierung der Gesamtbevölkerungsrate, die mit der Diagnose VHF assoziiert war, um das dreifache [131].

In den USA stieg die Krankenhauseinweisung bei VHF-Patienten um das 2- bis 3-fache von 1985 – 1999. Die Anzahl der Krankenhauseinweisungen für Patienten mit der Hauptdiagnose VHF stieg von 154.086 auf 376.487 und von 787.750 auf 2.283.673 Einweisungen mit der Nebendiagnose VHF [150].

Im Durchschnitt hatten Frauen und ältere Patienten den längsten stationären Aufenthalt [131]. Der Anteil der gesamten Krankenhausaufenthalte für VHF, der nur ein bis zwei Tage ausmachte, stieg bei Männern zwischen 1986 und 1996 von 13,2% auf 30,1% und bei Frauen von 7,6% auf 18,7% an [131].

Bei Anstieg des Durchschnittsalters und der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung ist die Behandlung der Patienten mit VHF auch unter sozioökonomischen Aspekten zu werten.

VHF-Patienten gehen häufiger zum Arzt und sind häufiger im Krankenhaus als Patienten mit jeder anderen Herzrhythmusstörung zusammengenommen. Nach Krankenhausaufnahme sind für diese Patienten höhere Aufwendungen notwendig als für Patienten im gleichen Alter ohne VHF. Die Krankenkosten steigen bei Männern um das 8- bis 22-fache und bei Frauen um das 10- bis 12-fache [157].

Die gesamten Ein-Jahres-Kosten 1991 in den USA für Patienten mit VHF waren in allen Altersgruppen signifikant höher als für Patienten ohne VHF. Die Akut-Krankenhäuser hatten an diesen Kosten einen Anteil von 50-60% (Tabelle 1).

**Tabelle 1. Kumulative Krankenversicherungsausgaben innerhalb eines Jahres nach Krankenhausaufnahme für jede Altersgruppe und Ausgabentyp, 1991 Kohorte [157].**

Kosten in US Dollar					
Alter in Jahren	Gesamtausgaben		Akut Krankenhäuser		Korrigierte <sup>1</sup> Summe der zusätzlichen VHF-Kosten in Prozent <sup>2</sup>
	Mit VHF	Ohne VHF	Mit VHF	Ohne VHF	
<b>Männer</b>					
65 - 74	21231	18024	13844	11251	22,6
75 - 84	18718	16634	11507	9816	18,8
85 - 89	15726	15096	9461	8892	8,6
<b>Frauen</b>					
65 - 74	19976	16625	12583	9647	11,2
75 - 84	17577	15885	10428	9134	8,9
85 - 89	15374	14074	8952	8037	9,8

<sup>1</sup> Korrigiert für die primären Diagnosen akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, stabile Angina pectoris und dekompensierte Herzinsuffizienz sowie für die sekundären Diagnosen arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzklappenerkrankung, Schlaganfall und chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Verstorbene Patienten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

<sup>2</sup> Die letzte Spalte der Tabelle 1 präsentiert die Steigerung in Prozent der VHF assoziierten Gesamtkosten. Diese basiert auf Ergebnisse einer multivariaten Regressionsanalyse.

Signifikante Anstiege der gesamten Krankenversicherungsausgaben in allen Altersgruppen waren mit VHF assoziiert [157]. Die Zahlungen an Akut-Krankenhäuser und die gesamten medizinischen Zahlungen waren hoch für Patienten mit VHF und waren deutlich höher als bei denen ohne VHF.

Die Kosten waren in der jüngsten Altersgruppe der 65- bis 75-jährigen am höchsten und verminderten sich mit steigender Altersgruppe. Ein großer Teil dieser Zahlungen ging vorrangig an aortokoronare bypasschirurgische Operationen, die in der jüngsten Gruppe am häufigsten durchgeführt wurden [157].

## **1.4 Herzinsuffizienz**

Das Auftreten von VHF kann einer kardialen Dekompensation vorausgehen. Es ist zu beobachten, dass VHF häufig mit einer Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz assoziiert ist. Mit Verlust der systolischen Kontraktion des LA, wird die Herzauswurfleistung weiter vermindert. Zusätzlich kann zum einen eine schnelle Ventrikelfrequenz die Herzinsuffizienz aggravieren und gelegentlich eine potentiell reversible Kardiomyopathie verursachen [122], und zum anderen kann die Unregelmäßigkeit des Herzzyklus die Auswurfleistung des Herzens unabhängig von der Herzfrequenz vermindern und die Füllungsdrücke inadäquat erhöhen [27, 108]. Zusammen bilden VHF und Herzinsuffizienz einen *circulus vitiosus*: Herzinsuffizienz fördert das Entstehen von VHF und VHF aggraviert die Herzinsuffizienz [129]. Besonders bei der Behandlung von VHF muss bei der Herzinsuffizienz auf Nebenwirkungen wie *torsades des pointes* Tachykardien geachtet werden [39].

Die Assoziation von VHF und Progression der LV-Dysfunktion zeigte sich in Patientenkollektiven mit NYHA Stadium III und IV amerikanischer Studien, die eine VHF-Prävalenz von 16 – 52% aufwiesen. Die Inzidenz von VHF stieg mit abnehmender LV-Funktion, wobei die höchste VHF-Inzidenz in der Gruppe mit der schwersten, linksventrikulären (LV)-Dysfunktion bestand [37, 97].

Bei diesen 390 Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA Stadium III und IV stellte VHF einen unabhängigen Prädiktor für Sterblichkeit und plötzlichen Herztod dar [97]. Auch in einer prospektiven Studie an 110 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie war das Vorhandensein von VHF mit einem signifikant erhöhten Risiko eines plötzlichen und eines kardialen Todes assoziiert [73].

Im zeitlichen Vergleich zweier Behandlungsgruppen, Gruppe I von 1985 bis 1989 und Gruppe II von 1990 bis 1993 zeigte sich respektiv bei 359 und 391 Patienten, dass die Prognose der Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und VHF sich verbesserte. Ein Grund scheint die Vermeidung von Vaughan-Williams Klasse I Antiarrhythmika zu sein [130].

## **1.5 Schlaganfall**

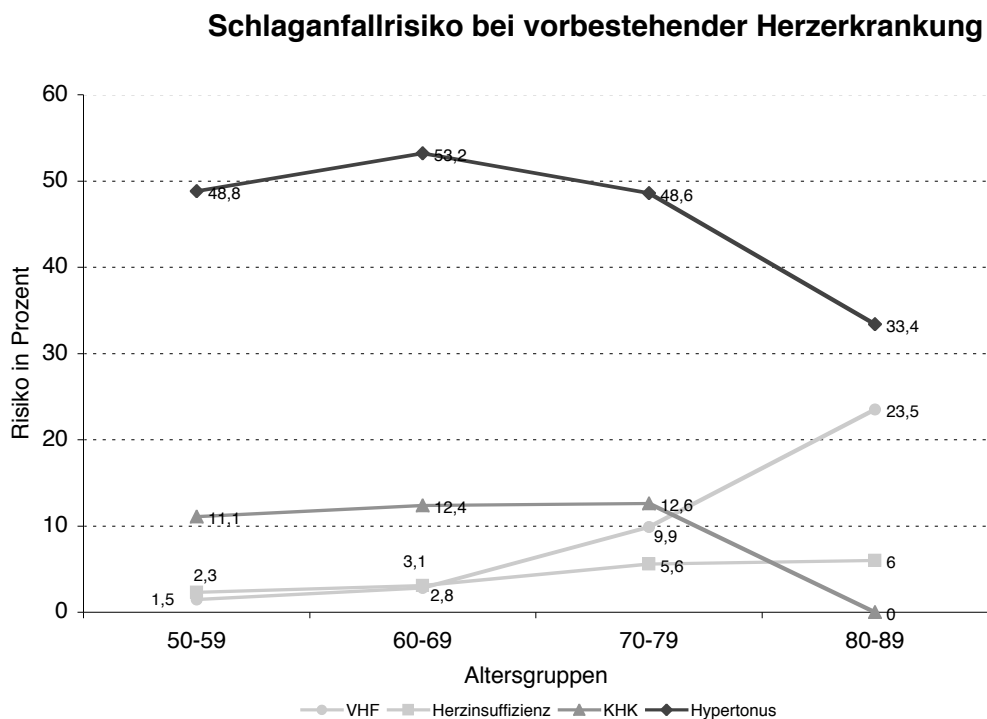
Der Stellenwert von VHF als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von Schlaganfällen wurde zuerst in der großen epidemiologischen Framingham-Studie gezeigt [8, 156]. Hier konnte beobachtet werden, dass besonders für ältere Patienten > 80 Jahre VHF der einzige kardiovaskuläre Zustand war, der einen unabhängigen Effekt auf die Schlaganfallinzidenz aufwies [155].

In weiteren Analysen wurden 5,6% bis 24% aller ischämischen Schlaganfälle auf eine kardiale Embolie bei VHF zurückgeführt [69, 82, 156]. Eine Akkumulation von Schlaganfällen kann kurz nach Auftreten von VHF beobachtet werden. Im Rahmen der Framingham-Studie wurde nahezu ein Viertel der Patienten mit Schlaganfall erst während eines Krankenhausaufenthaltes erstmalig auf VHF aufmerksam gemacht [156]. Die Schlaganfallprävalenz bei Patienten mit VHF ist um das 4,8-fache gegenüber Patienten ohne VHF erhöht [155], wobei die jährliche Schlaganfallprävalenz in Abhängigkeit von zusätzlichen Risikofaktoren zwischen 4,5% und 12% liegt [5, 38]. Das Schlaganfallrisiko durch VHF steigt um das zwei- bis dreifache in jeder Lebensdekade an (Abbildung 4), von 1,5% bei den 50-59 Jährigen bis auf 23,5% bei den 80-89 Jährigen [155].

Ein ischämischer Schlaganfall und ein akuter systemischer arterieller Verschluss bei VHF werden gewöhnlich einem Embolus aus dem LA, am häufigsten aus dem linken Vorhofohr (LAA) zugeschrieben [66]. Bei 549 Patienten, die mit VHF vor einer geplanten elektrischen Kardioversion mit der transösophagealen Echokardiographie (TEE) untersucht wurden, fanden sich bei 76 Patienten (13,8%) Thromben im rechten oder linken Herzen. Von diesen 76 Patienten hatten 67 (88,2%) einen Thrombus im LAA [83].

Im Vergleich zum TEE besitzt die transthorakale Echokardiographie keine ausreichende Sensitivität und Spezifität für die Identifikation oder den Ausschluss atrialer Thromben. Besonders nachteilig wirkt sich die häufig fehlende transthorakale Darstellbarkeit des LAA aus [128].

Aufgrund der hochauflösenden Darstellung des LA erlaubt das TEE hingegen eine Identifikation atrialer Thromben mit hoher Sensitivität und Spezifität [49].



**Abbildung 4.** Risiko eines Schlaganfalls in Prozent in Abhängigkeit vom Alter, das dem arteriellen Hypertonus, der koronaren Herzerkrankung, der Herzinsuffizienz und dem VHF zugeschrieben wurde. Das zugeschriebene Risiko für Schlaganfall bei VHF stieg signifikant mit dem Alter. Im Gegensatz dazu war das zugeschriebene Risiko eines Schlaganfalls durch eine andere kardiovaskuläre Erkrankung nicht durch das Alter beeinflusst [155].

Unabhängige Faktoren für Spontanechokontraste, Thrombusformation und embolische Ereignisse sind Größe des LA, Flussgeschwindigkeit im LAA [48] sowie Fibrinogenspiegel und Hämatokrit [11]. Ein arterieller Hypertonus und ein fortgeschrittenes Alter bei VHF sind mit reduzierten Flussgeschwindigkeiten im LAA assoziiert [4]. Die Flussgeschwindigkeiten im LAA sind wegen des Verlustes der organisierten mechanischen Kontraktion während des VHF herabgesetzt [61].

Die neurologischen Ereignisse Schlaganfall oder TIA sind bei Patienten mit VHF mit signifikant ausgeprägterem neurologischem Defizit verbunden als bei Patienten mit SR und führen zu einer höheren Letalität und Morbidität dieser Patienten [24]. Eine Ursache für eine erhöhte Letalität und Morbidität dieser Patienten mag sein, dass kardioembolische Schlaganfälle gewöhnlich größere Behinderungen als nicht-kardioembolische verursachen [69, 71].

## 1.6 Rhythmus- und Herzfrequenzkontrolle

In der Therapie des VHF gibt es zwei verschiedene Strategien, die als Frequenz- und Rhythmuskontrolle bezeichnet werden. Das Therapieprinzip der Rhythmuskontrolle bedeutet Kardioversion in den SR und Aufrechterhaltung desselbigen bei Patienten mit VHF. Das Therapieprinzip der Frequenzkontrolle bedeutet eine alleinige Begrenzung der Ventrikelfrequenz in Ruhe und unter Belastung bei weiterhin bestehendem VHF (Abbildung 5).

**Tabelle 2. Rhythmus- und Herzfrequenzkontrolle. Vergleich der Ergebnisse der vier großen, randomisierten Studien [22, 75, 138, 144].**

	PIAF		STAF		RACE		AFFIRM		SUMME	
	HF	RH	HF	RH	HF	RH	HF	RH	HF	RH
Anzahl	125	127	100	100	256	266	2027	2033	2508	2526
Tote	2	2	8	4	18	18	310	356	338	380
									(13,5%)	(15%)
Schlaganfall ischämisch	0	2	1	5	6	14	78	82	85	103
									(3,4%)	(4,1%)
Intrazerebrale Blutung	0	1	0	0	4	2	19	17	23	20
									(0,9%)	(0,8%)
Größere nicht ZNS Blutung	0	0	8	11	8	7	107	96	123	114
									(4,9%)	(4,5%)
Systemischer Embolus	0	0	1	0	1	2	10	11	12	12
									(0,5%)	(0,5%)
Durchschnitt Follow-up / Jahr	1,0		1,7		2,3		3,5		-	

HF = Herzfrequenzkontrolle; RH = Rhythmuskontrolle

## Therapie des Vorhofflimmerns



**Abbildung 5.** In der Therapie des VHF gibt es zwei verschiedene Strategien, die als Frequenz- und Rhythmuskontrolle bezeichnet werden. Das Therapieprinzip der Rhythmuskontrolle bedeutet Aufrechterhaltung des SR. Das Therapieprinzip der Frequenzkontrolle bedeutet eine alleinige Begrenzung der Ventrikelfrequenz bei weiterhin bestehendem VHF.

Die Reduzierung arrhythmischer Episoden bei der paroxysmal auftretenden Form des VHF ist ein Teilaspekt der Rhythmuskontrolle. Die Frequenzkontrolle unter Beibehaltung des VHF erfolgt über die Beeinflussung der AV-Knoten-Überleitung. Herzfrequenzkontrolle bei VHF bedeutet, dass eine Ziel-Herzfrequenz von < 90 /min. in Ruhe und < 150 /min. unter Belastung angestrebt wird [108].

Vier große, randomisierte Studien verglichen die beiden Therapiestrategien der Rhythmus- und Herzfrequenzkontrolle im Hinblick auf Mortalität, Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, größere, nicht intrazerebrale Blutungen und systemische Embolie (Tabelle 2). Eine fünfte Studie, die HOT CAFE Polish Study zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Therapiestrategien bei Patienten mit persistierendem VHF [103].

In der multizentrisch in Deutschland durchgeführten PIAF-Studie wurden prospektiv 252 Patienten auf eine Herzfrequenzkontrolle mit Diltiazem oder die Rhythmuskontrolle mit elektrischer Kardioversion nach Aufsättigung mit Amiodaron randomisiert. Es wurde eine Rezidivprophylaxe fortgesetzt und über ein Jahr nachuntersucht. In Bezug auf Symptomfreiheit bestand keine Überlegenheit einer der beiden Therapiestrategien. Die Belastbarkeit stieg in der Rhythmusgruppe gegenüber der Gruppe der Herzfrequenzkontrolle an [75].

In der ebenfalls in Deutschland durchgeführten multizentrischen STAF-Studie wurden prospektiv 200 Patienten auf eine Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle randomisiert. Der primäre, kombinierte Endpunkt, Tod, zerebrovaskuläres Ereignis, systemische Embolie und kardiopulmonale Reanimation, ließ keinen Unterschied zwischen den Therapiestrategien erkennen. Diese Daten zeigten, dass es keinen Vorteil brachte, eine Rhythmuskontrolle in der Gruppe von Patienten durchzuführen, die ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen [21, 22].

Die in den USA initiierte AFFIRM-Studie randomisierte 4.060 Patienten auf eine Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle. Der primäre Endpunkt war die Gesamtsterblichkeit. In Bezug auf den primären Endpunkt zeigte sich keine Überlegenheit einer der beiden Therapiestrategien. Zusätzlich gab es ein geringeres Risiko von Medikamenten induzierten Nebenwirkungen bei der Herzfrequenzkontroll-Gruppe [137]. Nach einem Jahr der Nachbeobachtung erwies sich Amiodaron als effektiver, den SR ohne Kardioversion zu erhalten, als Sotalol oder Klasse I Antiarrhythmika [137].

In der vierten, in den Niederlanden durchgeführten multizentrischen Studie wurden 522 Patienten auf eine Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle randomisiert.



Es zeigte sich, dass die Frequenzkontrolle der Rhythmuskontrolle in Bezug auf die Verhinderung von Tod und Erkrankungen kardiovaskulärer Genese nicht unterlegen war. Zusätzlich war die Herzfrequenzkontrolle die angemessenere Behandlung für Patienten mit rezidivierenden, persistierenden VHF nach elektrischer Kardioversion [144].

Auf der Basis der bisher erschienenen Daten kann die Herzfrequenzkontrolle als gleichberechtigtes Therapieprinzip der ersten Wahl bei VHF gelten [13], da die Rhythmuskontrolle keinen Überlebensvorteil gegenüber der Frequenzkontrolle bietet so dass auch das Therapieprinzip der Rhythmuskontrolle verlassen werden kann, wenn sie nicht erfolgreich verläuft [20].

Die Erhaltung des SR in den großen, randomisierten Studien zeigte keine Reduktion des Schlaganfallrisikos, im Gegenteil: die Aufrechterhaltung schien dieses Risiko noch zu erhöhen (Tabelle 2). In der PIAF-Studie wurden kein Schlaganfall in der Gruppe der Frequenzkontrolle hingegen 2 Schlaganfälle in der Gruppe der Rhythmuskontrolle beobachtet. In der STAF-Studie wurden 1 Schlaganfall in der Gruppe der Frequenzkontrolle und 5 Schlaganfälle in der Gruppe der Rhythmuskontrolle beobachtet. In der RACE-Studie wurden 6 Schlaganfälle in der Gruppe der Frequenzkontrolle und 14 Schlaganfälle in der Gruppe der Rhythmuskontrolle gesehen.

Die AFFIRM-Studie zeigte 78 Schlaganfälle in der Gruppe der Frequenzkontrolle und 82 Schlaganfälle in der Gruppe der Rhythmuskontrolle. Insgesamt deuteten alle vier Studien auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in der Gruppe der Rhythmuskontrolle (n = 103) gegenüber der Frequenzkontrolle (n = 85) hin. Die Mehrzahl dieser Patienten mit Schlaganfall erhielt keine orale Antikoagulation (OAK) oder eine OAK im subtherapeutischen INR-Bereich zur Zeit des Schlaganfalls [47].

Somit wird die OAK im Behandlungsschema des VHF gleich welcher Therapiestrategie zur wichtigsten Therapieempfehlung [146], insbesondere da die Anzahl der intrazerebralen Blutungen in beiden Gruppen nahezu identisch waren. In der Gruppe der Rhythmuskontrolle traten 20 und in der Gruppe der Frequenzkontrolle 23 intrazerebrale Blutungen auf.

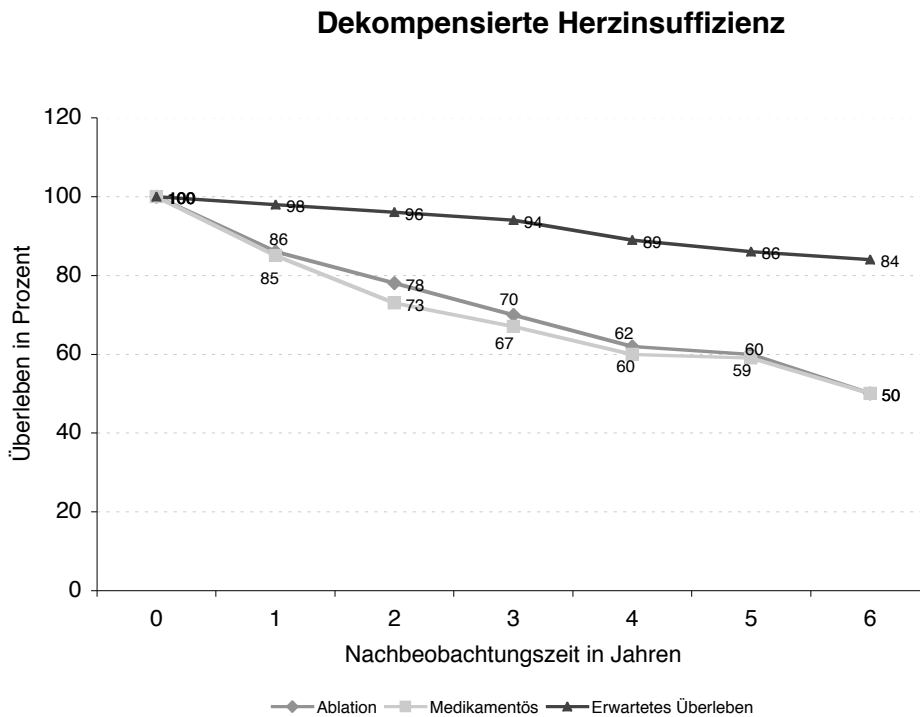
Auf der Grundlage dieser randomisierten Studien konnte bei Anwendung der Rhythmuskontrolle bei VHF ein um 40% signifikant gesteigertes Risiko eines ischämischen Schlaganfalls beobachtet werden. Die Daten dieser Studien unterstützen damit eine Ausweitung der Antikoagulation über einen längeren Zeitraum nach Rhythmisierung, obwohl ein dauerhafter SR erreicht wurde [148].

## **1.7 Herzinsuffizienztherapie**

Die retrospektive Analyse der SOLVD-Studie zeigte die Assoziation zwischen VHF und einem Anstieg der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz [37, 97]. Die Interaktion zwischen VHF und Herzinsuffizienz bedeutet, dass weder das VHF noch die Herzinsuffizienz richtig behandelt werden können, ohne beides gleichzeitig zu behandeln. Die therapeutischen Optionen bei Patienten mit VHF umfassen Rhythmus- oder Frequenzkontrolle. In Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Kardiomyopathie, vom Alter des Patienten, von der Schwere der Symptome, von der Dauer des VHF, vom Risiko der Kardioversion und von proarrhythmischen Effekten der Antiarrhythmika zur Erhaltung des SR sind beide Therapieoptionen gleich gültig. In der Behandlung von VHF bei Herzinsuffizienz ist es von Bedeutung, die Genese der zu Grunde liegenden Erkrankungen zu therapieren. Eine adäquate Frequenzkontrolle setzt in der akuten Phase der Herzinsuffizienz eine hämodynamische Stabilität voraus. Meilensteine in der Behandlung der Herzinsuffizienz sind Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Diese Medikamente wurden mit einer Verringerung der VHF-Rate in Zusammenhang gebracht. Die Mechanismen sind wahrscheinlich eine Verminderung der interstitiellen Fibrose und eine Verbesserung der Wandspannung, die zu einer Reduktion der Vorhofdilatation und auf das „remodelling“ des Vorhofs einwirken [121, 149].

Zur Erhaltung des SR in der Strategie der Rhythmuskontrolle bei Patienten mit VHF haben sich Klasse III Antiarrhythmika wie Amiodaron und Dofetilide als wirksam erwiesen [137, 141]. Frequenzkontrolle, Antikoagulation und die Behandlung der Herzinsuffizienz müssen gleichzeitig in Betracht gezogen werden, bevor eine Kardioversion vorgenommen wird.

Die nicht-medikamentöse Rhythmuskontrolle umfasst die elektrische Kardioversion, die Katheterablation, den Atrioverter und die Präventionsstimulation bei VHF (Abbildung 5). Allein die aggressiv, rezidivierend durchgeführte, elektrische Kardioversion verhindert Komplikationen einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit VHF nicht [143]. Die medikamentöse Therapie der Frequenzkontrolle umfasst die Gabe von Digitalis,  $\beta$ -Blockern und Ca-Antagonisten (Abbildung 5). Die nicht-pharmakologische Frequenzkontrolle wird bei Versagen der medikamentösen Therapie durch die AV-Knoten-Ablation oder -Modifikation und permanente Herzschrittmacher-Implantation erreicht [55].



**Abbildung 6.** Kumulative Überlebenszeit nach AV-Knoten-Ablation. In dieser Studie wurden Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, die eine AV-Knoten-Ablation und Herzschrittmacher-Implantation bekamen, mit Kontroll-Patienten, die medikamentös behandelt wurden, untersucht. Diese wurden, zu der erwarteten Überlebenszeit, die auf der Mortalität einer alters- und geschlechtspezifischen Kontrollgruppe basierte, verglichen [104].

Bei Fehlen einer zugrunde liegenden Herzerkrankung ist die Überlebenszeit der Patienten mit VHF nach AV-Knoten-Ablation ähnlich der erwarteten Überlebenszeit der Gesamtbevölkerung. Diese Überlebenszeit unterscheidet sich nicht gegenüber der Überlebenszeit der Patienten mit medikamentöser Herzfrequenzkontrolle [104].

In einer Langzeitnachuntersuchung zeigte sich, dass Patienten, die eine AV-Knoten-Ablation und eine Herzschrittmacher-Implantations-Therapie bei symptomatischem, intractablen VHF bekamen, eine deutlich schlechtere Gesamtüberlebenszeit hatten als die erwartete Überlebenszeit der alters- und geschlechtsbezogenen Standardpopulation.

Hingegen war die Überlebenszeit im Vergleich zu der medikamentös behandelten Kontrollgruppe ähnlich. Wenn die Patienten mit einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz (Abbildung 6) ausgeschlossen wurden, war die Überlebenszeit gleich der erwarteten Überlebenszeit der alters- und geschlechtsbezogene Standardpopulation [104].

Wenn Symptome einer medikamentös intractablen Tachyarrhythmie im Vordergrund der Beschwerden stehen und alle medikamentösen Versuche einer Erhaltung des SR fehlschlagen, kann die AV-Knoten-Ablation auch bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion indiziert sein [113].

## **1.8 Thromboembolieprophylaxe und antithrombotische Therapie**

### **1.8.1 Risikostratifizierung**

Eine systematische Zuordnung von Patienten mit VHF in Risikogruppen mit unterschiedlich hohem Thromboembolierisiko ist Voraussetzung für eine adäquate Thromboembolieprophylaxe (Tabelle 3). Patienten mit einer Vorgeschichte einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) oder eines Schlaganfalls gehören zu der Hoch-Risiko-Gruppe, da sie ein jährliches Risiko eines erneuten Schlaganfalls von 10%-12% haben. In der Moderaten-Risiko-Gruppe besteht ein jährliches Schlaganfall-Risiko von 4%, und in der Niedrigen-Risiko-Gruppe besteht ein jährliches Schlaganfall-Risiko von  $\leq 2\%$  [91]. Die bisher veröffentlichten Risiko-Einschätzungen identifizieren erfolgreich Patienten mit einem niedrigen Risiko eines ischämischen Schlaganfalls, jedoch weniger erfolgreich die Patienten mit hohem Risiko [106].

**Tabelle 3. Risikostratifizierung. Patienten mit Vorhofflimmern und die Zuordnung in Risikogruppen sowie die Empfehlung für eine Thromboembolieprophylaxe und eine antithrombotische Therapie [55, 88, 91, 106].**

Hoch-Risiko-Gruppe	Moderate-Risiko-Gruppe	Niedrige-Risiko-Gruppe
Jährliches Schlaganfallrisiko		
8 – 12%	4%	< 2%
Alle Patienten mit einer Vorgeschichte einer TIA oder eines Schlaganfalls	Alter < 65 Jahre Mit klinischen Risikofaktoren	Alter < 65 Jahre Keine Risikofaktoren („lone atrial fibrillation“)
Alter > 75 Jahre	Alter ≥ 65 Jahre, die nicht in die Hoch-Risiko-Gruppe gehören	
Arterieller Hypertonus, LV-Dysfunktion, Herzinsuffizienz, künstliche Herzklappen, rheumatisches Mitralklappenvitium, atrialer Thrombus im TEE		

Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall sind additiv und schließen einen Zustand nach TIA oder Schlaganfall (relatives Risiko 2,5), Diabetes mellitus (relatives Risiko 1,7), arteriellen Hypertonus (relatives Risiko 1,6) und Alter ≥ 65 Jahre (relatives Risiko 1,4) ein [55, 128].

Für die Zuordnung in die Hoch-Risiko-Gruppe macht es keinen Unterschied, ob die Patienten ein paroxysmales oder ein permanentes VHF aufweisen. In einer Kohortenstudie hatten ältere Patienten mit paroxysmalem VHF vergleichbare Schlaganfall-Raten bei gleichen Risikofaktoren wie Patienten mit permanentem VHF [71]. In einer Kohortenstudie wurden die Patienten den einzelnen Risikogruppen zugeordnet. Die Schlaganfallrate insgesamt betrug 2,8% pro Jahr. 31% der Patienten wurden in eine Niedrige-Risiko-Gruppe klassifiziert, wobei deren Schlaganfallrate 1,7% pro Jahr betrug [50].

### 1.8.2 Adäquate Einstellung der international normalized ratio

Die volle Wirkung einer Antikoagulation mit Warfarin oder Phenprocoumon wird erst ab einer international normalized ratio (INR) von ≥ 2,0 erreicht [77].

In einer Beobachtungsstudie mit 13.559 Patienten konnte eine Reduktion nicht nur der Häufigkeit der ischämischen Schlaganfälle sondern auch eine Reduktion der Schwere des Schlaganfalls sowie eine Reduktion des 30-Tage Todesrisikos nach Schlaganfall bei Patienten mit einem INR  $\geq 2,0$  nachgewiesen werden [79]. Die ischämische Schlaganfallrate ist bei einem INR  $< 2$  am höchsten, besonders bei Werten  $< 1,5$  [79, 140]. Das Schlaganfallrisiko verdoppelt sich, wenn der INR von 2,0 auf 1,7 fällt und verdreifacht sich, wenn der INR auf 1,4 fällt [77].

Das Risiko einer intrazerebralen Blutung bei Patienten mit VHF im ambulanten und hausärztlichen Bereich steigt exponentiell ab INR-Werten  $> 3,9$  an [76, 79].

**Tabelle 4. Risiko-angepasstes Vorgehen für die antithrombotische Therapie [118].**

Patientenmerkmale	Antithrombotische Therapie	Grad der Empfehlung <sup>1</sup>
Alter $< 60$ Jahre, keine Herzerkrankung („lone atrial fibrillation“)	ASS (325 mg/Tag) oder keine Therapie	I
Alter $< 60$ Jahre, Herzerkrankung, keine Risikofaktoren	ASS (325 mg/Tag)	I
Alter $\geq 60$ Jahre, keine Risikofaktoren	ASS (325 mg/Tag)	I
Alter $\geq 60$ Jahre mit Diabetes mellitus oder koronare Herzerkrankung	OAK INR (2,0 – 3,0) optional zusätzlich ASS (81 – 162 mg/Tag)	I IIb
Alter $\geq 75$ Jahre, besonders Frauen	OAK (INR 2,0)	I
Herzinsuffizienz mit LV-Auswurfraction $\leq 0,35$ , Hyperthyreose, Hypertonus	OAK (INR 2,0)	I
Rheumatische Herzerkrankung (Mitralklappenstenose), Kunstklappenersatz, Frühere Thromboembolien, Persistierender Thrombus im TEE	OAK INR (2,5 – 3,5) oder höher kann angemessen sein	I

<sup>1</sup> Klasse I: Hinreichende Befunde und/oder allgemeine Übereinstimmung belegen, dass die Prozedur oder Behandlung nützlich und effektiv ist. Klasse IIb: Nützlichkeit/Effektivität sind weniger gut durch Befunde oder Meinungen abgesichert.

Das Patientenalter, das Vorhandensein von Diabetes mellitus, das Auftreten einer Herzinsuffizienz und das inhärente Risiko einer Thromboembolie sollten bei der Wahl der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem VHF in Betracht gezogen werden [134]. Bei älteren Patienten mit VHF und Vorhandensein von Risikofaktoren für größere z. B. gastrointestinale Blutungen, kann die optimale Wahl der antithrombotischen Therapie zur Vermeidung eines Schlaganfalls individuell variieren [94].

Das Vorgehen bei Patienten mit niedrigem und hohem Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses wird einheitlich beurteilt (Tabelle 4). Bei Patienten mit niedrigem Risiko sollte die therapeutische Konsequenz keine Therapie oder die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) sein. Aus pharmakologischer Sicht scheint die Gabe von 100 mg ASS ausreichend zu sein. Bei Patienten mit hohem Risiko besteht die eindeutige Empfehlung, eine ausreichende OAK mit einem INR > 2,0 zu geben. Strittig ist die Therapieentscheidung bei Patienten mit mittlerem Risiko für thromboembolische Ereignisse. Hier wird die Therapie mit einer OAK oder ASS empfohlen [55, 77, 79, 118].

### **1.8.3 Antithrombotische Therapeutika**

#### **1.8.3.1 Vitamin K-Antagonisten**

Das in den USA häufig verwendete Warfarin und das in Deutschland am häufigsten verwendete Phenprocoumon hemmen als Vitamin K-Antagonisten die  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X bei deren Synthese in den Hepatozyten. Dies führt zu einem Verlust der Calciumbindungsfähigkeit dieser Faktoren und damit zur Ausbildung von funktionell inaktiven Faktoren.

In Abhängigkeit von der Halbwertszeit der aktiven Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, zwischen 6 Stunden beim Faktor VII und 70 Stunden beim Faktor II, sinkt die Gerinnungsfähigkeit des Plasmas im Sinne eines antikoagulatorischen Effekts ab. Eine ausreichende und stabile Antikoagulation wird auf diese Weise erst nach 3 - 4 Tagen erreicht. Die Therapiekontrolle erfolgt mit der Thromboplastinzeit (TPZ)-Bestimmung.

Das Problem, die Messwerte für die TPZ nach Quick von einem Laboratorium auf das andere zu übertragen, fand seine Lösung 1985 in der Empfehlung der ISSH und des ICTH. Die Vergleichbarkeit wurde durch die Umrechnung auf INR ermöglicht [18]. Die INR-Bestimmung sollte am Anfang zunächst wöchentlich erfolgen, später im stabilen Zustand monatlich [54]. Bei Unter- oder Übertherapie sind die zeitlichen Abstände der INR-Bestimmung entsprechend kürzer zu wählen.

### **1.8.3.2 Thrombozytenaggregationshemmer**

ASS inhibiert die Biosynthese von Prostaglandinen einschließlich des Thromboxan A<sub>2</sub> durch Inaktivierung der Prostaglandinsynthase. ASS wirkt durch irreversible Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenaseaktivität der Prostaglandinsynthase, indem es die terminale Amino-Gruppe der Cyclooxygenase acetyliert. Dadurch wird der erste Schritt der Prostaglandinsynthese blockiert, und es kommt zu einer verminderten Thromboxan A<sub>2</sub>-induzierten Plättchenaggregation [114, 145].

Ticlopidin und Clopidogrel haben den gleichen Effekt wie ASS hinsichtlich der Thrombozytenfunktionshemmung. Clopidogrel ist stärker wirksam als Ticlopidin und hat den besonderen Vorteil der offenbar nicht erhöhten Inzidenz von Neutropenien. Ticlopidin und Clopidogrel hemmen selektiv die Adenosindiphosphat-abhängigen Aktivierungsmechanismen der Thrombozyten. Beide Substanzen bewirken eine irreversible Veränderung des thrombozytären P<sub>2</sub>T-Rezeptors. Dadurch folgen eine Reduktion der Adenosindiphosphat-abhängigen Aktivierung des Glykoproteins IIb/IIIa und damit eine Verminderung der Fibrinogenbindung. Das Ergebnis ist eine Hemmung des finalen, gemeinsamen Aktivierungsmechanismus der Thrombozyten, der für die Thrombozytenaggregation und die nachfolgende Thrombusbildung essentiell ist [151].

### **1.8.3.3 Heparin und Niedermolekulares Heparin**

Heparin ist ein physiologischer Hemmstoff der Blutgerinnung. Für therapeutische Zwecke wird er aus Schweinemukosa gewonnen. Das Heparinmolekül ist ein Mucopolysaccharid. Seine gerinnungshemmende Wirkung entfaltet es überwiegend durch die Komplexbildung mit Antithrombin. Dieser Komplex inaktiviert die Faktoren IIa (Thrombin) sowie IXa, Xa, XIa und XIIa und blockiert dadurch indirekt die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin.



Zusätzlich entfaltet Heparin seine gerinnungshemmende Wirkung durch Freisetzung des „tissue factor pathway inhibitor“ aus dem Gefäßendothel, der das exogene und endogene Gerinnungssystem hemmt [62]. Die Wechselwirkung von niedermolekularem Heparin (NMH) mit Antithrombin wird durch eine Pentasaccharid-Sequenz vermittelt.

Die Bindung von NMH an Antithrombin verursacht eine Änderung der Konfiguration am reaktiven Zentrum des Antithrombins und beschleunigt somit die Wechselwirkung mit Faktor Xa. Im Folgenden katalysiert das NMH die Inaktivierung von Faktor Xa durch Antithrombin [152].

NMH hat sich als wichtige antithrombotische Komponente etabliert. Die subkutane Applikation, die zwei- bis vierfach längere Halbwertszeit als die des unfraktionierten Heparins und ihre Dosis abhängige Clearance machen diese Medikamentengruppe für eine zeitlich begrenzte und mit Kumarinen überlappende Antikoagulation interessant.

#### **1.8.3.4 Direkte orale Thrombinantagonisten**

Der erste klinisch getestete Wirkstoff ist Ximelagatran. Dieser direkte, orale Thrombinantagonist wird als Antikoagulans untersucht. Sein pharmakologisches Profil ist vorhersehbar und über die Zeit stabil. Seine Wirkung setzt schnell ein und sein Metabolismus ist unabhängig vom hepatischen Cytochrom P 450 Enzymsystem. Nahrungsabhängige- oder pharmakokinetische Medikamenteninteraktionen sind nicht bekannt [109]. Ximelagatran wurde als „prodrug“ durch Hinzufügen von einer ethyl- und einer hydroxy-Gruppe entwickelt.

### **1.8.4 Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse**

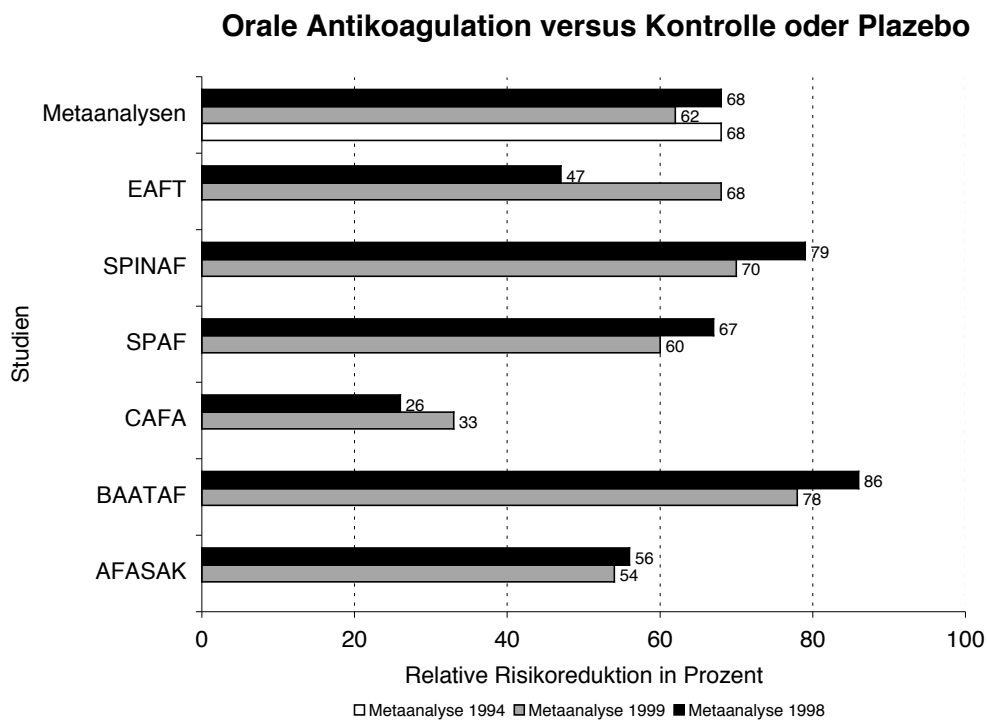
#### **1.8.4.1 Orale Antikoagulation oder Acetylsalicylsäure im Vergleich mit Placebo oder Kontrollen**

In den Studien, in denen OAK mit Placebo oder einer Kontrollgruppe verglichen wurden, war eine Verminderung der primären thromboembolischen Ereignisrate bei den mit OAK behandelten Patienten zu beobachten (Abbildung 7).

In der CAFA-Studie war eine relative Risikoreduktion durch OAK von 26% zu beobachten [28]. Diese Studie erreichte jedoch keine Signifikanz, da sie vorzeitig abgebrochen wurde.

In der SPINAF-Studie war eine Risikoreduktion von 79% zu beobachten [44], in der AFASAK-Studie betrug die Risikoreduktion 56% [110]. In der SPAF-Studie zeigte sich eine Risikoreduktion um 67% [133], in der BAATAF-Studie wurde eine 86% Risikoreduktion aufgezeigt [139], und in der EAFT-Studie konnte eine Risikoreduktion von 47% nachgewiesen werden [38].

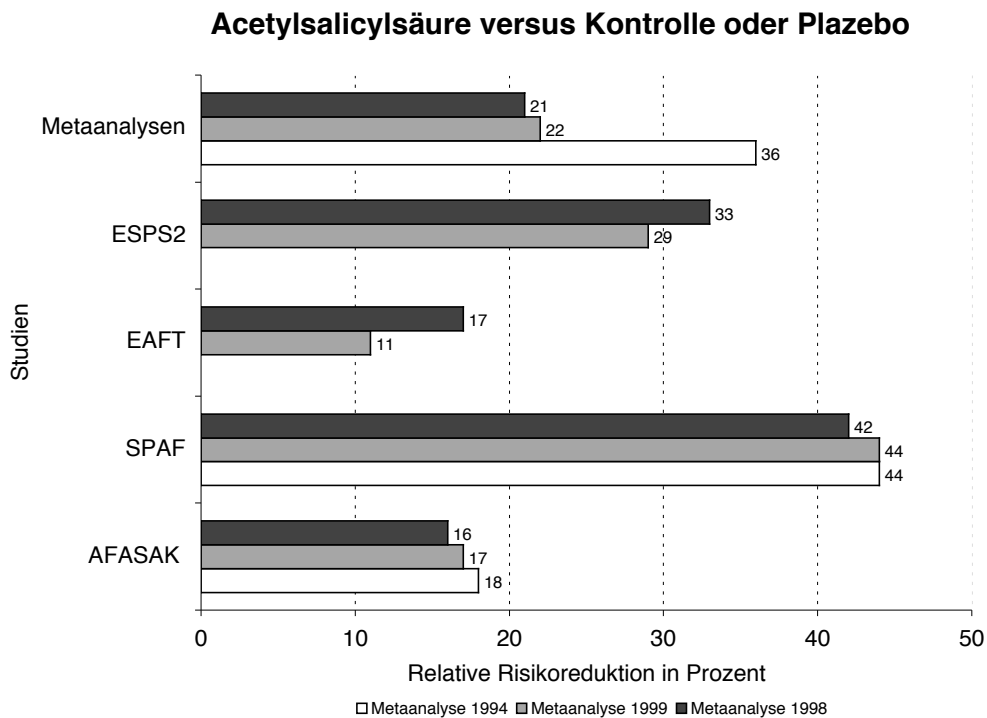
Die Ergebnisse dieser sechs Studien erreichten oder überschritten die statistische Signifikanz und zeigten eine Gesamtrisikoreduktion von 68% [88].



**Abbildung 7.** Risikoreduktion ischämischer Schlaganfälle. Darstellung der sechs Studien, die einen Vorteil der oralen Antikoagulation gegenüber der Kontroll- oder Placebogruppe im Hinblick auf eine relative Risikoreduktion von ischämischen Schlaganfällen aufzeigten. Die Daten wurden aus drei Metaanalysen gewonnen. Die Metaanalyse 1994 [5] stellte nur das Ergebnis aller Studien zusammengefasst dar und zeigte eine Risikoreduktion von 68%. Die Metaanalyse 1998 [88] wich geringfügig von der Berechnung der Metaanalyse 1999 [70] ab und kam auf eine Risikoreduktion von 68% gegenüber 62%. Die Abkürzungen der Studien sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Im Vergleich zur oralen Antikoagulation konnte ASS lediglich in einer Studie eine statistisch signifikante Verminderung des relativen Schlaganfall-Risikos zeigen (Abbildung 8).

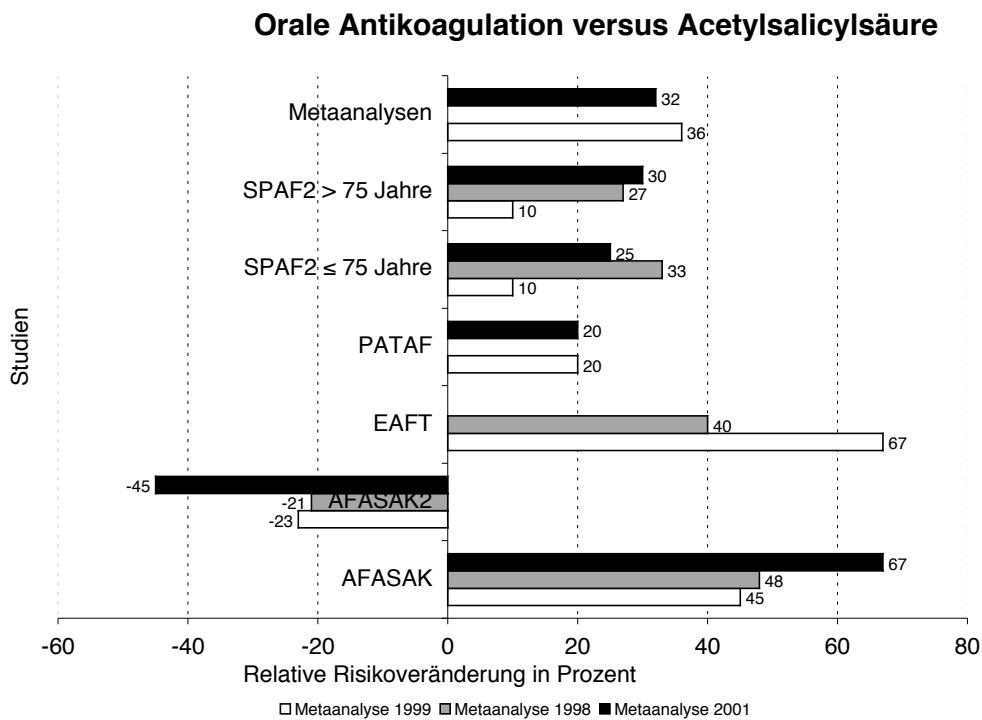
Die SPAF-Studie konnte eine 42% relative Risikoreduktion nachweisen [133], die AFASAK-Studie zeigte eine 16% Risikoreduktion [110], die EAFT-Studie wies eine 17% Risikoreduktion nach [38] und die ESPS2-Studie eine 33% Risikoreduktion [35]. Das zusammengefasste Ergebnis dieser vier Studien ergab einen gering signifikanten Vorteil der ASS Therapie gegenüber der Placebo- und der Kontrollgruppe mit einer relativen Risikoreduktion von 21% [88].



**Abbildung 8.** Vorteil von ASS im Vergleich zu Kontrollgruppen. Die Daten der vier Studien wurden aus drei Metaanalysen gewonnen. Die Metaanalyse 1994 konnte lediglich zwei Studien einschließen und kam auf eine relative Risikoreduktion von 36% [5]. Die Metaanalyse 1998 konnte bereits vier Studien einschließen und beschrieb eine Risikoreduktion von 21% [88]. Die Metaanalyse 1999 schloss sechs Studien ein und kam auf eine Risikoreduktion von 22% [70]. Zwei Studien der Metaanalyse 1999 sind hier nicht graphisch dargestellt. Zum einen die LASAF-Studie, die in dem Therapiearm mit 125 mg/Tag ASS eine relative Risikoerhöhung von 17% und in dem Therapiearm mit wechselnder Gabe von 125 mg ASS ein um den anderen Tag eine relative Risikoreduktion von 67% aufwies [112]. Zum anderen die UK-TIA-Studie, die in dem Therapiearm 300 mg/Tag eine relative Risikoreduktion von 17% und in dem Therapiearm von 1200 mg/Tag eine relative Risikoreduktion von 14% Nachweis [6]. Die Abkürzungen der Studien sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

### 1.8.4.2 Orale Antikoagulation im Vergleich mit Acetylsalicylsäure

Im Vergleich der beiden wirksamen Therapien zur Verminderung eines ischämischen Schlaganfalls zeigen die randomisierten Studien eine signifikant höhere Verminderung des relativen Risikos durch eine OAK als durch ASS (Abbildung 9). In der EAFT-Studie war eine relative Risikoreduktion von 40% nachgewiesen [38], in der AFASAK2-Studie wurde eine relative Risikoerhöhung von 21% beschrieben [63]. Letztere Studie wurde während der Einschlussphase bereits beendet. In der PATAF-Studie betrug die relative Risikoreduktion 20% [72], in der AFASAK-Studie 48% [110] und in der SPAF2-Studie zeigte sich je nach Therapiearm eine relative Risikoreduktion von 27% bis 33% [134]. Die relative Risikoreduktion aller Studien zusammen betrug 36% [70].



**Abbildung 9.** Darstellung der fünf Studien, die eine relative Risikoreduktion durch Warfarin verglichen mit ASS aufzeigten. Die Metaanalyse 2001 zeigte eine relative Risikoreduktion von 32% bei Patienten mit nicht-tödlichen Ereignissen [136]. Die Metaanalyse 1999 errechnete eine relative Risikoreduktion von 36% [70] und die Metaanalyse von 1998 errechnete keine zusammenfassende relative Risikoreduktion [88]. Die Abkürzungen der Studien sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Eine Metaanalyse von 2001 erhob Fragen in Bezug auf die Vorteile eine OAK verglichen mit ASS. Diese Studie kam zu dem Schluss, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der tödlichen Ereignisse gab, sondern nur grenzwertig signifikante Unterschiede im nichttödlichen Schlaganfallrisiko mit einer OAK [136].

In Zusammenschau aller vorhandenen Daten gibt es eine solide Beweislage für eine hohe Effizienz einer OAK hinsichtlich der Prävention eines Schlaganfalls, weniger solide sind die Daten für ASS [120].

#### **1.8.4.3 Orale Antikoagulantien im Vergleich zu alternativen Antithrombotika**

Weitere antithrombotische Medikamente, die in Studien untersucht wurden waren zum einen das Indubofen in der SIFA-Studie [99]. Dieses zeigte gegenüber der oralen Antikoagulation ein erhöhtes relatives Risiko von 15%. In der ESPS2-Studie wurde Dipyridamol mit einem Placebo verglichen und zeigte eine Risikoreduktion von 22% [35]. Im Vergleich von ASS und Dipyridamol gegen ein Placebo war eine relative Risikoreduktion von 43% nachzuweisen.

In der CLAAF-Studie wurden vor elektrischer Kardioversion ASS und Clopidogrel gegen die OAK getestet. Es zeigte sich eine ähnliche Effizienz in der Vermeidung von Thrombusbildung oder Bildung von Spontanechokonstrastierungen [92].

Es gibt genug Hinweise, dass eine Kombinationstherapie aus verschiedenen, thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen die antithrombotische Effizienz im Vergleich zu einer Monotherapie steigern kann. Dementsprechend wurde die ACTIVE-Studie initiiert, um die Rolle der antithrombotischen Kombinationstherapie für die Vermeidung von vaskulären Ereignissen einschließlich eines Schlaganfalls bei Patienten der Hoch-Risiko-Gruppe zu untersuchen [74].

#### **1.8.4.4 Orale Antikoagulation im Vergleich mit direktem oralen Thrombinantagonisten**

In SPORTIF II, einer Dosisfindungsstudie, zeigte sich 12 Wochen nach Ablauf der Studie, dass feste Dosierungen von Ximelagatran, bis zu 60 mg zweimal täglich gegeben, gut vertragen wurden. Eine Dosisanpassung oder eine Antikoagulationsüberwachung brauchte im Gegensatz zu Warfarin nicht durchgeführt werden [109].

Die SPORTIF III-Studie randomisierte 3.410 Patienten und untersuchte während 4.941 Patientenjahren, ob Ximelagatran nicht weniger wirksam sei als Warfarin. Für Patienten mit VHF in der Hoch-Risiko-Gruppe war eine feste Dosierung von oralem Ximelagatran nicht weniger effektiv als gut kontrolliertes Warfarin in der Vermeidung von Schlaganfall und systemischer Embolie [43]. Ein unerwartetes Problem bei der Gabe von Ximelagatran stellte die Transaminasenerhöhung dar. In den ersten 6 Monaten wird eine Kontrolle der Transaminasen gefordert. Diese Kontrollen scheinen der zunächst durch die Einsparung der Antikoagulationsüberwachung gewonnenen Vereinfachung entgegenzuwirken [147].

#### **1.8.4.5 Acetylsalicylsäure im Vergleich mit niedermolekularem Heparin**

NMH in der Dosierung 7.500 anti-Xa U/d verglichen mit einer Kontrollgruppe zeigte eine relative Risikoreduktion eines thromboembolischen Ereignisses von 62% [68].

In einem Vergleich zwischen ASS und Dalteparin in einer Dosierung von 100 U/kg KG zweimal täglich bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und VHF, konnte kein Hinweis dafür gefunden werden, dass NMH einer ASS Therapie überlegen ist [9].

Enoxaparin in der Dosierung 100 U/kg KG zweimal täglich wurde nach elektrischer Kardioversion bei Patienten mit VHF gegeben. Die Patienten, die sieben Tage nach elektrischer Kardioversion im TEE normale Flussgeschwindigkeiten  $\geq 40$  cm/sek. im LAA aufwiesen, wurden nicht weiter antikoaguliert. Bei dieser Gruppe kam es zu keinen zerebrovaskulären thromboembolischen Ereignissen [31].

#### **1.8.4.6 Unfraktioniertes Heparin im Vergleich mit niedermolekularem Heparin**

Die NADROPAF-Studie ist eine prospektive, randomisierte Multicenter Studie, in der Patienten mit VHF entweder mit unfraktioniertem Heparin oder Nadroparin therapiert werden. Daten eines 15-monatigen Zeitraums mit 179 Patienten ergaben während einer Behandlungsdauer von  $5,7 \pm 2,8$  Tagen, dass eine Antikoagulation sicher und effektiv mit Nadroparin durchgeführt werden kann [57]. Die randomisierte, prospektive ACE-Studie vergleicht die Sicherheit und Effizienz von Enoxaparin mit unfraktioniertem Heparin oder OAK vor und nach Kardioversion [127]. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse steht bei dieser Studie noch aus.

### **1.8.5 Komplikation antithrombotischer Therapie**

Die intrazerebrale Blutung ist die am meisten gefürchtete Komplikation der Antikoagulationstherapie. Sie führt häufig zum Tode oder zu einer schweren Behinderung und ist die einzige Komplikation der antithrombotischen Therapie, die in ihrer Bedeutung vergleichbar den thromboembolischen Ereignissen ist, die sie verhindern soll.

In einer schwedischen Studie eines Universitätskrankenhauses wurden 4434 Patienten untersucht, die mit einer OAK behandelt wurden. In dieser Studie waren nicht alleine VHF-Patienten mit einer OAK behandelt worden. Diese Studie konnte ein 10-fach erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen angeben, die Patienten unter der OAK gegenüber der Allgemeinbevölkerung haben [123].

In der CAFA-Studie betrug die jährliche Komplikationsrate tödlicher- oder großer Blutungen 2,5% in der Warfarin-Gruppe und 0,5% in der Placebo-Gruppe. Kleinere Blutungskomplikationen traten bei 16% der Patienten in der Warfarin Gruppe und bei 9% der Placebo-Gruppe auf [28]. Eine einzige intrazerebrale Blutung trat in der SPINAF-Studie bei einem 73-jährigen Patienten der Warfarin-Gruppe auf. Weitere große Blutungskomplikationen traten bei vier Patienten der Placebo-Gruppe auf mit einer Rate von 0,9% pro Jahr und bei sechs Patienten der Warfarin-Gruppe mit einer Rate von 1,3% pro Jahr [44].

Das Risiko einer signifikanten Blutung war in der SPAF-Studie 1,5%, 1,4% und 1,6% pro Jahr bei Patienten, die Warfarin, ASS oder Placebo bekamen [133]. In der BAATAF-Studie trat je eine tödliche Blutung in jeder Gruppe auf. Die Häufigkeit der Blutungskomplikationen, die zur Hospitalisierung oder Transfusion führten, war in beiden Gruppen gleich. Die Warfarin Gruppe hatte eine höhere Rate an kleineren Blutungskomplikationen als die Kontrollgruppe [139]. In der EAFT-Studie war die Inzidenz der großen Blutungen sowohl in der OAK-Gruppe 2,8% pro Jahr als auch in der ASS-Gruppe 0,9% pro Jahr niedrig. Intrakranielle Blutungen traten in den OAK-Gruppen nicht auf [38]. In der PATAF-Studie bestand kein signifikanter Unterschied der Blutungsinzidenz zwischen den Behandlungsgruppen [72].

Eine weitere Blutungskomplikation, die vor allem unter der Therapie mit NMH auftritt, ist das spinale und epidurale Hämatom.

Innerhalb von fünf Jahren sind der „Food and Drug Administration“ der USA 43 Patienten gemeldet worden, die ein spinales oder epidurales Hämatom oder eine Blutung unter der Therapie unter Enoxaparin hatten.

Trotz Notfalldekompressions-Operation mit einer Laminektomie, behielten 16 von 28 Patienten eine dauerhafte Paraplegie. Das Kardinalsymptom des epiduralen Hämatoms war der massive Rückenschmerz. Es bestand eine Assoziation zu einer vorangegangenen spinalen oder epiduralen Anästhesie. Von den 43 Patienten erhielten 16 eine zusätzliche Antikoagulationstherapie [158].

### **1.8.6 Qualität der Antikoagulation**

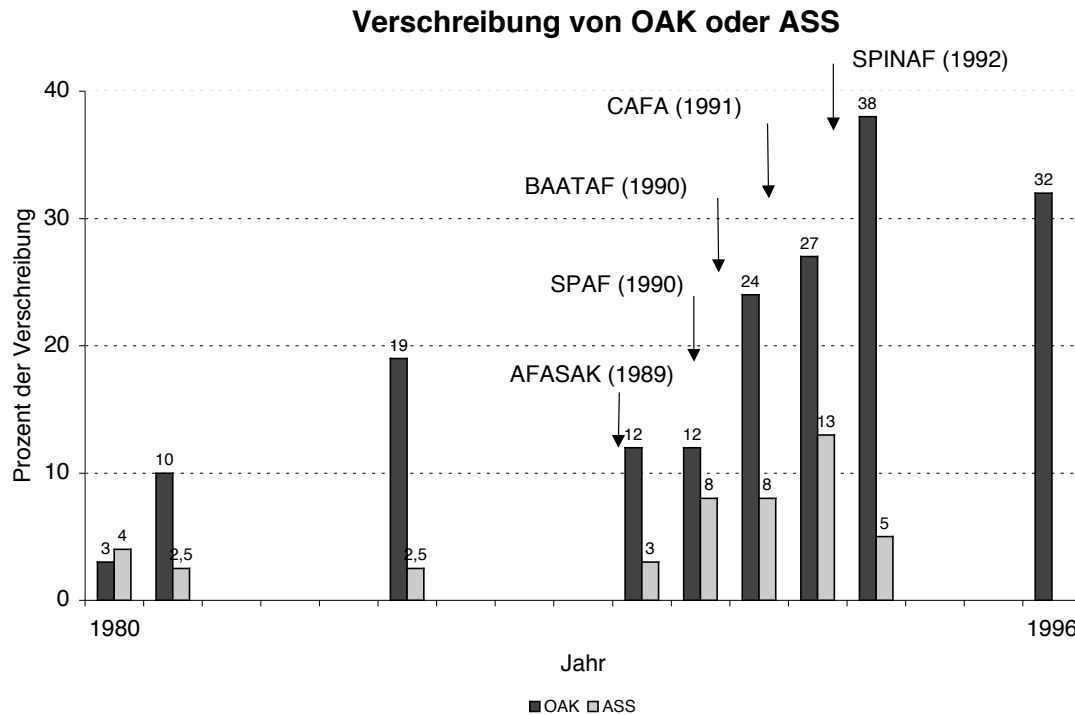
Es zeigt sich, dass die OAK in der klinischen Praxis nur unzureichend umgesetzt wird. Bei älteren Patienten mit nichtvalvulärem VHF wird die OAK seltener und weniger intensiv durchgeführt. Dieses Ergebnis entstammte aus einer Befragung von zufällig ausgewählten Allgemeinmedizinerinnen, Kardiologen und Neurologen in den USA [96].

Eine Untersuchung des Rezeptierungsverhaltens der Ärzte wurde dazu genutzt, den Anteil der Patienten mit VHF zu vergleichen, der mit OAK vor und nach Veröffentlichung der randomisierten Studien behandelt wurde. Dabei konnte ein deutlicher Anstieg der Rezeptierung einer OAK nach Veröffentlichung der randomisierten Studien im Zeitraum von 1989 bis 1993 aufgezeigt werden (Abbildung 10) [124]. Die Gesamtrate der OAK blieb jedoch weiterhin niedrig. Auch in der Folgeuntersuchung war die Gesamtrate der oralen Antikoagulation nicht angestiegen, so dass eine inadäquate Umsetzung dieser effektiven Therapie dokumentiert wurde [125].

Eine Umfrage unter schwedischen Ärzten ergab, dass 94% der Ärzte VHF-Patienten mit thromboembolischen Risikofaktoren antikoagulieren würden. Stattdessen wurden aber VHF-Patienten mit mindestens einem thromboembolischen Risikofaktor und ohne bekannte Kontraindikationen gegen eine OAK nach Auswertung der Krankengeschichten in nur 40% mit einer OAK therapiert [53].

In der deutschen PANIC-AF-Studie wurde eine drastisch unzureichende OAK sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention aufgezeigt [58].





**Abbildung 10.** Rezeptierung einer OAK und ASS bei VHF-Patienten. Die Pfeile deuten die Veröffentlichung der klinischen Studien an, die über einen Nutzen der OAK berichteten [124, 125]. Die endgültigen Ergebnisse der SPAF-Studie wurden 1991 veröffentlicht. Der Pfeil dieser Graphik zeigt auf das Veröffentlichungsjahr der vorläufigen Ergebnisse [132].

Insgesamt war eine effektive OAK im Ziel-INR nur in 34% der Patienten mit permanentem VHF nachzuweisen [58].

In anderen Untersuchungen waren bei verschiedenen Patientengruppen mit VHF lediglich 21,4% bis 23% der Patienten oral antikoaguliert [135, 153]. Am häufigsten war die Antikoagulation bei Männern im Alter von 65 - 74 Jahren und am seltensten bei Frauen  $\geq$  75 Jahren [135].

In einer Studie hatte die Hälfte der Patienten mit VHF und mindestens einem thromboembolischen Risikofaktor, die an einem Lehrkrankenhaus aufgenommen wurden, keine Kontraindikation gegen eine OAK. Bei diesen Patienten war eine antithrombotische Therapie unzureichend [1].

In einer anderen Untersuchung wurde eine Krankenaktenübersicht von Versicherten im Alter über 65 Jahre mit VHF durchgeführt. Hier zeigte sich, dass VHF-Patienten, die mindestens einen Risikofaktor und keine Kontraindikation gegen eine OAK hatten, deutlich unzureichend antithrombotisch therapiert wurden [15].

Die Patienten, denen eine OAK verschrieben wurde, lagen mit den INR-Werten nicht im therapeutischen Bereich. Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung war, dass ältere Schlaganfall-Patienten mit VHF ohne Hinweise für Kontraindikationen gegen eine OAK ebenso unzureichend antithrombotisch therapiert waren [14]. Eine weitere Übersicht von Krankengeschichten aus Kreis- und Lehrkrankenhäusern konnte eine unzureichende thromboembolische Prophylaxe bei VHF-Patienten dokumentieren [100]. Dabei waren die für thromboembolische Ereignisse bekannten Risikofaktoren bei VHF waren nicht mit den Entscheidungen verbunden, eine Therapie mit OAK oder Thrombozytenaggregationshemmern durchzuführen. Die Anzahl der Patienten, die nicht behandelt wurden, war in den Kreiskrankenhäusern signifikant höher als in den Lehrkrankenhäusern [100].

In einer weiteren Untersuchung bestand in Abhängigkeit vom Krankenhaus eine signifikante Unterversorgung von VHF-Patienten mit OAK. In 36% der Patienten mit VHF, bei denen eine OAK indiziert war, wurde diese nicht eingesetzt [153]. Die unzureichende antithrombotische Therapie traf auch auf VHF-Patienten und gleichzeitiges Vorhandensein eines Herzschrittmachers zu. Die Mehrheit dieser Patienten bekam in einer Untersuchung aus einer Herzschrittmacherambulanz keine adäquate Thromboembolieprophylaxe, obwohl keine Kontraindikationen gegen eine OAK vorlagen [23].

Ein Ungleichgewicht besteht in der Versorgung der älteren, auf dem Land lebenden und in der Stadt lebenden Patienten hinsichtlich der antithrombotischen Therapie. Die auf dem Land lebenden Patienten bekamen bei gleichem Risikoprofil weniger häufig eine antithrombotische Therapie [51]. In Langzeitpflegeeinrichtungen besteht kein konsequentes Vorgehen in der Umsetzung der Antikoagulationsrichtlinien. Die meisten der Patienten mit nichtvalvulärem VHF haben ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall. Lediglich 20% der für eine OAK in Frage kommenden Patienten erhielten diese auch [85]. In 40% bis 63% der Patienten bestand kein ausreichender Ziel-INR [64, 85, 95].

Die ATRIA-Studie untersuchte 13.559 Patienten. Das Ziel war, die Effektivität der OAK im klinischen Alltag zu klären. Patienten mit einer OAK hatten ein 53% vermindertes Risiko eines thromboembolischen Ereignisses und kein signifikant erhöhte Risiko einer größeren Blutung [59].

In der gleichen Studie wurde das Rezeptierungsverhalten von OAK nach einem Schlaganfall bei VHF-Patienten untersucht. Eine OAK erhielten 50% der Patienten, die vorher nicht antikoaguliert waren. VHF erhöhte hierbei die OAK-Rate, wohingegen der schwere Schlaganfall und das höhere Alter die OAK-Rate verminderten. Insgesamt wurden 61% der Patienten, die mit einem Schlaganfall aufgenommen wurden, mit einer OAK entlassen [78].

### **1.8.7 Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation**

Im Alter von  $\geq 75$  Jahren waren die häufigsten Kontraindikationen gegen eine OAK Stürze, ein nicht-kontrollierbarer, arterieller Hypertonus und mangelnde Compliance in Bezug auf die Antikoagulationstherapie.

Bei Patienten im Alter von 65 - 74 Jahren war die häufigste Kontraindikation ein nicht-kontrollierbarer arterieller Hypertonus. Insgesamt waren in 43% Kontraindikationen und in 23% irreversible Kontraindikationen vorhanden [135].

Eine allgemein akzeptierte Kontraindikationsliste ist nicht vorhanden und auch keine Studie, die eine allgemeingültige Liste von Kontraindikationen vorlegen könnte. Häufig wurden extensive Listen genutzt. „Häufige Stürze“ wird z. B. als Vorurteil diskutiert. In einer Studie wurden 400 Stürze von 264 Patienten untersucht, die sich nach einem Schlaganfall in einer Rehabilitation unter OAK befanden. Diese Studie kam zu dem Schluss, dass das Risiko kleine auf den Sturz zurückgehende Verletzungen vergleichbar zwischen den beiden Gruppen mit und ohne OAK waren. In der gleichen Studie wurde festgestellt, dass hämorrhagische Verletzungen bei Schlaganfallpatienten, die unter OAK stürzten, selten waren [126].

In einem Fragebogen, den kanadische Neurologen, Kardiologen und Internisten ausfüllten, waren rezidivierende Stürze, die Vorgeschichte einer Blutung im vergangenen Jahr und eine mangelnde Compliance als Kontraindikationen für eine OAK von den befragten Ärzten genannt worden.

Der Vorschlag der Autoren war, die Kontraindikationen, die klinischen Charakteristika der Patienten und die Patienten selbst in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen.

Entscheidungshilfetechnologien sollen diese Einbeziehung des Patienten in die Entscheidung erleichtern und Patient und Arzt in Bezug auf Risiken und Nutzen der Antikoagulation unterrichten [19].

### **1.8.8 Thromboembolische Risikofaktoren**

In der Gruppe der 75-jährigen war bei 93% der Frauen und bei 94% der Männer mindestens ein thromboembolischer Risikofaktor vorhanden. Im Gegensatz dazu waren in der Gruppe der 65 – 74-jährigen bei 77% der Frauen und bei 74% der Männer einer oder mehrere Risikofaktoren nachweisbar [135].

Je nach Risikostratifizierung hatten 41,4% bis 66% der VHF-Patienten hochgradige Risiken einer Thromboembolie und wiesen keine irreversiblen Kontraindikationen gegen eine OAK auf [135, 153].

### **1.8.9 Kritische Betrachtung der oralen Antikoagulation**

Die Ergebnisse der klinischen Studien werden trotz der positiven Aussagen in Bezug auf eine OAK nicht ausreichend umgesetzt [119]. „Schade Deinem Patienten nicht“ (primum non nocere) ist möglicherweise die Einstellung von Ärzten, die Komplikationen durch eine OAK vermeiden möchten [154].

Ältere Patienten erhalten häufig keine Antikoagulation, da von Seiten der Ärzte die Sorge eines inakzeptabel hohen Blutungsrisikos besteht. Diese Sorge ist oft unbegründet und übertrieben, wie eine retrospektive Studie nachwies [93].

Skepsis gegenüber der Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven der großen, randomisierten Studien und der klinischen Praxis führten ebenfalls nicht zur Umsetzung der Studienergebnisse und Empfehlungen. Die in den randomisierten Antikoagulationsstudien ausgeschlossenen Patienten machen einen großen Teil der Patienten aus, die im klinischen Alltag für eine OAK in Frage kommen (Tabelle 5).

Das Patientenkollektiv, das in der täglichen klinischen Praxis eine Antikoagulation für VHF bekommt, unterscheidet sich von dem in den randomisierten Studien.

Die Hälfte der Zeit liegen INR-Werte außerhalb des Zielbereichs, und die Reaktion darauf ist nicht immer zeitgerecht [115].

**Tabelle 5. Ausschlusskriterien in randomisierten Antikoagulationsstudien, exemplarisch [139].**

Vorübergehendes VHF aufgrund einer behandelbaren Erkrankung, z. B. Pneumonie oder Hyperthyreose oder wegen geplanter Kardioversion
Schwere kardiale Grunderkrankung wie z. B. echokardiographischer Nachweis eines LV-Thrombus, ein LV-Aneurysma, schwere kongestive Herzinsuffizienz oder künstliche Herzklappen
Neurologische Gründe wie Schlaganfall in den letzten sechs Monaten, zu behandelnde TIA oder jedwede neurologische Erkrankung, die eine intrakranielle Blutung fördern kann
Andere Gründe für eine OAK, wie z. B. Thrombophlebitis oder Kontraindikationen gegen eine OAK wie Ulkus- oder Lebererkrankungen
Zwingende antithrombotische Therapie

Es treten die gleichen Schlaganfallrate und die gleiche Rate für große Blutungen in diesen Patientenkollektiven auf. Dagegen ist die Rate für kleinere Blutungen aufgrund schlechterer Antikoagulationskontrollen in der täglichen klinischen Praxis höher, da die Patienten längere Zeit über dem Ziel-INR liegen [42].

Ein weiterer Punkt, der zu einer schlechten Umsetzung der Studienergebnisse im klinischen Alltag führt, ist die unterschiedliche Betrachtungsweise von Thromboembolierisiko und OAK-Komplikation zwischen Ärzten und Patienten. In einer Beobachtungsstudie wurden Ärzte und Patienten mit dem Problem konfrontiert, um wie viel die Risikoverminderung eines Schlaganfalls mit antithrombotischer Therapie bei VHF-Patienten notwendig und ein wie viel höheres Risiko einer außerordentlichen Blutung akzeptabel sei [34]. Patienten mit hohem Risiko für VHF legten mehr Gewicht auf die Vermeidung eines Schlaganfall und weniger Wert auf die Vermeidung einer Blutung als die Ärzte, die VHF-Patienten behandelten [34].

## 1.9 Ziele der Arbeit

1. Welche klinischen Charakteristika weist ein konsekutives Kollektiv von Patienten mit Vorhofflimmern aus sämtlichen Fachabteilungen eines Schwerpunktkrankenhauses auf?
2. Wie werden die Richtlinien hinsichtlich der antithrombotischen Therapie bei Aufnahme, während stationärer Therapie und bei Entlassung von Patienten mit Vorhofflimmern in einem Schwerpunktkrankenhauses umgesetzt?
3. Werden die Richtlinien zur antithrombotischen Therapie zum ambulanten oder stationären Nachbeobachtungszeitpunkt dieses Patientenkollektivs berücksichtigt?
4. Lässt sich eine Patientengruppe beschreiben, die keine ausreichende antithrombotische Therapie erhält und bei der eine Verbesserung der antithrombotischen Therapie möglich wäre?
5. Wenn bei Patienten mit Vorhofflimmern eine antithrombotische Therapie vorliegt, wie ist die Qualität dieser Therapie bei Aufnahme, während stationärer Therapie und bei Entlassung?
6. Kann zum ambulanten oder stationären Nachbeobachtungszeitpunkt die Qualität dieser Therapie verbessert werden, oder sind weniger Patienten antithrombotisch behandelt?
7. Treten vermehrt thromboembolische Komplikationen bei Patienten ohne Therapie oder mit verminderter antithrombotischer Therapie auf?
8. Wie häufig sind in diesem Patientenkollektiv durch antithrombotische Therapie induzierte Blutungskomplikationen?
9. Kann die Anzahl der Patienten, die von einer antithrombotischen Therapie profitieren, verbessert werden?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienpopulation**

Das Klinikum Lippe Detmold versorgt eine Land- und Stadtregion mit einem Einzugsgebiet von 250.000 Einwohnern. Es ist ein Schwerpunktkrankenhaus mit 809 Betten. Die Medizinischen Kliniken I (126 Betten) und II (134 Betten) inklusive der Dialysestation und der internistischen Intensivstation haben zusammen 260 Betten. Den medizinischen Kliniken ist die internistische Notaufnahme angeschlossen.

In einem Zeitraum von sechs Monaten vom 01.03.1999 bis zum 01.09.1999 wurden die 12-Kanal-Ruhe-EKG aller Abteilungen für diese Studie in der Medizinischen Klinik II des Klinikum Lippe Detmold zentral geschrieben. Im ersten Schritt wurden rhythmologisch auffällige EKG durch den EKG-Computer erfasst. Im zweiten Schritt erfolgte die Diagnosestellung durch zwei approbierte Ärzte der Medizinischen Klinik II, einer hiervon war Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie. Die Patienten mit VHF wurden registriert, in die Untersuchung eingeschlossen und charakterisiert.

### **2.2 Elektrokardiogramm-Analyse**

Aus den vorliegenden EKG konnte VHF aufgrund verschiedener Charakteristika diagnostiziert werden: Schnelle, unregelmäßige Oszillierungen oder Flimmerbewegungen, die in Größe, Form und Zeitintervallen sich unterschieden. Diese Veränderungen ersetzen die systematischen P-Wellen und ließen bei intaktem AV-Knoten unregelmäßige, häufig schnelle, ventrikuläre Antworten folgen. Regelmäßige, ventrikuläre Antworten traten bei Patienten mit komplettem AV-Block, einem akzelerierten junktionalen oder idioventrikulären Rhythmus oder bei einem Herzschrittmacher induziertem Rhythmus auf.

In den Fällen mit Herzschrittmacher induziertem Kammerrhythmus wurde das EKG nach Ausstellen des Herzschrittmachers nativ bewertet.

Patienten mit Vorhofflattern wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

## 2.3 Datenerfassungsbogen

Nach ausführlicher Aufklärung erfolgte eine mündliche Einwilligung des Patienten zur Erfassung der im Datenerfassungsbogen angeforderten Daten zum Zeitpunkt des Einschlusses sowie zum Nachbeobachtungszeitpunkt.

Der Datenerfassungsbogen wurde mit zusätzlicher Hilfe der Krankenakten für jeden Patienten ausgefüllt (Abbildung 11). Dieser enthielt persönliche Angaben zu: Name und Vorname, Geburtsdatum, Adresse und Telefonnummer des Patienten, Körpergewicht, Aufnahmediagnose, Aufnahme- und Entlassungsdatum, Station während des stationären Aufenthaltes sowie der zugehörigen Abteilung, Datum der EKG-Erfassung und fortlaufender Nummerierung des EKG.

Der Datenerfassungsbogen beinhaltete die Angaben zum Hausarzt: Name, Fachgebiet, Anschrift und Telefonnummer. Die Erfassung der VHF-Anamnese bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung stellte den zentralen Anteil dieses Bogens dar. Die Daten erfassten den Rhythmus bei Aufnahme, stationärer Behandlung und bei Entlassung, die Dauer des Vorhofflimmerns, die Einnahme von Kumarinen, unfraktioniertem Heparin, NMH, ASS, Clopidogrel und Ticlopidin jeweils mit entsprechender Dosierung bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung. Zusätzlich wurden Angaben zum Thyreoidea stimulierenden Hormon und Vorhandensein eines Herzschrittmachers aufgenommen. Informationen über das Vorliegen eines internistischen Konsils wurden registriert. Ebenso wurden Angaben zur OAK im Konsil bei Patienten in nicht-internistischen Kliniken sowie die Stellungnahme zur OAK im Entlassungsbrief erfasst.

In einem weiteren Teil wurden klinische Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis dokumentiert (Abbildung 12). Diese umfassten: arteriellen Hypertonus, vorausgegangenen Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, bereits abgelaufene periphere Embolie oder eine zentralnervöse Ischämie. Parameter wie Geschlecht und Alter ergaben sich aus den persönlichen Daten. Weitere Parameter wie Größe des LA, echokardiographisch gemessene LV-Funktion und das Vorhandensein einer Mitralklappenstenose wurden registriert.



Die Kontraindikationen gegen eine OAK wurden gesondert erfasst. Hierzu gehörten Operationen mit Blutungsrisiko in den letzten vier Wochen, gastrointestinale sowie urogenitale Blutungen in den letzten sechs Monaten, häufige Stürze und Synkopen in der Vorgeschichte, Hinweise für einen exzessiven Alkoholkonsum, Compliance in Bezug auf eine OAK, Demenz, nicht kontrollierbarer arterieller Hypertonus und tägliche Einnahme von NSAR.

Zu dem Nachbeobachtungszeitpunkt wurden das Datum des Nachbeobachtungszeitpunkts, der aktuelle Rhythmus, die Gabe von Kumarinen, unfraktioniertem Heparin, NMH, ASS, Clopidogrel, Ticlopidin, das Vorhandensein eines Herzschrittmachers, der Grund für eine eventuell nicht vorhandene Antikoagulation, die Aufnahme- und Entlassungsdiagnose entweder schriftlich oder telefonisch über den Hausarzt erfragt.

Hierzu gehörte auch die Dokumentation der intrazerebralen, traumatischen, gastrointestinalen, urogenitalen oder sonstigen Blutungskomplikationen sowie die Dokumentation von Ereignissen wie periphere Embolie, zentralnervöse Ischämie oder sonstige Thromboembolien. Separat wurden Residuen nach Schlaganfall erfasst.

## **2.4 Nachbeobachtungszeit**

Die Nachbeobachtungsdaten wurden von Januar bis März 2002 erhoben. Dabei konnten Daten eines Zeitraums vom 09.05.1999 bis 23.03.2002 ausgewertet werden. Die Nachbeobachtungsdaten wurden entweder über Krankenhausakten, schriftlich oder telefonisch bei den zuletzt behandelnden Ärzten oder den Patienten selbst erhoben.

## **2.5 Statistische Analysen**

Die erhobenen Daten wurden mit der Software Statistica ´99 Edition der Firma ©StatSoft, Inc., Krenel release 5.5 A, 1984-1999, Tulsa, USA ausgewertet. Diese Version ist für das Herzkatheterlabor Detmold lizenziert.

Wenn der p-Wert zwischen 0,05 und 0,01 lag, wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet. Wenn der p-Wert kleiner als 0,01 war, dann resultierte ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis.

Personen-Daten

Patientennummer	EKG-Nummer	Station	Abteilung
Name	Vorname		Geburtsdatum
Adresse	Telefon	Geschlecht	<input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> M
Aufnahmedatum	Entlassungsdatum	Krankenhaustage	
Aufnahmediagnose			
EKG Datum	Alter	Körpergewicht (kg)	

Hausarzt-Daten

Hausarzt	Anschrift
Fachgebiet	Telefon
	Fax

VHF-Anamnese

Aufnahme			
Rhythmus	Dauer des Vorhofflimmerns		
Kumarine <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	INR	Heparin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	PTT (s)
ASS <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Clopidogrel	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Ticlopidin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Dosis (mg)			
NMW-Heparin	Tagesdosis	Anti-Faktor Xa (iE)	
Stationäre Behandlung			
Rhythmus	Dauer des Vorhofflimmerns		
Kumarine <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	INR	Heparin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	PTT (s)
ASS <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Clopidogrel	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Ticlopidin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Dosis (mg)	Herzschrittmacher	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	TSH basal (0,3-3,5 microE/ml)
NMW-Heparin	Tagesdosis	Anti-Faktor Xa (iE)	
Kardioversion			
Internistisches Konsil <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Stellungnahme zur Antikoagulation		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Entlassung			
Rhythmus	ASS <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Dosis (mg)	
Clopidogrel <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Ticlopidin	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Kumarine <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	INR	Heparin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	PTT (s)
NMW-Heparin	Tagesdosis E	Ant-Faktor-Xa (iE)	
E-Brief/internist. Konsil <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Stellungnahme zur Antikoagulation		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Abbildung 11. Datenerfassungsbogen Seite 1.

Risiko - Thrombembolie

Arterieller Hypertonus	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Weibliches Geschlecht	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Alter (≥ 65 J.)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Z.n. peripherer Embolie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Z.n. Schlaganfall	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Z.n. TIA	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Z.n. PRIND	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Linker Vorhof (cm)		Mitralklappenstenose	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Linksventrikuläre Funktion (EF %)			

Kontraindikationen Antikoagulation

Bereits bestehende Antikoagulation	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Grund der Antikoagulation	
Operation mit Blutungsrisiko in den letzten 4 Wochen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Operation	
GI Blutung in den letzten 6 Monaten	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Gastrointestinale Blutung	
Z.n. häufigen Stürzen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Z.n. häufigen Synkopen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Urogenitale Blutungen in den letzten 6 Monaten	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Urogenitale Blutung	
Hinweis exzessiven Alkoholkonsums	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Nicht Compliance	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Demenz	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Unkontrollierter Arterieller Hypertonus	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Tägliche Einnahme von NSAR	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		

Follow up

Datum	Rhythmus	Follow up möglich	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Herzschrittmacher	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Ursache für kein FU	
Kumarine	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	INR	Heparin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein PTT (s)
ASS	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Clopidogrel	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Ticlopidin <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Dosis (mg)			
NMW-Heparin		Tagesdosis	Anti-Faktor Xa (iE)
Keine Antikoagulation			
Arztbrief/Aussage		Tod	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
A-Diagnose		E-Diagnose	
Blutungskomplikation			
Intrazerebral	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Traumatisch	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Urogenital	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Sonstige	
Thrombembolieereignis			
Synkope	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Z.n. peripherer Embolie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Z.n. Schlaganfall <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Sonstiges		Z.n. TIA	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Z.n. PRIND <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Residuen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		

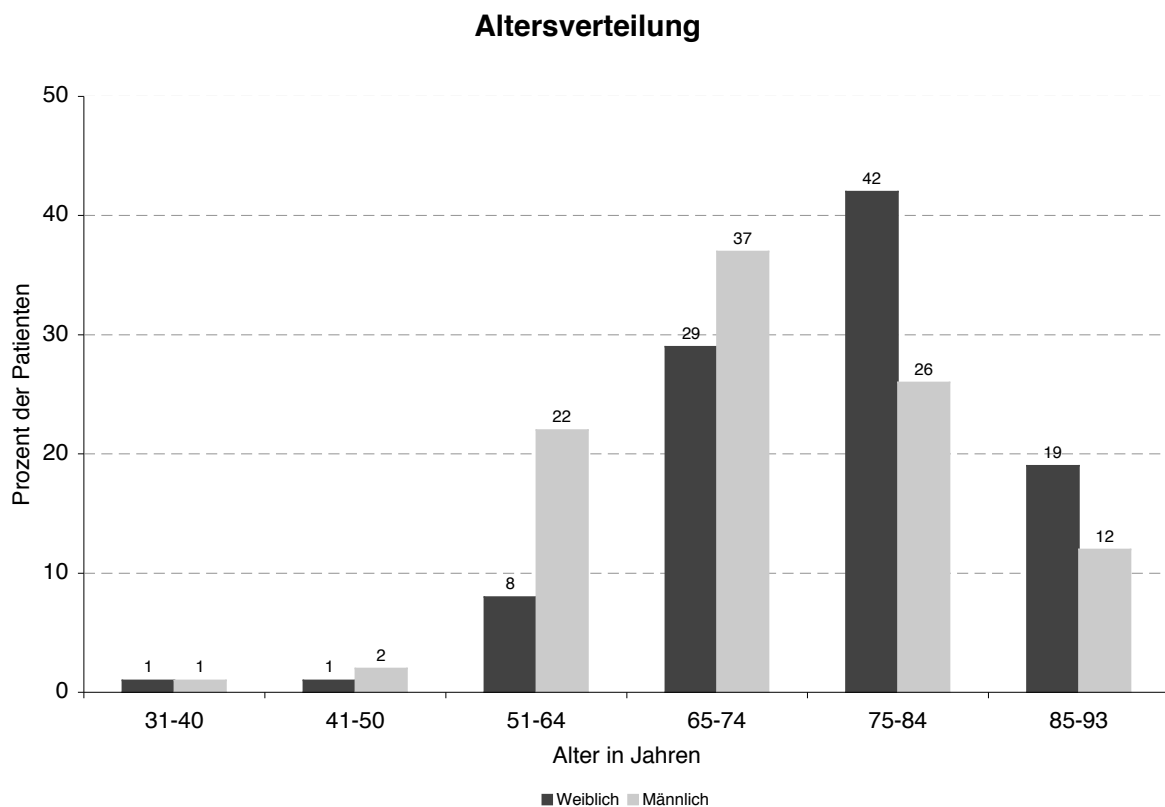
Abbildung 12. Datenerfassungsbogen Seite 2.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Aufnahme - Stationärer Aufenthalt - Entlassung

##### 3.1.1 Elektrokardiographische Dokumentation

Vom 01.03.1999 bis zum 01.09.1999 wurden 7.298 12-Kanal EKG in Ruhe in der Medizinischen Klinik II für alle Abteilungen des Klinikum Lippe Detmold geschrieben. Von den 7.298 EKG zeigten 426 (5,8%) VHF. Davon waren 124 (1,7%) EKG für einzelne Patienten wiederholt geschriebene EKG. Nach Eliminierung der für einzelne Patienten wiederholt geschriebenen EKG verblieben 302 (4,1%) EKG mit VHF, die je einem Patienten zugeordnet werden konnten.



**Abbildung 13.** Altersverteilung der VHF-Patienten. Die Männer stellten von der Altersgruppe 41 – 50 Jahre bis 65 – 74 Jahre die Mehrheit gegenüber den Frauen dar. Ab der Altersgruppe 75 – 84 Jahre waren die weiblichen Patienten häufiger vertreten als die männlichen.

### 3.1.2 Allgemeine Patientencharakteristika

Die Patienten mit VHF waren im Durchschnitt  $73,3 \pm 10,2$  Jahre alt (Tabelle 6). In diesem Kollektiv waren männliche Patienten häufiger ( $n = 163$  [54%]) als weibliche ( $n = 139$  [46%]) repräsentiert. Die weiblichen Patienten waren im Durchschnitt älter ( $76,1 \pm 9,6$  Jahre) als die männlichen ( $70,9 \pm 10,2$  Jahre). Der Anteil der Patienten vom Gesamtkollektiv  $< 65$  Jahre war bei den Männern (13%) größer als bei den Frauen (5%). Der Anteil der Patienten vom Gesamtkollektiv  $\geq 65$  Jahre war bei Männern (41%) und Frauen (41%) gleich. Die Patienten  $\geq 65$  Jahre (Abbildung 13) waren in der Überzahl ( $n = 248$  [82%]) gegenüber den Patienten  $< 65$  Jahren ( $n = 54$  [18%]). Von 139 weiblichen Patienten waren 125 (90%)  $\geq 65$  Jahre, von 163 männlichen Patienten waren 123 (75,5%)  $\geq 65$  Jahre ( $p = 0,008$ ).

Die meisten der Patienten mit VHF waren in den Altersgruppen 65 – 74 Jahre ( $n = 101$  [33,4%]) und 75 – 84 Jahre ( $n = 101$  [33,4%]) vertreten. Die Patienten  $\leq 50$  Jahre machten dagegen nur einen geringen Anteil des Patientenkollektivs aus ( $n = 7$  [2,3%]).

<b>Tabelle 6. Allgemeine Patientencharakteristika</b>		
<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Weiblich	139	46%
Männlich	163	54%
<b>Alter</b>	<b>Durchschnitt mit Abweichung in Jahren</b>	<b>Bereich in Jahren</b>
Durchschnitt, Gesamt	$73,3 \pm 10,2$	35 – 93
Weiblich	$76,1 \pm 9,6$	37 - 93
Männlich	$70,9 \pm 10,2$	35 - 93
<b>Alter &lt; 65 Jahre</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Weiblich	14	5%
Männlich	40	13%
<b>Alter <math>\geq 65</math> Jahre</b>		
Weiblich	125	41%
Männlich	123	41%

### 3.1.3 Diagnosen

Insgesamt wurden zur Aufnahme im Krankenhaus bei Patienten mit einem VHF-EKG 60 verschiedene Diagnosen angegeben (Tabelle 7).

**Tabelle 7. Diagnosen, die zur Krankenhausaufnahme führten**

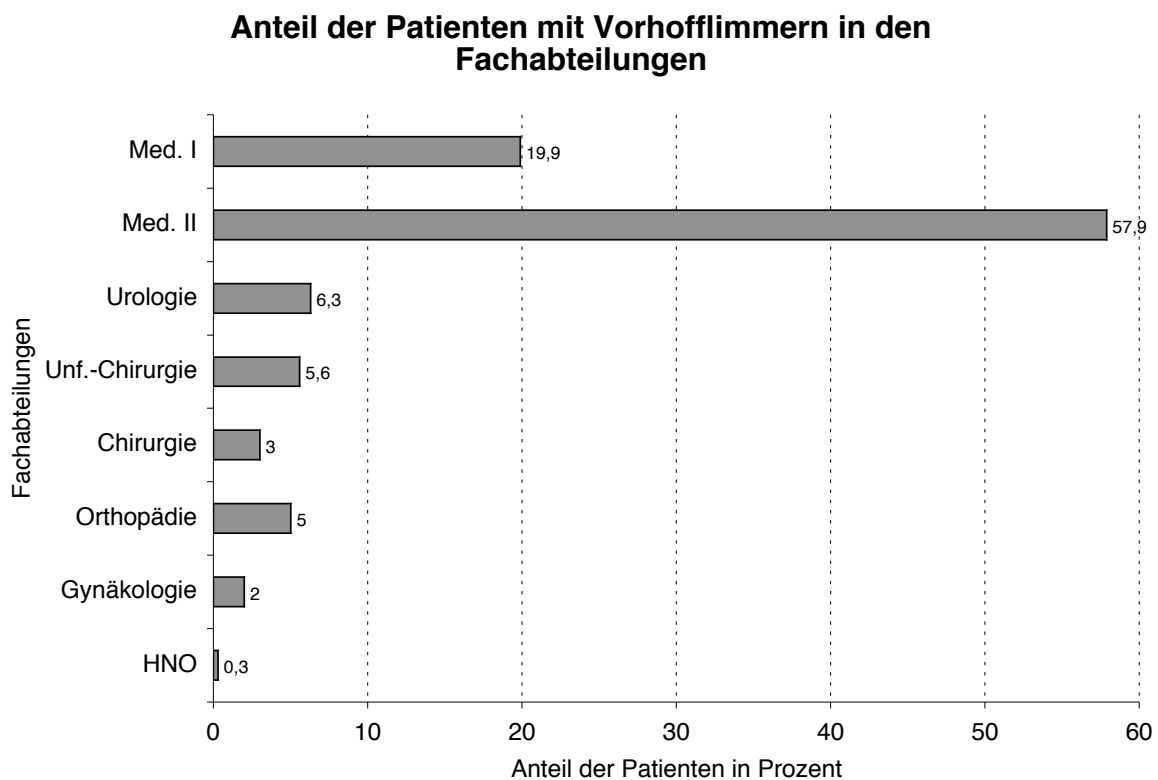
	Anzahl	Prozent
VHF	71	23,5
Herzinsuffizienz	23	7,6
Dyspnoe	18	6,0
Unfallchirurgisch (Frakturen, andere)	18	6,0
Urologisch (Tumore, Harnverhalt, Hämaturie, andere)	18	6,0
KHK	17	5,6
Orthopädisch (Arthrosen, Lumbago, andere)	16	5,3
Angina pectoris	15	5,0
Kollaps / Synkope	14	4,6
Neurologisch (Schlaganfall, Schwindel, andere)	12	4,0
Nephrologisch (Niereninsuffizienz)	9	3,0
Dilatative Kardiomyopathie	8	2,6
Herzrhythmusstörung (VHFflattern, VT, Herzrasen)	8	2,6
Pneumologisch (Bronchitis, Pneumonie, andere)	8	2,6
Chirurgisch (Unklares Abdomen, Hernien, andere)	7	2,3
Gynäkologisch (Karzinome, andere)	6	2,0
Gastroenterologisch (Kolontumoren, andere)	6	2,0
Endokrinologisch (Diabetes mellitus, andere)	6	2,0
Herzklappenvitien (Aorten-, Mitralklappen-)	4	1,3
Herzinfarkt	3	1,0
Allgemein (Alkoholentgiftung, andere)	3	1,0
Infektiologisch (Erysipel, andere)	3	1,0
Angiologisch (pAVK, andere)	3	1,0
Arterieller Hypertonus	2	0,7
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgisch (verschiedene)	2	0,7
Onkologisch (Plasmozytom)	1	0,3
Herzschrittmacher-Aggregatwechsel	1	0,3

Unter „andere„ und „verschiedene“ sind Diagnosen zusammengefasst, die nur einmal aufgeführt wurden. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. VHFflattern = Vorhofflattern.  
VT = ventrikuläre Tachykardie

Die am häufigsten genannten Diagnosen waren: VHF (n = 71 [23,5%]), Herzinsuffizienz (n = 23 [7,6%]), Dyspnoe (n = 18 [6,0%]), KHK (n = 16 [5,6%]), Frakturen unterschiedlicher Lokalisation (n = 16 [5,3%]), Angina pectoris (n = 15 [5,0%]), Kollaps / Synkope (n = 14 [4,6%]), Arthrosen und Niereninsuffizienz (je n = 9 [3,0%]), dilatative Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen (je n = 8 [2,6%]).

### 3.1.4 Fachabteilungen

Acht Fachabteilungen des Klinikum Lippe Detmold haben Patienten mit VHF behandelt (Abbildung 14). In den Medizinischen Kliniken I und II zusammen wurden 235 (77,8%) Patienten behandelt.



**Abbildung 14.** Vorhofflimmer-Patienten der verschiedenen Fachabteilungen. Behandlung durch die einzelnen Fachabteilungen. Abkürzungen: Med. I = Medizinische Klinik I, Med. II = Medizinische Klinik II, Unf.-Chirurgie = Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Chirurgie = Thorax- und Viszeralchirurgie, Gynäkologie = Gynäkologie und Geburtshilfe, HNO = Hals-Nasen-Ohren-Klinik.

In der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Kliniken wurden 175 (57,9%) Patienten, in der gastroenterologischen Abteilung 60 (19,9%) Patienten, und in den nicht internistischen Abteilungen zusammen wurden 67 (22,2%) Patienten mit VHF behandelt. Von diesen behandelte die Urologische Abteilung 19 (6,3%) Patienten, die Unfall- und Wiederherstellungschirurgische Abteilung 17 (5,6%) Patienten, die Orthopädische Abteilung 15 (5,0%) Patienten, die Thorax- und Viszeralchirurgische Abteilung 9 (3,0%) Patienten, die Gynäkologische und geburtshilfliche Abteilung 6 (2,0%) Patienten und die Hals-, Nasen- und Ohren-Abteilung 1 (0,3%) Patienten.

Unter den 67 Patienten der nicht internistischen Abteilungen wurden für 30 (44,8%) Patienten internistische Konsile während des stationären Aufenthaltes angefordert. Von diesen 30 Konsilen diskutierten 13 (43,3%) die Indikation zur Antikoagulation.

Bei jedem dieser 13 Patienten wurde eine schriftliche Aussage hinsichtlich einer Fortführung oder Beendigung der OAK getroffen. Bei 17 (56,7%) Konsilen wurde die Indikation der Antikoagulation nicht diskutiert. Bei einem dieser Patienten bestand bereits eine orale Antikoagulation, bei 2 Patienten wurde eine Therapie mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt, bei 4 Patienten erfolgte die Gabe von NMH, bei keinem dieser Patienten erfolgte die Gabe von ASS, Ticlopidin oder Clopidogrel. In den Konsilen wurde dieses jedoch schriftlich nicht berücksichtigt.

### **3.1.5 Krankenhausverweildauer**

Insgesamt waren die 302 Patienten 4.275 Tage im Krankenhaus. Die Krankenhausverweildauer lag im Durchschnitt bei  $14,2 \pm 13,7$  Tagen. Am längsten lagen Frauen  $\geq 65$  Jahre, am kürzesten Männer  $< 65$  Jahre im Krankenhaus (Tabelle 8). Patienten mit VHF als Aufnahmediagnose ( $n = 71$  [23,5%]) lagen im Durchschnitt  $8,5 \pm 10,3$  Tage im Krankenhaus, dagegen verweilten Patienten mit einer anderen Aufnahmediagnose als VHF ( $n = 231$  [76,5%]) im Durchschnitt  $15,9 \pm 14,1$  Tage im Krankenhaus (Tabelle 8). Die 175 Patienten mit VHF aus der Medizinischen Klinik II verblieben insgesamt 1.753 Tage im Krankenhaus und wiesen die kürzeste mittlere Verweildauer von 10 Tagen auf (Tabelle 8). Die 15 Patienten mit VHF in der Orthopädie verblieben insgesamt 436 Tage im Krankenhaus und wiesen die längste mittlere Verweildauer von 29 Tagen auf.



**Tabelle 8. Krankenhausverweildauer**

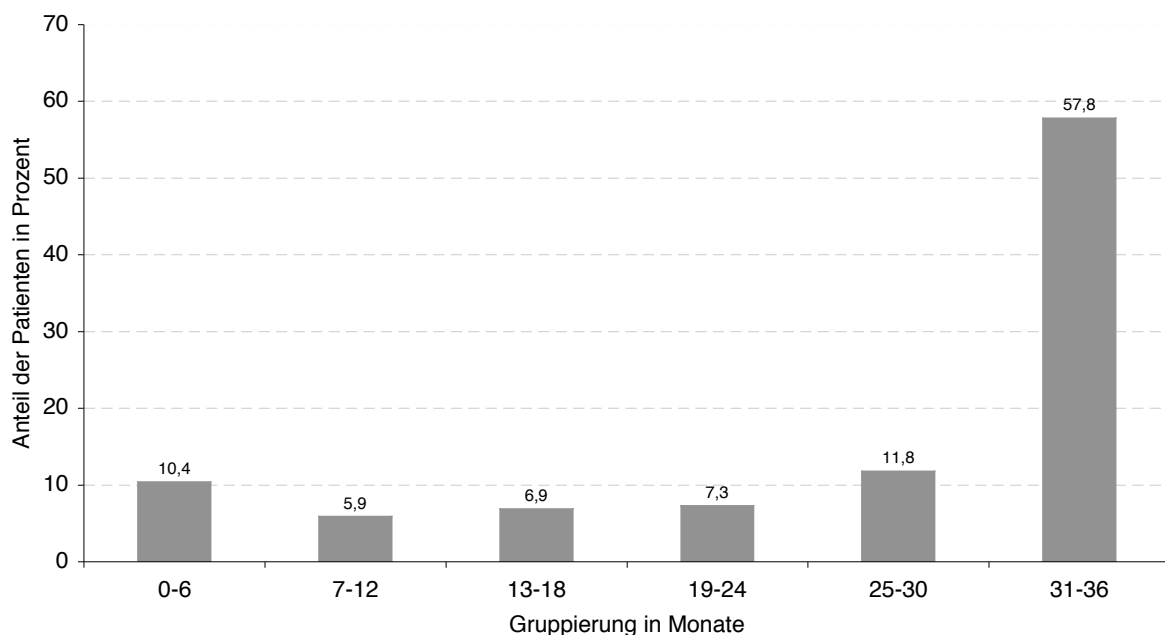
	In Tagen - Durchschnitt	In Tagen - Bereich	In Tagen - Gesamt
<b>Alle Patienten</b>	<b>14,2 ± 13,7</b>	<b>1 - 146</b>	<b>4275</b>
Weiblich	16,9 ± 16,3	1 - 146	2350
Männlich	11,8 ± 10,4	1 - 58	1927
<b>Alter &lt; 65 Jahre</b>	<b>9,7 ± 8,1</b>	<b>1 - 24</b>	<b>522</b>
Weiblich	11,0 ± 8,7	1 - 23	154
Männlich	9,2 ± 8,0	1 - 24	368
<b>Alter ≥ 65 Jahre</b>	<b>15,1 ± 14,4</b>	<b>1 - 146</b>	<b>3753</b>
Weiblich	17,6 ± 16,8	1 - 146	2194
Männlich	12,7 ± 11,0	1 - 58	1559
<b>Abteilungen</b>			
Medizinische Klinik I	18,1 ± 10,7	1 - 58	1086
Medizinische Klinik II	10,0 ± 8,9	1 - 42	1753
Urologie	13,2 ± 6,0	7 - 29	250
Unfall-Chirurgie	24,4 ± 18,5	4 - 65	414
Thorax- und Viszeralchirurgie	24,1 ± 19,8	10 - 71	217
Orthopädie	29,0 ± 33,4	3 - 146	435
Gynäkologie und Geburtshilfe	15,3 ± 12,0	3 - 30	92
Hals-Nasen-Ohren-Klinik	28,0 ± 0	28 - 28	28
<b>Aufnahmediagnosen</b>			
VHF	8,5 ± 10,3	1 - 58	604
Andere Diagnosen	15,9 ± 14,1	1 - 146	3671
Unfall-Chirurgie = Unfall- und Wiederherstellungschirurgie			

### 3.2 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit lag für 289 (95,7%) der Patienten in einem mittleren Zeitraum von 25,9 ± 10,6 Monaten, Mindest- und Maximal-Beobachtungszeit lagen in einem Bereich von 0 – 36 Monaten. Insgesamt wurden 7.483 Monate Nachbeobachtungszeit entsprechend 623,6 Patientenjahren analysiert.

Vom Zeitpunkt der ersten VHF-EKG Registrierung bis zur erneuten Analyse lagen bei 30 (10,4%) Patienten bis zu 6 Monate (Abbildung 15), bei 17 (5,9%) Patienten 7 - 12 Monate, bei 20 (6,9%) Patienten 13 - 18 Monate, bei 21 (7,3%) Patienten 19 - 24 Monate, bei 34 (11,8%) Patienten 25 - 30 Monate und bei 167 (57,8%) Patienten 31 - 36 Monate. Von den 289 Patienten waren 132 (46%) weiblich und 157 (54%) männlich, 52 (18%) Patienten < 65 Jahre und 237 (82%) Patienten  $\geq$  65 Jahre. Von 289 Patienten hatten 252 (87,2%) VHF.

#### Patienten mit Vorhofflimmern zur Nachbeobachtungszeit



**Abbildung 15.** Patienten zur Nachbeobachtungszeit. Über 50% der Patienten wurden 31 – 36 Monate nach erstmaliger Vorhofflimmer-Registrierung erneut analysiert. Bereits im ersten Monat wurden von 10,4% der Patienten Daten zur Nachbeobachtung erfasst.

Von 13 (4,3%) Patienten konnten keine Nachbeobachtungsdaten erhoben werden (Tabelle 9). Dabei lagen von 10 Patienten keine Daten beim Hausarzt vor, weitere medizinische Quellen konnten beim Hausarzt oder aus den Krankenhausunterlagen nicht ausgemacht werden. Persönliches Befragen war aufgrund fehlender Kontaktmöglichkeiten nicht möglich. Bei einem Patienten ließ sich die entsprechende Krankenhausakte nicht mehr auffinden und persönliche Kontaktaufnahme war ebenfalls nicht möglich.

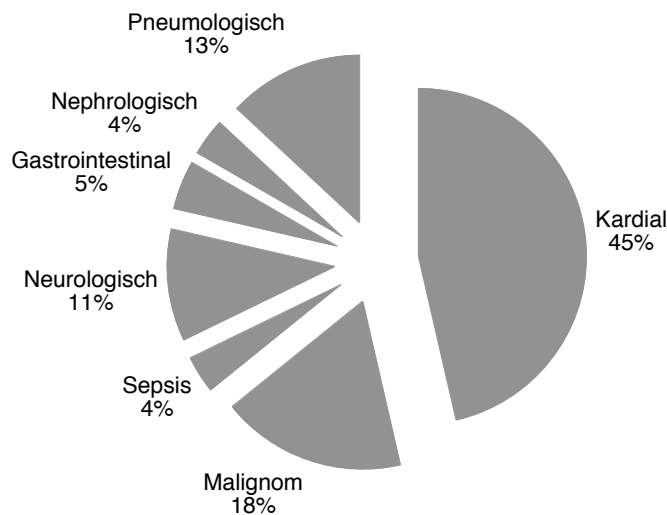
Ein Patient war verzogen ohne Hinweis auf eine weitere medizinische oder persönliche Quelle. Bei einem weiteren Patienten war überhaupt keine medizinische oder persönliche Quelle auszumachen.

**Tabelle 9. Fehlende Nachbeobachtungsdaten**

EKG-Nummer	Ursachen
49, 92, 106, 152, 156, 194, 252, 330, 332, 460	Keine Daten beim Hausarzt vorliegen, kein Verweis auf andere medizinische oder Patienten bezogene Quellen.
130	Entsprechende Krankenhausakte nicht auffindbar, kein Verweis auf andere medizinische Quelle.
107	Patientin verzogen, weder Hinweis auf jetzigen Wohnort noch Verweis auf andere medizinische Quelle.
492	Keine medizinische oder Patienten bezogene Quelle.

Von 289 Patienten waren 86 (29,8%) verstorben. Die diagnostische Einordnung war bei 84 (29,1%) Patienten möglich (Abbildung 16).

#### Todesursachen



**Abbildung 16.** Todesursachen. Zu 45% waren die Todesursachen kardialer Genese. Häufige Todesursachen waren pneumologische (13%) und neurologische (11%) Diagnosen sowie Malignome (18%).

Von 86 Patienten verstarben 39 (45,3%) Patienten aufgrund einer kardialen Ursache, 15 (17,4%) Patienten aufgrund eines Malignoms, 11 (12,8%) Patienten aufgrund einer pneumologischen Erkrankung, 9 (10,5%) Patienten aufgrund eines neurologischen Ereignisses, 4 (4,7%) Patienten aufgrund einer gastrointestinalen Ursache, 3 (3,5%) Patienten aufgrund einer Sepsis und 3 (3,5%) Patienten aufgrund eines nephrologischen Ereignisses.

**Tabelle 10. Todesursachen nach Diagnosen aufgeschlüsselt**

Diagnosen	Anzahl	Prozent
Herzinsuffizienz	17	19,8
Malignome (Prostatakarzinom, Ovarialkarzinom, Non Hodgkin Lymphom, Osteomyelosklerose, Kolonkarzinom, Glioblastom, Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom, Urothelkarzinom, Bronchialkarzinom, Hauttumor)	14	16,3
Schlaganfall	7	8,1
Akuter Herztod	7	8,1
Pneumonie	5	5,8
Cor pulmonale	5	5,8
Sepsis	4	4,7
Dilatative Kardiomyopathie	3	3,5
Niereninsuffizienz	3	3,5
Hepatorenales Syndrom	2	2,3
Kardiogener Schock	2	2,3
Kammerflimmern	2	2,3
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2	2,3
Lungenembolie	2	2,3
Ileus	1	1,2
Leberzirrhose	1	1,2
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	1,2
Mesenterialinfarkt	1	1,2
Intrazerebrale Blutung	1	1,2
Von 6 (6,9%) Patienten ließ sich keine eindeutige Diagnose feststellen.		

Bei 7 (8,1%) der verstorbenen Patienten war ein Schlaganfall als verursachende Diagnose dokumentiert, bei einem weiteren Patienten war der Schlaganfall ursächlich für die Aufnahme ins Krankenhaus (Tabelle 10). Der Patient verstarb an einer Pneumonie. Ein Patient wurde aufgrund einer peripheren Embolie in das linke Bein aufgenommen und verstarb schließlich an einer Sepsis. Ein weiterer Patient verstarb an einer Mesenterialischämie. Bei keinem dieser Patienten bestand eine OAK zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus. Ein Patient erlitt unter der OAK eine traumatische intrazerebrale Blutung und verstarb daran.

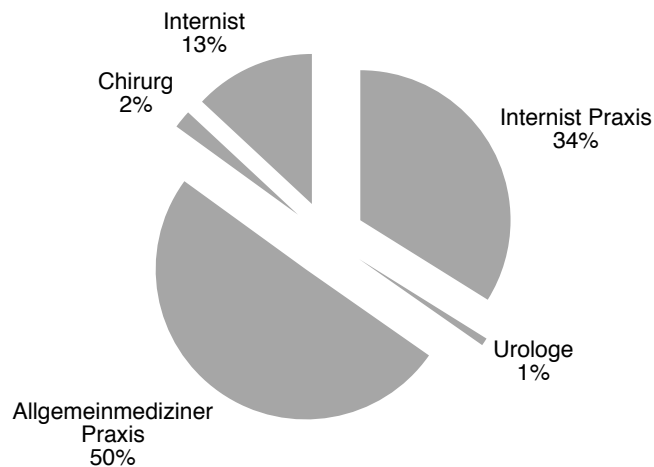
Von den 39 Patienten, die aufgrund einer kardialen Genese verstarben, lautete bei 17 (19,8%) Patienten die Diagnose Herzinsuffizienz, bei 7 (8,1%) Patienten akuter Herztod, bei 5 (5,8%) Patienten cor pulmonale, bei 3 (3,5%) Patienten dilatative Kardiomyopathie und bei je 2 (2,3%) Patienten kardiogener Schock und Kammerflimmern. Bei 3 Patienten ließ sich die kardiale Diagnose nicht eindeutig zuordnen (Tabelle 11).

**Tabelle 11. Kardiologische Diagnosen der Todesursachen**

	Anzahl (39)	Orale Antikoagulation
Herzinsuffizienz	17 (43,6%)	3 (17,6%)
Akuter Herztod	7 (17,9%)	0
Cor pulmonale	5 (12,8%)	2 (40%)
Dilatative Kardiomyopathie	3 (7,7%)	1 (33,3%)
Kardiogener Schock	2 (5,1%)	0
Kammerflimmern	2 (5,1%)	1 (50%)
Nicht zuzuordnen	3 (7,7%)	1 (33,3%)

Die Behandlung des gesamten Patientenkollektivs lag zur Nachbeobachtungszeit in der Hand eines niedergelassenen Internisten bei 98 (33,9%) Patienten, eines niedergelassenen Allgemeinmediziners bei 146 (50,5%) Patienten, eines Klinikarztes der Inneren Medizin bei 38 (13,1%) Patienten, eines Klinikarztes der Allgemeinen Chirurgie bei 5 (1,7%) Patienten und eines Klinikarztes der Urologie bei 2 (0,7%) Patienten (Abbildung 17).

### Fachgebiete zur Nachbeobachtungszeit



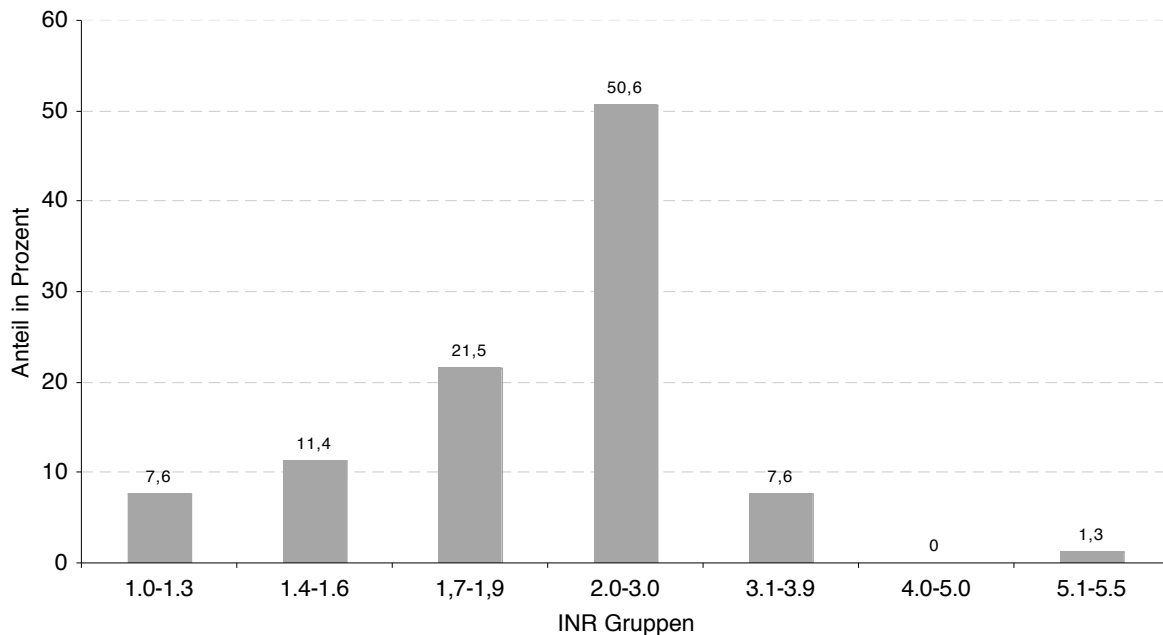
**Abbildung 17.** Fachgebiete der Ärzte zum Nachbeobachtungszeit. Die Hälfte der Patienten wurden während der Nachbeobachtungszeit von Allgemeinmedizinern in der Praxis behandelt. Insgesamt wurden 84% der Patienten ambulant und 16% stationär zur Nachbeobachtungszeit therapiert.

### 3.3 Antikoagulation

Eine OAK wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus bei 93 (30,8%) Patienten durchgeführt (Abbildung 22). Bei 79 (85%) dieser Patienten konnte eine INR ermittelt werden. Bei 14 (15%) Patienten wurde keine INR-Bestimmung zum Aufnahmezeitpunkt durchgeführt. Im Durchschnitt lag diese bei  $2,2 \pm 0,7$ , Mindest- und Maximal-INR lagen in einem Bereich von 1,0 – 5,5. Die INR lag bei 40 (50,6%) Patienten im Zielbereich von 2,0 - 3,0 (Abbildungen 18 und 20). Unterhalb einer INR von 2,0 befanden sich 32 (40,5%) Patienten (Abbildung 18). Oberhalb einer INR von 3,0 befanden sich 6 (7,6%) Patienten und oberhalb einer INR von 4,0 befand sich 1 (1,3%) Patient (Abbildung 18).

Die Antikoagulation bei Frauen ( $n = 34$  [24,5%]) und Patienten  $\geq 65$  Jahren ( $n = 70$  [28,2%]) war signifikant seltener (Abbildung 19) als bei Männern ( $n = 59$  [36,2%],  $p = 0,03$ ) und Patienten  $< 65$  Jahren ( $n = 23$  [42,6%],  $p = 0,04$ ). Die Gabe von ASS erfolgte bei Aufnahme bei 66 (21,9%) Patienten (Abbildung 22).

### Verteilung der international normalized ratio bei Aufnahme

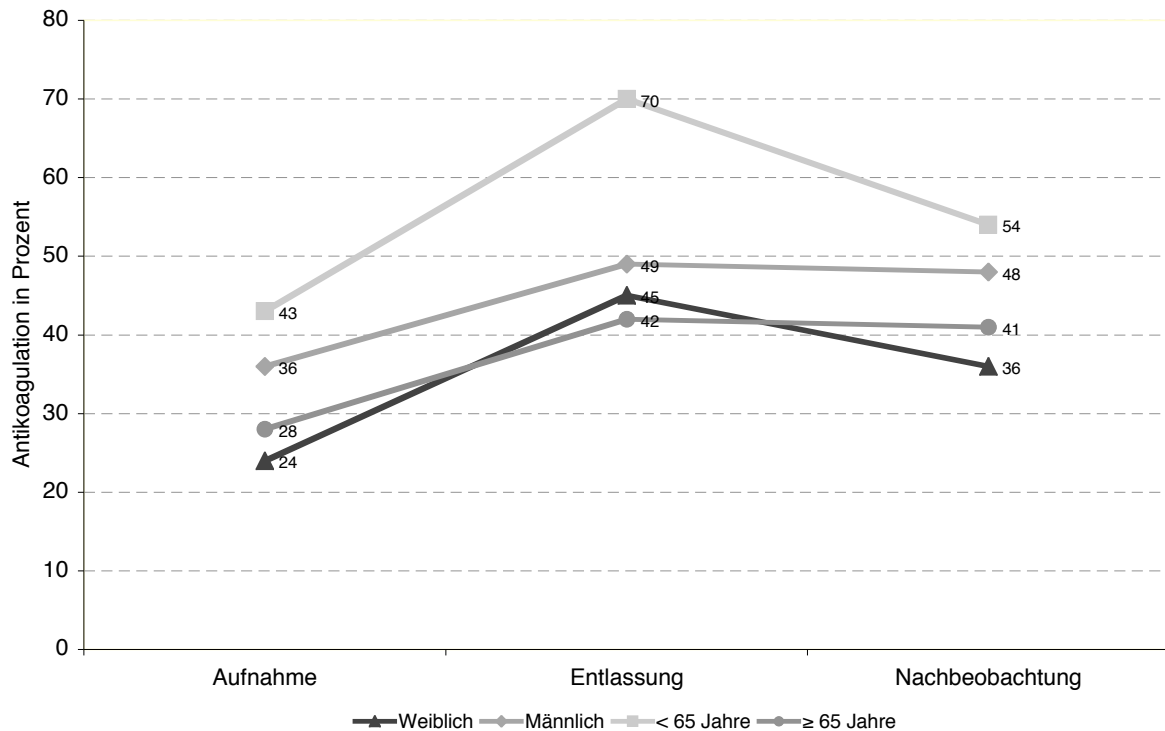


**Abbildung 18.** International normalized ratio-Gruppen bei Aufnahme. Die Ziel-INR wurde bei 50,6% der Patienten dokumentiert. Bei 40,5% lag die INR im subtherapeutischen Bereich und bei 8,9% lag die INR über dem therapeutischen Bereich.

Die Dosierung war von 63 (95,5%) Patienten bekannt. Diese lag im Durchschnitt bei 111 mg  $\pm$  45,3 mg, Mindest- und Maximal-Dosierung lagen in einem Bereich von 50 mg - 300 mg. Eine gleichzeitige OAK und ASS Therapie erfolgte bei 4 (1,3%) Patienten. Bei Aufnahme wurde 10 (3,3%) Patienten NMH subkutan verabreicht (Abbildung 22). Es bekamen 1 (0,3%) Patient Certoparin, 8 (2,6%) Patienten Nadroparin und 1 (0,3%) Patient Tinzaparin (Tabelle 12).

Während des stationären Aufenthaltes wurde eine OAK bei 80 (26,5%) Patienten durchgeführt (Abbildung 22). Von diesen konnte eine INR bei 73 (91,3%) Patienten ermittelt werden. Im Durchschnitt lag diese INR bei 2,0  $\pm$  0,6, Mindest- und Maximal-INR lagen in einem Bereich von 0,9 - 3,8. Die INR befand sich bei 33 (45,2%) Patienten im Ziel Bereich von 2,0 - 3,0 (Abbildung 20). Unterhalb einer INR von 2,0 befanden sich 35 (47,9%) Patienten (Abbildung 20). Oberhalb einer INR von 3,0 befanden sich 5 (6,9%) Patienten und im Bereich oberhalb von 4,0 INR befand sich kein Patient (Abbildung 20). Während des stationären Aufenthaltes erfolgte eine ASS Therapie bei 68 (22,5%) Patienten (Abbildung 22).

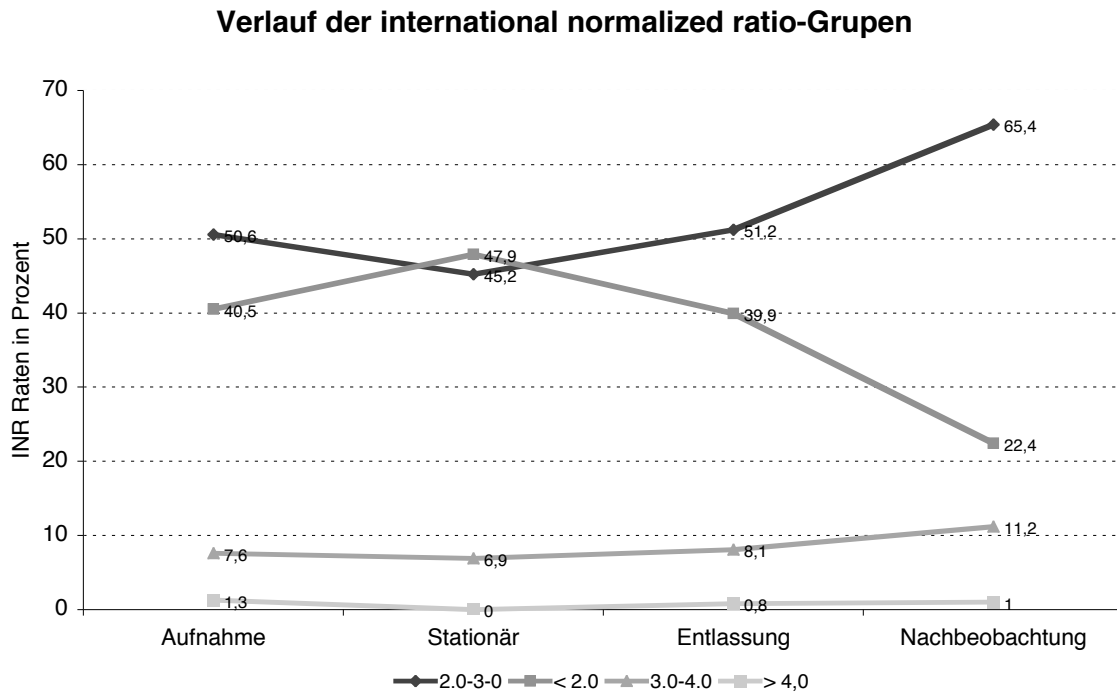
## Antikoagulation der verschiedenen Gruppen



**Abbildung 19.** Antikoagulation der Gruppen: Frauen, Männer, < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre. Patienten < 65 Jahre wurden bei Aufnahme, bei Entlassung und zur Nachbeobachtungszeit häufiger antikoaguliert als Patienten ≥ 65 Jahre. Männer wurden bei Aufnahme, bei Entlassung und zur Nachbeobachtungszeit häufiger antikoaguliert als Frauen.

Die Dosierung war von 65 (95,6%) Patienten bekannt. Die Dosierung befand sich im Durchschnitt bei 113 mg ± 48,6 mg, Mindest- und Maximal-Dosierung lagen in einem Bereich von 100 mg - 300 mg. Eine gleichzeitige OAK und ASS Therapie erfolgte bei 7 (2,3%) Patienten. Während des stationären Aufenthaltes wurden 100 (33,1%) Patienten mit unfraktioniertem Heparin behandelt (Abbildung 22). Von 63 (64%) Patienten war die PTT dokumentiert. Eine Verlängerung der PTT um das 1,5 - 2,5-fache entsprechend einer PTT von 60 s – 100 s fand sich bei 15 (15%) Patienten. Die PTT befand sich im Durchschnitt bei 76,3 s ± 12,4 s, Mindest- und Maximal-PTT lagen in einem Bereich von 62 s – 98 s. Unterhalb einer PTT von 60 s befanden sich 38 (38%) Patienten. Oberhalb einer PTT von 100 s waren 10 (10%) Patienten (Tabelle 12). Während des stationären Aufenthaltes wurde 34 (11,3%) Patienten NMH gegeben, es erhielten 1 (0,3%) Patient Dalteparin und 33 (10,9%) Patienten Nadroparin (Tabelle 12).



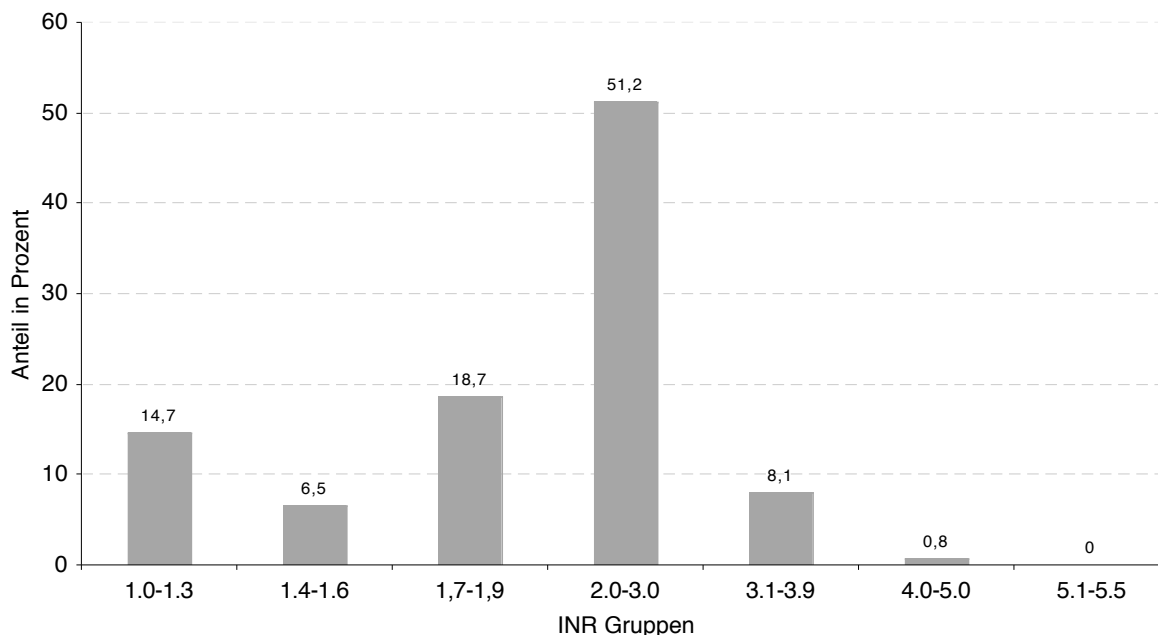


**Abbildung 20.** International normalized ratio-Gruppen im Verlauf. Die Ziel-INR, 2,0 – 3,0, stieg zur Nachbeobachtungszeit von 50,6% bei Aufnahme, 45,2% bei stationärer Behandlung, 51,2% bei Entlassung auf 65,4% an.

Bei Entlassung wurden 142 (47%) Patienten antikoaguliert (Abbildung 22). Von diesen konnte eine INR bei 123 (86,6%) Patienten ermittelt werden. Im Durchschnitt lag die INR bei  $2,1 \pm 0,7$ , Mindest- und Maximal-INR lagen in einem Bereich von 1,0 – 4,1. Die INR lag bei 63 (51,2%) Patienten im Zielbereich von 2,0 - 3,0 (Abbildungen 20 und 21). Unterhalb einer INR von 2,0 befanden sich 49 (39,9%) Patienten (Abbildung 21). Oberhalb einer INR von 3,0 befanden sich 10 (8,1%) Patienten und im Bereich oberhalb von INR 4,0 lag 1 (0,8%) Wert (Abbildung, 21).

Zwischen Frauen (n = 62 [44,6%]) und Männern (n = 80 [49,1%]) war bei Entlassung kein signifikanter Unterschied (Abbildung 19) in der OAK mehr nachweisbar (p = 0,4). Zwischen Patienten  $\geq 65$  Jahren (n = 104 [41,9%]) und Patienten < 65 Jahren (n = 38 [70,4%]) war weiterhin ein signifikanter Unterschied der OAK zu beobachten (p = 0,0001). Zur Entlassung erfolgte eine ASS Therapie bei 64 (21,2%) Patienten (Abbildung 22).

### Verteilung der international normalized ratio bei Entlassung



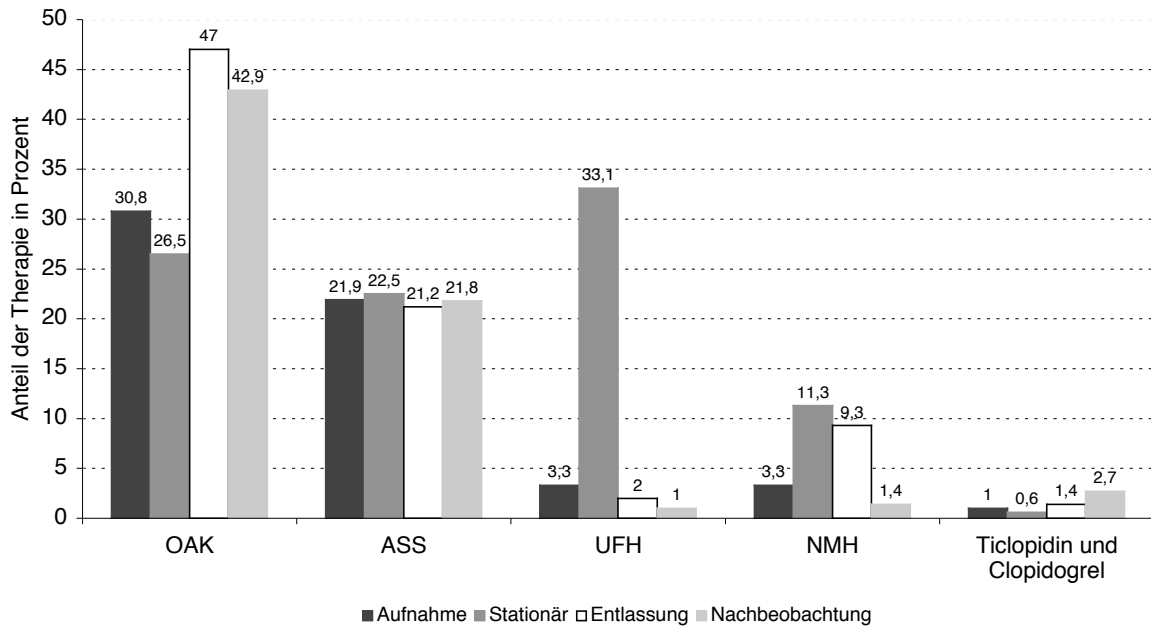
**Abbildung 21.** International normalized ratio-Gruppen bei Entlassung. Bei 51,2% konnte eine Ziel-INR erreicht werden. 39,9% lagen mit der INR im subtherapeutischen Bereich und 8,9% lagen über dem therapeutischen Bereich.

Die Dosierung war von 64 (100%) Patienten bekannt. Sie lag im Durchschnitt bei 161 mg  $\pm$  365 mg, Mindest- und Maximal-Dosierung lagen in einem Bereich von 100 mg – 3.000 mg. Eine gleichzeitige OAK und ASS Therapie erfolgte bei 9 (3,0%) Patienten. Bei Entlassung erhielten 28 (9,3%) Patienten NMH, es erhielten 1 (0,3%) Patient Dalteparin und 27 (8,9%) Patienten Nadroparin (Tabelle 12).

Von 289 Patienten zum Nachbeobachtungszeitpunkt waren 124 (42,9%) antikoaguliert (Abbildung 22). Von diesen konnte eine INR bei 98 (79,0%) Patienten ermittelt werden. Im Durchschnitt lag die INR bei 2,3  $\pm$  0,6, Mindest- und Maximal-INR lagen in einem Bereich von 1,2 – 4,5. Die INR lag bei 64 (65,4%) Patienten im Ziel-INR von 2,0 - 3,0 (Abbildungen 20 und 23).

Unterhalb einer INR von 2,0 befanden sich 22 (22,4%) Patienten (Abbildung 20). Oberhalb einer INR von 3,0 befanden sich 11 (11,2%) Patienten und oberhalb von INR 4,0 befand sich 1 (1,0%) Patient (Abbildung 20).

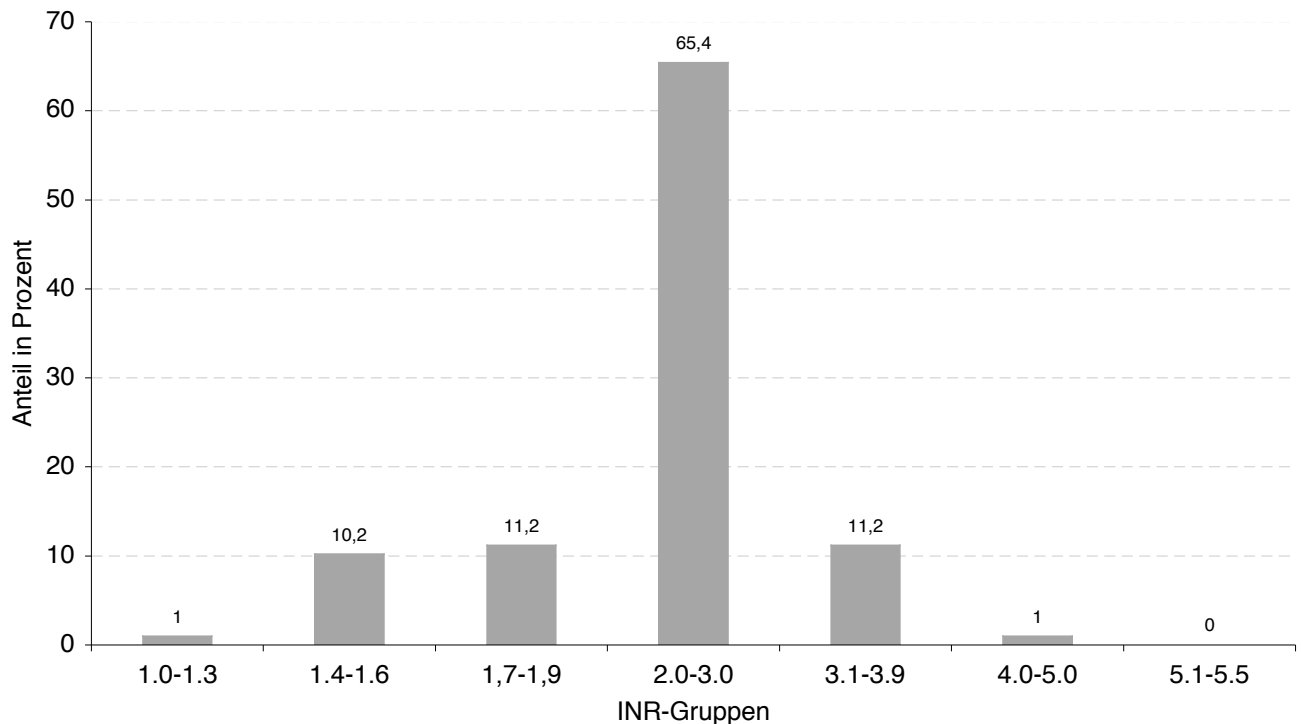
### Antikoagulation und antithrombotische Therapie



**Abbildung 22.** Orale Antikoagulation und antithrombotische Therapie. Patienten dieses Kollektivs wurden selten mit Ticlopidin und Clopidogrel behandelt. Ticlopidin in einer Dosierung von 200 mg war bei Aufnahme und stationärer Behandlung bei je einem Patienten und bei Entlassung nicht mehr gegeben worden. Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg war bei Aufnahme bei zwei Patienten, während des stationären Aufenthaltes bei einem und bei Entlassung bei vier Patienten gegeben worden. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt erhielten 3 Patienten Ticlopidin und 5 Clopidogrel. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung wurden 4 Patienten mit NMH und 3 Patienten mit unfraktioniertem (UFH) Heparin behandelt. Kein Patient erreicht die erforderliche NMH-Dosierung für eine adäquate antithrombotische Therapie vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt. Eine adäquate antithrombotische Therapie liegt für Dalteparin bei 100 U/kg KG zweimal täglich, für Nadroparin bei 90 U/kg KG zweimal täglich und für Tinzaparin bei 175 U/kg KG einmal täglich vor.

Zur Nachbeobachtungszeit waren signifikant seltener Frauen ( $n = 48$  [36,4%],  $p = 0,04$ ) als Männer ( $n = 76$  [48,4%]) antikoaguliert (Abbildung 19), und bei Patienten  $\geq 65$  Jahre ( $n = 96$  [40,5%]) war eine niedrigere Tendenz ( $p = 0,08$ ) für eine Behandlung mit OAK als bei Patienten  $< 65$  Jahre ( $n = 28$  [53,8%]) zu beobachten. Zur Nachbeobachtungszeit erfolgte eine ASS Therapie bei 63 (21,8%) Patienten (Abbildung 22). Die Dosierung war von 60 (95,2%) Patienten bekannt. Die durchschnittliche Einnahme betrug  $130 \text{ mg} \pm 125 \text{ mg}$ , Mindest- und Maximal-Dosis lagen in einem Bereich von 100 mg - 1000 mg.

### Verteilung der international normalized ratio zur Nachbeobachtungszeit



**Abbildung 23.** International normalized ratio-Gruppen zur Nachbeobachtungszeit. Bei 65,4% der Patienten wurde eine INR im therapeutischen Bereich beobachtet. 22,4% der Patienten waren im subtherapeutischen Bereich und 12,2% lagen über dem therapeutischen Bereich.

Eine gleichzeitige Therapie von OAK und ASS erfolgte bei 3 (1,0%) Patienten. Zur Nachbeobachtungszeit erhielten 4 (1,4%) Patienten NMH, es erhielten 2 (0,7%) Patienten Nadroparin und 2 (0,7%) Patienten Tinzaparin (Tabelle 12).

Im Vergleich zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand bei Entlassung ein signifikanter Anstieg der OAK ( $p = 0,0001$ ) (Tabelle 12). Im Vergleich zur Nachbeobachtungszeit war die OAK bei Entlassung tendenziell schlechter ( $p = 0,3$ ) (Tabelle 12). Insgesamt war vom Aufnahmezeitpunkt in das Krankenhaus bis zur Nachbeobachtungszeit ein signifikanter Anstieg der OAK zu verzeichnen ( $p = 0,002$ ). In den einzelnen Gruppen „Frauen“ ( $p = 0,03$ ), „Männer“ ( $p = 0,03$ ) und „Patienten  $\geq 65$  Jahre“ ( $0,004$ ) zeigten sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung der OAK von der Aufnahme ins Krankenhaus bis zur Nachbeobachtungszeit. Nur in der Gruppe der Patienten  $< 65$  Jahre war lediglich eine Tendenz zur verbesserten OAK auszumachen ( $p = 0,2$ ).

**Tabelle 12. Antithrombotische Therapie.**

<b>Antikoagulation</b>	<b>Aufnahme (n = 302)</b>	<b>Stationär (n = 302)</b>	<b>Entlassung (n = 302)</b>	<b>Nachbeobachtung (n = 289)</b>
<b>Orale Antikoagulation</b>	<b>93 (30,8%)</b>	<b>80 (26,5%)</b>	<b>142 (47%)</b>	<b>124 (42,9%)</b>
INR - Angabe	79 (85%)	73 (91,3%)	123 (86,6%)	98 (79%)
Durchschnitt	2,2 ± 0,7 (1,0-5,5)	2,0 ± 0,6 (0,9 - 3,8)	2,1 ± 0,7 (1,0 - 4,1)	2,3 ± 0,6 (1,2 - 4,5)
Ziel-Bereich INR 2,0 -3,0	40 (50,6%)	33 (45,2%)	63 (51,2%)	64 (65,4%)
< 2,0	32 (40,5%)	35 (47,9%)	49 (39,9%)	22 (22,4%)
3,0 – 4,0	6 (7,6%)	5 (6,9%)	10 (8,1%)	11 (11,2%)
> 4,0	1 (1,3%)	---	1 (0,8%)	1 (1,0%)
<b>ASS</b>	<b>66 (21,9%)</b>	<b>68 (22,5%)</b>	<b>64 (21,2%)</b>	<b>63 (21,8%)</b>
Milligramm - Angabe	63 (95,5%)	65 (95,6%)	64 (100%)	60 (95,2%)
Werte in Milligramm	111 ± 45,3 (50 - 300)	113 ± 48,6 (100 - 300)	161 ± 365 (100 - 3000)	130 ± 125 (100 - 1000)
<b>Antithrombotische Therapie</b>	<b>3 (1,0%)</b>	<b>2 (0,6%)</b>	<b>4 (1,4%)</b>	<b>8 (2,7%)</b>
Ticlopidin 200 mg	1 (0,3%)	1 (0,3%)	---	3 (1,0%)
Clopidogrel 75 mg	2 (0,7%)	1 (0,3%)	4 (1,4%)	5 (1,7%)
<b>Unfraktioniertes Heparin</b>	<b>10 (3,3%)</b>	<b>100 (33,1%)</b>	<b>6 (2%)</b>	<b>3 (1%)</b>
PTT in Sekunden - Angabe	9 (90%)	63 (63%)	4 (66,7%)	2 (66,7%)
1,5 -2,5-fach: 60 s – 100 s	---	15 (15%)	---	---
< 60 s	8 (80%)	38 (38%)	3 (50%)	1 (33,3%)
> 100 s	1 (10%)	10 (10%)	1 (16,7%)	1 (33,3%)
<b>Niedermolekulares Heparin</b>	<b>10 (3,3%)</b>	<b>34 (11,3%)</b>	<b>28 (9,3%)</b>	<b>4 (1,4%)</b>
Certoparin	1 (0,3%)	---	---	---
Dalteparin	---	1 (0,3%)	1 (0,3%)	---
Nadroparin	8 (2,6%)	33 (10,9%)	27 (8,9%)	2 (0,7%)
Tinzaparin	1 (0,3%)	---	---	2 (0,7%)
Anti-Faktor Xa Aktivität	8 (80%)	34 (100%)	28 (100%)	4 (100%)
Angaben in Units	3581 ± 1308 (2850-5700)	4841 ± 2271 (2850-11400)	5980 ± 3831 (2850-17100)	6875 ± 3553 (3800-12000)

### 3.3.1 Risikofaktoren für Thromboembolien

Bei 228 (75,5%) Patienten waren insgesamt 433 Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse vorhanden (Tabelle 13).

Signifikant mehr weibliche (n = 118 [84,9%]) als männliche (n = 110 [67,5%]) Patienten wiesen Risikofaktoren auf (p = 0,0005).

In der Tendenz mehr Risikofaktoren waren bei Patienten  $\geq$  65 Jahren (n = 191 [77,0%]) gegenüber Patienten  $<$  65 Jahren (n = 37 [68,5%]) zu beobachten (p = 0,19). Der am häufigsten auftretende Risikofaktor in diesem Patientenkollektiv war der arterielle Hypertonus bei 141 (46,7%) Patienten.

**Tabelle 13. Thromboembolische Risikofaktoren**

Risikofaktoren	Anzahl	Prozent
Arterieller Hypertonus	141	46,7
Herzinsuffizienz	97	32,1
Diabetes mellitus	66	21,9
Z. n. Schlaganfall oder TIA	62	20,5
Z. n. Myokardinfarkt	50	16,6
Mitralklappenstenose	9	3,0
Periphere Embolie	8	2,6
<b>Keine Risikofaktoren</b>	<b>74</b>	<b>24,5</b>

Die Größe des LA betrug bei 129 (42,7%) Patienten im Durchschnitt 4,9 cm  $\pm$  0,8 cm, Mindest- und Maximalgröße lagen in einem Bereich von 3,1 cm – 8,8 cm. Die Ejektionsfraktion des LV lag bei 141 (46,7%) Patienten im Durchschnitt bei 61%  $\pm$  15%, Mindest- und Maximal-Ejektionsfraktion lagen in einem Bereich von 19% - 92%.

### 3.3.2 Thromboembolische Komplikationen

Thromboembolische Komplikationen traten von 289 Patienten zur Nachbeobachtungszeit bei 29 (10,0%) Patienten auf. Am häufigsten war die zerebrovaskuläre Komplikation mit 17 (5,9%) Schlaganfällen und 7 (2,4%) TIA, 3 (1,0%) Beinarterienverschlüssen und 2 (0,7%) Mesenterialischämien (Tabelle 14) zu verzeichnen. Zur Nachbeobachtungszeit bestanden lediglich bei 2 (6,5%) dieser Patienten eine OAK, wobei von einem Patienten eine INR von 1,7 dokumentiert wurde und bei dem anderen Patienten keine INR-Angabe erfolgte.

Bei insgesamt 29 thromboembolischen Komplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 623,6 Jahren bei 289 Patienten konnte eine Ereignisrate von 4,7% pro Jahr errechnet werden.

**Tabelle 14. Thromboembolische Komplikationen**

Komplikationen	Anzahl (Prozent)	Jahre der Nachbeobachtung	Prozent pro Jahr der Nachbeobachtung
Schlaganfall	17 (5,9)	26,9	2,7
Transitorisch	7 (2,4)	16,8	1,1
Ischämische Attacke			
Beinarterienverschluss	3 (1,0)	2,1	0,5
Mesenterialischämie	2 (0,7)	1,8	0,3
<b>Gesamt</b>	<b>29 (10,0)</b>		

Bei 2 thromboembolischen Komplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 315,6 Jahren bei 124 antikoagulierten Patienten konnte eine Ereignisrate von 0,6% / Jahr errechnet werden (Tabelle 15). Im Gegensatz dazu wurden aus 27 thromboembolischen Komplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 308 Jahren bei 165 Patienten eine Ereignisrate von 8,8% / Jahr errechnet. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 15. Thromboembolische Ereignisse bei antikoagulierten versus nicht antikoagulierten Patienten**

	Antikoaguliert	Nicht antikoaguliert
Nachbeobachtungszeit Jahren	315,6	308
Ereignisse in Prozent / Jahr	0,6	8,8

Von den bei Krankenhausaufnahme 302 VHF-Patienten dieser Studie wurden 63% ( $n = 1191$ ) in die Hoch-Risiko-Gruppe, 31% ( $n = 94$ ) in die Moderate-Risiko-Gruppe und 6% ( $n = 17$ ) in die Niedrige-Risiko-Gruppe eingestuft.

In der Hoch-Risiko-Gruppe erlitten zur Nachbeobachtungszeit 23 von 182 Patienten (13%) eine thromboembolische Komplikation, in der Moderaten-Risiko-Gruppe erlitten 6 von 91 Patienten (7%) eine thromboembolische Komplikation und in der Niedrigen-Risiko-Gruppe erlitt kein Patient eine Komplikation.

Bei insgesamt 23 thromboembolischen Komplikationen in der Hoch-Risiko-Gruppe und einer Nachbeobachtungszeit von 382 Jahren dieser 182 Patienten konnte eine Ereignisrate von 6,0% pro Jahr errechnet werden.

Bei insgesamt 6 thromboembolischen Komplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 202,8 Jahren in der Mittleren-Risiko-Gruppe konnte eine Ereignisrate von 3,0% pro Jahr errechnet werden.

### 3.3.3 Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation

Bei 110 (36,4%) von 302 Patienten waren während der stationären Behandlung 139 Kontraindikationen gegen eine OAK (Tabelle 16) zu beobachten. Die Kontraindikationen traten bei einer ähnlichen Anzahl von Frauen (n = 53 [38,1%]) und Männern (n = 57 [35,0%]) auf (p = 0,6). Mehr Patienten  $\geq$  65 Jahren (n = 98 [39,5%]) als Patienten < 65 Jahren (n = 12 [22,2%]) wiesen Kontraindikationen gegen eine OAK auf (p = 0,02).

Die meisten Kontraindikationen gegen eine OAK beinhalteten Operationen bei 65 (21,5%) Patienten, eine Demenz bei 14 (4,6%) Patienten sowie die begleitende Einnahme eines nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) bei 14 (4,6%) Patienten.

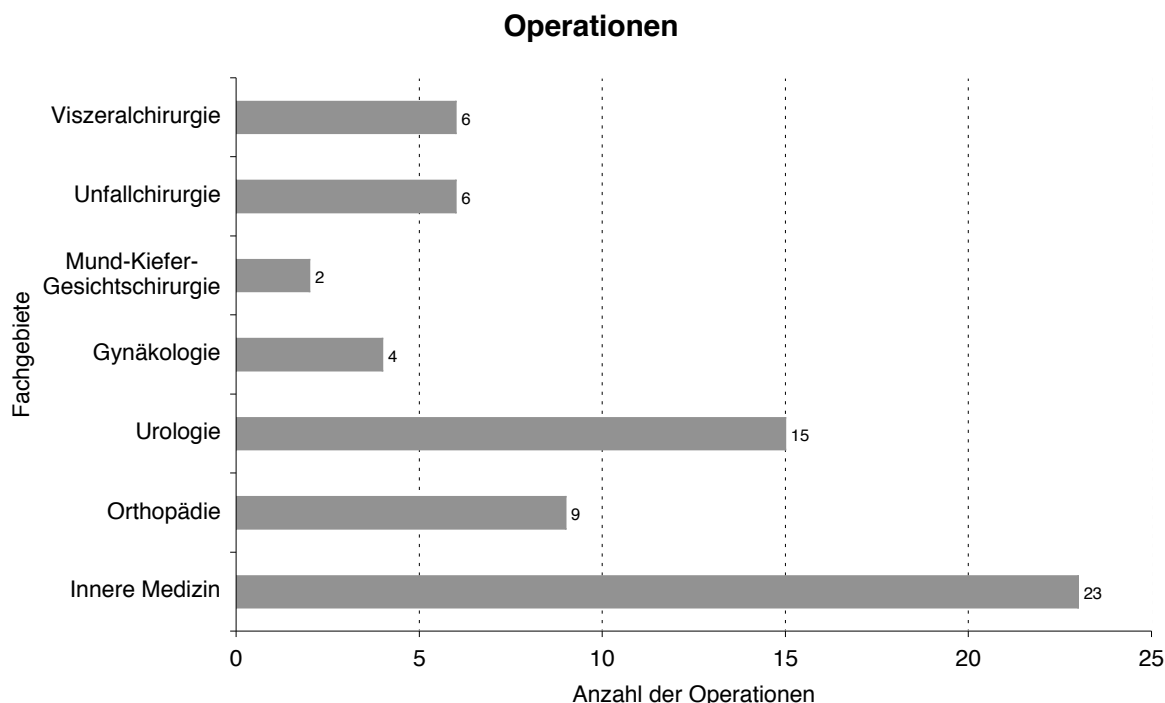
**Tabelle 16. Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation**

	Anzahl	Prozent
Operationen	65	21,5
Demenz	14	4,6
NSAR	14	4,6
Exzessiver Alkoholkonsum	8	2,6
Gastrointestinale Blutung	8	2,6
Häufige Synkopen	8	2,6
Rezidivierende Stürze	7	2,3
Urogenitale Blutung	7	2,3
Mangelnde Compliance	6	2,0
Unkontrollierter Hypertonus	2	0,7
<b>Keine Kontraindikationen</b>	<b>192</b>	<b>63,3</b>



Die internistischen Operationen (Abbildung 24) beinhalteten Herzschrittmacheroperationen bei 20 Patienten und eine Implantierbarer-Cardioverter-Defibrillator-Implantation bei 1 Patient sowie endoskopische Papillotomien bei 2 Patienten.

Die urologischen Operationen beinhalteten transurethrale Resektionen der Harnblase und Prostatastanzbiopsien bei je 3 Patienten, Ureterskopien und transurethrale Resektionen der Prostata bei je 2 Patienten, bei je 1 Patienten eine Meatotomie, eine Nephrektomie, eine Pigtail-Einlage, eine perkutane Nierenbeckenkelchresektion sowie eine Spiralenimplantation.



**Abbildung 24.** Operationen machten 46,8% aller Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation aus. In der Inneren Medizin beinhalteten die Operationen Herzschrittmacher und implantierbare Cardioverter Defibrillator-Implantationen sowie endoskopische Papillotomien.

Die orthopädischen Operationen beinhalteten totale Hüftendoprothesen bei 9 Patienten. Die unfallchirurgischen Operationen beinhalteten offene Repositionen und Arthroskopien bei je 2 Patienten, einen Friedel-Nagel und eine Pohlsche Laschenschraube bei je 1 Patienten.

Die viszeralchirurgischen Operationen beinhalteten Hernienoperation bei 2 Patienten, eine konventionelle Cholezystektomie, eine Hemikolektomie, eine arterielle Thrombektomie und eine Oberschenkel-Amputation bei je 1 Patienten.

Die gynäkologischen Operationen beinhalteten eine Mamma-Ablation bei 2 Patienten, eine fraktionierte Abrasio und eine Laparatomie bei je 1 Patienten. Die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Operationen beinhalteten eine Neck dissection und eine Zahnoperation bei je 1 Patienten.

### 3.3.4 Blutungskomplikationen

Es wurden 12 (4,2%) Blutungskomplikationen zur Nachbeobachtungszeit registriert. Am häufigsten trat die gastrointestinale Blutung (n = 6 [2,1%]) auf.

Des Weiteren traten 2 (0,7%) urogenitale Blutungen auf, jeweils 1 (0,3%) Epistaxis und Glaskörperblutung sowie je 1 Musculus pectoralis- und traumatische Blutung (Tabelle 17). Zum Nachbeobachtungszeitpunkt waren 2 (16,7%) Patienten antikoaguliert, die eine Blutungskomplikation aufwiesen. Ein Patient mit einer urogenitalen Blutung und einem INR von 1,44 und ein Patient mit einer Epistaxis ohne bekannten INR.

Bei insgesamt 12 Blutungskomplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 623,6 Jahren bei 289 Patienten konnte eine Ereignisrate von 1,9% pro Jahr errechnet werden.

**Tabelle 17. Blutungskomplikationen**

Blutungen	Anzahl (Prozent)	Jahre der Nachbeobachtung	Prozent pro Jahr der Nachbeobachtung
Gastrointestinale Blutungen	6 (2,1)	11,3	1,0
Urogenitale Blutungen	2 (0,7)	3,3	0,3
Epistaxis	1 (0,3)	2,8	0,2
Glaskörperblutung	1 (0,3)	2,8	0,2
Musculus pectoralis Blutung	1 (0,3)	2,6	0,2
Traumatische Blutung	1 (0,3)	1,8	0,2
<b>Gesamt</b>	<b>12 (4,2)</b>		

Bei 2 Blutungskomplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 315,6 Jahren bei 124 antikoagulierten Patienten konnte eine Ereignisrate von 0,6% / Jahr errechnet werden (Tabelle 18). Im Gegensatz dazu wurden aus 10 Blutungskomplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 308 Jahren bei 165 Patienten eine Ereignisrate von 3,2% / Jahr errechnet. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ).

**Tabelle 18. Blutungs-Ereignisse bei antikoagulierten versus nicht antikoagulierten Patienten**

	Antikoaguliert	Nicht antikoaguliert
Nachbeobachtungszeit Jahren	315,6	308
Ereignisse in Prozent / Jahr	0,6	3,2

### 3.3.5 Antikoagulation der verschiedenen Fachabteilungen

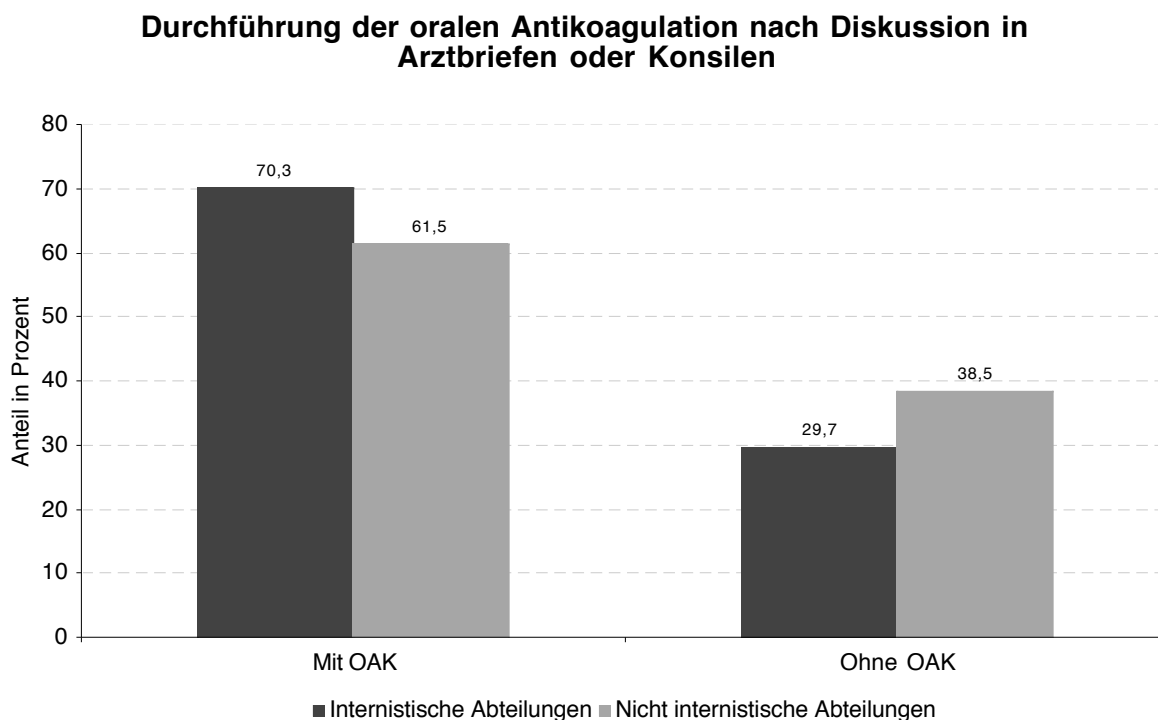
In den Entlassungsbriefen der internistischen Kliniken wurde für 128 (54,5%) Patienten eine OAK entweder empfohlen oder nicht empfohlen (Tabelle 19). In 80 (34,0%) Entlassungsbriefen wurde eine OAK nicht erwähnt. Für 27 (11,5%) internistische Patienten lag kein Entlassungsbrief vor.

In den internistischen Konsilen für die nicht internistischen Abteilungen wurden für 13 (19,4%) Patienten eine OAK entweder empfohlen oder nicht empfohlen (Tabelle 19). In 17 (25,4%) internistischen Konsilen wurde ein OAK nicht erwähnt. Für 37 (55,2%) nicht internistische Patienten lag kein internistisches Konsil vor.

**Tabelle 19. Orale Antikoagulation in Entlassungsbriefen und Konsilen**

	Anzahl	Prozent
<b>Entlassungsbriefe internistische Kliniken</b>		
OAK diskutiert	128 (235)	54,5%
OAK nicht erwähnt	80 (235)	34,0%
Fehlt	27 (235)	11,5%
<b>Konsile für nicht internistische Abteilungen</b>		
OAK diskutiert	13 (67)	19,4%
OAK nicht erwähnt	17 (67)	25,4%
Fehlt	37 (67)	55,2%

Von den 128 Patienten der internistischen Abteilungen, bei denen in den Entlassungsbriefen eine OAK diskutiert wurde, erhielten 90 (70,3%) Patienten eine OAK, 38 (29,7%) erhielten keine OAK. Von den 13 Patienten der nicht internistischen Abteilungen, bei denen in den internistischen Konsilen eine OAK diskutiert wurde, erhielten 8 (61,5%) eine OAK, 5 (38,5%) erhielten keine OAK (Abbildung 25).



**Abbildung 25.** Von den internistischen Patienten, bei denen eine orale Antikoagulation in den Arztbriefen diskutiert wurde, erhielten 70,3% eine Antikoagulation und 29,7% keine. Von den nicht internistischen Patienten mit einer Diskussion über eine Antikoagulation, erhielten 61,5% eine Antikoagulation und 38,5 % keine.

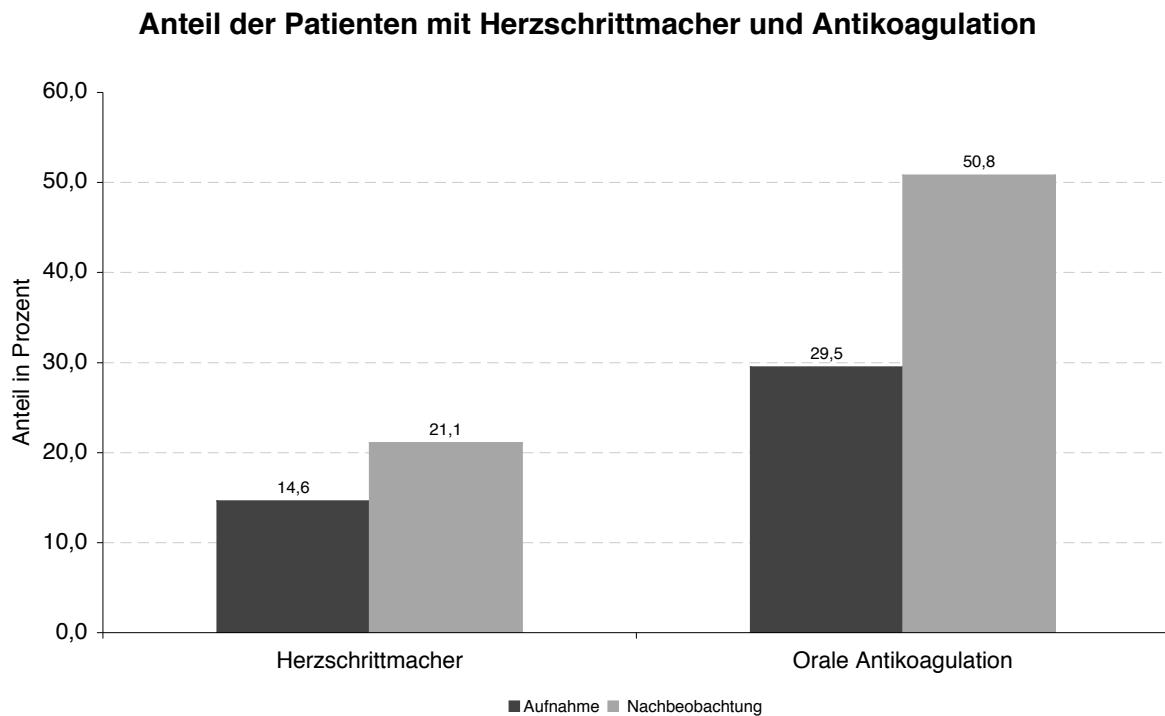
### 3.3.6 Herzschrittmacher-Patienten

Bei 44 (14,6%) Patienten war ein Herzschrittmacher zum Aufnahmezeitpunkt vorhanden (Abbildung 26). Zum Nachbeobachtungszeitpunkt konnten 61 (21,1%) Patienten mit Herzschrittmacher ausgewertet werden. Von zum Aufnahmezeitpunkt 44 Herzschrittmacher-Patienten erhielten 13 (29,5%) eine OAK. Von 10 (76,9%) Patienten konnte die INR erhoben werden. Zum Aufnahmezeitpunkt lag die INR dieser Patienten bei  $2,1 \pm 0,4$ , die Mindest- und Maximal-INR in einem Bereich von 1,4 – 2,8.

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus lag die INR dieser Herzschrittmacher-Patienten bei  $1,9 \pm 0,5$ , Mindest- und Maximal-INR ergaben einen Bereich von 1,3 – 3,0.

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt erhielten 31 (50,8%) der 61 Patienten eine Antikoagulation. Von 23 (74,2%) Patienten konnte die INR erhoben werden. Die INR befand sich bei diesen Patienten bei  $2,2 \pm 0,7$ , Mindest- und Maximal-INR lagen in einem Bereich von 1,5 – 4,5.

Der Anteil der Patienten mit Antikoagulation stieg von der Krankenhausaufnahme zum Nachbeobachtungszeitpunkt signifikant an ( $p = 0,03$ ).



**Abbildung 26.** Herzschrittmacher-Patienten. Anteil der Patienten mit Herzschrittmacher zum Aufnahmezeitpunkt und zum Nachbeobachtungszeitpunkt. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt stieg der Anteil der neuen Herzschrittmacher um 6,6%. Der Anteil der oralen Antikoagulation stieg um 21,3%.

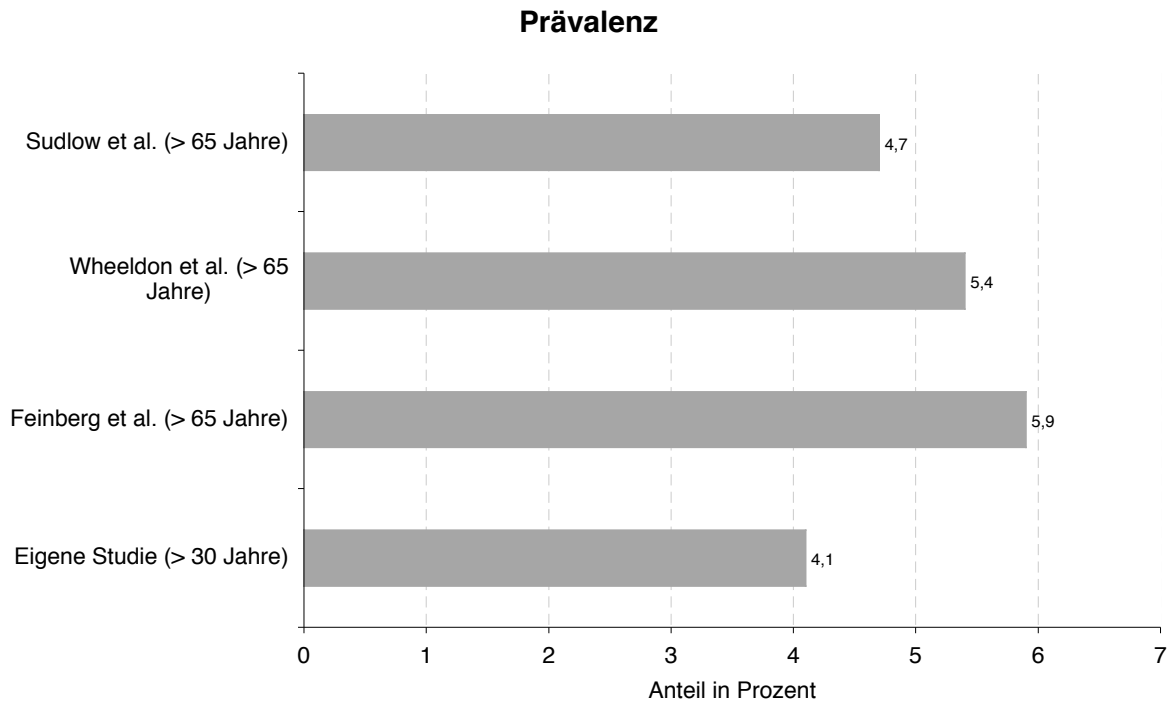
## 4 Diskussion

### 4.1 Epidemiologie

Die VHF-Prävalenz dieses Patientenkollektivs ( $n = 7.298$ ) betrug in dem 6-monatigen Untersuchungszeitraum für Patienten  $> 30$  Jahre 4,1% (Abbildung 27). Das Durchschnittsalter dieses Patientenkollektivs mit VHF betrug 73 Jahre (Abbildung 28). In einer Studie, in der vier bevölkerungsbezogene Studiendaten ( $n = 14.163$ ) ausgewertet und auf die 1991 erhobenen Volksbefragungsdaten der USA bezogen wurden, konnte ein mittleres Alter der Patienten mit VHF von 75 Jahren beobachtet werden (Abbildung 28). In jener Studie ergab sich eine VHF-Prävalenz von 2,3% der  $> 40$ -jährigen und eine VHF-Prävalenz von 5,9% der  $> 65$ -jährigen [50]. In einer anderen Studie wurden alle Patienten mit VHF und EKG-Registrierung  $> 65$  Jahren ( $n = 1207$ ) aus einer Praxis von vier Hausärzten Großbritanniens ausgewertet. Hier lag die VHF-Prävalenz der  $> 65$ -jährigen bei 5,4% (Abbildung 27) [153]. In einer weiteren Studie aus Großbritannien wurde eine zufällige Anzahl von Patienten aus verschiedenen Praxen, die  $> 65$  Jahre ( $n = 4843$ ) waren, untersucht. Dabei konnte eine VHF-Prävalenz von 4,7% beobachtet werden (Abbildung 27) [135].

Obwohl auch jüngere Patienten eingeschlossen wurden (diese Studie: Pat.  $> 30$  Jahre, Literatur: Pat.  $> 65$  Jahre), ist die Prävalenz dieser Studie der Prävalenz der Literatur vergleichbar (Abbildung 27). Das teilweise jüngere Patientenalter führt dazu, dass die VHF-Prävalenz dieser Studie im Gegensatz zu der Literatur unterschätzt wird. Die Studien der zitierten Literatur zeigen, dass VHF mit einer Prävalenz von 4,1% - 5,9% aus verschiedenen Patientenkollektiven [50, 135, 153] mit der Prävalenz aus einem Schwerpunktkrankenhaus gleichgesetzt werden können.

In den USA wurden Daten von Patienten mit VHF ( $n = 309$ ) aus sechs verschiedenen Universitätskrankenhäusern ausgewertet. Hier lag der Altersdurchschnitt der Patienten mit VHF bei 72 Jahren (Abbildung 28) [1].



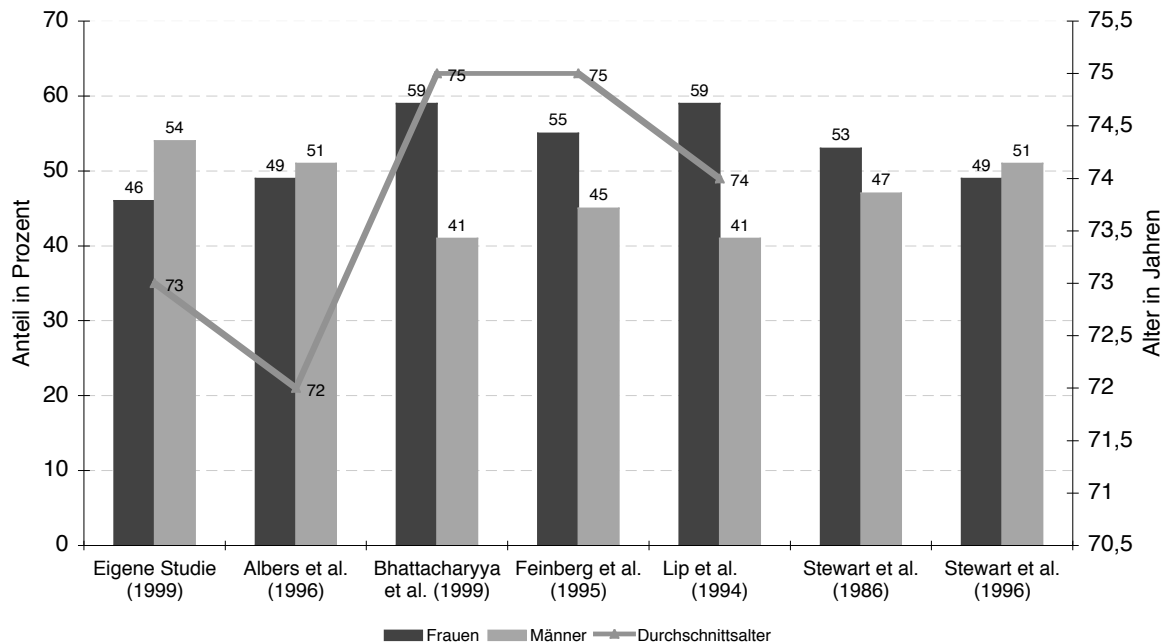
**Abbildung 27.** Vorhofflimmer-Prävalenz in den Studien Feinberg et al. [50], Sudlow et al. [135] und Wheeldon et al. [153]. In der eigenen Studie wurden alle Patienten > 30 Jahren mit in die Berechnungen einbezogen. Die anderen Studien geben die Daten nur für Patienten > 65 wieder.

In einer Studie aus Großbritannien wurden 280 Patienten, die mit VHF in ein Allgemeines Krankenhaus aufgenommen wurden, untersucht. Hier betrug der Altersdurchschnitt 75 Jahre, wobei 41% der Patienten Männer und 59% der Patienten Frauen waren (Abbildung 28) [10]. In einer weiteren schottischen Studie wurde der Altersdurchschnitt für Männer (65 Jahre) und Frauen (73 Jahre) nur getrennt angegeben. In einer anderen Untersuchung, die in einem schottischen Allgemeinkrankenhaus durchgeführt wurde, betrug der Altersdurchschnitt der 170 Patienten 74 Jahre [90].

Der Altersdurchschnitt der Patientenkollektive ist durchaus vergleichbar (Abbildung 28). Die Studien von Albers et al. [1], Bhattacharyya et al. [10] und Lip et al. [90] schlossen wie die eigene Studie auch konsekutiv Patienten in die Auswertung ein.

Die Studie von Bhattacharyya et al. wurde an einem Krankenhaus mit betont geriatrischem Schwerpunkt durchgeführt, so dass dieses Patientenkollektiv etwas älter war.

### Durchschnittsalter alle Patienten - Geschlechterverteilung



**Abbildung 28.** Das Durchschnittsalter der Patienten mit VHF in verschiedenen Studien und der Anteil der Frauen und Männer bei Patienten mit VHF. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist nicht zu erkennen. Der Altersdurchschnitt ist in den Studien vergleichbar bei Albers et al. [1], Bhattacharyya et al. [10], Feinberg et al. [50], Lip et al. [90] und bei Stewart et al. [131].

Die Studie von Feinberg et al. [50] stützte sich auf vier große bevölkerungsbasierte Untersuchungen, von denen die Patienten stärkste Studie [54] nur > 65-jährige Patienten einschloss. Eine weitere Studie aus Australien [86] schloss Patienten erst > 60 Jahre ein, so dass auch dieses Patientenkollektiv etwas älter war.

In diesem Patientenkollektiv waren Männer (54%) mit VHF häufiger (Abbildung 28) als Frauen (46%) vertreten. Daten aus Westaustralien [86], der Mayo-Klinik [111] sowie der Cardiovascular Health Study [54] zusammengefasst, bezogen auf die Volkszählung der USA von 1991 zeigten, dass bis zu 55% aller Patienten mit VHF weiblich waren (Abbildung 28) [50].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die kleinere Studie des schottischen Allgemeinkrankenhauses, die einen höheren Prozentsatz von Frauen (59%) gegenüber Männern (41%) mit VHF aufwies [90].

In einer weiteren schottischen Studie wurden alle Patienten, die mit der Haupt- oder Nebendiagnose VHF in Krankenhäuser eingewiesen wurden erfasst.



**Tabelle 20. Zusammengefasste Daten der Geschlechtsverteilung in Studien.**

	Anzahl Frauen (Prozent)	Anzahl Männer (Prozent)
Eigene Studie	139 (46)	163 (54)
Albers et al. [1]	151 (49)	158 (51)
Bhattacharyya et al. [10]	166 (59)	114 (41)
Feinberg et al. [50]	--	--
Stewart et al. (1986) [131]	837 (52)	768 (48)
Nur Erstereignisse		
Stewart et al. (1996) [131]	1991 (49)	2066 (51)
Nur Erstereignisse		
Lip et al. (1994) [90]	100 (59)	70 (41)
<b>Gesamt</b>	<b>3384 (50)</b>	<b>3339 (50)</b>

<sup>1</sup> Für Feinberg et. al. konnten keine Absolutzahlen der Studie entnommen werden.

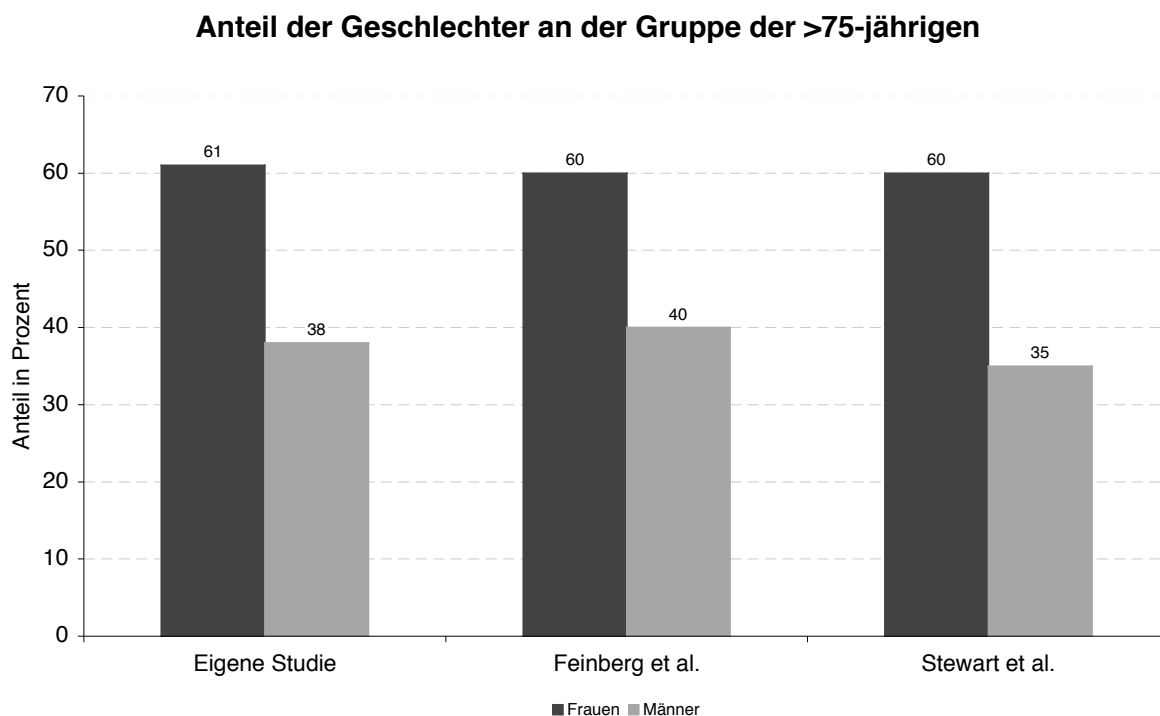
Hier konnte innerhalb einer 10-Jahresperiode von 1986-1996 beobachtet werden, dass die Hospitalisierungen wegen VHF 1986 in der Mehrheit Frauen (Abbildung 29) betraf (53%) und 1996 in der Mehrheit Männer (51%) [131]. In der Studie der sechs Universitätskrankenhäuser der USA wiesen Männer (51%) häufiger als Frauen (49%) VHF auf (Abbildung 28) [1].

Die Daten hinsichtlich der Geschlechtsverteilung insgesamt deuten auf eine ausgewogene Verteilung von VHF zwischen den Geschlechtern hin (Tabelle 20). Übereinstimmend mit diesen Daten zeigte Feinberg et. al. [50], dass die absolute Anzahl von Männern und Frauen mit VHF ungefähr gleich ist. Das Verhältnis von 50,3% (n = 3384) Frauen und 49,7% (n = 3339) Männern dieser zusammengefassten Daten (Tabelle 20) unterstreicht die ausgeglichene Verteilung. In der eigenen Studie konnte eine vergleichbare Geschlechterverteilung mit Überwiegen der Männer lediglich in der Studie von Albers et al. [1] sowie in der Sub-Studie für 1996 von Stewart et al. [131] gesehen werden. Diese Zahlen sind am ehesten auf die niedrige Fallzahlen zurückzuführen.

Die wechselnden Angaben über die vermehrte Krankheitsausprägung beim weiblichen oder männlichen Geschlecht lassen sich am ehesten durch niedrige Fallzahlen erklären.

In dieser Studie waren die Frauen im Durchschnitt älter (76 Jahre) als die Männer (71 Jahre). So lag der Anteil der Frauen (61%)  $\geq$  75 Jahre höher als der Anteil der Männer (38%)  $\geq$  75 Jahre (Abbildung 29).

In der Übersichtsstudie waren in der Altersgruppe der > 75-jährigen die Frauen (60%) häufiger (Abbildung 29) als die Männer (40%) vertreten [50].



**Abbildung 29.** Vorhofflimmer-Patienten > 75 Jahre in Studien. In jeder der Studien, Feinberg et al. [50], Stewart et al. [131] und eigene Studie, war der Anteil der Frauen > 75 Jahre größer als der Männeranteil.

In der schottischen Studie waren 1996 bei Entlassung aus dem Krankenhaus die Frauen (73 Jahre) im Durchschnitt älter als die Männer (65 Jahre). Der Anteil der Frauen (60%) > 75 Jahre war größer (Abbildung 32) als der Anteil der Männer (35%) > 75 Jahre [131].

Die in dieser Studie erhobenen Daten stimmen mit denen der hier zitierten Literatur überein (Abbildung 29).

Sowohl bei Feinberg et al. [50] als auch bei Stewart et al. [131] zeigt sich, dass Frauen in der Gruppe der Patienten mit VHF > 75 Jahren einen deutlich größeren Anteil ausmachten als Männer.

Dies liegt mit daran, dass Frauen in der allgemeinen Bevölkerung bis zu zweimal zahlreicher in der Altersgruppe der > 75-jährigen vertreten sind als Männer [50].

## **4.2 Klinik**

### **4.2.1 Diagnosen**

Als meist genanntes Symptom dieser Studie wurde bei Aufnahme in das Krankenhaus Dyspnoe angegeben und zwar bei 6% der Patienten. Als meist genannte Diagnose bei Aufnahme des Patienten ergab sich neben dem VHF (23,5%) die Herzinsuffizienz (7,6%). In einer retrospektiven Studie Großbritanniens wurden 280 Patienten mit VHF untersucht, und es zeigte sich, dass ebenfalls Dyspnoe (55%) das meist genannte Symptom bei Aufnahme in ein Allgemeines Krankenhaus war. Die häufigste Diagnose in der Detmolder Studie war Herzinsuffizienz (60%) [10]. In einer an einem schottischen Allgemeinkrankenhaus durchgeführten Studie wurden 170 Patienten mit VHF untersucht, es wurde als führendes Symptom Dyspnoe (51,8%) beobachtet. Die am häufigsten zugrunde liegende Diagnose war ebenfalls die Herzinsuffizienz (35,9%) [90].

Bei denen in der britischen und schottischen Studie [10, 90] eingeschlossenen Patienten wurden neben der Aufnahmediagnose VHF zusätzlich kardiale Symptome und Nebendiagnosen erfasst, so dass im Vergleich zu dieser Studie die klinische Gewichtung der Symptome und Nebendiagnosen anders gesetzt wurde. In dieser Studie wurde lediglich die Hauptaufnahmediagnose erfasst. Dabei war es unerheblich, ob die Patienten von Chirurgen, Orthopäden oder Internisten behandelt wurden. Die britische und die schottische Studie schlossen lediglich Patienten ein, die in den internistischen Abteilungen behandelt wurden, so dass eine breite Fächerung an Diagnosen und Symptomen wegfielen. Diesen unterschiedlichen Einschlusskriterien zufolge wurden VHF-Patienten, die sich während der 2-jährigen britischen bzw. 6-monatigen schottischen Einschlussphase in einem anderen Fachgebiet als Innere Medizin vorstellten, nicht erfasst.

Dahingegen wurden alle Patienten dieser Studie mit VHF während des 6-monatigen Zeitintervalls unabhängig vom Fachgebiet eingeschlossen.

Damit lässt sich die Diskrepanz der angegebenen Hauptsymptomatik Dyspnoe zwischen dieser Studie, angegeben mit 6%, und der britischen und schottischen Studie, angegeben mit 55% und 51,8%, erklären.

Lediglich 71 (23,5%) Patienten dieser Studie wurden schon mit der Hauptdiagnose VHF eingeschlossen, wohingegen in der britischen Studie die Hauptdiagnose VHF bereits bei allen Patienten feststand. Deshalb war die Diagnose Herzinsuffizienz die primäre Diagnose bei nur 7,6% der Detmolder Studie und in 60% eine Begleitdiagnose der britischen und in 35,9% der schottischen Studie. Die schottische Studie unterteilte noch einmal in Ursachen der Symptome und der Ätiologie der Erkrankungen. Hierbei war die koronare Herzerkrankung (46,5%) am häufigsten beobachtet worden [90].

#### **4.2.2 Krankenhausverweildauer**

Insgesamt verbrachten in den 6 Monaten dieser Studie die 302 Patienten 4.275 Tage im Krankenhaus, im Durchschnitt 14,2 Tage pro Patient. Im Vergleich hierzu verbrachten 17.279 schottische Patienten, die Vorhofflimmern als Erst- oder Zweitdiagnose hatten, in der 12-monatigen Studienzeit 242.000 Tage im Krankenhaus, dabei im Durchschnitt 14,0 Tage pro Patient [131]. In der schottischen Studie des Allgemeinkrankenhauses verbrachten 146 Patienten im 6-montigen Zeitraum 2.336 Tage im Krankenhaus, durchschnittlich 16 Tage pro Patient [90]. Den längsten mittleren Krankenhausaufenthalt in dieser Studie wiesen Frauen  $\geq$  65 Jahre (17,6 Tage) auf, den kürzesten Männer  $<$  65 Jahre (9 Tage). Die schottische Studie zeigte ebenfalls einen im Durchschnitt längeren Krankenhausaufenthalt für Frauen und ältere Patienten als für Männer und jüngere Patienten [131]. Patienten in der Detmolder Studie hatten einen geringeren Anteil an ein- oder zweitägigen Aufenthalten im Krankenhaus (14,9% Männer und 5,0% Frauen) als Patienten der schottischen Studie (30,1% Männer und 18,7% Frauen) [131].

Die Verweildauer für alle Patienten der eigenen Studie ist vergleichbar mit der aus der Literatur [131]. Ebenfalls vergleichbar ist die längere Verweildauer für Frauen und ältere Patienten, wobei absolute Zahlen oder Prozentangaben in der schottischen Studie fehlten.

Auch in der schottischen Studie des Allgemeinkrankenhauses war eine signifikante Korrelation von Krankenhausaufenthalt und Alter zu beobachten. Die längere durchschnittliche Verweildauer wurde auf die längeren Liegezeiten von Patienten mit Schlaganfall zurückgeführt [90].

Die schottische Studie wies einen größeren Anteil an Patienten auf, die lediglich 1 bis 2 Tage im Krankenhaus verbrachten. Dabei verdeutlicht sich die in der eigenen Studie zu beobachtende Inhomogenität des Patientenkollektivs mit einer Häufung auch schwerer, nicht allein internistischer Krankheitsbilder. In der schottischen Studie waren im Gegensatz zu dieser Studie ausschließlich internistische Diagnosen aufgeführt, die zur Krankenhauseinweisung führten.

### **4.2.3 Mortalität**

Insgesamt verstarben 86 (29,8%) von 289 Patienten dieser Studie in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2,2 Jahren. Dies entsprach einer Mortalität von 13,5% / Jahr. Das Alter der verstorbenen Patienten betrug im Durchschnitt 77,7 Jahre  $\pm$  9,4 Jahre. Es verstarben respektiv 48 (55,8%) Männer und 38 (44,2%) Frauen. Eine kardiale Genese wurde dabei in 45,3% diagnostiziert. Eine Herzinsuffizienz war bei 19,8% der Patienten als Todesursache angegeben worden.

In der schottischen Studie, die unter anderem die Mortalität zwischen 1986 und 1996 untersuchte, betrug sie für Patienten mit der Hauptdiagnose VHF 1986 4,1% / Jahr und 1996 2,6% / Jahr. Die Mortalität für Patienten mit der Nebendiagnose VHF betrug 1986 16,3% / Jahr und 1996 9,7% / Jahr [131].

In den großen, randomisierten Antikoagulationsstudien wurde über eine Mortalität zwischen 0,8% / Jahr in der SPAF-Studie [133] und 4,4% / Jahr in der SPINAF-Studie [44] berichtet.

In den großen, randomisierten Studien, die Rhythmuskontrolle gegen Frequenzkontrolle prüften, wurde vergleichbar den Antikoagulationsstudien über eine Mortalität zwischen 1,2% / Jahr in der PIAF-Studie [75] und 4,7% / Jahr in der AFFIRM-Studie [138] berichtet.

Entsprechend den Daten der schottischen Studie [131] ist die Mortalität dieser Studie mit 13,5% / Jahr dem Kollektiv der Patienten mit VHF als Nebendiagnose zuzuordnen.

Die großen, randomisierten Antikoagulations- und Rhythmus- versus Frequenzkontroll-Studien sind dagegen dem Kollektiv der Patienten mit VHF als Hauptdiagnose zuzuordnen.

Die hohe Mortalität bei den Patienten mit VHF als Nebendiagnose ist am ehesten auf die Schwere der Begleiterkrankungen zurückzuführen. Hier sind insbesondere die kardialen, die pneumologischen und die neurologischen Erkrankungen sowie die Malignome zu nennen.

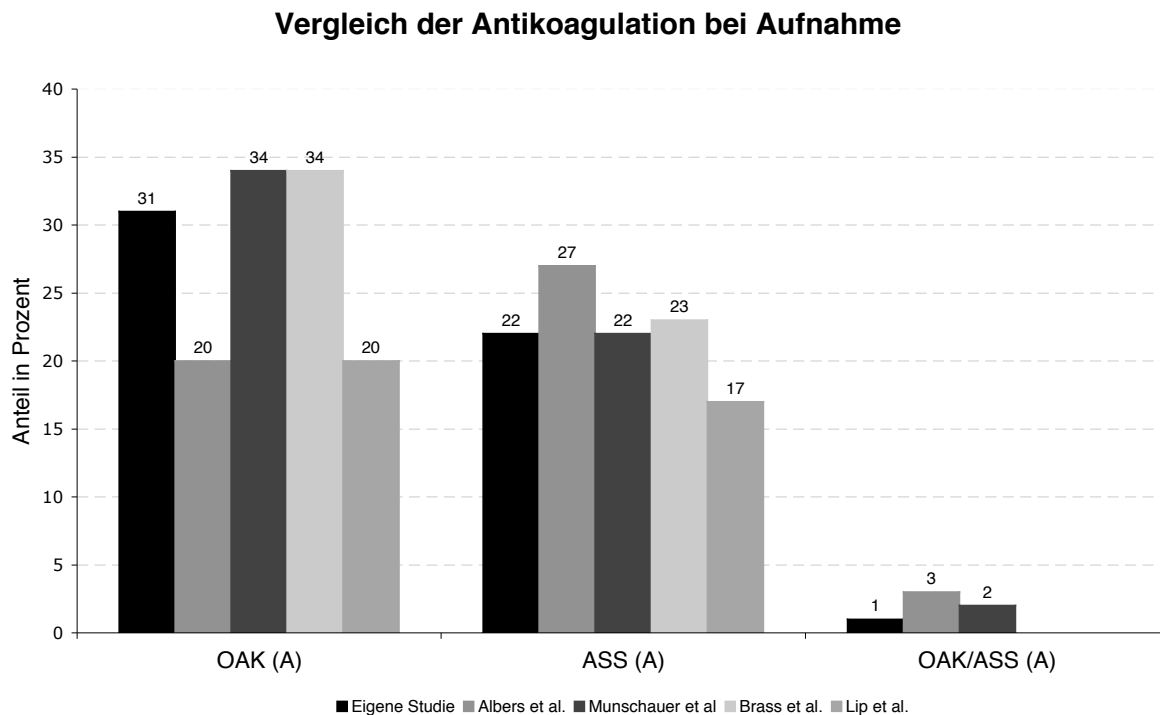
### **4.3 Antikoagulation**

#### **4.3.1 Antithrombotische Therapie**

Bei Krankenhausaufnahme waren in dieser Studie 93 (31%) von 302 Patienten antikoaguliert und 66 (22%) Patienten erhielten ASS, 4 (1%) Patienten erhielten eine überlappende Therapie aus OAK und ASS (Abbildung 30). Bei Entlassung wurden 142 (47%) Patienten antikoaguliert und 64 (21%) Patienten erhielten ASS, 9 (3%) Patienten erhielten eine überlappende Therapie (Abbildung 31).

In einer schottischen Studie aus einem Allgemeinkrankenhaus waren bei Krankenhausaufnahme 20% der 170 Patienten antikoaguliert und 17% erhielten ASS (Abbildung 30) [90].

In einer Studie von 309 Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem VHF, die in Universitätskrankenhäusern aufgenommen wurden, war eine OAK bei Aufnahme in 20% und ASS-Gabe in 27%, eine überlappende Therapie aus OAK und ASS in 3% vorhanden (Abbildung 30) [1]. Bei Entlassung aus diesen Universitätsklinken war eine OAK in 27% und ASS-Gabe in 36%, eine überlappende Therapie in 7% vorhanden (Abbildung 31).



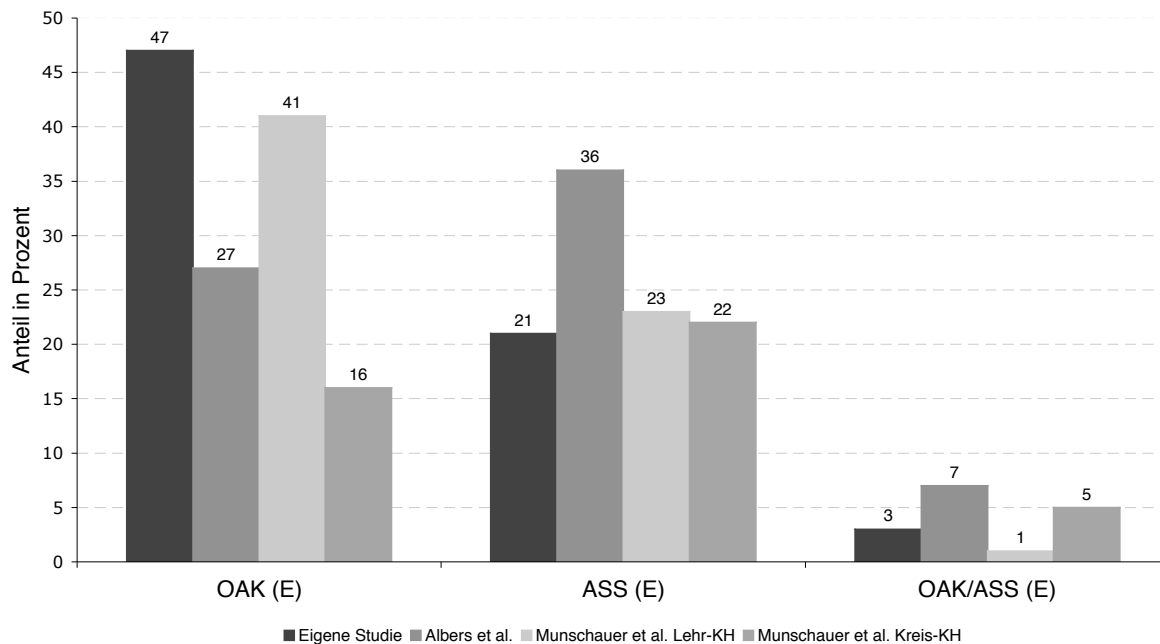
**Abbildung 30.** Vergleich der antithrombotischen Therapie bei Aufnahme zwischen verschiedenen Studien: Albers et al. [1], Brass et al. [15], Lip et al. [90], Munschauer et al. [100] und eigene Daten.

In einer anderen Studie wurden Unterlagen von 488 VHF-Patienten  $\geq 65$  Jahren und einer bestimmten Versicherungszugehörigkeit ausgewertet. Von diesen waren bei Aufnahme in das Krankenhaus 34% antikoaguliert und 23% erhielten ASS (Abbildung 30) [15].

In einer weiteren Studie wurden 651 Patienten, die in zwei Lehrkrankenhäusern und zwei Kreiskrankenhäusern aufgenommen wurden und permanentes VHF aufwiesen, ausgewertet [100]. Von diesen Patienten erhielten 34% eine OAK, 22% eine antithrombotische Therapie und 2% wurden überlappend mit einer OAK und antithrombotischen Therapie behandelt (Abbildung 30). Patienten, die aus den akademischen Lehrkrankenhäusern entlassen wurden, erhielten in 41% eine OAK, zu 23% eine Therapie mit ASS und zu 1% eine überlappende Therapie mit einer OAK und ASS. Im Gegensatz dazu standen die Patienten, die aus den Kreiskrankenhäusern zu 16% mit einer OAK, zu 22% mit ASS und zu 5% mit einer überlappenden OAK und ASS-Therapie entlassen wurden (Abbildung 31).

Die Antikoagulation der eigenen Studie bei Krankenhausaufnahme entspricht der in der Literatur von Brass et al. und Munschauer et al. angegebenen Antikoagulation.

### Vergleich der Antikoagulation bei Entlassung



**Abbildung 31.** Vergleich der antithrombotischen Therapie bei Entlassung zwischen verschiedenen Studien: Albers et al. [1], Munschauer et al. [100], eigene Studie. In der Untersuchung von Munschauer et al. wurde bei Entlassung zwischen Lehrkrankenhäusern (Lehr-KH) und Kreiskrankenhäusern (Kreis-KH) unterschieden.

Auch die antithrombotische Therapie dieser Studie ist mit den beiden genannten Studien bei Krankenhausaufnahme vergleichbar. Eine niedrigere Antikoagulation war in den Studien von Albers et al. und Lip et al. zu beobachten. Auch die antithrombotische Therapie war bei Albers et al. deutlich höher und bei Lip et al. niedriger als in den drei anderen Studien.

In der Detmolder Studie der 302 Patienten mit VHF wurden die Patienten unabhängig vom Erstereignis oder einer bereits bestehenden Vorgeschichte mit VHF eingeschlossen. Die epidemiologischen Daten sprechen dafür, dass nur ein geringer Teil der Patienten ein VHF als Erstereignis aufwies und die meisten Patienten VHF als Nebendiagnose zeigten. In der Studie bei Brass et al. [15] wurden 488 Patientenakten retrospektiv ausgewertet. Diese Patienten hatten bereits eine Vorgeschichte mit VHF, Patienten mit einem Erstereignis VHF wurden hier ausgeschlossen.



Die Studie von Munschauer et al. [100] schloss in der retrospektiven Studie von 651 Patientenakten nur Patienten mit permanentem VHF ein, so dass auch hier Patienten mit Erstereignis oder einmalig aufgetretenem paroxysmalem VHF ausgeschlossen wurden. Die Studie von Albers et al. [1] wertete die Krankengeschichten von 342 konsekutiv aufgenommenen Patienten mit VHF aus. Hierbei spielten die Dauer und die Vorgeschichte, ob Erstereignis oder nicht, keine Rolle. In der Studie bei Lip et al. [90] wurden 170 konsekutive Patienten mit VHF eingeschlossen.

Die Dauer und die Vorgeschichte des VHF war in der schottischen Studie kein Ausschlusskriterium. Hieraus lässt sich folgern, dass eine höhere Antikoagulation bei Aufnahme in das Krankenhaus zu erwarten ist, wenn Patienten und behandelnde Ärzte bereits mit VHF konfrontiert wurden. Das Wissen um Patienten mit VHF führt jedoch nicht zu einem exzessiven Anstieg der Antikoagulation gegenüber Patientenkollektiven, die Patienten mit Erstereignissen untersuchten.

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus war ein Anstieg der antikoagulierten Patienten von 31% auf 47% in der eigenen Studie zu beobachten. Die antithrombotische Therapie veränderte sich gering, 22% bei Aufnahme und 21% bei Entlassung. In der Studie von Albers et al. [1] stieg der Anteil der antikoagulierten Patienten von 20% auf 27%. Auch in der antithrombotischen Therapie war mit einem Anstieg von 27% auf 36% ein deutlicher Unterschied zu beobachten. In der Studie von Munschauer et al. [100] wurde bei Entlassung zwischen Lehr- und Kreiskrankenhäusern unterschieden. Bei Entlassung aus den Lehrkrankenhäusern war eine Antikoagulation bei 41% der Patienten vorhanden und eine antithrombotische Therapie bei 23% der Patienten. Bei Entlassung aus den Kreiskrankenhäusern konnte eine Antikoagulation lediglich bei 16% der Patienten und eine antithrombotische Therapie bei 22% der Patienten nachgewiesen werden. Die Entlassungsdaten dieser Studie lassen sich am ehesten mit den Daten der Lehrkrankenhäuser aus der Arbeit von Munschauer et al. vergleichen. Offensichtlich besteht eine größere Anerkennung und ein größerer Umsetzungswillen der Richtlinien hinsichtlich der Antikoagulation in Lehreinrichtungen der Universität gegenüber Kreiskrankenhäusern. Etwas niedrig erscheint daher die Anzahl antikoagulierter Patienten bei Entlassung aus den Universitätskrankenhäusern in der Arbeit von Albers et al. zu sein.

Ein Grund ist die Auswahl der antikoagulierten Patienten, da eine große Anzahl von Patienten mit VHF eingeschlossen wurden, bei denen VHF als Erstereignis auftrat und diese initial nicht antikoaguliert waren. Wenn Patienten mit Erstereignissen ausgeschlossen wurden, waren bei Albers et al. 32% der vorher diagnostizierten Patienten mit VHF antikoaguliert und bei Entlassung 41%. Diese Daten entsprechen zum einen der Selektion der Patienten aus der eigenen Studie und der Studie von Munschauer et al., so dass die Daten von Albers et al. vergleichbar den Daten der universitären Lehrkrankenhäuser sind.

#### **4.3.2 Werte im Zielbereich der international normalized ratio**

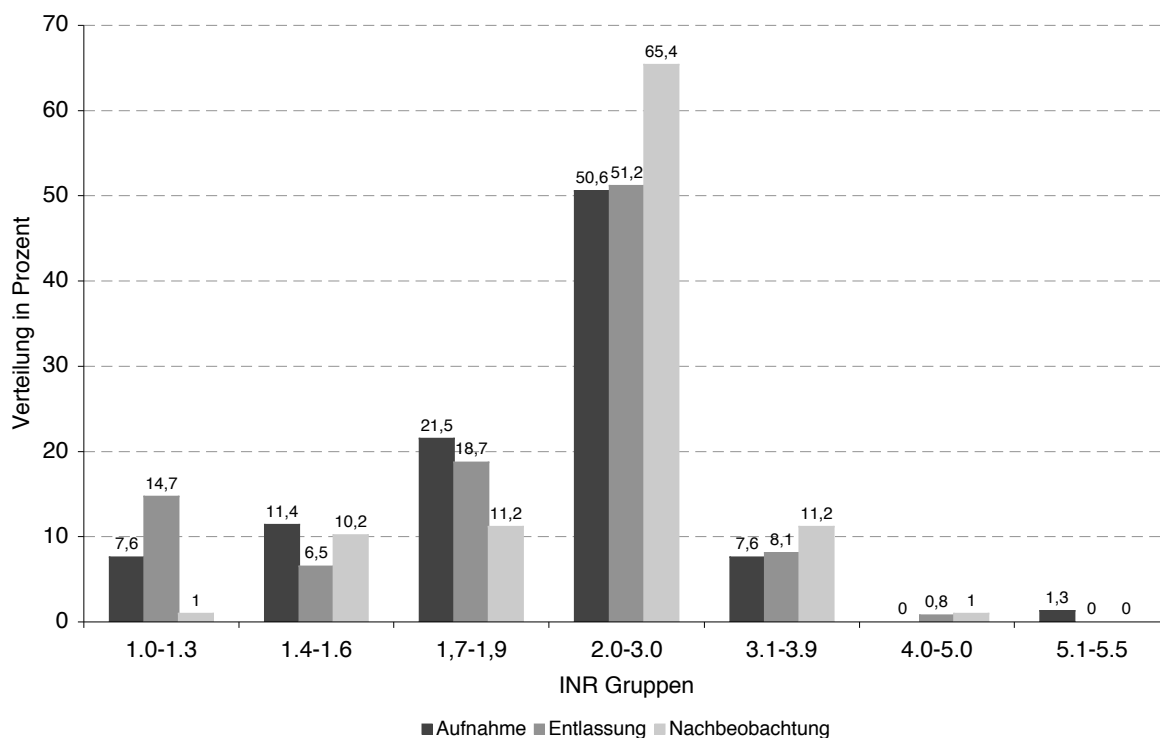
In dieser Studie war eine Ziel-INR von 2,0 – 3,0 zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bei 51% der Patienten nachweisbar (Abbildung 32 und 33). Die INR-Verteilung bei Aufnahme war  $\leq 1,6$ : 19%, 1,7 – 1,9: 21,5%, 2,0 – 3,0: 50,5%, 3,1 – 3,9: 8% und  $\geq 4,0$ : 1% (Abbildung 32). Im Durchschnitt lag die INR bei 2,2 (Abbildung 33).

Zur Entlassung aus dem Krankenhaus lagen 51% der Patienten in der Ziel-INR. Die INR-Verteilung bei Entlassung aus dem Krankenhaus war  $\leq 1,6$ : 21%, 1,7 – 1,9: 19%, 2,0 – 3,0: 51%, 3,1 – 3,9: 8% und  $\geq 4,0$ : 1%. Im Durchschnitt lag die INR bei 2,1. Zur Nachbeobachtungszeit lagen 66% der Patienten in der Ziel-INR. Die INR-Verteilung zur Nachbeobachtungszeit war  $\leq 1,6$ : 11%, 1,7 – 1,9: 11%, 2,0 – 3,0: 66%, 3,1 – 3,9: 11% und  $\geq 4,0$ : 1%. Im Durchschnitt lag die INR bei 2,3. Zur Nachbeobachtungszeit lagen 65% der Patienten in der Ziel-INR.

Die Studie, die in Universitätskrankenhäusern der USA durchgeführt wurde, zeigte, dass lediglich 33% der Patienten eine OAK in der Ziel-INR von 2,0 – 3,0 zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme aufwiesen (Abbildung 33). Der durchschnittliche INR-Wert wurde mit 2,5 angegeben. Die INR-Verteilung bei Aufnahme war  $< 1,5$ : 20%, 1,5 – 1,9: 33%, 2,0 – 2,9: 32%, 3,0 – 3,4: 5%,  $> 4,0$ : 10%. Bei Krankenhausaufnahme lagen 33% der Patienten in der Ziel-INR [1].

In der Studie, in der Patienten  $> 65$  Jahre einer bestimmten Versicherungszugehörigkeit mit VHF untersucht wurden, zeigte sich bei Krankenhausaufnahme eine durchschnittliche INR von 2,2 (Abbildung 33).

## Verteilung der international normalized ratio



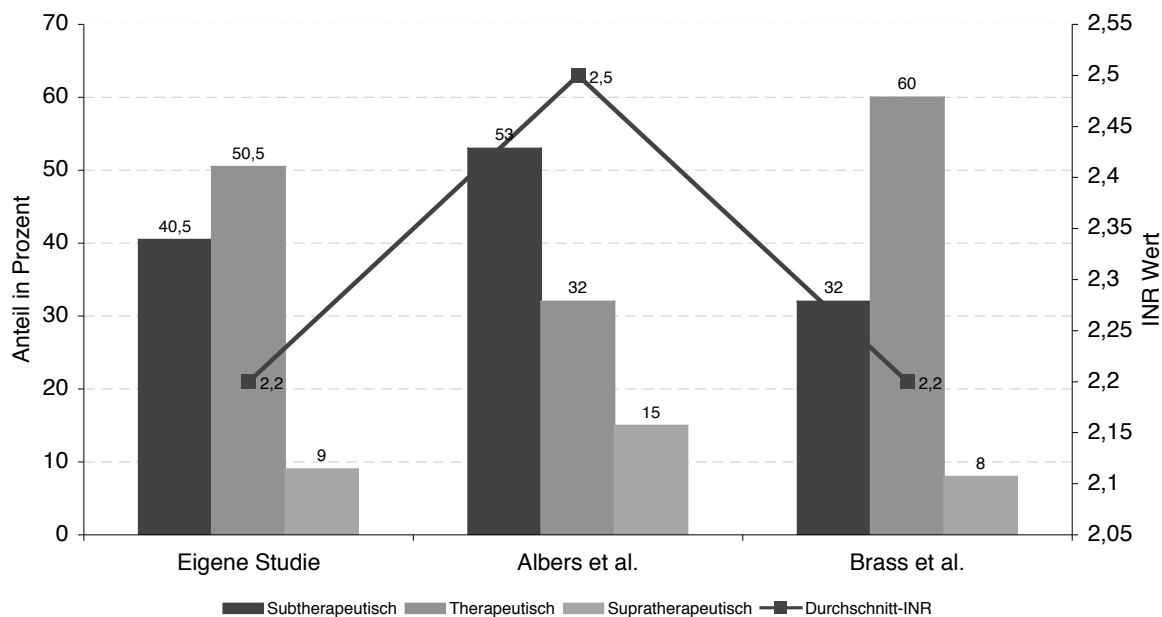
**Abbildung 32.** International normalized ratio-Verteilung in dieser Studie. Eigene Daten bei Krankenhausaufnahme, bei Entlassung und zur Nachbeobachtungszeit.

Die INR-Verteilung bei Aufnahme war < 1,5: 32%, 1,5 – 3,5: 60%, > 3,5: 8%. Bei Krankenhausaufnahme lagen 60% der Patienten in der Ziel-INR [15].

In der Detmolder Studie wurde die Ziel-INR zwischen 2,0 – 3,0 definiert. In der Studie von Albers et al. [1] wurde die Ziel-INR zwischen 2,0 – 2,9 und in der Studie von Brass et al. [15] zwischen 1,5 – 3,5 definiert. Dies mag erklären, warum in der Studie von Brass et al. wesentlich mehr Patienten (60%) bei Krankenhausaufnahme antikoaguliert waren gegenüber der eigenen Studie (51%). Es erklärt jedoch nicht den geringen Anteil der Ziel-INR der Studie von Albers et al. (32%) bei Krankenhausaufnahme (Abbildung 33), da lediglich 5% eine INR > 2,9 und ≤ 4,0 aufwiesen.

Eine Ursache mag sein, dass die Mehrheit der Patienten im Jahr 1993 in die Studie aufgenommen wurde, somit ein Jahr nach Veröffentlichung der in den 90-er Jahren letzten, großen, randomisierten Antikoagulationsstudie [44]. Es könnte der maßgebliche Grund sein, dass die Ärzte jene Ergebnisse erst verspätet umsetzten [1].

### Vergleich der INR Verteilung und des INR Durchschnitts bei Krankenhausaufnahme



**Abbildung 33.** International normalized ratio-Werte bei Krankenhausaufnahme. Vergleich der durchschnittlichen INR-Werte und deren Verteilung in den verschiedenen Studien. In dieser Studie wurde der therapeutische Bereich zwischen 2,0 – 3,0 definiert. Albers et al. [1] definierten den therapeutischen Bereich zwischen 2,0 - 2,9 und Brass et al. [15] definierten den therapeutischen Bereich zwischen 1,5 – 3,5.

Ein Vergleich der eigenen Studie mit den Antikoagulationsstudien zeigt, dass die Werte der Ziel-INR dieser Studie (51%) am ehesten denen der CAFA-Studie (44%) ähneln [28], die eine vergleichbare Ziel-INR Definition vorgab. Die SPAF-Studie blieb mit ihrer Ziel-INR von 1,3 – 1,8 unterhalb des z. Zt. definierten, therapeutischen Bereichs und würde ein deutlich erhöhtes thromboembolisches Risiko für die Patienten darstellen. Ebenso wie die BAATAF und SPINAF-Studie, sie umfassten eine subtherapeutische INR von respektive 1,5 und 1,4 bis zur Ziel-INR von jeweils 2,7 und 2,8 [44, 133, 139].

Bei einer INR von 1,7 verdoppelt sich das Schlaganfallrisiko und bei einer INR von 1,5 verdreifacht sich dieses Risiko [77]. VHF-Patienten, die einen Schlaganfall erlitten, haben eine dreifach erhöhte 30-Tages Mortalität, wenn die INR < 2,0 liegt [79]. Die AFASAK und EAFT-Studie dehnten die Ziel-INR respektive bis auf 4,2 und 4,0 aus.

Ab einer INR von  $> 3,9$  beginnt bereits ein deutlich erhöhtes Risiko einer intrazerebralen Blutung, so dass diese Vorgaben nicht zu empfehlen sind [76, 79].

**Tabelle 21. Vergleich der verschiedenen Studien mit Angaben der INR im therapeutischen Bereich**

Studie (Ziel-INR)	< Ziel-INR Prozent	Ziel-INR Prozent	> Ziel-INR Prozent	Bemerkung
Eigene (2,0 – 3,0)	40,5	50,5	9	Aufnahme im Krankenhaus
Albers et al. [1] (2,0 – 2,9)	53	32	15	Aufnahme im Krankenhaus
Brass et al. [15] (1,5 – 3,5)	32,4	59,5	8,1	Aufnahme im Krankenhaus
AFASAK [110] (2,4 – 4,2)	26	73	1	Zeit der Studiendauer
BAATAF [139] (1,5 – 2,7)	8	83	9	Anteil der Studientage
CAFA [28] (2,0 – 3,0)	39,6	43,7	16,6	Anteil der Studientage
EAFT [38] (2,5 – 4,0)	32	59	9	Studiendauer
SPAF [133] (1,3 – 1,8)	23	71	5	Alle Werte der Studie
SPINAF [44] (1,4 – 2,8)	29	56	15	Studiendauer
SPORTIF III [43] (2,0 – 3,0)	--	66	--	Alle Werte der Nachbeobachtung
AFFIRM [138] (2,0 – 3,0)	--	62,3	--	Patienten der Frequenzkontrolle

Die neuere, in 2002 publizierte AFFIRM-Studie [138] definierte eine Ziel-INR von 2,0 – 3,0 und erreichte in 62,3% mit den Patientin der Frequenzkontrolle diesen Bereich. Die SPORTIF III-Studie, in 2003 publiziert [43], konnte in 66% diese Ziel-INR erreichen. Ein vergleichbares Ergebnis in der eigenen Studie ist die Antikoagulationsrate der Nachbeobachtung, bei der 65% der Patienten diese Ziel-INR erreichten.

### 4.3.3 Geschlechts- und Altersverteilung

In dieser Studie wurden Frauen (25%) und Patienten  $\geq 65$  Jahre (28%) signifikant seltener zum Aufnahmezeitpunkt antikoaguliert als Männer (36%,  $p = 0,03$ ) und Patienten  $< 65$  Jahre (43%,  $p = 0,04$ ).

In einer Studie, die 1.062 Patientenbesuche mit VHF bei Ärzten analysierte, wurde für die Jahre 1992 und 1993 eine leicht erhöhte Antikoagulationstherapie für Frauen gegenüber Männern und eine verminderte Antikoagulationsrate bei Patienten  $> 79$  nachgewiesen [124].

In einer Studie, die an Universitätskrankenhäusern in den USA durchgeführt wurde zeigte sich, dass Patienten  $> 75$  Jahre (31%) ohne Kontraindikationen gegen eine OAK seltener antikoaguliert wurden als jüngere Patienten (41%) ohne Kontraindikationen gegen eine OAK ( $p = 0,18$ ) [1].

Patienten  $\geq 65$  Jahre wurden in dieser Studie bei Krankenhausaufnahme signifikant seltener antikoaguliert als Patienten  $< 65$  Jahre. Eine ähnliche Beobachtung wurde von Perez et al. [107] gemacht, die 344 Patienten in einem britischen Vorstadt Krankenhaus untersuchten. Patienten  $\geq 75$  Jahre wurden signifikant seltener antithrombotisch behandelt, unabhängig davon ob Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation vorhanden waren. Die These von McCrory et al. war, dass Alter an sich eine Abschreckung vor einer Antikoagulation darstellte [96]. Dieses wurde von McCrory et al. in einer Studie untersucht, bei der Fragebögen an 1.189 zufällig ausgewählte drei Kategorien von Praxen gesandt wurden: Allgemeinmediziner, Kardiologen und Neurologen. Dabei konnte festgestellt werden, dass weniger Ärzte Patienten mit 75 Jahren im Vergleich zu Patienten mit 65 Jahren antikoagulieren würden. Ein konstanter Trend hinsichtlich einer Facharztgruppe, die eine Antikoagulation bei älteren Patienten nicht optimal verabreichte, konnte nicht herausgearbeitet werden [96]. Ärzte, die Patienten in Pflegeheimen in den USA versorgten, gaben ein fortgeschrittenes Alter als Kontraindikation gegen eine Antikoagulation an [85].

Die Frauen wurden in der eigenen Studie signifikant seltener bei Krankenhausaufnahme mit einer Antikoagulation behandelt als die Männer. Dieser signifikante Unterschied war bei Entlassung angeglichen und bei der Nachbeobachtung erneut aufgetreten.

Frauen stellten in der Detmolder Studie mit nahezu Zweidritteln den größeren Anteil an den > 75-jährigen Patienten dar gegenüber den Männern mit einem Drittel. Es wurden somit ältere Menschen weniger antikoaguliert und infolgedessen gleichzeitig Frauen untertherapiert. In der „Copenhagen city heart study“ war jedoch gezeigt worden, dass eine geringere Antikoagulation der Frauen keine Berechtigung hat [52]. In dieser Studie war für Frauen VHF ein viel bedeutenderer Risikofaktor für einen Schlaganfall und kardiovaskulären Tod als für Männer. Der unabhängige Einfluss des VHF auf das Risiko eines Schlaganfalls war für Frauen 4,6-fach größer und das Risiko eines kardiovaskulären Todes war 2,5-fach höher als für Männer [52].

Aus diesem Grund sollten gerade Frauen mit einer Antikoagulation behandelt werden, insbesondere da sie den größeren Anteil an älteren Patienten darstellen. Nicht nur bei der Therapie des VHF sondern auch bei der Therapie der koronaren Herzerkrankung wurden Frauen nicht optimal behandelt, obwohl sie auch hier den größeren Teil der älteren Patienten darstellten.

So kamen die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass „Frauen nicht weniger aggressiv behandelt werden sollten“ als Männer [12].

In jener Studie wurde bei Patienten mit Hoch-Risiko-Myokardinfarkt ebenfalls gezeigt, dass Frauen weniger wahrscheinlich eine thrombolytische Behandlung als Männer bekamen und eine geringere Wahrscheinlichkeit hatten, eine Revaskularisation nach einem Hoch-Risiko-Myokardinfarkt zu erhalten. Das konnte nicht alleine dadurch erklärt werden, dass Frauen ein höheres Alter in dieser Studie aufwiesen. Jedoch führte der Altersunterschied zu einem höheren Risiko an Nebenwirkungen bei Frauen [12].

Die ältesten Patienten, die am meisten von einer Antikoagulation profitieren würden, sind die mit einem hohen Schlaganfall-Risiko aufgrund thromboembolischer Risikofaktoren. Dieser Vorteil wird jedoch dadurch aufgehoben, dass die Lebensqualität und die Lebenserwartung dieser Patienten bezogen auf diese Risikofaktoren wiederum begrenzt sind [33].

#### **4.3.4 Thromboembolische Risikofaktoren und Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation**

In dieser Studie wurden 76% der Patienten mit thromboembolischen Risikofaktoren identifiziert (Abbildung 34). Männer (68%) hatten signifikant weniger Risikofaktoren als Frauen (85%,  $p = 0,0005$ ). In der Tendenz waren mehr Risikofaktoren bei Patienten  $\geq 65$  Jahren (77%) gegenüber Patienten  $< 65$  Jahren (69%) zu beobachten ( $p = 0,19$ ).

In der eigenen Studie wiesen 36% Patienten Kontraindikationen gegen eine OAK auf (Abbildung 34). Dabei lag für Männer (35%) und Frauen (38%) eine ähnliche Häufigkeit an Kontraindikationen vor ( $p = 0,6$ ). Bei Patienten  $\geq 65$  Jahren (40%) traten signifikant häufiger Kontraindikationen gegen eine OAK auf als bei Patienten  $< 65$  Jahren (22%,  $p = 0,02$ ). Unter Beachtung der relativen und absoluten Kontraindikationen war in dieser Studie noch 59% der Patienten eine OAK zu empfehlen (Abbildung 35).

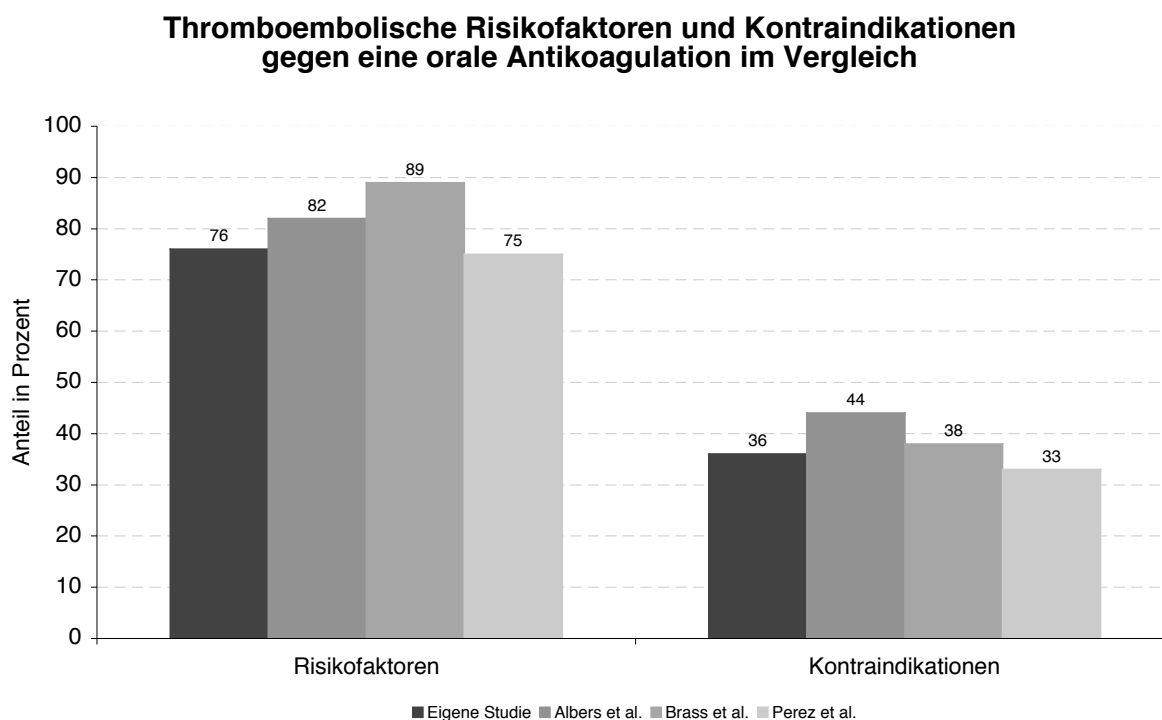
In der Studie, in der Patienten  $\geq 65$  Jahre mit einer Vorgeschichte von VHF in einem definierten Zeitraum von 6 Monaten untersucht wurden, wiesen 89% der Patienten einen zusätzlichen Risikofaktor für ein thromboembolisches Geschehen auf, ohne eine Kontraindikation gegen eine Antikoagulation zu haben (Abbildung 34). In der gleichen Studie wiesen 38% der Patienten eine Kontraindikation gegen eine OAK auf (Abbildung 34). Wenn die Risikofaktoren für ein thromboembolisches Geschehen mit den Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation kombiniert wurden, so war noch 272 der 488 Patienten (56%) eine Antikoagulation zu empfehlen [15].

In der Studie, in der 309 Krankengeschichten von VHF-Patienten aus Universitätskrankenhäusern der USA untersucht wurden, wiesen 82% einen zusätzlichen Risikofaktor für ein thromboembolisches Geschehen auf (Abbildung 34). In der gleichen Studie wiesen 44% der Patienten eine Kontraindikation gegen eine OAK auf (Abbildung 34). Wenn die Risikofaktoren für ein thromboembolisches Geschehen mit den Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation kombiniert wurden, so war noch 134 Patienten (43%) eine Antikoagulation zu empfehlen [1].



In der Studie von Perez et al. [107] wurden 344 VHF-Patienten eines britischen Vorstadtkrankenhauses untersucht. Abhängig von den untersuchten Kriterien, die thromboembolische Risikofaktoren und Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation definierten, betrug der Anteil der Patienten, die eine Antikoagulation benötigten, 75%, jedoch erhielten lediglich 33% diese empfohlene Therapie.

In der Studie, in der 651 Krankengeschichten aus Lehr- und Kreiskrankenhäusern untersucht wurden, wiesen 6,5% der Patienten eine Kontraindikation gegen eine OAK auf. Wenn die Risikofaktoren für ein thromboembolisches Geschehen mit den Kontraindikationen für eine Antikoagulation kombiniert wurden, so war noch 129 Patienten (20%) eine Antikoagulation zu empfehlen [100].



**Abbildung 34.** Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation. Zusätzliche thromboembolische Risikofaktoren und Kontraindikationen für eine OAK im Vergleich: Albers et al. [1], Brass et al. [15] und eigene Daten.

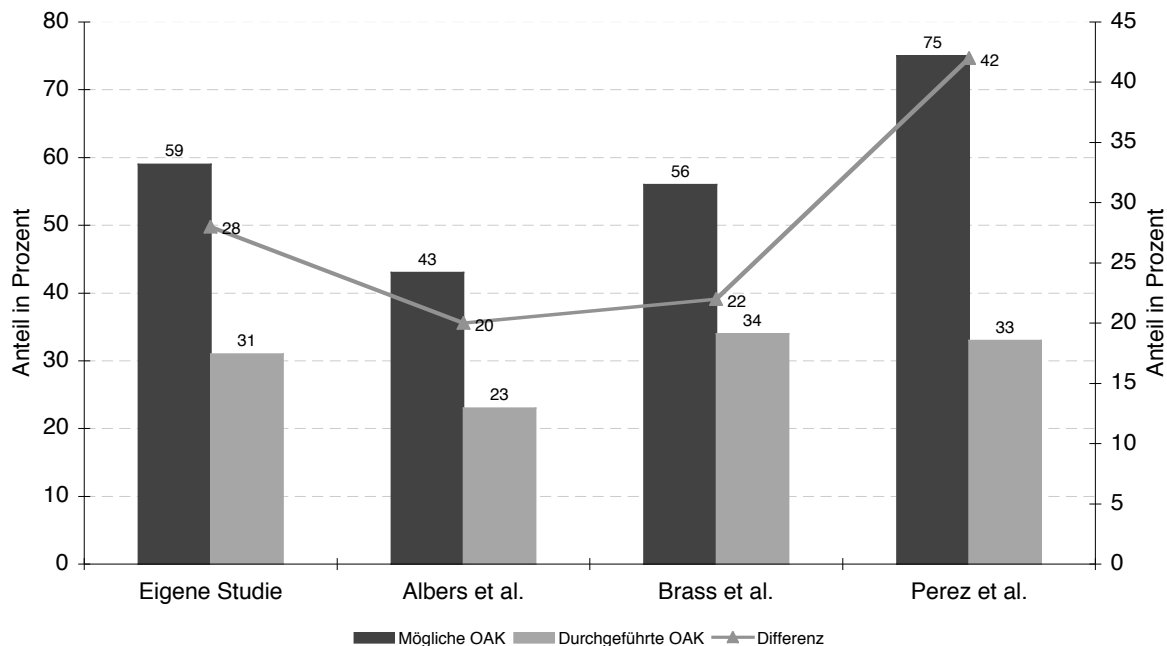
Die Daten der eigenen Studie für thromboembolische Risikofaktoren und Kontraindikationen für eine Antikoagulation sind mit den in der Literatur beschriebenen Daten von Albers et al. [1] und Brass et al. [15] zu vergleichen (Abbildung 34). Die Daten von Munschauer et al. [100] in Bezug auf thromboembolische Risikofaktoren sind in der Studie nicht benannt, und die Ergebnisse in Bezug auf Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation sind erheblich niedriger als die der anderen Studien (Tabelle 22).

**Tabelle 22. Ergebnisse bei Krankenhausaufnahme in Studien**

	Kontraindikation gegen eine OAK	Risikofaktor für Thromboembolien	Empfehlung Antikoagulation	Tatsächliche Antikoagulation
<i>Angaben in Prozent</i>				
Eigene Studie n = 302	36	76	59	31
Albers et al. 1996 [1] n = 309	44	82	43	23
Brass et al. 1997 [15] n = 488	38	89	56	34
Munschauer et al. 1997 [100] n = 651	6	> 20 <sup>1</sup>	< 76 <sup>2</sup>	36
Perez et al. 1999 [107] n = 344	--	--	75/21 <sup>3</sup>	33/50
<sup>1</sup> Die Angaben bei Munschauer et al. sind nicht vollständig, da nicht alle Patienten mit Risikofaktoren für Thromboembolien angegeben wurden.				
<sup>2</sup> Die Angaben bei Munschauer et al. für eine Empfehlung einer Antikoagulation sind zu hoch angegeben, da nicht alle Patienten ohne Risikofaktoren angegeben wurden.				
<sup>3</sup> In Abhängigkeit von den Kriterien, die definiert wurden.				

Die Ergebnisse für eine Empfehlung und der tatsächlichen Durchführung der Antikoagulation sind in der Detmolder Studie mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen von Albers et al. [1] und Brass et al. [15] zu vergleichen (Abbildung 35 und Tabelle 22).

### Antikoagulation Leitlinien und Realität



**Abbildung 35.** Antikoagulation nach Richtlinien und in der Realität. In allen vier Studien war die empfohlene Antikoagulation deutlich höher als die tatsächlich durchgeführte. Die Abweichung betrug zwischen 20% - 42% [1, 15, 107].

Dem Unterschied zwischen der Empfehlung und der tatsächlich durchgeführten Antikoagulation liegt zu Grunde, dass alle VHF-Patienten  $\geq 65$  Jahren mit einem zusätzlichen, thromboembolischen Risikofaktor in der Risikostratifizierung mindestens in der Moderaten-, wenn nicht in der Hoch-Risiko-Gruppe eingeordnet wurden [91]. Wenn darüber hinaus keine Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation vorlagen, war diese zu empfehlen. Die tatsächliche Antikoagulation wich in allen drei Studien um 20% von der empfohlenen ab.

Die Studie von Munschauer et al. [100] berichtet über 609 (94%) der Patienten ohne Kontraindikation gegen eine Antikoagulation, wobei die eigenen, in der Tabelle der gleichen Arbeit aufgeführten Kontraindikationen nicht alle berücksichtigt wurden. Dies führte zu den überraschend niedrigen 6% an Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation. Über die Anzahl der Patienten mit thromboembolischen Risikofaktoren ist ebenfalls nur unvollständig berichtet worden, so dass die empfohlene Antikoagulationstherapie mit 76% deutlich höher als in den drei zuvor genannten Studien lag.

Dagegen war die tatsächlich durchgeführte Antikoagulation mit den anderen Studien vergleichbar, so dass auch für die Studie von Munschauer gelten kann, dass ungefähr 20% Unterschied zwischen empfohlener und tatsächlich durchgeführter Antikoagulation liegt.

#### **4.3.5 Risikostratifizierung**

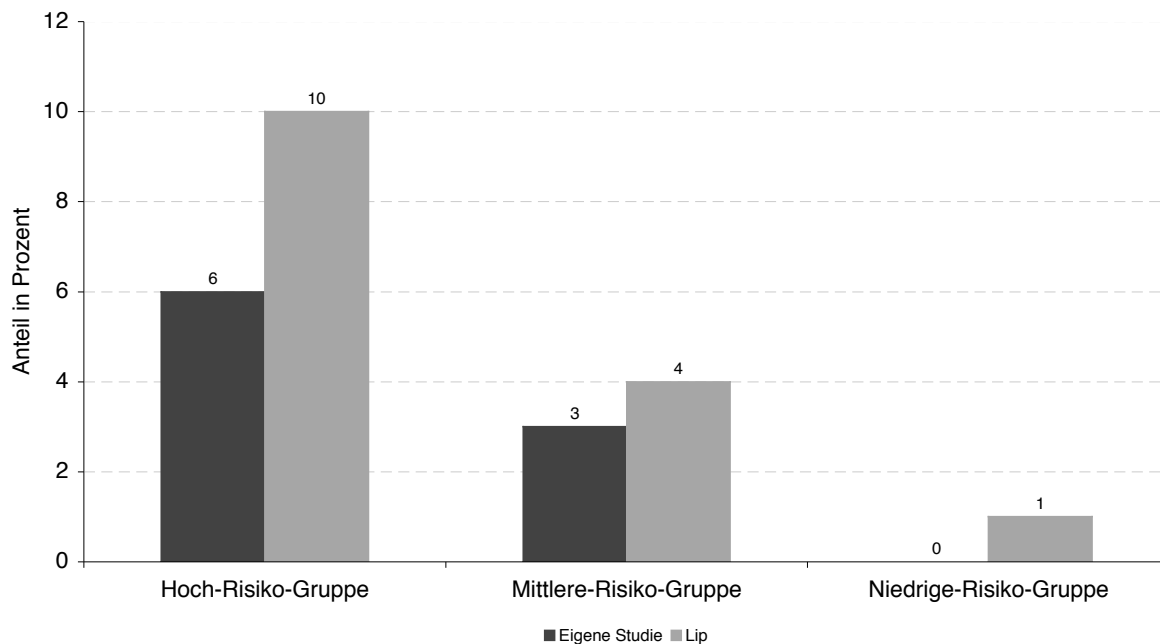
Von den 302 VHF-Patienten dieser Studie bei Krankenhausaufnahme wurden 63% in die Hoch-Risiko-Gruppe, 31% in die Moderate-Risiko-Gruppe und 6% in die Niedrige-Risiko-Gruppe eingestuft. Von den Patienten der Hoch-Risiko-Gruppe erlitten zur Nachbeobachtungszeit 13% der Patienten eine thromboembolische Komplikation, von den Patienten der Moderaten-Risiko-Gruppe 7% und in der Niedrigen-Risiko-Gruppe erlitt kein Patient eine Komplikation. Die Gesamtereignisrate der VHF-Patienten betrug im Verlauf dieser Studie 4,7% pro Jahr. Für die Hoch-Risiko-Gruppe konnte eine Ereignisrate von 6,0% pro Jahr, für die Mittlere-Risiko-Gruppe konnte eine Ereignisrate von 3,0% pro Jahr errechnet werden.

Das erwartete Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses in der Hoch-Risiko-Gruppe betrug wie von Lip et al. berichtet 8% - 12% pro Jahr, in der Mittleren-Risiko-Gruppe 4% pro Jahr und in der Niedrigen-Risiko-Gruppe 1% pro Jahr (Abbildung 36) [91].

In einem britischen Vorstadtkrankenhaus wurden in einer Studie 344 Patienten untersucht. Hierbei wurden 14% der Patienten in eine Niedrige-Risiko-Gruppe, 62% in eine Mittlere-Risiko-Gruppe und 24% in eine Hoch-Risiko-Gruppe eingeordnet [107]. Im Vergleich mit der Detmolder Studie zeigte die Studie von Perez et al. [107] ein geringeres Schlaganfallrisiko des Patientenkollektivs. Ein Grund dafür mag das niedrigere Durchschnittsalter der Patienten (68,4 Jahre) der Studie im Vergleich zu dieser (73,3 Jahre) Studie gewesen sein.

Die thromboembolische Komplikationsrate bei VHF-Patienten ohne Antikoagulation beträgt zwischen 1,0% – 8,1% / Jahr. Die Therapie mit einer OAK senkt die Ereignisrate bis auf < 2% Jahr [5].

### Zerebrovaskuläre Ereignisse in den Risiko-Gruppen



**Abbildung 36.** Zerebrovaskuläres Risiko in Prozent pro Jahr. Das zu erwartende zerebrovaskuläre Risiko lag in der Hoch-Risiko-Gruppe zwischen 8 – 12% / Jahr, in der Mittleren Risiko-Gruppe bei 4 % / Jahr und in der Niedrigen-Risiko-Gruppe bei 1% / Jahr im Vergleich zu den tatsächlich aufgetretenen, zerebrovaskulären Ereignissen der Detmolder Studie [91].

In der eigenen Studie erlitt zwischen 3% - 6% der Patienten eine thromboembolische Komplikation, wobei eine zu niedrige Fallzahl von Patienten dieser Daten keine Berechnung der Reduktion der Ereignisrate durch die OAK erlaubt. Zudem konnten lediglich 2 Patienten nachgewiesen werden, die unter OAK eine thromboembolische Komplikation erlitten. Der eine Patient wies einen subtherapeutischen Bereich der INR auf, bei dem anderen Patienten war eine INR nicht zu erheben gewesen.

Die Klassifikation nach Lip et al. wurde als Basis dieser Risikostratifizierung genommen. Die Ereignisraten in Prozent / Jahr dieser Studie sind niedriger als die von Lip et al. angenommen. Dies kann an den für diese Analyse benötigten, zu niedrigen Patientenzahlen gelegen haben. Vergleichbar mit der Studie von Brass et al. schloss diese Studie Patienten mit einem mittleren bis hohem Risiko für eine thromboembolische Komplikation ein. In jener Studie wurden 11% der Patienten lediglich in die Niedrige-Risiko-Gruppe klassifiziert, in der eigenen Studie hingegen sogar nur 6%.

### 4.3.6 Blutungsereignisse und Gesamtereignisse

Es wurden 4,2% Blutungskomplikationen zur Nachbeobachtungszeit registriert. Zur Nachbeobachtungszeit waren 2 (16,7%) der Patienten mit Blutungskomplikationen antikoaguliert. Einer von diesen Patienten hatte eine urogenitale Blutung und einen INR von 1,44, ein weiterer Patient hatte eine Epistaxis, ein INR konnte nicht bestimmt werden. Bei insgesamt 12 Blutungskomplikationen und einer Nachbeobachtungszeit von 623,6 Jahren bei 289 Patienten konnte eine Blutungsrate von 1,9% pro Jahr errechnet werden. Zusammen mit den Blutungen, den zerebrovaskulär ischämischen und den anderen ischämischen Ereignissen sowie den vaskulären und sonstigen Todesfällen konnte in dieser Studie eine Gesamtereignisrate von 43% beobachtet werden. Es waren 29 Patienten mit einer ZNS- oder anderen Ischämie dokumentiert. Von diesen fehlten bei 27 Patienten eine OAK. Wiederum von diesen waren bei 12 Patienten (4 Männer und 8 Frauen) Kontraindikationen gegen eine OAK nachzuweisen. Die 127 Ereignisse betrafen 102 Patienten. Von diesen waren 55 Patienten Männer, 47 Patienten waren Frauen, 12 Patienten waren < 65 Jahre und 90 Patienten  $\geq$  65 Jahre. Bei insgesamt 127 Ereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 623,6 Jahren bei 289 Patienten ergab sich eine Ereignisrate von 20,4% / Jahr (Tabelle 23). Auffällig war die erhöhte Blutungsrate von 0,6% / Jahr bei den antikoagulierten Patienten und 3,2% / Jahr bei den nicht antikoagulierten Patienten. Dieses ist zum einen zurückzuführen auf eine niedrige Patientenzahl, zum anderen auf einen niedrigen Anteil an antikoagulierten Patienten in der Ziel-INR. Die Blutungsrate entsprach daher insgesamt der Gruppe der spontanen Blutungen.

In den großen randomisierten Antikoagulationsstudien waren unterschiedliche Ereignisraten dokumentiert. Die EAFT-Studie war im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen eine Sekundärpräventionsstudie und schloss schwerer erkrankte Patienten ein. Es traten 120 Blutungsereignisse in der EAFT-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 56% höher als in der eigenen Studie angegeben. Bei insgesamt 568 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 2.060 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 5,8% / Jahr und eine Ereignisrate von 27,6% / Jahr. Diese Ereignisrate war nur gering höher und mit in der Detmolder Studie aufgeführten Ereignisrate vergleichbar [38].

Es traten 500 Blutungen in der CAFA-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 12% deutlich niedriger als in der eigenen Studie angegeben. Bei insgesamt 47 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 491,4 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 1,0% / Jahr und eine Ereignisrate von 9,6% / Jahr. Diese Ereignisrate lag deutlich niedriger als in der Detmolder und der EAFT-Studie. Zum einen stellte die CAFA-Studie eine Primärpräventionsstudie dar, zum anderen wurde sie aufgrund anderer eindeutiger Studienergebnisse von AFASK und SPAF vorzeitig beendet [28].

Es traten 12 Blutungsereignisse in der SPINAF-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 15% deutlich niedriger als in dieser Studie angegeben.

Bei insgesamt 83 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 971,4 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 1,2% / Jahr und eine Ereignisrate von 8,5% / Jahr. Diese Ereignisrate war deutlich niedriger als in der Detmolder und der EAFT-Studie. Auch die SPINAF-Studie wurde vorzeitig aufgrund positiver Ergebnisse der AFASAK, BAATAF und SPAF-Studien abgebrochen [44].

Es traten 23 Blutungen in der AFASAK-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 13% ebenfalls deutlich niedriger als in der Detmolder. Bei insgesamt 132 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 2.014 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 1,1% / Jahr und eine Ereignisrate von 6,5% / Jahr [110]. Es traten 12 Blutungen in der SPAF-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 15% ebenfalls deutlich niedriger als in der Detmolder Studie. Bei insgesamt 206 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 1.711 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 0,7% / Jahr und eine Ereignisrate von 12,0% / Jahr [133].

Es traten 62 Blutungen in der BAATAF-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 27% niedriger als in der Detmolder und der EAFT-Studie. Bei insgesamt 113 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 924 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 6,7% / Jahr und eine Ereignisrate von 12,2% / Jahr. Dieses Ergebnis war um nahezu die Hälfte niedriger als die Ereignisraten der eigenen und der EAFT-Studie [139].

Es traten 1.025 Blutungen in der SPORTIF III-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 41% vergleichbar mit der Detmolder Studie.

Bei insgesamt 1.404 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 4.941 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 20,7% / Jahr und eine Ereignisrate von 28,4% / Jahr. Dieses Ergebnis entsprach der Ereignisrate der EAFT-Studie.

Die SPORTIF III-Studie schloss wie die EAFT-Studie auch Patienten ein, die einen Schlaganfall oder eine TIA bereits durchgemacht hatten.

Den Hauptanteil an den Ereignissen machten die kleinen Blutungen aus. Dies verwundert nicht, da in dieser Studie zwei aktive Substanzen getestet wurden und es keine Plazebogruppe gab [43]. Es traten 19 Blutungen in der STAF-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 19% vergleichbar mit den Primärpräventionsstudien.

Bei insgesamt 38 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 320 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 5,9% / Jahr und eine Ereignisrate von 11,9% / Jahr. Obwohl die STAF-Studie keine Antikoagulationsstudie sondern eine Rhythmus- versus Frequenzkontroll-Studie war, konnten vergleichbare Ereignisraten in der SPAF und BAATAF-Studie nachgewiesen werden [22].

Es traten 261 Blutungen in der AFFIRM-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 27% vergleichbar mit der BAATAF-Studie. Bei insgesamt 1.100 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 14.210 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 1,8% / Jahr und eine Ereignisrate von 7,7% / Jahr, welche den Primärpräventionsstudien entsprach [138].

Es traten 21 Blutungen in der RACE-Studie auf. Die Gesamtereignisrate der Studie war mit 18% ebenfalls vergleichbar mit den Primärpräventionsstudien. Bei insgesamt 92 Gesamtereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 1.200,6 Jahren errechneten sich eine Blutungsrate von 1,7% / Jahr und eine Ereignisrate von 7,7% / Jahr, welche der AFFIRM-Studie entsprachen [138].

Die Ereignisraten in % / Jahr der großen, randomisierten Primärpräventionsstudien sowie die Ereignisraten der großen, randomisierten Therapiestrategiestudien waren vergleichbar. Die Sekundärpräventionsstudie und die Antikoagulationsstudie, die den neuen Thrombinantagonisten Ximelagatran mit Warfarin verglich, zeigten eine deutlich erhöhte Ereignisrate vergleichbar der eigenen Studie.



**Tabelle 23. Ereignisraten in Studien. Vergleich der Ereignisraten dieser Studie mit den randomisierten Studien. Hier sind nur die Placebo- im Vergleich mit der OAK Gruppe der randomisierten Studien aufgeführt.**

	ZNS Ischämien	Andere Ischämien	Blutungen (% / Jahr)	Vaskuläre Todesfälle	Sonstige Todesfälle	Gesamt (%)	Ereignis % / Jahr
Eigene Studie n = 302	17 (2,7)	12 (1,9)	12 (1,9)	46 (7,4)	40 (6,4)	127 (42)	<b>20,4</b>
EAFT [38] n = 1007	190 (9,2)	16 (0,8)	120 (5,8)	186 (9,0)	56 (2,7)	568 (56)	<b>27,6</b>
CAFA [28] n = 378	19 (3,9)	3 (0,6)	5 (1,0)	17 (3,5)	3 (0,6)	47 (12)	<b>9,6</b>
SPINAF [44] n = 571	27 (2,8)	--	12 (1,2)	22 (2,3)	22 (2,3)	83 (15)	<b>8,5</b>
AFASAK [110] n = 1007	33 (1,6)	5 (0,2)	23 (1,1)	39 (1,9)	32 (1,6)	132 (13)	<b>6,5</b>
SPAF [133] n = 1330	89 (5,2)	7 (0,4)	12 (0,7)	59 (3,4)	39 (2,3)	206 (15)	<b>12,0</b>
BAATAF [139] n = 420	14 (1,5)	--	62 (6,7)	20 (2,2)	17 (1,8)	113 (27)	<b>12,2</b>
SPORTIF III [43] n = 3407	137 (2,8)	6 (0,1)	1025 (20,7)	79 (1,6)	157 (3,2)	1404 (41)	<b>28,4</b>
STAF [22] n = 200	6 (1,9)	1 (0,3)	19 (5,9)	11 (3,4)	1 (0,3)	38 (19)	<b>11,9</b>
AFFIRM [138] n = 4060	157 (1,1)	16 (0,1)	261 (1,8)	666 (4,7)	--	1100 (27)	<b>7,7</b>
RACE [144] n = 522	35 (2,9)	--	21 (1,7)	36 (3,0)	--	92 (18)	<b>7,7</b>

Der Unterschied dieser drei Studien, die eine erhöhte Ereignisrate anzeigten, war der, dass in der eigenen Studie eine vermehrte Anzahl von Patienten verstarb, in der EAFT-Studie wurden deutlich vermehrte Schlaganfälle nachgewiesen, und in der SPORTIF III-Studie war die erhöhte Ereignisrate auf eine hohe Anzahl von kleineren Blutungen zurückzuführen.

#### **4.3.7 Antikoagulation in den verschiedenen Fachabteilungen**

Von den 128 Patienten der internistischen Abteilungen, bei denen in den Entlassungsbriefen eine OAK befürwortet oder abgelehnt wurde, erhielten 90 (70,3%) Patienten eine OAK, 38 (29,7%) erhielten keine OAK.

Von den 13 Patienten der nicht internistischen Abteilungen, bei denen in den internistischen Konsilen eine OAK befürwortet oder abgelehnt wurde, erhielten 8 (61,5%) eine OAK, 5 (38,5%) erhielten keine OAK. Bei Entlassung aus den verschiedenen Fachabteilungen erhielten bei den Kardiologen 61% der Patienten, bei den Gastroenterologen 33% der Patienten, bei den Chirurgen 15% der Patienten und bei den anderen Fachärzten 29% der Patienten eine Antikoagulation (Abbildung 37).

In einer Studie, die Antikoagulation bei VHF-Patienten in ländlichen Gegenden untersuchte, konnte gezeigt werden, dass Kardiologen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine antithrombotische Therapie verschrieben als andere Ärzte. Kardiologen verschrieben eine antithrombotische Therapie bei 69% der Patienten (40% OAK und 30% ASS).

Chirurgen verordneten eine antithrombotische Therapie in 47% (OAK 32% und ASS 14%) der Fälle. Allgemeinmediziner stellten in 54% eine Verordnung zur antithrombotischen Therapie (OAK 34% und ASS 19%) aus. Internisten verschrieben eine antithrombotische Therapie bei 53% der Patienten (OAK 31% und ASS 22%).

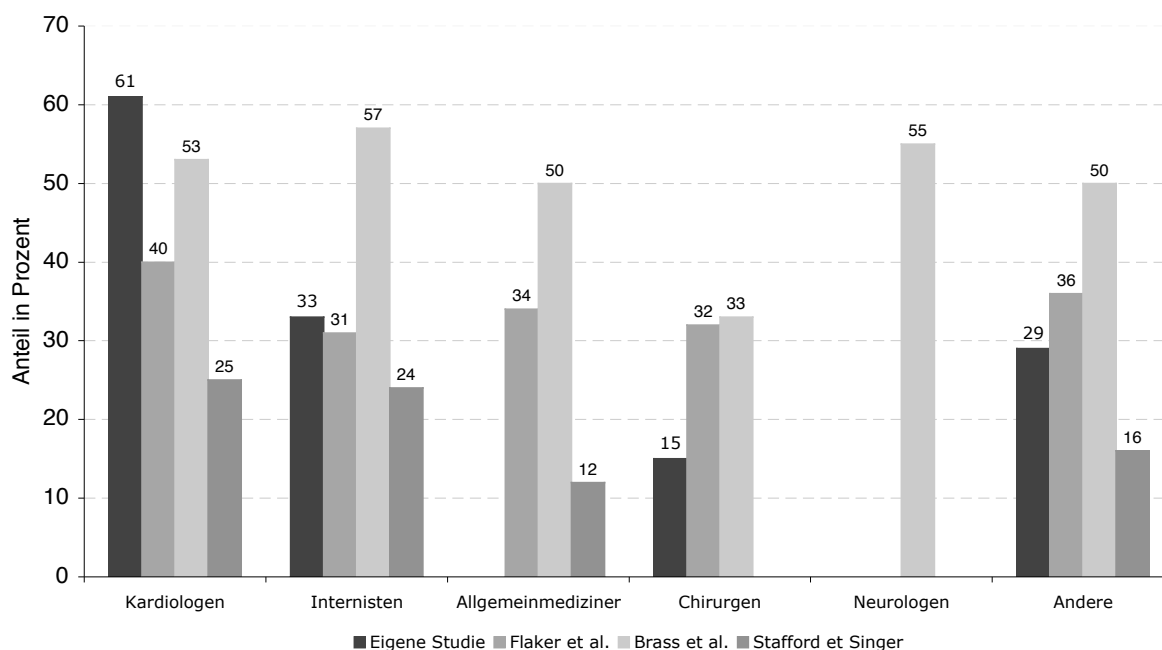
Der Gebrauch einer OAK war nicht unterschiedlich zwischen den Ärztgruppen [50]. Charakteristika der Krankenhausaufnahme und deren Assoziation mit der Rate der Antikoagulationstherapie bei Entlassung waren nicht signifikant abhängig von den visitierenden Arztgruppen. Als einzige Arztgruppe entließen die Chirurgen Patienten mit einer niedrigeren Antikoagulationstherapie aus dem Krankenhaus.

Dieses wurde in einer Studie von älteren VHF-Patienten, die wegen eines ischämischen Schlaganfalls im Krankenhaus behandelt wurden, herausgefunden [14].

Die Untersuchung von Stafford und Singer [124] variierte gegenüber den anderen Studien, da keine Entlassungen aus den Fachabteilungen eines Krankenhauses beschrieben wurden sondern Praxisbesuche von VHF-Patienten.

Die Antikoagulationsraten im ambulanten Bereich unterschieden sich erheblich von denen bei Entlassung aus stationärer Therapie. Ein Grund mag gewesen sein, dass die Praxisärzte großen, randomisierten Studien keinen Glauben schenkten. Sie setzten eine Antikoagulation im ambulanten Bereich daher kaum ein. In dieser Studie verschrieben die Kardiologen am häufigsten eine Antikoagulation.

**Antikoagulation der verschiedenen Fachabteilungen**



**Abbildung 37.** VHF-Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus mit oraler Antikoagulation in Abhängigkeit vom behandelnden Facharzt [14, 51, 124].

Auch in der Studie von Flaker et al. [51] wurden Patienten, die aus kardiologischer Behandlung entlassen wurden, am häufigsten mit einer Antikoagulation behandelt. Nach Meinung der Autoren handelten ländlich praktizierende Ärzte hinsichtlich einer Antikoagulation eher zurückhaltend,

Zusätzlich waren Kardiologen in ländlichen Gegenden nicht so häufig die visitierenden Ärzte und weniger häufig zugegen, wenn VHF-Patienten entlassen wurden. Dagegen waren bei Brass et al. [15] die Internisten diejenige Arztgruppe, welche am häufigsten eine Antikoagulation verschrieb.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Fachgebieten lag aber nicht vor.

In der eigenen Studie sowie bei Brass et al. entließen die Chirurgen am wenigsten VHF-Patienten mit einer Antikoagulationstherapie. Die hohe Antikoagulationsrate dieser Studie erklärt sich zum einen dadurch, dass diese Studie von der kardiologischen Abteilung eines Schwerpunktkrankenhauses durchgeführt wurde und ein gewisser „bias“ vorlag. Zum anderen sind sich Kardiologen der aktuellen Studienlagen der Antikoagulation bei VHF bewusster als andere Fachgebiete.

#### **4.3.8 Herzschrittmacher-Patienten**

In der Detmolder Studie waren 30% der Patienten mit Herzschrittmachern bei Aufnahme antikoaguliert. Zur Nachbeobachtungszeit waren 51% Patienten dieser Gruppe mit einer Antikoagulation behandelt (Abbildung 38).

In einer Studie einer ambulanten Herzschrittmacher Klinik wurden Daten von 326 Patienten ausgewertet. Bei 140 Patienten wurde VHF diagnostiziert. Von diesen erhielten 28% eine OAK [23].

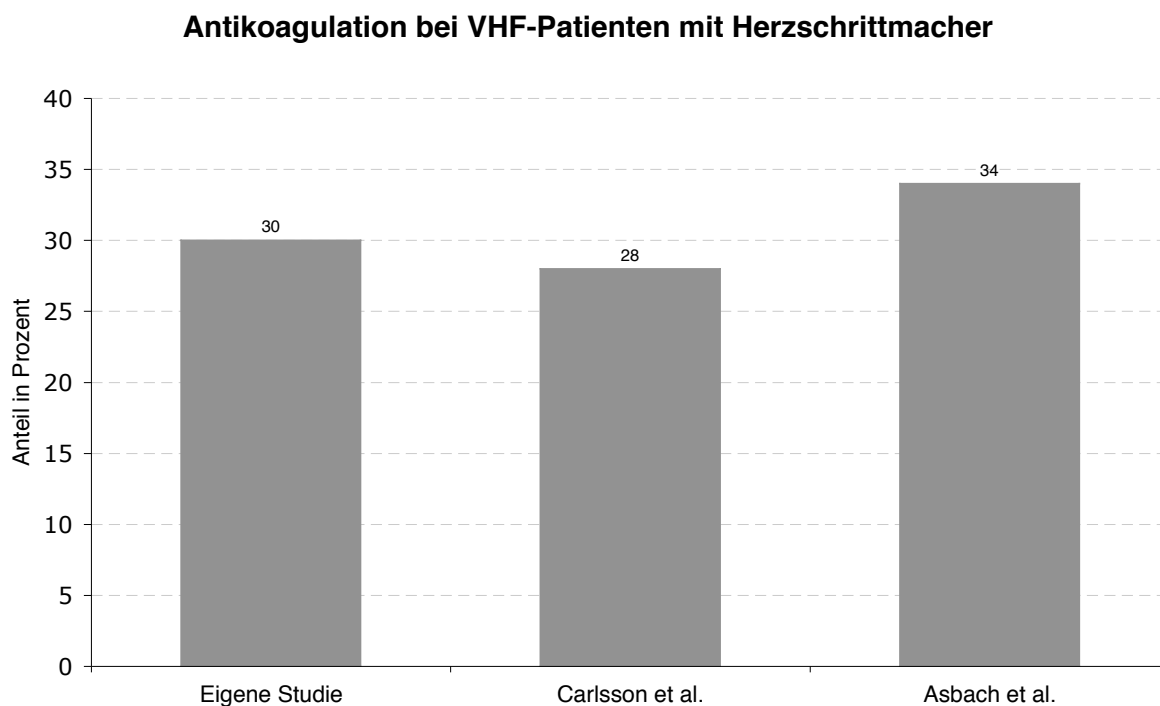
In einer anderen Studie wurden 1627 Patienten mit permanentem VHF und Herzschrittmachern beobachtet.

Frauen mit Herzschrittmacher lebten in dieser Studie signifikant länger als Männer trotz deren höheren Alters zum Zeitpunkt des Einschlusses. Die Lebenserwartung der Patienten mit permanentem VHF und Herzschrittmachertherapie stieg in den letzten drei Jahrzehnten auf jetzt über 10 Jahren an. Eine effektive Antikoagulation konnte in nur 34% dieser Patienten beobachtet werden. Eine Gesamtinzidenz zerebraler ischämischer Ereignisse von 26,4% wurde berichtet [3].

Die eigene Studie ist mit den anderen, zitierten vergleichbar (Abbildung 38).

VHF-Patienten mit Herzschrittmacher sind ein besonderes Patientenkollektiv. Speziell eine Untersuchung zeigte, dass die Inzidenz von VHF nach Randomisierung in der Zwei-Kammer-Gruppe signifikant niedriger war als in der Ein-Kammer-Gruppe. Von 487 Patienten entwickelten 105 Patienten permanentes VHF, davon 15,2% in der Zwei-Kammer-Gruppe und 26,7% in der Ein-Kammer-Gruppe. Ein Verlust der AV-Synchronität mit der Ein-Kammer-Stimulation ist mit einer Vergrößerung des LA assoziiert. Eine Reduktion von VHF soll durch die Erhaltung der AV-Synchronität bei der Zwei-Kammer-Stimulation erreicht werden [87].

Bei dieser Gruppe von VHF-Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf eine therapeutische OAK gelegt werden.



**Abbildung 38.** Vergleich der Antikoagulationsraten bei VHF-Patienten mit Herzschrittmachern [3, 23].

#### 4.4 Ausblick

Die Ergebnisse zur Schlaganfallprävention bei VHF-Patienten war ein Erfolg der „evidence-based medicine“ durch die Publikation der randomisierten Studien in den 90-ger Jahren.

Seitdem haben die Ergebnisse der großen, randomisierten Studien Eingang in die offiziellen Leitlinien der American College of Cardiology / American Heart Association / European Society of Cardiology und Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislau fforschung - gefunden [55, 118]. Jedoch zeigen Untersuchungen, dass diese Leitlinien, trotz Vergleichbarkeit in Bezug auf Sicherheit und Effektivität der OAK mit den großen, randomisierten Studien, in der täglichen klinischen Praxis nicht umgesetzt wurden [45]. Aus diesem Grund scheint es angemessen, nach alternativen Behandlungen zu suchen [29, 124].

Probleme der Antikoagulationstherapie mit Vitamin K-Antagonisten umfassen das enge therapeutische Fenster für den sicheren und effektiven Gebrauch und eine ausgesprochene Variabilität des Ansprechens auf die Dosis. Das enge therapeutische Fenster macht häufige INR-Kontrollen notwendig, um die Qualität der OAK zu erhalten. Diese INR-Kontrollen werden oftmals vernachlässigt und nicht immer zeitgerecht durchgeführt [58]. Hier könnten Antikoagulationsambulanzen wie im englischsprachigen Raum helfen, diese Qualitätslücken zu verbessern [30]. Eine weitere Möglichkeit besteht in der INR-Selbstbestimmung wie sie von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislau fforschung - empfohlen wird [84].

Die Vergleichbarkeit zwischen den Antikoagulationsstudien und der täglichen Praxis war hingegen nicht gegeben wenn es um Patienten mit Kontraindikationen gegen eine OAK ging. Diese Patienten wurden ausdrücklich von den großen randomisierten Primärpräventionsstudien wie der SPAF-Studie ausgeschlossen [133]. Diese Kontraindikationen wie Demenz, Kreatininspiegel  $> 3,0$  mg/dl, Anämie mit einem Hämoglobinspiegel  $< 10,0$  g/dl, Blutdruck  $> 180/100$  mmHg ungeachtet einer Therapie, schwere chronische Alkoholkrankheit, vorausgegangene intrakranielle Blutung, schwere Blutung unter Warfarin mit einer therapeutischen INR, Prädisposition für ein Kopftrauma, und die Notwendigkeit einer Behandlung mit NSAR finden sich jedoch häufig bei Patienten mit VHF im Praxisalltag [80, 135].

Ergebnisse der Detmolder Studie sowie anderer Arbeiten [53, 107] zeigten, dass aus diesen Gründen deutliche Unterschiede in der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten zwischen den Leitlinien-Empfehlungen und der tatsächlichen Praxis bestanden (Abbildung 38).

Eine Vorgehensweise basierend auf Studiendaten, um eine Verbesserung dieser Diskrepanz zu erreichen, wäre eine konsequente Risikostratifizierung und Abwägung der Kontraindikationen gegen eine OAK, um die geeigneten Patienten für eine Antikoagulationstherapie herauszufinden.

Eine weitere Vorgehensweise ist die Anwendung neuer Therapiestrategien zur Schlaganfall-Vermeidung bei VHF-Patienten. So begann im Herbst 2003 die ACTIVE-Studie, eine randomisierte kontrollierte Studie, die eine antithrombotische Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel zur Prävention vaskulärer Ereignisse untersucht [74].

Zu den alternativen Therapieformen gehören die bereits in klinischen Studien bewährten, direkten, oralen Thrombinantagonisten wie das Ximelagatran [43, 67].

Dieses Medikament benötigt keine Antikoagulationskontrolle und nimmt somit die Last von den Ärzten, auf eine ausreichende Qualität ihrer Antikoagulation zu achten. Ein weiteres Medikament, welches für VHF-Patienten als alternative Therapie zu den Vitamin K-Antagonisten getestet wird, ist das Idraparinux, ein neues Faktor-Xa-spezifisches Pentasaccharid. Dieses kann einmal pro Woche subkutan verabreicht werden [147]. Es auch denkbar, dass ein Verschluss des LAA eine Reduktion des Schlaganfallrisikos bei VHF-Patienten bringen würde, da die Mehrzahl der Thromben im LAA gefunden werden [83]. Ob im Anschluss an diese Maßnahme eine Antikoagulation indiziert ist, bleibt unklar.

In der Diskussion bleibt weiterhin die Frage, ob VHF für einige Patienten eine Erkrankung darstellt, die heilbar ist und somit eine Antikoagulation überflüssig wird [105]. Hierzu wurden verschiedene Therapieansätze vorgeschlagen. Zum einen die chirurgische Prozedur, die zum Ziel hat, das arrhythmogene Substrat zu modifizieren. Diese Prozedur wurde modifiziert, indem man mit gekühlten Radiofrequenz-Ablationskathetern anstatt chirurgischer Inzisionen lineare Myokardläsionen bei 15 Patienten während einer Mitralklappenoperation erzeugte [32]. Ein weiterer Ansatz ist die Ausschaltung eines Triggers durch die Katheterablation [40]. In einer Studie wurde die Möglichkeit der zirkumferenten Pulmonalvenenablation zur Erhaltung des SR bei VHF-Patienten untersucht. Hierzu wurden 1.171 konsekutive Patienten mit symptomatischem VHF eingeschlossen, von denen 589 abladiert wurden.

Die Arbeitsgruppe von Pappone et al. [36] konnte hierbei zeigen, dass die Pulmonalvenenablation zu einer Verbesserung der Mortalität, Morbidität und der Quality of Life im Gegensatz zu der medikamentösen Therapie führte. Eine andere Arbeitsgruppe von Erdogan et al. [41] zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Quality of Life nach erfolgreicher Ablation bei Patienten mit paroxysmalem VHF. Langzeitergebnisse müssen zeigen, ob Patienten durch Katheterablation oder modifizierte Maze Prozedur vom VHF geheilt werden und somit die OAK bei dieser Gruppe von Patienten nicht mehr benötigt wird.

#### **4.5 Limitationen**

1. Nicht alle Krankenhauspatienten erhielten ihr EKG durch die in der EKG-Abteilung vorhandenen EKG-Computer. Krankenhauspatienten, die ihr EKG in Bereitschaftsdiensten oder in Notfällen durch Bereitschaftspersonal geschrieben bekamen, wurden somit nicht erfasst. Hierbei handelt es sich um < 10% der geschriebenen EKG, die nicht erfasst wurden.

2. EKG mit VHF, die vom EKG-Computer fälschlich als SR oder anderer Rhythmus qualifiziert wurden, sind nicht erfasst worden. Somit fehlen EKG mit VHF, wohingegen EKG, die fälschlich als VHF registriert worden waren, im Nachhinein verworfen wurden. Diese Fehlerquote liegt erfahrungsgemäß bei < 5%.

3. Diese Studie ist eine Beobachtungsstudie ohne systematische Beeinflussung der Therapie. In dieser Studie wurde lediglich das Therapieverhalten beobachtet, ohne eine Therapievorgabe zu machen und somit das Therapieverhalten hinsichtlich einer antithrombotischen Therapie zu verändern.

4. In der Vorbereitung dieser Studie wurde keine einheitliche, vordefinierte Nachbeobachtung geplant. Somit besteht die Möglichkeit der Unterschätzung klinischer Ereignisse. Insofern sind die Komplikationsangaben Mindestangaben. Jedoch zeigen die beobachteten Ereignisraten eine sehr gute Übereinstimmung mit der Literatur.



## 5 Zusammenfassung

Der Nutzen der OAK bei VHF hinsichtlich der Schlaganfallvermeidung ist durch eine Vielzahl von randomisierten Studien belegt. In der Praxis ist die Umsetzung dieser Erkenntnisse häufig unzureichend. Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie in einem 6 Monatszeitraum durchgeführt. Alle Patienten mit VHF, gleich welcher Abteilung unseres Schwerpunktkrankenhauses, wurden erfasst. Klinische Charakteristika und die antithrombotische Therapie zum Aufnahmezeitpunkt, zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts, bei Entlassung und zur Nachbeobachtungszeit wurden analysiert. Es konnten 302 Patienten mit VHF im mittleren Alter von  $73,3 \pm 10,2$  Jahren (35 – 93) eingeschlossen werden. Dies entsprach einer Prävalenz von 4,1% der Patienten, die ein EKG in diesem Zeitraum erhalten hatten. Männer waren mit 163 (54%) in der Mehrzahl gegenüber 139 (46%) Frauen. Bei Aufnahme waren 93 (30,8%) Patienten antikoaguliert. Eine Ziel-INR von 2,0 – 3,0 war bei 50,6% der Patienten nachzuweisen. Frauen und Patienten  $\geq 65$  Jahre wurden signifikant seltener antikoaguliert als Männer ( $p = 0,03$ ) und Patienten  $< 65$  Jahre ( $p = 0,04$ ). Bei Entlassung waren 142 (47,0%) Patienten antikoaguliert. Eine Ziel-INR war dann bei 51,2% der Patienten nachzuweisen. Zwischen Frauen und Männern war kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der OAK mehr nachweisbar ( $p = 0,4$ ). Weiterhin wurden Patienten  $\geq 65$  Jahre signifikant seltener antikoaguliert als Patienten  $< 65$  Jahre ( $p = 0,0001$ ). Von 289 Patienten zur Nachbeobachtungszeit waren 124 (42,9%) antikoaguliert. Eine Ziel-INR war nun bei 65,4% der Patienten nachzuweisen. Frauen wurden signifikant seltener antikoaguliert als Männer ( $p = 0,04$ ). Zwischen Patienten  $\geq 65$  Jahre und Patienten  $< 65$  Jahre war lediglich eine Tendenz zur Untertherapie der Patienten  $\geq 65$  Jahre zu finden (0,08).

Die Ereignisraten von Ischämien, Blutungen und Todesfällen, in % / Jahr der großen, randomisierten Primärpräventionsstudien sowie die Ereignisraten der großen, randomisierten Therapiestrategiestudien waren vergleichbar. Die Sekundärpräventionsstudie und die Antikoagulationsstudie, die den neuen Thrombinantagonisten mit Warfarin verglich, zeigten deutlich erhöhte Ereignisraten vergleichbar der eigenen Studie.

## 6 Summary

The anticoagulation's benefit concerning prevention of ischemic stroke has been shown in many randomized controlled trials. This evidence often has not been transformed into clinical practice. Therefore we conducted a prospective observational study in a 6 month period. All patients with atrial fibrillation, who were admitted to the Detmold teaching hospital were documented. Clinical characteristics and antithrombotic therapy at the time of admission, during hospital stay, at the time of discharge, and at follow-up were analyzed. This study included 302 patients with atrial fibrillation with a median age of  $73.3 \pm 10.2$  (35 – 93 ) years. This was equivalent to a prevalence of 4.1% of patients, of whom an ECG was recorded in this period of time. Men were in the majority (n = 163 [54%]) compared to women (139 [46%]). At the time of admission 93 (30.8%) patients were treated with anticoagulation. A target INR from 2.0 – 3.0 was achieved in 50.6% of patients. Women and patients  $\geq 65$  years were significantly less anticoagulated than men ( $p = 0.03$ ) and patients  $< 65$  years ( $p = 0.04$ ). At the time of discharge from hospital there were 142 (47%) patients treated with anticoagulation. A target INR was achieved in 51.2% of patients. Between women and men there was no significant difference in the treatment of anticoagulation any more ( $p = 0.4$ ). Between patients  $< 65$  years and patients  $\geq 65$  years there was still a significant difference in anticoagulation treatment ( $p = 0.0001$ ). From 289 patients at follow-up there were 124 (42.9%) treated with anticoagulation. A target INR was achieved in 65.4% of patients. Women were significantly less treated with anticoagulation than men ( $p = 0.04$ ) and between patients  $< 65$  years and patients  $\geq 65$  years there was a tendency towards less anticoagulation in the elderly (0.08).

The ischemic, bleeding, and death event rates in % / year from the big, randomized primary prevention studies as well as the event rates from the big randomized therapy-strategy studies were comparable to each other. The secondary prevention study and the new anticoagulation study who compared the efficacy of the direct thrombin inhibitor to warfarin showed significant higher event rates comparable to this study.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Albers GW, Yim JM, Belew KM, Bittar N, Hattemer CR, Phillips BG, Kemp S, Hall EA, Morton DJ, Vlasses PH. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2311-2316.
2. Allessie M, Rensma PL, Brugada J, Smeets JLRM, Penn O, Kirchhof CJHJ. Pathophysiology of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology*. W.B.Saunders Company, Philadelphia; 1990: 548-559.
3. Asbach S, Giesler U, Brunner M, Schmidt B, Faber TS, Bode C, Zehender M. Whats "lifelong" anticoagulation in patients with chronic atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2003; 24: 168.
4. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, Zabalgoitia M, Blackshear JL, Fenster PE, Strauss R, Hess D, Pennock GD, Rothbart RM, Halperin JL. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1088-1096.
5. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
6. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001925.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
8. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.

9. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM, on behalf of the HAEST Study Group. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 355: 1205-1210.
10. Bhattacharyya A, Sharma SC. Atrial fibrillation in a general hospital: how well are we doing? *Int J Clin Pract* 1999; 53: 273-276.
11. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 451-457.
12. Bonarjee V, Grimstad T, Snapinn S, Dickstein K, on behalf of the OPTIMAL trial investigators. Women are treated less aggressively than men after a high-risk myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 231.
13. Boos CJ, More RS, Carlsson J. Persistent atrial fibrillation: rate control or rhythm control. Rate control is not inferior to rhythm control. *BMJ* 2003; 326: 1411-1412.
14. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JD, Mathur D, Radford M. Warfarin use following ischemic stroke among Medicare patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2093-2100.
15. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2382-2389.
16. Braunwald E. Shattuck lecture - Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
17. Breithardt G, Steinbeck G, Meinertz T, Hanrath P. Kompetenznetz Vorhofflimmern. <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmernde/frameset.htm> 2004.
18. Bruhn HD, Zurborn KH. Analyse der individuellen Qualität einer oralen Antikoagulation durch den Quotienten F1+F2/INR. *Dtsch Med Wschr* 1995; 120: 1441-1444.
19. Bungard TJ, Ghali WA, McAlister FA, Buchan AM, Cave AJ, Hamilton PG, Mitchell LB, Shuaib A, Teo KK, Tsuyuki RT. The relative importance of barriers to the prescription of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2003; 19: 280-284.

20. Cain ME. Perspective: Atrial fibrillation - rhythm or rate control. *NEJM* 2002; 347: 1822-1823.
21. Carlsson J, Boos C. Confounding factors in rate versus rhythm control trials in patients with atrial fibrillation: lessons from the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) pilot study. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 122-126.
22. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696.
23. Carlsson J, Miketic S, Dees G, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. Stroke prevention practices in patients with atrial fibrillation and pacemaker therapy. Evidence for under-use of anticoagulation. *Europace* 2000; 2: 115-118.
24. Carlsson J, Miketic S, Flicker E, Erdogan A, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. Neurologische Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern: Outcome und Präventionspraxis. *Z Kardiol* 2000; 89: 1090-1097.
25. Carlsson J, Neuzner J. Pathophysiologie und klinische Klassifikation. In: Neuzner J, Pitschner HF, eds. *Vorhofflimmern, Vorhofflattern: aktuelle Diagnostik und Therapie*. Steinkopff Verlag, Darmstadt; 2000: 21-35.
26. Carlsson J, Neuzner J, Rosenberg YD. Therapy of Atrial Fibrillation: Rhythm Control versus Rate Control. *PACE* 2000; 23: 891-903.
27. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039-1045.
28. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CAFA Study Coinvestigators. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
29. Connolly SJ. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: current treatments and new concepts. *Am Heart J* 2003; 145: 418-423.
30. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2125-2128.

31. de Luca I, Sorino M, Colonna P, de Luca L, del Salvatore B. Pre- and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients. *Circulation* 2002; 106: II-706.
32. Deneke T, Khargi K, Grewe PH, Laczkovics A, von Drynader S, Lawo T, Müller K-M, Lemke B. Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 558-566.
33. Desbiens NA. Deciding on anticoagulating the oldest old with atrial fibrillation: insights from cost-effectiveness analysis. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 863-869.
34. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, Nagpal S, Cox JL. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ* 2001; 323: 1-7.
35. Diener H, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
36. Dorian P, Mangat I. Restoring sinus rhythm in atrial fibrillation: a Pyrrhic victory? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 30-32.
37. Dries DL, Exner DV, Gersch BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
38. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
39. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 399-405.
40. Ellenbogen KA, Wood MA. Ablation of atrial fibrillation: awaiting the new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 198-200.

41. Erdogan A, Carlsson J, Neumann T, Berkowitsch A, Neuzner J, Hamm CW, Pitschner HF. Quality-of-life in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation: results of long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 678-684.
42. Evans A, Kalra L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med* 2001; 161: 1443-1447.
43. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-1698.
44. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Cornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D, for the Veterans Affairs Stroke Prevention In Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
45. Ezekowitz MD, Netrebko PI. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 26-31.
46. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-1078.
47. Falk RH. Management of atrial fibrillation - radical reform or modest modification? *N Engl J Med* 2002; 347: 1883-1884.
48. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 961-969.
49. Fatkin D, Scalia G, Jacobs N, al. e. Accuracy of biplane transesophageal echocardiography in detecting left atrial thrombus. *Am J Cardiol* 1996; 77: 321-323.
50. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473.
51. Flaker GC, McGowan DJ, Boechler M, Fortune G, Gage B. Underutilization of antithrombotic therapy in elderly rural patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999; 137: 307-312.

52. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Truelsen T, Jensen GB. Atrial fibrillation: a more potent risk factor for stroke and cardiovascular death in women than in men. The Copenhagen city heart study. *Eur Heart J* 2003; 24: 261.
53. Frykman V, Beerman B, Rydén L, Rosenqvist M. Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practice exposes patients to risk for complications. *Eur Heart J* 2001; 22: 1954-1959.
54. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
55. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Lévy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-1265.
56. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20: 1603-1605.
57. Gamra H, Addad F, Hamda KB, Betbout F, Maatouk F, Derdabi M, Mahdhaoui A, Farhat MB on behalf of The NADROPAF investigators. Nadroparin versus unfractionated heparin for anticoagulation of all cause atrial fibrillation: preliminary results of the NADROPAF trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 167.
58. Giesler U, Faber TS, Grom A, Zehender M. Underuse of effective anticoagulation therapy during chronic atrial fibrillation - incidence, predictors and fatal prognostic consequences as assessed by the PANIC-AF Study. *Circulation* 2001; 104: II-56.
59. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Effectiveness and safety of warfarin to prevent thromboembolism among 13,559 patients with atrial fibrillation: how well do results of randomized trials apply to clinical practice? The ATRIA study. *Circulation* 2002; 106: II-515.



60. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
61. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, Cohen GI, Pearce GL, Salcedo EE, Klein AL. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1359-1366.
62. Gulba DC. Heparin. In: Gulba DC, ed. *Thrombolyse und antithrombotische Therapie in der Kardiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 1999: 13.
63. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pederson TS, Anderson ED, Godtfredsen J, Boysen G. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-1521.
64. Gurwitz JH, Monette J, Rochon PA, Eckler MA, Avorn J. Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 1997; 157: 978-984.
65. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, al. e. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
66. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988; 19: 937-941.
67. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146: 431-438.
68. Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, Dempfle CE, Stehle G, Kubler W, Schlierf G. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 Suppl 1: 116-121.
69. Harrison MJG, Marshall J. Atrial fibrillation, TIAs, and completed strokes. *Stroke* 1984; 15: 441-442.

70. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
71. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, Nasco E (SPAF Investigators). Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 39-43.
72. Hellemons BSP, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJA, Lemmens T, van Ree JW, Knottnerus JA. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999; 319: 958-964.
73. Hofman T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1988; 116: 1455-1463.
74. Hohnloser SH, Connolly SJ. Combined antiplatelet therapy in atrial fibrillation: review of the literature and future avenues. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S60-3.
75. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
76. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902.
77. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-546.
78. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. The impact of anticoagulation intensity on severity of stroke in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2002; 106: II-577-578.
79. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026.

80. Johnston JA, Cluxton RJJ, Heaton PC, Guo JJ, Moomaw CJ, Eckman MH. Predictors of warfarin use among Ohio medicaid patients with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1705-1710.
81. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396.
82. Kelley RE, Berger JR, Alter M, Kovacs AG. Cerebral ischemia and atrial fibrillation: prospective study. *Neurology* 1984; 34: 1285-1291.
83. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of Transesophageal Echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-1420.
84. Körtke H, Gohlke-Bärwolf C, Heik SCW, Horstkotte D, Körfer R. Empfehlungen zum INR-Selbstmanagement bei oraler Antikoagulation. *Z Kardiol* 1998; 87: 983-985.
85. Lackner TE, Battis GN. Use of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation in nursing home patients. *Arch Fam Med* 1995; 4: 1017-1026.
86. Lake RR, Cullen KJ, deKlerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation in an elderly population. *Aust NZ J Med* 1989; 19: 321-326.
87. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehler F, Freedman RA, Estes NAR, Greenspon A, Goldman L. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-1862.
88. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579S-589S.
89. Levy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns HJ, Davies DW, Kay GN, Prystowsky EN, Sutton R, Waldo AL, Wyse DG. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 443-445.
90. Lip GYH. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994; 71: 92-95.

91. Lip GYH. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999; 353: 4-6.
92. Lorenzoni R, Cocci F, de Caterina R. Clopidogrel plus aspirin in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: results of the Clopidogrel Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF)-pilot study. *Circulation* 2002; 106: II-181.
93. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1580-1586.
94. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Balancing the risks of stroke and upper gastrointestinal tract bleeding in older patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2002; 162: 541-550.
95. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Becker R, Tate JP, Elwell A, Radford MJ. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2458-2463.
96. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett ELC. Physicians attitude about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995; 155: 277-281.
97. Middelkauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 1991; 84: 40-48.
98. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
99. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, Cataldo G, Milanesi G, Lavezzari M, Pamparana F, Coccheri S. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997; 28: 1015-1021.
100. Munschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation. Practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke* 1997; 28: 72-76.
101. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966; 34: 412-422.
102. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226.

103. Opolski G, Torbicki A, Kosior D, Szulc M, Zawadzka M, Pierscinska M, Kolodziej P, Stopinski M, Wozakowska-Kaplon B, Achremczyk P, Rabczenko D. Rhythm control versus rate control in patients with persistent atrial fibrillation. Results of the HOT CAFE Polish Study. *Kardiol Pol* 2003; 59: 1-16; discussion 15-16.
104. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen W-K. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-1051.
105. Pappone C. Atrial fibrillation - a curable condition? *Eur Heart J* 2002; 23: 514-517.
106. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 109: 45-51.
107. Perez I, Melbourn A, Kalra L. Use of antithrombotic measures for stroke prevention in atrial fibrillation. *Heart* 1999; 82: 570-574.
108. Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1988; 85: 242-244.
109. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-1451.
110. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
111. Philips SJ, Whisnant J, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-359.
112. Posada IS, Barriaes V, for the LASAF pilot study group. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999; 138: 137-143.

113. Reithmann C, Hoffmann E. Vorhofflimmern/Vorhofflattern bei speziellen Krankheitsbildern und Patientengruppen. In: Neuzner J, Pitschner HF, eds. Vorhofflimmern, Vorhofflattern: aktuelle Diagnostik und Therapie. Steinkopff Verlag, Darmstadt; 2000: 247-265.
114. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particular fraction protein. *J Clin Invest* 1975; 56: 624-629.
115. Samsa GP, Matchar DB, Godstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, Bian J. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967-973.
116. Scherf D, Schaffer AI, Blumenfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *AMA Arch Intern Med* 1953; 91: 333-352.
117. Schotten U, Greiser M, Benke D, Buerkel K, Ehrenteidt B, Stellbrink C, Vazquez-Jimenez JF, Schoendube F, Hanrath P, Allessie M. Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 192-201.
118. Schuchert A, Gulba D, Horstkotte DH, Meinertz T, Tebbe U. Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 2003; 92: 694-703.
119. Scott PA, Pancioli AM, Davis LA, Frederiksen SM, Eckman J. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic prophylaxis in emergency department patients. *Stroke* 2002; 33: 2664-2669.
120. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, Bass EB. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001938.
121. Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 456-461.
122. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 709-715.

123. Sjalander A, Engstrom G, Berntorp E, Svensson P. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med* 2003; 254: 434-438.
124. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-2541.
125. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 97: 1231-1233.
126. Stein J, Viramontes BE, Kerrigan DC. Fall-related injuries in anticoagulated stroke patients during inpatient rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 840-843.
127. Stellbrink C, Hanrath P, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Kuhle K, Fetsch T, Grewe R, Schmidt-Lucke JA. Low molecular weight heparin for prevention of thromboembolic complications in cardioversion--rationale and design of the ACE study (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin). *Z Kardiol* 2002; 91: 249-254.
128. Stellbrink C, Zarse M. Antikoagulation - Indikation, Durchführung, klinische Ergebnisse. In: Neuzner J, Pitschner HF, eds. *Vorhofflimmern, Vorhofflattern: aktuelle Diagnostik und Therapie*. Steinkopff Verlag, Darmstadt; 2000: 79-91.
129. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial Fibrillation in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 910-911.
130. Stevenson WG, Stevenson LW, Middelkauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon LA, Natterson PD, Steimle A, Walden JA, Tillisch JA. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-1463.
131. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MMC, Bailey AEM, Capewell S, McMurray JJV. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J* 2001; 22: 693-701.
132. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Preliminary report of the stroke prevention in atrial fibrillation study. *N Engl J Med* 1990; 322: 863-868.
133. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.

134. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
135. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998; 352: 1167-1171.
136. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001; 322: 321-326.
137. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20-29.
138. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
139. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
140. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
141. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, Køber L, Sandøe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbæk J, Marchant B, Camm J. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-865.
142. Troster S, Schuster HP, Bodmann KF. [Atrial fibrillation in patients of a medical clinic - a marker for multi-morbidity and unfavorable prognosis]. *Med Klin (Munich)* 1991; 86: 338-343.
143. Tuinenburg AE, Van GIC, Van DBMP, Brugemann J, De KPJ, Crijns HJ. Lack of prevention of heart failure by serial electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart* 1999; 82: 486-493.



144. van Gelder I, C., Hagens V, E., Bosker H, A., Kingma J, Herre, Kamp O, Kingma T, Said S, A., Darmanata J, I., Timmermans A, J.M., Tijssen J, G.P., Crijns H, J.G.M., the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.
145. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-235.
146. Verheugt FWA, van Gelder IC, Wyse GD, Hohnloser S, Carlsson J, Crijns HJGM. Stroke prevention by rhythm versus rate control in atrial fibrillation: insight from the randomized studies. *Circulation* 2002; 106: II-546.
147. Verheugt FW. Can we pull the plug on warfarin in atrial fibrillation? *Lancet* 2003; 362: 1686-1687.
148. Verheugt FWA, van Gelder C, Wyse GD, Hohnloser S, Crijns JGM. Stroke prevention by rhythm versus rate control in atrial fibrillation: insight from the randomized studies. *Eur Heart J* 2003; 24: 367.
149. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-2931.
150. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711-716.
151. Weber AA, Schrör K. Pharmakologie von Ticlopidin und Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. *Internist* 1997; 38: 115-120.
152. Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
153. Wheeldon NM, Tayler DI, Anagnostou E, Cook D, Wales C, Oakley GDG. Screening for atrial fibrillation in primary care. *Heart* 1998; 79: 50-55.
154. Whittle J, Wickenheiser L, Venditti LN. Is warfarin underused in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1997; 157: 441-445.
155. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.

156. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1983; 14: 664-667.
157. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229-234.
158. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, Botstein P. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1998; 338: 1774-1775.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. J. Carlsson, denn nur mit seiner Unterstützung war die Durchführung dieser Arbeit möglich. Es begann damit, dass er mein Interesse an wissenschaftlicher Arbeit geweckt und mir dann die Grundzüge der Elektrophysiologie nahe gebracht hat - eine ausgezeichnete Grundlage mit einem kleinen Einblick in seinen großen Wissensschatz. Diese Arbeit, ihre fortwährende Entwicklung und auch meine Weiterbildung wurden durch seine vielen Ideen und gezielten Denkanstöße maßgeblich geprägt und gefördert. Er hat mich gelehrt, mit meiner eigenen Leistung nie zufrieden, aber auch nicht überheblich zu sein. Ich danke ihm dafür sehr.

Die Möglichkeit medizinisch zu arbeiten, auf ein Ziel mit Entschlossenheit zuzugehen und es auch zu erreichen, hat mir Herr Prof. Dr. med. U. Tebbe geschenkt. In seiner Abteilung konnte ich lernen, meine Ausbildung fortführen und auch diese Arbeit erstellen. Die vergangenen Jahre in seiner erfahrenen Obhut haben mir meine persönliche Standortbestimmung erlaubt. Es ist ihm gelungen, mit Zielstrebigkeit wechselnd mit überraschenden und großzügigen Gesten, eine interessante Abwechslung in den klinischen Alltag zu bringen.

Karin hat mir mit so viel Geduld in allen Momenten meines Lebens – und die Zeit dieser Arbeit ist ein Kaleidoskop all dieser Momente – zur Seite gestanden. Sie hat nie aufgehört daran zu glauben, dass ich diese Dissertation beenden werde. „Den Spaß im Leben musst Du Dir schon selber machen!“, so sprach Franco und hat mir in den schwierigen Momenten dieser Zeit das Lachen in mein Herz gezaubert. Franca, Du bist das Leben pur und hast mich nicht selten genug staunen lassen, wie man es trotz aller Unzulänglichkeiten hervorragend meistern kann.

Theresa, Du hast mit diesen Papierseiten an meiner Seite gestanden, Danke. Die Anzahl der Wörter, die hier drinnen stecken, fehlten manchmal an anderer Stelle, wo es wichtiger wäre, welche hervorzubringen. Deine Standfestigkeit und Unterstützung begleiten mich unentwegt.

Stefan, mit Dir habe ich diese Arbeit Seite an Seite trotz klinischen Alltags durchgestanden.

## Lebenslauf

Name: Alessandro Cuneo  
Geb.-Datum: 17.08.1968  
Geb.-Ort: Hamburg  
Nationalität: Italienisch  
Familienstand: Ledig

### Schule

1979 – 1989 Sankt-Ansgar-Schule, Hamburg: Abitur  
1985 – 1986 El Centro Union High School, USA: High School Diploma

### Studium

1989 Geisteswissenschaften, Università per stranieri Perugia, Italien:  
Diploma  
1990 – 1992 Humanmedizin, Georg-August-Universität Göttingen: Physikum  
1992 – 1996 Humanmedizin, Universität Hamburg: 3. Staatsexamen

### Ausbildung

1997 – 1998 Arzt im Praktikum, Klinikum Lippe Detmold: Approbation als Arzt  
1998 – 2003 Assistenzarzt, Klinikum Lippe Detmold: Facharzt für Innere  
Medizin  
2003 Assistenzarzt in der Weiterbildung im Schwerpunkt Kardiologie,  
Klinikum Lippe Detmold

### Veröffentlichungen

1. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, **Cuneo A**, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) Study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1690-1696.
2. Carlsson J, Miketic S, Dees G, Haun S, **Cuneo A**, Tebbe U. Stroke prevention practices in patients with atrial fibrillation and pacemaker therapy. Evidence for under-use of anticoagulation. Europace 2000; 2: 115-118.
3. Carlsson J, Miketic S, Flicker E, Erdogan A, Haun S, **Cuneo A**, Tebbe U. Neurologische Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern: Outcome und Präventionspraxis. Z Kardiol 2000; 89: 1090-1097.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.