

Aus dem Arbeitsbereich Notfall- und Akutmedizin, ZNA Campus Mitte
und Virchow
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Blutungen unter Antikoagulanzen in der Notfallmedizin
Bleeding with Anticoagulants in Emergency Medicine

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nils Willamowski

aus Norden

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	1
2	Tabellenverzeichnis	3
3	Abbildungsverzeichnis.....	4
	Abstrakt	5
	Abstrakt (deutsch).....	5
	Abstract (English).....	6
4	Einleitung.....	8
4.1	Antikoagulation.....	8
4.2	Antikoagulanzen	9
4.2.1	Vitamin-K-Antagonisten.....	9
4.2.2	Nicht-Vitamin-K-abhängige Orale Antikoagulanzen	10
4.2.3	Parenterale Antikoagulanzen	16
4.3	Indikationen zur Antikoagulation.....	17
4.4	Blutungskomplikationen	19
4.4.1	Risiko	19
4.4.2	Basisdiagnostik bei Blutungen.....	21
5	Fragestellung.....	28
6	Material und Methoden.....	30
6.1	Datenerhebung	30
6.2	Datenauswertung und Definitionen.....	31
6.3	Statistische Auswertung	36
7	Ergebnisse	37
7.1	Patientencharakteristika	37
7.2	Antikoagulation.....	39
7.2.1	Verteilung.....	39
7.2.2	Dosierung	40

7.3	Begleiterkrankungen und -medikation	43
7.4	Aufnahme	46
7.4.1	Symptomatik	46
7.4.2	Einbringender Transport und Triage	46
7.4.3	Vitalparameter	47
7.5	Blutung	48
7.6	Laborparameter	51
7.7	Therapie.....	53
7.7.1	Konservativ	53
7.7.2	Blutprodukte.....	53
7.7.3	Antagonisierung	54
7.7.4	Invasive Diagnostik und interventionelle Therapie	56
7.7.5	Operatives Vorgehen.....	57
7.7.6	Intensivtherapie	58
7.7.7	Sonstige Therapiemaßnahmen	59
7.7.8	Effektivität der Maßnahmen.....	59
7.8	Outcome	60
7.8.1	Aufenthaltsdauer und Blutungsfolgen.....	60
7.8.2	Nebenwirkungen der Therapiemaßnahmen	61
7.8.3	Zustand bei Entlassung.....	63
7.8.4	Mortalität.....	64
7.8.5	Vorgehen bezüglich Antikoagulation.....	67
8	Diskussion.....	70
8.1	Patientenkollektiv	70
8.2	Antikoagulation	73
8.3	Blutung	75
8.4	Therapie.....	77

8.5	Outcome	81
8.6	Antikoagulation bei Entlassung	84
8.7	Limitationen und Stärken	85
8.8	Zusammenfassung	86
9	Literaturverzeichnis	89
10	Eidesstattliche Versicherung	103
11	Lebenslauf	104
12	Danksagung	106
13	Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin	107

1 Abkürzungsverzeichnis

ACC – American College of Cardiology

AHA – American Heart Association

AK – Antikoagulation/Antikoagulans

aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit

ASS – Acetylsalicylsäure

AZ – Allgemeinzustand

CCT – Craniale Computertomographie

CRNM – Clinically relevant non-major

CRT – Cardiac resynchronization therapy

DTT – diluted thrombin time

ECT – ecarin clotting time

EHRA – European Heart Rhythm Association

ESC – European Society of Cardiology

GI – Gastrointestinal

Hb – Hämoglobin, als Laborparameter: Hämoglobinkonzentration

HRS – Heart Rhythm Society

ICB – Intrakranielle Blutung

IE – Internationale Einheit

INR – International Normalized Ratio

i.v. – intravenös

KHK – Koronare Herzerkrankung

KIS – Krankenhausinformationssystem

LV – Linker Ventrikel/linksventrikulär

LVAD – Left ventricular assist device

LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MKG – Mund-,Kiefer-,Gesichtschirurgie

MTS – Manchester Triage System

MW – Mittelwert

NOAK – Nicht-Vitamin-K-Abhängige orale Antikoagulanzen

NSAR – Nichtsteroidale Antirheumatika

OAD – Orale Antidiabetika

OAK – Orale Antikoagulation

pAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI – Perkutane Koronarintervention
PPSB – Prothrombinkomplex
rFVIIa – Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa
SA – Standardabweichung
SAB – Subarachnoidalblutung
s.c. – subcutan
SDH – Subduralhämatom
SOP – Standard Operating Procedure
TAH – Thrombozytenaggregationshemmer
TIA – Transitorische ischämische Attacke
TTR – Time in therapeutic range
TVT – tiefe Venenthrombose
VKA – Vitamin-K-Antagonisten
VTE – venöse Thromboembolie
Z.n. – Zustand nach

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Übersicht über die Eigenschaften der NOAK.....	11
Tabelle 2 – Indikationsbezogene Dosierungen der NOAK.....	15
Tabelle 3 – CHA2DS2-VASc-Score nach ESC-Leitlinien und Definition in vorliegender Arbeit	32
Tabelle 4 – Originaldefinition des HAS-BLED-Scores und verwendeter mHAS-BLED-Score..	33
Tabelle 5 – Patientencharakteristika	38
Tabelle 6 – Begleiterkrankungen	43
Tabelle 7 – Begleitmedikation	45
Tabelle 8 – Blutungsschwere nach ISTH-Definition	48
Tabelle 9 – Univariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Blutungsschwere.....	49
Tabelle 10 – Lokalisation der führenden Blutung.....	50
Tabelle 11 – Laborparameter bei Aufnahme.....	52
Tabelle 12 – Verordnungshäufigkeit von Blutprodukten.....	53
Tabelle 13 – Invasive Verfahren	56
Tabelle 14 –Durchgeführte Operationen.....	58
Tabelle 15 – Intensivtherapie	58
Tabelle 16 – Zur Hämostase führende Maßnahme	60
Tabelle 17 – Unmittelbare Blutungsfolgen	61
Tabelle 18 – Unerwünschte Folgen der Therapiemaßnahmen.....	62
Tabelle 19 – Zustand bei Entlassung.....	63
Tabelle 20 – Univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test) von Einflussfaktoren auf die Krankenhausmortalität	66
Tabelle 21 – Vergleich der Antikoagulation bei Aufnahme und Entlassung.....	67
Tabelle 22 – Adäquate Antikoagulation bei Entlassung	68

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade und Angriffspunkte der in der Arbeit behandelten Substanzen	8
Abbildung 2 – Patientenflussdiagramm	30
Abbildung 3 – Verteilung der Antikoagulation nach Aufnahmejahr	39
Abbildung 4 – Adäquate Antikoagulation gemäß Fachinformation der jeweiligen Substanz	41
Abbildung 5 – Dosierung zum Aufnahmezeitpunkt	42
Abbildung 6 – Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz bei Aufnahme	47
Abbildung 7 – Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Hb)	51
Abbildung 8 – Anzahl transfundierter Blutprodukte je Fall	54
Abbildung 9 – PPSB-Dosierung bei Erstgabe in IE/kg Körpergewicht	55
Abbildung 10 – Zeitliche Differenz von Erstkontakt und Beginn invasiver Maßnahmen in Stunden	57
Abbildung 11 – 1-Kaplan-Meier-Kurve der 30-Tage-Mortalität für alle Blutungsereignisse	64
Abbildung 12 – 1-Kaplan-Meier-Kurve der 30-Tage-Mortalität für Major-Blutungen	65

Abstrakt

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: Die Prävalenz von Erkrankungen, die einer Therapie mit Antikoagulanzen (AK) bedürfen, steigt im Zuge der alternden Gesellschaft, dabei nimmt der Marktanteil der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) stetig zu. Daten zu optimaler Therapie und Outcome von Blutungskomplikationen sind rar, stammen aus klinischen Studien oder Analysen spezieller Patientengruppen, während die Notfallmedizin mit allen Ereignissen unabhängig von Indikation, Dosierung oder Art der Blutung konfrontiert wird.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller per automatisierter Abfrage identifizierter Blutungsereignisse unter AK, die in den Jahren 2014 und 2015 über die Notaufnahmen der Charité Campus Virchow Klinikum und Mitte stationär aufgenommen wurden.

Ergebnisse: 284 eingeschlossene Fälle verteilten sich auf 166 Blutungen unter VKA, 71 unter NOAK (57 x Rivaroxaban, 9 x Dabigatran, 5 x Apixaban), 33 unter parenteraler (pAK) und 14 unter kombinierter AK (kAK). Die demographischen Daten, Komorbiditäten und Begleitmedikation waren relativ homogen. Dosierungsfehler waren häufig, eine adäquate AK zum Aufnahmezeitpunkt bestand in 41,7 % der Fälle (39,0 % VKA, 55,6 % NOAK, 33,3% pAK, 28,6 % kAK, $p = 0,067$). 47,4 % der NOAK-Blutungen traten unter reduzierten Dosisregimes auf.

Es fanden sich 65,5 % Major-Blutungen ohne relevante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,642$). Gastrointestinale Blutungen waren häufiger unter NOAK (42,3 % vs. 26,5 % VKA, 15,2 % pAK, 14,3% kAK, $p = 0,011$), intrakranielle Blutungen unter VKA (27,1 % vs. 5,6 % NOAK, 9,1 % pAK, 14,3 % kAK, $p < 0,001$).

Blutprodukte wurden ähnlich oft in allen Gruppen transfundiert, invasive Diagnostik erfolgte in 40,4 % der Fälle, am häufigsten unter NOAK (56,3 %, $p = 0,011$), Operationen mit 23,6 % unter kAK (50 %, $p < 0,001$). PPSB (u./o. Vitamin K für VKA) als Antagonisierung wurde überwiegend unter VKA verabreicht (66,3 % vs. 11,3 % NOAK, 0 % pAK, 28,6 % kAK, $p < 0,001$). Thromboembolische Komplikationen waren selten (3,2 %, $p = 0,559$). In 42,0 % kamen die Blutungen unter NOAK ohne Maßnahmen zum Stillstand (vs. 14,0 % VKA, 15,2 % pAK, 14,3 % kAK, $p < 0,001$). Die Krankenhausmortalität lag bei 6,5 % und war am höchsten unter VKA (7,9 % vs. 4,4 % NOAK, 3,0 % pAK, 7,1 % kAK), ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,613$). Eine Entlassung in unverändertem Allgemeinzustand erfolgte häufiger nach Blutungen unter pAK und NOAK (60,6 % bzw. 45,6 %) als unter VKA oder kAK (29,9 % bzw. 28,6 %, $p = 0,003$).

Schlussfolgerung: Notfallmedizinisch relevante Blutungen unter NOAK verliefen nicht schwerer oder tödlicher als unter VKA, sie kamen häufiger ohne Maßnahmen zum Stillstand, die Entlassung erfolgte öfter ohne Einschränkungen. Damit werden bisherige Studienergebnisse bestätigt. Sorge vor Blutungen sollte nicht zu Unterdosierung führen. Ob spezifische Antidota das Outcome weiter verbessern, müssen weitere Studien klären.

Abstract (English)

Background: The prevalence of conditions requiring anticoagulation (AC) is increasing with an ageing population and the market share of non-vitamin-K-dependent oral anticoagulants (NOAC) compared to vitamin K antagonists (VKA) is steadily increasing. Data on optimal therapy and outcome of bleeding complications are scarce, originating from clinical trials or analyses of special patient groups, whereas emergency medicine is confronted with all events regardless of indication, dosage or type of bleeding.

Methods: We performed a retrospective analysis of all bleeding events identified by automated query among anticoagulated patients who were admitted as inpatients via the emergency departments of Charité Campus Virchow Klinikum and Mitte in 2014 and 2015.

Results: 284 cases were distributed among 166 bleeding events with VKA, 71 NOAC (57 x rivaroxaban, 9 x dabigatran, 5 x apixaban), 33 parenteral (pAC) and 14 with combined AK (cAC). Demographics, comorbidities, and concomitant medications were relatively homogeneous. Dosage errors were common, with adequate AC at admission in 41.7% of cases (39.0% VKA, 55.6% NOAC, 33.3% pAC, 28.6% cAC, $p = 0.067$). 47.4% of NOAC bleeding occurred with reduced dose regimens.

There were 65.5% major bleedings with no relevant differences between groups ($p = 0.642$). Gastrointestinal bleeding was more frequent in patients treated with NOAC (42.3% vs. 26.5% VKA, 15.2% pAC, 14.3% cAC, $p = 0.011$), intracranial bleeding with VKA (27.1% vs. 5.6% NOAC, 9.1% pAC, 14.3% cAC, $p < 0.001$).

Transfusion of blood products (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma) was comparable between groups, invasive procedures were performed in 40.4% of cases, most frequently with NOAC (56.3%, $p = 0.011$), surgery in 23.6%, mainly with cAC (50%, $p < 0.001$). Prothrombin complex concentrates (and/or vitamin K for VKA) were predominantly administered with VKA (66.3 % vs. 11.3 % NOAC, 0 % pAC, 28.6 % cAC, $p < 0.001$). Thromboembolic complications were rare (3.2%, $p = 0.559$). Hemostasis was achieved without any intervention in 42.0% of Patients receiving NOAC (vs. 14.0% VKA, 15.2% pAC, 14.3% cAC, $p < 0.001$).

In-hospital mortality was 6.5% and highest with VKA (7.9% vs. 4.4% NOAC, 3.0% pAC, 7.1% cAC) though not reaching statistical significance ($p = 0.613$). Discharge in unchanged general condition was more frequent after bleeding in patients treated with pAC or NOAK (60.6 % and 45.6 %, respectively) than with VKA or cAC (29.9 % and 28.6 %, respectively, $p = 0.003$).

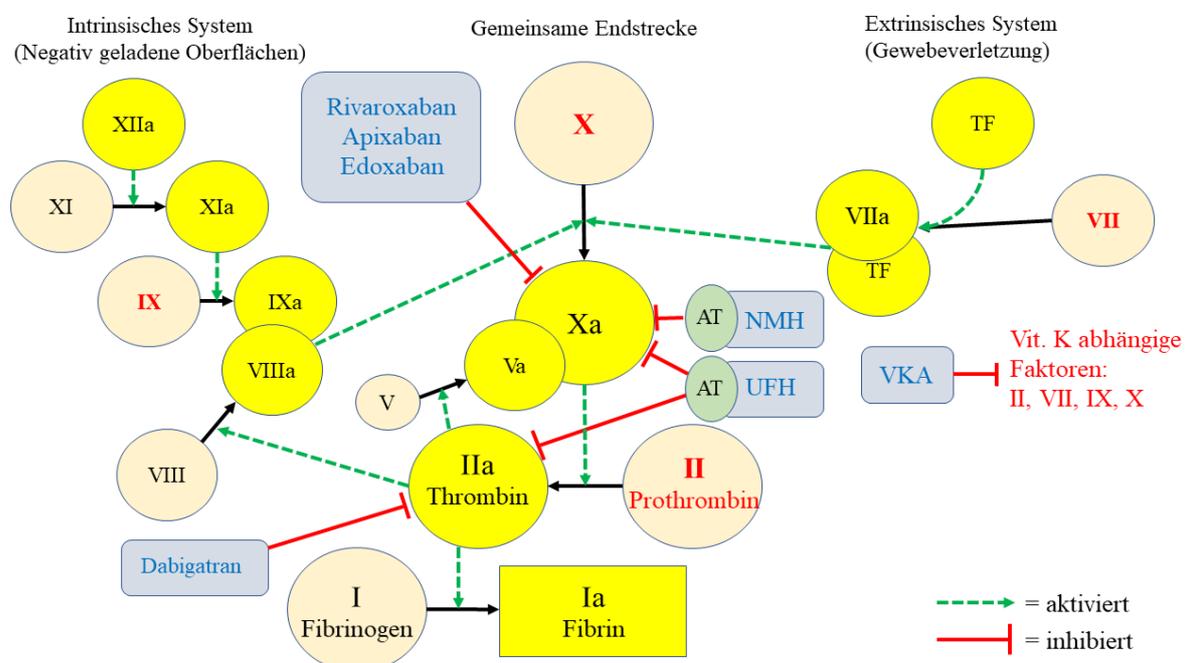
Conclusion: There was no difference in severity nor fatality of bleeding events in patients treated with NOAC versus VKA. Achievement of hemostasis without intervention and unchanged medical condition at discharge as compared to prior bleeding were found significantly more often in the NOAC-group. This confirms previous study results. Fear of bleeding should not lead to underdosing. If specific antidotes further improve outcome needs to be clarified in further studies.

4 Einleitung

4.1 Antikoagulation

Antikoagulation beschreibt den medikamentösen Eingriff in die Blutgerinnungskaskade mit dem Ziel, der Formation und Embolisation von Thromben entgegenzuwirken. Man unterscheidet die primäre Hämostase durch Vasokonstriktion, Thrombozytenadhäsion und -aggregation und die sekundäre oder plasmatische Blutstillung durch Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade, welche in der Bildung eines Fibrinthrombus resultiert. (1-3) Erstere ist Angriffspunkt für Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), während Antikoagulanzen (AK) an verschiedenen Punkten der sekundären Blutstillung ansetzen, wie Abbildung 1 schematisch darstellt. Zu unterscheiden sind direkte, durch Hemmung bestimmter Faktoren wirkende von indirekt über Synthesehemmung von Gerinnungsfaktoren oder Aktivierung der physiologischen Inhibition der Gerinnung (v.a. Antithrombin III) wirkenden AK. (2) Im Folgenden soll ein Überblick über Indikationen und zur Verfügung stehende Substanzen gegeben werden, dabei liegt der Fokus auf den oral applizierbaren Antikoagulanzen, die meist Mittel der Wahl im ambulanten und damit notfallmedizinisch relevanten Bereich sind, während parenterale AK im Allgemeinen eher im stationären Bereich Anwendung finden.

Abbildung 1 – Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade und Angriffspunkte der in der Arbeit behandelten Substanzen



(Eigene Abbildung nach (1-4))

a = aktivierte Form der jeweiligen Faktoren

AT = Antithrombin III, NMH = Niedermolekulares Heparin, TF = Tissue Factor, UFH = Unfraktioniertes Heparin,

VKA = Vitamin-K-Antagonisten

Nicht dargestellt: Bildung des stabilisierten Fibrins vermittelt durch F. XIII, Cofaktoren wie Calcium und Phospholipide, Körper-eigene Inhibitoren der Gerinnung außer AT III, Fibrinolyse

4.2 Antikoagulanzen

4.2.1 Vitamin-K-Antagonisten

Bei Vitamin-K-Antagonisten (VKA), den ersten und lange Zeit einzigen oralen Antikoagulanzen (OAK), handelt es sich um Derivate des 4-Hydroxycumarins, weshalb auch die Begriffe Cumarine oder Cumarinderivate geläufig sind. (5) Ihre antikoagulatorische Wirkung erfolgt indirekt über eine Synthesehemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X durch kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Reduktase und somit der Gamma-Carboxylierung, aufgrund des fehlenden Einflusses auf voll carboxylierte Faktoren wird das Wirkmaximum erst nach 48 – 72 Stunden erreicht (2).

Die wichtigsten Vertreter der VKA unterscheiden sich vor allem durch die Plasmahalbwertszeiten: Das in Deutschland vorwiegend eingesetzte Phenprocoumon (Handelsnamen: Marcumar, Falithrom, Phenprogamma) weist mit 65 – 270 Stunden die längste Halbwertszeit (HWZ) auf (6-8), Warfarin (Handelsname: Coumadin) mit ca. 35 – 45 Stunden eine deutlich geringere (8-11), weitere in Deutschland nicht zugelassene VKA sind z.B. Acenocoumarol mit einer HWZ von 8 – 24 Stunden (8, 12) und Fluidion mit einer HWZ von 31 – 69 Stunden. (12, 13) Dies gilt es vor dem Hintergrund zu berücksichtigen, dass Warfarin der weltweit am häufigsten verschriebene VKA ist und die meisten vergleichenden Studien zu OAK mit Warfarin durchgeführt werden. (8, 12)

VKA unterliegen einer hohen Plasmaproteinbindung und werden hepatisch über CYP 2C9 und CYP 3A4 metabolisiert und dann renal eliminiert, weswegen ein erhebliches Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten sowie Lebensmitteln besteht, welche die Wirkung durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung, Hemmung oder Induktion von Enzymen, direkten Antagonismus, Resorptionshemmung oder Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes deutlich verstärken oder abschwächen können. (2, 6) Dies, sowie genetische Polymorphismen der beteiligten Enzyme (11, 14), führt zu erheblichen inter- und intrapersonellen Wirkungsschwankungen, weswegen die Gabe nicht nach einer fixen Dosis erfolgt, sondern regelmäßige Dosisanpassungen nach Therapiekontrollen erforderlich sind. Diese erfolgen aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der in Quick-Prozent ausgedrückten Thromboplastinzeit (engl.: prothrombin time, PT) zwischen verschiedenen Laboren mit der sog. International normalized ratio (INR):

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Thromboplastinzeit Patient}}{\text{Thromboplastinzeit Kontrolle}} \right)^{\text{ISI}}$$

Dabei steht ISI für den „international sensitivity index“ des verwendeten Reagenz und wird vom Hersteller angegeben. (1, 2) Der therapeutische Bereich liegt für die meisten Indikationen zwischen 2,0 und 3,0, für einige Indikationen, wie z.B. mechanischen Herzklappenersatz, höher. (2,

6, 10, 15-18) Die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR, engl.: Time in Therapeutic Range) gibt den Prozentsatz der Zeit an, in welcher sich die gemessenen INR-Werte der Patient*innen im gewünschten Zielbereich befinden und ist ein wichtiger Parameter für die Effektivität und Sicherheit einer VKA-Therapie. (19-23)

Die Kontrollen und Dosisanpassungen können durch geschulte Patient*innen selbst übernommen werden, was die Rate an thromboembolischen Ereignissen bei gleichbleibender Blutungsrate senkt. (24, 25)

Da auch die körpereigenen Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S Vitamin-K-abhängig sind, Protein C aber eine deutlich kürzere HWZ als die anderen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren aufweist (2), kommt es in den ersten Tagen der Therapie zu einem prokoagulatorischen Effekt mit begleitendem Risiko der sog. Cumarin-Nekrose, weswegen die parallele Gabe eines Heparins bis zum Erreichen einer therapeutischen INR erforderlich ist. (2, 18)

4.2.2 Nicht-Vitamin-K-abhängige Orale Antikoagulanzen

Seit der Erstzulassung von Dabigatran und Rivaroxaban 2008 stehen in Europa mittlerweile mit Edoxaban und Apixaban insgesamt vier oral applizierbare Alternativen zu VKA zur Verfügung. Während Barnes et al. für eine einheitliche Bezeichnung der Gruppe als *DOAC* - direct oral anticoagulants (Deutsch: DOAK – Direkte orale Antikoagulanzen) plädieren (26), was auch von einigen Autor*innen aufgegriffen wurde (27-29), ist das Akronym NOAK, ursprünglich für „Neue orale Antikoagulanzen“ (engl. NOAC = novel oral anticoagulants), mittlerweile gut etabliert und wird daher heute mit der Bedeutung „Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen“ (engl.: Non-Vitamin-K-antagonist oral anticoagulants) weiterverwendet und auch von der European Heart Rhythm Association (EHRA) der European Society of Cardiology (ESC) so empfohlen. (30) Die Substanzen zeichnen sich gegenüber VKA u.a. durch weniger Interaktionspotenzial, raschen Wirkeintritt sowie ein festes Dosisregime aus, bei dem ein Gerinnungsmonitoring nicht notwendig, mit klassischen Gerinnungsparametern aber auch nicht möglich ist. (8, 19, 31)

Im Jahr 2016 überstieg die Zahl der Verordnungen von NOAK in Deutschland erstmals die der VKA. (32) Einen Überblick über die Eigenschaften der verschiedenen NOAK gibt Tabelle 1.

Tabelle 1 – Übersicht über die Eigenschaften der NOAK

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Wirkmechanismus	Direkter Faktor Xa-Inhibitor	Direkter Faktor Xa-Inhibitor	Direkter Faktor Xa-Inhibitor	Direkter Thrombininhibitor
Bioverfügbarkeit	nüchtern: 66 % mit Mahlzeit: 80-100%	50 %	62 %	3 – 7 %
Maximale Plasmakonzentration	nach 1 – 4 Std.	nach 3 – 4 Std.	nach 1 – 2 Std.	nach 0,5 - 3 Std.
Proteinbindung / Verteilungsvolumen (33-36)	92 – 95 % 50 l	87 % 21 l	55 % 107 l	34-35 % 60 - 70 l
Halbwertszeit	5 – 9 Std. (jüngere) 11 – 13 Std. (ältere)	12 Std.	10 – 14 Std.	11 – 17 Std.
Elimination	66 % hepatisch 33 % renal	73 % hepatisch 27 % renal	50 % hepatisch 50 % renal	15 % hepatisch 85 % renal
Mögliche pharmakokinetische Interaktionen	Metabolisiert durch CYP3A4, CYP2J2, P-gp- und BCRP-Substrat	Metabolisiert durch CYP3A4, P-gp-Substrat	minimale Metabolisierung durch CYP450, P-gp-Substrat	P-gp-Substrat
Geeignete Laborparameter zur Therapiekontrolle (31, 37, 38)	Faktor Xa Aktivität (kalibriert) ↑↑↑	Faktor Xa Aktivität (kalibriert) ↑↑↑	Faktor Xa Aktivität (kalibriert) ↑↑↑	ECT ↑↑↑ dTT ↑↑↑
Beeinflussung von weiteren Laborparametern * (31, 37, 38)	PTZ/ INR ^s ↑↑ aPTT ↑	PTZ/ INR (↑) aPTT (↑)	PTZ/ INR ↑↑ aPTT ↑	TT ^s ↑↑ aPTT ^s ↑
Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme	Steigert AUC der Plasmakonzentration um 39 %	kein Effekt	kein Effekt	Verzögert Zeit bis Erreichen der max. Plasmakonzentration um 2 Std.

modifiziert nach (8, 15), ergänzt nach (11, 30, 31, 33-39)

aPTT= aktivierte partielle Thromboplastinzeit, AUC = Area under the curve, BCRP = Breast cancer resistance protein, CYP450 = Cytochrom P450, CYP3A4 = Cytochrom P450 3A4, CYP2J2 = Cytochrom P450 2J2, ECT = Ecarin Clotting Time, dTT = verdünnte Thrombinzeit (diluted thrombin time), P-gp = P-Glykoprotein = Multidrug-Resistance-Protein 1, TT = Thrombinzeit

^s = Im Notfall als Screening geeignet

↑↑↑ = Erhöhung/Verlängerung korreliert mit Plasmakonzentration

↑↑ = Dosisabhängige Erhöhung/Verlängerung, ungenau

↑ = unspezifische Erhöhung/Verlängerung

* Werte immer abhängig von verwendetem Reagenz, außer Thrombinzeit für Dabigatran schließt kein normwertiger Parameter das Vorhandensein einer relevanten Konzentration von NOAK sicher aus (38)

4.2.2.1 Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein direkter Faktor Xa-Inhibitor, das NOAK mit dem breitesten Zulassungsspektrum und in Tabletten zu 2,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg erhältlich, die Einnahme erfolgt für die meisten Indikationen einmal täglich, was in den Dosierungen 15 und 20 mg mit einer Mahlzeit

erfolgen muss. (33) Einen Überblick über die Indikationsbezogenen Dosierungen und Dosisanpassungen der verschiedenen NOAK gibt Tabelle 2.

In der ROCKET-AF-Studie¹ konnte bei VHF eine Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei signifikanter Reduktion intrakranieller und tödlicher Blutungen gezeigt werden, es fand sich jedoch eine signifikant erhöhte Rate an gastrointestinalen (GI) Blutungen unter Rivaroxaban. (40) In der EINSTEIN-DVT-Studie² konnte ebenfalls eine Nichtunterlegenheit für Rezidive venöser Thromboembolien (VTE) bei vergleichbaren Raten an Blutungen jeder Schwere und Mortalität sowie in der Anschlussstudie EINSTEIN-Extension³ eine signifikante Reduktion von VTE gegenüber Placebo bei allerdings erhöhten Raten an schweren Blutungen und Blutungsereignissen insgesamt gezeigt werden. (41) Die EINSTEIN-PE-Studie⁴ fand ebenfalls eine Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban für VTE sowie eine reduzierte Rate an schweren Blutungen bei vergleichbarer Häufigkeit von Blutungsereignissen aller Schweregrade (42). Zuletzt erhielt Rivaroxaban in Europa die Zulassung zur Verhinderung atherothrombotischer Ereignisse bei KHK und symptomatischer pAVK in Kombination mit ASS, nachdem in der COMPASS-Studie⁵ ein besseres kardiovaskuläres Outcome gegenüber einer alleinigen Therapie mit ASS, trotz erhöhter Raten schwerer Blutungen unter der Kombinationstherapie mit ASS und Rivaroxaban, gezeigt werden konnte. (43)

Im Arzneimittelreport der BARMER Ersatzkasse rangierte Rivaroxaban auf Platz zwei der umsatzstärksten Arzneimittel 2018, mit einer Steigerung um 16 Millionen Euro gegenüber 2015. (44) Die über die Anti-Xa-Aktivität bestimmten medianen Tal- und Spitzenspiegel von Rivaroxaban liegen bei 15 mg täglich bei 57 bzw. 229 µg/l, bei 20 mg täglich bei 26 bzw. 270 µg/l. (45)

4.2.2.2 Apixaban

Bei Apixaban handelt es sich ebenfalls um einen direkten Faktor Xa-Inhibitor der in Tabletten zu 2,5mg und 5mg erhältlich ist, die Einnahme erfolgt für alle Indikationen zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten, Apixaban kann wie Rivaroxaban auch in gesteigerter Dosierung zur

¹ ROCKET-AF = Doppelblind-randomisierte Phase-III-Studie, Rivaroxaban 20 mg o. 15 mg 1 x tgl. vs. Warfarin zur Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (40)

² EINSTEIN-DVT = Randomisierte open-label Phase-III-Studie, Rivaroxaban 15 mg 2 x tgl. gefolgt von 20 mg 1 x tgl. vs. Enoxaparin gefolgt von VKA (Warfarin o. Acenocoumarol) als Standardtherapie bei Beinvenenthrombosen (41)

³ EINSTEIN-Extension = Doppelblind-randomisierte Phase-III-Studie, Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl. vs. Placebo als verlängerte Erhaltungstherapie nach 6 – 12-monatiger Therapie mit VKA (Warfarin o. Acenocoumarol) oder Rivaroxaban (41)

⁴ EINSTEIN-PE = Randomisierte open-label Phase-III-Studie, Rivaroxaban 15 mg 2 x tgl. gefolgt von 20 mg 1 x tgl. vs. Enoxaparin gefolgt von VKA (Warfarin o. Acenocoumarol) als Standardtherapie bei Lungenarterienembolie (42)

⁵ COMPASS = Doppelblind randomisierte doppel-Dummy Phase-III-Studie, Rivaroxaban 5 mg 2 x tgl. vs. Rivaroxaban 2,5 mg 2 x tgl. + ASS 100 mg 1 x tgl. vs. 100 mg ASS 1 x tgl. bei stabiler KHK und pAVK (43)

Initialtherapie von VTE eingesetzt werden. (35) Apixaban hat keine direkte Wirkung auf Thrombozyten, hemmt aber indirekt die thrombininduzierte Plättchenaggregation. (35)

Im Rahmen der Zulassung konnte in der ARISTOTLE-Studie⁶ eine Überlegenheit bzgl. der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien gegenüber Warfarin bei VHF gezeigt werden, ebenso eine signifikante Reduktion der Rate schwerer Blutungen, der Blutungsereignisse insgesamt sowie der Gesamtmortalität. Eine vermehrte Rate an gastrointestinalen Blutungen wie bei Rivaroxaban fand sich nicht. (46) Für VTE zeigte die AMPLIFY-Studie⁷ eine Nichtunterlegenheit in Bezug auf Rezidiv-VTE oder VTE-assoziierten Tod bei signifikanter Reduktion schwerer Blutungen unter Apixaban im Vergleich zur Standardtherapie. (47)

Apixaban stand 2018 auf Platz 3 direkt hinter Rivaroxaban bei den umsatzstärksten Arzneimitteln bei BARMER-Versicherten, mit einer Steigerung von über 25 % gegenüber 2017. (44)

Die minimale und maximale Anti-Faktor-Xa-Aktivität bzw. darüber bestimmte Plasma-Konzentration im Steady State liegt in der Dosierung 2 x 2,5 mg im Median zwischen 0,49 und 1,8 IE/ml (32 – 123 ng/ml), bei 2 x 5 mg zwischen 1,0 und 2,6 IE/ml (63 – 171 ng/ml) und bei 2 x 10 mg zwischen 1,9 und 4,2 IE/ml (120 - 215 ng/ml). (48).

4.2.2.3 Edoxaban

Edoxaban gehört ebenfalls zu den Faktor Xa-Inhibitoren, ist das jüngste in der EU zugelassene NOAK und wird in allen Indikationen einmal täglich verabreicht. Anders als die anderen NOAK hat es keine Zulassung zur Primärprävention von VTE nach elektivem Knie- oder Hüftgelenkseratz und darf im Gegensatz zu Rivaroxaban und Apixaban auch nicht zur Initialtherapie von VTE eingesetzt werden, sondern erst nach 5-tägiger parenteraler AK. Edoxaban ist in Tabletten zu 60 mg, 30 mg und 15 mg erhältlich, wobei letztere lediglich zur Umstellung auf VKA eingesetzt werden. (36)

In der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48⁸ zeigten sich beide Dosisregime von Edoxaban nicht unterlegen gegenüber Warfarin bezüglich der Prophylaxe ischämischer Schlaganfälle oder systemischer Embolien (bei allerdings nicht-signifikant erhöhter Rate unter Edoxaban 30 mg) bei VHF und überlegen bezüglich schwerer Blutungen und Blutungsereignissen insgesamt. Die Rate

⁶ ARISTOTLE = Doppelblind-randomisierte Phase-III-Studie, Apixaban 5mg 2 x tgl. vs. Warfarin bei VHF (46)

⁷ AMPLIFY = Doppelblind-randomisierte Phase-III-Studie, Apixaban 10mg 2 x tgl. gefolgt von 5mg 2 x tgl. vs. Enoxaparin gefolgt von Warfarin als Standardtherapie bei VTE (47)

⁸ ENGAGE AF-TIMI 48 = Dreiarmlige doppelblind-randomisierte, doppel-Dummy Phase-III-Studie, Edoxaban 60mg vs. Edoxaban 30mg vs. Warfarin als Standardtherapie bei VHF (49)

an GI-Blutungen war jedoch unter 1 x 60mg signifikant erhöht. (49) In der Hokusai-VTE-Studie⁹ konnten ähnliche Ergebnisse für VTE gezeigt werden: Edoxaban war gegenüber Warfarin nicht unterlegen in Bezug auf Rezidiv-VTE oder VTE-assoziierten Tod bei signifikanter Reduktion von Blutungsereignissen aller Schwere, jedoch ohne signifikanten Unterschied bei der Häufigkeit schwerer Blutungen.(50)

Die mediane Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Tal-/Spitzenspiegel ist abhängig von der Nierenfunktion und reicht bei der Dosierung 30mg einmal täglich von 0,22 – 2,92 IE/ml und bei 60mg täglich von 0,13 – 4,52 IE/ml, in ENGAGE AF-TIMI 48 zeigte sich eine Abnahme der Wirksamkeit mit zunehmender Nierenfunktion, aufgrund derer die US-Zulassungsbehörde keine Zulassung bei einer Kreatinin-Clearance von über 95 ml/min erteilte. (36, 51)

4.2.2.4 Dabigatran

Dabigatran unterscheidet sich in mehreren Punkten von den anderen NOAK: Als einzige Substanz handelt es sich um einen direkten Thrombininhibitor, der als Prodrug in Form von Dabigatranetexilat vorliegt. Dies wird nach oraler Aufnahme in das pharmakologisch aktive Dabigatran umgewandelt, was so schnell geschieht, dass keine messbaren Konzentrationen Dabigatranetexilat im Plasma erreicht werden. Im Weiteren wird nur der Begriff Dabigatran verwendet. Dabigatran wird zu einem deutlich höheren Anteil renal eliminiert als die anderen NOAK, es darf wie Edoxaban erst nach 5-tägiger parenteraler AK zur Therapie von VTE eingesetzt werden. (11)

In der RE-LY-Studie¹⁰ zeigte sich eine Überlegenheit von Dabigatran 2 x 150 mg und eine Nichtunterlegenheit von 2 x 110 mg gegenüber Warfarin in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei VHF, beide Dosierungen zeigten eine signifikant geringere Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen im Vergleich zu Warfarin, bei jedoch insgesamt vergleichbarer Rate an Major-Blutungen in der 2 x 150 mg Dosierung, während unter 2 x 110mg eine Reduktion schwerer Blutungsereignisse beobachtet werden konnte. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität, die Rate an gastrointestinalen Blutungen war gegenüber Warfarin unter Dabigatran 2 x 150 mg signifikant erhöht. (52) In der RE-COVER-Studie¹¹ wurde eine Nichtunterlegenheit bzgl. erneuter VTE gegenüber Warfarin gezeigt, die Rate schwerer Blutungen war vergleichbar, während die Rate an Nonmajor-Blutungen (Vgl. 1.4) unter Dabigatran

⁹ Hokusai-VTE = Doppelblind-randomisierte, doppel-Dummy Phase-III-Studie, UFH oder Enoxaparin gefolgt von Edoxaban 60mg (oder Dosisadaptiert bei Risikofaktoren) vs. UFH oder Enoxaparin gefolgt von Warfarin als Standardtherapie bei VTE (50)

¹⁰ RE-LY = randomisierte Phase-III-Studie, Dabigatran 110 oder 150 mg 2 x tgl. (verblindet) vs. Open-label Warfarin als Standardtherapie bei VHF (52)

¹¹ RE-COVER = Doppelblind-randomisierte doppel-Dummy Phase-III-Studie, parenterale AK für min. 5 Tage gefolgt von Dabigatran 2 x 150mg oder Warfarin als Standardtherapie bei VTE (39)

Tabelle 2 – Indikationsbezogene Dosierungen der NOAK

Indikation	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Vorhofflimmern	20 mg 1 x tgl.	5 mg 2 x tgl.	60 mg 1 x tgl.	150 mg 2 x tgl.
Dosisanpassung	15 mg 1 x tgl. bei Krea-Cl. von 15 – 49 ml/min, <u>Nach PCI + Stent:</u> 15 mg 1 x tgl. + P2Y ₁₂ -Hemmer oder 10 mg 1 x tgl. + P2Y ₁₂ -Hemmer bei Krea-Cl. von 30 – 49 ml/min	2,5 mg 2 x tgl. bei Krea-Cl. von 15 – 29 ml/min <u>oder</u> wenn mindestens 2 Kriterien zutreffend: Alter ≥ 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg, Kreatinin ≥ 1,5 mg/dL	30 mg 1 x tgl. bei Krea-Cl. von 15 – 50 ml/min <u>oder/und</u> Gewicht ≤ 60 kg <u>oder/und</u> Einnahme der P-gp- Hemmer Dronedaron, Ciclosporin, Erythromycin, Ketokonazol	110 mg 2 x tgl. bei Alter ≥ 80 Jahre <u>oder/und</u> Einnahme von Verapamil <u>Dosisreduktion</u> <u>erwägen:</u> Alter 75-80 Jahre, Krea-Cl. 30 – 50 ml/min, Bekannte Gastritis /Ösophagitis/ GERD oder andere Risiken für Blutung
VTE Akutbehandlung	15 mg 2 x tgl. für 21 Tage, dann	10 mg 2 x tgl. für 7 Tage, dann	5 Tage parenterale AK, dann	5 Tage parenterale AK, dann
Erhaltungstherapie/ Sekundärprophylaxe	20mg 1 x tgl.	5 mg 2 x tgl.	60 mg 1 x tgl.	150 mg 2 x tgl.
Verlängerte Erhaltungstherapie (ab 7. Monat)	10 mg 1 x tgl.	2,5 mg 2 x tgl.	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung
Dosisanpassung	15 mg 1 x tgl. ab Tag 22 bei Krea-Cl. 15 – 49 ml/min	keine Dosisanpassung, bei Krea-Cl. 15 – 29 ml/min mit Vorsicht anwenden	30 mg 1 x tgl. Kriterien siehe VHF	110 mg 2 x tgl. Kriterien siehe VHF
Bei Rezidiv unter verl. Erhaltungstherapie oder hohem Risiko	20 mg 1 x tgl.	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung
<u>Primärprophylaxe</u> nach elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatz-OP	10 mg 1 x tgl. Knie: 2 Wochen Hüfte: 5 Wochen	2,5 mg 2 x tgl. Knie: 10 – 14 Tage Hüfte: 32 – 38 Tage	nicht zugelassen	110 mg einmalig, dann 220 mg 1 x tgl. Knie: 10 Tage Hüfte: 28 – 35 Tage
Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	nicht zugelassen	75 mg einmalig, dann 150mg 1 x tgl. bei Krea-Cl. 30 – 50 ml/min <u>oder/und</u> Einnahme von Verapamil, Amiodaron, Chinidin <u>oder/und</u> Alter ≥ 75 Jahre

KHK/ symptomatische pAVK				
Primärprophylaxe artherothrombotischer Ereignisse	2,5 mg 2 x tgl. + 75 – 100mg ASS/Tag	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht zugelassen
Sekundärprophylaxe nach ACS mit erhöhten Biomarkern	2,5 mg 2 x tgl. + 75 – 100mg ASS/Tag alleine oder + 75 mg Clopidogrel oder übliche Dosis Ticlopidin			
Besonderheiten:	15 und 20mg Tabletten sind mit Mahlzeit einzunehmen			

nach (33-36)

ACS = Akutes Koronarsyndrom, ASS = Acetylsalicylsäure, GERD = Gastroösophageale Refluxkrankheit, KHK = Koronare Herzkrankheit, Krea-Cl. = Kreatinin-Clearance, pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit, PCI = Perkutane Koronarintervention, VTE = Venöse Thromboembolien

geringer war, es zeigte sich allerdings ein Trend zu vermehrten gastrointestinalen Blutungen unter Dabigatran. (39) Diese Ergebnisse wurden in der RE-COVER II-Studie¹² bestätigt, in der gepoolten Analyse beider Studien zeigten sich weder bei Patient*innen die gleichzeitig Prostaglandinhibitoren einnahmen, noch bei Patient*innen ≥ 75 Jahren oder solchen mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min vermehrte Blutungsereignisse. (53)

Eine Phase-II-Studie zum Einsatz von Dabigatran bei mechanischem Herzklappenersatz wurde aufgrund einer erhöhten Rate schwerer Blutungsereignisse (perikardiale Blutungen) und thromboembolischer Ereignisse unter Dabigatran vorzeitig beendet. (54)

Die medianen Tal- und Spitzenspiegel von Dabigatran liegen für 2 x 110mg bei 64,7 bzw. 126 ng/ml, für 2 x 150 mg bei 91 bzw. 150 ng/ml (55), werden jedoch auch teilweise deutlich höher (bis 225 bzw. 443 ng/ml) angegeben (30).

4.2.3 Parenterale Antikoagulanzen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich primär mit dem Vergleich der oralen Antikoagulanzen. Darüber hinaus stehen verschiedene parenteral (also subcutan (s.c.) oder intravenös (i.v.)) zu applizierende Antikoagulanzen zur Verfügung auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll. Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist ein Mucopolysaccharid, das s.c. und i.v. appliziert werden kann und durch Bindung an Antithrombin III (AT III) dessen hemmende Wirkung auf Faktor Xa

¹² RE-COVER II = Doppelblind randomisierte, doppel-Dummy-Studie, parenterale AK für min. 5 Tage gefolgt von Dabigatran 2 x 150mg oder Warfarin als Standardtherapie bei VTE (53)

verstärkt, zudem wird durch gleichzeitige Bindung an AT III und Thrombin auch letzteres gehemmt, in geringerem Maße werden außerdem Thrombozytenfunktion und weitere Gerinnungsfaktoren beeinflusst. (2) Wirkung und HWZ sind dosisabhängig und werden anhand der aPTT überwacht (therapeutischer Bereich entspricht etwa 1,5 – 2,5-facher Verlängerung des Ausgangswertes), eine wichtige Nebenwirkung ist die Heparin-induzierte-Thrombozytopenie (HIT), weswegen Kontrollen der Thrombozytenzahl während einer Therapie obligat sind, die Heparinwirkung kann mit Protamin antagonisiert werden. (2, 56)

Niedermolekulare Heparine (NMH) hemmen selektiv Faktor Xa, da sie nicht die für die gleichzeitige Bindung von Thrombin und AT III notwendige Kettenlänge besitzen und die Thrombinhemmung dadurch stark vermindert ist, sie werden (außer bei Dialyse) s.c. verabreicht und weisen ein geringeres HIT-Risiko als UFH auf, die Zulassungen und Dosierungen unterscheiden sich bei den verschiedenen Substanzen, eine Überwachung der AK-Wirkung erfolgt über die Anti-Xa-Aktivität. (1, 2, 57)

Weitere Parenterale Antikoagulanzen sind die direkten Thrombininhibitoren Lepirudin und Argatroban, die vor Allem zur AK bei HIT II eingesetzt werden, hier steht außerdem der Xa-Inhibitor Danaparoid zur Verfügung, Bivalirudin als direkter Thrombininhibitor bei der perkutanen Koronarintervention sowie Fondaparinux als selektiver Faktor-Xa-Inhibitor mit breiterem Zulassungsspektrum. (1, 2)

4.3 Indikationen zur Antikoagulation

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Prävalenz von etwa 0,95 – 3 % bei über 20-Jährigen die häufigste relevante kardiale Arrhythmie, die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter deutlich an und liegt bei über 85-Jährigen bei bis zu 15 %, Männer sind häufiger betroffen als Frauen, es wird von einem deutlichen Prävalenzanstieg in den nächsten Jahren ausgegangen. (15, 19, 58-62)

Etwa 20 – 30 % aller ischämischen Schlaganfälle liegt ein VHF zugrunde. (15, 63) Als Mechanismen spielen dabei neben Endothelveränderungen, vermehrter Expression von Tissue- und von-Willebrand-Faktor durch atriales Endokard, erhöhtem Fibrinumsatz und vermehrter Expression von Inflammationsmediatoren wie IL-6 auch eine Stase des Blutflusses im linken Vorhof durch die fehlende Vorhofkontraktion eine Rolle, was letztlich zur Formation thrombotischen Materials insbesondere im linken Herzohr und der Embolisation in Gehirn oder Mesenterial- bzw. periphere Arterien mit resultierender Infarzierung führen kann. (62, 64)

Das Schlaganfallrisiko kann durch eine OAK um etwa 60 % reduziert werden und damit um etwa 40% mehr als durch Thrombozytenaggregationshemmung (TAH). (65)

Aktuelle Leitlinien zum Management von VHF empfehlen den CHA₂DS₂-VASc-Score (Vgl. Tabelle 3) zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos und die Einleitung einer OAK, vorzugsweise mit nicht Vitamin K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) bei einem Score ≥ 2 (bei Frauen ≥ 3), bei einem Score ≥ 1 (bei Frauen ≥ 2) kann eine OAK erwogen werden. (15, 66)

Ein mechanischer Herzklappenersatz erfordert eine lebenslange Antikoagulation, die einzigen hierfür zugelassenen OAK sind VKA, der Zielwert der INR richtet sich dabei nach Position der Klappe (höhere Thrombogenität in Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonal- als in Aortenposition), Klappenart und patient*innenbezogenen Risikofaktoren (z.B. vorangegangene Thromboembolien, Komorbiditäten wie Vorhofflimmern oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 35\%$) und liegt zwischen 2,5 und 4,0. (67, 68)

Ein biologischer Herzklappenersatz stellt für sich genommen keine dauerhafte Indikation zur AK dar, gemäß der ESC-Leitlinien von 2017 sollte nach Implantation einer biologischen Mitral- oder Trikuspidalklappe sowie nach Rekonstruktion eine OAK mit VKA für 3 Monate erwogen werden, nach Implantation einer biologischen Aortenklappe Low-Dose-Aspirin (75 – 100 mg/d) für 3 – 6 Monate oder alternativ eine OAK für 3 Monate. (67)

Unter dem Begriff venöse Thromboembolien (VTE) werden tiefe (Becken-/Bein-)Venenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolien (LAE) zusammengefasst. Die jährliche Inzidenz der TVT liegt bei etwa 53 – 162/100.000 Einwohner, für LAE bei 39 – 115/100.000 Einwohner und bis zu 8-fach höher bei Personen über 80 Jahren. (17, 18, 69) Die LAE ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache nach Myokardinfarkten und Schlaganfällen. (70)

Auf eine mehrtägige initiale AK folgt eine 3 – 6-monatige Erhaltungstherapie (18, 24). Hierfür werden von der 2019er Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) NOAK als erste Wahl empfohlen, während die aktuelle AWMF-Leitlinie von 2015 keine klare Empfehlung ausspricht. (18, 24) Ob nach Ablauf der Erhaltungstherapie eine weitere AK i.S. einer verlängerten Erhaltungstherapie erfolgt, ist eine individuelle Entscheidung, hier sprechen klar identifizierbare, transiente Risikofaktoren wie z.B. eine Operation, akute Erkrankung oder Schwangerschaft gegen ein Fortsetzen der AK, während bei nicht eindeutig geklärter Ursache der VTE oder persistierenden Risikofaktoren wie einer Krebserkrankung oder Thrombophilie eher die Entscheidung zugunsten einer verlängerten Erhaltungstherapie fallen wird. (18, 24)

Weitere, seltenere Indikationen für eine OAK sind z.B. arterielle Dissektionen (71-73), das Vorhandensein kardialer ventrikulärer Unterstützungssysteme (VAD) (74, 75), pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) (76) oder der Nachweis eines LV-Thrombus (77).

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte veröffentlichte am 23.05.2019 einen Rote-Hand-Brief, der vom Einsatz von NOAK beim Antiphospholipidsyndrom (APS) abriet, da eine

Studie zum Vergleich von Warfarin und Rivaroxaban beim APS aufgrund einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen im Rivaroxaban-Arm vorzeitig beendet worden war. (78)

4.4 Blutungskomplikationen

4.4.1 Risiko

Die wichtigste und häufigste Komplikation einer Antikoagulanzen-therapie sind Blutungen. Um eine Vergleichbarkeit der Schweregrade in klinischen Studien zu ermöglichen, hat sich die Klassifikation der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) etabliert, die schwere Blutungen (*Major bleedings*) wie folgt definiert (79):

1. Tödliche Blutung und/oder
2. Symptomatische Blutung in einem kritischen Organ wie intrakraniell, intraspinal, intraokulär, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom und/oder
3. Blutung die zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration von 20 g/l (1,24 mmol/l) oder mehr oder zur Transfusion von zwei Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten führt

In dieser Arbeit wird im Folgenden der Begriff *Major-Blutungen* verwendet, wenn Blutungen im Sinne der ISTH-Definition gemeint sind.

2015 veröffentlichte die ISTH zudem eine Definition für „klinisch relevante, nicht-schwere Blutungen“ (clinically relevant non-major bleedings, CRNM) als Abstufung zwischen Major-Blutungen und klinisch nicht relevanten leichten Blutungen. (80) Eine CNRM-Blutung ist demnach definiert als eine Blutung, die nicht den ISTH-Kriterien für Major-Blutungen entspricht, aber mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt:

1. Notwendigkeit einer Intervention durch medizinisches Fachpersonal,
2. zu Hospitalisierung oder einer Erhöhung der Versorgungsstufe führend (z.B. Facharztzuweisung)
3. zu einer persönlichen (nicht telemedizinischen) Untersuchung führend

Die Rate an Major-Blutungen unter AK-Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab und beträgt zwischen 1,3 und 8 % pro Jahr (79, 81-84), in den Zulassungsstudien der NOAK lag die jährliche Rate an Major-Blutungen unter VKA zwischen 3,09 und 3,61 % (40, 46, 49, 52), während bei VTE von einer jährlichen Rate von etwa 3 % ausgegangen wird. (18, 85) Individuelle Risikofaktoren für schwere Blutungsereignisse sind Alter > 75 Jahre, Blutung in der Vorgeschichte (sofern nicht aufgrund reversibler Ursache) bzw. Anämie, aktive Krebserkrankung, Schlaganfall in der Anamnese, chronische Nieren- oder Lebererkrankung, Einnahme von TAH oder NSAR, andere ernste akute oder chronische Erkrankung oder Alkoholismus. (15, 18, 82)

Bei VKA steigt das Blutungsrisiko deutlich mit zunehmender Intensität der AK und ist bei Patient*innen mit einer Ziel-INR > 3 mehr als doppelt so hoch wie bei einem Zielbereich von 2 bis 3, eine größere Variabilität der TTR ist ein Risikofaktor für Major-Blutungen unabhängig vom durchschnittlichen INR-Wert, zur Verringerung der Blutungsgefahr wird daher eine TTR \geq 70 % angestrebt. (15, 67, 82)

Zum Abschätzen des individuellen Blutungsrisikos von Patient*innen unter einer AK-Therapie wurden verschiedene Instrumente etabliert: Der HAS-BLED-Score wurde 2010 zur Einschätzung des 1-Jahres-Risikos für Major-Blutungen bei Patient*innen mit Vorhofflimmern vorgestellt. (86) Verschiedene Risikofaktoren werden zu einem Score von maximal 9 Punkten addiert, wobei drei oder mehr Punkte ein erhöhtes Risiko für Blutungen bedeuten, die genaue Zusammensetzung zeigt Tabelle 4 (87). Weitere Scores zum Abschätzen des Blutungsrisikos bei VHF umfassen z.B. den ATRIA-¹³, HEMORR2HAGES¹⁴-, oder ORBIT-Score¹⁵, welche alle jeweils ähnliche Parameter zur Abschätzung des Blutungsrisikos heranziehen. Der HAS-BLED-Score ist validiert, etabliert und zeigte in Meta-Analysen eine bessere Performance als andere Scores. (91-93) Die Erhebung des Punktes „labile INR“ birgt aufgrund fehlender Daten bei retrospektiven Analysen oder AK-naiven Patient*innen Probleme, weswegen häufig ein modifizierter HAS-BLED-Score (mHAS-BLED) unter Aussparung dieses Punktes verwendet wird, bei dem entsprechend maximal 8 statt 9 Punkte erreichbar sind. (94-97) Der neuere ABC-Score (Age, Biomarkers, Clinical History) konzentriert sich stärker auf Biomarker (Growth differentiation factor-15 (GDF-15), High-sensitive Troponin T und Hämoglobin) (96). Gemäß den ESC-Leitlinien von 2016 soll ein hoher Blutungsrisiko-Score nicht dazu führen, dass Patient*innen eine Antikoagulation vorenthalten wird, sondern vielmehr zur Identifizierung von modifizierbaren Risikofaktoren für schwere Blutungsereignisse herangezogen werden (15).

Auch für die Indikation VTE wurden verschiedene Scores zur Beurteilung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation entwickelt (98-103), die jeweils zwischen 3 und 10 Risikofaktoren unterschiedlicher Gewichtung berücksichtigen, z.B. Alter, Maligne Erkrankung, Nierenfunktionsstörung, Blutungsanamnese, Anämie, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder Geschlecht. Der VTE-

¹³ Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation: Anämie (3 Pkt.), Schwere Nierenerkrankung (GFR < 30 ml/min o. Dialyse, 3 Pkt.), Alter \geq 75 Jahre (2 Pkt.), Blutungsanamnese (1 Pkt.), Hypertonie (1 Pkt.) (88)

¹⁴ Hepatic or renal disease (1 Pkt.), Ethanol abuse (1 Pkt.), Malignancy (1 Pkt.), Older age > 75 yrs (1 Pkt.), Reduced platelet count or function (1 Pkt.), Rebleeding risk (2 Pkt.), Hypertension (1 Pkt.), Anemia (1 Pkt.), Genetic factors (1 Pkt.), Excessive fall risk (1 Pkt.), Stroke (1 Pkt.), Hohes Blutungsrisiko bei \geq 4 Punkten (89)

¹⁵ Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation: Older Age (\geq 75 Yrs.), Reduced Haemoglobin/Anemia, Bleeding history, Insufficient kidney function (eGFR < 60 mg/dL/1,73m²), Treatment with antiplatelet agent. Jeweils 1 Punkt, hohes Blutungsrisiko bei \geq 4 Punkten. (90)

BLEED-Score¹⁶ wurde im Gegensatz zu anderen Scores sowohl für VKA als auch NOAK validiert. (104, 105) Aktuelle Leitlinien zur VTE empfehlen bei der Entscheidung zur verlängerten Erhaltungstherapie zwar das individuelle Blutungsrisiko miteinzubeziehen, jedoch ohne sich hier auf einen bestimmten Score festzulegen. (16, 18)

Die ESC-Leitlinien zu Klappenventilen von 2017 empfehlen die Verwendung des HAS-BLED- oder ABC-Scores. (67)

In den Zulassungsstudien zum VHF fand sich unter Dabigatran 2 x 110 mg, Apixaban 2 x 5 mg sowie Edoxaban 1 x 30 und 1 x 60 mg eine signifikant niedrigere Rate an Major-Blutungen als unter VKA, unter allen NOAK fand sich eine signifikante Reduktion intrakranieller Blutungen gegenüber VKA, wobei Rivaroxaban, Edoxaban und Dabigatran in den jeweils höheren Dosierungen eine erhöhte Rate an gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu VKA zeigten. (8, 19, 106) Diese Ergebnisse wurden durch „Real-Life-Data“ aus Registeranalysen nach Zulassung bestätigt. (83, 107, 108)

4.4.2 Basisdiagnostik bei Blutungen

Das Management von Blutungen unter OAK umfasst allgemeine Basismaßnahmen zur Diagnostik, Einschätzung der Blutungsschwere und Blutstillung, sowie je nach Schweregrad der Blutung spezifischere Interventionen mit dem Ziel einer schnellen Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung der jeweiligen Substanz. Zu den Basismaßnahmen der Diagnostik gehören eine gezielte Anamnese inklusive Erfassung des Zeitpunktes und der Dosis der letzten AK-Einnahme sowie des Blutungsbeginns, die Einnahme zusätzlicher antithrombotisch/antikoagulatorisch wirksamer Substanzen und sonstiger Medikamente sowie weiterer, das Blutungsrisiko beeinflussender Faktoren wie chronische Niereninsuffizienz, Alkoholmissbrauch oder Lebererkrankungen. (15, 93, 109, 110)

Zur Beurteilung der Blutungsschwere dienen neben der Identifizierung der Blutungslokalisation und -aktivität die Erhebung der Vitalparameter zur Einschätzung der hämodynamischen Stabilität und die Laborchemie, welche mindestens ein Blutbild (inkl. Hämoglobinkonzentration, Hämokrit, Thrombozytenzahl) sowie die Nierenfunktion (Kreatinin, eGFR) und eine Basis-Gerinnung (aPTT, Quick/INR) umfassen sollte. (15, 109) Bei einer fraglichen Überdosierung ist eine sehr hohe Dabigatrankonzentration bei normaler aPTT sehr unwahrscheinlich, während normale Werte der Prothrombinzeit gegen sehr hohe Spiegel von Rivaroxaban oder Edoxaban sprechen, in beiden

¹⁶ Aktive maligne Erkrankung (2 Pkt.), Mann mit unkontrolliertem Hypertonus (1 Pkt.), Anämie (1,5 Pkt.), Blutungsanamnese (1,5 Pkt.), Alter ≥ 60 Jahre (1,5 Pkt.), Nierenfunktionsstörung (1,5 Pkt.), hohes Blutungsrisiko bei ≥ 2 Pkt.

Fällen können normale Werte jedoch weder sicher antikoagulativ wirksame Spiegel ausschließen, noch zur quantitativen Beurteilung dienen. (93, 109)

Speziellere Gerinnungsparameter bei NOAK-Einnahme sind die Thrombinzeit für Dabigatran (bzw. DTT oder ECT) oder die kalibrierte Anti-Xa-Aktivität für die Faktor-Xa-Inhibitoren, die oft jedoch nicht unmittelbar zur Verfügung stehen und im Akutmanagement insbesondere schwerer Blutungen meist eine untergeordnete Rolle spielen. (15, 109, 111) So empfehlen die Neurocritical Care Society und die Society of Critical Care Medicine explizit, die Entscheidung zum Antagonisieren von NOAK vom Schweregrad der Blutung anstelle von Gerinnungsparametern abhängig zu machen.(110)

4.4.2.1 Allgemeine therapeutische Maßnahmen

Unabhängig davon, ob oder mit welcher Substanz ein Patient antikoaguliert ist, umfassen allgemein Maßnahmen zur Blutstillung zunächst mechanische Methoden wie lokale Kompression, Übernähung oder Koagulation eines blutenden Gefäßes z.B. bei Wunden oder Epistaxis. (15, 111, 112)

Bei schweren Blutungen sind das Aufrechterhalten einer Normothermie sowie ein ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt wichtig, da Hypothermie und Azidose eine Koagulopathie verschlimmern und so eine Blutung aufrechterhalten können, zudem sollte das ionisierte Calcium als wichtiger Cofaktor der Hämostase bei Abweichungen vom Normalbereich substituiert werden. (109, 113)

Weitere Unterstützende Maßnahmen umfassen eine Flüssigkeitssubstitution zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität sowie ggf. die Transfusion von Blutprodukten. Das American College of Cardiology (ACC) empfiehlt ein restriktives Transfusionsregime mit einer Ziel-Hb-Konzentration von ≥ 7 g/dl, bei Patient*innen mit KHK sollten liberalere Regimes mit Ziel ≥ 8 mg/dl [sic] zum Einsatz kommen (109), die Bundesärztekammer (BÄK) empfiehlt in ihren Transfusionsleitlinien im Falle massiver, nicht gestillter Blutungen das Anstreben von Hb-Konzentrationen von 10 g/dl aufgrund günstiger Effekte höherer Hämatokritwerte auf die primäre Hämostase. (114) Auch beim Einsatz von Thrombozytenkonzentraten (TK) ist das ACC mit der Empfehlung, diese mit dem Zielwert von > 50.000 Thrombozyten/ μ l zu transfundieren, restriktiver als die BÄK, die bei transfusionspflichtigen Blutungen eine Zielkonzentration von $100.000/\mu$ l empfiehlt. (109, 114) Die Einnahme von TAH stellt per se keine Indikation zur routinemäßigen Gabe von TK in Blutungssituationen dar. (109) Bei schweren traumatischen Blutungen wird die frühzeitige Gabe von Tranexamsäure als Antifibrinolytikum empfohlen (115) und kann auch bei sonstigen Blutungen erwogen werden. Zur Effektivität bei NOAK-assoziierten Blutungen liegen bislang keine belastbaren Daten vor. (93, 112)

Wo möglich sollte je nach Blutungslokalisierung eine definitive Blutstillung durch geeignete Maßnahmen wie endoskopische Verfahren (Clipping, Unterspritzung, Argon-Plasma-Koagulation (APC), Gummibandligatur), Gefäßcoiling, Chemoembolisation oder chirurgische Intervention erfolgen, dabei sollten die jeweiligen Fachabteilungen insbesondere bei schweren Blutungen frühzeitig involviert werden. (109, 111, 116, 117) Bei gastrointestinalen Blutungen sollte die Endoskopie bei hämorrhagischem Schock unmittelbar nach hämodynamischer Stabilisierung, ansonsten zeitnah (< 12 Stunden) oder bei stabiler Situation frühelektiv (< 72 Stunden) erfolgen, bei Notfallendoskopien kann die vorherige Gabe von 250mg Erythromycin i.v. durch Beschleunigung der Magenpassage die Untersuchungsbedingungen verbessern. (113, 116, 118)

4.4.2.2 Antagonisierung/Prokoagulanzen

Im Falle lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen unter OAK ist eine rasche Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung nötig. (15, 109) Hierfür stehen je nach bestehender AK verschiedene mehr oder weniger spezifische Substanzen zur Verfügung:

Vitamin K: Das fettlösliche Vitamin K₁ (Phytomenadion) kann als Cofaktor der Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren die Wirkung von VKA neutralisieren, hierfür ist eine ausreichende Lebersyntheseleistung notwendig. (2, 119) Der Effekt ist dosisabhängig und setzt bei i.v.-Gabe früher als bei oraler Gabe ein, die Zeit bis zur Gerinnungsnormalisierung beträgt bis zu 24 Stunden. (109, 110) Aus diesem Grund sollte bei schweren Blutungen die parallele Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat oder gefrorenem Frischplasma erfolgen, potenzielle anaphylaktische Reaktionen sind häufiger bei i.v.- als bei oraler Gabe zu erwarten, jedoch mit etwa 3:10.000 Dosen insgesamt selten. (2, 109, 110) Für die Antagonisierung von NOAK spielt Vitamin K aufgrund des Wirkmechanismus keine Rolle. Ob das Thromboembolierisiko nach Vitamin-K-Gabe durch einen „Rebound-Effekt“ das entsprechende Risiko der Grunderkrankung übersteigt ist nicht sicher geklärt, durch eine Überkorrektur der INR kann es in den Tagen nach Vitamin-K-Applikation zu einer VKA-Resistenz kommen. (120, 121)

Gefrorenes Frischplasma (Engl.: Fresh Frozen Plasma, FFP): FFP wird aus einer Einzelspende oder gepooltem Plasma mehrerer Spender gewonnen und enthält pro ml je eine Einheit aller Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, die Transfusion erfolgt grundsätzlich AB0-kompatibel. (2, 114) Die Hauptindikationen für FFP-Gaben liegen im Plasmaersatz bei Verlust- und Verdünnungskoagulopathie i.R. von Massentransfusionen, Blutungen

oder OPs bei hereditärem Faktor-V- oder -XI-Mangel sowie im Plasmaaustausch bei Thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) und adultem Hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS). (114) Der Einsatz zur notfallmäßigen Antagonisierung von OAK wird aus verschiedenen Gründen nicht empfohlen: Durch die Notwendigkeit des Auftauens (Lagerung bei $< -30\text{ °C}$) entstehen zeitliche Verzögerungen, die benötigte Dosierung von 15 – 30 ml/kg Körpergewicht (entspr. 1125 – 2250 ml bei 75 kg) birgt die Gefahr einer Volumenüberladung, zudem besteht das Risiko einer Transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz (TRALI), allergischer Reaktionen und ein Restrisiko der Übertragung viraler Infektionen. (109, 110, 114, 122)

Bei VKA-assoziierten Blutungen kommt FFP lediglich bei Nichtverfügbarkeit besserer Alternativen (PPSB) eine Rolle zu (110, 123), der Einsatz von FFP zur Antagonisierung von NOAK wird von den meisten Leitlinien explizit nicht empfohlen. (93, 109, 110, 112, 113, 123)

Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB): 4-Faktor-Prothrombinkomplexkonzentrate enthalten die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII (Proconvertin), X (Stuart-Faktor), IX (antihämophiler Faktor B), Protein C, Protein S und teilweise Protein Z, sie werden aus großen Plasmapools isoliert und liegen in Pulverform zur Herstellung einer Infusionslösung vor, der Gehalt an den verschiedenen Faktoren ist unterschiedlich, wobei sich die Dosierung in IE auf die enthaltene Menge an Faktor IX bezieht, des Weiteren ist in fast allen Produkten Heparin enthalten. (110, 114) Die in Deutschland weniger üblichen 3-Faktor-Konzentrate enthalten kaum Faktor VII. (84) Im Vergleich zu FFP beträgt die Konzentration der Faktoren etwa das 25-fache und sie müssen nicht aufgetaut werden, was eine schnellere Applikation mit geringeren Volumina ermöglicht, weitere Vorteile sind die noch geringere Gefahr viraler Kontamination, die AB0-unabhängige Gabe und schnellere INR-Normalisierung, weswegen PPSB in aktuellen Leitlinien als Mittel der Wahl zur Antagonisierung von VKA in Notfallsituationen gilt. (109, 110, 114, 122, 124, 125) Die früher berichteten erhöhten Thromboembolie-Raten unter PPSB-Gabe waren vermutlich auf einen Überschuss an Prothrombin in heute nicht mehr erhältlichen Präparaten zurückzuführen, in neueren Analysen ist die Rate thromboembolischer Ereignisse vergleichbar mit jener von FFP. (109, 114) Die Dosierung richtet sich nach INR und Körpergewicht und wird mit 25 (INR 2 - 3,9) bis 50 (INR > 6) IE/kg Körpergewicht angegeben (109, 126), wobei auch niedrig dosiertere, feste Dosisregimes von 1000 – 1500 IE effektiv zu sein scheinen (125).

Auch für die Antagonisierung von NOAK wird in Leitlinien bei Nichtverfügbarkeit spezifischer Antidota die Gabe von PPSB in einer Dosierung von (25 -) 50 IE/kg Körpergewicht empfohlen, wobei dies meist auf Expertenkonsens beruht und der Grad an Evidenz gering ist. (15, 93, 109, 110, 123) Neuere klinische Daten scheinen diese Empfehlungen zu stützen und zeigen eine Verkürzung der Blutungsdauer oder sogar ähnliche Erfolgsraten in der Gerinnungsnormalisierung für NOAK durch PPSB wie für VKA. (123, 127-132)

Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (aPCC, FEIBA®): Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat enthält die Faktoren II, IX und X in überwiegend nicht-aktivierter Form sowie Faktor VII in aktivierter Form, wird standardisiert anhand der Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität und wird zur Prophylaxe und Therapie bei Hemmkörperhämophilie eingesetzt. (114, 133) Das thrombogene Potenzial scheint gegenüber PPSB erhöht, FEIBA wird zur Antagonisierung von VKA nicht empfohlen. (109, 123) Sowohl in vitro als auch in vivo konnten Effekte von FEIBA auf die von NOAK veränderten Gerinnungsparameter nachgewiesen werden (134, 135), die klinischen Erfahrungen bei Blutungen sind gering, deuten jedoch auf eine ähnliche hämostatische Effektivität wie durch PPSB hin. (110, 136, 137)

Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven®): Rekombinanter Faktor VIIa führt zur Thrombinbildung unter Umgehung von Faktor VIII und IX und kann in supraphysiologischer Dosis zu einem sog. „Thrombinburst“ führen, Indikationen sind ebenfalls Blutungen bei Hemmkörperhämophilie, zudem erfolgt der Off-Label-Use im Rahmen schwerer Blutungen. (2, 114) Aufgrund des ebenfalls als hoch anzusehenden thrombogenen Potenzials spielt rFVIIa keine Rolle bei VKA-assoziierten Blutungen, bei NOAK sollte der Einsatz gemäß aktueller Leitlinien ebenfalls nicht primär erfolgen, sondern lediglich bei Versagen oder Nichtvorhandensein von Alternativen erwogen werden. (93, 110, 123)

Idarucizumab (Praxbind®): Mit Idarucizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörperfragment (Fab), das mit 300-fach höherer Affinität an Dabigatran bindet als Dabigatran an Thrombin und so dessen antikoagulatorische Wirkung neutralisiert, wurde 2015 das erste spezifische Antidot für NOAK zugelassen. (138) Bei gesunden Freiwilligen konnte eine rasche, vollständige und anhaltende (> 72 Std.) Normalisierung der Gerinnung durch Idarucizumab ohne klinisch relevante Nebenwirkungen gezeigt werden. (139) Die RE-VERSE AD-Studie konnte an insgesamt 503 Patient*innen mit unkontrollierter Blutung (Gruppe A) oder Notwendigkeit einer dringenden Intervention

(Gruppe B) unter Dabigatran eine vollständige Normalisierung von dTT und ECT innerhalb von 4 Stunden nachweisen, die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der Hämostase betrug 2,5 Stunden, eine als normal gewertete periprozedurale Gerinnung bestand bei 93,4 % der Patient*innen der Gruppe B, thromboembolische Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage traten bei 4,8 % der Patient*innen auf, die 30-Tage-Mortalität betrug 13,5% (Gruppe A) bzw. 12,5% (Gruppe B). (140) Erste „Real-Life“-Daten scheinen diese Ergebnisse zu stützen. (141-144)

Andexanet alfa (Ondexxya®): Seit 2019 ist mit Andexanet alfa ein erstes spezifisches Antidot für die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban in Europa zugelassen. Dabei handelt es sich um eine modifizierte, rekombinante, inaktivierte Form des Gerinnungsfaktors Xa, die Faktor-Xa-Inhibitoren bindet und sequestriert, ohne enzymatische Aktivität zu zeigen. (109, 145, 146)

In der Phase-III-Studie ANNEXA-4 konnte an 249 Patient*innen mit major Blutung nach Faktor-Xa-Inhibitoreinnahme eine exzellente oder gute Hämostase 12 Stunden nach Andexanet alfa-Gabe in 82% der Fälle gezeigt werden, die 30-Tage-Mortalität lag bei 14% und es kam in 10% der Fälle zu thromboembolischen Ereignissen. (147) Die Anti-Xa-Aktivität zeigte sich unmittelbar nach dem Bolus im Median um 92% reduziert, normalisierte sich jedoch 4 Stunden nach Ende der Infusion, wobei die Autor*innen aber keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Reduktion der Anti-Xa-Aktivität und hämostatischer Effektivität fanden. Andexanet alfa wird in Abhängigkeit des Zeitpunktes und der Dosierung der OAK-Einnahme entweder als Niedrigdosis- (400 mg als Bolus + 4 mg/min über 120 Minuten) oder Hochdosis-Regime (800 mg als Bolus + 8 mg/min über 120 Minuten) verabreicht, wobei die Therapiekosten je nach Dosierung zwischen 29.700 und 59.400 US \$ liegen. (146, 148)

4.4.2.3 Konkretes Vorgehen bei Blutungen

Der erste Schritt bei einer Blutung unter Antikoagulanzen sollte die Beurteilung der Blutungsschwere sein. Bei Blutungen, die nicht die Major- oder CRNM-Kriterien der ISTH erfüllen und die durch lokale Maßnahmen kontrolliert werden können, kann die AK ohne Unterbrechung fortgeführt werden. (109)

Bei CRNM-Blutungen sollte die AK pausiert werden, was bei NOAK aufgrund der kurzen Halbwertszeit oft schon zum Beenden der Blutung ausreicht, unter VKA kann die Gabe von Vitamin K unter Berücksichtigung des thrombotischen Risikos (siehe oben) erwogen werden, zudem soll-

ten die oben aufgeführten allgemeinen Maßnahmen, insbesondere lokale mechanische und interventionelle oder chirurgische Prozeduren zur Blutstillung sowie notwendige unterstützende Therapien erfolgen. (30, 109)

Für Major-Blutungen gelten alle Punkte der CRNM-Blutungen, wenn die Einnahme von NOAK weniger als 2 - 4 Stunden zurückliegt, kann die Gabe von Aktivkohle zur Minderung der Absorption erwogen werden, wobei ein Aspirationsrisiko bzw. das Erschweren einer möglicherweise im Verlauf notwendigen Intubation durch Schleimhautverfärbungen und Magenfüllung berücksichtigt werden müssen. (111, 149)

Aufgrund der geringeren Plasmaeiweißbindung ist Dabigatran als einzige NOAK grundsätzlich dialysierbar, allerdings benötigt diese mehrere Stunden und ist daher gerade bei lebensbedrohlichen Blutungen kritisch zu sehen und aufgrund der Verfügbarkeit des spezifischen Antidots in der Regel nicht mehr erforderlich. (111, 150)

Sollte es sich um eine lebensbedrohliche Blutung handeln oder unter den erfolgten Maßnahmen keine suffiziente Hämostase zu erreichen sein, wird eine schnelle Antagonisierung der AK notwendig. (109, 111)

Für VKA empfehlen die aktuellen Leitlinien zu Blutungsereignissen unter VKA hier übereinstimmend zusätzlich zu Vitamin K die Gabe von 25 – 50 IE/kg PPSB in Abhängigkeit von der INR. FFP sollten nur bei Nichtverfügbarkeit von PPSB erwogen werden, während rFVIIa und FEIBA keine Rolle spielen. (30, 123)

Bei nicht-kontrollierbaren Blutungen unter Dabigatran wird bei Verfügbarkeit Idarucizumab in der Dosierung von 2 x 2,5g i.v. als Erstlinientherapie empfohlen. (30, 109, 110, 123) Für schwere oder lebensbedrohliche Blutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren wird von den meisten seit 2016 veröffentlichten Leitlinien die Gabe von Andexanet alfa empfohlen. (123)

Bei Nichtverfügbarkeit spezifischer Antidota sprechen sich sowohl ACC als auch EHRA, Neurocritical Care Society und die Society of Critical Care Medicine für die Gabe von 50 IE/kg PPSB oder FEIBA aus (30, 109, 110), andere Fachgesellschaften sind mit der Angabe von 25 - 50 IE/kg analog zu den Empfehlungen bei VKA etwas restriktiver (123), die interne Standard Operating Procedure (SOP) der Notaufnahmen der Charité sieht die Gabe von 30 IE/kg PPSB vor.

5 Fragestellung

Die gefürchtetste Komplikation einer Antikoagulationstherapie sind Blutungen. Ein nach Markteinführung der NOAK häufig geäußelter Kritikpunkt war – auch zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit – das Nichtvorhandensein spezifischer Antidota und die damit verbundene Sorge einer fehlenden Therapieoption bei Blutungskomplikationen. (81, 108, 151)

Durch die fehlende Möglichkeit eines Gerinnungsmonitorings wurde zudem eine geringere Therapiesicherheit befürchtet, da erhöhte Plasmakonzentrationen, die mit einem gesteigerten Blutungsrisiko korrelierten, nicht bemerkt würden. Darüber hinaus ermöglichten Gerinnungskontrollen auch eine Kontrolle der Therapieadhärenz, die somit wegfiel. (32, 51, 152)

Metaanalysen der Zulassungsstudien zeigten vergleichbare Raten an Major-Blutungen bei weniger intrakraniellen Blutungsereignissen jedoch vermehrten GI-Blutungen unter NOAK im Vergleich zu VKA bei VHF, für VTE fanden sich unter NOAK signifikant weniger Major-, intrakranielle und tödliche Blutungen als unter VKA. (19, 153)

Allerdings bestehen Bedenken bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungsstudien auf Patient*innen im klinischen Alltag und insbesondere Patient*innen in Deutschland: Während in den Phase-III-Studien in der Regel Warfarin untersucht wurde, kommt in Deutschland vorwiegend Phenprocoumon zum Einsatz, die durchschnittliche Zeit im therapeutischen Bereich unter VKA lag in den Zulassungsstudien zwischen 55 und 65 % während sich in anderen Untersuchungen an deutschen Patient*innen Raten von 68 – 74 % fanden, zudem konnten in Studien generell bessere TTR-Raten unter Phenprocoumon als unter Warfarin gezeigt werden. (32, 40, 46, 49, 52, 154-157)

In den Zulassungsstudien fand sich bezüglich Major-Blutungen keine signifikante Überlegenheit der NOAK mehr, wenn die TTR der VKA-Patient*innen $\geq 66\%$ betrug. (19) Des Weiteren handelt es sich bei Patient*innen in klinischen Studien um ein bzgl. Vorerkrankungen und Risikofaktoren hochselektives Patientenkollektiv, das zudem unter engmaschiger Beobachtung steht und damit mutmaßlich einem geringeren Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen ausgesetzt ist. (8, 19, 20, 81, 107)

In der Folge wurden zahlreiche Real-Life-Studien veröffentlicht, die jedoch oft industriegesponsert waren oder bei denen finanzielle Interessenskonflikte der Autor*innen bestanden, meist handelte es sich um Analysen von Versicherungsdaten, denen oft nur eingeschränkte demographische Informationen und keine Labordaten zur Verfügung standen. (32, 51, 108) Diese lieferten teils konkurrierende Ergebnisse, insbesondere in deutschen Registeranalysen schnitten die NOAK tendenziell schlechter ab als in den Phase-III-Studien. (20, 158-160)

In den Real-Life-Daten fanden sich zudem bei bis zur Hälfte der Patient*innen reduzierte Dosisregimes und damit bedeutend häufiger als in den Zulassungsstudien, in denen diese nur bei 5 bis 21 % der Patient*innen verabreicht wurden. (32, 83, 159, 161)

Ein Erklärungsansatz für die Variabilität der Real-Life-Analysen ist, dass auch diese oft nur selektive Patientengruppen mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. nur Patient*innen mit neubegonnener OAK bei VHF, nur Standarddosierungen) untersuchten und so letztlich doch eher die Bedingungen vorheriger Studien reproduzierten, als tatsächliche Real-Life-Szenarien zu untersuchen. (159)

In der Notaufnahme begegnet man allen Patient*innen mit Blutungskomplikationen unter AK-Therapie, unabhängig von Alter, Indikation, Dosierung, Dauer der Therapie und mit oft zusätzlich akuten Begleiterkrankungen, so dass viele der Real-Life-Studien mit diversen Ausschlusskriterien und speziellen Fragestellungen diese Patient*innen nur unzureichend abbilden. Unklar sind zudem auch die Häufigkeit und der Einfluss fehlerhafter Dosierungen und es gibt kaum Daten zu Outcomeparametern abseits der Mortalität.

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich von Blutungskomplikationen unter Antikoagulanzen am unselektierten Patientengut der Notaufnahme. Dabei sollten insbesondere folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie groß ist der tatsächliche Anteil an Blutungen unter NOAK bei Notfallpatient*innen an allen Blutungsereignissen unter Antikoagulanzen?
- Entspricht die tatsächliche Einnahme der Substanzen bei Patient*innen, die ein Blutungsereignis erleiden, den Empfehlungen bzw. Zulassungen, wie häufig finden sich reduzierte Dosisregimes und erfüllen diese die geforderten Kriterien einer Dosisreduktion?
- Zeigen sich bestimmte Muster bei Patient*innen, die unter NOAK bluten, wie z.B. vermehrte Überdosierungen aus denen sich Maßnahmen zur Reduzierung des Blutungsrisiko ableiten lassen?
- Gibt es Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzgruppen hinsichtlich des Schweregrads der Blutung, der Therapie und des Outcomes?

Der Schwerpunkt sollte dabei auf den Vergleich der oralen Antikoagulanzen, also NOAK und VKA gelegt werden.

6 Material und Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine bizertrische, retrospektive, explorative Datenanalyse.

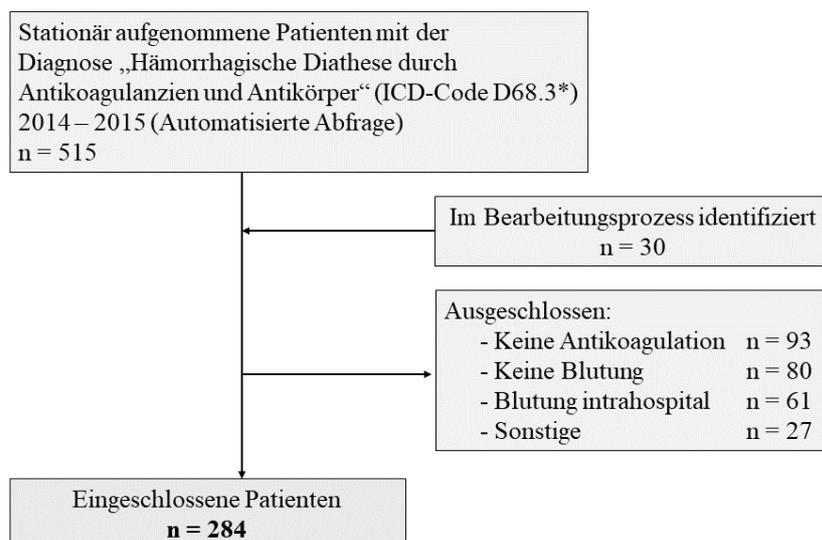
6.1 Datenerhebung

Mittels einer systematischen Abfrage aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) wurden Fälle Erwachsener identifiziert, die zwischen dem 01.01.2014 und 31.12.2015 über die Zentrale Notaufnahmen der Charité Campus Mitte und der Charité Campus Virchow Klinikum stationär aufgenommen wurden und bei denen der ICD-Code D68.3* - „Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzen und Antikörper“ codiert wurde. Durch die Beschränkung auf stationär aufgenommene Patient*innen handelt es sich bei den untersuchten Blutungsereignissen ausschließlich um CRNM- und Major-Blutungen gemäß ISTH-Definition.

Im Rahmen der Datenauswertung fanden sich 30 weitere Fälle mit Blutungsereignissen unter AK-Therapie, welche durch die automatisierte Abfrage aufgrund differenter Codierung nicht identifiziert worden waren. Die Ergebnisse umfassten auch Patient*innen mit parenteraler AK, welche als Vergleichsgruppe mit ausgewertet wurden.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die parenterale Antikoagulanzen in klassisch prophylaktischer Dosierung erhielten (UFH $\leq 2 - 3$ x tgl. 5000 IE/Tag bzw. 2 x 7500 IE/Tag s.c., einmal tgl. s.c Gabe von: Certoparin ≤ 3000 IE, Dalterparin ≤ 5000 IE, Enoxaparin ≤ 40 mg, Nadroparin ≤ 2850 IE, Reviparin ≤ 3436 IE, Tinzaparin ≤ 4500 IE.), Fälle, bei denen sich keine Blutung fand, Blutungsereignisse die erst nach Aufnahme über die Notaufnahme auftraten, Patient*innen die ohne Kontakt zur Notaufnahme aufgenommen wurden, sowie Blutungsereignisse außerhalb des Beobachtungszeitraums. (Abb. 2)

Abbildung 2 – Patientenflussdiagramm



Verlegungen aus anderen Kliniken wurden nur eingeschlossen, wenn es sich bei der Übernahme um die Erstversorgung, d.h. in erster Linie um Verlegungen aufgrund akut einsetzender, unklarer neurologischer Symptomatik handelte.

Im Rahmen der systematischen Abfrage wurden Aufnahme- und Entlassdatum, Patientenalter und -geschlecht, Leitsymptom, Triage-Stufe nach dem Manchester-Triage-System (MTS)¹⁷, Vitalparameter bei Aufnahme, Größe und Gewicht sowie die Laborparameter bei Aufnahme (INR (dimensionslos), Quick (%), aPTT (s), Thrombinzeit (s), Anti-Xa-Aktivität (U/ml), Kreatinin (mg/dl), geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, ml/min/1,73m²), C-Reaktives-Protein (CRP, mg/l), Alanin-Aminotransferase (ALAT, U/l), Aspartat-Aminotransferase (ASAT, U/l), Bilirubin (mg/dl), Lactat-Dehydrogenase (LDH, U/l), Leukozyten (Anzahl/nl), Thrombozyten (Anzahl/nl) und Hämoglobinkonzentration (Hb, g/dl)). Die per Abfrage erhobenen Parameter wurden durch eine manuelle Erhebung ergänzt, hierfür wurden in erster Linie Erste-Hilfe-Scheine und Entlassungsberichte genutzt, zudem Radiologiebefunde, Verlegungs- und Operationsberichte. Daten zu erfolgten Therapien (Medikamenten- oder Blutproduktgaben) auf der Intensivstation wurden der Protokollierung im COPRA-6-Dokumentationssystem entnommen. Nur in Ausnahmefällen wurden Patientenakten aus dem Archiv geordert.

Für die Überlebensanalyse wurden die Sterbedaten aus dem KIS entnommen, bei Patient*innen, bei denen kein Sterbedatum bekannt war und die nach dem 01.01.2018 nicht mehr im KIS erfasst wurden, erfolgte eine Abfrage über das Online-System des Einwohnermeldeamtes Berlin zur Ermittlung des Status.

6.2 Datenauswertung und Definitionen

Zur weiteren Auswertung wurden die Patient*innen nach bestehender Antikoagulation eingeteilt in „VKA“, „NOAK“ (d.h. Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran), „Parenteral“ (UFH, NMH, Fondaparinux) und „Kombiniert“ (gleichzeitige Einnahme von mehr als einer Antikoagulans zum Zeitpunkt der Aufnahme). Edoxaban war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht zugelassen. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde auf eine weitere Unterteilung der Gruppen verzichtet, relevante Ergebnisse zu den einzelnen NOAK werden im Text berichtet.

¹⁷ Das Manchester Triage System (MTS) dient der Ersteinschätzung von Patienten in der Notaufnahme, die anhand der geschilderten Beschwerden in 5 farbcodierte Kategorien der Behandlungsdringlichkeit eingeteilt werden: 1 (rot) Notfall – sofortige Behandlung, 2 (orange) sehr dringend – Behandlung innerhalb von 10 Minuten, 3 (gelb) dringend – Behandlung innerhalb von 30 Minuten, 4 (grün) normal – Behandlung innerhalb von 90 Minuten, 5 (blau) nicht dringend – Behandlung innerhalb von 120 Minuten.(162) Auf den Rettungsstellen der Charité kommt ein erweitertes MTS zum Einsatz, bei welchem zusätzlich zu den Patientenangaben objektivierbare Parameter wie die gemessenen Vitalwerte in die Beurteilung einfließen.(163)

Bei der Erfassung des Leitsymptoms bei Aufnahme, sowie – sofern abweichend – der Blutungs-symptomatik wurden die geschilderten Beschwerden bzw. objektivierbaren Symptome zu Symptomkomplexen zusammengefasst

Die Kriterien die der Erfassung des CHA2DS2-VASc- bzw. mHAS-BLED-Scores zugrunde gelegt wurden zeigen Tabellen 3 und 4. Es wurde kein Punkt für eine Anämie im Aufnahmelabor vergeben, da sich hier nicht zwischen vorbestehender Kondition oder akuter Blutungsfolge unterscheiden ließ.

Tabelle 3 – CHA2DS2-VASc-Score nach ESC-Leitlinien und Definition in vorliegender Arbeit

Risikofaktor	Definition ESC-Leitlinien	Kriterien vorliegende Arbeit	Punkte
Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)	Symptome einer Herzinsuffizienz oder erwiesene reduzierte LVEF	Nach Diagnoseliste, Echobefund mit LVEF < 40%, Vorhandensein eines CRT-Schrittmachers	1
Hypertension (Arterielle Hypertonie)	Bestehende antihypertensive Medikation oder Ruheblutdruck \geq 140/90 mmHg in min. zwei unabhängigen Messungen	Nach Diagnoseliste, Antihypertensive Medikation ^a ohne Alternativdiagnose	1
Age (Alter)	Alter \geq 75 Jahre	Alter \geq 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	Nüchtern-glucose > 125 mg/dL oder Medikation mit OAD und/oder Insulin	Nach Diagnoseliste, Medikation mit OAD ^b und/oder Insulin	1
Stroke (Schlaganfall)	Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie in der Vorgeschichte	Nach Diagnoseliste	2
Vascular disease (Gefäßerkrankung)	Myokardinfarkt, pAVK oder Aortenplaques in der Vorgeschichte	Nach Diagnoseliste	1
Age (Alter)	Alter zwischen 65 und 74 Jahren	Alter zwischen 65 und 74 Jahren	1
Sex category (Geschlecht)	Weibliches Geschlecht	Weibliches Geschlecht	1 (0 wenn einziger RF)

Nach (15)

LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, OAD = Orale Antidiabetika, TIA = Transitorische ischämische Attacke, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CRT = Cardiac resynchronisation therapy ¹, RF = Risikofaktor

^a ACE-Hemmer, Alpharezeptorenblocker, Antisymphotonika, AT1-Antagonisten, Betablocker, Calciumantagonisten, Diuretika, Vasodilatoren

^b Alpha-Glucosidasehemmer, Biguanide, DPP-4-Inhibitoren, Glinide, Glitazone, Inkretine, SGLT-2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe

Anhand der verfügbaren Daten wurde die Antikoagulation für alle Patient*innen bezüglich Indikation, etwaiger Kontraindikationen und Dosierung überprüft. Da eine AK zwar grundsätzlich richtig indiziert und planmäßig richtig dosiert sein kann, jedoch durch Einnahmefehler und besondere Umstände wie z.B. ein akutes Nierenversagen dennoch Fehldosierungen vorliegen können, wurde eine Unterteilung in generell „adäquate Antikoagulation“ und „Dosierung zum Aufnahmezeitpunkt“ vorgenommen.

Unter „adäquater Antikoagulation“ wurden die Indikationsstellung und die passende Dosierung gemäß des Medikamentenplans in Bezug auf Indikation, aber auch bzgl. bekannter Vorerkrankungen der Patient*innen wie z.B. Niereninsuffizienz oder Gewicht die eine Dosisanpassung notwendig machen, sowie das Vorliegen von absoluten oder relativen Kontraindikationen

Tabelle 4 – Originaldefinition des HAS-BLED-Scores und verwendeter mHAS-BLED-Score

Risikofaktor	Originaldefinition	mHAS-BLED	Punkte
Hypertonie	Unkontrolliert, systolischer Blutdruck > 160 mmHg	Dokumentierter systolischer Blutdruck > 160 mmHg bei Aufnahme	1
Abnorme Leber- oder Nierenfunktion	Serum-Kreatinin $\geq 200\mu\text{mol/L}$ (2,26 md/dL), Dialysepflichtigkeit, Z.n. Nierentransplantation, Leberzirrhose, Bilirubin > 2 x oberer Normwert, AP/ASAT/ALAT > 3 x oberer Normwert	Nach Diagnoseliste, Laborparameter gemäß Originaldefinition im Aufnahmelabor	je 1, max. 2
Schlaganfall	Schlaganfall in der Vorgeschichte	Nach Diagnoseliste	1
Blutung	Major Blutung in der Vorgeschichte oder Blutungsneigung oder Anämie	Nach Diagnoseliste	1
Labile INR-Einstellung	TTR < 60%	Entfällt	1 (0)
Elderly (Ältere)	Alter > 65 Jahre	Alter > 65 Jahre	1
Drugs (Medikamente, Alkohol)	Einnahme von NSAR/TAH oder Alkoholabusus (> 8 UK-Units/Woche)	Gemäß Diagnose-/ Medikationsliste oder dokumentierter Eigenanamnese bei Aufnahme	je 1, max. 2

Nach Pisters et al. (86)

AP = Alkalische Phosphatase, ALAT = Alanin-Aminotransferase, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, TTR = Time in therapeutic range = Zeit im therapeutischen Bereich, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, 1 UK-Unit = 8g Ethanol (164)

gemäß Fachinformation der jeweiligen Substanzen überprüft. Verlässliche Daten zum „Heimselfmanagement“ der INR-Einstellung durch geschulte Patient*innen unter VKA ließen sich nicht erheben, da diese Information nicht systematisch dokumentiert wurde. Bezüglich der Kontraindikationen (KI) wurden nur solche gewertet, die in den jeweiligen Fachinformationen unter „Gegenanzeigen“ bzw. als relative Kontraindikationen unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ explizit aufgeführt werden. Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt wurden nur als absolute KI geführt, wenn sie innerhalb der letzten 3 Wochen vor Aufnahme zu einer Blutung geführt hatten. Ein „Bridging“ mit NMH wurde als KI gewertet, wenn es trotz einer INR im therapeutischen Bereich oder parallel zur Einnahme von NOAK erfolgte.

Die „Dosierung zum Aufnahmezeitpunkt“ beurteilte die tatsächliche Gerinnungssituation zum Zeitpunkt der Blutung unabhängig von etwaigen Kontraindikationen. Für VKA wurden Werte der gemessenen initialen INR ober- bzw. unterhalb des für die jeweilige Indikation geltenden Zielbe-

reichs als über- bzw. unterdosiert gewertet. Für NOAK konnten hierfür keine Gerinnungsparameter herangezogen werden, da keine standardisierten Testverfahren zum Einsatz kamen. Berücksichtigt wurden anamnestische Angaben zu doppelter oder vergessener Tabletteneinnahme sowie die eGFR bei Aufnahme (z.B. kann ein Patient mit normalerweise leicht eingeschränkter Nierenfunktion, der mit einem NOAK adäquat eingestellt ist, hier unter „überdosiert“ erscheinen, wenn bei Aufnahme eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion vorlag, die eine Dosisanpassung erforderlich gemacht hätte.) Für parenterale AK wurde – sofern vorhanden – die Anti-Xa-Aktivität (therapeutischer Bereich 0,4-1,0 U/ml bei zweifach täglicher Gabe gemäß Normalwerten Labor Berlin) herangezogen, ansonsten die empfohlene Dosierung pro kg Körpergewicht.

Letztlich wurden die beiden oberen Punkte zusammengeführt und die Antikoagulation zum Zeitpunkt der Aufnahme als adäquat bewertet, wenn sowohl Indikation als auch Dosierung zum Blutungszeitpunkt stimmten und keine Kontraindikationen vorlagen, wobei hier relative Kontraindikationen nicht gewertet wurden.

Da die Laborkontrollen in den Routinedaten zu klinisch definierten Zeitpunkten erfolgten, wurden der minimal gemessene Hb-Wert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie der niedrigste gemessene Wert während des gesamten stationären Aufenthaltes und die jeweilige zeitliche Differenz zwischen der initialen Blutentnahme und der Kontrolle in Stunden erhoben. Wenn die niedrigste Messung bereits bei Aufnahme erfolgte, wurde dieser Wert auch bei den weiteren Kategorien übernommen und die zeitliche Differenz entsprechend als null angegeben.

Um die Maßnahme zu identifizieren, welche letztlich zum Stillstand der Blutung führte, wurden als objektivierbare Parameter, die für einen Stillstand der Blutung sprechen gewertet: Stabilität in den Hb-Kontrollen, kein weiterer Transfusionsbedarf, explizite Dokumentation eines Stillstandes der Blutung und fehlende Blutungsprogredienz in der Bildgebung. Die zuletzt zuvor erfolgte Maßnahme wurde als entscheidend für die Blutstillung gewertet. Eine Antagonisierung wurde als erfolgreich gewertet, wenn im Anschluss kein Anhalt für Blutungsprogress mehr bestand, auch wenn parallel weitere Maßnahmen erfolgten.

Zur Erhebung der Blutungsfolgen wurde zwischen direkt aus der Blutung resultierenden Folgen, direkten Nebenwirkungen der Therapiemaßnahmen und sonstigen Komplikationen oder den Aufenthalt verlängernden Faktoren unterschieden. So wurde ein Infekt z.B. als direkte Blutungsfolge gewertet, wenn es unmittelbar nach einer Bewusstlosigkeit und/oder Erbrechen im Rahmen des Akutereignisses zu einer Pneumonie kam, welche durch die Behandler*innen als Aspirationspneumonie gewertet wurde. Wenn sich hingegen im Verlauf des stationären Aufenthaltes nach frühestens drei Tagen und ohne erkennbaren kausalen Zusammenhang zur Blutung zu einem Infekt kam,

wurde dies als nosokomiale Infektion und somit Komplikation gewertet. Erneute Blutungsereignisse wurden nur als Therapienebenwirkung gewertet, wenn die Antikoagulation zuvor umgestellt worden war.

Zur Beurteilung des Gesundheitszustandes bei Entlassung als patientenorientierten Outcome-Parameter wurde folgende eigene Skala genutzt:

1. unverändert zu vor dem Blutungsereignis: Keine dokumentierten bleibenden Folgen des Blutungsereignisses, normwertige Hb-Konzentration (bzw. Differenz ≤ 1 g/dl zum Ausgangswert), Angaben zum Entlassungszustand im Entlassungsbericht wie „in gutem AZ“ oder „bei subjektivem Wohlbefinden“ wobei in jedem Fall ärztliche Angaben zum Zustand Hauptentscheidungskriterium waren
2. transient eingeschränkt: Entlassung in reduziertem AZ jedoch ohne Anhalt für bleibende Folgen, z.B. persistierende Anämie oder Hb-Konzentration ≥ 1 g/dl geringer als bei Aufnahme (oder bekannten Ausgangswerten), Z.n. blutungsbedingten Operationen mit noch ausstehendem Fadenzug oder Wundheilung, Verlegung in Rehabilitationseinrichtung, Angaben im Entlassungsbericht zum Entlassungszustand wie „in noch reduziertem AZ“ oder „in gebessertem AZ“
3. Einschränkung nicht blutungsbedingt: Jegliche Entlassung in deutlich verändertem AZ ohne kausalen Zusammenhang zu dem Blutungsereignis, z.B. persistierende Einschränkungen nach Trauma, andere schwere Begleiterkrankungen
4. dauerhaft eingeschränkt: Jede blutungsbedingte dauerhafte Einschränkung wie persistierende Paresen, Doppelbilder, symptomatische Epilepsie, Gangunsicherheit, dauerhafte Drainagen - bei jedoch grundsätzlich noch selbstversorgenden Patient*innen
5. schwerste Einschränkungen: Verlust der Selbstständigkeit, z.B. Entlassung beatmungspflichtig oder vollständig kommunikationsunfähig, Entlassung entweder in medizinische Einrichtung oder in die Häuslichkeit mit palliativem Therapieansatz
6. Tod – im Krankenhaus verstorbene Patient*innen

Analog zur Aufnahme-AK wurde erhoben, ob zum Entlassungszeitpunkt eine adäquate AK bestand. Bei ohne AK entlassenen Patient*innen wurde unterschieden, ob die AK aufgrund fehlender Indikation („Keine, keine Indikation mehr“), nach diskutierter Risiko-Nutzen-Abwägung („Keine, Risiko > Benefit“) oder trotz fortbestehender Indikation („Keine“) abgesetzt wurde. Für Patient*innen mit parenteraler AK wurde, sofern vorhanden, das Ergebnis der Anti-Xa-Bestimmung

zur Beurteilung herangezogen, ansonsten das Gewicht. Patient*innen, die parenterale AK in klassisch prophylaktischer Dosis erhielten, wurden als „keine“ AK gewertet, zweimal tägliche Gabe prophylaktischer Dosen als „unterdosiert“.

6.3 Statistische Auswertung

Die Datenerhebung und statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics (Version 25), zur Aufarbeitung der tabellarischen Darstellungen wurde zudem Microsoft® Excel 2016® genutzt.

Für nominal und ordinal skalierte Daten wurden jeweils die absolute und relative Häufigkeit berechnet, wobei letztere in Prozent angegeben wurde, dabei wurden Fälle mit fehlenden Daten für die jeweilige Variable von der Berechnung ausgeschlossen. Die Darstellung der deskriptiven Analyse der metrisch skalierten Daten erfolgte als Median und Interquartilsabstand (IQR) für nicht normalverteilte, oder als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SA) für normalverteilte Daten. Die Analysen wurden jeweils für die Gesamtheit der Fälle sowie gesondert für die vier Gruppen der Antikoagulanzen (VKA, NOAK, parenterale und kombinierte AK) durchgeführt und die Ergebnisse entsprechend berichtet.

Zur statistischen Analyse wurde für metrische Variablen mit zwei Gruppen der Mann-Whitney-U, bzw. für metrische Variablen mit mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2), bzw. bei zu erwartenden Zelhäufigkeiten < 5 der exakte Test nach Fisher eingesetzt.

Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ abgelehnt werden konnte. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt, weshalb die p-Werte hypothesengenerierend zu interpretieren sind.

Für die Überlebensanalyse wurde das Kaplan-Meyer-Verfahren genutzt und zum statistischen Vergleich der Überlebenskurven der Log-Rank-Test eingesetzt, auch hier wurde das Signifikanzniveau bei 5 % gewählt. Fehlende Daten wurden, sofern nicht anders kenntlich gemacht, durch Angabe der jeweiligen Anzahl ausgewerteter Fälle für jede Tabelle berichtet.

Eine geplante Cox-Regressionsanalyse zur Mortalität konnte nicht durchgeführt werden, da die Ereignisrate zu gering war. (165)

Die Studie fällt unter das positive Ethikvotum der Ethikkommission der Charité (EA1/082/18) und wurde entsprechend den ethischen Grundsätzen zur medizinischen Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki in der letzten Revision von 2013 durchgeführt.

7 Ergebnisse

7.1 Patientencharakteristika

Die 284 gewerteten Fälle verteilten sich auf insgesamt 247 Patient*innen, von denen 216 je ein Blutungsereignis erlitten, während 26 weitere zweimal, vier Patient*innen dreimal und ein Patient viermal aufgrund von Blutungsereignissen unter AK im Beobachtungszeitraum aufgenommen wurde.

Einen Überblick über die Patientencharakteristika gibt Tabelle 5.

Unter den 284 eingeschlossenen Fällen fanden sich deutlich mehr Männer als Frauen (68 % vs. 32 %) wobei der Männeranteil in der VKA-Gruppe mit 75,9 % noch deutlich höher war als unter NOAK (59,2 %), parenteraler (48,5 %) und kombinierter AK (64,3 %).

Insgesamt war das Patientenkollektiv homogen, signifikante Unterschiede bestanden ansonsten nur beim BMI, der bei Patient*innen unter NOAK und parenteraler AK geringer als in den anderen Gruppen war, wobei letztere zudem signifikant häufiger Blutungen in der Vorgeschichte aufwiesen.

Beim CHA₂DS₂-VASc- und mHAS-BLED-Score zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Vorhofflimmern stellte die mit Abstand häufigste Indikation in allen Gruppen dar, Patient*innen unter parenteraler AK waren signifikant häufiger aufgrund von VTE, Patient*innen unter VKA aufgrund von mechanischem Herzklappenersatz antikoaguliert als in den anderen Gruppen.

Die sonstigen Indikationen umfassten drei linksventrikuläre Thromben (2 x VKA, 1 x Rivaroxaban), zwei Vorderwandaneurysmen (beide VKA), zweimal Z.n. Bypass-Anlage bei schwerer pAVK (1 x VKA, 1 x Rivaroxaban), einmal Akinesie nach kardialer Bypass-OP (VKA) sowie einmal Z.n. Verschluss präzerebraler Arterien (VKA).

In insgesamt 39 Fällen (13,8 %) bestand mehr als eine Indikation für eine AK.

Tabelle 5 – Patientencharakteristika

	Gesamt n = 284 (100 %)	VKA n = 166 (58,5 %)	NOAK n = 71 (25 %)	Parenteral n = 33 (11,6 %)	Kombiniert n = 14 (4,9 %)	
Geschlecht						
Weiblich (%)	91 (32,0)	40 (24,1)	29 (40,8)	17 (51,5)	5 (35,7)	
Männlich (%)	193 (68,0)	126 (75,9)	42 (59,2)	16 (48,5)	9 (64,3)	p = 0,004
Alter						
Median (IQR)	76,5 (68,0 – 81,8)	76,5 (68,7 – 83,0)	74,0 (67,0 – 81,0)	75,0 (68,0 – 80,0)	74,0 (53,5 – 79,5)	p = 0,667
n ≥ 75 (%)	152 (53,5)	95 (57,2)	34 (47,9)	17 (51,5)	6 (42,9)	p = 0,472
BMI n (fehlend)						
Median (IQR)	26,1 (22,7 – 30,2)	26,8 (23,4 – 31,3)	24,9 (22,4 – 29,2)	23,5 (20,9 – 28,0)	27,9 (26,1 – 29,8)	p = 0,002
n ≥ 25 (%)	131 (57,0)	76 (61,8)	31 (50,0)	12 (38,7)	12 (85,7)	p = 0,010
n ≥ 30 (%)	63 (27,4)	43 (35,00)	13 (21,0)	4 (12,9)	3 (21,4)	p = 0,041
CHA₂DS₂-VASc						
MW (±SA)	4,07 ± 1,67	4,15 ± 1,68	4,00 ± 1,53	4,03 ± 1,69	3,57 ± 2,10	p = 0,103
n 0 – 1 (%)	17 (6,0)	10 (6,1)	4 (5,7)	0 (0)	3 (21,4)	p = 0,062
n 2 – 3 (%)	84 (29,8)	43 (26,1)	22 (31,4)	15 (45,5)	4 (28,6)	p = 0,171
n ≥ 4 (%)	181 (64,2)	112 (67,9)	44 (62,9)	18 (54,6)	7 (50,0)	p = 0,295
CHADS₂						
MW ± SA	2,34 ± 1,25	2,50 ± 1,26	2,16 ± 1,19	2,21 ± 1,27	1,64 ± 1,15	p = 0,540
mHAS-BLED						
MW ± SA	2,15 ± 1,11	2,15 ± 1,12	2,29 ± 1,14	2,09 ± 1,07	1,64 ± 0,74	p = 0,205
n ≥ 3 (%)	91 (32,4)	54 (32,9)	22 (31,4)	14 (42,4)	1 (7,1)	p = 0,117
Blutungsanamnese						
n (%)	92 (32,6)	45 (27,3)	24 (34,3)	19 (57,6)	4 (28,6)	p = 0,010
Indikation						
VHF (%)	200 (71,9)	121 (73,3)	51 (73,9)	18 (60,0)	10 (71,4)	p = 0,218
VTE (%)	48 (17,3)	21 (12,7)	16 (23,3)	10 (33,3)	1 (7,1)	p = 0,033
Mechan.Kl. (%)	21 (7,6)	17 (10,3)	0 (0)	1 (3,3)	3 (21,4)	p = 0,002
sonstige	9 (3,2)	6 (3,6)	2 (2,9)	1 (3,3)	0 (0)	p = 1,000

BMI = Body Mass Index (Einheit: kg/m²) IQR = Interquartilsabstand, MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, VHF = Vorhofflimmern und -flattern,

VTE = Venöse Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenarterienembolien, Pfortaderthrombosen, Mesenterialvenenthrombosen),

Mechan. Kl. = Mechanischer Herzklappenersatz,

Sonstige = linksventrikulärer Thrombus Vorderwandaneurysma, Bypass bei pAVK, kardiale Akinesie nach Bypass-OP, nach Verschluss hirnversorgender Arterien

7.2 Antikoagulation

7.2.1 Verteilung

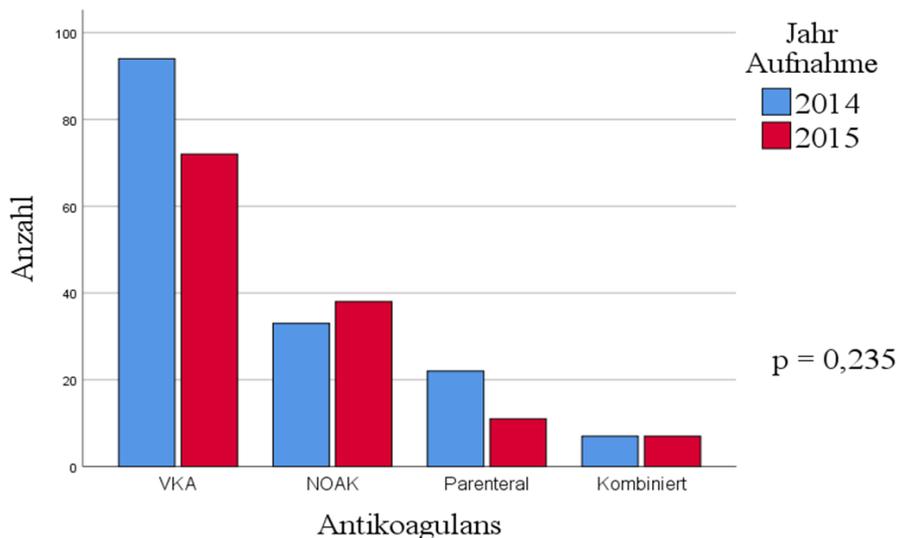
Von den 284 eingeschlossenen Blutungsereignissen ereignete sich mit 58,5 % (n = 166) der Großteil unter VKA (ausschließlich Phenprocoumon). Auf NOAK entfielen 25 % (n = 71) und auf parenterale AK 11,6 % (n = 33) der Blutungen. In insgesamt 4,9 % (n = 14) der Fälle wurde zum Zeitpunkt der Blutung mehr als eine Substanz eingenommen (13-mal VKA und parenteral, einmal VKA und Rivaroxaban).

Die Blutungen unter NOAK verteilten sich wie folgt:

- Rivaroxaban: 57 (80,3 %)
- Dabigatran: 9 (12,7 %)
- Apixaban: 5 (7,0 %)

Wie Abbildung 3 zeigt, stieg die Anzahl der Blutungen unter NOAK 2015 im Vergleich zum Vorjahr leicht, während jene unter VKA und parenteraler AK im gleichen Zeitraum rückläufig waren.

Abbildung 3 – Verteilung der Antikoagulation nach Aufnahmejahr



7.2.2 Dosierung

Von den 64 Patient*innen mit bekannter Dosierung der NOAK erhielten 48,4 % (n = 31) ein reduziertes Dosisregime in Bezug auf die Indikation, am häufigsten unter Dabigatran mit nur einem Fall mit Standarddosierung, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant (p = 0,069)

Dabei stellte sich die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Dosierungen wie folgt dar:

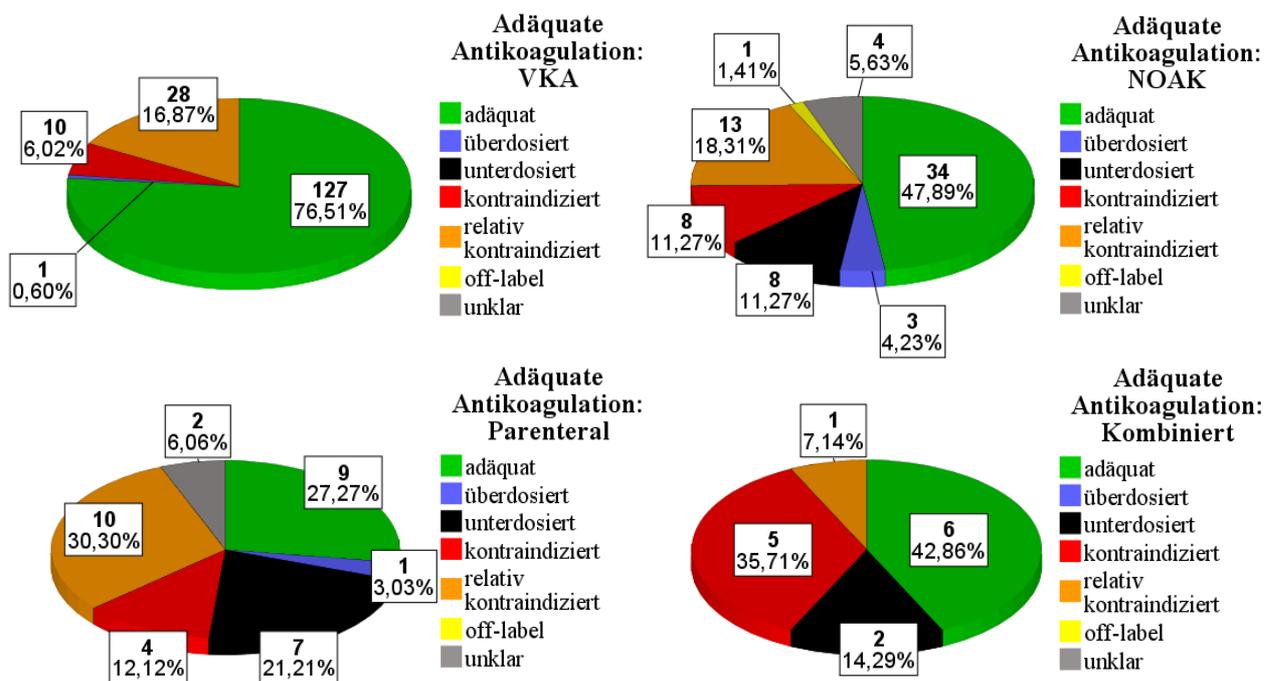
- Rivaroxaban:
 - 1 x 20 mg: 27 (47,4 %)
 - 1 x 15 mg: 20 (35,1 %)
 - 2 x 15 mg: 2 (3,5 %)
 - 1 x 10 mg: 2 (3,5 %)
 - Unklar: 6 (10,5 %)
- Dabigatran:
 - 2 x 110 mg: 5 (55,6 %)
 - 2 x 75 mg: 2 (22,2 %)
 - 2 x 150 mg: 1 (11,1 %)
 - Unklar: 1 (11,1 %)
- Apixaban:
 - 2 x 5 mg: 3 (60 %)
 - 2 x 2,5 mg: 2 (40 %)

Die Verteilung der parenteralen Antikoagulanzen:

- Nadroparin: 17 (51,5 %, gewichtsadaptiert)
- Enoxaparin: 5 (15,2 %, gewichtsadaptiert)
- Fondaparinux: 3 (9,1 %, 2 x 5 mg, 1 x 7,5 mg täglich)
- Tinzaparin: 3 (9,1 %, gewichtsadaptiert)
- Dalteparin: 2 (6,1 %, gewichtsadaptiert)
- Certoparin: 2 (6,1 %, 2 x 8000 IE täglich)
- UFH: 1 (3 %, 3 x 7500 IE s.c., gewertet, da gegebene Indikation zur Vollantikoagulation und übliche Grenze der „Low-Dose“-Heparintherapie von 15.000 IE/d deutlich überschritten)

In 63,4 % (n= 177) der Fälle fand sich eine sowohl bezüglich Indikationsstellung als auch Dosierung adäquat verordnete Antikoagulation. Bei 9,7 % (n = 27) der Patient*innen lagen absolute Kontraindikationen vor, am häufigsten die gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen (n = 5) und rezente GI-Blutungen (n = 4), in 6 Fällen bestanden mehrere absolute KI gleichzeitig. Relative Kontraindikationen fanden sich bei 18,6 % (n = 52), führend waren dabei bekannte GI-Ulzera ohne kürzlich zurückliegendes Blutungsereignis (n = 22), gefolgt von Nephrolithiasis (n = 5). In fünf Fällen (1,8 %) war die AK über-, in 17 (6,1 %) zu gering dosiert, es gab eine „off-Label“-Verordnung (Rivaroxaban 15mg/d nach Venenbypass bei pAVK). Da die Einnahme von VKA regelhaft INR-gesteuert erfolgte, resultiert die einzige grundsätzliche Überdosierung hier aus einem Fall, in dem fälschlicherweise über einen längeren Zeitraum zwei Tabletten täglich nach festem Schema eingenommen wurden. Die Aufschlüsselung nach Substanzen zeigt Abbildung 4.

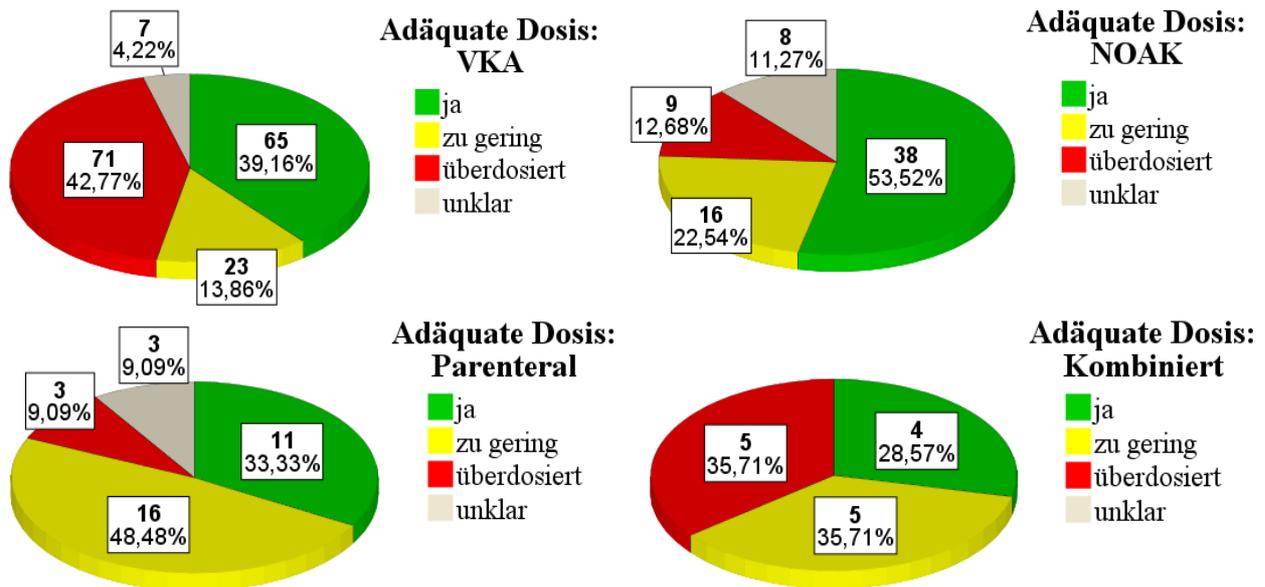
Abbildung 4 – Adäquate Antikoagulation gemäß Fachinformation der jeweiligen Substanz



Bei alleiniger Betrachtung der tatsächlichen Gerinnungssituation zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bzw. Einbeziehung akuter Faktoren, die eine Anpassung der AK notwendig gemacht hätten fand sich nur in 41,5 % (n = 118) der Fälle eine adäquate Dosierung. Bei 31,0 % (n = 88) der Patient*innen war die AK in der Akutsituation überdosiert, bei 21,1 % (n = 60) hingegen zu gering, in 18 Fällen (6,3 %) unklar.

Die Verteilung bei den verschiedenen Substanzgruppen zeigt Abbildung 5.

Abbildung 5 – Dosierung zum Aufnahmezeitpunkt



Bei Patient*innen mit VKA bestanden dabei zum Zeitpunkt der Vorstellung häufiger Überdosierungen, während die Blutungsereignisse bei NOAK in über der Hälfte der Fälle unter adäquater Dosierung auftraten, Patient*innen mit parenteraler AK erhielten in fast der Hälfte der Fälle zu geringe Dosierungen.

Bei Berücksichtigung von Indikation, absoluter Kontraindikationen und akuten Veränderungen zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses bestand insgesamt in 41,7 % (n=111) aller auswertbaren Fälle eine zum Aufnahmezeitpunkt in allen Punkten adäquate Antikoagulation. Dies war mit 55,6 % (n = 35) am häufigsten unter NOAK der Fall, seltener mit 39,0 % (n = 62) unter VKA, parenterale AK waren in 33,3 % (n = 10) der Fälle indiziert und richtig dosiert, am seltensten war kombinierte AK mit 28,6 % (n = 4) vollständig adäquat. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (p = 0,067).

7.3 Begleiterkrankungen und -medikation

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die bestehenden Vorerkrankungen. Patient*innen unter NOAK und parenteraler AK hatten häufiger aktive onkologische Erkrankungen als in den anderen Gruppen, während bekannte Anämien in der VKA-Gruppe deutlich seltener waren als unter anderen AK. Weitere signifikante Unterschiede fanden sich nicht, insbesondere auch nicht hinsichtlich einer bekannten Niereninsuffizienz.

Auffällig hoch war der Anteil an Patient*innen mit bekannter oder einem bestehendem Verdacht auf pulmonale Hypertonie, darunter fanden sich nur fünf Patient*innen, die aufgrund von VTE antikoaguliert waren.

Tabelle 6 – Begleiterkrankungen

	Gesamt n = 284	VKA n = 166	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Herzinsuffizienz (%)	95 (33,7)	59 (35,8)	21 (30,0)	9 (27,3)	6 (42,9)	0,598
Art. Hypertonie (%)	241 (85,5)	142 (86,1)	58 (82,9)	30 (90,9)	11 (78,6)	0,625
KHK ^a (%)	117 (41,5)	78 (47,3)	22 (31,4)	11 (33,3)	6 (42,9)	0,107
Stroke/TIA ^b (%)	45 (16,0)	29 (17,6)	11 (15,7)	5 (15,2)	0 (0)	0,392
Vaskulär (%)	74 (26,2)	44 (26,7)	22 (31,4)	5 (15,2)	3 (21,4)	0,354
COPD ^c (%)	54 (19,1)	32 (19,4)	13 (18,6)	4 (12,1)	5 (35,7)	0,314
ACVB ^d (%)	27 (9,6)	19 (11,5)	8 (11,4)	0 (0)	0 (0)	0,113
Anämie (%)	102 (36,3)	43 (26,1)	38 (54,3)	15 (46,9)	6 (42,9)	< 0,001
Aktive onkologische Erkrankung (%)	35 (12,4)	11 (6,7)	15 (21,4)	8 (24,2)	1 (7,1)	0,003
(V.a.) PAH ^e (%)	70 (24,8)	38 (23,0)	21 (30,0)	7 (21,2)	4 (28,6)	0,594
Diabetes (%)	78 (27,6)	53 (31,9)	15 (21,4)	8 (24,2)	2 (14,3)	0,229
Niereninsuffizienz						
eGFR ^f < 15 ml/min (%)	4 (1,4)	2 (1,2)	0 (0)	2 (6,1)	0 (0)	0,097
eGFR 15-29 ml/min (%)	20 (7,1)	12 (7,3)	3 (4,2)	5 (15,2)	0 (0)	0,156
eGFR 30-59 ml/min (%)	109 (38,7)	66 (40,2)	30 (42,3)	7 (21,2)	6 (42,9)	0,179
eGFR 60-89 ml/min (%)	95 (33,7)	49 (29,9)	27 (38,0)	13 (39,4)	6 (42,9)	0,445
Demenz (%)	14 (5,0)	5 (3,0)	6 (8,6)	2 (6,1)	1 (7,1)	0,326
Nikotin (%)	35 (12,4)	24 (14,5)	9 (12,9)	0 (0)	2 (14,3)	0,090
Alkohol (%)	21 (7,4)	17 (10,3)	4 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0,062

^aKHK = Koronare Herzkrankheit, ^bTIA = Transitorische Ischämische Attacke, ^cCOPD = Chronic obstructive pulmonary disease, ^dACVB = Aorto-Coronarer Venen Bypass, ^ePAH = Pulmonalarterielle Hypertonie, ^feGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 7 zeigt die bestehende Begleitmedikation bei Aufnahme. Während eine einfache TAH in der Gruppe der NOAK am häufigsten war, fanden sich NSAR, Metamizol und Antibiotika deutlich häufiger in der Begleitmedikation der parenteral und kombiniert antikoagulierten Patient*innen.

Von den Patient*innen unter OAK nahmen insgesamt 65,4 % (n = 151) gleichzeitig eine in den Fachinformationen der jeweiligen Substanzen explizit als die Blutungsgefahr steigernd aufgeführte Begleitmedikation ein (fehlende Werte n = 6). Dies betraf 71,9 % (n = 115) der Patient*innen unter VKA und 50,7 % (n = 36) unter NOAK (p = 0,002).

In der NOAK-Gruppe war die Verteilung mit 55,6 % (n = 5) unter Dabigatran und 54,4 % (n = 31) unter Rivaroxaban ähnlich, lediglich unter Apixaban bestand keine als blutungsrelevant eingestufte Begleitmedikation.

Die häufigsten Substanzen mit Interaktionspotenzial waren dabei unter VKA Statine (zumeist Simva-, seltener Atorva-, Fluva- und Pravastatin) die von 46,8% der Patient*innen eingenommen wurden, gefolgt von Allopurinol mit 17,1 % und L-Thyroxin, das von 13,1 % der mit VKA antikoagulierten Patient*innen eingenommen wurde. Unter NOAK waren SSRI mit 7,0 % sowie NSAR (5,6 %) und Amiodaron (4,2 %) die häufigste potenzielle Interaktionsmedikation.

Alle 14 Patient*innen, die eine duale TAH und damit eine „triple Therapie“ erhielten, waren mit VKA antikoaguliert, dabei hatten 4 Patient*innen eine Koronarintervention vor \leq 1 Monat, 5 weitere vor \leq 6 Monaten und zwei weitere Patient*innen eine PCI innerhalb der letzten 12 Monate erhalten. Ein Patient hatte zwei Monate vor dem Blutungsereignis eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) erhalten, in zwei Fällen war keine vorangegangene Prozedur bekannt.

Tabelle 7 – Begleitmedikation

	Gesamt n = 284	VKA n = 166	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
ASS (%)	80 (28,8)	45 (28,1)	26 (36,6)	6 (18,2)	3 (21,4)	0,243
TAH ^a (inkl. ASS) (%)	97 (34,9)	56 (35,0)	31 (43,7)	6 (18,2)	4 (28,6)	0,097
duale TAH ^b (%)	14 (5,1)	14 (8,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,012
PPI ^c (%)	127 (46,4)	65 (41,7)	36 (50,7)	19 (57,6)	7 (50,0)	0,300
Betablocker (%)	197 (71,6)	112 (70,9)	51 (71,8)	25 (75,8)	9 (69,2)	0,950
Amiodaron (%)	9 (3,3)	5 (3,2)	3 (4,2)	0 (0)	1 (7,7)	0,403
Verapamil (%)	6 (2,2)	4 (2,5)	2 (2,8)	0 (0)	0 (0)	1,000
NSAR ^d (%)	15 (5,4)	6 (3,8)	4 (5,6)	1 (3,0)	4 (28,6)	0,012
Metamizol (%)	32 (11,6)	10 (6,3)	9 (12,7)	10 (30,3)	3 (21,4)	< 0,001
ACE-Hemmer (%)	131 (47,5)	80 (50,3)	31 (43,7)	14 (42,4)	6 (46,2)	0,739
Herzglykoside (%)	29 (10,5)	18 (11,4)	9 (12,7)	2 (6,1)	0 (0)	0,560
Statine (%)	116 (42,2)	74 (46,8)	25 (35,2)	13 (39,4)	4 (30,8)	0,306
Diuretika (%)	180 (65,5)	107 (67,7)	46 (64,8)	19 (57,6)	8 (61,5)	0,686
Glukokortikoide (%)	21 (7,6)	10 (6,3)	8 (11,3)	3 (9,1)	0 (0)	0,456
SSRI ^e (%)	9 (3,3)	3 (1,9)	5 (7,0)	0 (0)	1 (7,7)	0,095
Neuroleptika ^f (%)	15 (5,5)	5 (3,2)	8 (11,3)	2 (6,1)	0 (0)	0,082
Antibiotika (%)	14 (5,1)	4 (2,5)	3 (4,2)	5 (15,2)	2 (15,4)	0,009
Antimykotika (%)	2 (0,7)	1 (0,6)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,671
Metformin (%)	27 (9,8)	18 (11,4)	4 (5,6)	4 (12,1)	1 (7,7)	0,500
Insulin (%)	28 (10,1)	20 (12,6)	4 (5,6)	4 (12,1)	0 (0)	0,274
Sonstige Antidiabetika ^g (%)	25 (9,1)	13 (8,2)	8 (11,3)	3 (9,1)	1 (7,7)	0,887
Amlodipin (%)	50 (18,2)	34 (21,5)	11 (15,5)	4 (12,1)	1 (7,7)	0,427
AT1-Antagonisten (%)	70 (25,5)	41 (25,9)	16 (22,5)	10 (30,3)	3 (23,1)	0,844
Sonstige Antihypertensiva ^h (%)	28 (10,2)	19 (12,0)	4 (5,6)	4 (12,1)	1 (7,7)	0,478
Antianginosa ⁱ (%)	5 (1,8)	5 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,475
Antiarrhythmika ^j (%)	10 (3,6)	8 (5,1)	0 (0)	2 (6,1)	0 (0)	0,175

^a TAH = Thrombozytenaggregationshemmer: ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

^b duale Thrombozytenaggregationshemmung: Einnahme von zwei verschiedenen TAH

^c PPI = Protonenpumpeninhibitoren: Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol

^d NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika: Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen

^e SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, hier nur Citalopram

^f Melperon, Risperidon, Pipamperon, Quetiapin, Olanzapin

^g DDP-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe, Glinide

^h Urapidil, Calciumantagonisten, Alpha-Rezeptorenblocker

ⁱ Nitroglycerin, Molsidomin, Isosorbidmono- und -dinitrat

^j Dronedaron, Flecainid, Ivabradin

7.4 Aufnahme

7.4.1 Symptomatik

In 72,5 % (n = 206) der Fälle war die Blutung bzw. die assoziierte Symptomatik der Hauptvorstellungsgrund, in den restlichen 78 Fällen fiel die Blutungssymptomatik erst im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung auf.

Am häufigsten waren mit 16,5 % (n = 47) Symptome, die auf eine GI-Blutung hindeuteten (Hämatemesis, Teerstuhl, Hämatochezie), gefolgt von 14,1 % (n = 40) neurologischer Symptomatik (Paresen, Krampfanfälle, Aphasie, Bewusstseinsstörungen, Sehstörungen), welche am häufigsten bei Patient*innen unter VKA bestand (p = 0,003), ebenso wie Vorstellungen aufgrund von Trauma, die 9,9 % (n = 28) der Vorstellungen ausmachten, wovon 24 auf VKA entfielen (p = 0,017). Weitere Symptome waren urogenitale Symptomatik und Nachblutungen nach Eingriffen mit je 9,2 % (n = 26), Epistaxis (8,5 %, n = 24), Dyspnoe und Schwäche/Schwindel mit je 7,4 % (n = 21), Hämoptysen (3,9 %, n = 11), kardiale Beschwerden und abdominelle Schmerzen (je 3,2 %, n = 9), Synkopen (2,5 %, n = 7) sowie sonstige Symptome (Kopfschmerzen, Fieber, sonstige Schmerzen) mit 5,3% (n = 15).

Nachblutungen nach Eingriffen waren unter parenteraler (24,2 %) und kombinierter (35,7 %) AK häufiger als unter VKA (6,6%) oder NOAK (2,8 %) (p < 0,001).

7.4.2 Einbringender Transport und Triage

Am häufigsten kamen die Patient*innen mit 35,8 % (n = 92) via Rettungswagen (RTW) in die Klinik, gefolgt von selbstständigen Vorstellungen mit 29,6 % (n = 76). Primäre Notarzteinsätze führten in 14,4 % (n = 37) der Fälle zur Vorstellung, in 9,7 % (n = 25) erfolgte der Transport per Krankentransportwagen (KTW). Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden lediglich bei den 10,5 % (n = 27), die per Verlegung aus einer anderen Klinik eintrafen, was bei NOAK mit 1,6 % seltener der Fall war als in den anderen Gruppen (VKA: 14,3 %, parenteral: 10,7 %, kombiniert: 9,1 %, p = 0,019)

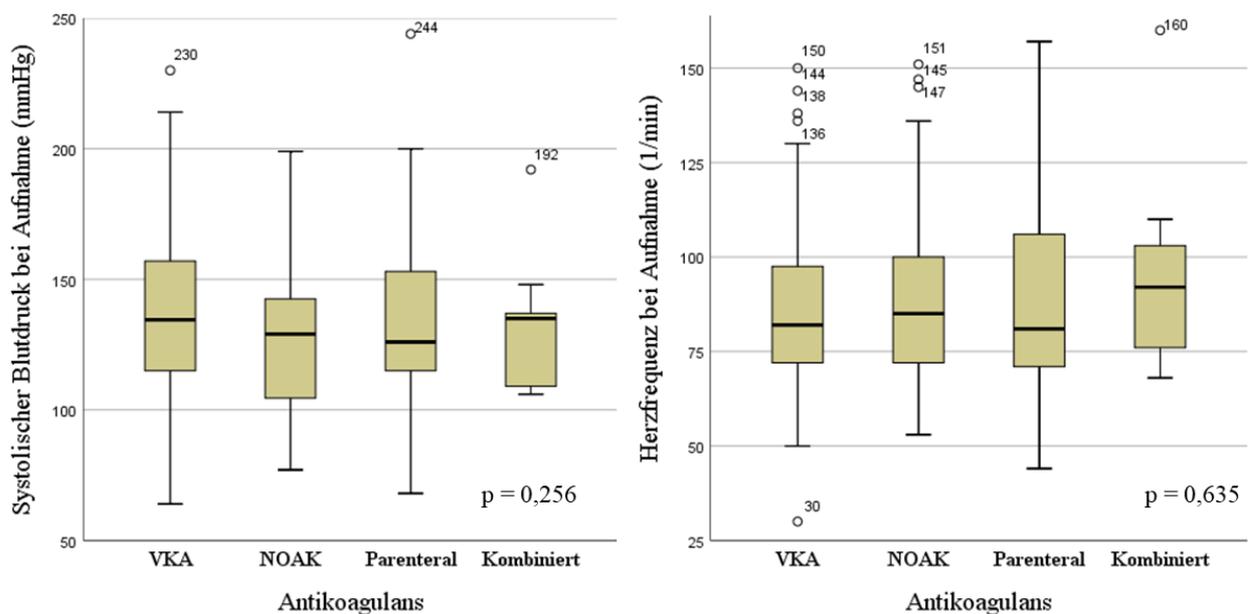
Der Großteil der Patient*innen wurde mit 52,9 % (n = 147) in die Triagekategorie 3/gelb – *dringend* nach Manchester Triage (MTS) eingeteilt, mit 45,1 % war der Anteil der VKA-Patient*innen hier geringer als in den anderen Gruppen (NOAK: 58,6 %, parenteral: 72,7 %, kombiniert: 69,2 %, p = 0,009). Häufiger als aus den anderen Gruppen fanden sich VKA-Patient*innen hingegen unter den 11,5 % (n = 32) der Patient*innen, die in die höchste Kategorie 1/rot – *sofortige Behandlung* eingeteilt wurden (p = 0,037). Bei den 24,1 % (n = 67) Patient*innen die als 2/orange – *sehr dringend* sowie den 11,5 % (n = 32) als 4/grün – *normale Dringlichkeit* triagierte wurden, zeigten

sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,177$ bzw. $p = 0,062$). Kein Patient wurde als Kategorie 5/blau – *nicht dringend* eingeschätzt.

7.4.3 Vitalparameter

In Abbildung 6 sind der systolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz bei Aufnahme aufgeführt. Insgesamt 29 Patient*innen (12,6 %) waren hypoton mit einem systolischen Blutdruck unter 100 mmHg, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht ($p = 0,403$). Eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz ≥ 100 /min bestand in 56 Fällen (25,3 %), auch hier ohne relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen ($p = 0,387$).

Abbildung 6 – Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz bei Aufnahme



Beschriftung der Ausreißer entspricht jeweiligem Wert von Blutdruck/Herzfrequenz

Fehlende Werte:

Blutdruck: 53 (VKA: 36, NOAK: 8, Parenteral: 4, Kombiniert: 5)

Herzfrequenz: 63 (VKA: 42, NOAK: 10, Parenteral: 6, Kombiniert: 5)

7.5 Blutung

Bei 65,5 % (n = 186) der Blutungen handelte es sich um Major-, bei den restlichen 34,5 % (n = 98) um CRNM-Blutungen nach ISTH-Definition. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Blutungsschwere bestanden nicht.

Tabelle 8 – Blutungsschwere nach ISTH-Definition

	Gesamt n = 284	VKA n = 166	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Major-Blutung (%)	186 (65,5)	111 (66,9)	48 (67,6)	19 (57,6)	8 (57,1)	
CRNM-Blutung (%)	98 (34,5)	55 (33,1)	23 (32,4)	14 (42,4)	6 (42,9)	p = 0,642

CRNM = Clinically relevant non-major

Der häufigste Grund für eine Klassifikation als Major-Blutung war mit 40,3 % eine transfundierte Menge von ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten, in 32,1 % der Fälle lag mehr als ein Kriterium vor, in 15,8 % bestand ein Hb-Abfall ≥ 2 g/dl und in 11,7 % erfolgte die Einteilung aufgrund einer symptomatischen Blutung in einem kritischen Organ.

Bei Hinzunahme eines Zeitkriteriums von 48 Stunden für den Hb-Abfall um ≥ 2 g/dl zur Definition einer Major-Blutung (sofern einziges Kriterium) verschob sich die Rate geringfügig zugunsten der CRNM-Blutungen (64,0 % Major- vs. 36 % CRNM-Blutungen) unter Ausschluss von 6 Fällen, bei denen keine zweite Blutentnahme innerhalb von 48 Stunden erfolgte. Auch hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p = 0,481).

Bei den NOAK kam es unter Rivaroxaban in 71,9 % der Fälle zu Major-Blutungen, unter Apixaban zu 60,0 %, während der Anteil unter Dabigatran lediglich 44,4 % betrug (p = 0,432).

In der univariaten Analyse fand sich lediglich in der NOAK-Gruppe eine statistisch signifikante Assoziation mit Major-Blutungen für Alter ≥ 75 Jahren und einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 4 , während sich bei einem Score zwischen 2 und 3 weniger Major-Blutungen zeigten.

Für VKA bestand eine Tendenz zu schwereren Blutungen bei einem mHAS-BLED-Score ≥ 3 , es ließen sich keine Faktoren identifizieren, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Blutungsschwere unter VKA hatten.

Weder eine insgesamt fehlerhafte AK noch Über- oder Unterdosierungen zeigten einen Zusammenhang mit der Blutungsschwere. Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 9.

Tabelle 9 – Univariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Blutungsschwere

	VKA			NOAK		
	Major-Blutung		p-Wert	Major-Blutung		p-Wert
	ja (n = 111)	nein (n = 55)		ja (n = 48)	nein (n = 23)	
weibl. Geschlecht (%)	24 (21,6)	16 (29,1)	0,290	23 (47,9)	6 (26,1)	0,080
Alter ≥ 75 (%)	68 (61,3)	27 (49,1)	0,136	28 (58,3)	6 (26,1)	0,011
BMI ≥ 25 (%)	51 (62,2)	25 (61,0)	0,896	23 (52,3)	8 (44,4)	0,576
BMI ≥ 30 (%)	27 (32,9)	16 (39,0)	0,504	10 (22,7)	3 (16,)	0,595
CHA2DS2-VASc-Score						
0 – 1 (%)	6 (5,5)	4 (7,3)	0,733	3 (6,4)	1 (4,3)	1,000
2 – 3 (%)	30 (27,3)	13 (23,6)	0,616	10 (21,3)	12 (52,2)	0,009
≥ 4 (%)	74 (67,3)	38 (69,1)	0,814	34 (72,3)	10 (43,5)	0,019
mHAS-BLED-Score						
0 – 2 (%)	68 (62,4)	42 (76,4)	0,072	31 (66,0)	17 (73,9)	0,501
≥ 3 (%)	41 (37,6)	13 (23,6)	0,051	16 (34,0)	6 (26,1)	0,349
Blutungsanamnese	31 (28,2)	14 (25,5)	0,711	18 (38,3)	6 (26,1)	0,312
Indikation:			0,196			0,700
VHF (%)	83 (75,5)	38 (69,1)		37 (80,4)	14 (60,9)	
VTE (%)	13 (11,8)	8 (14,5)		8 (17,4)	8 (34,8)	
Klappe (%)	11 (10,0)	6 (10,9)		0	0	
Sonstige (%)	3 (2,7)	3 (5,5)		1 (2,2)	1 (4,3)	
Interaktionsmedikation						
Spezifisch ^a (%)	81 (76,4)	34 (63,0)	0,074	26 (54,2)	10 (43,5)	0,399
TAH (%)	38 (35,8)	18 (33,3)	0,752	22 (45,8)	9 (39,1)	0,594
NSAR (%)	5 (4,8)	1 (1,9)	0,665	3 (6,3)	1 (4,3)	1,000
Fehlerhafte AK						
Insgesamt ^b (%)	59 (56,7 %)	38 (69,1 %)	0,129	18 (42,9 %)	10 (47,6 %)	0,720
Unterdosiert (%)	14 (13,5 %)	9 (16,4 %)	0,621	10 (23,8 %)	6 (28,6 %)	0,682
Überdosiert (%)	42 (40,4 %)	29 (52,7 %)	0,136	5 (11,9 %)	4 (19,0 %)	0,466

Prozentangaben beziehen sich auf jeweiligen Anteil an allen Major- bzw. Nicht-Major-Blutungen unter jeweiliger Substanz

^a Jede spezifisch in der Fachinformation erwähnte, potenziell das Blutungsrisiko erhöhende Begleitmedikation

^b Unter Berücksichtigung von Indikationsstellung, absoluter Kontraindikationen und Dosierungen

BMI = Body Mass Index, VHF = Vorhofflimmern, VTE = venöse Thromboembolie, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

Tabelle 10 zeigt die jeweilige Lokalisation der führenden Blutung. Am häufigsten waren gastro-intestinale Blutungen, wovon sich im Verhältnis mehr unter NOAK als unter anderer AK ereigneten ($p = 0,011$), gefolgt von intrakraniellen Blutungen, die mit Abstand am häufigsten unter VKA

auftraten ($p < 0,001$). Weitere Unterschiede bestanden bei oralen Blutungen, welche sich im Verhältnis vermehrt unter parenteraler und kombinierter AK zeigten ($p = 0,019$), sowie bei Pulmonalen Blutungen, die am häufigsten unter NOAK auftraten ($p = 0,031$).

Tabelle 10 – Lokalisation der führenden Blutung

Hauptblutung	Gesamt n = 284	VKA n = 166	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Gastrointestinal (%)	81 (28,5)	44 (26,5)	30 (42,3)	5 (15,2)	2 (14,3)	0,011
Intrakraniell (%)	54 (19,0)	45 (27,1)	4 (5,6)	3 (9,1)	2 (14,3)	< 0,001
HNO (%)	34 (12,0)	18 (10,8)	10 (14,1)	4 (12,1)	2 (14,3)	0,903
Urogenital (%)	31 (10,9)	14 (8,4)	10 (14,1)	6 (18,2)	1 (7,1)	0,286
Oral (%)	20 (7,0)	10 (6,0)	2 (2,8)	5 (15,2)	3 (21,4)	0,019
Haut/Wunde (%)	16 (5,6)	11 (6,6)	2 (2,8)	3 (9,1)	0 (0)	0,400
Pulmonal (%)	12 (4,2)	3 (1,8)	7 (9,9)	2 (6,1)	0 (0)	0,031
Bewegungsapparat (%)	10 (3,5)	7 (4,2)	1 (1,4)	1 (3,0)	1 (7,1)	0,630
Sonstige (%)	17 (6,0)	8 (4,8)	3 (4,2)	3 (9,1)	3 (21,4)	0,063
Unklar (%)	9 (3,2)	6 (3,6)	2 (2,8)	1 (3,0)	0 (0)	0,897
Gastrointestinal:	41 x oberer GI ^a -Trakt (Ösophagus, Magen, Duodenum), 15 x unterer GI-Trakt (alle Blutungen distal des Duodenums, 6 x Divertikel, 3 x Angiodysplasien), 25 x unklare Lokalisation					
Intrakraniell:	18 x ICB ^b spontan, 17 x SDH ^c traumatisch, 5 x SDH akut auf chronisch, 4 x SAB ^d traumatisch, 3 x ICB traumatisch, 3 x SDH chronisch, 2 x SAB spontan, 2 x SDH akut ohne bekanntes Trauma					
HNO:	32 x Epistaxis, 2 x Nachblutung nach HNO-OP					
Urogenital:	27 x interventionspflichtige Makrohämaturie/Blasentamponade, 4 x gynäkologisch					
Oral:	19 x Nachblutung nach Zahnextraktion/MKG ^e -OP, 1 x spontane Alveolenblutung					
Haut/Wunde:	8 x Wunden/Hämatome nach Trauma, 6 x Nachblutung nach OP 1 x Dekubitalblutung, 1 x spontane disseminierte Hämatome					
Bewegungsapparat:	7 x Muskel, 1 x traumat. Amputation, 1 x Hämarthros, 1 x eingeblutete Bursa					
Sonstige:	5 x Bauchdecke, 4 x retroperitoneal, 3 x Hämatothorax, 1 x iatrogene Perikardtampnade, 1 x Darmwand, 1 x intraspinal, 1 x okulär, 1 x intraabdominell					

^a GI = Gastrointestinal, ^b ICB = intrazerebrale Blutung, ^c SDH = Subduralhämatom, ^d SAB = Subarachnoidalblutung, ^e MKG = Mund-Kiefer-Gesichtschirurgisch

Alle intrakraniellen Blutungen unter NOAK entfielen auf Rivaroxaban, zu je zwei der 30 GI-Blutungen unter NOAK kam es unter Apixaban und Dabigatran, der Rest entfiel ebenfalls auf Rivaroxaban.

In 38 Fällen (13,4 %) bestand mehr als eine Blutungslokalisierung, am häufigsten mit 46,4 % (n = 13) in Form von zusätzlichen Hämatomen und Wunden, 11 Patient*innen wiesen kombinierte intrakranielle Verletzungen (z.B. traumatische ICB + traumatisches SDH) auf.

Die häufigste Blutungsart bei Patient*innen die sich mit dem Leitsymptom „Nachblutung nach Eingriff“ vorstellten, waren mit 69,2 % Blutungen nach Eingriffen im MKG-Bereich.

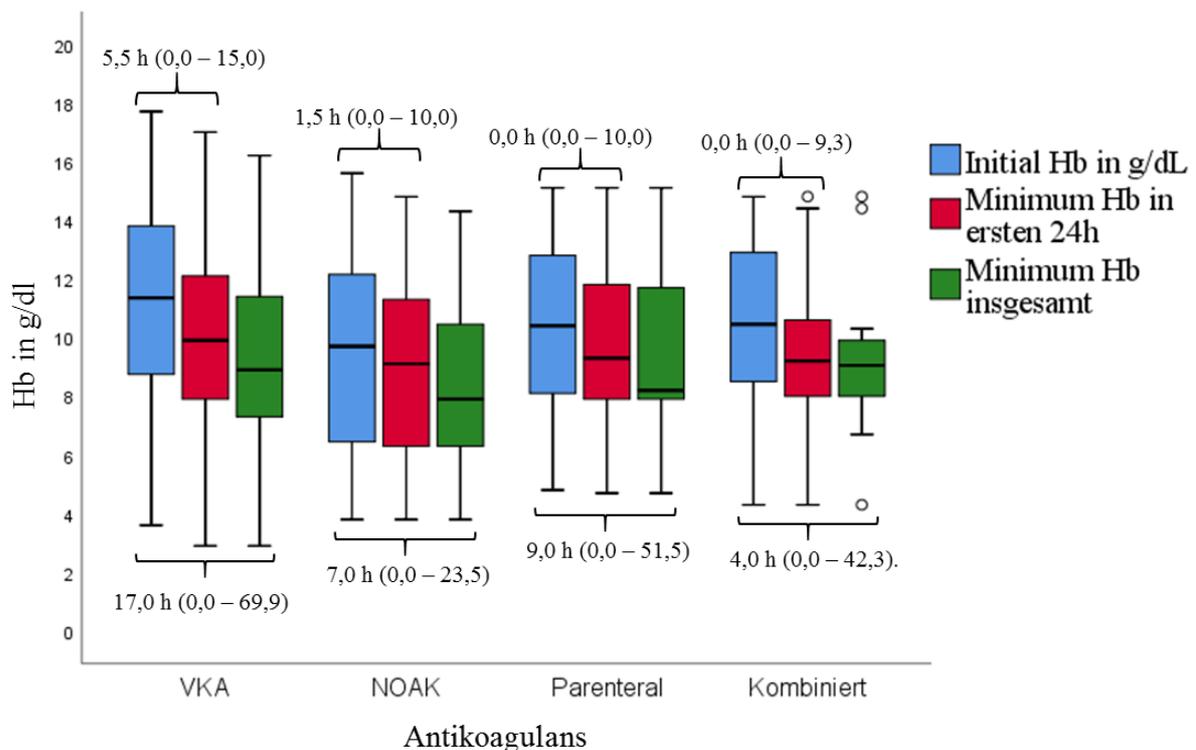
Insgesamt 50 (17,8 %) Blutungen lag ein Trauma zugrunde, führend dabei Patient*innen unter VKA von denen 40 (24,2 %) eine traumatische Blutung erlitten, während nur 3 (4,2 %) der Patient*innen unter NOAK ein Trauma als Blutungsursache aufwiesen ($p = 0,001$).

7.6 Laborparameter

Mit einer Ausnahme erhielten alle eingeschlossenen Fälle ein Aufnahme-Labor unterschiedlichen Umfangs. Abbildung 7 zeigt den Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Hb) zwischen Aufnahme, der geringsten bestimmten Konzentration in den ersten 24 Stunden nach Eintreffen sowie die niedrigste gemessene Konzentration insgesamt.

Der Hb bei Aufnahme lag im Median bei 10,8 (IQR: 8,0 – 13,1) g/dl und fiel in 3,5 (IQR: 0,0 – 13,9) Stunden auf 9,5 (IQR: 7,5 – 11,8) g/dl in den ersten 24 Stunden und auf minimal 8,8 (IQR: 7,1 – 11,2) g/dl in insgesamt 10,5 (IQR: 0,0 – 51,1) Stunden. Der Initialwert bei Patient*innen unter VKA war mit 11,4 (IQR: 8,7 – 13,8) g/dl höher als bei Patient*innen unter NOAK mit 9,7 (IQR: 6,4 – 12,3) g/dl ($p = 0,002$), auch in den ersten 24 Stunden bestand der Unterschied noch fort ($p = 0,009$).

Abbildung 7 – Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Hb)



Da die Messungen nicht zu standardisierten Zeitpunkten stattfanden, wird der Median und Interquartilsabstand der Dauer bis zum Erreichen der jeweiligen Minimal-Hb innerhalb der ersten 24 Stunden (oben) und insgesamt (unten) angegeben.

Weitere bei Aufnahme erhobene Laborwerte fasst Tabelle 11 zusammen. Signifikante Unterschiede fanden sich lediglich bei der INR und aPTT. Die Anti-Xa-Aktivität wurde insgesamt nur in 14 Fällen (4,9 %) bestimmt, am häufigsten bei Patient*innen mit parenteraler AK, dreimal auch bei Patient*innen unter VKA (jeweils normwertig), zweimal bei Patient*innen unter NOAK (Rivaroxaban), wobei sie einmal unverändert (0,1 U/ml) und einmal deutlich erhöht (2,0 U/ml) war. Die Thrombinzeit wurde bei einem Patienten unter Rivaroxaban bestimmt und zeigte sich hier

normwertig, bei zwei weiteren Patient*innen unter Dabigatran war sie mit 68,0 bzw. 175,6 s deutlich verlängert (Ref.: 16 – 18,3 s), keiner der beiden Patient*innen erlitt eine Major-Blutung. Eine INR > 3 fand sich bei insgesamt 86 Patient*innen, davon 9 Patient*innen unter Rivaroxaban, einmal unter Dabigatran und dreimal unter paralleler Gabe von VKA und NMH, sowie bei 73 Patient*innen unter VKA, was 44 % der VKA-Patient*innen entspricht. In 14,4 % (n = 40) bestand bei Aufnahme eine Thrombozytopenie von < 150 Thrombozyten/nl, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich hier nicht (p = 0,774).

Tabelle 11 – Laborparameter bei Aufnahme

	Gesamt n = 284	VKA n = 166	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Leukozyten/nl (Ref.: 3,9 – 10,5)						
n (fehlend)	277 (7)	160 (6)	70 (1)	33 (0)	14 (0)	
MW ± SA	11,4 ± 19,1	10,5 ± 5,3	15,0 ± 37,0	8,6 ± 3,9	9,8 ± 3,4	0,089
Thrombozyten/nl (Ref.: 150 – 370)						
n (fehlend)	278 (6)	161 (5)	70 (1)	33 (0)	14 (0)	
MW ± SA	249,2 ± 119,0	230,7 ± 87,9	284,3 ± 170,5	259,8 ± 113,7	261,3 ± 97,8	0,096
Kreatinin in mg/dl (Ref.: 0,50-1,20)						
n (fehlend)	269 (15)	156 (10)	69 (2)	31 (2)	13 (1)	
MW ± SA	1,41 ± 0,83	1,48 ± 0,94	1,32 ± 0,62	1,29 ± 0,76	1,28 ± 0,36	0,368
eGFR in ml/min						
n (fehlend)	270 (14)	156 (10)	69 (2)	32 (1)	13 (1)	
MW ± SA	55,9 ± 23,7	55,2 ± 24,3	56,1 ± 21,9	58,8 ± 27,1	55,7 ± 16,4	0,899
INR (Ref.: 0,90 – 1,25)						
n (fehlend)	276 (8)	160 (6)	69 (2)	33 (0)	14 (0)	
MW ± SA	3,0 ± 2,0	3,7 ± 2,1	2,2 ± 1,2	1,2 ± 0,2	2,7 ± 1,8	< 0,001
aPTT in Sekunden (Ref.: 26 – 40)						
n (fehlend)	276 (8)	159 (7)	70 (1)	33 (0)	14 (0)	
MW ± SA	54,6 ± 38,1	58,9 ± 38,1	45,4 ± 16,3	52,0 ± 64,5	58,1 ± 26,8	< 0,001
Anti-Xa-Aktivität in U/ml (Ref. Für NMH: 0,4 – 1,0 bei 2 x tgl. Gabe)						
n (fehlend)	14 (270)	3 (163)	2 (69)	8 (25)	1 (13)	
MW ± SA	1,7 ± 4,7	0,1 ± 0,0	1,1 ± 1,3	2,7 ± 6,2	0,1 ± 0,0	0,084

Ref. = Referenzbereich MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung

7.7 Therapie

7.7.1 Konservativ

Die bei Aufnahme bestehende AK wurde in 83,8 % (n = 233) der Fälle zunächst unterbrochen, am häufigsten unter VKA (93,3 %), gefolgt von NOAK (83,8 %), eine kombinierte AK wurde in 76,9 % der Fälle unterbrochen, während die Gabe parenteraler AK nur in 39,4 % der Fälle unterbrochen wurde ($p < 0,001$). Von den Patient*innen unter OAK erhielten im weiteren Verlauf 61,0 % eine Umstellung auf parenterale AK während des stationären Aufenthaltes.

In insgesamt 59 Fällen (20,8%) erfolgten mechanische Maßnahmen zur Blutungsstillung in der Notaufnahme i.S. einfacher Wundnaht oder Übernähung in Lokalanästhesie oder Koagulation bei Epistaxis, deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen AK zeigten sich nicht ($p = 0,132$). 50 Patient*innen (17,6 %) wurden im Rahmen der Erstversorgung Protonenpumpeninhibitoren (PPI) verabreicht, die Verteilung über die Gruppen war vergleichbar ($p = 0,718$), bei 82 % (n = 41) dieser Patient*innen lag eine GI-Blutung vor, insgesamt erhielten damit 48,2 % der Patient*innen mit gastrointestinalen Blutungen (inkl. Zweitblutungen) PPI in der Akutphase.

7.7.2 Blutprodukte

Tabelle 12 gibt eine Übersicht darüber, wie viele Patient*innen im Rahmen des Aufenthaltes Blutprodukte erhielten. In 42,3 % aller Fälle wurden Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert, von den 19 Patient*innen die TK erhielten bestand bei 14 (73,7 %) eine Dauermedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern oder eine Thrombozytopenie bei Aufnahme.

Tabelle 12 – Verordnungshäufigkeit von Blutprodukten

Therapie	Gesamt n = 284	VKA n = 166	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
EK (%)	120 (42,3)	63 (38,0)	37 (52,1)	16 (48,5)	4 (28,6)	0,128
TK (%)	19 (6,7)	14 (8,4)	2 (2,8)	1 (3,0)	2 (14,3)	0,211
FFP (%)	26 (9,2)	18 (10,8)	5 (7,0)	1 (3,0)	2 (14,3)	0,410

EK = Erythrozytenkonzentrat

TK = Thrombozytenkonzentrat

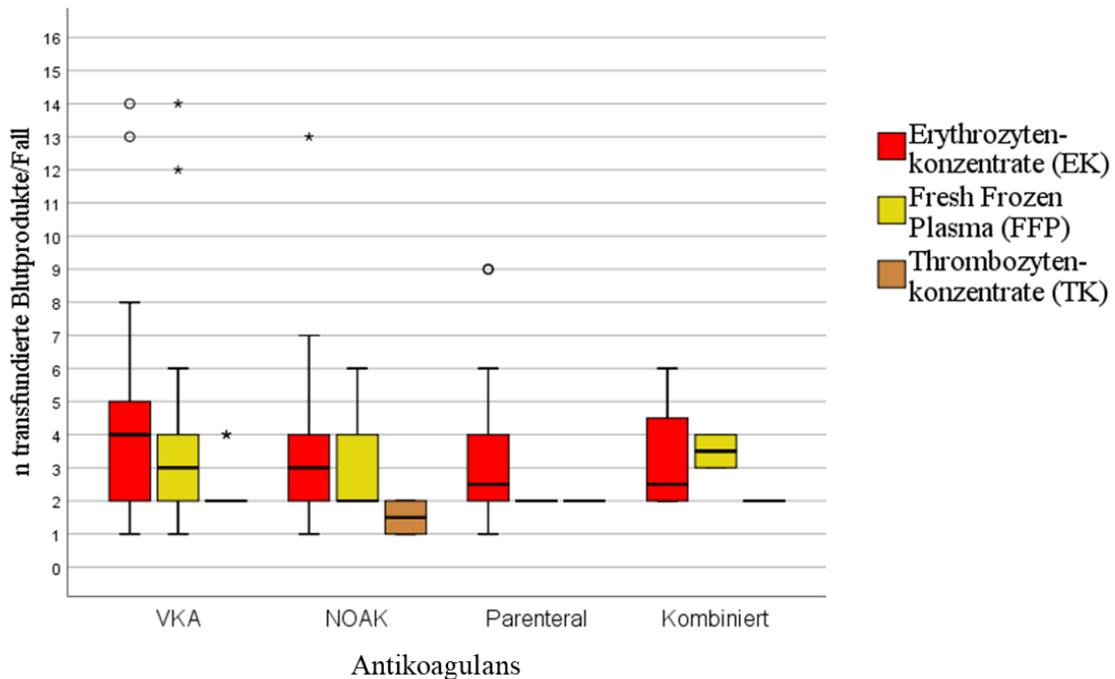
FFP = Fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma)

Bei alleiniger Betrachtung von VKA und NOAK war der Unterschied in der Häufigkeit transfundierter EK signifikant ($p = 0,043$), nicht aber jener von TK ($p = 0,159$) oder FFP ($p = 0,475$).

Die Menge transfundierter Blutprodukte pro Fall in dem es zur Transfusion kam wird in Abbildung 8 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich hier nicht ($p = 0,916$ [EK], $p = 0,233$ [TK], $p = 0,837$ [FFP])

Bei Ausschluss von insgesamt 5 Patienten (4 x VKA, 1x NOAK) mit Massentransfusionen von ≥ 10 EK glichen sich die Zahlen an und die mediane Menge an EK pro Fall betrug sowohl für VKA als auch für NOAK 3 (IQR 2 – 4, $p = 0,991$).

Abbildung 8 – Anzahl transfundierter Blutprodukte je Fall



Extreme Ausreißer (nicht abgebildet): EK VKA: $n=28$, $n = 24$
 FFP VKA: $n = 40$

7.7.3 Antagonisierung

Bei insgesamt 132 Patient*innen (46,5 %) erfolgte die Gabe von Vitamin K oder PPSB im Rahmen des Blutungsereignisses. Die im Beobachtungszeitraum in Deutschland noch nicht verfügbaren spezifischen Antidota für direkte Faktor-Xa- oder Thrombininhibitoren kamen nicht zum Einsatz. Ebenso wurden keine Protamin-Gaben zur Behandlung von Blutungen unter parenteraler AK dokumentiert.

Eine vom Wirkmechanismus her plausible Antagonisierung der AK erfolgte bei 43,0 % ($n = 122$) aller Blutungsereignisse. Dies war am häufigsten unter VKA (66,3 % der Blutungen, $n = 110$), seltener unter kombinierter AK (28,6 %, $n = 4$) und NOAK (11,3 %, $n = 8$) der Fall ($p < 0,001$).

Vitamin K erhielten 36,2 % aller Patient*innen ($n = 102$) wobei dies mit 53,9% ($n = 89$) der Blutungen unter VKA erwartungsgemäß am häufigsten, seltener unter kombinierter AK (14,3%, $n = 2$) erfolgte, es erhielten jedoch auch 12,9 % ($n = 9$) der Patient*innen unter NOAK und 6,1 % ($n = 2$) unter parenteraler AK Vitamin K im Rahmen des Blutungsereignisses, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Unterschiede zeigten sich ebenfalls bei der Gabe von PPSB, das 37,3 % (n = 62) der Patient*innen unter VKA und 28,6 % (n = 4) der Patient*innen mit kombinierter AK erhielten, während nur 11,3 % (n = 8) bzw. 6,1 % (n = 2) der Patient*innen unter NOAK bzw. parenteraler AK mit PPSB behandelt wurden (p < 0,001).

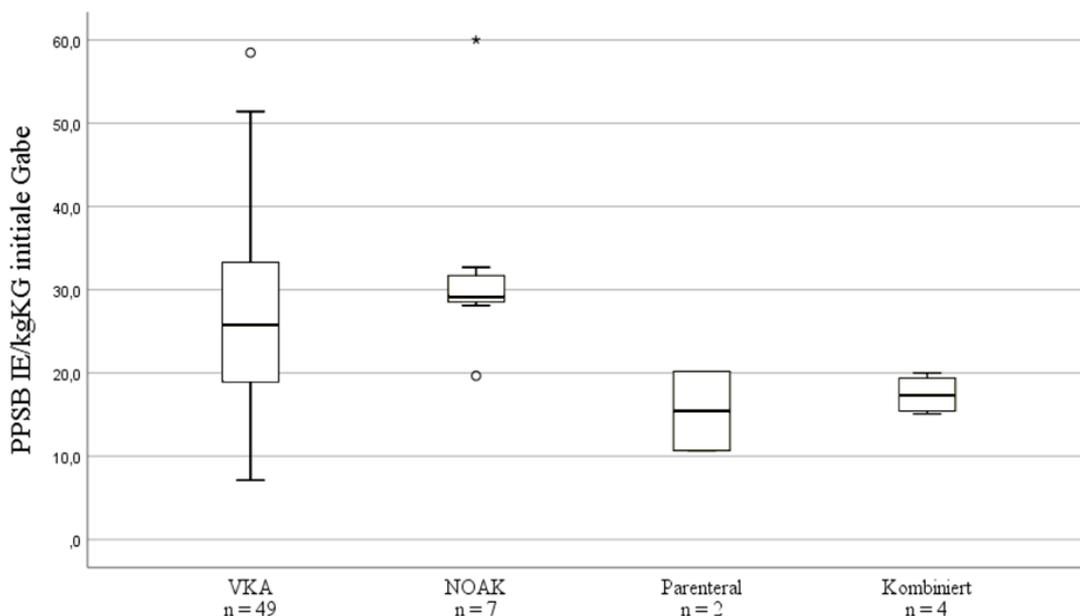
Von den insgesamt 76 Patient*innen (26,8 %), die PPSB erhielten, bestand bei 86,6 % eine Major-Blutung, die 10 Patient*innen, die bei einer CRNM-Blutung mit PPSB behandelt wurden, waren alle mit VKA antikoaguliert und zeigten eine mediane INR von 5,71 (IQR 2,76 – 7,00), nur 3 Patient*innen hatten eine INR im jeweiligen Zielbereich. Unter den CRNM-Blutungen fanden sich zwei Subduralhämatome, die jedoch asymptotische Zufallsbefunde darstellten und somit die ISTH-Kriterien einer Major-Blutung nicht erfüllten.

Bei 52,6 % der PPSB-Gaben handelte es sich um intrakranielle Blutungen, was 74,0 % aller intrakraniellen Blutungen entsprach, während nur bei 17,3 % der GI-Blutungen PPSB zum Einsatz kam.

Zusätzlich zu PPSB erhielten 17,1 % (n = 13) der Patient*innen FFP, in 7 Fällen wurden FFP ohne parallele Gabe von PPSB oder Vitamin K transfundiert.

Abbildung 9 zeigt die Menge an PPSB/kg Körpergewicht bei Initialgabe. Diese war im Median in der NOAK-Gruppe am höchsten, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (p = 0,075). Die Grafik berücksichtigt dabei nur die Dosierung der Erstgabe, 17 Patient*innen (22,4 %) erhielten wiederholte PPSB-Gaben, bei vergleichbarer Verteilung über die Gruppen (p = 0,633).

Abbildung 9 – PPSB-Dosierung bei Erstgabe in IE/kg Körpergewicht



Fehlend (n): VKA (13), NOAK (1), Parenteral (0), Kombiniert (0)

7.7.4 Invasive Diagnostik und interventionelle Therapie

Bei insgesamt 40,4 % (n = 114) der Fälle erfolgten invasive Verfahren zur weiteren Diagnostik und Therapie.

Bei 31,6 % dieser Prozeduren erfolgte gleichzeitig eine therapeutische Intervention (i.S. von Clipping/Unterspritzung/Verödung/Embolisation einer Blutung, Einlage eines Spülkatheters oder Drainage).

Während invasive Verfahren insgesamt am häufigsten in der NOAK-Gruppe zum Einsatz kamen, erfolgten therapeutische Interventionen in diesem Rahmen häufiger bei Patient*innen unter parenteraler und kombinierter AK (je 66,7 %, p = 0,011).

Tabelle 13 – Invasive Verfahren

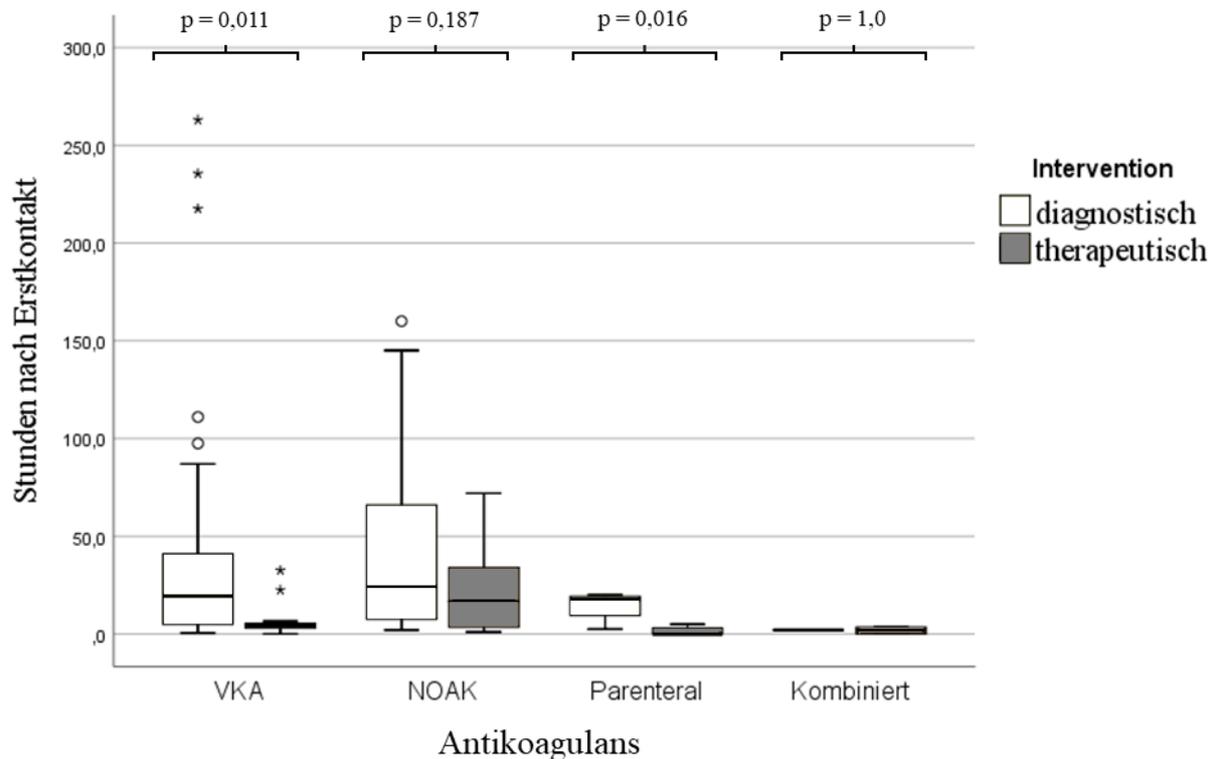
	Gesamt n = 284	VKA n = 166	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Gesamt (%)	114 (40,4)	59 (36,0)	40 (56,3)	12 (36,4)	3 (21,4)	0,011
Art:						
ÖGD (%)	44 (15,6)	23 (14,0)	18 (25,4)	3 (9,1)	0 (0)	0,036
Koloskopie (%)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	1 (3,0)	1 (7,1)	0,014
Panendoskopie (%)	36 (12,8)	23 (14,0)	11 (15,5)	1 (3,0)	1 (7,1)	0,270
Bronchoskopie (%)	6 (2,1)	1 (0,6)	5 (7,0)	0 (0)	0 (0)	0,020
Angiographie (%)	7 (2,5)	5 (3,0)	1 (1,4)	1 (3,0)	0 (0)	0,820
Drainage (%)	2 (0,7)	0 (0)	1 (1,4)	1 (3,0)	0 (0)	0,169
Spülkatheter (%)	17 (6,0)	7 (4,3)	4 (5,6)	5 (15,2)	1 (7,1)	0,115
Intervention:						
Rein diagnostisch (%)	78 (68,4)	46 (78,0)	27 (67,5)	4 (33,3)	1 (33,3)	
Therapeutische Intervention (%)	36 (31,6)	13 (22,0)	13 (32,5)	8 (66,7)	2 (66,7)	0,011

ÖGD = Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
Panendoskopie = Gastroskopie + Koloskopie

Die Zeit zwischen ärztlichem Erstkontakt in der Notaufnahme und Beginn der invasiven Maßnahmen war insgesamt kürzer, wenn eine therapeutische Intervention erfolgte, als bei rein diagnostischen Prozeduren ($10,8 \pm 16,6$ Std vs. $38,4 \pm 53,8$ Std., $p < 0,001$). Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen war dieser Effekt jedoch nur bei VKA und parenteraler AK statistisch signifikant (Abbildung 10).

In insgesamt 18 Fällen (6,4 %) erfolgte im Verlauf eine erneute Endoskopie, in 5 Fällen (1,8 %) mit Intervention (2 Koloskopien, 3 ÖGDs).

Abbildung 10 – Zeitliche Differenz von Erstkontakt und Beginn invasiver Maßnahmen in Stunden



7.7.5 Operatives Vorgehen

Deutliche Unterschiede bestanden in der Verteilung der insgesamt 66 (23,3 %) Patient*innen, die im Rahmen der Blutstillung einer operativen Therapie zugeführt wurden. Dabei mussten Patient*innen unter NOAK nur in 9,9 % der Fälle operiert werden, während 50% der Patient*innen unter kombinierter AK eine Operation erhielten. Blutungen unter VKA erfuhren in 29,5 % eine operative Versorgung, Blutungen unter parenteraler AK in 12,1 % der Fälle ($p < 0,001$).

Die Art der durchgeführten Operationen zeigt Tabelle 14.

Mit 55,6 % aller intrakraniellen Blutungsereignisse wurden diese am häufigsten operiert, gefolgt von sonstigen Blutungen (41,2 %), Blutungen im Bereich des Bewegungsapparates (30,0 %) und Hautverletzungen/Wunden (31,3 %), während es bei gastrointestinalen Blutungen nur in 2,5 % der Fälle zu einer operativen Versorgung kam.

Die Dauer zwischen ärztlichem Erstkontakt in der Notaufnahme und dem Beginn der durchgeführten Operation in Stunden betrug im Median 11 (IQR 2,0 – 68,8) Stunden und war am längsten bei Patient*innen unter NOAK mit 105 (IQR 42,8 – 244,0) Stunden. Am schnellsten operiert wurden Patient*innen unter VKA mit 6,5 (IQR 1,0 – 48,8) Stunden, gefolgt von der Gruppe unter kombinierter AK mit 16 (IQR 8,5 – 46,0) Stunden, während Patient*innen unter parenteraler AK im Median 41 (IQR 5,75 – 318,5) Stunden auf die OP warteten. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p = 0,058$).

Tabelle 14 –Durchgeführte Operationen

OP Art	Gesamt n = 66	VKA n = 49	NOAK n = 6	Parenteral n = 4	Kombiniert n = 7	p-Wert
Neurochirurgisch ^a (%)	29 (43,9)	25 (51,0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (28,6)	0,074
Urologisch ^b (%)	6 (9,1)	4 (8,2)	1 (16,7)	0 (0)	1 (14,3)	0,537
Hämatomausräumung (%)	9 (13,6)	6 (12,2)	0 (0)	1 (25,0)	2 (28,6)	0,285
Gynäkologisch ^c (%)	3 (4,5)	2 (4,1)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0,417
Thoraxchirurgisch ^d (%)	3 (4,5)	1 (2,0)	1 (16,7)	0 (0)	1 (14,3)	0,160
Polytraumaversorgung (%)	2 (3,0)	2 (4,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
HNO ^e (%)	5 (7,6)	3 (6,1)	1 (16,7)	1 (25,0)	0 (0)	0,239
Abdominell ^d (%)	2 (3,0)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,010
MKG (%)	4 (6,1)	3 (6,1)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0,706
Sonstige ^e (%)	3 (4,5)	3 (6,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000

Prozentangaben beziehen sich auf Gesamtzahl der unter der jeweiligen Substanz durchgeführten Operationen

^a Neurochirurgische OPs: 12 x Ausräumung Subduralhämatom, 8 x Einlage externe Ventrikeldrainage/Intrakranielle Druckmessungssonde, 5 x Bohrlochtrepanation, 3 x Ausräumung intracerebrale Blutung, 1 x Dekompression intraspinaler Blutung

^b Urologische OPs: 2 x Transurethrale Blasenresektion, 2 x Hämatomausräumung, 1 x Zystoskopie, 1 x Einlage Ureterschienen

^c Gynäkologische OPs: 3 x Hysteroskopie mit Abrasio

^d Thoraxchirurgische OPs: 1 x Thorakotomie und Hämatomausräumung, 1 x Myokardübernähung, 1 x Thorakoskopie

^e HNO OPs: 5 x Blutstillung im OP

^d Abdominelle OPs: 1 x Hemikolektomie, 1 x partielle Gastrektomie

^e Sonstige: 1 x Frakturversorgung, 1 x Wundnaht, 1 x retrobulbäre Ethanolinjektion

Über alle Gruppen war die Zeit von Arztkontakt bis OP am kürzesten für intrakranielle Blutungsereignisse mit 2,5 (IQR 0,8 – 8,8) Stunden.

7.7.6 Intensivtherapie

In insgesamt 122 (43,1 %) der Fälle erfolgte eine Therapie auf der Intensivstation mit einer durchschnittlichen Dauer von $6,8 \pm 11,3$ Tagen, wie Tabelle 15 zeigt. Diese war mit 50,9 % aller darunter aufgetretenen Blutungen am häufigsten bei Patient*innen unter VKA erforderlich, am seltensten bei Patient*innen unter NOAK, von denen nur 29,6 % auf der Intensivstation aufgenommen werden mussten und die im Durchschnitt auch die kürzeste Dauer der Intensivtherapie benötigten ($5,1 \pm 7,5$ Tage).

Tabelle 15 – Intensivtherapie

Intensivaufenthalt	Gesamt n = 283	VKA n = 165	NOAK n = 71	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
ja (%)	122 (43,1)	84 (50,9)	21 (29,6)	12 (36,4)	5 (35,7)	
nein (%)	161 (56,9)	81 (49,1)	50 (70,4)	21 (63,6)	9 (64,3)	0,016
Intensivaufenthalt in Tagen (nur Intensivpatienten)						
MW \pm SA	$6,8 \pm 11,3$	$7,2 \pm 13,0$	$5,1 \pm 7,5$	$6,0 \pm 3,1$	$7,6 \pm 7,5$	0,143

MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung

7.7.7 Sonstige Therapiemaßnahmen

Insgesamt erhielten 59 Patient*innen (20,8 %) eine antibiotische Prophylaxe im Rahmen des stationären Aufenthaltes, Patient*innen unter NOAK in nur 7 % (n = 5) aller Fälle und damit seltener als die Vertreter der anderen Gruppen (p = 0,007). Am häufigsten erfolgte eine Antibiotikaprophylaxe dabei bei Patient*innen mit oralen (70 %, n = 14) und HNO-Blutungen (58,8 %, n = 20), Patient*innen mit Urogenitalen Blutungen erhielten noch in 32,3 % (10 Fällen) prophylaktisch Antibiotika. Seltener erfolgte dies bei Patient*innen mit intrakraniellen Blutungen (8 Fälle/ 14,8 %), bei Wunden (2 Fälle/ 12,5 %), Blutungen des Bewegungsapparates (1 Fall, 10 %) und gastrointestinalen Blutungen (2 Fälle, 2,5 %).

Insgesamt 17 Patient*innen (6 %) erhielten Tranexamsäure, davon 13-mal lokal und je zweimal systemisch bzw. per inhalationem, es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p = 0,146).

Keiner der Patient*innen unter Dabigatran erhielt eine Dialyse im Rahmen der Blutungstherapie, auch die Gabe von Aktivkohle zur Absorptionshemmung von NOAK erfolgte in keinem Fall.

7.7.8 Effektivität der Maßnahmen

Viele Patient*innen erhielten Medikamentengaben, Interventionen und Operationen im Rahmen des Blutungsereignisses, wobei die Blutung jedoch teils bereits zuvor sistierte, teils auch darüber hinaus fortbestand oder die OP lediglich der Symptomkontrolle bzw. Verhinderung von Komplikationen und nicht primär der Hämostase diente.

Tabelle 16 zeigt, welche Maßnahme nach oben beschriebener Methodik letztlich als entscheidend für das Erreichen der Hämostase bewerten wurde.

Unter kombinierter Betrachtung der ohne oder mit konservativen Maßnahmen erfolgreich behandelten Blutungen betrug der Anteil unter NOAK 75,4 %, unter VKA 32,3 %, unter parenteraler AK 63,6 % und unter kombinierter AK 42,9 %, die Unterschiede waren signifikant (p < 0,001).

Bei den Patient*innen unter VKA bestand die Blutung in 20,2 % (n = 21) der Fälle auch nach Gabe von Antagonisten fort, in der NOAK-Gruppe wurde die Gabe von PPSB in 25 % (n = 2) als nicht effektiv gewertet, ebenso bei den Patient*innen unter kombinierter AK (n = 1, p = 0,860).

Die Applikation von FFP wurde nicht als Antagonisierung gezählt, da diese nur in 7 Fällen ohne gleichzeitige Vitamin-K/PPSB-Gabe transfundiert wurden und die Hämostase in allen diesen Fällen bereits durch andere Maßnahmen erzielt worden war.

In 7 Fällen (2,5 %) zeigten die Maßnahmen keinen Erfolg: Ein Patient erblindete nach intraokulärer Massenblutung ohne Therapieoption, in vier Fällen intrakranieller Blutungen zeigten sich trotz erfolgter Maßnahmen eine weitere Zunahme der Blutung und progrediente Verschlechterung des

Tabelle 16 – Zur Hämostase führende Maßnahme

	Gesamt n = 280	VKA n = 164	NOAK n = 69	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Ohne Maßnahmen ^a (%)	59 (21,1)	23 (14,0)	29 (42,0)	5 (15,2)	2 (14,3)	< 0,001
Konservativ ^b (%)	73 (26,1)	30 (18,3)	23 (33,3)	16 (48,5)	4 (28,6)	0,001
Antagonisierung ^c (%)	64 (22,9)	59 (36,0)	5 (7,2)	0 (0)	0 (0)	< 0,001
Interventionell/ Operativ ^d (%)	53 (18,9)	29 (17,7)	8 (11,6)	10 (30,3)	6 (42,9)	0,012
Wiederholte Interventionen ^e (%)	8 (2,9)	5 (3,0)	2 (2,9)	1 (2,9)	0 (0)	1,000
Frustran/Unklar ^f (%)	7 (2,5)	6 (3,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	0,150
Tod (%)	16 (5,7)	12 (7,3)	2 (2,9)	1 (3,0)	1 (7,1)	0,536

a = Blutung sistiert entweder bereits bei Aufnahme oder fehlender Anhalt für Progredienz ohne spezifische Maßnahmen außer Pausieren der AK im Verlauf

b = Jegliche medikamentöse Intervention außer spezifischen Antagonisten, Mechanische Verfahren auf der Notaufnahme wie Kompression, Wundnaht, Verödung, Tamponade

c = Blutungsstillstand nach Gabe von Vitamin K (nur VKA) oder PPSB

d = Jede operativ oder interventionell (durch ÖGD, Koloskopie, Angiographie, Spülkatheter) erfolgte Blutstillung

e = Hämostase erst nach wiederholten Interventionen/Operationen erreicht

f = Persistierender Transfusionsbedarf trotz erfolgten Interventionen, nicht still- oder auffindbare Blutung

neurologischen Zustandes ohne Erholung im Verlauf, ein Patient unter VKA erlitt rezidivierende Harnblasentamponaden mit resultierender Urosepsis trotz wiederholter Blasenspülungen, Vitamin-K- und PPSB-Gaben und bei einem Patient*innen bestand trotz fehlendem Nachweis einer aktiven Blutung in den Endoskopien und Vitamin-K-Gaben weiterhin Teerstuhl mit fortbestehendem Transfusionsbedarf über mehrere Tage.

Insgesamt 16 Patient*innen verstarben unmittelbar an den Folgen der Blutung, davon mit 12 Patient*innen (7,3 % aller Fälle) die meisten unter VKA, im Verhältnis am wenigsten unter NOAK (2 Patient*innen, 2,9 %), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,536$).

7.8 Outcome

7.8.1 Aufenthaltsdauer und Blutungsfolgen

Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus betrug $10,1 \pm 12,0$ Tage. Dabei verteilte sie sich wie folgt auf die verschiedenen Substanzen: VKA $10,5 \pm 12,6$ Tage, NOAK $9,1 \pm 10,2$ Tage, Parenteral $10,4 \pm 13,8$ Tage und $9,1 \pm 9,0$ Tage bei kombinierter AK ($p = 0,243$). Fünf Patient*innen verstarben noch am Aufnahmetag, der längste Aufenthalt dauerte 97 Tage.

Insgesamt 74,0 % der Patient*innen (n = 208) überstanden das Blutungsereignis ohne weitere unmittelbar aus der Blutung resultierende Folgen. Mit 12,1 % (n = 34) waren neurologische Defizite (inklusive Paresen) die häufigste direkte Blutungsfolge. Im Rahmen des Aufenthaltes entwickelten 6 % der Patient*innen ein Delir. Weitere unmittelbar aus der Blutung resultierenden Einschränkungen zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17 – Unmittelbare Blutungsfolgen

	Gesamt n = 281	VKA n = 165	NOAK n = 69	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Keine (%)	208 (74,0)	112 (67,9)	57 (82,6)	29 (87,9)	10 (71,4)	0,024
Tod (%)	16 (5,7)	12 (7,3)	2 (2,9)	1 (3,0)	1 (7,1)	0,535
Infekt ^a (%)	10 (3,6)	6 (3,6)	1 (1,4)	2 (6,1)	1 (7,1)	0,371
Parese ^b (%)	16 (5,7)	14 (8,5)	1 (1,4)	0 (0)	1 (7,1)	0,067
Sonstige Neurologie ^c (%)	18 (6,4)	16 (9,7)	1 (1,4)	0 (0)	1 (7,1)	0,034
Kardial ^d (%)	5 (1,8)	4 (2,4)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1,000
Pulmonal ^e (%)	5 (1,8)	3 (1,8)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0,854
Akutes Nierenversagen (%)	14 (5,0)	7 (4,2)	4 (5,8)	2 (6,1)	1 (7,1)	0,722
Delir (%)	17 (6,0)	14 (8,4)	2 (2,8)	0 (0)	1 (7,1)	0,160
Sonstige ^f (%)	6 (2,1)	5 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,612

^a Infekt: 7 x Aspirationspneumonie, 3 x Sepsis

^b Parese: 13 x Hemiparese, 2 x Monoparese, 1 x Tetraparese

^c Sonstige Neurologie: 9 x symptomatische Epilepsie, 4 x Koma, 2 x kognitive Defizite, 2 x Sehstörungen, 1 x Aphasie

^d Kardial: 3 x relative Myokardischämie, 2 x kardiale Dekompensation

^e Pulmonal: 4 x respiratorische Insuffizienz, 1 x dauerhafte Pleuradrainage

^f Sonstige: 4 x Tracheotomie, 1 x PEG-Anlage, 1 x partielle Gastrektomie

Die Rate nosokomialer Infektionen betrug 12,5 % (n = 35), davon machten Pneumonien mit 23 Fällen den Großteil aus, die Verteilung über die Gruppen war relativ homogen (p = 0,613). Die häufigste Ursache für eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes waren mit 18,9 % (n = 53) Komorbiditäten, die nicht im Zusammenhang mit dem Blutungsereignis standen.

Bei 6 Patient*innen (2,1 %) erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthaltes ein Vorhofohrverschluss mit dem Ziel einer dauerhaften Beendigung der AK.

7.8.2 Nebenwirkungen der Therapiemaßnahmen

Bei 24 Patient*innen kam es zu direkten unerwünschten Nebenwirkungen der Therapiemaßnahmen, womit die Rate bei 8,5 % lag. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht. Als Therapiefolge wurden dabei alle Ereignisse gewertet, bei denen sich ein unmittelbarer Zusammenhang mit den erfolgten Maßnahmen erkennen ließ. So wurde eine Addisonkrise als Adverse Effect aufgenommen, da die Behandler*innen diese in einem Fall mit gastrointestinaler Blu-

tung unter Rivaraoxban bei bekanntem Hypopituitarismus durch eine verminderte Medikamentenresorption im Rahmen der Koloskopievorbereitung bedingt werteten, was letztlich in einem dreitägigen Aufenthalt auf der Intensivstation resultierte. Eine Übersicht über Art und Verteilung der Ereignisse gibt Tabelle 18.

Tabelle 18 – Unerwünschte Folgen der Therapiemaßnahmen

	Gesamt n = 281	VKA n = 165	NOAK n = 69	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Keine (%)	257 (91,5)	152 (92,1)	62 (89,9)	30 (90,9)	13 (92,9)	0,911
Thromboembolisch (%)	9 (3,2)	6 (3,6)	2 (2,9)	0 (0)	1 (7,1)	0,559
Erneute Blutung nach Wechsel der AK (%)	3 (1,1)	2 (1,2)	0 (0)	1 (3,0)	0 (0)	0,544
Iatrogene ICB (%)	2 (0,7)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
Kolonperforation (%)	2 (0,7)	0 (0)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0,228
Katheterassoziierte Infektion (%)	2 (0,7)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
Narkosezwischenfall (%)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (3,0)	0 (0)	0,167
Addisonkrise (%)	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,413
Clostridiencolitis (%)	2 (0,7)	0 (0)	1 (1,4)	1 (3,0)	0 (0)	0,110
Arterielle Verletzung bei Pleurapunktion (%)	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,413
KM-induzierte Nephropathie (%)	1 (0,4)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000

ICB = Intrazerebrale Blutung, KM = Kontrastmittel

Am häufigsten kam es dabei mit 3,2 % (n = 9) zu thromboembolischen Komplikationen, davon 8 ischämischen Schlaganfällen sowie einer Becken-Beinvenenthrombose mit konsekutiver Lungenarterienembolie.

Von den Patient*innen, die einen Schlaganfall erlitten, waren vier aufgrund einer intrakraniellen, drei aufgrund einer gastrointestinalen Blutung und ein Patient aufgrund einer Nachblutung nach ICD-Implantation aufgenommen worden, zwei dieser Patient*innen verstarben im Verlauf (beide nach initial kombinierter traumatisch intrakranieller Verletzung).

Die Rate thromboembolischer Komplikationen bei Patient*innen, die PPSB erhalten hatten lag insgesamt bei 5,3 % (n = 4), eine statistisch signifikante Korrelation zwischen PPSB-Gabe und thromboembolischen Ereignissen fand sich nicht (p = 0,259). Die Ereignisse verteilten sich auf 4,8 % (n = 3) der mit PPSB behandelten Patient*innen unter VKA und 25 % (n = 1) unter kombinierter AK.

7.8.3 Zustand bei Entlassung

Insgesamt 76,4 % aller Patient*innen wurden mit vorübergehenden oder ganz ohne Einschränkungen aus der Behandlung entlassen. Einen Überblick gibt Tabelle 19.

Am häufigsten konnten Patient*innen mit parenteraler AK (60,6 %) und NOAK (45,6 %) die Klinik ohne Folgen verlassen, was bei Patient*innen unter VKA deutlich seltener (29,9 %) und am seltensten bei solchen unter kombinierter AK (28,6 %) der Fall war. (Alleinige Betrachtung VKA vs. NOAK: $p = 0,022$.)

Alle Patient*innen mit schwersten residualen Einschränkungen hatten unter VKA geblutet, neun von diesen intrakraniell. Insgesamt blieben damit bei 16,7 % ($n = 9$) der Patient*innen mit intrakraniellen Blutungen schwerste Einschränkungen mit einhergehendem Verlust der Selbstständigkeit zurück, bleibende Folgen jeder Schwere erlitten 44,5 % ($n = 24$) der Patient*innen dieser Gruppe.

Die weiteren Kategorien des Zustandes bei Entlassung waren über die Gruppen der AK vergleichbar.

Tabelle 19 – Zustand bei Entlassung

	Gesamt n = 279	VKA n = 167	NOAK n = 68	Parenteral n = 33	Kombiniert n = 14	p-Wert
Unverändert (%)	104 (37,3)	49 (29,9)	31 (45,6)	20 (60,6)	4 (28,6)	0,003
Transient eingeschränkt (%)	109 (39,1)	65 (39,6)	26 (38,2)	10 (30,3)	8 (57,1)	0,387
Nicht blutungsbedingt (%)	16 (5,7)	10 (6,1)	4 (5,9)	2 (6,1)	0 (0)	1,000
Dauerhaft eingeschränkt (%)	21 (7,5)	16 (9,8)	4 (5,9)	0 (0)	1 (7,1)	0,234
Schwerste Einschränkungen (%)	11 (3,9)	11 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,061
Verstorben (%)	18 (6,5)	13 (7,9)	3 (4,4)	1 (3,0)	1 (7,1)	0,613

Die Differenz zwischen den unmittelbar an der Blutung verstorbenen Patient*innen und der Krankenhausmortalität resultiert daraus, dass zwei Fälle als nicht unmittelbar an der Blutung verstorben gewertet wurden: In einem Fall kam es nach einer Koloskopie aufgrund einer GI-Blutung zu einer Kolonperforation die nach mehreren Operationen letztlich bei respiratorischer Insuffizienz und Sepsis nach 43 Tagen tödlich verlief. Im zweiten Fall führten zwar große Hämatome unter derangierter Gerinnung zur Aufnahme, diese ließen sich jedoch gut beherrschen und erfüllten nicht die Kriterien einer Major-Blutung, während ein hinzukommendes akutes Nierenversagen mit kardialer Dekompensation im Verlauf dann zum Tod führte.

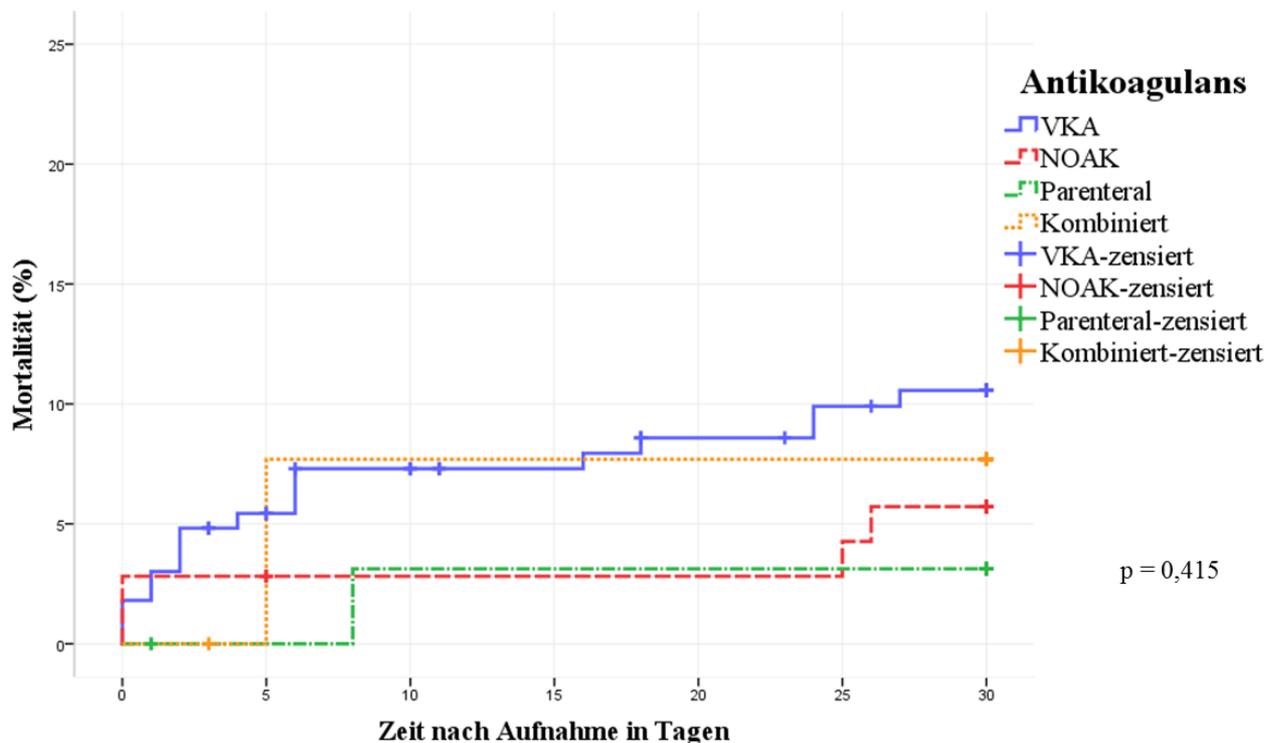
7.8.4 Mortalität

Insgesamt 18 Patient*innen verstarben, womit die Krankenhausmortalität bei 6,5 % lag, die Verteilung findet sich in Tabelle 19, dabei war diese unter VKA mit 7,9 % am höchsten und betrug 4,4 % unter NOAK, die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,613$). In nur einem der 18 Fälle wurden die zur Aufnahme führenden Hämatoeme unter VKA nicht als Major-Blutung gewertet (s.o.), bei den restlichen Fällen mit tödlichem Ausgang handelte es sich um 14 intrakranielle, sowie je eine gastrointestinale (Rivaroxaban), pulmonale (Dabigatran) und eine intraabdominelle (VKA) Blutung.

Fünf Patient*innen verstarben noch am Aufnahmetag, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der verstorbenen Patient*innen betrug $5,8 \pm 10,3$ Tage.

Bei alleiniger Betrachtung der Major-Blutungen lag die Krankenhausmortalität bei 9,3 %. Dabei war diese für Patient*innen unter kombinierter AK sowie VKA mit 12,5 % und 11 % höher als unter NOAK (6,4 %) und parenteraler AK (5,6 %), jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,705$).

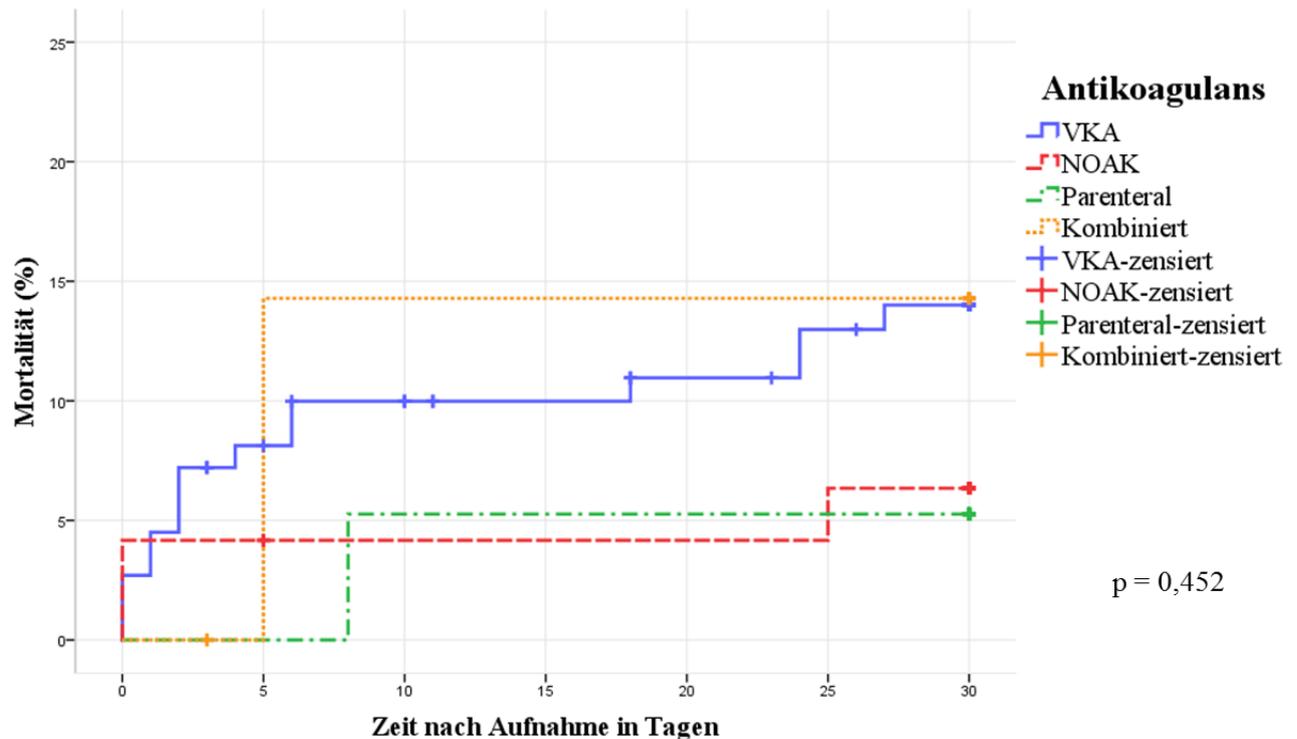
Abbildung 11 – 1-Kaplan-Meier-Kurve der 30-Tage-Mortalität für alle Blutungsereignisse



Die 30-Tage-Mortalität betrug insgesamt 8,1 %, Auch diese war mit 10,2 % am höchsten unter VKA, gefolgt von 7,1 % unter kombinierter AK, 5,6 % unter NOAK und 3,0 % unter parenteraler AK. (Log-Rank: $p = 0,415$, bzw. $p = 0,239$ bei alleiniger Betrachtung VKA vs. NOAK). Die zugehörige 1-Kaplan-Meier-Kurve zeigt Abbildung 11.

Für Major-Blutungen war die 30-Tage-Mortalität mit 10,8 % insgesamt etwas höher als für alle Blutungsereignisse bei ähnlichen Trends ohne signifikante Unterschiede (VKA: 13,5 %, Kombiniert: 12,5 %, NOAK: 6,3 %, Parenteral: 5,3 %, Log-Rank: $p = 0,452$, bzw. $p = 0,182$ bei alleiniger Betrachtung VKA vs. NOAK). Die zugehörige 1-Kaplan-Meier-Kurve zeigt Abbildung 12.

Abbildung 12 – 1-Kaplan-Meier-Kurve der 30-Tage-Mortalität für Major-Blutungen



Die 30-Tage-Mortalität bei Fällen die PPSB erhalten hatten war mit 19,4% für VKA und 12,5 % für NOAK höher als bei der Betrachtung aller Fälle.

Die Krankenhausmortalität von Patient*innen mit ICB lag bei 26,4 %, dabei bestand mit jeweils 25 % kein Unterschied zwischen VKA und NOAK ($n = 11$ bzw. $n = 1$), während sie unter den Patient*innen mit parenteraler und kombinierter AK bei 33,3 % bzw. 50% lag, was jeweils einem Fall entsprach.

Die 30-Tage-Mortalität für ICB betrug 27,8 % durch einen weiteren Todesfall unter VKA. Für reine CRNM-Blutungen hingegen lag die 30-Tage-Mortalität bei 3,1 % ($n = 3$, 2 x VKA, 1 x NOAK).

Die Krankenhausmortalität für GI-Blutungen war mit 1,8 % sehr gering und entsprach einem Patienten unter Rivaroxaban und damit 3,3% aller GI-Blutungen unter NOAK, die 30-Tage-Mortalität lag bei 1,2 % durch einen weiteren Todesfall unter VKA (3,7 % unklarer Status nach 30 Tagen, der o.g. Patient unter Rivaroxaban verstarb erst nach 43 Tagen Krankenhausaufenthalt).

Für Patient*innen, die PPSB erhalten hatten, lag die 30-Tage-Mortalität bei 19,4 % ($n = 12$) in der VKA- und 12,5 % ($n = 1$) in der NOAK-Gruppe. Dabei handelte es sich um 10 intrakranielle sowie

eine abdominelle Blutung und einmal ausgedehnte Hämatome unter VKA sowie eine pulmonale Blutung unter Dabigatran.

Tabelle 20 – Univariate Analyse (Chi-Quadrat-Test) von Einflussfaktoren auf die Krankenhausmortalität

	VKA			NOAK		
	Mortalität		p-Wert	Mortalität		p-Wert
	ja n = 13	nein n = 150		ja n = 3	nein n = 67	
weibl. Geschlecht (%)	4 (30,8)	36 (24,0)	0,737	2 (66,7)	26 (38,8)	0,560
Alter ≥ 75 (%)	8 (61,5)	86 (57,3)	0,768	1 (33,3)	33 (49,3)	1,000
BMI ≥ 25 (%)	2 (40,0)	73 (62,4)	0,372	2 (66,7)	29 (50,0)	1,000
BMI ≥ 30 (%)	0 (0)	43 (36,8)	0,160	0 (0)	13 (22,4)	1,000
CHA2DS2-VASc-Score						
0 – 1 (%)	0 (0)	10 (6,7)	1,000	0 (0)	4 (6,0)	1,000
2 – 3 (%)	3 (25,0)	39 (26,0)	1,000	0 (0)	21 (31,3)	1,000
≥ 4 (%)	9 (75,0)	101 (67,3)	0,753	2 (100,0)	42 (62,7)	0,531
mHAS-BLED-Score						
0 – 2 (%)	7 (58,3)	100 (67,1)	0,538	1 (50,0)	46 (68,7)	0,539
≥ 3 (%)	5 (41,7)	49 (32,9)	0,538	1 (50,0)	21 (31,3)	0,539
Interaktionsmedikation						
Gesamt	10 (83,3)	102 (70,3)	0,511	3 (100,0)	33 (49,3)	0,240
TAH	6 (50,0)	49 (33,8)	0,346	1 (33,3)	30 (44,8)	1,000
NSAR	0 (0)	6 (4,2)	1,000	1 (33,3)	3 (4,5)	0,164
Fehlerhafte AK						
Insgesamt (%)	6 (46,2)	89 (62,2)	0,255	1 (50,0)	26 (43,3)	1,000
Unterdosiert (%)	2 (15,4)	21 (14,7)	1,000	1 (50,0)	14 (23,3)	0,428
Überdosiert (%)	4 (30,8)	65 (45,5)	0,307	0 (0)	9 (15,0)	1,000
Major-Blutung (%)	12 (66,9)	97 (64,7)	0,062	3 (100)	44 (65,7)	0,546
Hauptblutung						
Gastrointestinal (%)	0 (0)	44 (29,3)	0,021	1 (33,3)	29 (43,3)	1,000
Intrakraniell (%)	11 (84,6)	33 (22,0)	< 0,001	1 (33,3)	3 (4,5)	0,164
Therapie						
PPSB (%)	11 (84,6)	49 (32,7)	< 0,001	1 (33,3)	6 (9,0)	0,275
EK (%)	3 (23,1)	60 (40,0)	0,229	2 (66,7)	34 (50,7)	1,000
Interventionell (%)	1 (7,7)	58 (39,2)	0,032	1 (33,3)	38 (56,7)	0,580
OP (%)	8 (61,5)	40 (26,7)	0,021	1 (33,3)	4 (6,0)	0,202
Intensivstation (%)	13 (100)	70 (47,0)	< 0,001	3 (100,0)	17 (25,4)	0,021

Tabelle 20 zeigt die univariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Mortalität für NOAK bzw. VKA. Für VKA fand sich eine Assoziation zwischen intrakraniellen Blutungsereignissen, Thera-

pie mit PPSB, interventionelle und operative Therapieverfahren sowie Aufenthalt auf Intensivstation mit erhöhter Mortalität, während GI-Blutungen mit einer geringeren Mortalität assoziiert waren. Für NOAK war eine Therapie auf Intensivstation der einzige Faktor, der in der univariaten Analyse mit statistisch signifikant erhöhter Mortalität einherging.

7.8.5 Vorgehen bezüglich Antikoagulation

Bei Abschluss der stationären Behandlung wurden insgesamt 23,8 % (n = 62) der Patient*innen ohne Änderung der Art oder Dosierung ihrer Antikoagulation entlassen. Bei 18,8 % (n = 50) der Fälle bestand zum Entlassungszeitpunkt gar keine Antikoagulation, als häufigste Entlass-AK erhielten 106 Patient*innen (39,8 %) parenterale Antikoagulanzen in therapeutischer Dosierung. Das Verhältnis von Aufnahme- zu Entlass-AK wird in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21 – Vergleich der Antikoagulation bei Aufnahme und Entlassung

AK bei Entlassung	Gesamt n = 266	VKA n = 153	AK bei Aufnahme			p-Wert
			NOAK n = 68	Parenteral n = 32	Kombiniert n = 13	
Keine (%)	50 (18,8)	27 (17,6)	14 (20,6)	6 (18,8)	3 (23,1)	0,898
VKA (%)	32 (12,0)	28 (18,3)	1 (1,5)	1 (3,1)	2 (15,4)	< 0,001
NOAK (%)	40 (15,0)	8 (5,2)	31 (45,6)	1 (3,1)	0 (0)	< 0,001
Parenteral (%)	106 (39,8)	66 (43,1)	15 (22,1)	17 (53,1)	8 (61,5)	0,002
LD-Par. (%)	33 (12,4)	21 (13,7)	5 (7,4)	7 (21,9)	0 (0)	0,113
Unklar (%)	5 (1,9)	3 (1,8)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0,860

Fehlend: 18 verstorbene Patient*innen

^a LD-Par. = Low-Dose-Parenteral = Niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin in prophylaktischer Dosierung

Von Patient*innen die unter VKA geblutet hatten, wurden 5,2 % (n = 8) auf NOAK umgestellt, ein einziger Patient (1,5 %) erhielt im Anschluss an das Blutungsereignis VKA statt NOAK, 2,9 % (n = 2) wechselten auf eine andere NOAK-Klasse.

Nach Intrakraniellen Blutungsereignissen wurden 20,0 % (n = 8) der Patient*innen ohne Antikoagulation entlassen, nach GI-Blutungen 23,8 % (n = 19).

Insgesamt bestand bei nur 34,1 % der Fälle (n = 85) eine adäquate AK zum Entlassungszeitpunkt, was am häufigsten bei Patient*innen unter VKA (20 Fälle, 62,5 %) und NOAK (19 Fälle, 48,7 %) der Fall war. Parenterale AK waren die häufigste AK bei Entlassung und mit 46,3 % (n = 44) aller Fälle gleichzeitig auch am häufigsten zu gering dosiert.

In Tabelle 22 wird dargestellt, ob zum Entlassungszeitpunkt eine adäquate Antikoagulation bestand. Bei 6 Patient*innen (2,4 %) lagen Kontraindikationen gegen eine AK-Therapie vor. In 4,8 % (n = 12) der Fälle wurde die AK regelhaft bei fehlender Indikation, in 2,8 % (n = 7) nach Risiko-Nutzen-Abwägung beendet.

Tabelle 22 – Adäquate Antikoagulation bei Entlassung

AK bei Entlassung	Gesamt n = 249	VKA n = 32	NOAK n = 39	Parenteral n = 95	LD-Par. n = 33	Keine n = 50	p-Wert
Adäquat (%)	104 (41,8)	20 (62,5)	19 (48,7)	42 (44,2)	3 (9,1)	20 (40,0)	< 0,001
Keine (%)	56 (22,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26 (78,8)	30 (60,0)	< 0,001
Unterdosiert (%)	69 (27,7)	7 (21,9)	14 (35,9)	44 (46,3)	4 (12,1)	0 (0)	< 0,001
Überdosiert (%)	11 (4,4)	5 (15,6)	3 (7,7)	3 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0,007
Kontraindiziert (%)	6 (2,4)	0 (0)	1 (2,6)	5 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0,267
Off-Label (%)	3 (1,2)	0 (0)	2 (5,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0,301

LD-Par. = Low-Dose-Parenteral = Niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin in prophylaktischer Dosierung

Ein Patient, der mit NMH in prophylaktischer Dosierung entlassen wurde, erhielt vor der Entlassung eine Anti-Xa-Aktivitätsmessung, die einen Wert im therapeutischen Bereich zeigte, sodass hier von einer suffizienten AK ausgegangen werden konnte, ebenso fand sich bei drei Patient*innen, die ohne erneut angesetzte AK entlassen wurden, eine INR im therapeutischen Bereich, sodass auch hier zum Zeitpunkt der Entlassung ein adäquater Schutz vor Thromboembolien bestand. Bei zwei weiteren Patient*innen bestand keine Indikation zur Fortführung einer therapeutischen AK mehr, so dass die Gabe von NMH in prophylaktischer Dosierung bei Entlassung als adäquat gewertet wurde.

Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die bestehende AK bei Entlassung nicht zwingend der definitiven AK entspricht: In vielen Fällen wurde die (Wieder-)Aufnahme oder Umstellung einer AK nach einer gewissen Karenzzeit empfohlen.

Unter Berücksichtigung der ausgesprochenen Empfehlungen führte das Blutungsereignis in 44,5 % der Fälle (114/256) zu einem dauerhaften Substanzwechsel oder vollständigen Absetzen der AK. Dies betraf alle Patient*innen, die unter kombinierter AK geblutet hatten, und 50 % (n = 16) jener unter parenteraler AK, bei den OAK war das Verhältnis etwa ausgeglichen, bei Patient*innen unter NOAK wurde das AK-Regime in 43,8 % (n = 28), bei Patient*innen unter VKA in 39,2 % (n = 58) der Fälle geändert (p < 0,001, unter Ausschluss kombinierter AK: 41,8% (102/244), p = 0,497)

Bei 3,0 % (n = 7) der Patient*innen wurde eine bestehende Begleitmedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern beendet, in 4,6 % (n = 12) hingegen wurden TAH neu angesetzt, 3,0 % (n = 8) der Patient*innen erhielten eine neue duale TAH. Damit wurden insgesamt 53 Patient*innen (20,6 %) mit der Kombination Antikoagulation + Thrombozytenaggregationshemmer und 11 Patient*innen (4,3 %) mit einer Triple-Therapie, also AK + duale TAH entlassen. 25 Patient*innen

(9,7 %) erhielten bei der Entlassung nur eine TAH ohne AK, 2,3 % eine duale TAH. (Fehlende Angaben zur Kombination bei 27 Patient*innen).

Bei 6 Patient*innen (2,1 %) war ein Vorhofohrverschluss mit dem Ziel einer dauerhaften Beendigung der AK noch während des stationären Aufenthaltes erfolgt, 7 weiteren (2,5 %) wurde eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen.

8 Diskussion

Die Therapie mit oralen Antikoagulanzen ist Standard in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern sowie in der Therapie und Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien. Mit Zunahme der Prävalenz dieser Erkrankungen in einer alternden Gesellschaft ist in den nächsten Jahren mit einer steigenden Anzahl an antikoagulierten Patient*innen zu rechnen (18, 58, 109). Dabei gewinnen die NOAK zunehmend an Bedeutung und die Verordnungen übersteigen bereits heute deutlich jene der VKA. (32, 44) Auch wenn in den Zulassungsstudien und Real-Life-Untersuchungen ein günstigeres Blutungsprofil der NOAK gegenüber VKA gezeigt werden konnte, bleiben Blutungen die relevanteste Komplikation einer Antikoagulantientherapie und es bestehen weiterhin Unsicherheiten bezüglich des optimalen Managements. (128, 166, 167)

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Betrachtung von Blutungskomplikationen unter Antikoagulantientherapie am unselektierten Patientengut der Notfallmedizin im Hinblick auf Häufigkeitsverteilung, Patientencharakteristika, Dosierungen sowie Unterschiede in Therapie und Outcome. Es konnte gezeigt werden, dass Patient*Innen mit Blutungen unter NOAK seltener auf Intensivstation aufgenommen werden mussten und häufiger vollständig erholt aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten als solche unter VKA. Zudem fand sich eine Tendenz zu geringerer Mortalität, weniger schweren Folgeschäden und einer kürzeren Krankenhaus- und ITS-Verweildauer für Patient*Innen unter NOAK, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Damit stützt unsere Untersuchung die aktuelle Studienlage und ergänzt diese um patientenorientiertere Outcomeparameter.

8.1 Patientenkollektiv

Die 284 ausgewerteten Fälle zeigten insgesamt eine homogene Verteilung hinsichtlich demographischer Daten und Komorbiditäten, Unterschiede bestanden lediglich in der Anzahl an Männern, die unter VKA höher war, sowie beim BMI, der unter NOAK und parenteraler AK geringer war als unter VKA und kombinierter AK.

Der Altersmedian lag bei 76,5 Jahren, womit die Population älter war als in den Zulassungsstudien, in denen das durchschnittliche Alter 71,6 Jahre in den Untersuchungen zu VHF und 56,2 Jahre in den Studien zu VTE betrug. (19, 153) Dabei waren die Patient*innen unter NOAK hier im Median 2,5 Jahre jünger als die mit VKA behandelten Patient*innen, während die NOAK-Population in anderen Real-Life-Studien tendenziell älter war als jene unter VKA. (128, 159, 166, 168)

Es fanden sich keine Unterschiede bezüglich des CHA₂DS₂-VASc- oder mHAS-BLED-Scores, bei Anwendung des Letzteren war nur in 32,4 % der Fälle von einem erhöhten Blutungsrisiko (Score ≥ 3) auszugehen. Beide Scores wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben, der stattdessen verwendete CHADS₂-Score war in der vorliegenden Arbeit mit $2,34 \pm 1,25$ ähnlich zur gepoolten Analyse der Zulassungsstudien ($2,6 \pm 1,0$), jedoch geringer als in ROCKET-AF und ENGAGE AF-TIMI 48 einzeln betrachtet ($3,5 \pm 0,95$ bzw. $2,8 \pm 0,97$). (19, 40, 49) Während sich unter VKA weder für mHAS-BLED noch für den CHA₂-DS₂-VASc-Score eine Assoziation mit Blutungsschwere oder Mortalität fanden, zeigte sich unter NOAK eine Tendenz zu weniger schweren Blutungen bei einem CHA₂-DS₂-VASc-Score von 2 – 3, bei einem Score ≥ 4 hingegen fanden sich vermehrt Major-Blutungen.

Zwar sind beide Scores lediglich für Patient*innen mit VHF validiert, jedoch liefern sie abseits der Risikoabschätzung eine komprimierte Information über die Morbidität. Brown et al. (97) zeigten für den HAS-BLED-Score zudem einen guten prädiktiven Wert für Blutungsereignisse bei VTE-Patient*innen in den ersten 6 Monaten der Behandlung.

Die Verteilung der Komorbiditäten war über die Gruppen weitestgehend homogen, ein Vergleich mit anderen Arbeiten fällt schwer, da Diagnosen oft unterschiedlich gruppiert (z.B. KHK oder nur Myokardinfarkte; TIA, Schlaganfall und systemische Embolien zusammen oder einzeln gewertet) oder definiert (z.B. Nierenerkrankung, Nierenversagen, Aufschlüsselung nach GFR) wurden. Die Rate an Patient*innen mit Schlaganfällen oder TIA in der Vorgeschichte war hier mit 16% tendenziell geringer als in der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien (29 % NOAK bzw. 30 % VKA), wobei sowohl in ROCKET-AF als auch ARISTOTLE systemische Embolien mitgezählt wurden (19). Deutliche Unterschiede zu anderen Real-Life-Studien zeigten sich nicht (20, 83, 169).

Auffällig war die mit insgesamt 24,7 % hohe Zahl von Patient*innen mit der Verdachtsdiagnose einer pulmonalarteriellen Hypertonie. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass für die Erfassung auch Echokardiographiebefunde einbezogen wurden, wobei die Echokardiographie zwar eine gute Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks ermöglicht (170, 171), für die Diagnosestellung aber eine Druckmessung mittels Rechtsherzkatheter obligat ist (76). In Ermangelung entsprechender Befunde wurde bei zudem auch in den Diagnoselisten oft nur als Verdacht aufgeführter Diagnose die Vorerkrankung hier als „(Verdacht auf) PAH“ zusammengefasst, was zu einer Überschätzung der Prävalenz geführt haben könnte.

Aktive onkologische Erkrankungen und bekannte Anämien, jeweils bekannte Risikofaktoren für Blutungen, fanden sich häufiger in der NOAK- und parenteralen-AK-Gruppe als unter VKA oder kombinierter AK.

Der Anteil an Patient*innen, die eine TAH parallel zur OAK erhielten betrug insgesamt 28,8 % und war mit 36,6 % in der NOAK-Gruppe ähnlich zu den Zulassungsstudien in denen 34 % der Patient*innen eine begleitende TAH erhielten (19), jedoch höher als in vielen Real-Life-Untersuchungen, in denen der Anteil oft weniger als 20 % (20, 128) oder sogar unter 10 % betrug (166, 172, 173).

Eine duale TAH wurde nur zusätzlich zu VKA eingenommen, unter Anwendung des 2014er Konsensuspapiers von u.a. ESC, EHRA und HRS zum Management einer antithrombotischen Therapie bei Patient*innen mit VHF, die sich aufgrund eines akuten Koronarsyndroms vorstellen oder perkutane Koronar- oder Klappeninterventionen erhalten, waren damit (alle Pt. hatten CHA₂DS₂-VASc-Score \geq 2) fünf Patient*innen richtig behandelt, bei fünf weiteren hätte die duale TAH bereits beendet werden müssen, während in weiteren drei Fällen aufgrund fehlender Kenntnis des Zeitpunkts einer Intervention bzw. des Koronarstatus keine Bewertung erfolgen konnte. (174) Für Patient*innen mit TAVI-Implantation bestanden keine klaren Empfehlungen.

Die aktuellen ESC-Guidelines von 2020 empfehlen für Patienten mit VHF und akutem Koronarsyndrom und/oder PCI generell NOAK statt VKA, die Empfehlungen zur Triple-Therapie sind noch restriktiver als in den 2014er Empfehlungen und sehen diese nur noch für eine Woche nach Intervention vor, nur in Fällen in denen das Risiko einer Stentthrombose das Blutungsrisiko übersteigt, soll die Fortsetzung der Triple-Therapie bis zu einem Monat erwogen werden. (175)

NSAR wurden mit 5,4 % relativ selten eingenommen, wobei anzunehmen ist, dass die tatsächliche Einnahme aufgrund fehlender systematischer Abfrage und freier Verkäuflichkeit vieler Präparate unterschätzt wurde.

Mit 71,9 % der Patient*innen unter VKA und 50,7 % unter NOAK war der Anteil von parallel eingenommener, laut Fachinformation der jeweiligen Substanzen das Blutungsrisiko erhöhender Interaktionsmedikation groß. Dabei gilt zu beachten, dass für die in der VKA-Gruppe häufigsten Interaktionsmedikamente (Statine, L-Thyroxin, Allopurinol) keine Alternativen zur Verfügung stehen, die nicht ebenfalls mit VKA interagieren, wobei sich der Einfluss jedoch über Monitoring der INR erfassen lässt (176-178), was bei NOAK nicht der Fall ist. Allerdings zeigte sich weder für VKA noch für NOAK ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten mit relevantem Interaktionspotenzial und Blutungsschwere. Alle im Krankenhaus verstorbenen Patient*innen der NOAK-Kohorte nahmen Interaktionsmedikamente ein, auch hier zeigte sich jedoch keine statistisch signifikante Assoziation. Passend zu unseren Ergebnissen fanden Albaladejo et al. bei 63 % ihrer Patient*innen eine mit NOAK interagierende Begleitmedikation, die jedoch nicht mit höheren Plasmaspiegeln der NOAK assoziiert war (167).

8.2 Antikoagulation

Der Großteil der Blutungsereignisse ereignete sich unter VKA, wobei dieser Anteil im zweiten Jahr des Beobachtungszeitraums leicht rückläufig war, während jener der NOAK leicht anstieg, was die Verschreibungspraxis in Deutschland repräsentieren dürfte, die zwischen 2012 und 2015 einen Anstieg von 38 Millionen auf 253 Millionen verordnete Tagesdosen von NOAK zeigte. (179, 180)

Mit 80,3 % aller Blutungsereignisse unter NOAK entfielen die meisten auf Rivaroxaban, gefolgt von Dabigatran (12,7 %) und Apixaban (7,0 %). Dies dürfte ebenfalls auf die Marktverhältnisse im Beobachtungszeitraum zurückzuführen sein - Rivaroxaban machte in den Jahren 2014 und 2015 84,4 % bzw. 76,3 % aller verordneten NOAK-Tagesdosen aus. (179, 180) Passend hierzu fand sich in der deutschen Multicenter-Studie von Lindhoff-Last et al., in welcher der Großteil der Patient*innen 2016 und 2017 rekrutiert wurde, analog zur Verschreibungspraxis eine deutliche Verschiebung der Verhältnisse hin zu Apixaban, während sich in der von 2010 bis 2014 durchgeführten Analyse von Ujeyl et al. noch eine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Verteilung zeigte. (20, 32, 128)

Das Fehlen von Blutungsereignissen unter Edoxaban ist mit der erst gegen Ende des Beobachtungszeitraums erfolgte Markteinführung in Deutschland zu erklären.

Es konnte gezeigt werden, dass fast die Hälfte der Patient*innen unter NOAK reduzierte Dosisregimes erhielt, was die Ergebnisse vorheriger Real-Life-Studien bestätigt, in welchen diese deutlich häufiger als in den Zulassungsstudien gefunden wurden. (32, 83, 159, 161)

Während für VKA der Effekt der TTR auf das Blutungsrisiko gut belegt ist (22, 181, 182), sind die Daten zum Einfluss falscher Dosierungen auf das Blutungsrisiko unter NOAK rar. In Studien, in denen die Plasmakonzentrationen der NOAK bei Patient*innen mit Blutungen bestimmt wurden, lagen diese im Median im Normalbereich therapeutischer Dosierungen, zeigten jedoch eine große Variabilität. (127, 140, 147, 167)

In Analysen des Dresden NOAC Registers fand sich sowohl für Dabigatran als auch für Rivaroxaban ein signifikant höheres Blutungsrisiko unter den reduzierten Dosisregimes im Vergleich zur Standarddosierung, was von den Autor*innen jeweils darauf zurückgeführt wurde, dass diese Patient*innen älter waren, mehr Komorbiditäten und entsprechend ein generell höheres Blutungsrisiko aufwiesen. (173, 183)

Bei Betrachtung von off-label-NOAK-Dosen fanden Steinberg et al. mehr unerwünschte Ereignisse unter über- und unterdosierten NOAK, bezüglich Blutungsereignissen zeigten sich allerdings keine Unterschiede (184). Amarenco et al. sahen ein größeres Risiko für den kombinierten End-

punkt Major-Blutung, Stroke/systemische Embolie und Tod jeglicher Ursache unter nicht empfohlenen Dosierungen, das jedoch nach Adjustierung für Baseline-Charakteristika der Patient*innen nicht mehr signifikant war. Es zeigte sich ein Trend zu mehr schweren Blutungsereignissen bei unter- im Vergleich zu überdosierten Patient*innen, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz zu erreichen. (185) In beiden Untersuchungen lag der Anteil an Patient*innen, welche die empfohlene Dosierung einnahmen, bei über 80%.

Es konnte gezeigt werden, dass bei 58,3 % aller untersuchten Patient*innen zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses Fehler bezüglich Dosierung oder Indikationsstellung bestanden. Dabei wurden relative Kontraindikationen nicht berücksichtigt, da diese ein individuelles Abwägen zwischen Risiko und Benefit einer AK-Therapie erfordern, dessen Bewertung in einer retrospektiven Analyse kaum möglich scheint. Mit 55,6 % lag in der NOAK-Gruppe jedoch am häufigsten eine in allen Punkten adäquate AK zum Zeitpunkt der Blutung vor. Während bei Patient*innen, die unter VKA bluteten mit 42,8 % häufig Überdosierungen bestanden, zeigte sich bei NOAK eher ein Trend zur Unterdosierung (22,5 %), während nur 12,7 % überdosiert waren.

Überdosierungen könnten also für die Blutungsgefahr unter NOAK eine weniger entscheidende Rolle zu spielen als bei VKA. Mueller et al. postulierten, dass Ärzte in Deutschland sich bei der Dosisauswahl vor allem am Blutungsrisiko orientierten und daher weniger effektive Niedrigdosisregimes wählten (159). Steinberg et al. sahen durch ihre Arbeit die Befürchtungen der amerikanischen Arzneimittelbehörde, dass aus Sorge vor Blutungen zu geringe Dabigatran-Dosen mit dem Ergebnis vermehrter thromboembolischer Ereignisse verordnet würden, gestützt (184).

Auch in anderen Arbeiten, welche off-label-NOAK-Dosen untersuchten, kamen häufiger Unter- als Überdosierungen vor, ohne dass sich eine Assoziation mit Blutungsereignissen fand. (186)

Auch wenn die vorliegende Arbeit diese Fragestellung nicht beantworten kann, lässt sich auch hier jedenfalls kein Anhalt für eine Reduktion des Blutungsrisikos durch (falsch-)niedrige Dosierungen ableiten. Hingegen konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen unter NOAK-Therapie häufig Dosierungsfehler vorlagen und Unterdosierungen mit schwereren Schlaganfällen, erhöhter Mortalität und schlechterem funktionellem Outcome assoziiert waren (187-189) Eine Sorge vor Blutungen sollte also nicht zu Unterdosierungen führen. Es fand sich keine Assoziation zwischen fehlerhafter AK und Blutungsschwere oder Krankenhausmortalität.

Der Großteil der Fehldosierungen unter NOAK war in fehlender Anpassung an die Nierenfunktion begründet, was nahelegt, dass eine gewisse Zahl an Blutungsereignissen möglicherweise durch eine engere Überwachung der Nierenfunktion der Patient*innen verhindert werden könnte.

So konnten Yao et al. ein erhöhtes Risiko für Major Blutungen bei Patient*innen zeigen, die trotz einer renalen Indikation zur Dosisreduktion eine Standarddosierung von NOAK erhielten. (190) Für Apixaban fanden sie zudem ein 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Unterdosierung. Auffällig war in unserer Arbeit zudem der mit 48,5 % bzw. 35,7 % hohe Anteil unterdosierter Patient*innen unter parenteraler bzw. kombinierter AK. Eine Erklärungsmöglichkeit wäre der in diesen Gruppen hohe Anteil von Patient*innen mit Nachblutungen nach operativen Eingriffen, bei denen das „Bridging“ aus Sorge vor ebendiesen bereits in geringerer Dosis erfolgt sein könnte, zudem war in der Gruppe der parenteral antikoagulierten Patient*innen der Anteil mit einer Blutungsanamnese mit 57,6 % höher als in den anderen Gruppen und die AK teilweise bereits aufgrund vorangegangener Blutungsereignisse umgestellt worden.

8.3 Blutung

Bezüglich der Blutungsschwere zeigte sich kein Unterschied zwischen VKA und NOAK (66,9 % vs. 67,6 % Major-Blutungen), für NOAK hatte in der univariaten Analyse lediglich ein Alter ≥ 75 und ein CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 4 Einfluss auf die Blutungsschwere, während ein CHA₂DS₂-VASc-Score zwischen 2 und 3 mit weniger Major-Blutungen assoziiert war, für VKA fanden sich keine statistisch signifikanten Assoziationen. Das Kriterium eines Hb-Abfalls um ≥ 2 g/dL, welches in 31 Fällen einziges Kriterium für die Klassifizierung als Major-Blutung war, ist insofern als problematisch anzusehen, als dass Ausgangswerte der Patient*innen vor dem Blutungsereignis nicht bekannt waren und so möglicherweise Patient*innen als CRNM gewertet wurden, bei denen bereits vor Aufnahme ein relevanter Blutverlust stattgefunden hatte. Allerdings trifft diese Problematik gleichermaßen auf alle Untersuchungen von „Real-Life“-Patient*innen mit Blutungen unter OAK zu, so dass die Vergleichbarkeit erhalten bleibt, zugunsten eben derer auch auf eine weitere Modifikation der Kriterien, wie z.B. durch Lindhoff-Last, die entgegen der Originaldefinition auch GI-Blutungen als „kritisches Organ“ werteten (128), ebenso wie auf die Anwendung anderer Blutungsklassifikationen bewusst verzichtet wurde.

Am häufigsten fanden sich gastrointestinale und intrakranielle Blutungen, dabei waren GI-Blutungen unter NOAK mit 42,3 % häufiger als unter VKA, bei denen GI-Blutungen nur 26,5 % ausmachten, während intrakranielle Blutungen unter NOAK mit 5,6 % deutlich seltener waren als unter VKA bei denen diese 27,1 % der Ereignisse stellten. Diese Ergebnisse bestätigen den beobachteten Trend zu weniger intrakraniellen (für alle NOAK) aber vermehrten GI-Blutungen (vor Allem Rivaroxaban) unter NOAK im Vergleich zu VKA der Zulassungsstudien, wie auch vieler Real-Life Analysen. (19, 83, 107, 128, 161, 166, 169, 172, 191-193)

Die Rate an GI-Blutungen lag sowohl für NOAK als auch für VKA im Bereich der mit 27 – 61 % bzw. 19 – 42,5 % berichteten Ergebnissen anderer Studien die Blutungsereignisse unter OAK untersuchten. Auffällig gering war hingegen der Anteil intrakranieller Blutungen, der unter VKA mit 27,1 % etwas niedriger als in vorherigen Untersuchungen (29,8 – 61 %), unter NOAK mit 5,6 % hingegen deutlich geringer als in früheren Studien (21,1 – 59 %) war. (127, 128, 166, 167, 172, 191, 192)

Dies überrascht, da an beiden ausgewerteten Standorten der Charité sowohl eine Neurologie als auch eine Neurochirurgie und Neuroradiologie bestehen und der Campus Virchow-Klinikum zudem als überregionales Traumazentrum zertifiziert ist, so dass eher mit einer Überrepräsentation intrakranieller Blutungen zu rechnen gewesen wäre. Eine mögliche Erklärung wären die Einschlusskriterien, die sich in den meisten Untersuchungen auf Major-Blutungen beschränkten, allerdings fanden auch Xu et al., sowie Albaladejo et al., die ebenfalls CRNM-Blutungen einschlossen, mit 21,2 % bzw. 24 % deutlich mehr intrakranielle Blutungen unter NOAK als die vorliegende Arbeit, während die Ereignisse unter VKA in der Arbeit von Xu et al. mit 29,8 % durchaus vergleichbar mit unseren Ergebnissen waren. (167, 191) Dies legt die Vermutung nahe, dass möglicherweise einige intrakranielle Blutungen aufgrund fehlerhafter Codierungen verpasst wurden. Der verhältnismäßig große Anteil an oralen Blutungen unter parenteraler und kombinierter AK lässt sich dadurch erklären, dass es sich hier in fast allen Fällen um Nachblutungen nach Eingriffen handelte, aufgrund derer die AK der Patient*innen auf parenterale AK umgestellt wurde.

Die Durchschnittliche Hb-Konzentration bei Patient*innen unter NOAK war sowohl bei Aufnahme als auch nach 24 Stunden niedriger als bei Patient*innen unter VKA. Der Hb-Verlauf wurde in bisherigen Studien nicht berichtet. Die niedrigeren Werte unter NOAK könnten den größeren Anteil an GI-Blutungen mit höherem zu erwartendem Blutverlust widerspiegeln, so sahen Lindhoff-Last et al. mehr Patient*innen mit hämorrhagischem Schock bei Aufnahme unter NOAK als VKA, was sie auf die höhere Rate an GI-Blutungen zurückführten. (128)

Es erfolgte nur in zwei Fällen eine Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität und in dreien die Messung der Thrombinzeit bei NOAK-Patient*innen. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass für NOAK kalibrierte Gerinnungsuntersuchungen an der Charité nicht über die Standardmaske des Labors angefordert werden konnten und Unsicherheit bezüglich geeigneter Tests zur Gerinnungsaktivität unter NOAK bei den Behandler*innen herrschte. Auch andere Untersuchungen fanden eine geringe Rate an NOAK-spezifischen Gerinnungstests. (127, 131, 194) Es stellt sich die Frage, wie viel die Kenntnis eines spezifischen Gerinnungsparameters im Rahmen einer akuten Blutung tatsächlich zur initialen Therapieentscheidung beiträgt, da diese bei Blutungen unter NOAK in der Regel auf der klinischen Präsentation der Patient*innen beruht.

Während die Applikation von PPSB bei VKA meist INR-abhängig erfolgt, ist die akute Gabe der spezifischen Antidota gegen NOAK unabhängig von Laborparametern. Die Fachinformation von Andexanet alfa macht die Dosierung von Zeitpunkt und Dosis der letzten Einnahme abhängig, für Idarucizumab werden Gerinnungsparameter nur im Rahmen der Erwägung einer erneuten Applikation nach Erstgabe herangezogen (138, 146). Kein Gerinnungsparameter kann zudem präzise das Blutungsrisiko vorhersagen. (117)

In ANNEXA-4 wurden immerhin 83 von 352 Patient*innen aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, die zwar Andexanet alfa aufgrund einer schweren Blutung innerhalb von 18 Stunden nach Einnahme eines Faktor-Xa-Inhibitors erhalten hatten, bei denen jedoch die Anti-Xa-Aktivität bei Aufnahme unterhalb des Schwellenwerts von 75 ng/ml lag, zudem fand sich kein Zusammenhang zwischen Verminderung der Anti-Xa-Aktivität und hämostatischer Effektivität. (147) Albaladejo et al fanden einen positiven Zusammenhang zwischen NOAK-Konzentration und PPSB-Gabe, es zeigte sich allerdings keine Verminderung der Mortalität durch diese Strategie. (167)

Eine größere Bedeutung kommt der Bestimmung der Gerinnungsparameter hingegen im Rahmen dringlicher Operationen oder der Evaluation einer Lysetherapie bei Schlaganfällen zu, was jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit war.

8.4 Therapie

Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen unter NOAK zwar häufiger Erythrozytenkonzentrate erhielten als jene unter VKA (52,1 % vs. 38,0 %, $p = 0,043$), dabei aber die Anzahl transfundierter EK pro Fall unter VKA mit im Median 4 (IQR 2 – 5) höher war als unter NOAK (Median 3, IQR 2 – 4) ohne statistische Signifikanz. Die Verteilung ähnelt damit den Ergebnissen von Lindhoff-Last et al., bei denen 53,1 % der NOAK-Patient*innen und 36,1 % aus der VKA-Gruppe EK erhielten, allerdings war hier auch die Menge pro Fall in der NOAK-Gruppe höher als bei den VKA-Patient*innen. Auch andere Untersuchungen fanden eine häufigere Notwendigkeit von EK-Transfusionen unter NOAK als unter VKA (166, 172), so auch Xu et al., bei denen sich dabei die Anzahl der jeweils transfundierten Produkte pro Fall hingegen nicht unterschied, was sie auf die höhere Rate an GI-Blutungen unter NOAK zurückführten (191). Der Grund für die Verteilung in unserer Studie bleibt unklar, zwar fanden sich unter VKA mehr traumatische Blutungen, die teils Massentransfusionen erforderten, womit der erhöhte Verbrauch pro Fall erklärt werden könnte, unter Ausschluss dieser Fälle glichen sich die Verhältnisse an, ohne sich umzukehren.

FFP wurden häufiger Patient*innen unter VKA (10,8 %) als denen in der NOAK-Gruppe (7,0 %) verabreicht, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied, ähnlich zu den Ergebnissen von

Becattini et al., deren Patient*innen unter VKA in 12 %, unter NOAK in 7 % der Fälle FFP erhielten. (172)

Mit 53,9 % wurde eine Vitamin K-Gabe bei VKA-Blutungen im Vergleich zu anderen Arbeiten, in denen der Anteil regelhaft über 70 % betrug, relativ selten dokumentiert. (128, 166, 172, 191) Überraschend wirkt zunächst der mit 21,1 % hohe Anteil an NOAK-Patient*innen (alle Rivaroxaban), die trotz fehlender zu erwartender Wirkung Vitamin K erhielten. Möglicherweise spiegelt dies eine Reaktion auf die (mit Ausnahme von 2 Patient*innen) in allen Fällen erhöhte INR wider. Allerdings könnte es sich dabei auch um eine „Standardreaktion“ der Behandler*innen auf eine Blutung unter AK handeln. Hierfür spräche, dass auch 6,1 % der Patient*innen unter parenteraler AK, mit sowohl normwertigen Gerinnungs- als auch Leberwerten mit Vitamin K behandelt wurden. Auch die NOAK-Patient*innen von Lindhoff-Last sowie Xu et al. erhielten in 22,9 % bzw. 18,9 % der Fälle Vitamin K. (128, 191)

Eine PPSB-Gabe erfolgte bei 37,3 % der Patient*innen unter VKA und 11,3 % der NOAK-Patient*innen. Die verabreichte Menge bei Initialgabe entsprach bei NOAK dabei mit 29,2 IE/kg (IQR: 28,1 - 32,7) relativ genau der in der internen SOP der Charité vorgegebenen Menge von 30 IE/kg.

Unabhängig davon, ob nur Major- oder auch CRNM-Blutungen betrachtet wurden schwankte die Häufigkeit der PPSB-Gaben in anderen Studien stark und lag für VKA im Bereich von 38 – 78 %, NOAK-Patient*innen erhielten seltener PPSB als in den VKA-Gruppen, jedoch mit 12 – 48 % meist deutliche häufiger als in unserer Studie. (128, 166, 167, 172, 191, 194)

Die Gabe von PPSB bei Blutungen unter NOAK wird von den meisten Leitlinien bei Nichtverfügbarkeit spezifischer Antidota empfohlen, bei jedoch schwacher Evidenzlage. (123) Zum Einsatz von PPSB bei NOAK konnten verschiedene Studien an Tieren eine Verbesserung von Blutungsparametern zeigen, bei gesunden Proband*innen fanden sich unterschiedliche Effekte auf verschiedene durch NOAK beeinflusste Gerinnungsparameter (195), Zahir et al. konnten eine vollständige Normalisierung der durch Edoxaban veränderten Blutungsvolumina und -zeiten nach Stanzbiopsie durch 50 IE PPSB/kg Körpergewicht zeigen, während 25 IE/kg eine teilweise Normalisierung zur Folge und 10 IE/kg keinen Effekt hatten (196). In der Untersuchung von Levy et al. fand sich unter Rivaroxaban kein Effekt von PPSB auf Blutungszeit oder -volumen. (197)

Eine Metaanalyse zum Einsatz von PPSB bei Blutungen unter direkten Faktor-Xa-Inhibitoren fand unter Anwendung der ISTH-Kriterien zur Beurteilung der Hämostase (198) eine erfolgreiche Blutstillung in 69% der Fälle, in Studien, welche diese nicht anwandten sogar 77 %, bei einer gepoolten Mortalitätsrate von 16 % und einer Rate an thromboembolischen Ereignissen von 4 %. (130) Die

Erfolgsrate bzgl. der Hämostase werteten die Autor*innen als vergleichbar mit jener von Andexanet alfa in ANNEXA-4 mit 83 %, hier betrug die 30-Tage Mortalität 14 % und die Thromboembolierate 10 %. (130, 147) Für VKA fanden Studien eine Effektivitätsrate von 68 – 72 % bei einer Thromboembolie- und Mortalitätsrate von 5 – 8 % bzw. 6 – 22 % (199, 200). Lindhoff-Last et al. fanden eine deutliche Reduktion der Blutungsdauer um 66% für alle mit PPSB behandelten Patient*innen mit Blutungen unter NOAK, für Blutungen unter VKA konnte eine Reduktion der Blutungsdauer nach PPSB-Gabe nur für ZNS-Blutungen nachgewiesen werden (128).

Etablierte Kriterien zur Beurteilung der Hämostase wie von der ISTH (198) oder Sarode et al. (200) konnten in der vorliegenden Arbeit aufgrund fehlender Verfügbarkeit für die Beurteilung notwendiger Daten nicht angewendet werden. Die Antagonisierung wurde anhand modifizierter Kriterien in 77,9 % für VKA und insgesamt 75 % für NOAK als effektiv bewertet. Die 30-Tage-Mortalität bei Patient*innen, die PPSB erhalten hatten, lag in unserer Studie für VKA bei 19,4 % und bei 12,5 % in der NOAK-Gruppe und damit höher als die 30-Tage-Mortalität insgesamt (VKA 13,5 % bzw. NOAK 6,8 %), jedoch unter jener der intrakraniellen Blutungen (25 % in beiden Gruppen), welche in 52,6 % der Fälle Ausgangspunkt für die PPSB-Gabe waren. Für VKA zeigte sich in der univariaten Analyse eine Assoziation zwischen PPSB-Gabe und Mortalität ($p < 0,001$), für NOAK hingegen nicht ($p = 0,275$). Bei alleiniger Betrachtung der intrakraniellen Blutungsereignisse bestand für beide Gruppen kein Zusammenhang zwischen PPSB-Gabe und Mortalität mehr.

Thromboembolische Ereignisse nach PPSB-Gabe traten in unserer Studie bei 4,8 % der Fälle unter VKA und bei keinem unter NOAK auf. Die Ergebnisse sind damit weitestgehend im Einklang mit denen vorheriger Untersuchungen, wobei an dieser Stelle auf die geringe Fallzahl von 62 bzw. 8 Patient*innen, die im betrachteten Kollektiv PPSB bei VKA bzw. NOAK-Blutungen erhalten hatten, hingewiesen sei. Die Rate thromboembolischer Ereignisse insgesamt war mit 3,2 % gering und vergleichbar zwischen NOAK (2,9 %) und VKA (3,6 %).

In der NOAK-Gruppe wurden am häufigsten invasive Verfahren eingesetzt, therapeutische Interventionen erfolgten dabei allerdings unter kombinierter und parenteraler AK mit jeweils 66,7 % mehr als doppelt so oft wie unter NOAK oder VKA.

Die häufigsten Verfahren waren dabei ÖGD, was die vermehrten GI-Blutungen unter NOAK widerspiegeln dürfte. Die Zahlen bestätigen die Ergebnisse von Becattini et al., deren NOAK-Patient*innen in 49% der Fälle Endoskopien bzw. Angiographien erhielten, während der Anteil in der VKA-Gruppe 30 % betrug (56,3 % bzw. 36,0 % in der vorliegenden Arbeit). (172)

Eine operative Therapie war bei Patient*innen unter VKA mit 29,5 % dreimal so häufig wie unter NOAK (9,9 %) erforderlich, was vor allem durch die hohe Zahl neurochirurgischer Eingriffe, die mehr als die Hälfte der OPs unter VKA und mit 43,9% auch fast die Hälfte aller OPs insgesamt ausmachten, bedingt war. Dies dürfte auch die kürzere Zeit zwischen Arztkontakt und OP unter VKA erklären, da Patient*innen mit intrakraniellen Blutungsereignissen über alle Gruppen am schnellsten operiert wurden. Becattini et al. fanden ebenfalls mehr operative Eingriffe unter VKA (19 %) als unter NOAK (12 %), dabei war die Differenz jedoch weniger ausgeprägt, obwohl der Anteil der intrakraniellen Blutungen insgesamt (VKA: 51 %, NOAK: 21 %) deutlich höher war als in der vorliegenden Arbeit. (172)

Insgesamt wurde der Anteil operierter oder interventionell behandelter Patient*innen bei Untersuchungen, die VKA und NOAK betrachteten, selten berichtet, bei alleiniger Betrachtung von NOAK fanden sowohl Majeed et al. als auch Bavalia et al. einen höheren Anteil an Operationen (20,3 % bzw. 18 %) und einen geringeren Anteil an Interventionen (13,4 % bzw. 28 %) als in unserer Studie, wobei jedoch beide engere Einschlusskriterien zugunsten schwererer Blutungen anwendeten. (127, 131)

Bei der Betrachtung der Effektivität der Maßnahmen konnte gezeigt werden, dass Blutungen unter NOAK in 42 % der Fälle und damit häufiger als in den anderen Gruppen ohne Maßnahmen zum Stillstand kamen, was die Ergebnisse von Testa et al. bestätigt, bei denen fast 50 % der Blutungen ohne oder durch rein symptomatische Therapie behandelt wurden. (194) Kombiniert betrug der Anteil der ohne oder mit konservativen Maßnahmen erfolgreich behandelten Blutungen unter NOAK 75,4 %, unter VKA 32,3 %, unter parenteraler AK 63,6 % und unter kombinierter AK 42,9 %. Dies bestätigt erneut, dass bei nicht-lebensbedrohlichen Blutungen unter NOAK ein abwartendes Verhalten mit Auslassen der nächsten Dosis und unterstützenden Maßnahmen meist ausreichend zu sein scheint. (30, 111)

Der große Unterschied hinsichtlich der Antagonisierung zwischen NOAK und VKA dürfte jedoch vor Allem darauf zurückzuführen sein, dass mit Vitamin K eine „milde“ und sehr kostengünstige Möglichkeit zur Antagonisierung der Wirkung von VKA besteht, welche schon bei weniger schwerwiegenden Blutungen eingesetzt wird und ein entsprechendes Pendant für NOAK nicht existiert.

8.5 Outcome

Es zeigte sich eine Tendenz zu kürzerer Gesamtdauer der Krankenhausbehandlung und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation für Patient*innen unter NOAK, ohne ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen, während Patient*innen unter VKA jedoch signifikant häufiger auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten. Auch andere Untersuchungen fanden kürzere Krankenhausaufenthalte für NOAK-Blutungen als unter VKA (166, 172), während die Häufigkeit und Dauer von intensivmedizinischer Therapie nur sehr selten berichtet wurde. Die Patient*innen von Bavalia et al. mussten mit 35 % ähnlich oft wie die NOAK-Gruppe in der vorliegenden Arbeit auf Intensivstation behandelt werden, die Aufenthaltsdauer betrug $2,4 \pm 5,4$ Tage gegenüber $5,1 \pm 7,5$ in unserer Studie, wobei hier auch Effekte der verschiedenen Gesundheitssysteme eine Rolle spielen könnten (sehr hohe Zahl von Intensivbetten in Deutschland). (127)

Es konnte gezeigt werden, dass unter VKA sowohl die Krankenhausmortalität als auch die 30-Tage-Mortalität sowohl für Major-Blutungen als auch für alle Blutungsereignisse am höchsten war und in allen Gruppen fast doppelt so hoch wie unter NOAK lag, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Dies bestätigt die Ergebnisse vorheriger Untersuchungen, in denen sich ebenfalls Trends zu einer erhöhten Mortalität nach Blutungen unter VKA gegenüber NOAK zeigten. (128, 172, 191) Green et al. fanden keinen Unterschied in der 30-Tage-Mortalität ihrer VKA- bzw. NOAK-Gruppe, was im Widerspruch zu anderen Studien steht und von den Autor*innen mit der ungleichen Altersverteilung ihrer Kohorte in Zusammenhang gebracht wurde. (166)

Auffällig war die insgesamt sehr geringe Mortalität sowohl für Major-Blutungen als auch für alle Blutungsereignisse, die in anderen Untersuchungen akuter Blutungen zwar Schwankungen unterlag, sich aber insgesamt sowohl für NOAK als auch VKA deutlich höher fand als in unserer Studie. So betrug die 30-Tage-Mortalität bei Lindhoff-Last et al. 17,5 % für VKA und 8,3 % für NOAK (gegenüber 13,5% bzw. 6,3 % der Major-Blutungen in der vorliegenden Arbeit) (128), während die Patient*innen von Green et al. nach 30 Tagen in beiden Gruppen zu 21 % verstorben waren (166). In Studien zur Antagonisierung von NOAK, die i.d.R. schwerere Blutungen einschließen, fanden Majeed et al. eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 32 % (131), Nederpelt et al. sogar eine Krankenhausmortalität von 38,1 % (201), in ANNEXA-4 starben 14 % und in REVERSE-AD 13,5 % der Patient*innen innerhalb von 30 Tagen (140, 147). Becattini et al. fanden eine 30-Tage-Mortalität von 18% für VKA und 9 % für NOAK, für intrakranielle Blutungsereignisse lag sie hingegen bei 26 % unter VKA und 24 % unter NOAK, was damit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entspricht, in der die 30-Tage Mortalität intrakranieller Blutungen mit 26,7 % für VKA

und 25 % für NOAK auf ähnlichem Niveau ausgeglichen war. (172) Für gastrointestinale Blutungen berichteten sie eine Mortalität von 11 % für VKA und 7 % für NOAK, Albaladejo et al. fanden eine 30-Tage-Mortalität von 12 % für GI-Blutungen unter NOAK, in der vorliegenden Arbeit hingegen zeigte sich diese mit 2,3 % für VKA und 0 % für NOAK (ein Patient verstarb nach 43 Tagen) hingegen deutlich geringer. (167)

Es ist davon auszugehen, dass die geringe Mortalitätsrate einerseits durch die verhältnismäßig geringe Anzahl intrakranieller Blutungen und andererseits durch die sehr geringe Mortalitätsrate gastrointestinaler Blutungen zu erklären ist. Die Ursache für letztere bleibt unklar. Zu ähnlichen Ergebnissen wie unsere Studie kam die Analyse des *Dresden NOAC Registers* von Beyer-Westendorf et al., die eine 30-Tage-Mortalität von 5,1 % bei aufgrund von Rivaroxaban-assoziierten Blutungen hospitalisierter Patient*innen fanden. Auch hier war die Rate intrakranieller Blutungsereignisse mit 6,1 % aller Major-Blutungen sehr gering. (81)

Insgesamt 12,5 % aller Patient*innen entwickelten nosokomiale Infektionen und damit häufiger als der Durchschnitt der Krankenhauspatient*innen in Deutschland mit etwa 4,1 %. (202) Die Rate an unerwünschten Folgen der Therapiemaßnahmen betrug insgesamt 8,5 % und war mit 10,1 % unter NOAK etwas höher als in den anderen Gruppen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Direkte Vergleichswerte hierzu liegen nicht vor. Bei mehr als einem Drittel davon handelte es sich um thromboembolische Ereignisse, auf die bereits weiter oben eingegangen wurde.

Der Großteil der Studien zu Blutungen unter Antikoagulation inklusive der Zulassungsstudien zu den Antagonisten betrachtet Laborparameter, Blutungsdauer und Mortalität als Outcome-Parameter, patientenorientiertere, funktionelle Outcomes wurden nur von wenigen Arbeiten und auch hier nur spezifisch für intrakraniellen Blutungen berichtet. (30, 84, 140, 147, 194, 203-205) Es ist bekannt, dass suboptimale Medikationsadhärenz bei NOAK sowohl mit erhöhtem Schlaganfall- als auch Blutungsrisiko einhergeht und die Adhärenz durch Krankenhausaufenthalte abnimmt, insbesondere wenn diese aufgrund einer Blutung erfolgten, was Pham Nguyen et al. als psychologischen Impact der Blutung werteten (206-208). Es lässt sich also spekulieren, dass persistierende gesundheitliche Einschränkungen nach einem Blutungsereignis sich zusätzlich negativ auf die Adhärenz und damit das Risiko für Folgeschäden auswirken könnten.

Aufgrund der Heterogenität der Blutungen und damit einhergehenden Symptomatik schien die Anwendung etablierter Outcome-Skalen (z.B. *Glasgow-Outcome-Scale*, *Modified Rankin Scale*) oder Performance-Indices (z.B. *Karnofsky-Index*, *ECOG-Score*), die nur für bestimmte Krankheitsbilder validiert sind, nicht angebracht, zumal diese häufig spezielle Angaben zu z.B. Kontinenz,

psychologischem Status o.Ä. fordern, die sich anhand der begrenzten, im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung zur Verfügung stehenden Informationen nicht eindeutig feststellen ließen. (209-211) Um dennoch eine über die Mortalität hinausgehende Abschätzung der Folgen eines Blutungsereignisses treffen zu können, erfolgte die Einteilung anhand einer vereinfachten, an obige Systeme angelehnten Skala.

So konnte gezeigt werden, dass insgesamt 76,4 % aller Patient*innen nach Blutungsereignissen unter Antikoagulation ohne bleibende Folgen entlassen werden konnten. Während die Häufigkeit transienter Einschränkungen vergleichbar über die Gruppen war, zeigten sich Unterschiede bei der Anzahl von Patient*innen, die bereits zum Entlassungszeitpunkt vollständig erholt waren: Am häufigsten war dies für Patient*innen unter parenteraler, am seltensten unter kombinierter AK der Fall. Mit 45,6 % verließen signifikant mehr Patient*innen nach Blutungen unter NOAK die Klinik ohne Einschränkungen als unter VKA (29,9 %, $p = 0,022$). Abgesehen von der höchsten Krankenhausmortalität war die VKA-Gruppe zudem die einzige mit Patient*innen, die schwerste, dauerhafte Einschränkungen zurückbehielten, ihr Anteil betrug 6,7 %.

Testa et al. fanden eine vollständige Erholung bei Entlassung nach Major-Blutungen unter NOAK bei 74 % ihrer Patient*innen, der Anteil mit Behinderung (definiert als Barthel-Index < 100) bei Entlassung wurde nur für intrakranielle Blutungsereignisse berichtet und betrug 30 %. (194) Die Kriterien für eine vollständige Erholung werden dabei nicht spezifiziert, jedoch scheinen die Ergebnisse im Einklang mit den kombinierten Zahlen der Patient*innen die in unserer Studie ohne oder mit transienten Einschränkungen entlassen wurden, wobei NOAK hier mit insgesamt 83,8 % den VKA mit 69,5 % überlegen schienen ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,068$). Mit 44,5 % behielten mehr Patient*innen nach ICB bleibende Einschränkungen zurück. Da der von Testa et al. zugrunde gelegte Barthel-Index jedoch nur die Selbstständigkeit von Patient*innen betrachtet, während in dieser Arbeit auch Einschränkungen wie z.B. persistierende Doppelbilder gewertet wurden, ist eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben. (212)

Insgesamt zeigen die Ergebnisse unserer Studie eine Tendenz zu geringerer Mortalität, besseren funktionellen Outcomes und kürzerer Verweildauer im Krankenhaus und auf Intensivstationen für Blutungen unter NOAK gegenüber VKA, wobei allerdings nur für die Häufigkeit einer Aufnahme auf Intensivstation und vollständige Erholung bei Entlassung ein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Sie bestätigt damit die aktuelle Studienlage bzw. ergänzt diese um patientenorientiertere Outcomeparameter.

8.6 Antikoagulation bei Entlassung

Auch wenn Patient*innen in der Regel von einer Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einem Blutungsereignis zu profitieren scheinen, bleibt insbesondere der optimale Zeitpunkt unklar und abhängig von Blutungsart und patientenspezifischem Thromboembolie- und Blutungsrisiko. (109, 213, 214) Seelig et al. kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass eine OAK 7 – 14 Tage nach GI-Blutungen und analog zu Tomaselli et al. 4 Wochen nach einem intrakraniellen Blutungsereignis wieder aufgenommen werden kann (109, 213), während die EHRA nach intrakraniellen Blutungen eine Karenz von 4 – 8 Wochen, nach GI-Blutungen nur 4 – 7 Tage empfiehlt (30).

In der vorliegenden Arbeit wurden 18,8 % der Patient*innen ohne AK entlassen, eine Entlassung mit NOAK war selten und am häufigsten mit 45,6 % der Patient*innen, die auch unter NOAK geblutet hatten, während nur 18,3 % der VKA-Gruppe bei Entlassung wieder auf VKA eingestellt waren. Entlassungen mit parenteraler AK in therapeutischer oder prophylaktischer Dosierung war in der NOAK-Gruppe seltener als in den anderen Gruppen, nur ein Patient wurde von NOAK auf VKA umgestellt. Die Häufigkeit, mit der Patient*innen mit erneuter OAK (NOAK oder VKA bei Entlassung insgesamt 27 % der Patient*innen) entlassen wurden war damit geringer als in der Untersuchung von Green et al., deren Patient*innen zu 43 % noch während des Krankenhausaufenthaltes erneut auf OAK eingestellt wurden. (166)

Adäquat antikoaguliert waren bei Entlassung nur 41,8 % der Patient*innen und damit fast exakt der gleiche Anteil wie bei Aufnahme (41,7 %), wobei sich jedoch die Verhältnisse änderten: Während zum Zeitpunkt der Blutung noch 31,0 % der Patient*innen überdosiert waren, betrug der Anteil bei Entlassung 4,4 %, hingegen erhielt die Hälfte der Patient*innen bei Entlassung zu geringe Dosierungen oder gar keine AK mehr, was als Ausdruck der Sorge vor einem erneuten Blutungsereignis interpretiert werden könnte. Dabei gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung nur eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt der Entlassung darstellt und nicht die ausgesprochenen Empfehlungen zur Wiederaufnahme berücksichtigt.

Unter Einbeziehung der ausgesprochenen Empfehlungen führte das Blutungsereignis bei 44,5 % der Patient*innen zu einer dauerhaften Änderung ihrer vorher bestehenden Antikoagulation, wobei auch diese Zahl mit Vorsicht zu betrachten ist, da aus den Daten nicht hervorgeht, ob die Empfehlungen auch umgesetzt wurden. Sie bestätigt jedoch die Ergebnisse von Testa et al., deren Patient*innen nach Major-Blutungen unter NOAK in 37 % die gleiche AK wieder aufnahmen, allerdings häufiger (22 %) auf VKA wechselten und deutlich seltener (2 %) keine weitere AK erhielten. (194)

8.7 Limitationen und Stärken

Eine Hauptlimitation der Arbeit ist die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt. Die Therapieentscheidungen oblagen einzig den Behandler*innen, weswegen keine direkten Vergleiche zwischen den Behandlungsmethoden gezogen werden können. Der genaue Zeitpunkt des Blutungsstillstands konnte aufgrund fehlender, standardisierter Dokumentation nicht bestimmt oder verglichen werden. Die Ermittlung des funktionellen Outcomes der Patient*innen stellt nur eine grobe Näherung dar, da sich hier auf Angaben in Entlassungsbriefen verlassen werden musste und kein generelles Assessment stattfand.

Durch die Identifikation anhand der ICD-10-Codes könnten Fälle aufgrund fehlerhafter Verschlüsselung verpasst worden sein, so wurden 30 Patient*innen im Rahmen der Durchsicht der elektronischen Akte identifiziert, die im Beobachtungszeitraum ein weiteres Blutungsereignis unter AK erlitten, jedoch durch die initiale Systemabfrage nicht erfasst worden waren, zudem fanden sich viele Fälle, die fälschlich als Blutung unter Antikoagulanzen codiert wurden. Die im Verhältnis zu anderen Studien sehr geringe Zahl an intrakraniellen Blutungen legt die Möglichkeit eines Selection-Bias nahe.

Die geringe Patientenzahl ließ keinen weiteren Vergleich zwischen den einzelnen Vertretern der NOAK zu, aufgrund der geringen Ereigniszahl konnte zudem nicht wie ursprünglich geplant eine Cox-Regression zur Beurteilung von Einflüssen auf die Mortalität gerechnet werden. Der verwendete Chi-Quadrat-Test beachtet nicht die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer und könnte daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Zudem schränkt die geringe Fallzahl die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Andererseits zeigt die geringe Zahl von 71 klinisch relevante Blutungen unter NOAK, die in zwei Jahren über die Notaufnahmen von zwei universitären Maximalversorgern mit etwa 130.000 Patientenkontakten pro Jahr aufgenommen wurde, dass schwere Blutungen unter NOAK insgesamt selten sind.

Eine Stärke der Arbeit ist, dass sich nicht auf bestimmte Indikationen oder Therapien beschränkt und neben Major- auch CRNM-Blutungen eingeschlossen wurden. Damit wird das gesamte Spektrum der notfallmedizinisch relevanten Blutungskomplikationen unter Antikoagulantientherapie erfasst.

Während es sich bei vielen Real-Life-Daten um Registeranalysen handelt, konnten bei der vorliegenden Arbeit auch Laborparameter und Daten wie das Patientengewicht einbezogen werden, was eine Beurteilung der Dosierung zum Zeitpunkt der Blutung ermöglichte, die nach Kenntnis des Autors in bisherigen Studien nicht untersucht wurde.

Zudem erfolgte neben der Erfassung von Krankenhaus- und 30-Tage-Mortalität als Outcomeparameter mit dem funktionellen Outcome auch die Erhebung eines patientenorientierteren Parameters,

der nicht zuletzt im Hinblick auf die weitere Therapieadhärenz nach einem Ereignis und damit das Langzeitrisiko von Patient*innen eine Relevanz haben dürfte.

Leider kann keine Aussage zur Häufigkeit von Thromboembolischen Ereignissen oder erneuten Blutungen nach Entlassung getroffen werden, da diese nicht untersucht wurden, da die Analyse von Routinedaten ohne explizite Studieneinwilligung keine direkte Kontaktaufnahme erlaubt. Der Studienzeitraum lag vor der Einführung der mittlerweile verfügbaren spezifischen Antidota der NOAK, deren Einsatz neue Therapieoptionen bei schweren Blutungen bietet. Da die Zulassungsstudien der Antidota aus ethischen Gründen ohne Placebogruppe auskommen mussten (127), sind Daten zum Vergleich anderer Therapieoptionen zur weiteren Bewertung des Zusatznutzens nach Einführung essenziell.

8.8 Zusammenfassung

Mit zunehmender Prävalenz antikoagulierter Patienten in der alternden Gesellschaft und steigendem Marktanteil der NOAK ist auch mit einer Zunahme von Komplikationen der Einnahme im Sinne von Blutungsereignissen zu rechnen, deren Häufigkeit, optimale Therapie und Folgen nach wie vor Fragen aufwerfen. Bisherige Studien beschränkten sich oft auf einzelne Indikationen oder Therapieansätze und hatten entsprechend enge Einschlusskriterien.

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich von Blutungskomplikationen unter AK am unselektierten „Real-Life“-Patientengut der Notaufnahme und die Frage nach Auffälligkeiten hinsichtlich Patientencharakteristika oder Dosierungen, sowie Unterschieden in Blutungsschwere, Therapien oder Outcome.

Hierfür erfolgte die retrospektive Auswertung aller mittels einer automatisierten KIS-Abfrage anhand des ICD-Codes „D68.3* - Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzen und Antikörper“ identifizierten, über die Notaufnahmen stationär aufgenommenen Fälle an zwei Standorten eines universitären Maximalversorgers über einen Zweijahreszeitraum.

Es konnte gezeigt werden, dass der Großteil der insgesamt 284 Blutungen auf VKA (n = 166) entfiel, die Vertreter dieser Gruppe waren zudem häufiger männlich als die Patient*innen unter NOAK (n = 71, Verteilung: 80,3 % Rivaroxaban, 12,7 % Dabigatran, 7,0 % Apixaban), parenteraler (n = 33) oder kombinierter (n = 14) AK, während sich ansonsten ein homogenes Bild bezüglich demographischer Daten und Komorbiditäten zeigte. Die parallele Einnahme von blutungssteigernder Interaktionsmedikation war häufig, die NOAK-Blutungen traten in 47,4 % unter reduzierten Dosisregimes auf.

Eine wichtige Erkenntnis war, dass zum Aufnahmezeitpunkt in nur 41,7 % der Fälle eine in allen Punkten adäquate AK bestand, wobei VKA mit 42,8 % eher eine Tendenz zu Überdosierungen

zeigten, während die NOAK-Gruppe mit 55,6 % am häufigsten adäquat antikoaguliert und in 22,5 % der Fälle sogar unterdosiert war. Auch wenn das Studiendesign die Beantwortung dieser Frage nicht zulässt, ergibt sich jedenfalls kein Anhalt für einen protektiven Effekt niedrigerer Dosierungen von NOAK hinsichtlich Blutungen.

Es fanden sich 65,5 % Major- und 34,5 % CRNM-Blutungen nach ISTH-Definition ohne Unterschiede zwischen den Gruppen, für NOAK waren ein Alter ≥ 75 Jahre und ein CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 4 mit schwereren Blutungen assoziiert, während sich für VKA keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren feststellen ließen.

GI-Blutungen traten häufiger unter NOAK (in unserer Studie überwiegend Rivaroxaban), intrakranielle unter VKA auf.

Patient*innen unter VKA mussten häufiger auf Intensivstation behandelt werden, hatten eine längere Krankenhausverweildauer, wurden häufiger operiert und erhielten seltener invasive Diagnostik als jene unter NOAK. In der VKA-Gruppe erfolgte zudem signifikant häufiger eine Antagonisierung der AK (mit PPSB und oder Vitamin K), die in 79,2 % der Fälle als erfolgreich bewertet wurde, während eine PPSB-Gabe bei NOAK in nur 11,3 % der Fälle erfolgte und in 75 % dieser als effektiv bewertet wurde. Insgesamt 75,4 % der Blutungen unter NOAK konnten mit konservativen oder ganz ohne Maßnahmen zum Stillstand gebracht werden und damit deutlich häufiger als jene unter VKA (32,3 %, $p < 0,001$). Thromboembolische Komplikationen i.R. der Therapie waren mit 3,2 % selten.

Die Krankenhausmortalität lag bei 6,5 %, die 30-Tage-Mortalität bei 8,1 % und war für VKA mit 7,9 bzw. 10,2 % jeweils höher als für NOAK mit 4,4 bzw. 5,6 %, ohne statistische Signifikanz zu erreichen, am geringsten war die Mortalität unter parenteraler AK. In der univariaten Analyse fand sich für VKA für intrakranielle Blutungen, Intensivtherapie, PPSB-Gabe und Operationen eine Assoziation mit erhöhter Mortalität, während GI-Blutungen und invasive Diagnostik negativ mit der Mortalität korrelierten. Für NOAK bestand lediglich für Intensivtherapie ein Zusammenhang mit Mortalität.

Bei Entlassung bestand weiterhin nur in 41,8 % der Fälle eine adäquate AK, in 44,5 % kam es zu einem dauerhaften Wechsel des AK-Regimes.

Insgesamt 76,4 % aller Patient*innen wurden mit vorübergehenden oder ganz ohne Einschränkungen aus der Behandlung entlassen. Nach Blutungsereignissen unter parenteraler AK und NOAK erfolgte die Entlassung dabei häufiger ohne Einschränkungen als nach Blutungen unter VKA oder kombinierter AK ($p = 0,003$). Damit konnte ein wichtiger Outcome-Parameter neben der Mortalität und anzunehmendem Einfluss auf die weitere Therapieadhärenz und damit dem Risiko für Folgeerkrankungen gezeigt werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass notfallmedizinisch relevante Blutungen unter NOAK auch vor Einführung der spezifischen Antidota nicht mit einer erhöhten Blutungsschwere oder Mortalität gegenüber VKA einhergingen. Hingegen konnte die Hämostase häufiger als unter VKA ohne oder mit konservativen Maßnahmen erreicht werden. Dosierungsfehler waren häufig, wobei NOAK eher geringer und VKA eher überdosiert waren, eine engere Überwachung der Patienten und Optimierung der Dosierungen könnte mutmaßlich einige Blutungsereignisse verhindern. Die Sorge vor Blutungen sollte nicht zu Unterdosierung verleiten. Die Gabe von PPSB (und/oder Vitamin K für VKA) zeigte in allen Gruppen eine hohe Effektivität, wobei diese Ergebnisse aufgrund der sehr geringen Zahl an PPSB-Gaben unter NOAK mit Vorsicht zu interpretieren sind. Die Entlassung nach Blutungen unter NOAK erfolgte häufiger ohne Einschränkungen als unter VKA. Insgesamt bestätigt unsere Studie damit die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen und ergänzt diese um Erkenntnisse zu Dosierungen und patientenorientierten Outcomes. Mit der Einführung der spezifischen Antidota steht mittlerweile eine neue Therapieoption für schwere Blutungen unter NOAK zur Verfügung. Ob diese das Behandlungsergebnis weiter verbessern, müssen zukünftige Studien im direkten Vergleich von PPSB und den spezifischen Antidota klären.

9 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2009. 117 - 9 p.
2. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 19 ed. Köln: Karow/Lang; 2011. 142 - 62 p.
3. Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen. 30 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. 539 - 45 p.
4. Löffler G, Heinrich PC, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie. 8 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. 979 - 87 p.
5. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259 Auflage. Berlin New York: de Gruyter; 2002. p. 327.
6. Marcumar 3mg. [Fachinformation online]. Bad Homburg: MEDA Pharma GmbH & Co. KG; 1999. [Stand der Information: 05/2015; Abgerufen am: 15.12.2019]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003056>.
7. Kristiansen C, Lassen JF, Dahler-Eriksen BS, Dahler-Eriksen K, Larsen TB, Brandslund I. Evaluation of a simple dosage scheme for transition from phenprocoumon to warfarin in oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2000;98(2):157-63.
8. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(46):776-83.
9. Coumadin 5mg. [Fachinformation online]. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2005. [Stand der Information: 06/2017; Abgerufen am: 24.06.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000479>.
10. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):8S-21S.
11. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
12. Mahé I, Grenard A-S, Joyeux N, Caulin C, Bergmann J-F. Clinical Experience: Management of Oral Anticoagulant in Clinical Practice: A Retrospective Study of 187 Patients. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2004;59(12):1339-42.
13. Mentré F, Pousset F, Comets E, Plaud B, Diquet B, Montalescot G, Ankri A, Mallet A, Lechat P. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluindione in patients. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 1998;63(1):64-78.
14. Alter M. Orale Antikoagulanzen - Wissenswertes zu den Oldies. *PZ.* 2015(07).
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
16. Hach-Wunderle V, Gerlach H, Konstantinides S, Noppeney T, Riess H, Schellong S, Wildberger JE, Kopp I, Abholz H-H, Volk T, Solomayer E, Buerke M, Wohlgemuth W, Schäfer W, Spannagl M, Blank W. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie . In: Nr.065/002 AL-R. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA); 2015. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>.
17. Encke A, Haas S, Kopp I, Abholz H-H, Bode C, Diener HC, Eggeling S, Eikermann M, Gerlach H, Gogarten W, Greinacher A, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Kneser U, Krauspe R, Krüger CM, Kujath P, Kussmann J, Mathes T, Muhl E, Nowak-Göttl U, Pauschert R, Protzel C, Rabe R, Riess H, Rieß F-C, Rolle U, Schellong S, Schmitz-Rixen T, Schwerdtfeger K, Solomayer E, Spannagl M, Stürmer K, Swoboda L, Ulsenheimer K, von Haussen T, Waydhas C, Weigl M. S3 Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombembolie (VTE). AWMF Leitlinien Register-Nr 003/001: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>.
18. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N,

- Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, Group ESD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543-603.
19. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
 20. Ujevl M, Köster I, Wille H, Stammschulte T, Hein R, Harder S, Gundert-Remy U, Bleek J, Ihle P, Schröder H, Schillinger G, Zawinell A, Schubert I. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology*. 2018;74(10):1317-25.
 21. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Archives of internal medicine*. 2007;167(3):239-45.
 22. Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA cardiology*. 2016;1(2):172-80.
 23. Corrochano M, Jiménez B, Millón J, Gich I, Rambla M, Gil E, Caparrós P, Macho R, Souto JC. Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: clinical outcomes in a single centre cohort after long-term follow-up. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):166.
 24. Hach-Wunderle V, Gerlach H, Konstantinides S, Noppeney T, Riess H, Schellong S, Wildberger JE, Kopp I, Abholz H-H, Volk T, Solomayer E-F, Buerke M, Wohlgemuth W, Schäfer W, Spannagl M, Blank W. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. In: 065/002 AL-RN. Marburg: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf.
 25. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, Croal B, Ramsay CR, Brazzelli M. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ open*. 2015;5(6):e007758.
 26. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S, Anticoagulation tSotCo. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(6):1154-6.
 27. Schulman S, Shrum J, Majeed A. Management of bleeding complications in patients with cancer on DOACs. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S142-7.
 28. Shah SB, Pahade A, Chawla R. Novel reversal agents and laboratory evaluation for direct-acting oral anticoagulants (DOAC): An update. *Indian journal of anaesthesia*. 2019;63(3):169-81.
 29. Shaw JR, Siegal DM. Prothrombin complex concentrates for DOAC-associated bleeding, global coagulation assays, and assessments of clinical hemostasis: How to gauge the impact? *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020.
 30. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H. [The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary]. *Kardiol Pol*. 2018;76(9):1283-98.
 31. Spahn DR, Beer JH, Borgeat A, Chassot PG, Kern C, Mach F, Nedeltchev K, Korte W. NOACs in Anesthesiology. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2019;46(4):282-93.
 32. Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 401-21.
 33. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Xarelto [Internet]. 2009 [updated: 17.01.2020; Abgerufen am: 26.06.2020]. Online unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf.

34. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Pradaxa [Internet]. 2009 [updated: 26.06.2020; Abgerufen am: 26.06.2020]. Online unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf.
35. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Eliquis [Internet]. 2011 [updated: 19.05.2020; Abgerufen am: 26.06.2020]. Online unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.
36. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Lixiana [Internet]. 2015 [updated: 10.03.2020; Abgerufen am: 26.06.2020]. Online unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf.
37. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(2):185-97.
38. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*. 2017;151(1):127-38.
39. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, Group R-CS. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
40. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
41. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
42. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
43. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
44. Grandt D, Lappe V, Schubert I. BARMER - Arzneimittelreport 2019. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. 2019;16.
45. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Le Flem L, Guinet C, Gourmelin Y, Rohde G, Martinoli JL. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thrombosis journal*. 2013;11(1):11.
46. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gernaldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
47. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.

48. Eliquis 5mg Filmtabletten. [Fachinformation online]. Uxbridge Middlesex (GB): Bristol-Myers Squibb, Pfizer; 2011. [Stand der Information: 01/2016; Abgerufen am: 25.05.2016]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014392>.
49. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
50. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15.
51. Schott G, Brevern Mv, Chenot J-F, Stanislava D-R, Lempert T, Niebling W-B, Pötzsch B, Rauch B, Schneider B, Völzke E, Walter S, Wille H. Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern - Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 2019.
52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
53. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C, Investigators R-CIT. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72.
54. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.
55. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol*. 2016;172(3):315-36.
56. Heparin Natrium 250000 ratiopharm® [Fachinformation online]. Ulm: Ratiopharm GmbH; 2000. [Stand der Information: 01/2019; Abgerufen am: 28.06.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010544>.
57. Fraxiparin, Fraxiparine, Fraxiparina. [Fachinformation online]. Merzig: kohlpharma GmbH; 1999. [Stand der Information: 10/2016; Abgerufen am: 16.12.2019]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/72228.pdf.
58. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486.
59. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Jr., Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
60. Bruggenjürgen B, Reinhold T, McBride D, Willich SN. [Atrial fibrillation--epidemiologic, economic and individual burden of disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135 Suppl 2:S21-5.
61. 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(18):2370-5.
62. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Guidelines ESCCfP. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.

63. Hajat C, Heuschmann PU, Coshall C, Padayachee S, Chambers J, Rudd AG, Wolfe CD. Incidence of aetiological subtypes of stroke in a multi-ethnic population based study: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):527-33.
64. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
65. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
66. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e51.
67. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91.
68. Leiria TL, Lopes RD, Williams JB, Katz JN, Kalil RA, Alexander JH. Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):514-22.
69. Konstantinides S, Lankeit M, Erbel C, Tiefenbacher C. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der European Society of Cardiology zum Management der akuten Lungenembolie. *Der Kardiologe*. 2020.
70. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9828):1835-46.
71. Simon LV, Nassar AK, Mohseni M. *Vertebral Artery Injury*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
72. Latif E, Fares A, Ahmed Z, Musthafa S, Mazhar I. Isolated Dissections of Superior Mesenteric and Celiac Arteries Associated With Aortic Ectasia. *Cureus*. 2020;12(6):e8657.
73. Ringelstein E, Dittrich R. (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien [Internet]. Online: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2016 [updated: 09.09.2016; Abgerufen am: 06.08.2020]. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie:[Online unter: www.dgn.org/leitlinie/159].
74. Drews TN, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R. Outpatients on mechanical circulatory support. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(3):780-5; discussion 5.
75. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Loebe M, Hennig E, Krabatsch T, Koster A, Lehmkühl HB, Hetzer R. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *Journal of cardiac surgery*. 2008;23(3):185-94.
76. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
77. Iqbal H, Straw S, Craven TP, Stirling K, Wheatcroft SB, Witte KK. Direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist for the management of left ventricular thrombus. *ESC heart failure*. 2020.
78. (BfArM) BfAuM. Rote-Hand-Brief des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2019 [updated: 23.05.2019; Abgerufen am: abgerufen 06.08.2020]. Online unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-doaks.pdf>.

79. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
80. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015;13(11):2119-26.
81. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittl L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014;124(6):955-62.
82. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):287S-310S.
83. Halvorsen S, Ghanima W, Frilde T, Hoxmark C, Falck P, Solli O, Jonasson C. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2016;3(1):28-36.
84. Moia M, Squizzato A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Internal and emergency medicine.* 2019;14(8):1233-9.
85. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2003;139(11):893-900.
86. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100.
87. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey J-Y, Ponikowski P, Rutten FH, Guidelines ECP, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Reviewers D, Vardas PE, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uuetoa H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2010;31(19):2369-429.
88. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395-401.
89. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American heart journal.* 2006;151(3):713-9.
90. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258-64.
91. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical cardiology.* 2015;38(9):555-61.
92. Wang C, Yu Y, Zhu W, Yu J, Lip GYH, Hong K. Comparing the ORBIT and HAS-BLED bleeding risk scores in anticoagulated atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(65):109703-11.
93. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H. The 2018

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.

94. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart*. 2018;5(2):e000931.

95. Okumura K, Inoue H, Atarashi H, Yamashita T, Tomita H, Origasa H, Investigators JRR. Validation of CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: an analysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2014;78(7):1593-9.

96. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-71.

97. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk Stratification for Bleeding Complications in Patients With Venous Thromboembolism: Application of the HAS-BLED Bleeding Score During the First 6 Months of Anticoagulant Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6).

98. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87(2):144-52.

99. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991;78(9):2337-43.

100. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105(2):91-9.

101. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 1999;159(5):457-60.

102. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349(7):631-9.

103. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(1):26-31.

104. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, Lankeit M, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *The European respiratory journal*. 2016;48(5):1369-76.

105. Klok FA, Presles E, Tromeur C, Barco S, Konstantinides SV, Sanchez O, Pernod G, Raj L, Robin P, Le Roux PY, Hoffman C, Mélac S, Bertoletti L, Girard P, Laporte S, Mismetti P, Meyer G, Leroyer C, Couturaud F. Evaluation of the predictive value of the bleeding prediction score VTE-BLEED for recurrent venous thromboembolism. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2019;3(3):364-71.

106. Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2018;12(12):361-80.

107. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48(9):2494-503.

108. Darius H. NOAC: Real-life data and the role of antidotes for the treatment of bleeding. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017;112(2):99-104.

109. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florigo R, Hucker W, Mehran R, Messé SR, Pollack CV, Jr., Rodriguez F, Sarode R, Siegal D, Wiggins BS. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042-67.

110. Frontera JA, Lewin JJ, 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL. Guideline for Reversal of

- Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocritical care*. 2016;24(1):6-46.
111. Koscielny J, Rutkauskaitė E. Blutungen unter NOAK. *Hämostaseologie*. 2015;35(1):43 - 53.
 112. Mujer MTP, Rai MP, Atti V, Dimaandal IL, Chan AS, Shrotriya S, Gundabolu K, Dhakal P. An Update on the Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Advances in hematology* [Internet]. 2020 03.09.2020:[Article ID 7636104, 10 pages pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097770/pdf/AH2020-7636104.pdf>.
 113. Grottke O, Lier H, Hofer S. Management von Blutungen unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen. *Der Anaesthesist*. 2017;66(9):679-89.
 114. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
 115. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (federführende Fachgesellschaft). S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung AWMF-Register-Nr. 012/019. 2016. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-08.pdf.
 116. Biecker E, Heller J, Schmitz V, Lammert F, Sauerbruch T. Effiziente Diagnostik und Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen. *Dtsch Arztebl International*. 2009;1(1):-6-.
 117. Koscielny J, Rutkauskaitė E, Sucker C, von Heymann C. How Do I Reverse Oral and Parenteral Anticoagulants? *Hamostaseologie*. 2020;40(2):201-13.
 118. Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, Dechêne A, Dollinger M, Meinrad G, Kiesslich R, Schilling D, Tacke F, Zipprich A, Trebicka J. S2k Leitlinie Gastrointestinale Blutung, AWMF-Register Nr. 021/028. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften); 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-028l_S2k_Gastrointestinale_Blutung_2017-07.pdf.
 119. Konakion® MM 10 mg. [Fachinformation online]. Greifswald: Cheplapharm Arzneimittel GmbH; 2004. [Stand der Information: 06/2018; Abgerufen am: 27.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003063>.
 120. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(1):43-55.
 121. Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):657-65; quiz 66-7.
 122. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Clark NP, Squizzato A, Imberti D, Ageno W. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;106(3):429-38.
 123. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios - Is there a general consensus? *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(9):1890-903.
 124. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, Shehab N, Mock J, Myers T, Dentali F, Crowther MA, Agarwal A, Bhatt M, Khatib R, Riva JJ, Zhang Y, Guyatt G. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood advances*. 2018;2(22):3257-91.
 125. Gilbert BW, Morton L, Huffman JB, Roemer K, Potter A, Cassidy CD, Vasquez DG. Modified version of the American College of Cardiology's recommendation for low-dose prothrombin complex concentrate is effective for warfarin reversal. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(4):806-9.
 126. Beriplex® P/N 250/500/1000. [Fachinformation online]. Marburg: CSL Behring GmbH; 1996. [Stand der Information: Februar 2020; Abgerufen am: 20.06.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007703>.
 127. Bavalia R, Abdoellakhan R, Brinkman HJM, Brekelmans MPA, Hamulyák EN, Zuurveld M, Hutten BA, Westerweel PE, Olie RH, ten Cate H, Kruij M, Middeldorp S, Meijer K, Coppens M. Emergencies on

direct oral anticoagulants: Management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020.

128. Lindhoff-Last E, Herrmann E, Lindau S, Konstantinides S, Grottke O, Nowak-Goettl U, Lucks J, Zydek B, Heymann CV, Birschmann I, Sumnig A, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Meybohm P, Greinacher A. Severe Hemorrhage Associated With Oral Anticoagulants. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(18):312-9.

129. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, Carrier M, Crowther MA, Ghosh I, Lazo-Langner A, Zondag M. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(5):842-51.

130. Piran S, Khatib R, Schulman S, Majeed A, Holbrook A, Witt DM, Wiercioch W, Schünemann HJ, Nieuwlaat R. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood advances*. 2019;3(2):158-67.

131. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;130(15):1706-12.

132. Gomez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Vargas-Castrillon E. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):2987-3001.

133. FEIBA NF 500E/1000E [Fachinformation online]. Konstanz: Takeda GmbH; 2005. [Stand der Information: 08/2020; Abgerufen am: 29.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>.

134. Khoo TL, Weatherburn C, Kershaw G, Reddel CJ, Curnow J, Dunkley S. The use of FEIBA® in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *International journal of laboratory hematology*. 2013;35(2):222-4.

135. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(2):217-24.

136. Dager WE, Roberts AJ, Nishijima DK. Effect of low and moderate dose FEIBA to reverse major bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2019;173:71-6.

137. Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, Gross PL, Carrier M, Majeed A, Hwang HG, Zondag M. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2017;152:44-8.

138. Praxbind® 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. [Fachinformation online]. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim; 2015. [Stand der Information: 08/2018; Abgerufen am: 22.06.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020929>.

139. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Moschetti V, Gruenenfelder F, Reilly P, Kreuzer J. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9994):680-90.

140. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41.

141. Oberladstätter D, Voelckel W, Bruckbauer M, Zipperle J, Grottke O, Ziegler B, Schöchl H. Idarucizumab in major trauma patients: a single centre real life experience. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2019.

142. Bottaro FJ, Margan MM, Duboscq C, Ceresetto JM. [Experience with idarucizumab as a reverse agent of dabigatran]. *Medicina*. 2020;80(4):405-10.

143. Vene N, Mavri A, Božič-Mijovski M, Gregorič M, Uštar KK, Žerjav U, Gradišek P, Stecher A, Frol S, Nedog V, Detkova N, Kosi IE. Idarucizumab for dabigatran reversal in daily clinical practice: A case series. *European journal of anaesthesiology*. 2020;37(10):874-8.

144. van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, Kruip M, Meijer K, Te Boome LCJ, Simmers TA, Alings AMW, Tieleman R, Klok FA, Huisman MV, Westerweel PE. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Eurpace*. 2019;21(3):414-20.
145. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-41.
146. Ondexxya 200 mg. [Fachinformation online]. Amsterdam (NL): Portola Netherlands B.V.; 2019. [Stand der Information: 07/2020; Abgerufen am: 10.08.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023014>.
147. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ, Jr. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-35.
148. Crawley RM, Anderson RL. Prevention and Treatment of Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Drugs*. 2020;80(13):1293-308.
149. Fenger-Eriksen C, Munster AM, Grove EL. New oral anticoagulants: clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(6):651-9.
150. Pradaxa® 150mg Hartkapseln. [Fachinformation online]. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim; 2011. [Stand der Information: 01/2016; Abgerufen am: 25.05.2016]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013108>.
151. Jachertz N. Neue orale Antikoagulanzen (NOAK): Juristisches Tauziehen und wissenschaftlicher Wettlauf. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(3):72-3.
152. Fischalek J. Die Antikoagulation als Spiegelbild der Marktinteressen. *KVB FORUM*. 2019;6-10.
153. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75.
154. Mertens C, Siebenhofer A, Berghold A, Pregartner G, Ulrich LR, Mergenthal K, Kemperdick B, Schulz-Rothe S, Rauck S, Harder S, Gerlach FM, Petersen JJ. Differences in the quality of oral anticoagulation therapy with vitamin K antagonists in German GP practices - results of the cluster-randomized PICANT trial (Primary Care Management for Optimized Antithrombotic Treatment). *BMC health services research*. 2019;19(1):539.
155. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
156. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL, Kirchhof P. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111(5):833-41.
157. Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kohlmann T, Wilke T. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *European journal of internal medicine*. 2014;25(3):247-54.
158. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(3):526-38.
159. Mueller S, Groth A, Spitzer SG, Schramm A, Pfaff A, Maywald U. Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset. *Pragmatic and observational research*. 2018;9:1-10.

160. Paschke LM, Klimke K, Altiner A, von Stillfried D, Schulz M. Comparing stroke prevention therapy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation: a nationwide retrospective observational study. *BMC Med.* 2020;18(1):254.
161. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ (Clinical research ed).* 2016;353:i3189.
162. Mackway-Jones K, Marsden J, Windle J. *Emergency Triage Manchester Triage Group.* 3 ed. Oxford (GB); Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd.; 2014.
163. Manchester Triage System: Charité Universitätsmedizin Berlin; 2020 [Abgerufen am: 15.04.2020]. Online unter: <https://notfallmedizin-nord.charite.de/notfallversorgung/manchester-triage-system/>.
164. NHS. Alcohol units 2018 [updated: 13 April 2018; Abgerufen am: 20.04.2020]. Online unter: <https://www.nhs.uk/live-well/alcohol-support/calculating-alcohol-units/>.
165. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of clinical epidemiology.* 1995;48(12):1503-10.
166. Green L, Tan J, Morris JK, Alikhan R, Curry N, Everington T, Maclean R, Saja K, Stanworth S, Tait C, MacCallum P. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica.* 2018;103(4):738-45.
167. Albaladejo P, Samama CM, Sie P, Kauffmann S, Memier V, Suchon P, Viallon A, David JS, Gruel Y, Bellamy L, de Maistre E, Romegoux P, Thoret S, Pernod G, Bosson JL, Group G-NS. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology.* 2017;127(1):111-20.
168. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ (Clinical research ed).* 2018;362:k2505.
169. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, Zhang Q, Dina O, Mardekian J, Nadkarni A, Shank TC. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population. *BMC cardiovascular disorders.* 2019;19(1):142.
170. Er F, Ederer S, Nia AM, Caglayan E, Dahlem KM, Semmo N, Gassanov N. Accuracy of Doppler-echocardiographic mean pulmonary artery pressure for diagnosis of pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2010;5(12):e15670.
171. Sohrabi B, Kazemi B, Mehryar A, Teimouri-Dereshki A, Toufan M, Aslanabadi N. Correlation between Pulmonary Artery Pressure Measured by Echocardiography and Right Heart Catheterization in Patients with Rheumatic Mitral Valve Stenosis (A Prospective Study). *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 2016;33(1):7-13.
172. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, Masotti L, Nitti C, Vanni S, Manina G, Cattinelli S, Cappelli R, Sbrojavacca R, Pomero F, Marten S, Agnelli G. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol.* 2017;227:261-6.
173. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F, Köhler C, Werth S, Endig H, Pannach S, Tittl L, Sahin K, Daschkow K, Weiss N. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and haemostasis.* 2015;113(6):1247-57.
174. Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Reviewers D, Storey RF, Bueno H, Collet J-P, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions

- (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs). *European Heart Journal*. 2014;35(45):3155-79.
175. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
176. Allopurinol Heumann. [Fachinformation online]. Nürnberg: Heumann Pharma; 1997. [Stand der Information: September 2019; Abgerufen am: 20.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004640>.
177. Simvastatin-CT 30mg, 60mg Filmtabletten [Fachinformation online]. Ulm: AbZ Pharma GmbH; 2011. [Stand der Information: Februar 2018; Abgerufen am: 20.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013686>.
178. L-Thyroxin-Na-ratiopharm Tabletten [Fachinformation online]. Ulm: ratiopharm GmbH; 2013. [Stand der Information: Dezember 2019; Abgerufen am: 20.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015001>.
179. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 477-500.
180. Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 351-68.
181. Björck F, Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Själander A. Warfarin treatment quality is consistently high in both anticoagulation clinics and primary care setting in Sweden. *Thromb Res*. 2015;136(2):216-20.
182. Jurin I, Lucijanić M, Šakić Z, Hulak Karlak V, Atić A, Magličić A, Starčević B, Hadžibegović I. Patterns of anticoagulation therapy in atrial fibrillation: results from a large real-life single-center registry. *Croatian medical journal*. 2020;61(5):440-9.
183. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, Sahin K, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;115(5):939-49.
184. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2597-604.
185. Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Lambelet M, Bach M, Turpie AGG, Camm AJ. Outcomes associated with non-recommended dosing of rivaroxaban: results from the XANTUS study. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018;5(2):70-9.
186. Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Arthur Fox KA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Mantovani LG, Kayani G, Grierson Turpie AG, Antoon Verheugt FW, Kakkar AK. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(12):1425-36.
187. Purrucker JC, Hölscher K, Kollmer J, Ringleb PA. Etiology of Ischemic Strokes of Patients with Atrial Fibrillation and Therapy with Anticoagulants. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9).
188. Stoll S, Macha K, Marsch A, Gerner ST, Siedler G, Fröhlich K, Volbers B, Strasser EF, Schwab S, Kallmünzer B. Ischemic stroke and dose adjustment of oral Factor Xa inhibitors in patients with atrial fibrillation. *Journal of neurology*. 2020;267(7):2007-12.
189. Pereira MQ, David C, Almeida AG, Brito D, Pinto FJ, Caldeira D. Clinical effects of off-label reduced doses of Direct Oral Anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2022;362:76-82.

190. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90.
191. Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, Holbrook AM, Simpson CS, Shepherd LE, Wells PS, Giulivi A, Gomes T, Mamdani M, Khuu W, Frymire E, Johnson AP, Bleeding Effectuated by Direct Oral Anticoagulants Study G. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest*. 2017;152(1):81-91.
192. Franco L, Becattini C, Vanni S, Sbrojavacca R, Nitti C, Manina G, Masotti L, Pomerio F, Cattinelli S, Cappelli R, Re R, Agnelli G. Clinically relevant non-major bleeding with oral anticoagulants: non-major may not be trivial. *Blood Transfus*. 2018;16(4):387-91.
193. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA internal medicine*. 2015;175(1):18-24.
194. Testa S, Ageno W, Antonucci E, Morandini R, Beyer-Westendorf J, Paciaroni M, Righini M, Sivera P, Verhamme P, Pengo V, Poli D, Palareti G. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Internal and emergency medicine*. 2018;13(7):1051-8.
195. Hoffman M, Goldstein JN, Levy JH. The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review. *International journal of emergency medicine*. 2018;11(1):55.
196. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*. 2015;131(1):82-90.
197. Levy JH, Moore KT, Neal MD, Schneider D, Marcisisin VS, Ariyawansa J, Weitz JI. Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(1):54-64.
198. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, Beyer-Westendorf J, Schulman S, Meijer K. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):211-4.
199. Brekelmans MPA, Abdoellakhan RA, Scheres LJJ, Biedermann JS, Hutten BA, Meijer K, Cate HT, Huisman MV, Kruij M, Middeldorp S, Coppens M. Clinical outcome of patients with a vitamin K antagonist-associated bleeding treated with prothrombin complex concentrate. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2018;2(1):77-84.
200. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43.
201. Nederpelt CJ, Naar L, Sylvester KW, Barra ME, Roberts RJ, Velmahos GC, Kaafarani HMA, Rosenthal MG, King DR. Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa. *J Thromb Haemost*. 2020.
202. Zacher B, Haller S, Willrich N, Walter J, Abu Sin M, Cassini A, Plachouras D, Suetens C, Behnke M, Gastmeier P, Wieler LH, Eckmanns T. Application of a new methodology and R package reveals a high burden of healthcare-associated infections (HAI) in Germany compared to the average in the European Union/European Economic Area, 2011 to 2012. *Eurosurveillance*. 2019;24(46):1900135.
203. Ahmed A, Ahmed R, Ali SS, Patel U, Shahid I, Zafar M, Sharma A, Ashraf A, Jani V. Intracerebral hemorrhage outcomes in patients using direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a meta-analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2020;198:106146.
204. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, Mabuchi S, Ozaki H, Matsubara K, Houkin K. Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2018;27(5):1338-42.
205. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, Basir G, Purrucker JC, Rizos T, Sobowale OA, Sallinen H, Yeh SJ, Wu TY, Ferrigno M, Houben R, Schreuder F, Perry LA, Tanaka J, Boulanger M, Al-Shahi Salman R, Jäger HR,

- Ambler G, Shakeshaft C, Yakushiji Y, Choi PMC, Staals J, Cordonnier C, Jeng JS, Veltkamp R, Dowlatshahi D, Engelter ST, Parry-Jones AR, Meretoja A, Werring DJ. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017;88(18):1693-700.
206. Abdulla S, Akshaya SB, Tamrat BA, Tadesse MA, Asim AE, Hani MS, Masood U, Ahmed H, Adel KH. Patient Adherence to Novel Oral Anticoagulants (NOACs) for the Treatment of Atrial Fibrillation and Occurrence of Associated Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Vascular Pharmacology*. 2019;17(4):341-9.
207. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, Jackevicius CA. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2020;13(3):e005969.
208. Pham Nguyen TP, Chen Y, Thibault D, Leonard CE, Hennessy S, Willis A. Impact of Hospitalization and Medication Switching on Post-discharge Adherence to Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(10):1022-35.
209. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)*. 1975;1(7905):480-4.
210. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-12.
211. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, Bukhari N. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case reports in oncology*. 2019;12(3):728-36.
212. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5.
213. Seelig J, Pisters R, Hemels ME, Huisman MV, Ten Cate H, Alings M. When to withhold oral anticoagulation in atrial fibrillation - an overview of frequent clinical discussion topics. *Vascular health and risk management*. 2019;15:399-408.
214. Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, Chin PK, Saba S. Anticoagulation Use and Clinical Outcomes After Major Bleeding on Dabigatran or Warfarin in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48(1):159-66.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nils Willamowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Blutungen unter Antikoagulanzen in der Notfallmedizin - Bleeding with Anticoagulants in Emergency Medicine selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle herzlich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Martin Möckel danken, der mich nicht nur mit viel Geduld durch den Prozess der Dissertation begleitet hat, mich jederzeit mit seinem Wissen unterstützte und motivierte, sondern mir auch eine breite Ausbildung und weitere berufliche Perspektive in der Notfallmedizin ermöglicht hat und so meine Begeisterung für diese Disziplin noch weiter entfachte.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Frau Prof. Dr. Anna Slagman, die von Anfang an für mich da war und mir zu jedem Zeitpunkt der Arbeit zur Seite stand, mir von der theoretischen Herangehensweise über das praktische Arbeiten mit der Software alles beibrachte und stets ein offenes Ohr für Fragen hatte. Auch dem Rest des Studienteams des Arbeitsbereichs Notfall- und Akutmedizin, ZNA Campus Mitte und Virchow danke ich herzlich für die stets freundliche Unterstützung.

Ich danke meiner Mutter Astrid und meiner Schwester Svea für die immer aufmunternden Worte. Mein abschließender Dank gebührt meiner lieben Frau Edda, die mich immer wieder motivierte und unterstützte und insbesondere im Schreibprozess mit beeindruckend gutem Beispiel voranging.

Ich möchte die Arbeit meinem verstorbenen Großvater, Herrn Artur Niebuhr widmen, ohne den ich nicht da wäre, wo ich bin.

13 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (IBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Willamowski, Nils
Emailadresse: nils.willamowski@charite.de
Matrikelnummer: 225925
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Martin Möckel
Promotionsinstitution / Klinik: Arbeitsbereich
Notfallmedizin/Rettungsstellen

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Nils Willamoswki innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.11.2019
- Termin 2: 05.11.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Der Fokus der Arbeit sollte auf der Deskription der Daten liegen.
- Alle statistischen Tests und deren p-Werte sollten explorativ, hypothesengenerierend interpretiert werden.
- Auf eine multiple Cox-Regression sollte aufgrund der wenigen beobachteten Ereignisse verzichtet werden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 29.03.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Kerstin Rubarth


Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

