

DISSERTATION

Assoziation von Vorhofflimmern und gesundheitsbezogener
Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit
ischämischem Schlaganfall oder TIA

Association of atrial fibrillation and health-related quality of life
in patients with ischemic stroke or TIA

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Steindorf-Sabath

Erstbetreuer: Prof. Dr. Matthias Endres

Datum der Promotion: 23.03.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

- 1) **Lena Steindorf-Sabath**, Manuel C. Olma, Serdar Tütüncü, Alice Schneider, Ulrike Grittner, Cornelia Fiessler, Claudia Kunze, Michael Krämer, Paulus Kirchhof, Joachim Röther, Götz Thomalla, Roland Veltkamp, Ulrich Laufs, Darius Nabavi, Peter Heuschmann, Karl Georg Häusler*, Matthias Endres* (2021). Einfluss von Vorhofflimmern auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA – eine Subanalyse der „Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS)“-Studie [Posterpräsentation]. Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie 2021, Berlin, Deutschland. *urn:nbn:de: 101:1 2021102713084072878825*.

- 2) Manuel C. Olma*, Serdar Tütüncü*, **Lena Steindorf-Sabath**, Alice Schneider, Cornelia Fiessler, Claudia Kunze, Michael Krämer, Peter Heuschmann, Matthias Endres*, Karl Georg Häusler* (2022). Persistence to oral anticoagulation and health-related quality of life in stroke survivors with atrial fibrillation – the Berlin Atrial Fibrillation Registry [Posterpräsentation]. 8th European Stroke Organisation Conference 2022, Lyon, Frankreich. *doi: 10.1177/23969873221087559*

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	8
Anhangsverzeichnis.....	9
Abstract (Deutsch).....	10
Abstract (Englisch).....	12
1 Einleitung	14
1.1 Schlaganfall und Vorhofflimmern.....	14
1.1.1 Schlaganfall.....	14
1.1.2 Vorhofflimmern.....	15
1.1.3 Prävention ischämischer Schlaganfälle bei Vorhofflimmern.....	17
1.1.4 Medikamentenpersistenz.....	19
1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	19
1.2.1 Begriffsdefinition.....	19
1.2.2 EQ-5D-3L.....	21
1.3 Einflussfaktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	22
1.3.1 Soziodemographische Merkmale als Einflussfaktoren der HRQOL.....	22
1.3.2 Ischämischer Schlaganfall als Einflussfaktor der HRQOL.....	23
1.3.3 Vorhofflimmern als Einflussfaktor der HRQOL.....	24
1.3.4 Orale Antikoagulation als Einflussfaktor der HRQOL.....	26
2 Zielsetzung	28
3 Methodik	29
3.1 Datenerhebung.....	29
3.2 EQ-5D-3L.....	32
3.3 Statistische Auswertung.....	33
3.3.1 Patient:innencharakteristika.....	33
3.3.2 Gesundheitsprofile.....	33
3.3.3 Multivariable Analysen.....	34
3.3.3.1 MonDAFIS.....	34
3.3.3.2 BVR.....	36
3.3.4 Umgang mit fehlenden Werten.....	38
4 Ergebnisse	41
4.1 Patient:innencharakteristika.....	41
4.1.1 MonDAFIS.....	41
4.1.2 BVR.....	43

4.2 Gesundheitsprofile	45
4.2.1 MonDAFIS	45
4.2.2 BVR	48
4.3 MonDAFIS – Einflussfaktoren auf die HRQOL nach 12 Monaten	51
4.3.1 Vorhofflimmern und orale Antikoagulation	53
4.3.2 Art der oralen Antikoagulation	57
4.3.3 Symptomschwere des Vorhofflimmerns	59
4.4 BVR – Einflussfaktoren auf die HRQOL nach 12 Monaten und im Verlauf bis zu 36 Monaten	62
4.4.1 Diagnosezeitpunkt des Vorhofflimmerns	63
4.4.2 Orale Antikoagulation und Medikamentenpersistenz	67
4.4.2.1 Orale Antikoagulation	67
4.4.2.2 Persistenz der oralen Antikoagulation	71
5 Diskussion	81
5.1 Hauptergebnisse der MonDAFIS-Kohorte	81
5.2 Hauptergebnisse der BVR-Kohorte	81
5.3 Beurteilung der klinischen Relevanz und Einordnung der Ergebnisse in Hinblick auf die aktuelle Studienlage	82
5.3.1 Minimal erforderlicher Unterschied	82
5.3.2 MonDAFIS	82
5.3.2.1 Vorhofflimmern	82
5.3.2.2 Orale Antikoagulation	83
5.3.2.2.1 NOAK vs. VKA	84
5.3.2.3 Symptomatisches VHF	85
5.3.3 BVR	85
nach 12 Monaten	85
5.3.3.1 Orale Antikoagulation	86
5.3.3.2 Medikamentenpersistenz	86
5.3.3.2.1 NOAK vs. VKA	87
5.3.4 Vergleich der Kohorten aus der MonDAFIS- und BVR-Studie	88
5.4 Stärken und Limitationen	88
6 Schlussfolgerung	90
Literaturverzeichnis	91
Anhang	100
Eidesstattliche Versicherung	102
Anteilsklärung	103
Lebenslauf	104

Publikationsliste	105
Danksagung	106
Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin	107

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike-Informationskriterium
AF	Atrial Fibrillation
AFEQT	Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life
BMI	Body Mass Index
BVR	Berliner Vorhofflimmer Register
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSB	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
EQ-5D-3L	European Quality of Life Dimensions 3 Level Version
EQ-Index	Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L
EQ-VAS	Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L
FU	Follow-Up/ Nachverfolgungszeitpunkt
FU3	3-Monats-Nachverfolgung
FU12	12-Monats-Nachverfolgung
FU24	24-Monats-Nachverfolgung
FU36	36-Monats-Nachverfolgung
HRQOL	Health-related Quality of Life
ICC	Intraklassenkorrelation
IQR	Interquartilsabstand
INR	International Normalized Ratio
MID	Minimally important difference
MonDAFIS	Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
OAK	Orale Antikoagulation
RF	Risikofaktor
SAE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short-Form 36
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Klassifikation
TTR	Time in therapeutic range
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: EHRA-Klassifikation zur Bestimmung der Symptomschwere des VHF	17
Tab. 2: MonDAFIS – Analyse der fehlenden Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses....	39
Tab. 3: BVR – Analyse der fehlenden Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	40
Tab. 4: MonDAFIS – Patient:innencharakteristika	42
Tab. 5: BVR – Patient:innencharakteristika	43
Tab. 6: BVR – OAK-Status zum jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkt, n (%)	44
Tab. 7: BVR – Persistenz-Status zum jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkt, n (%)	45
Tab. 8: BVR – mRS im Studienverlauf, n (%).....	45
Tab. 9: BVR – EQ-Index und EQ-VAS im Studienverlauf, Mittelwert \pm SD	48
Tab. 10: MonDAFIS – univariable lineare Regressionen	52
Tab. 11: MonDAFIS – Assoziation von VHF und OAK mit der HRQOL nach 12 Monaten.....	56
Tab. 12: MonDAFIS-Subgruppenmodell – Assoziation der Art der OAK mit der HRQOL bei VHF-Patient:innen.....	58
Tab. 13: MonDAFIS-Subgruppenmodell – Assoziation der Art der OAK mit der HRQOL bei VHF-Patient:innen.....	61
Tab. 14: BVR – univariable lineare Regressionen	63
Tab. 15: BVR – HRQOL in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des VHF-Nachweis, Mittelwert.....	64
Tab. 16: BVR – Assoziation des Zeitpunktes des VHF-Nachweis mit der HRQOL nach 12 Monaten	65
Tab. 17: BVR – Assoziation des Zeitpunktes des VHF-Nachweis mit der HRQOL im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss	66
Tab. 18: BVR – Assoziation einer OAK mit der HRQOL nach 12 Monaten	69
Tab. 19: BVR – Assoziation einer OAK mit der HRQOL im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss	70
Tab. 20: BVR – Assoziation der OAK-Persistenz mit der HRQOL nach 12 Monaten	72
Tab. 21: BVR – Assoziation der NOAK- und VKA-Persistenz mit dem EQ-VAS nach 12 Monaten	74
Tab. 22: BVR – Direktvergleich der NOAK- und VKA-Persistenz im EQ-VAS im FU12	75
Tab. 23: BVR – Assoziation einer OAK-Persistenz mit der HRQOL im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss.....	77
Tab. 24: BVR – Assoziation der NOAK- und VKA-Persistenz mit dem EQ-VAS im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss.....	79
Tab. 25: BVR – Direktvergleich der NOAK- und VKA-Persistenz im EQ-VAS im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss.....	80

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: BVR – Persistenzbestimmung am Beispiel der NOAK bis FU12	37
Abb. 2: MonDAFIS – Angaben zur Problemhäufigkeit in den EQ-5D Domänen bei Studieneinschluss und FU12	47
Abb. 3: BVR – Angaben zur Problemhäufigkeit in den EQ-5D Domänen bei FU3 und FU12	49
Abb. 4: BVR – Angaben zur Problemhäufigkeit in den EQ-5D Domänen bei FU24 und FU36 ..	50
Abb. 5: MonDAFIS – EQ-Index und EQ-VAS bei VHF im FU12.....	53
Abb. 6: MonDAFIS – EQ-Index und EQ-VAS bei FU12 unter OAK bei VHF	54
Abb. 7: MonDAFIS – EQ-Index und EQ-VAS bei FU12 unter VKA oder NOAK bei VHF	57
Abb. 8: MonDAFIS – HRQOL abhängig von der Symptomschwere des VHF bei FU12.....	60
Abb. 9: BVR – EQ-Index und EQ-VAS bei FU12 unter OAK bei VHF	67
Abb. 10: BVR – HRQOL im Verlauf für den OAK-Status	68
Abb. 11: BVR – HRQOL für OAK-Persistenz bei FU12	71
Abb. 12: BVR – EQ-VAS für VKA- und NOAK-Persistenz bei FU12	73
Abb. 13: BVR – HRQOL im Verlauf für OAK-Persistenzg.....	76

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: EQ-5D-3L Fragebogen exemplarisch für das FU12 in MonDAFIS	100
---	-----

Abstract (Deutsch)

Hintergrund/Ziele: Vorhofflimmern (VHF) verursacht etwa 15-20% aller ischämischen Schlaganfälle. Sowohl Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall als auch VHF-Patient:innen sind in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) eingeschränkt. Darüber hinaus können VHF-assoziierte Symptome eine Verminderung der HRQOL bedingen. Bisher gibt es nur wenig Information zur HRQOL von Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall und VHF. Ziel dieser Arbeit ist es zu charakterisieren, ob VHF, die VHF-Symptomschwere und die Einnahme einer oralen Antikoagulation (OAK) mit der HRQOL bei Patient:innen mit ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) assoziiert sind.

Methoden: Daten der "Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS)"-Studie und des „Berliner Vorhofflimmer Register“ (BVR) wurden ausgewertet. Beide Studien sind Prüfer-initiierte, prospektive, multizentrische Studien der Charité – Universitätsmedizin Berlin. In der MonDAFIS-Studie wurden 3470 Patient:innen mit akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA ohne bekanntes VHF eingeschlossen. In der BVR-Studie wurden 1080 Patient:innen mit VHF und akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA eingeschlossen. Die Daten zur HRQOL wurden mittels EQ-5D-3L Fragebogen, bestehend aus EQ-Index und EQ-VAS, zu mehreren Zeitpunkten erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels multivariabler linearer Regressionsmodelle. Neben der HRQOL zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurde für soziodemographische Faktoren, Schlaganfallschwere, Vorerkrankungen, weitere kardiovaskuläre Ereignisse, VHF, Art und Persistenz der OAK, Symptomschwere des VHF (EHRA-Score) als auch für das Studienzentrum adjustiert.

Ergebnisse: VHF-Patient:innen ohne OAK hatten ein Jahr nach Studieneinschluss eine niedrigere HRQOL als VHF-Patient:innen mit OAK (MonDAFIS: EQ-Index $p=0,003$; EQ-VAS $p=0,042$; BVR: EQ-VAS $p=0,017$). Nahmen VHF-Patient:innen eine OAK ein, so war die HRQOL vergleichbar hoch wie in der Patient:innengruppe ohne VHF und OAK (MonDAFIS: EQ-Index $p=0,349$; EQ-VAS $p=0,624$). Eine nicht-persistente OAK-Einnahme war nach 12 Monaten (BVR $p<0,001$) und im Verlauf bis zu 36 Monaten (BVR $p<0,001$) mit niedrigeren EQ-VAS Werten assoziiert. Zudem zeigte sich, dass

Patient:innen mit symptomatischem VHF niedrigere EQ-Index Werte nach 12 Monaten aufwiesen als asymptomatische VHF-Patient:innen (MonDAFIS $p \leq 0,042$).

Schlussfolgerungen: Neben bekannten Einflussfaktoren ist die HRQOL bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall/TIA auch mit VHF und potentiell modifizierbaren Faktoren, wie einer OAK-Einnahme und der VHF-Symptomschwere assoziiert. Für den klinischen Alltag könnte das einen Bedarf an besonderer Beachtung dieser Patient:innenkohorte aufzeigen, da sich der klinische Nutzen einer OAK neben der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse auch in der HRQOL widerspiegelt.

Abstract (Englisch)

Background/Purpose: Atrial fibrillation (AF) causes up to 15-20% of all ischemic strokes. Patients with AF as well as patients with ischemic stroke suffer from reduced health-related quality of life (HRQOL). Furthermore AF-related symptoms may impair HRQOL. However, little is known about HRQOL in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) with AF. The aim of this thesis is to characterize the association of AF, its related symptoms, and the status of oral anticoagulation (OAC) on HRQOL in patients with ischemic stroke/TIA.

Methods: Data of the “Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS)”-trial and “Berlin Atrial Fibrillation Registry”-trial (BVR) were analyzed. Both studies are investigator-initiated, prospective, multicentre trials of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. The MonDAFIS trial enrolled 3,470 patients with acute ischemic stroke or TIA without known AF. The BVR trial enrolled 1,080 patients with AF and ischemic stroke or TIA. Data on HRQOL were measured by using the EQ-5D-3L questionnaire, including the EQ-index and the EQ-VAS, at baseline and several follow-ups. Statistical analysis was performed using multivariable linear models adjusting for HRQOL at baseline, sociodemographic factors, stroke severity, further cardiovascular events, comorbidities, AF, type and persistence of OAC, symptom severity of AF (EHRA-score) and study-center.

Results: Patients with AF without OAC showed lower HRQOL compared to patients with AF and OAC 12 months after the index stroke/TIA (MonDAFIS: EQ-Index $p=0,003$; EQ-VAS $p=0,042$; BVR: EQ-VAS $p=0,017$). Patients with AF and OAC showed similarly high HRQOL compared to patients without AF and without OAC (MonDAFIS: EQ-Index $p=0,349$; EQ-VAS $p=0,624$). Non-persistence to OAC was associated with lower EQ-VAS values 12 months (BVR: $p<0,001$) and in the course of 36 months (BVR: $p<0,001$) after ischemic stroke/TIA. Moreover, patients with symptomatic AF had lower EQ-index values than asymptomatic patients after 12 months (MonDAFIS $p \leq 0,042$).

Conclusions: HRQOL in patients with ischemic stroke or TIA is beside known factors of influence associated with AF and potentially modifiable factors such as symptom severity of AF and secondary prophylaxis by OAC. As a clinically relevant expression of the

patients' perspective, these factors should be considered in clinical routine because OAC intake has in addition to the reduction of recurrent cardiovascular events a statistically significant association with HRQOL.

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall und Vorhofflimmern

1.1.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine der Hauptursachen von Behinderung im Erwachsenenalter und in Deutschland dritthäufigste Todesursache (Heuschmann *et al.*, 2010; GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018). Trotz erfolgreicher Senkung der Neuerkrankungs- und Sterberaten steigt die absolute Anzahl der Schlaganfallpatient:innen vor allem aufgrund des demographischen Wandels weiter an (Truelsen *et al.*, 2006; Feigin *et al.*, 2009). In Deutschland ist die durchschnittliche Lebenserwartung seit 1990 bei Frauen um 4,2 Jahre, bei Männern sogar um 5,9 Jahre gestiegen. Mit der Senkung der Sterblichkeit nimmt damit die Lebenszeit zu, die mit chronischer Erkrankung gelebt wird (Nowossadeck, von der Lippe and Lampert, 2019). Von schätzungsweise 260.000 Personen, die jährlich in Deutschland einen Schlaganfall erleiden, sind etwa 66.000 Personen von einem Reinfarkt betroffen (Heuschmann *et al.*, 2010). Bekannte Risikofaktoren (RF) sind unter anderem der arterielle Hypertonus, Rauchen, Diabetes mellitus, Übergewicht, Hyperlipidämie, kardiale Grunderkrankungen und Alkoholkonsum (O'Donnell *et al.*, 2016).

Prinzipiell werden zwei Formen des Schlaganfalls unterschieden: der ischämische Schlaganfall und der hämorrhagische Schlaganfall. Der ischämische Schlaganfall, dessen Ursache eine Verringerung der Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe ist und so zu einem akuten fokal neurologischen Defizit mit bleibendem Funktionsverlust führen kann, tritt dabei in circa 80% der Fälle auf (Ringleb P. *et al.*, 2021; Kolominsky-Rabas *et al.*, 2001). Die ätiologische Einteilung ischämischer Schlaganfälle in klinischen Studien erfolgt häufig anhand der Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype (TOAST)-Klassifikation (Amarenco *et al.*, 2009). Demnach gibt es folgende fünf Hauptursachen eines ischämischen Schlaganfalls: Makroangiopathie, kardiale Embolie, Mikroangiopathie, andere Ursachen wie z.B. Vaskulitis oder Dissektion, und unklare Ätiologie, die entweder bei mehr als einer der vorher genannten Ursachen zutrifft oder wenn keine Pathogenese nachgewiesen werden kann (Adams *et al.*, 1993). 20-30% der ischämischen Schlaganfälle sind als kardioembolisch zu klassifizieren. Diese weisen außerdem die höchste Reinfarktwahrscheinlichkeit und das niedrigste 2-Jahres-

Überleben auf (Kolominsky-Rabas *et al.*, 2001). Die Definition der TIA ist aufgrund der modernen Bildgebung, insbesondere der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) derzeit im Wandel. Sie grenzt sich zum ischämischen Schlaganfall durch ein transientes klinisches Defizit ab. Eine negative diffusionsgewichtete MRT unterstützt die TIA-Diagnose (Ringleb P. *et al.*, 2021). Etwa 10% der Patient:innen erleiden innerhalb von drei Monaten nach Auftreten der TIA einen ischämischen Schlaganfall (Easton *et al.*, 2009). Deshalb sollten Patient:innen mit TIA in der Akutsituation die gleiche Diagnostik und Sekundärprävention erhalten wie Patient:innen nach ischämischem Schlaganfall (Ringleb P. *et al.*, 2021). Im Sinne des „Time-is-brain“-Konzeptes stehen zwei Therapieoptionen zur Wahl, die das funktionelle Outcome der Patient:innen bei rascher Therapieeinleitung verbessern können (Behnke, 2019). Lange war die intravenöse Thrombolysetherapie innerhalb eines 4,5 Stunden Zeitfensters die einzige Behandlungsmöglichkeit zur Eröffnung verschlossener Gefäßabschnitte. Seit einigen Jahren ist nun auch die mechanische Thrombektomie bei ausgewählten Patient:innen als zweite, operative Therapiemethode zur Gefäßeröffnung etabliert (Ringleb P. *et al.*, 2021). Zur den zur Einschätzung und Verlaufsbeobachtung des klinischen Schweregrades des akuten ischämischen Schlaganfalls häufigsten genutzten Skalen zählen die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) und die Modified Rankin Scale (mRS). Der NIHSS bewertet in elf Kategorien unter anderem die Bewusstseinslage, Okulomotorik, Sensibilität, Sprache und Motorik bewertet. Maximal können 42 Punkte erreicht werden, wobei höhere Punktzahlen einen höheren Grad an Einschränkung anzeigen. Der mRS umfasst sieben Grade, wobei der Grad 0 keinen Symptomen entspricht, Grad 3 einer moderaten Beeinträchtigung und Grad 6 dem Tod. Dabei können bis zu einem Grad 2 alle Aktivitäten des täglichen Lebens selbst, das heißt ohne die Hilfe weiterer Personen, ausgeführt werden (Kasner, 2006; Quinn *et al.*, 2009).

1.1.2 Vorhofflimmern

VHF ist die häufigste kardiale Arrhythmie und ein unabhängiger kardiovaskulärer RF – insbesondere für ischämische Schlaganfälle (Crandall *et al.*, 2009). Etwa 15-20% aller ischämischen Schlaganfälle werden schätzungsweise durch VHF ausgelöst. RF für die Entstehung eines VHF sind vor allem die arterielle Hypertonie, Alter, Vitien und ischämische Herzerkrankungen (Brüggenjürgen *et al.*, 2010). Diese sind assoziiert mit strukturellen Umbauvorgängen in den Vorhöfen und können zu einer Dissoziation

zwischen Muskelzellen und dem Reizleitungssystem in den Vorhöfen führen. Arrhythmische Bewegungen der Vorhöfe können dann zur Stase vor allem im linken Herzhohr führen und prothrombotisch wirken (Hindricks *et al.*, 2021). Die zunehmend erhöhte Inzidenz mit prognostizierten 0,5% Punkten in 10 Jahren aus dem Jahr 2013 ist vor allem auf den Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung zurückzuführen. Bedeutend ist aber auch die Zunahme der Inzidenz prädisponierender Erkrankungen und die häufigere Detektion asymptomatischer Verläufe. Daten aus Deutschland aus dem Jahre 2008 von über 8 Millionen Personen zeigten beispielsweise eine Prävalenz in der Gesamtpopulation von 2,1%. Diese stieg bei den über 85-Jährigen sogar auf 15% an. Für das Jahr 2020 wurden für Deutschland etwa 426.000 erstmalige diagnostizierte VHF-Episoden mit insgesamt über zwei Millionen VHF-Patient:innen erwartet (Wilke *et al.*, 2013). Weiter ist die Hospitalisierungsrate von Patient:innen mit VHF im Vergleich zu Patient:innen ohne VHF etwa doppelt so hoch und verdeutlicht die weitere Notwendigkeit einer Auseinandersetzung mit dieser Patient:innenkohorte (Hindricks *et al.*, 2021).

VHF kann mittels Elektrokardiographie (EKG) diagnostiziert werden. Dabei zeigen sich typischerweise irreguläre RR-Intervalle und fehlende P-Wellen. Mindestens 30 Sekunden sollte dies anhalten, um die Diagnose zu stellen. Die Klassifikation erfolgt vor allem nach der Dauer. Es können folgende Typen unterschieden werden: erstmalig diagnostiziert, paroxysmal (selbstlimitierend meist innerhalb von 48 Stunden), persistierend (länger als 7 Tage anhaltend, jedoch durch medizinische Maßnahmen zu limitieren), langanhaltend persistierend (über ein Jahr anhaltend mit dem Versuch zur Rhythmuskontrolle) und permanent (anhaltendes VHF ohne angestrebte Rhythmuskontrolle). Meist ist über die Zeit ein Fortschreiten von kurzen, unregelmäßigen Episoden zu längeren Episoden zu beobachten. Die jährliche Rate zur Progression des paroxysmalen VHF-Typs wird mit bis zu 15% angegeben (Hindricks *et al.*, 2021). Die klinische Symptomatik kann unter anderem Fatigue, Palpitationen, Schwindel, Luftnot und eine Angina-pectoris Symptomatik beinhalten. Jedoch sind auch asymptomatische Verläufe möglich (Brüggenjürgen *et al.*, 2010). Laut einer Erhebung in den Mitgliedsstaaten der European Society of Cardiology (ESC) in 2005 waren 69% aller VHF-Patient:innen zum Studienzeitpunkt symptomatisch. Insgesamt gaben 54% der zu dem Studienzeitpunkt asymptomatischen Patient:innen an schon einmal Symptome aufgrund des VHF gehabt zu haben (Nieuwlaat *et al.*, 2005). Mittels der European Heart Rhythm Association (EHRA)-Klassifikation kann die Symptomschwere eingeschätzt werden. Diese reicht von

EHRA 1 ‚keine Symptome‘ bis zu EHRA 4 ‚behindernd‘, bei dem eine normale Alltagstätigkeit nicht mehr möglich ist (Tab. 1).

Tab. 1: EHRA-Klassifikation zur Bestimmung der Symptomschwere des VHF

EHRA 1	Keine Beschwerden wie Herzstolpern, Schwindelgefühl, Ohnmacht.
EHRA 2	Milde Beschwerden – die normale tägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt.
EHRA 3	Schwere Beschwerden – die normale tägliche Aktivität ist eingeschränkt.
EHRA 4	Schwere Beschwerden – die normale tägliche Aktivität ist unmöglich.

EHRA, European Heart Rhythm Association; VHF, Vorhofflimmern

Abhängig von der Symptomschwere und dem Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls erfolgt die Therapie des VHF. Grundsätzlich sollte bei allen Patient:innen durch eine Lifestyleänderung und eine medikamentöse Therapie das kardiovaskuläre Risiko gesenkt und eine bessere Symptomkontrolle angestrebt werden. Mögliche medikamentöse Behandlungsoptionen umfassen die antiarrhythmische, frequenzregulierende und antikoagulative Therapie (Hindricks *et al.*, 2021).

1.1.3 Prävention ischämischer Schlaganfälle bei Vorhofflimmern

Mehrere unabhängige RF sind für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Patient:innen mit VHF wesentlich. Zu nennen sind hierbei unter anderem ein Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte, arterielle Hypertonie, zunehmendes Alter und Diabetes mellitus. Ein ischämisches Ereignis in der Vorgeschichte ist dabei mit einem Wiederholungsrisiko von etwa 10% pro Jahr der stärkste RF (The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, 2007). Außerdem enden ischämische Schlaganfälle bei Patient:innen mit VHF häufiger letal, führen zu stärkeren funktionellen Defiziten und sind mit einer höheren Rate von Reinfarkten assoziiert (Haeusler *et al.*, 2018; Schnabel *et al.*, 2019). Mit einer dauerhaften oralen Antikoagulation (OAK) können Todesfälle jedoch um 26% gesenkt und Reinfarkte in zwei von drei Fällen reduziert werden (Hart, Pearce and Aguilar, 2007). Diese ist einer antithrombotischen Therapie überlegen und stellt derzeit die effektivste Therapiesäule dar mit der Morbidität und Mortalität bei Patient:innen mit VHF reduziert werden kann (Hindricks *et al.*, 2021). Ob Patient:innen mit VHF oral antikoaguliert werden sollten, kann mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score eingeschätzt werden. Dabei werden folgende RF evaluiert: Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter über 65, Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankung, weibliches Geschlecht und TIA oder ischämischer Schlaganfall in der Anamnese. Die Empfehlung zur OAK liegt nach der ESC-Leitlinie für Männer ab zwei Punkten und für Frauen ab drei Punkten vor und sollte bei jeweils einem Punkt weniger

hinsichtlich eines klinischen Nutzens und Präferenz der Patient:innen abgewogen werden (Chao *et al.*, 2020). Da für das Kriterium TIA oder ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte zwei Punkte vergeben werden, sollte diese Patient:innengruppe bei VHF-Diagnose oral antikoaguliert werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Dazu stehen zwei Medikamentengruppen zur Verfügung. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) werden seit Jahrzehnten erfolgreich zur OAK eingesetzt und stellen die einzige Option bei Patient:innen mit zusätzlicher Mitralklappenstenose oder mechanischer Herzklappe dar. Die Dosisüberprüfung erfolgt in regelmäßigen Abständen mittels International Normalized Ratio (INR)-Wert und sollte für eine wirksame OAK bei VHF-Patient:innen zur Vermeidung von ischämischen Schlaganfällen zwischen 2,0 und 3,0 liegen (Hindricks *et al.*, 2021). Als weitere Medikamentengruppe stehen seit über 10 Jahren auch die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) zur Verfügung (Ingrasciotta *et al.*, 2018). Dazu gehören die direkten Faktor-X-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und der direkte Thrombininhibitor Dabigatran. In einer Metaanalyse von 2014 konnte für alle vier NOAK eine vergleichbare Risikoreduktion für ischämische Schlaganfälle gegenüber Warfarin gezeigt werden (Ruff *et al.*, 2014). NOAK zeigen jedoch ein besseres Nebenwirkungsprofil mit weniger intrakraniellen Blutungen und weniger Interaktionspotential bezogen auf die Ernährung und die Einnahme weiterer Medikamente (Ingrasciotta *et al.*, 2018). Außerdem benötigen NOAK keine routinemäßige Dosisüberprüfung, wie es bei den VKA indirekt mittels regelmäßiger Bestimmung des INR notwendig ist. Jedoch kann in Ausnahmefällen wie zum Beispiel im Rahmen einer schweren Blutung eine laborparametrische Überprüfung des Plasmaspiegels durchaus sinnvoll sein. Dosisanpassungen müssen vor allem bei einer schweren Nierenfunktionsstörung getroffen werden (Steffel *et al.*, 2021). Nachteile der Therapie mit einem NOAK begrenzen sich vor allem auf die häufigeren gastrointestinalen Blutungen als unter der Therapie mit Warfarin (Ruff *et al.*, 2014). Insgesamt werden die NOAK aufgrund der vielen genannten Vorteile in der Prävention ischämischer Schlaganfälle bei VHF-Patient:innen mittlerweile bevorzugt eingesetzt (Hindricks *et al.*, 2021).

1.1.4 Medikamentenpersistenz

Persistenz wird definiert als Zeitraum vom Beginn bis zur Unterbrechung einer medikamentösen Therapie. Patient:innen können demnach zu einem bestimmten Zeitpunkt als ‚persistent‘ oder ‚nicht-persistent‘ dichotomisiert werden (Cramer *et al.*, 2008). Die nicht-persistente Einnahme einer OAK führt gegenüber einer persistenten Einnahme bei Patient:innen mit VHF zu einer höheren Rate von ischämischen Schlaganfällen (Hindricks *et al.*, 2021). Mögliche Gründe für eine nicht-persistente Einnahme einer OAK bei VHF-Patient:innen sind unter anderem ein jüngeres Alter, Bedenken gegenüber dem Medikament, Angst, Unzufriedenheit mit der Therapie, ein hohes Blutungsrisiko oder eine geringe Symptomlast (Lowres *et al.*, 2019). In einer schwedischen Kohorte waren weniger als die Hälfte der Patient:innen zwei Jahre nach dem ischämischen Schlaganfall persistent bezüglich einer Therapie mit VKA (Glader *et al.*, 2010). Die Rate der Persistenz bei einer NOAK-Einnahme unter VHF-Patient:innen war hingegen in einer multizentrischen Kohortenstudie von Komen *et al.* in fünf europäischen Ländern nach einem Jahr noch bei 82% und scheint insgesamt höher zu sein als unter der Therapie mit VKA (Komen *et al.*, 2021; Hindricks *et al.*, 2021). Dies wurde auch in einer Metaanalyse von Ozaki *et al.* an Schlaganfallkohorten beobachtet (Ozaki *et al.*, 2020). Aufgrund einer großen Variabilität bei der Persistenzdefinition in klinischen Studien ist die Vergleichbarkeit jedoch eingeschränkt (Deitelzweig *et al.*, 2021).

1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1.2.1 Begriffsdefinition

„Wie geht es Ihnen?“ ist seit jeher eine zentrale Frage im ärztlichen Gespräch mit Patient:innen, die darauf abzielt direkte Informationen über den derzeitigen Gesundheitszustand aus Sicht der erkrankten Person zu bekommen. Die Frage wird dann besonders relevant, wenn der vorher gesunde Mensch plötzlich erkrankt. Systematisch erfasst wird die Lebensqualität jedoch erst seit weniger als 50 Jahren. 1980 haben weniger als 1% aller Studien Daten zur Lebensqualität berichtet – 1997 lag die Quote schon bei etwa 4% (Sanders *et al.*, 1998). Die Begriffe *Lebensqualität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* werden oft sinngleich verwendet, obwohl man diese inhaltlich voneinander abgrenzen muss. Der Begriff *Lebensqualität* beschreibt „die

subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen“ (Renneberg and Hammelstein, 2006). In der englischsprachigen Literatur findet man den Begriff der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität*, also der Health-related Quality of Life“ (HRQOL) seit Ende der 80er Jahre (Radoschewski, 2000). Dieser „kann verstanden werden als Selbstbericht von sozialen, psychischen, körperlichen und alltagsnahen Aspekten von Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit“ (Bullinger, 2000) und fokussiert sich vor allem auf krankheitsbedingte Beschwerden und ihre Auswirkungen auf die Psyche und soziale Interaktionen (Renneberg and Hammelstein, 2006). Während in der Vergangenheit die Einschätzung zum Gesundheitszustand durch den Arzt mittels Beurteilung von abweichenden biologischen Normen erfolgte, zeigt die begriffliche und methodische Auseinandersetzung zum Thema HRQOL ein Umdenken in der Therapieforschung mit der Beachtung von Patient:innenäußerungen zum eigenen Gesundheitszustand an (Bullinger, 2000). Denn mit dem Anstieg der Lebenserwartung durch zuletzt vor allem sinkende Sterblichkeitsraten älterer Personen und dem zunehmenden Auftreten von chronischen Erkrankungen erweitert sich das Interesse von lebensverlängernden zu lebensverbessernden Therapiestrategien, die mithilfe der HRQOL-Instrumente gemessen werden sollten (Katz, 1987; Nowossadeck, von der Lippe and Lampert, 2019). Gibt man den Suchbegriff „health-related quality of life“ in der National Library of Medicine ein, so erhält man für das Jahr 2021 6003 Treffer. 20 Jahre zuvor lag die Anzahl bei nur 652 Treffern und ist seitdem kontinuierlich steigend.

Bisher gibt es keinen Goldstandard, wie die HRQOL gemessen werden sollte (Schöffski, 2012). Da dies aufgrund verschiedener Ansätze auch nicht festzulegen ist, sind „nicht einheitliche Konzepte dabei das Entscheidende [...], sondern vergleichbare Instrumente und Operationalisierungen“ (Radoschewski, 2000). Unterschieden werden krankheitsübergreifende (generische) von krankheitsspezifischen Fragebögen (Renneberg and Hammelstein, 2006). Auch wenn es keine einheitliche Definition der HRQOL gibt, sind sich viele Forschende über bestimmte Dimensionen wie zum Beispiel Subjektivität und Multidimensionalität einig (Radoschewski, 2000). Das ist besonders bedeutend, da Patient:innen mit ähnlicher klinischer Präsentation ihren eigenen Gesundheitszustand ganz anders einschätzen können. Dies kann eine große Streuung der Daten verursachen. Nachfolgend ist dann die klinische Relevanz des Unterschieds

zu beurteilen (Küchler and Berend, 2011). Im Hinblick auf die verbleibende Lebenszeit konnte in einer Metaanalyse von 2006 gezeigt werden, dass Patient:innen, die ihren Gesundheitsstatus mit ‚schlecht‘ angaben im Vergleich zu Patient:innen, die ihren Gesundheitsstatus mit ‚hervorragend‘ angaben, ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten (DeSalvo *et al.*, 2006). HRQOL kann also möglicherweise auch als prädiktiver Wert für Überlebenszeiten herangezogen werden (Küchler and Berend, 2011). Der Vorteil der Lebensqualitätserhebung gegenüber klinischen Parametern, wie zum Beispiel dem NIHSS oder mRS besteht in der Integration physischer und psychosozialer Einflussfaktoren, die einen erweiterten Gesamteindruck zum Zustand der erkrankten Person leisten können (Koller *et al.*, 2009). HRQOL kann also in verschiedenen Kontexten, unter anderem in der Bewertung von Therapien oder der Identifikation von Personengruppen, die ein spezielles Versorgungsangebot benötigen, diskutiert werden, um in einem weiteren Schritt eine Steigerung der Lebensqualität als Therapieziel zu manifestieren (Bullinger, 2000; Renneberg and Hammelstein, 2006).

1.2.2 EQ-5D-3L

Es existiert eine Vielzahl von Messinstrumenten zur Evaluation der HRQOL - doch nur wenige sind ausreichend validiert. Hierzu gehört der European Quality of Life Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L) Fragebogen der EuroQol Research Foundation (EuroQol Research Foundation, 2018), der zu den generischen Fragebögen zählt, die „unabhängig vom Gesundheitszustand der Befragten einsetzbar sind und differenziert auf die Lebensqualitätsaspekte in Zusammenhang mit Erkrankungen oder Therapien eingehen“ (Bullinger, 2000). Die Auswahl der abgefragten Aspekte erfolgte durch eine Meta-Analyse bewährter HRQOL-Instrumente (Radoschewski, 2000). Er ist in über 100 Ländern verfügbar und lässt so einerseits einen Vergleich zwischen einzelnen Erkrankungen als auch zwischen unterschiedlichen Ländern zu. Die erste Version in englischer Sprache ist seit 1990 in Verwendung. Mittlerweise ist der EQ-5D-3L Fragebogen einer der häufigsten genutzten generischen Messinstrumente zur Erfassung der HRQOL (Greiner, 2012).

Der EQ-5D-3L umfasst sechs Fragen. Der erste Teil besteht aus fünf Fragen, die sich auf die Themenkomplexe Beweglichkeit, Selbstständigkeit, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit beziehen. In jedem dieser Unterpunkte kann von der erkrankten Person angegeben werden, ob keine

(Level 1), einige (Level 2) oder extreme (Level 3) Probleme auftreten. Somit sind insgesamt 243 verschiedene Gesundheitszustände darstellbar, wobei in der Kurzform 11111, also in allen Dimensionen keine Probleme vorhanden, dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht. Diese Dimensionen spiegeln die Hauptaspekte der HRQOL wider, deren Gewichtungen zu den Lebensqualitätszuständen (EQ-Index) führen. Neben der hohen Verfügbarkeit und langjährigen Testung ist die Möglichkeit einen einzelnen Indexwert, den EQ-Index, durch die Gewichtung der Domänen zu berechnen ein weiterer Vorteil des EQ-5D-3L. Der zweite Teil besteht aus einer Frage, wobei die erkrankte Person auf einer Skala von 0-100 (0 = schlechteste vorstellbare Lebensqualität, 100 = beste vorstellbare Lebensqualität) den aktuellen Zustand angibt. Dies wird als visuelle Analogskala (EQ-VAS) bezeichnet und lässt weitere Dimensionen, wie Schlaf oder Kognition, einfließen, die vom ersten Teil möglicherweise nicht abgedeckt werden (Greiner, 2012). Dabei bleibt der Fragebogen insgesamt kurz und ist in wenigen Minuten zu beantworten (EuroQol Research Foundation, 2018).

1.3 Einflussfaktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

1.3.1 Soziodemographische Merkmale als Einflussfaktoren der HRQOL

Eine repräsentative Befragung mittels EQ-5D-3L wurde 2002/2003 an 3552 Personen in Deutschland durchgeführt. 36% gaben Probleme in mindestens einer Kategorie an und zeigten insgesamt einen durchschnittlichen EQ-VAS von 77,4 (König, Bernert and Angermeyer, 2005). Personen mit einem höheren Lebensalter, weiblichen Geschlechts, niedrigerem Bildungsstatus und niedrigerem sozioökonomischen Status evaluierten ihre HRQOL insgesamt niedriger (Szende, Janssen and Cabases, 2014). Dies konnte neben dem EQ-5D-3L auch mit Hilfe eines weiteren, häufig genutzten generischen Messinstrumentes zur HRQOL - dem Short-Form 36 (SF-36) an einer deutschen Kohorte gezeigt werden und ist damit übereinstimmend mit anderen Studien zur HRQOL (Ellert and Kurth, 2013). Beim EQ-VAS kann beispielsweise eine kontinuierliche Abnahme in den Altersgruppen beobachtet werden. Hatten Personen in Deutschland zwischen 45 und 54 Jahren noch einen durchschnittlichen EQ-VAS von 78,5, sinkt dieser Wert in der Altersgruppe über 75 Jahre auf 60,5 ab. Gleiche Tendenzen sind auch für den EQ-Index gezeigt worden (Szende, Janssen and Cabases, 2014). Schulausbildungsdauer und Beschäftigungsstatus hatten auch nach Adjustierung für das Alter und anderen soziodemographischen Faktoren einen besonders starken Einfluss auf alle Kategorien

des EQ-5D-3L. Eine Schulausbildungsdauer unter 9 Jahren war beispielsweise mit einer bis zu fünffach erhöhten Problemhäufigkeit assoziiert (König, Bernert and Angermeyer, 2005).

1.3.2 Ischämischer Schlaganfall als Einflussfaktor der HRQOL

Ca. 50% der Überlebenden eines ischämischen Schlaganfalls erleben moderate oder schwere Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Ward *et al.*, 2005). Dies hat einen wesentlichen Einfluss auf die HRQOL. In einer Studie von Jeon *et al.* hatten Schlaganfallpatient:innen mit einem EQ-VAS von 60,69 eine signifikant geringere HRQOL als Patient:innen ohne Schlaganfall mit einem EQ-VAS von 73,08. In multivariablen linearen Regressionen konnte außerdem gezeigt werden, dass neben der Schulausbildungsdauer vor allem Mobilitätsprobleme, Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten, Angst, Rauchen und eine kardiovaskuläre Komorbidität einen negativen Einfluss auf die HRQOL haben (Jeon *et al.*, 2017). Außerdem weisen Frauen im Vergleich zu Männern sechs Monate nach ischämischem Schlaganfall eine signifikant niedrige HRQOL auf und Patient:innen mit einem niedrigem Bildungsstatus erleiden ein stärkeres funktionelles Defizit durch einen ischämischen Schlaganfall (Grube *et al.*, 2012; Bushnell *et al.*, 2014). Auch psychosoziale Probleme wie Angst und Post-Stroke-Depression spielen eine wesentliche Rolle. Störungen aus dem Bereich der Angsterkrankungen betreffen sogar jede:n fünften Schlaganfallpatient:in drei Monate nach dem Ereignis und sind mit einer niedrigeren HRQOL assoziiert. (Chun *et al.*, 2018). Etwa jede:r dritte Patient:in wird an einer multifaktoriell bedingten Post-Stroke-Depression erkranken, die vor allem im ersten Jahr auftritt und neben einer erhöhten Mortalität und rezidivierenden vaskulären Ereignissen auch zu einer verminderten HRQOL beitragen könnte (Towfighi *et al.*, 2017). Viele unabhängige Faktoren haben also einen Einfluss auf die HRQOL nach ischämischem Schlaganfall. Vor allem Alter, Geschlecht, Bildung, initiale Schwere des Schlaganfalls, Dauer der Hospitalisierung, funktioneller Status bei Entlassung und Komorbiditäten scheinen einen signifikanten Einfluss beizutragen (Chang *et al.*, 2016; Jeon *et al.*, 2017). Selbst Patient:innen mit TIA oder einem ischämischen Schlaganfall mit einem NIHSS ≤ 5 zeigten in einer Registerstudie von Sangha *et al.* im Verlauf eine Beeinträchtigung in der HRQOL - auch wenn sie keine Einschränkung im mRS vorweisen (Sangha *et al.*, 2015). Ein wesentlicher Faktor scheinen hier Reinfarkte zu sein (Sangha *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2014).

Schon seit vielen Jahren ist der EQ-5D-Fragebogen als Messinstrument der HRQOL bei Schlaganfallpatient:innen anerkannt und häufig angewandt worden (Smith *et al.*, 2013). Eine Kohortenstudie von Simon Pickard *et al.* konnte zeigen, dass der EQ-5D-3L mit klinischen Scores wie zum Beispiel dem mRS und Barthel-Index korreliert und somit als Messinstrument geeignet ist. Der EQ-VAS ist stärker assoziiert mit Veränderungen in psychischen Gesundheitsaspekten, während der EQ-Index stärker mit Veränderungen im Bereich der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und physischer Behinderung assoziiert ist (Simon Pickard, Johnson and Feeny, 2005). Eine Verbesserung der Lebensqualität könnte sich weiterhin auch auf das soziale Umfeld und die pflegenden Personen positiv auswirken (Carod-Artal and Egido, 2009). Trotz des zunehmenden Fokus auf Lebensqualitätsaspekte ischämischer Schlaganfallpatient:innen sind die Studiendaten bisher nur unzureichend vorhanden und die Studienpopulationen oft sehr klein. Nur 34 von 159 randomisierten, klinischen Schlaganfallstudien berichteten Patient Reported Outcomes zwischen 2002 und 2016 (Price-Haywood *et al.*, 2019).

1.3.3 Vorhofflimmern als Einflussfaktor der HRQOL

VHF kann einen negativen Einfluss auf die HRQOL haben (Thrall *et al.*, 2006). Schon 1996 konnten „signifikant häufiger Merkmale eingeschränkter Lebensqualität [...] gefunden“ werden (Gehring *et al.*, 1996). Über die Hälfte der VHF-Patient:innen hat eine niedrigere HRQOL, die assoziiert ist mit dem weiblichen Geschlecht, Komorbiditäten, Anzahl der Medikamente, psychischen Wohlbefinden, Symptomlast und funktionellem Status (Hindricks *et al.*, 2021; Roalfe *et al.*, 2012). Mittels antiarrhythmischer und frequenzregulierender Therapie kann die HRQOL verbessert werden (Thrall *et al.*, 2006). Trotz erfolgreicher Kontrolle des VHF (definiert als Sinusrhythmus oder Herzfrequenz ≤ 80 /min) blieben in einer großen klinischen Studie 55,7% der Patient:innen weiterhin symptomatisch (Steg *et al.*, 2012). Und symptomatisches VHF korreliert negativ mit der HRQOL (Wynn *et al.*, 2014). Dabei könnten HRQOL-Werte im Vergleich zur Symptomskala zusätzliche Informationen zum Gesundheitszustand aus Patient:innenperspektive liefern und dazu beitragen Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse zu identifizieren, wie anhand der Daten einer randomisierten, klinischen Studie und Daten zweier prospektiver Kohortenstudien gezeigt werden konnte (Krisai *et al.*, 2020; Schron, Friedmann and Thomas, 2014). Da die Patient:innenauswahl in den Therapiestudien

häufig sehr selektiert ist, untersuchten Reynolds et. al an einer unselektierten VHF-Kohorte Einflussfaktoren bei neu detektiertem VHF. Insgesamt war die HRQOL bei Studieneinschluss niedriger im Vergleich zur Normalbevölkerung. Alter, Geschlecht und Komorbidität war in dieser Kohorte stärker mit einer niedrigeren HRQOL assoziiert als der klinische Verlauf des VHF (Reynolds *et al.*, 2006). Patient:innen über 75 Jahre ohne Komorbidität scheinen im Vergleich zur altersstandardisierten Normalbevölkerung jedoch keine niedrigere HRQOL aufzuweisen (Roalfe *et al.*, 2012). Die Erhebung lebensqualitätsbezogener Daten wird mittlerweile in jeder klinischen VHF-Studie empfohlen und sollte auch als Qualitätsmarker der Therapie in der Betreuung von VHF-Patient:innen Anwendung finden (Arbelo *et al.*, 2021). Der EQ-5D-3L Fragebogen ist ein häufig genutztes Messinstrument, um die Einflussfaktoren auf die HRQOL bei VHF-Patient:innen zu identifizieren (Aliot *et al.*, 2014). Trotz einiger weniger VHF-Studien wie beispielsweise von Howes et al. und Roalfe et al., die keinen signifikanten Unterschied in altersstandardisierten Werten zur Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung finden konnten, ist die derzeitige Annahme, dass VHF-Patient:innen durch unterschiedliche Mechanismen von einer niedrigeren HRQOL und den damit assoziierten Ereignissen wie zum Beispiel einer höheren Hospitalisierungsrate beeinträchtigt sind (Howes *et al.*, 2001; Roalfe *et al.*, 2012; Hindricks *et al.*, 2021; Krisai *et al.*, 2020). Dabei scheint vor allem Angst als auch die Symptommhäufigkeit und die Symptomschwere des VHF einen wesentlichen Einfluss auf die HRQOL zu haben (Son *et al.*, 2019).

Hinsichtlich der HRQOL bei Schlaganfallpatient:innen mit VHF gibt es derzeit nur wenige und inkonklusive Daten. Wang et al. und Sangha et al. konnten in univariablen Analysen bei ischämischen Schlaganfallpatient:innen mit VHF im Vergleich mit Schlaganfallpatient:innen ohne VHF keine niedrigere HRQOL zeigen - Chang et al. jedoch schon (Sangha *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2014; Chang *et al.*, 2016). Sadlanova et al. analysierten den Einfluss von VHF auf die HRQOL bei ischämischen Schlaganfallpatient:innen. Neu detektiertes VHF war 12 Monate nach dem Ereignis mit einer höheren HRQOL verbunden, was die Autoren jedoch kritisch diskutierten (Sadlanova *et al.*, 2021). Zwei weitere Kohorten aus Bulgarien und den USA zeigten in multivariablen Modellen, dass ischämische Schlaganfallpatient:innen mit VHF nach drei Monaten eine signifikant niedrigere HRQOL hatten als Schlaganfallpatient:innen ohne VHF (Tsalta-Mladenov and Andonova, 2021; Romano *et al.*, 2021). Unklar bleibt jedoch, ob dieses VHF neu detektiert wurde.

1.3.4 Orale Antikoagulation als Einflussfaktor der HRQOL

VKA und NOAK sind in der Primär- und Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle bei VHF wirksam (Ruff *et al.*, 2014). In der klinischen Umsetzung gibt es jedoch wesentliche Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen, die eine Einschränkung der HRQOL und Zufriedenheit der Patient:innen während der Therapie möglich erscheinen lassen. Dazu zählen vor allem die häufigen INR-Kontrollen, viele Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen und ein höheres Risiko für schwere intrakranielle Blutungen unter der Therapie mit VKA (Mani and Lindhoff-Last, 2014). Schwere Blutungen unter der Therapie mit einer OAK oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung sind mit einer niedrigeren HRQOL assoziiert, die als klinisch relevant eingeschätzt wird (Res *et al.*, 2019). Eine Befragung an 137 Patient:innen, die eine OAK erhalten sollten oder schon einnahmen, zeigte zunächst, dass das Interesse an der Entscheidungsfindung seitens der Patient:innen sehr hoch war. Neben der möglichen Antagonisierung mittels Antidot waren vorrangig Aspekte der Lebensqualität entscheidend für die Wahl der OAK (Palacio, Kirolos and Tamariz, 2015). Insgesamt ist die Therapiezufriedenheit unter NOAK größer als die unter VKA. Ist der INR jedoch länger im therapeutischen Bereich, ist die Patient:innenzufriedenheit ähnlich hoch wie bei den NOAK. Innerhalb der Gruppe der NOAK gibt es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Therapiezufriedenheit (Contreras Muruaga *et al.*, 2017). Trotz vergleichbarer Effektivität wechseln viele Patient:innen von VKA zu NOAK. Eine Analyse von De Caterina *et al.* kurz nach Beginn der NOAK-Zulassungen zeigte mögliche Gründe für einen Therapiewechsel auf. Ein Wechsel war assoziiert mit Mobilitätsproblemen, Beschwerden aufgrund von Blutergüssen oder Schmerzen, Unzufriedenheit mit der OAK und ängstlichen Persönlichkeitsmerkmalen (De Caterina *et al.*, 2018). Patient:innen, die unter der Therapie mit VKA gut eingestellt sind, zeigten keine Verbesserung in der HRQOL nach einem Wechsel zu NOAK (van Miert *et al.*, 2020). In den Studien von Mani und Lindhoff-Last als auch Palacio *et al.* wurde angemerkt, dass sich das Klinikpersonal oder die Patient:innen teilweise gegen eine OAK mit NOAK aufgrund fehlender Antidots und damit fehlender Therapiemöglichkeit bei Blutungskomplikationen entschieden (Palacio, Kirolos and Tamariz, 2015; Mani and Lindhoff-Last, 2014). Seit Veröffentlichung der Studien gab es allerdings zwei Zulassungen für spezifische Antidots. Dazu zählt Idarucizumab als Antidot für Dabigatran und Adexanet alfa als Antidot für Rivaroxaban und Apixaban. Die Ergebnisse der Studie

für Adexanet alfa als Antidot für Edoxaban sind ausstehend (Steffel *et al.*, 2021). Insgesamt scheint die HRQOL bei Patient:innen mit OAK niedriger zu sein als bei Patient:innen, die keine OAK benötigen. Weiterhin scheint es möglich zu sein, dass die HRQOL unter einer NOAK-Therapie höher sein könnte als unter einer VKA-Therapie. Mit welchem Fragebogen dieser Unterschied am besten erhoben werden kann, ist allerdings noch unklar (Ynsaurriaga, Peinado and Ormaetxe Merodio, 2014). Grundsätzlich gibt es noch zu wenige und zu heterogene Daten zur HRQOL unter einer OAK-Therapie, sodass hier weitere Studien notwendig sind (Afzal, Hasan and Babar, 2019).

2 Zielsetzung

Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall und Patient:innen mit VHF sind häufig in ihrer HRQOL beeinträchtigt. Obwohl die Erhebung lebensqualitätsbezogener Daten in klinischen Studien zunehmend implementiert wird, gibt es kaum Information zur Patient:innengruppe ‚ischämischer Schlaganfall mit Vorhofflimmern‘. Weitere Analysen dieser Patient:innenkohorte sind deshalb aufgrund der unzureichenden Studienlage und oft nur kurzer Nachverfolgungszeiträume notwendig, um die Assoziation von VHF und der HRQOL bei Schlaganfallpatient:innen besser zu verstehen. In dieser Arbeit werden dazu zwei Patient:innenkohorten betrachtet, die sich hinsichtlich der Diagnose ‚ischämischer Schlaganfall mit oder ohne VHF-Erkrankung‘, Symptomschwere des VHF und in der Art der OAK unterscheiden. Folgende drei Fragestellungen werden untersucht:

1. Ist ein neu-detektiertes VHF negativ mit der HRQOL bei ischämischen Schlaganfallpatient:innen assoziiert?
2. Ist die Sekundärprävention mit einer OAK bei Patient:innen mit VHF nach ischämischem Schlaganfall mit einer höheren HRQOL assoziiert und falls ja – haben Patient:innen unter einer Therapie mit einem NOAK eine höhere HRQOL als Patient:innen unter einer Therapie mit einem VKA?
3. Ist die Symptomschwere des VHF differenziell mit der HRQOL bei Schlaganfallpatient:innen assoziiert?

3 Methodik

3.1 Datenerhebung

Die Daten zur HRQOL bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA wurde im Rahmen zweier Studien am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) erhoben. Die eine Kohorte stammt aus der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie *Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke* (MonDAFIS, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02204267), die 3470 Patient:innen ohne bekanntes VHF eingeschlossen hat. Bei einem Teil dieser Patient:innen wurde ein VHF bei Studieneinschluss oder im Studienverlauf detektiert. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil oral antikoagulierter Studienpatient:innen 12 Monate nach dem zum Studieneinschluss führenden ischämischen Schlaganfall zwischen der Patient:innengruppe mit additiver kontinuierlicher EKG-Ableitung während des stationären Aufenthaltes verglichen mit der Patient:innengruppe mit EKG-Diagnostik gemäß geltender Leitlinien. Der Ethikantrag wurde am 27.06.2014 bewilligt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen dem 01.12.2014 und 12.09.2017 an deutschlandweit 38 Studienzentren. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Akuter ischämischer Schlaganfall oder TIA (mit einem bei Aufnahme noch bestehenden klinischen Defizit oder einem Korrelat in der MRT-Bildgebung)
- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligungserklärung des/der Patient:in bzw. mündliche Einwilligung vor Zeugen bei Patient:innen, die aufgrund der zur stationären Aufnahme führenden neurologischen Defizite nicht schreiben können
- Aufnahme auf eine zertifizierte Stroke Unit (in einem der Prüfzentren)
- Einschluss innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn
- EKG-Ableitung kann \leq 24 Stunden (möglichst unmittelbar) nach Aufnahme auf die Stroke Unit begonnen werden
- Ausreichende deutsche Sprachkenntnisse
- Prinzipielle Bereitschaft, sich dem geplanten Follow-Up zu unterziehen

Ausschlusskriterien:

- Bekanntes VHF gemäß Anamnese
- Detektiertes VHF im Aufnahme-EKG
- Detektiertes VHF im Zuge der stationären Überwachung vor Studieneinschluss
- Implantierter Loop-Rekorder oder Herzschrittmacher (mit Speicherfunktion für EKG)
- Lebenserwartung (vor Schlaganfall) < 1 Jahr
- Erwartete Lebenserwartung nach dem aktuellen Schlaganfall < 1 Monat
- Bestehende Indikation für eine Antikoagulation (z. B. mechanische Herzklappe, Lungenarterienembolie etc.)
- Bestehende Teilnahme an einer Interventionsstudie, die relevant für die Endpunkte der MonDAFIS-Studie ist
- Frühere Teilnahme an der MonDAFIS-Studie
- Schlaganfallsschweregrad gemäß NIHSS ≥ 22 Punkte
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Die Erhebung zur HRQOL erfolgte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und 12 Monate nach Studieneinschluss mittels schriftlich ausgefülltem Fragebogen oder Telefon-Interview.

Die zweite Kohorte stammt aus der prospektiven, multizentrischen Registerstudie *Berliner Vorhofflimmer Register* (BVR, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02306824) mit 1080 rekrutierten Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Diagnose VHF bereits hatten oder sie bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gestellt wurde. Primärer Endpunkt der Studie war die 12 Monate nach dem zum Studieneinschluss führenden ischämischen Schlaganfall gemäß Patient:innenangabe ermittelte Persistenz bezüglich einer zuvor verschriebenen OAK mittels eines NOAK oder eines VKA. Der Ethikantrag wurde am 21.05.2014 bewilligt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen dem 09.12.2014 und 18.11.2016 an 16 beteiligten Studienzentren in Berlin. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Akuter ischämischer Schlaganfall oder TIA (mit einem bei Aufnahme noch bestehenden klinischen Defizit oder einem Korrelat in der MRT-Bildgebung)
- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligungserklärung des/der Patient:in bzw. mündliche Einwilligung vor Zeugen bei Patient:innen, die aufgrund der zur stationären Aufnahme führenden neurologischen Defizite nicht schreiben können
- Ausreichende deutsche Sprachkenntnisse
- Bekanntes oder stationär nachgewiesenes (paroxysmales, persistierendes oder permanentes) VHF
- Bereitschaft, sich dem geplanten Follow-Up zu unterziehen

Ausschlusskriterien:

- Lebenserwartung (vor Schlaganfall) $<$ 1 Jahr
- Erwartete Lebenserwartung nach dem aktuellen Schlaganfall $<$ 1 Monat
- Indikation für eine dauerhafte Antikoagulation abseits des VHF (z.B. mechanische Herzklappe)
- Vorherige Teilnahme am Berliner Vorhofflimmer Register
- Schwangerschaft und Stillzeit

Die Erhebung zur HRQOL erfolgte 3, 12, 24 und 36 Monate nach Studieneinschluss mittels schriftlich ausgefülltem Fragebogen oder Telefon-Interview.

Zur Auswertung werden für beide Studien nur HRQOL-Daten herangezogen, die von dem/der Patient:in selbst oder in seiner Anwesenheit erhoben wurden. Daten, bei denen angenommen werden kann, dass der/die Patient:in nicht anwesend war, werden zur Auswertung der HRQOL ausgeschlossen.

Im Verlauf beider Studien wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events (SAE)) nachverfolgt. Dazu zählten im Zusammenhang mit den für die Studie relevanten Endpunkten die TIA, ischämische Schlaganfälle, intrazerebrale Blutungen, intrakranielle, nicht intrazerebrale Blutungen, extrakranielle, schwere Blutungen, Myokardinfarkte und periphere arterielle Embolien.

3.2 EQ-5D-3L

Die HRQOL wurde in beiden Studien mit dem EQ-5D-3L erhoben. Im Anhang 1 ist der Fragebogen exemplarisch für die 12-Monats-Nachverfolgung (FU12) in MonDAFIS gezeigt, wie er in beiden Studien verwendet wurde.

Der erste Teil des Fragebogens erlaubt die Berechnung des EQ-Index und damit eine Objektivierung des Gesundheitszustandes. Beim EQ-5D-3L wurde mittels Time-Trade-Off Methode ein lineares Regressionsmodell für die deutsche Population entwickelt, das aus den Informationen der einzelnen Kategorien einen Wert errechnet, dessen Ausprägung Werte zwischen -1 (schlechter als der Tod), 0 (vergleichbar mit dem Tod) und 1 (bestmögliche Lebensqualität) annehmen kann. Somit kann neben der subjektiven Einschätzung zur HRQOL des/der Patient:in auch ein Wert errechnet werden, der die Einschätzung der Allgemeinbevölkerung bezogen auf den jeweiligen Gesundheitszustand des/der Patient:in widerspiegelt und sich damit vom EQ-VAS abgrenzt (Greiner, 2012; Greiner *et al.*, 2005).

Nachfolgend ist das mathematische Modell zur Berechnung des EQ-Index wiedergegeben, das die statistisch signifikanten Koeffizienten beinhaltet:

$$Y = \alpha + \beta_1 MO + \beta_2 SC + \beta_4 PD + \beta_6 M2 + \beta_9 P2 + \beta_{10} A2 + \beta_{11} NE$$

Die Bezeichnungen stehen für folgende Größen:

- Y – EQ-Index
- MO – Beweglichkeit
 - 0x bei ‚keine Probleme‘
 - 1x bei ‚einige Probleme‘
 - 2x bei ‚extreme Probleme‘
- SC – Selbstständigkeit
- PD – Schmerz/körperliche Beschwerden
- M2 – ‚extreme Probleme‘ bei Beweglichkeit
- P2 – ‚extreme Probleme‘ bei Schmerz/körperliche Beschwerden
- A2 – ‚extreme Probleme‘ bei Angst/Niedergeschlagenheit
- NE – wenn eine der Domänen bei ‚extreme Probleme‘ ist

Wenn also beispielsweise der/die Patient:in ‚extreme Probleme‘ in der Domäne Schmerz/körperliche Beschwerden angegeben hat, so wird $2xPD+1xP2$ multipliziert, während bei ‚extreme Probleme‘ in der Domäne Angst/Niedergeschlagenheit nur $1xA2$ berechnet wird (Greiner *et al.*, 2005). Aufgrund der bekannten Nicht-Normalverteilung der EQ-Index Daten (Parkin, Devlin and Feng, 2016), die auch an den Daten dieser beiden Kohorten auffiel, wurde eine Transformation durchgeführt, sodass die Daten zwischen 0 und 100 normiert sind und damit auch die Voraussetzung der normalverteilten Residuen für die multivariablen lineare Regressionsmodelle erfüllt ist.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm RStudio Version 1.02.5042. Das Signifikanzlevel wurde für alle Analysen bei $\alpha = 0,05$ festgelegt. In dieser Sekundäranalyse erfolgte keine Alpha-Adjustierung für multiples Testen. Univariable Vergleiche wurden je nach Skalenniveau der Variable mittels exaktem Fisher-Test, t-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots verwendet in denen jeweils der Median (als durchgezogene Linie), der Mittelwert (als Punkt) und der Interquartilsabstand (IQR) dargestellt sind.

3.3.1 Patient:innencharakteristika

Als Erstes erfolgt die deskriptive Beschreibung der beiden Patient:innenkollektive hinsichtlich Altersstruktur, Geschlecht, Bildungsgrad, Schwere des Schlaganfalls (NIHSS), Grad der Behinderung (mRS), Art des Ereignis, das zum Studieneinschluss führte, initiale Therapie mittels intravenöser Thrombolyse oder mechanischer Thrombektomie, Komorbiditäten, VHF-Diagnose, Symptomschwere des VHF, Art der OAK und die unter 3.1 definierten SAE im Studienverlauf in absoluten und relativen Häufigkeiten für ordinal skalierte und dichotome Variablen, sowie Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) für metrisch skalierte Variablen.

3.3.2 Gesundheitsprofile

Als Nächstes erfolgt die deskriptive Auswertung des Fragebogens. Dabei werden zunächst die einzelnen Problemstufen der fünf Themenkomplexe für jeden erfassten Zeitpunkt dargestellt. Danach erfolgt eine deskriptive Auswertung für den EQ-Index und EQ-VAS mit Mittelwert und SD. Eine graphische Darstellung zur HRQOL wird für die

Subgruppen VHF-Diagnose ja/nein, Symptomschwere nach EHRA, sowie die Art der OAK erstellt. Die Symptomschwere nach EHRA und die Art der OAK wurden zum Zeitpunkt des FU12 abgefragt. Alle Teilschritte, die unter 3.3.1 und 3.3.2 genannt sind, erfolgen für beide Studien separat.

3.3.3 Multivariable Analysen

Für die Auswertung gemischter, linearer Modelle wurde das R-Paket *lme4* verwendet. Post-Hoc-Tests in den gemischten, linearen Modellen wurden mit den R-Paketen *emmeans* und *lmerTest* zur Darstellung von Gruppenunterschieden mittels geschätzter Randmittelwerte (*estimated marginal means*) gerechnet. Lineare Regressionsmodelle ohne zufällige Effekte wurden mit dem Paket *stats* gerechnet. Es erfolgte für alle multivariablen, linearen Modelle eine Voraussetzungsprüfung. Aufgrund nicht-normalverteilter Residuen im EQ-Index wurde wie bereits unter 3.2 beschrieben eine Transformation durchgeführt.

3.3.3.1 MonDAFIS

Zunächst erfolgt die Testung der unabhängigen Variablen gegen die HRQOL nach 12 Monaten mittels univariabler linearer Regression, die aufgrund der aktuellen Studienlage oder aus klinischer Perspektive als relevante Einflussfaktoren einzuschätzen sind. Dazu zählen folgende Faktoren: HRQOL zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, Alter, Geschlecht (weiblich/männlich), Bildung (≤ 8 , 9-10, ≥ 11 Jahre), NIHSS initial (gruppiert in 0, 1-4, ≥ 5), mRS bei Aufnahme (gruppiert in < 3 , ≥ 3), Indexereignis ischämischer Schlaganfall oder TIA, Thrombektomie (ja/nein), Lyse (ja/nein), Komorbiditäten und kardiovaskuläre RF, SAE und OAK (ja/nein). Zu den Komorbiditäten und kardiovaskulären RF zählten die Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen (ja, wenn Raucher oder ehemaliger Raucher), vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis, vaskuläre Erkrankung, Body Mass Index (BMI) ≥ 30 , Niereninsuffizienz und VHF. Als vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis wurden folgende Ereignisse vor Studieneinschluss gewertet: TIA, ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, intrakranielle, nicht intrazerebrale Blutung, schwere extrakranielle Blutung, Myokardinfarkt und periphere arterielle Embolie. Als vaskuläre Erkrankung wurde das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung oder einer peripheren

arteriellen Verschlusskrankheit definiert. Innerhalb der SAE wurden Subtypen von Schlaganfällen und schweren Blutungen aufgrund kleiner Fallzahlen zusammengefasst. Damit ergeben sich folgende SAE:

- TIA
- Schlaganfall, nicht näher klassifiziert (ischämisch, intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen)
- Schwere Blutungen (intrakranielle, nicht intrazerebrale Blutungen und extrakranielle, schwere Blutungen)
- Myokardinfarkte
- Periphere arterielle Embolien

Die unabhängige Variable ‚periphere arterielle Embolie‘ wurde in den Modellen ausgeschlossen, da die Anzahl der Ereignisse, die in das Modell einfließen würden, unter 10 war und damit nicht als ausreichend gut modellierbar eingeschätzt wurde. Gezählt wurden Erstereignisse der einzelnen SAE im jeweiligen Nachverfolgungszeitraum (FU).

Aufgrund der Datenerhebung in den verschiedenen Studienzentren liegen hierarchische Daten vor. Zur multivariablen Auswertung der Daten für MonDAFIS wird deshalb für den EQ-Index und für den EQ-VAS ein lineares gemischtes Modell (random intercept model) genutzt. Das Modell untersucht primär den Einfluss von VHF auf die HRQOL der Patient:innen ein Jahr nach dem Ereignis, das zum Studieneinschluss führte. Dabei wird als abhängige Variable die HRQOL nach 12 Monaten herangezogen. Adjustiert wird für die oben genannten Variablen, wobei die Variablen VHF und OAK als Interaktionsterm im Modell abgebildet werden. Die Level-1 Daten entsprechen den einzelnen Patient:innen, die in den Level-2 Daten, den Studienzentren, geclustert ins Modell aufgenommen werden. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) und Bestimmung des Akaike-Informationskriteriums (AIC) wurden die Modelle ohne und mit dem Interaktionsterm ‚VHF und OAK‘ verglichen, wobei kleinere Werte das Modell mit dem höheren Informationsgewinn anzeigen. Mittels Post-Hoc-Test werden dann die geschätzten Randmittelwerte des Interaktionsterms ‚VHF und OAK‘ bestimmt. Im nächsten Schritt werden Subgruppenmodelle der VHF-Patient:innen gerechnet. Hierzu werden wieder gemischte, lineare Modelle genutzt, die zusätzlich neben den oben genannten Faktoren auch den EHRA-Score der Symptomschwere des VHF und die Art der OAK

berücksichtigen. Da nur zwei VHF-Patient:innen Angaben im EHRA-Stadium 4 machten, wurden die EHRA-Stadien 3 und 4 in den multivariablen Analysen zusammengefasst.

3.3.3.2 BVR

Zunächst erfolgt die univariable Testung der unabhängigen Variablen gegen die HRQOL nach 12 Monaten mittels univariabler linearer Regression. Dazu zählen folgende Faktoren: HRQOL zum Zeitpunkt der 3-Monats-Nachverfolgung (FU3), Alter, Geschlecht (weiblich/männlich), Bildung (≤ 8 , 9-10, ≥ 11 Jahre), NIHSS initial (gruppiert in 0, 1-4, ≥ 5), mRS zum Zeitpunkt der Entlassung als auch nach 3 und nach 12 Monaten (gruppiert jeweils in <3 , ≥ 3), Indexereignis ischämischer Schlaganfall oder TIA, Thrombektomie (ja/nein), Lyse (ja/nein), Komorbiditäten, SAE, Zeitpunkt des VHF-Nachweis (neu detektiert/anamnestisch bekannt) und OAK (ja/nein). Zu den erfassten Komorbiditäten zählten die Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss, vaskuläre Erkrankung, Niereninsuffizienz und ein SAE bis FU3. Als vaskuläre Erkrankung wurde das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder ein Myokardinfarkt vor Studieneinschluss definiert. Analog zur MonDAFIS-Studie wurden die SAE aufgrund kleiner Fallzahlen zusammengefasst. Gezählt wurden die erstmalig aufgetretenen SAE im jeweils betrachteten Zeitraum. Die SAE ‚Myokardinfarkt‘, ‚schwere Blutungen‘ und ‚periphere arterielle Embolien‘ konnten aufgrund kleiner Fallzahlen trotzdem nicht berücksichtigt werden, da auch hier die Anzahl der Ereignisse, die in die Modelle einfließen würden, unter 10 lag und damit nicht ausreichend gut modellierbar waren.

Als erster Einflussfaktor auf die HRQOL nach 12 und 36 Monaten wird der Zeitpunkt des VHF-Nachweis (anamnestisch bekannt oder neu detektiert zum Zeitpunkt des Ereignisses, das zum Studieneinschluss führte) betrachtet. Dazu erfolgt die deskriptive und multivariabel adjustierte Analyse mittels eines linearen Regressionsmodells für den Zeitpunkt FU12 und im Verlauf bis zu der 36-Monats-Nachverfolgung (FU36). Adjustiert wird für die HRQOL bei FU3 und die Patient:innencharakteristika bei Studieneinschluss. Zur weiteren Auswertung der HRQOL-Daten nach 12 Monaten wird ein lineares Modell für den EQ-Index und EQ-VAS genutzt. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) und Bestimmung des AIC wurden die Modelle für die HRQOL nach 12 Monaten ohne und mit

der unabhängigen Variable OAK verglichen, wobei kleinere Werte das Modell mit dem höheren Informationsgewinn anzeigen. Aufgrund mehrerer Messwiederholungen wird der Verlauf der HRQOL über die Zeit bis 36 Monate nach Studieneinschluss mittels eines gemischten, linearen Modells ausgewertet, wobei als zufälliger Effekt die Patient:innen-Nummer in die Modelle aufgenommen wird und für die Zeit als unabhängige Variable in den festen Effekten adjustiert wird. Primäres Interesse des Hauptmodells war es, den Einfluss einer OAK-Einnahme zum Zeitpunkt des FU12 und im Verlauf bis zum FU36 auf die HRQOL zu analysieren. Für beide Zeitpunkte wird im Anschluss ein Subgruppenmodell gerechnet, indem der Einfluss der Medikamentenpersistenz auf die HRQOL betrachtet wird. In diesen Analysen werden nur Patient:innen berücksichtigt, die im Verlauf der Studie eine OAK eingenommen haben. Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis werden anschließend die Gruppen NOAK und VKA getrennt und danach auch gegeneinander geprüft. Beispielhaft ist die Persistenzbestimmung für NOAK zum Zeitpunkt des FU12 in Abbildung 1 dargestellt.

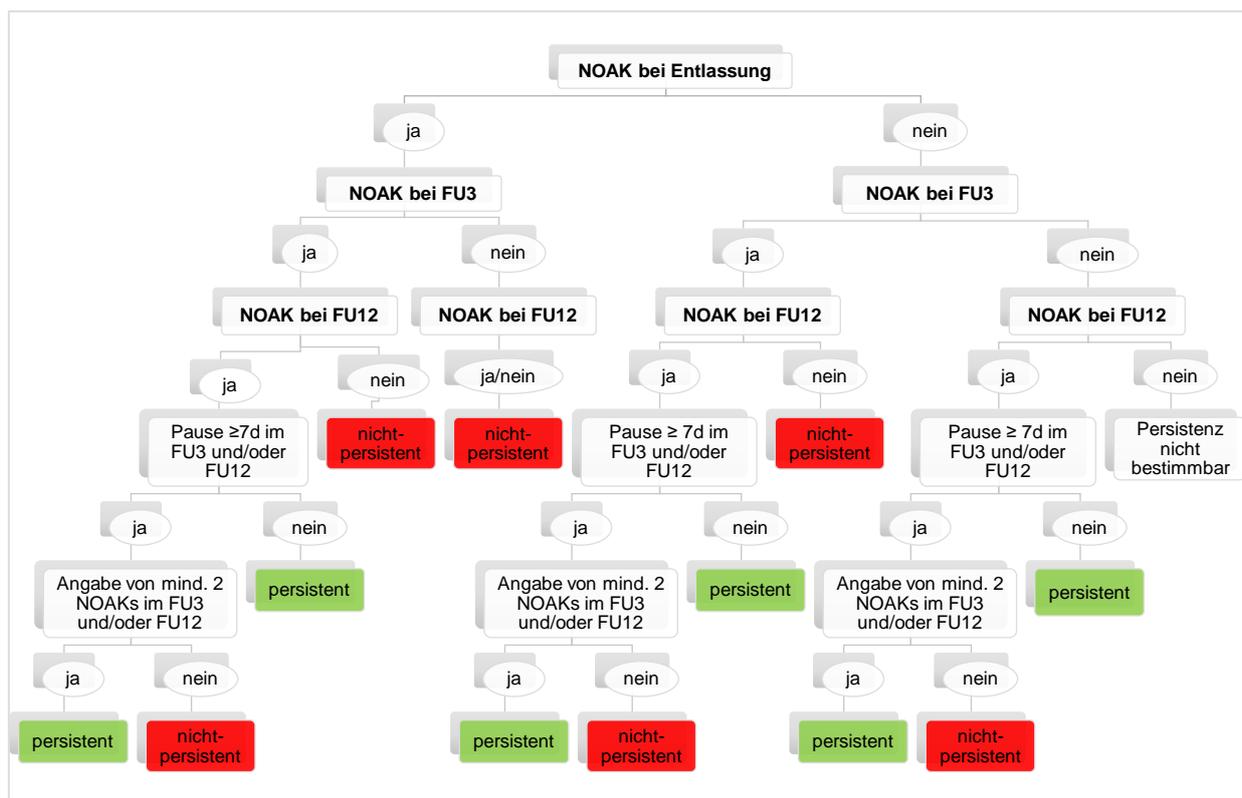


Abb. 1: BVR – Persistenzbestimmung am Beispiel der NOAK bis FU12. NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; VKA, Vitamin-K-Antagonisten; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung

Hierbei gelten Patient:innen als persistent, wenn sie zum beobachteten Zeitpunkt und mindestens dem vorherigen Zeitpunkt dieselbe OAK eingenommen haben und keine

Unterbrechung ≥ 7 Tagen in dem zurückliegenden Zeitraum angeben. Wird mindestens eine Unterbrechung ≥ 7 Tage angegeben, so wird der/die Patient:in als nicht-persistent eingestuft. Als Ausnahme sind Fälle zu werten in denen Patient:innen einen Medikamentenwechsel zwischen zwei NOAKs oder einem NOAK und VKA erhielten. Hier wird trotz einer Einnahmeunterbrechung ≥ 7 Tage der Patient als persistent eingestuft. Ebenfalls persistent sind Patient:innen, die erst im Verlauf der vorherigen Nachverfolgung das erste Mal mit einer OAK begonnen haben, diese zuvor nie eingenommen wurde und auch keine relevante Unterbrechung von ≥ 7 Tagen bestand. Die Persistenz kann für OAK, sowie NOAK und VKA getrennt bestimmt werden.

Um die Güte der Modelle für beide Studien zu schätzen, wird dann in den linearen, gemischten Modellen das marginale R^2 als Maß für die Varianzaufklärung, das auf festen Effekten beruht, bestimmt, und das konditionale R^2 als Maß für die Varianzaufklärung, das auch zufällige Effekte berücksichtigt. Weiter wird das R^2 in Prozent für alle unabhängigen Variablen bestimmt, um zu schätzen, wie gut jede Einzelne geeignet ist, um die Varianz der abhängigen Variable HRQOL zum jeweiligen Zeitpunkt der Nachverfolgung zu erklären.

3.3.4 Umgang mit fehlenden Werten

Der Anteil der fehlenden Werte bei den unabhängigen Variablen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, die nicht die Erhebung der Lebensqualitätsdaten betreffen, lag in den Studienkohorten bei unter 1% in der MonDAFIS-Kohorte und bei unter 3% in der BVR-Kohorte. Bei den fehlenden Daten zur HRQOL erfolgte eine gesonderte Betrachtung der Patient:innen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren in der MonDAFIS-Studie bei 89,8% (3082/3431) Daten des gesamten EQ-5D-3L vorhanden. Es fiel auf, dass statistisch signifikant häufiger ältere, männliche, schwerer betroffene Patient:innen mit einer höheren Rate an mechanischer Thrombektomie und intravenöser Thrombolyse, sowie einer höheren Komorbidität für vaskuläre Erkrankungen keine Angaben zur HRQOL machten (Tab. 2).

Tab. 2: MonDAFIS – Analyse der fehlenden Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

	Patient:innen mit EQ-5D (n = 3082)	Patient:innen ohne EQ-5D (n = 349)	p
Alter in Jahren, Mittelwert [IQR]	66,1 [57-76]	67,8 [59-77]	0,014*
Weibliches Geschlecht, n (%)	1237/3082 (40,1)	119/349 (34,1)	0,032*
Bildung in Jahren, n (%)			0,208
< 9	890/3065 (29,0)	100/331 (30,2)	
9-10	407/3065 (13,3)	54/331 (16,3)	
≥ 11	1768/3065 (57,7)	177/331 (53,5)	
NIHSS-Punktzahl, n (%)	2[1-4]	3[1-5]	<0,001*
mRS bei Aufnahme ≥ 3, n (%)	1072/3081 (34,8)	152/335 (45,4)	<0,001*
Indexereignis, n (%)			0,082
TIA	941/3076 (30,6)	89/343 (25,9)	
Ischämischer Schlaganfall	2135/3076 (69,4)	254/343 (74,1)	
Thrombektomie, n (%)	82/3080 (2,7)	16/321 (5,0)	0,033*
Intravenöse Thrombolyse, (%)	654/3082 (21,2)	91/340 (26,8)	0,022*
Vorerkrankungen und kardiovaskuläre RF			
Herzinsuffizienz, n (%)	91/3081(3,0)	6/310 (1,9)	0,374
COPD, n (%)	128/3080 (4,2)	15/310 (4,8)	0,553
arterielle Hypertonie, n (%)	2368/3081 (76,9)	241/312 (77,2)	0,944
Diabetes mellitus, n (%)	793/3081 (25,7)	89/313 (28,4)	0,310
Hyperlipidämie, n (%)	1646/3081 (53,4)	152/311 (48,9)	0,136
Rauchen, n (%)	1505/3065 (49,1)	168/338 (49,7)	0,864
Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis, n (%)	784/3078 (25,5)	96/310 (31,0)	0,041
vaskuläre Erkrankung, n (%)	434/3081 (14,1)	64/309 (20,7)	0,002*
BMI ≥ 30, n (%)	794/3059 (26,0)	71/329 (21,6)	0,096
Niereninsuffizienz, n (%)	240/3081 (7,8)	22/310 (7,1)	0,738

*IQR, Interquartilsabstand; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; RF, Risikofaktor; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BMI, Body Mass Index; * p<0,05*

In der BVR-Kohorte waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei 81,2% (848/1044) Patient:innen vollständige Daten zum EQ-5D-3L vorhanden. Die Patient:innen mit fehlenden Daten waren statistisch signifikant ältere Patient:innen mit einem niedrigeren Bildungsniveau und einem höheren NIHSS und mRS als auch häufiger von Herzinsuffizienz, einer vaskulären Erkrankung und Niereninsuffizienz betroffen (Tab.3). Man kann daher in beiden Studien davon ausgehen, dass die Werte zur HRQOL nicht zufällig (missing not at random) fehlen. Auf Grund dessen und der niedrigen Quote an fehlenden Daten, die nicht die Erhebung zur HRQOL betreffen erfolgte keine Imputation von Daten und es wurde eine komplette Fallanalyse (complete case analysis) gerechnet.

Tab. 3: BVR – Analyse der fehlenden Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

	Patient:innen mit EQ-5D (n = 848)	Patient:innen ohne EQ-5D (n = 196)	p
Alter in Jahren, Mittelwert [IQR]	75,7 [71-82]	78,6 [74-84]	<0,001*
Weibliches Geschlecht, n (%)	405/848 (47,8)	96/196 (49,0)	0,812
Bildung in Jahren, n (%)			0,007*
< 9	243/829 (29,3)	74/185 (40,0)	
9-10	353/829 (42,6)	75/185 (40,5)	
≥ 11	233/829 (28,1)	35/185 (19,5)	
NIHSS-Punktzahl, Median [IQR]	2[1-5]	3[1-6]	<0,001*
mRS bei Aufnahme ≥ 3, n (%)	369/848 (43,5)	128/190 (67,4)	<0,001*
Indexereignis, n (%)			0,196
TIA	211/848 (24,9)	40/196 (20,4)	
Ischämischer Schlaganfall	637/848 (75,1)	156/196 (79,6)	
Thrombektomie, n (%)	66/848 (7,8)	15/196 (7,7)	1,000
Intravenöse Thrombolyse, n (%)	136/846 (16,1)	21/196 (10,7)	0,060
Vorerkrankungen			
Herzinsuffizienz, n (%)	112/848 (13,2)	41/196 (20,9)	0,010*
arterielle Hypertonie, n (%)	730/848 (86,1)	179/196 (91,3)	0,058
Diabetes mellitus, n (%)	226/848 (26,7)	69/196 (35,2)	0,022
Schlaganfall oder TIA vor Index, n (%)	222/848 (26,2)	62/196 (31,6)	0,130
vaskuläre Erkrankung, n (%)	221/848 (26,1)	77/196 (39,3)	<0,001*
Niereninsuffizienz, n (%)	307/848 (36,2)	106/195 (54,4)	<0,001*

*IQR, Interquartilsabstand; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; * p<0,05*

4 Ergebnisse

4.1 Patient:innencharakteristika

4.1.1 MonDAFIS

Von 3470 rekrutierten Patient:innen erfüllten 3431 Patient:innen die Haupteinschlusskriterien und -ausschlusskriterien. Zum Studieneinschluss führte in 30,1% der Fälle eine TIA und in 69,9% ein ischämischer Schlaganfall. Das mittlere Alter der Patient:innen betrug 66,2 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. 39,5% waren weibliche Patientinnen. In Tabelle 4 sind die Patient:innencharakteristika bei Studieneinschluss gezeigt.

Das FU12 erreichten 2929 Patient:innen. Bei 8,9% (261/2927) der Patient:innen wurde im Rahmen der initialen stationären Diagnostik oder innerhalb des FU12 eine VHF-Diagnose gestellt. Diese waren im Mittelwert 6,7 Jahre älter als Patient:innen ohne VHF (Tab. 4).

88,9% (232/261) der VHF-Patient:innen machten eine Angabe zur Symptomatik des VHF nach der EHRA-Klassifikation. Davon gaben 50% (116/232) der Patient:innen ein symptomatisches VHF (EHRA Stadium ≥ 2) an. 9,1% (21/232) der VHF-Patient:innen war durch die Symptomatik sogar in ihrem Alltag eingeschränkt (EHRA Stadium ≥ 3). 12,7% (372/2929) der Patient:innen waren zum FU12-Zeitpunkt oral antikoaguliert. Davon nahmen 21,2% (79/372) Patient:innen VKA und 78,8% (293/372) der Patient:innen NOAK ein. 86,9% (227/261) der VHF-Patient:innen waren zum Zeitpunkt des FU12 oral antikoaguliert. Zwischen dem Studieneinschluss und dem FU12 hatten 166 Patient:innen einen Schlaganfall und 56 Patient:innen eine TIA. 28 Patient:innen erlitten eine schwere Blutung und 35 Patient:innen einen Myokardinfarkt.

Tab. 4: MonDAFIS – Patient:innencharakteristika

	Gesamt (n = 3431)	VHF* (n = 261)	kein VHF* (n = 2666)	VHF/OAK* (n = 227)	VHF/keine OAK** (n = 34)
Alter in Jahren, Mittelwert ± SD	66,2 ± 12,9	72,1 ± 9,2	65,4 ± 12,7	72,3 ± 8,9	70,7 ± 11,3
weibliches Geschlecht, n (%)	1356/3431 (39,5)	130/261 (49,8)	1013/2666 (38,0)	112/227 (49,3)	18/34 (52,9)
Bildung in Jahren, n (%)					
< 9	990/3396 (29,2)	94/259 (36,3)	719/2657 (27,1)	82/225 (36,4)	12/34 (35,3)
9-10	461/3396 (13,6)	29/259 (11,2)	363/2657 (13,7)	25/225 (11,1)	4/34 (11,8)
≥ 11	1945/3396 (57,3)	136/259 (52,5)	1575/2657 (59,3)	118/225 (52,4)	18/34 (52,9)
NIHSS-Punktzahl, n (%)					
0	370/3409 (10,9)	20/259 (7,7)	316/2659 (11,9)	19/225 (8,4)	1/34 (2,9)
1-4	2306/3409 (67,6)	168/259 (64,9)	1821/2659 (68,5)	142/225 (63,1)	26/34 (76,5)
≥ 5	733/3409 (21,5)	71/259 (27,4)	522/2659 (19,6)	64/225 (28,4)	7/34 (20,6)
mRS bei Aufnahme ≥ 3, n (%)	1224/3416 (35,8)	102/261 (39,1)	905/2666 (33,9)	92/227 (40,5)	10/34 (29,4)
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte, n (%)					
TIA	1030/3419 (30,1)	77/260 (29,6)	813/2664 (30,5)	63/226 (27,9)	14/34 (41,2)
Ischämischer Schlaganfall	2389/3419 (69,9)	183/260 (70,4)	1851/2664 (69,5)	163/226 (72,1)	20/34 (58,8)
Thrombektomie, n (%)	98/3401 (2,9)	16/261 (6,1)	68/2666 (2,6)	14/227 (6,2)	2/34 (5,9)
Intravenöse Thrombolyse, n (%)	745/3422 (21,8)	74/261 (28,4)	574/2666 (21,5)	70/227 (30,8)	4/34 (11,8)
Vorerkrankungen und kardiovaskuläre RF, n (%)					
Herzinsuffizienz	97/3391 (2,9)	8/260 (3,1)	68/2666 (2,6)	7/226 (3,1)	1/34 (2,9)
COPD	143/3390 (4,2)	15/260 (5,8)	98/2665 (3,7)	13/226 (5,8)	2/34 (5,9)
arterielle Hypertonie	2609/3393 (76,9)	222/261 (85,1)	2039/2666 (76,5)	195/227 (85,9)	27/34 (79,4)
Diabetes mellitus	882/3394 (26,0)	65/261 (24,9)	680/2666 (25,5)	59/227 (26,0)	6/34 (17,6)
Hyperlipidämie	1798/3392 (53,0)	134/261 (51,3)	1440/2666 (54,0)	119/227 (52,4)	15/34 (44,1)
Rauchen	1673/3403 (49,2)	97/261 (37,2)	1329/2651 (50,1)	82/227 (36,1)	15/34 (44,1)
Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis	880/3388 (26,0)	75/260 (28,8)	661/2665 (24,8)	60/226 (26,5)	15/34 (44,1)
vaskuläre Erkrankung	498/3390 (14,7)	48/260 (18,5)	372/2666 (14,0)	41/226 (18,1)	7/34 (20,6)
BMI ≥ 30	865/3388 (25,5)	66/258 (25,6)	676/2642 (25,6)	64/224 (28,6)	2/34 (5,9)
Niereninsuffizienz	262/3391 (7,7)	35/260 (13,5)	175/2666 (6,6)	28/226 (12,4)	7/34 (20,6)

VHF, Vorhofflimmern; OAK, Orale Antikoagulation; SD, Standardabweichung; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; RF, Risikofaktor; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BMI, Body Mass Index

* VHF-Diagnose bis FU12

** OAK-Einnahme bei FU12

4.1.2 BVR

Von 1080 rekrutierten Patient:innen erfüllten 1044 Patient:innen alle Ein- und Ausschlusskriterien. Zum Studieneinschluss führte in 24% eine TIA und in 76% ein ischämischer Schlaganfall. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug 76,2 Jahre und liegt damit 10 Jahre höher im Vergleich zur Kohorte der MonDAFIS-Studie. 48% waren weibliche Patientinnen. In Tabelle 5 sind die Patient:innencharakteristika gezeigt.

Tab. 5: BVR – Patient:innencharakteristika

	Gesamt (n = 1044)	OAK* (n = 800)	Keine OAK* (n = 44)	OAK persistent* (n = 745)	OAK nicht- persistent* (n = 74)
Alter in Jahren, Mittelwert \pm SD	76,2 \pm 9,7	75,5 \pm 9,5	74,1 \pm 13,8	75,5 \pm 9,5	75,7 \pm 10,9
weibliches Geschlecht, n (%)	501/1044 (48,0)	386/800 (48,2)	13/44 (29,5)	363/745 (48,7)	27/74 (36,5)
Bildung in Jahren, n (%)					
< 9	317/1014 (31,3)	223/782 (28,5)	13/43 (30,2)	210/730 (28,8)	19/73 (26,0)
9-10	428/1014 (42,2)	339/782 (43,4)	15/43 (34,9)	314/730 (43,0)	34/73 (46,6)
\geq 11	269/1014 (26,5)	220/782 (28,1)	15/43 (34,9)	206/730 (28,2)	20/73 (27,4)
NIHSS-Punktzahl, n (%)					
0	227/1044 (21,7)	191/800 (23,9)	15/44 (34,1)	176/745 (23,6)	21/74 (28,4)
1-4	510/1044 (48,9)	396/800 (49,5)	16/44 (36,4)	368/745 (49,4)	34/74 (45,9)
\geq 5	307/1044 (29,4)	213/800 (26,6)	13/44 (29,5)	201/745 (27,0)	19/74 (25,7)
mRS bei Entlassung \geq 3, n (%)	497/1038 (47,9)	344/800 (43,0)	18/44 (40,9)	317/745 (42,6)	37/74 (50,0)
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte, n (%)					
TIA	251/1044 (24,0)	206/800 (25,8)	11/44 (25,0)	188/745 (25,2)	20/74 (27,0)
Ischämischer Schlaganfall	793/1044 (76,0)	594/800 (74,2)	33/44 (75,0)	557/745 (74,8)	54/74 (73,0)
Thrombektomie, n (%)	81/1044 (7,8)	64/800 (8,0)	3/44 (6,8)	63/745 (8,5)	3/74 (4,1)
Intravenöse Thrombolyse, n (%)	157/1042 (15,1)	130/799 (16,3)	5/43 (11,6)	122/744 (16,4)	10/73 (13,7)
Vorerkrankungen, n (%)					
Herzinsuffizienz	153/1044 (14,7)	99/800 (12,4)	9/44 (20,5)	92/745 (12,3)	11/74 (14,9)
arterielle Hypertonie	909/1044 (87,1)	689/800 (86,1)	38/44 (86,4)	640/745 (85,9)	64/74 (86,5)
Diabetes mellitus	295/1044 (28,3)	213/800 (26,6)	15/44 (34,1)	195/745 (26,2)	25/74 (33,8)
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	284/1044 (27,2)	210/800 (26,2)	9/44 (20,5)	191/745 (25,6)	26/74 (35,1)
vaskuläre Erkrankung	298/1044 (28,5)	212/800 (26,5)	17/44 (38,6)	194/745 (26,0)	26/74 (35,1)
Niereninsuffizienz	413/1043 (39,6)	280/799 (35,0)	24/44 (54,5)	263/745 (35,3)	26/74 (35,1)

OAK, Orale Antikoagulation; SD, Standardabweichung; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; * bei FU12

Bei 72,6% (758/1044) Patient:innen war das VHF anamnestisch bekannt. Bei 27,4% (286/1044) Patient:innen wurde die VHF-Diagnose mittels EKG-Diagnostik während des stationären Aufenthaltes neu detektiert. 929 Patient:innen erreichten das FU3, 844 Patient:innen das FU12, 751 Patient:innen die 24-Monats-Nachverfolgung (FU24) und 437 Patient:innen das FU36.

12 Monate nach Studieneinschluss nahmen 94,8% (800/844) der Patient:innen eine OAK ein (Tab. 6). 5,2% (44/844) der Patient:innen nahmen bei FU12 keine OAK ein. Diese waren im Mittelwert 1,4 Jahre jünger als Patient:innen mit OAK (Tab. 5). 2,0% (17/844) der Patient:innen haben bis zum Zeitpunkt des FU12 nie eine OAK eingenommen. Die Rate der OAK-Einnahme war nach 36 Monaten mit 95,2% (416/437, Tab. 6) ähnlich hoch wie zum FU12.

Tab. 6: BVR – OAK-Status zum jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkt, n (%)

	FU3	FU12	FU24	FU36
Keine OAK	56/929 (6,0)	44/844 (5,2)	38/751 (5,1)	21/437 (4,8)
OAK	873/929 (94,0)	800/844 (94,8)	713/751 (94,9)	416/437 (95,2)

OAK, Orale Antikoagulation; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; FU24, 24-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung

91% (745/819) der Patient:innen waren nach 12 Monaten persistent bezüglich der OAK-Einnahme (Tab. 7). Dies sank nach 36 Monaten nur leicht ab auf eine Persistenzrate von 87,4% (375/429). Von 723 Patient:innen, die jemals ein NOAK eingenommen haben, waren nach 12 Monaten noch 87,1% (630/723) persistent (Tab. 7). Nach 36 Monaten war die Rate an einer persistenten NOAK-Einnahme mit 82,5% (320/388) noch sehr hoch. Von 165 Patient:innen, die jemals VKA eingenommen haben, waren nach 12 Monaten noch 67,9% (112/165) persistent. Nach 36 Monaten waren sogar nur noch 50% (50/100) der Patient:innen unter der VKA-Therapie persistent (Tab. 7).

Tab. 7: BVR – Persistenz-Status zum jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkt, n (%)

	FU3	FU12	FU24	FU36
OAK				
persistent	852/890 (95,7)	745/819 (91,0)	647/731 (88,5)	375/429 (87,4)
nicht-persistent	38/890 (4,3)	74/819 (9,0)	84/731 (11,5)	54/429 (12,6)
VKA				
persistent	139/168 (82,7)	112/165 (67,9)	88/154 (57,1)	50/100 (50,0)
nicht-persistent	29/168 (17,3)	53/165 (32,1)	66/154 (42,9)	50/100 (50,0)
NOAK				
persistent	713/767 (93,0)	630/723 (87,1)	553/656 (84,3)	320/388 (82,5)
nicht-persistent	54/767 (7,0)	93/723 (12,9)	103/656 (15,7)	68/388 (17,5)

OAK, Orale Antikoagulation; VKA, Vitamin-K-Antagonisten; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; FU24, 24-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung

6,6% (69/1044) der Patient:innen erlitten bis zum FU3 ein SAE. Zwischen dem FU3 und dem FU12 erlitten 39 Patient:innen einen Schlaganfall und 19 Patient:innen eine TIA. 70 Patient:innen erlitten zwischen dem FU3 und dem FU36 einen Schlaganfall und 40 Patient:innen eine TIA. Erhoben wurde außerdem der mRS im Verlauf, der in Tabelle 8 für das jeweilige FU dargestellt ist.

Tab. 8: BVR – mRS im Studienverlauf, n (%)

mRS bei FU3 \geq 3	412/926 (44,5)
mRS bei FU12 \geq 3	390/843 (46,3)
mRS bei FU24 \geq 3	345/744 (46,4)
mRS bei FU36 \geq 3	198/432 (45,8)

mRS, Modified Rankin Scale; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; FU24, 24-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung

4.2 Gesundheitsprofile

4.2.1 MonDAFIS

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gaben die meisten Patient:innen Probleme in den Domänen allgemeine Tätigkeiten (38,9%) und Beweglichkeit (33,6%) an. Angst/Niedergeschlagenheit, sowie Probleme in der Selbstständigkeit führten am wenigsten häufig zu einer Problematik. Hier berichteten 75% (Angst/Niedergeschlagenheit) bzw. 77,6% (Selbstständigkeit) der Patient:innen keine Probleme zu haben. Extreme Probleme wurden in den Domänen in unter 5% berichtet – nur im Bereich allgemeine Tätigkeiten lag die Rate mit 7,2% höher. 12 Monate nach Ereignis, das zum Studieneinschluss führte, lässt sich eine deutliche Verteilungsänderung in den Domänen erkennen. Bemerkenswert ist, dass nun mit 41,7% in der Kategorie ‚einige Probleme‘, sowie 6,6% in der Kategorie ‚extreme Probleme‘ die Domäne Schmerz/körperliche Beschwerden am häufigsten zu einer Problembenennung

fürte. Eine leichte Verschlechterung von 25% auf 30,7% in den Bereichen ‚einige‘ und ‚extreme Probleme‘ gab es auch in der Domäne Angst/Niedergeschlagenheit. Ähnlich wie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses berichteten nach 12 Monaten 31,7% Probleme in der Domäne Beweglichkeit. In den Bereichen Selbstständigkeit und allgemeine Tätigkeiten gab es insgesamt eine leichte Verbesserung. In Abbildung 2 sind die fünf Domänen für beide Messzeitpunkte graphisch dargestellt.

Der EQ-Index war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses von 3095/3431 (90,2%) Patient:innen verfügbar und lag bei einem Mittelwert von 73,22. Nach 12 Monaten lag der EQ-Index bei 2747/2929 (93,8%) Patient:innen vor und war statistisch signifikant niedriger bei einem Mittelwert von 69,86 ($p < 0,001$). Der EQ-VAS war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses von 3087/3431 (90,0%) Patient:innen verfügbar und lag bei einem Mittelwert von 70,05. Nach 12 Monaten war der EQ-VAS ähnlich hoch bei 70,86 ($p = 0,332$) und war von 2747/2929 (93,8%) Patient:innen verfügbar.

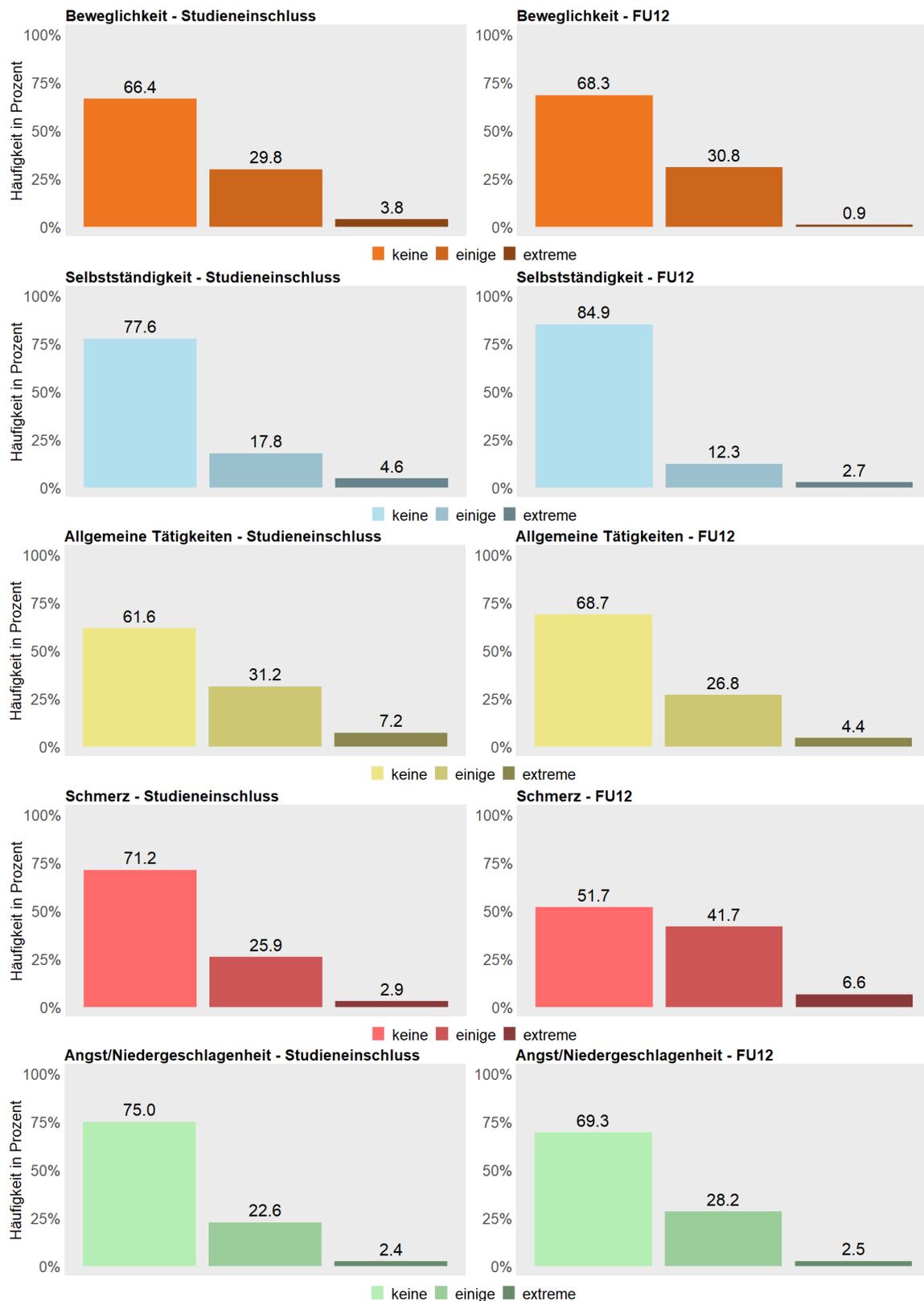


Abb. 2: MonDAFIS – Angaben zur Problemhäufigkeit in den EQ-5D Domänen bei Studieneinschluss und FU12. FU12, 12-Monats-Nachverfolgung

4.2.2 BVR

Zum Zeitpunkt des FU3 gaben über die Hälfte der Patient:innen Probleme in der Domäne Schmerz/körperliche Beschwerden (55,2%) an, was damit der Domäne mit der häufigsten Problembenennung entspricht. Nachfolgend wurden mit 47,5% in der Domäne allgemeine Tätigkeiten und mit 46,7% in der Domäne Beweglichkeit Probleme berichtet. Angst/Niedergeschlagenheit, sowie Probleme in der Selbstständigkeit führten ähnlich wie in der MonDAFIS-Kohorte am wenigsten häufig zu einer Problematik. Hier berichteten 62,0% (Angst/Niedergeschlagenheit) bzw. 73,7% (Selbstständigkeit) keine Probleme zu haben. Extreme Probleme in den Domänen wurden vor allen in den Bereichen allgemeine Tätigkeiten (10,6%) und Schmerz/körperliche Beschwerden (9,9%) angegeben. 9 Monate später gab es kaum eine Veränderung in den Domänen Beweglichkeit, Selbstständigkeit und allgemeine Tätigkeiten. Wieder wurden die meisten Probleme in der Domäne Schmerz/körperliche Beschwerden mit 59% berichtet. Nach 36 Monaten gab es bis in der Domäne Schmerz/körperliche Beschwerden in allen Domänen leichte Verbesserungen. Hier berichteten 59,5% von einigen oder extremen Problemen. Der EQ-Index lag zum FU3 bei 852/929 (91,7%) Patient:innen, zum FU12 bei 803/844 (95,1%) Patient:innen, zum FU24 bei 679/751 (90,4%) Patient:innen und zum FU36 bei 417/437 (95,4%) Patient:innen vor. Der Mittelwert des EQ-Index lag zum Zeitpunkt des FU3 bei 59,64 und war nach 12 Monaten ähnlich hoch bei 59,06 (FU12 vs. FU3: $p = 0,184$). Innerhalb von 36 Monaten stieg er minimal auf 61,75 an (FU36 vs. FU3: $p = 0,007$, Tab. 9). Der EQ-VAS lag zum FU3 bei 855/929 (92,0%) Patient:innen, zum FU12 bei 803/844 (95,1%) Patient:innen, zum FU24 bei 681/751 (90,7%) Patient:innen und zum FU36 bei 419/437 (95,9%) Patient:innen vor. Für den EQ-VAS betrug der Mittelwert zum Zeitpunkt des FU3 63,29 und war damit nicht statistisch signifikant höher als nach 12 Monaten mit 63,99 (FU12 vs. FU3: $p = 0,733$) und nach 36 Monaten mit 65,77 (FU36 vs. FU3: $p = 0,511$, Tab. 9).

Tab. 9: BVR – EQ-Index und EQ-VAS im Studienverlauf, Mittelwert \pm SD

	FU3	FU12	FU24	FU36
EQ-Index	59,64 \pm 35,93	59,06 \pm 34,18	59,21 \pm 34,44	61,75 \pm 33,93
EQ-VAS	63,29 \pm 21,34	63,99 \pm 20,61	64,38 \pm 20,54	65,77 \pm 20,68

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; FU24, 24-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung

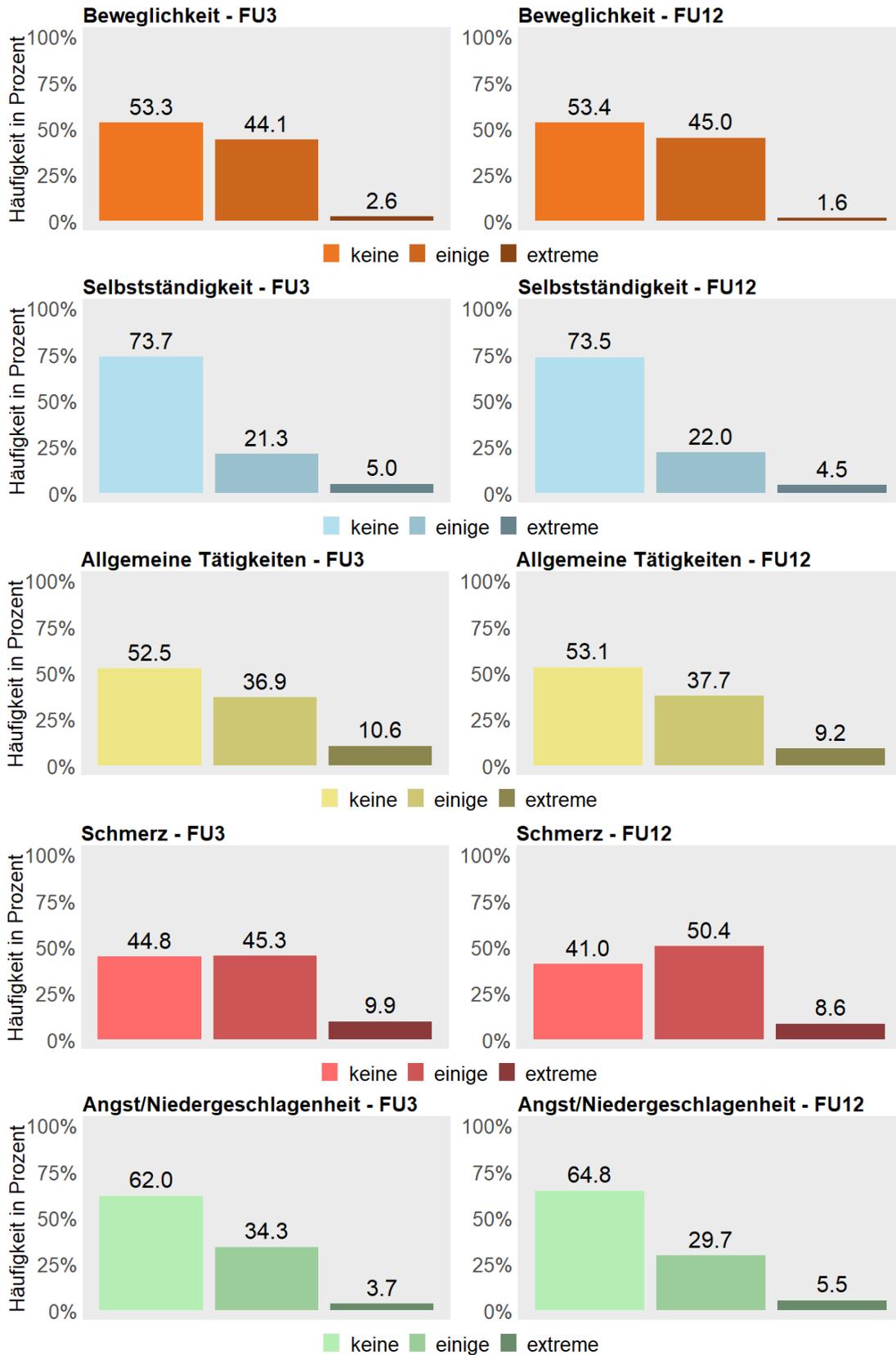


Abb. 3: BVR – Angaben zur Problemhäufigkeit in den EQ-5D Domänen bei FU3 und FU12.
 FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung

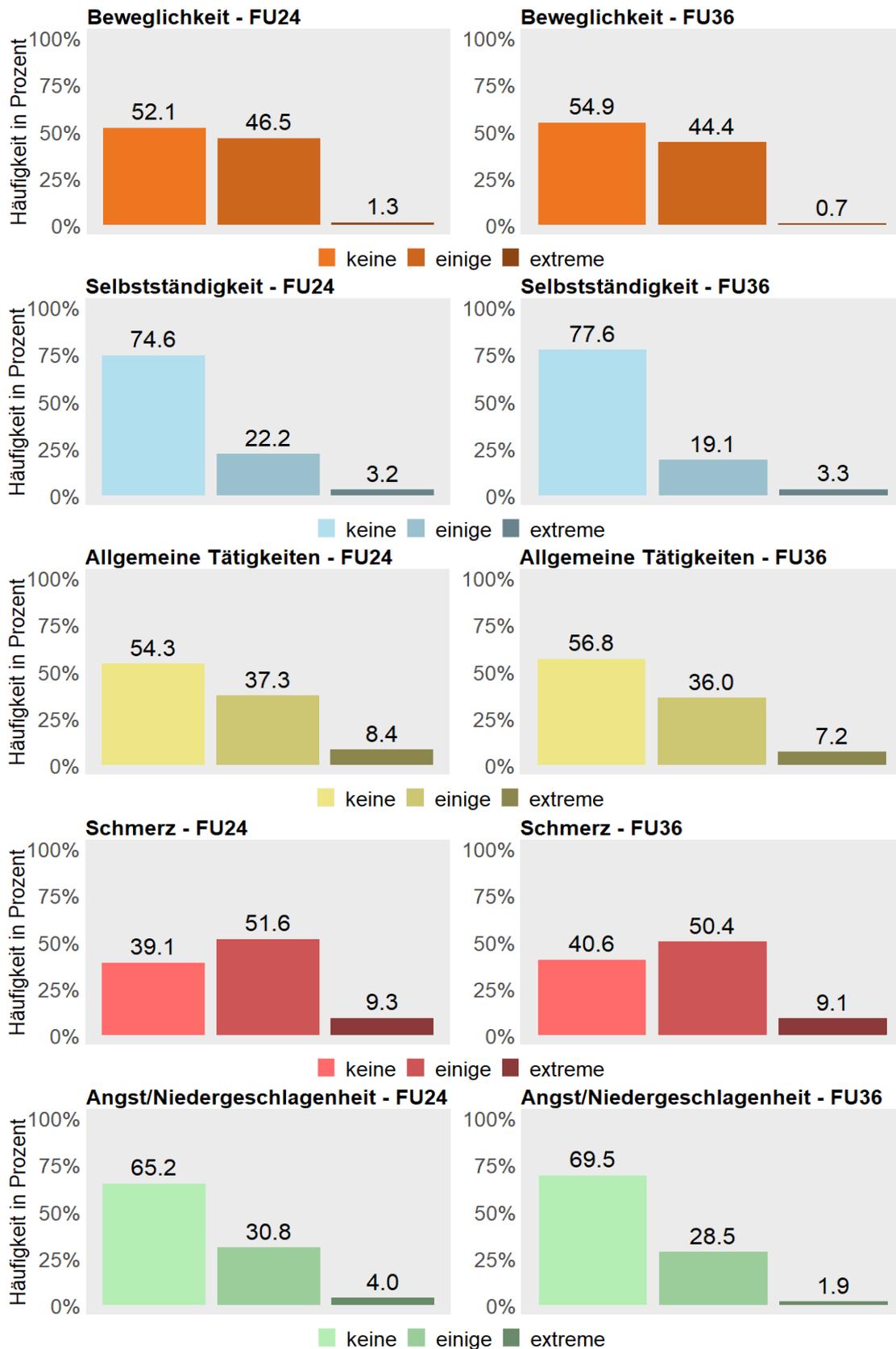


Abb. 4: BVR – Angaben zur Problemhäufigkeit in den EQ-5D Domänen bei FU24 und FU36. *FU24, 24-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung*

4.3 MonDAFIS – Einflussfaktoren auf die HRQOL nach 12 Monaten

In den univariablen linearen Regressionen hatten folgende unabhängige Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf den EQ-Index und den EQ-VAS nach 12 Monaten: EQ-Index und EQ-VAS zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, Alter, Geschlecht, Bildung, NIHSS, mRS bei Aufnahme ≥ 3 , Art des Ereignis, das zum Studieneinschluss führte, Vorerkrankungen und kardiovaskuläre RF (Herzinsuffizienz, COPD, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis, vaskuläre Erkrankung, BMI ≥ 30 , Niereninsuffizienz), SAE im Verlauf (TIA, Schlaganfall, Myokardinfarkt), VHF und OAK. Für den EQ-VAS war außerdem auch das SAE schwere Blutung statistisch signifikant. Die Schätzer, Standardfehler (SE) und p-Werte der unabhängigen Variablen aus der univariablen linearen Regression für den EQ-Index und EQ-VAS sind in der Tabelle 10 ausführlich dargestellt.

Tab. 10: MonDAFIS – univariable lineare Regressionen

	EQ-Index FU12			EQ-VAS FU12		
	β	SE	p	β	SE	p
EQ-5D bei Studieneinschluss	0,47	0,02	<0,001*	0,36	0,02	<0,001*
Alter in Jahren	-0,54	0,05	<0,001*	-0,34	0,03	<0,001*
weibliches Geschlecht	-7,00	1,27	<0,001*	-1,86	0,78	0,018*
Bildung in Jahren						
< 9						
9-10	6,77	2,07	0,001*	4,26	1,27	0,001*
≥ 11	11,95	1,44	<0,001*	6,83	0,89	<0,001*
NIHSS-Punktzahl						
0						
1-4	-6,41	1,94	0,001*	-3,82	1,20	0,001*
≥ 5	-18,54	2,27	<0,001*	-9,93	1,40	<0,001*
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-13,01	1,30	<0,001*	-7,35	0,80	<0,001*
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte						
TIA						
Ischämischer Schlaganfall	-4,76	1,35	<0,001*	-4,26	0,82	<0,001*
Thrombektomie	-5,07	3,80	0,182	-2,39	2,33	0,305
Intravenöse Thrombolysse	0,29	1,50	0,849	1,67	0,92	0,070
Vorerkrankungen und kardiovaskuläre RF						
Herzinsuffizienz	-16,84	4,09	<0,001*	-10,45	2,51	<0,001*
COPD	-14,63	3,31	<0,001*	-12,08	2,02	<0,001*
arterielle Hypertonie	-11,20	1,46	<0,001*	-7,98	0,89	<0,001*
Diabetes mellitus	-10,57	1,42	<0,001*	-5,49	0,88	<0,001*
Hyperlipidämie	-0,57	1,25	0,646	-1,18	0,77	0,123
Rauchen	-0,25	1,25	0,843	-0,84	0,77	0,274
Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis	-10,92	1,44	<0,001*	-6,12	0,89	<0,001*
vaskuläre Erkrankung	-11,55	1,79	<0,001*	-8,28	1,10	<0,001*
BMI ≥ 30	-6,37	1,43	<0,001*	-2,57	0,88	0,003*
Niereninsuffizienz	-15,78	2,42	<0,001*	-9,47	1,49	<0,001*
SAE im Verlauf						
TIA	-11,38	4,80	0,018*	-8,41	2,94	0,004*
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-13,41	3,06	<0,001*	-8,78	1,89	<0,001*
Schwere Blutung	-15,97	9,44	0,091	-23,05	5,78	<0,001*
Myokardinfarkt	-17,59	6,98	0,012*	-14,16	4,28	0,001*
VHF	-5,48	2,20	0,013*	-4,69	1,35	0,001*
OAK						
Keine OAK						
OAK	-4,02	1,88	0,032*	-4,93	1,15	<0,001*

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L, FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; RF, Risikofaktor; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BMI, Body Mass Index; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VHF, Vorhofflimmern; OAK, Orale Antikoagulation; * p<0,05

4.3.1 Vorhofflimmern und orale Antikoagulation

Zum Zeitpunkt des FU12 gaben die VHF-Patient:innen ihre HRQOL für den EQ-Index mit einem Mittelwert von 64,86 an. Dieser lag für Patient:innen ohne VHF statistisch signifikant höher bei 70,34 ($p = 0,013$). Dies konnte auch im EQ-VAS beobachtet werden. Hier lag der EQ-VAS mit einem Mittelwert von 66,59 für VHF-Patient:innen statistisch signifikant niedriger als bei Patient:innen ohne VHF (EQ-VAS: 71,28; $p = 0,001$). Graphisch ist dies für den EQ-Index und EQ-VAS in Abbildung 5 dargestellt.

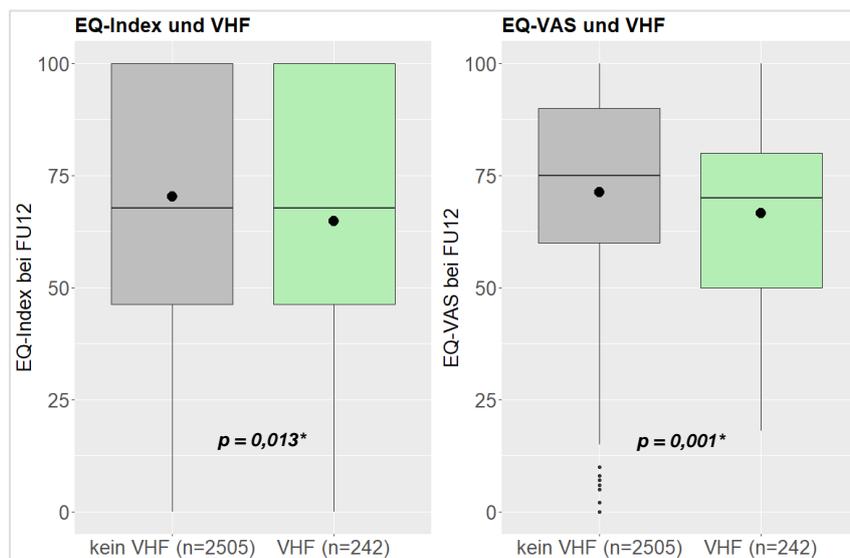


Abb. 5: MonDAFIS – EQ-Index und EQ-VAS bei VHF im FU12.

*EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; VHF, Vorhofflimmern; * $p < 0,05$*

VHF-Patient:innen ohne OAK bei FU12 hatten im EQ-Index eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL bei einem Mittelwert von 52,96 als VHF-Patient:innen unter OAK bei einem Mittelwert von 66,60 ($p = 0,030$; Abb. 6). Für den EQ-VAS zeigte sich der Unterschied hier weniger deutlich bei einer Mittelwertdifferenz von 6,89 (keine OAK 60,58 vs. OAK 67,47, $p = 0,069$; Abb. 6).

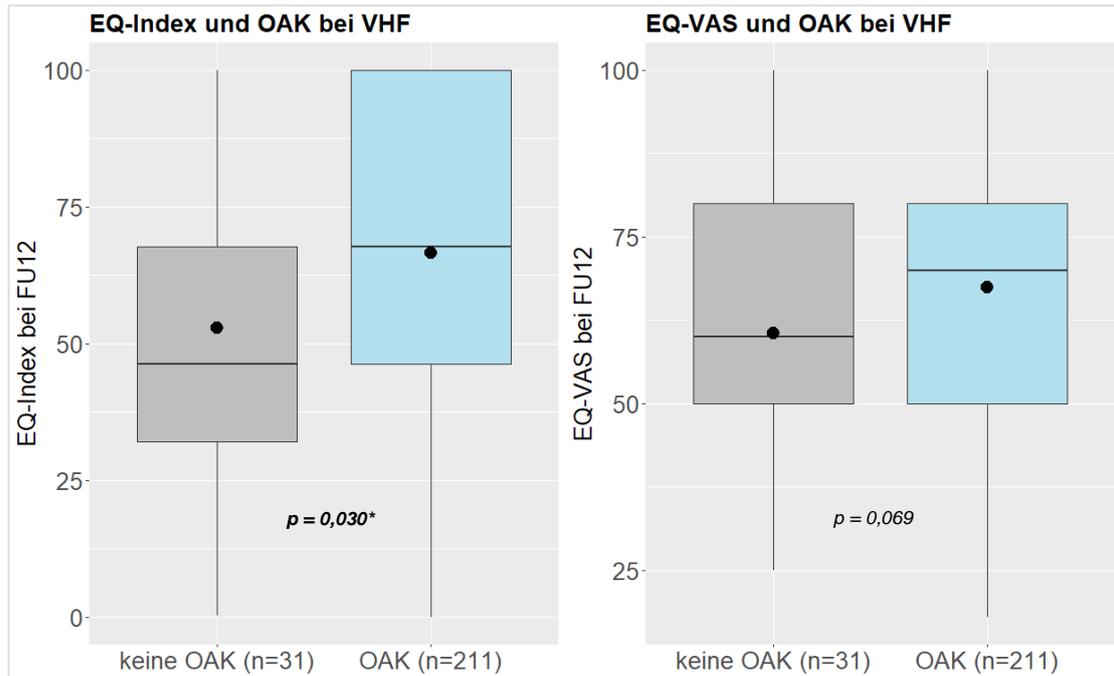


Abb. 6: MonDAFIS – EQ-Index und EQ-VAS bei FU12 unter OAK bei VHF. EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; OAK, Orale Antikoagulation; VHF, Vorhofflimmern; * $p < 0,05$

Vollständige Daten von 2495 Patient:innen im EQ-Index und von 2492 Patient:innen im EQ-VAS konnten für die Auswertung in den multivariablen Modell herangezogen werden (Tab. 11). Die Intraklassenkorrelation (ICC) lag in beiden Modellen bei 0,01, sodass nur etwa 1% der Varianz durch die zufälligen Effekte des Studienzentrums abgebildet wird. Der stärkste Einflussfaktor gemessen am R^2 war die HRQOL zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (EQ-Index: $R^2 = 14,6\%$, EQ-VAS: $R^2 = 7,6\%$). Neben den bereits bekannten Einflussfaktoren auf die HRQOL, zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion von VHF und OAK. VHF-Patient:innen ohne OAK hatten eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL als VHF-Patient:innen unter OAK (EQ-Index: $\beta = -16,80$, $p = 0,003$ und EQ-VAS: $\beta = -7,47$, $p = 0,042$) und Patient:innen ohne VHF und ohne OAK (vgl. Tab. 11: EQ-Index: $\beta = -14,78$, $p = 0,006$ und EQ-VAS: $\beta = -8,15$, $p = 0,018$). Nahmen VHF-Patient:innen eine OAK ein, so war die HRQOL nach 12 Monaten vergleichbar hoch wie in der Schlaganfallkohorte ohne neu detektiertes VHF und ohne OAK (EQ-Index: $\beta = 2,02$, $p = 0,349$ und EQ-VAS: $\beta = -0,68$, $p = 0,624$). Die Varianzanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einem Regressionsmodell ohne VHF und OAK und einem Regressionsmodell mit VHF und OAK (EQ-Index: $p = 0,003$, EQ-VAS: $p < 0,001$). Das Modell ohne VHF und OAK zeigte im EQ-Index und im EQ-VAS ein höheres AIC (EQ-Index: AIC = 23740, EQ-VAS:

AIC = 21517) als das Modell mit VHF und OAK (EQ-Index: AIC = 23733, EQ-VAS: AIC = 21488). Da das Modell mit VHF und OAK einen geringeren AIC-Wert aufweist, kann geschlussfolgert werden, dass dieses Modell mit VHF und OAK die abhängige Variable HRQOL besser erklärt.

SAE innerhalb des ersten Jahres hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die HRQOL im EQ-Index. Jedoch zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL im EQ-VAS für Patient:innen, die eine TIA ($\beta = -6,14$, $p = 0,027$, $R^2 = 0,2\%$), einen Schlaganfall ($\beta = 4,18$, $p = 0,022$, $R^2 = 0,2\%$), oder eine schwere Blutung ($\beta = -15,18$, $p = 0,006$, $R^2 = 0,3\%$) erlitten.

Tab. 11: MonDAFIS – Assoziation von VHF und OAK mit der HRQOL nach 12 Monaten

Feste Effekte	EQ-Index bei FU12				EQ-VAS bei FU12			
	β	SE	p	R ² in %	β	SE	p	R ² in %
Intercept	61,22	4,90			67,72	3,29		
EQ-5D bei Studieneinschluss	0,41	0,02	<0,001*	14,6	0,28	0,02	<0,001*	7,6
Alter in Jahren	-0,21	0,06	<0,001*	0,6	-0,15	0,04	<0,001*	0,7
weibliches Geschlecht	-5,86	1,20	<0,001*	0,9	-1,76	0,77	0,022*	0,2
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	1,28	2,00	0,522	0,0	1,23	1,27	0,335	0,0
≥ 11	4,26	1,45	0,003*	0,3	2,21	0,93	0,018*	0,2
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	-2,75	1,85	0,137	0,1	-1,05	1,19	0,375	0,0
≥ 5	-5,50	2,49	0,027*	0,2	-3,94	1,59	0,013*	0,2
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-3,72	1,47	0,011*	0,3	-3,43	0,93	<0,001*	0,5
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	3,80	1,31	0,004*	0,3	0,65	0,84	0,438	0,0
Thrombektomie	-3,52	3,82	0,357	0,0	-2,49	2,45	0,309	0,0
Intravenöse Thrombolyse	4,04	1,55	0,009*	0,3	4,28	0,99	<0,001*	0,7
Vorerkrankungen und kardiovaskuläre RF								
Herzinsuffizienz	-5,44	3,75	0,146	0,1	-3,77	2,40	0,116	0,1
COPD	-6,78	3,04	0,026*	0,2	-7,19	1,94	<0,001*	0,5
arterielle Hypertonie	-3,05	1,49	0,041*	0,2	-2,94	0,95	0,002*	0,4
Diabetes mellitus	-2,44	1,41	0,082	0,1	-1,27	0,90	0,160	0,1
Hyperlipidämie	0,00	1,19	0,998	0,0	-0,76	0,75	0,311	0,0
Rauchen	-2,78	1,22	0,023*	0,2	-1,36	0,78	0,083	0,1
Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis	-4,98	1,40	<0,001*	0,5	-2,56	0,90	0,004*	0,3
vaskuläre Erkrankung	-1,66	1,78	0,351	0,0	-1,92	1,14	0,094	0,1
BMI ≥ 30	-3,58	1,36	0,008*	0,3	-0,84	0,87	0,338	0,0
Niereninsuffizienz	-4,03	2,27	0,076	0,1	-3,21	1,45	0,027*	0,2
SAE im Verlauf								
TIA	-5,99	4,34	0,167	0,1	-6,14	2,78	0,027*	0,2
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-5,00	2,82	0,076	0,1	-4,18	1,83	0,022*	0,2
Schwere Blutung	-5,77	8,56	0,500	0,0	-15,18	5,50	0,006*	0,3
Myokardinfarkt	-4,07	6,24	0,514	0,0	-6,13	4,00	0,126	0,1
VHF	-14,78	5,38	0,006*	0,3	-8,15	3,45	0,018*	0,2
OAK	-5,76	2,64	0,029*	0,2	-6,25	1,70	<0,001*	0,5
Interaktion VHF und OAK	22,57	6,28	<0,001*	0,5	13,71	4,03	0,001*	0,5
Zufällige Effekte								
ICC	0,01				0,01			
Zentren	38				38			
n	2495				2492			
R² marginal/ R² konditional	0,270 / 0,280				0,210 / 0,214			

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; RF, Risikofaktor; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BMI, Body Mass Index; SAE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, OAK, Orale Antikoagulation; VHF, Vorhofflimmern; ICC, Intraklassenkorrelation; * p<0,05

4.3.2 Art der oralen Antikoagulation

10% (26/261) der VHF-Patient:innen nahm VKA und 77% (201/261) der VHF-Patient:innen nahm ein NOAK ein. 13% (34/261) der VHF-Patient:innen nahm keine OAK nach 12 Monaten ein. Der Mittelwert des EQ-Index war für beide Gruppen mit 72,50 für VKA ($p = 0,027$) und 65,78 für NOAK ($p = 0,045$) statistisch signifikant höher im Vergleich zu nicht oral antikoagulierten VHF-Patient:innen. Diese zeigten einen EQ-Index Mittelwert von 52,96 (Abb.7). Der Mittelwert des EQ-VAS lag bei VHF-Patient:innen ohne OAK mit 60,58 ähnlich hoch wie bei VHF-Patient:innen, die VKA einnahmen (EQ-VAS 60,65, $p = 0,989$). VHF-Patient:innen unter NOAK Therapie berichteten bei einem Mittelwert von 68,43 einen statistisch signifikant höheren EQ-VAS ($p = 0,038$, Abb. 7).

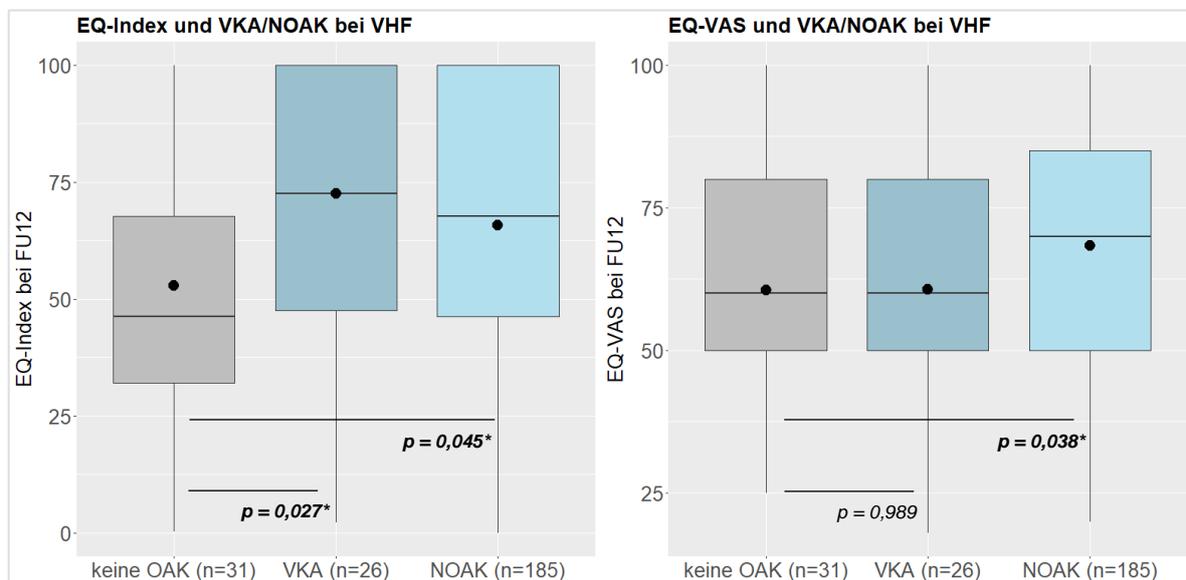


Abb. 7: MonDAFIS – EQ-Index und EQ-VAS bei FU12 unter VKA oder NOAK bei VHF. EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; VKA, Vitamin-K-Antagonisten; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; VHF, Vorhofflimmern; OAK, orale Antikoagulation; * $p < 0,05$

Im multivariabel adjustierten Subgruppenmodell der VHF-Patient:innen lagen bei 218 Patient:innen im EQ-Index und bei 217 Patient:innen im EQ-VAS aus 33 Studienzentren vollständige Daten inklusive der Art der OAK (VKA oder NOAK) vor (Tab. 12). Die ICC hatte einen Einfluss im EQ-Index von 0,04. Im EQ-VAS lag die ICC höher bei 0,18, sodass hier 18% der Varianz in den Daten durch die Studienzentren aufgeklärt wurde.

Tab. 12: MonDAFIS-Subgruppenmodell – Assoziation der Art der OAK mit der HRQOL bei VHF-Patient:innen

Feste Effekte	EQ-Index FU12				EQ-VAS FU12			
	β	SE	p	R ² in %	β	SE	p	R ² in %
Intercept	62,36	22,73			41,69	14,97		
EQ-5D bei Studieneinschluss	0,34	0,07	<0,001*	10,5	0,32	0,07	<0,001*	8,6
Alter in Jahren	-0,49	0,26	0,062	1,8	-0,02	0,16	0,896	0,0
weibliches Geschlecht	-3,00	4,78	0,531	0,2	0,91	2,94	0,758	0,0
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	2,86	7,65	0,709	0,1	-2,11	4,84	0,663	0,1
≥ 11	4,02	4,78	0,401	0,4	1,45	2,96	0,624	0,1
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	2,15	8,62	0,803	0,0	1,54	5,39	0,775	0,0
≥ 5	-9,45	10,36	0,362	0,4	0,27	6,48	0,966	0,0
mRS bei Aufnahme ≥ 3 Ereignis, das zum Studieneinschluss führte	-1,10	5,25	0,835	0,0	-4,35	3,25	0,181	0,9
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	5,68	4,73	0,231	0,8	-1,32	2,99	0,659	0,1
Thrombektomie	6,30	10,81	0,560	0,2	3,36	6,75	0,619	0,1
Intravenöse Thrombolyse	9,28	5,64	0,100	1,4	10,03	3,54	0,005*	3,7
Vorerkrankungen und kardiovaskuläre RF								
Herzinsuffizienz	-1,40	12,28	0,909	0,0	-7,64	7,67	0,319	0,5
COPD	-11,51	10,28	0,263	0,7	0,49	6,33	0,938	0,0
arterielle Hypertonie	-1,94	6,14	0,753	0,1	-4,25	3,81	0,266	0,6
Diabetes mellitus	-5,98	5,29	0,258	0,7	-2,77	3,25	0,394	0,3
Hyperlipidämie	-1,83	4,42	0,679	0,1	-1,25	2,81	0,656	0,1
Rauchen	-1,11	4,86	0,819	0,0	2,89	3,06	0,344	0,5
Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis	-1,42	5,11	0,781	0,0	1,76	3,15	0,576	0,1
vaskuläre Erkrankung	-3,45	5,59	0,537	0,2	-1,49	3,46	0,667	0,1
BMI ≥ 30	3,90	5,15	0,449	0,3	-2,27	3,19	0,476	0,2
Niereninsuffizienz	-9,14	6,32	0,148	1,1	-4,56	3,93	0,247	0,7
SAE im Verlauf								
TIA	-2,74	10,29	0,790	0,0	3,66	6,31	0,562	0,2
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-0,70	7,92	0,929	0,0	-0,51	4,86	0,917	0,0
Schwere Blutung	-18,80	23,05	0,415	0,4	-21,62	14,48	0,135	1,1
Myokardinfarkt	-5,47	14,23	0,701	0,1	-5,80	8,80	0,510	0,2
OAK*								
Keine OAK								
VKA	20,09	9,08	0,027*	2,5	-0,14	5,66	0,981	0,0
NOAK	14,21	6,65	0,033*	2,4	9,25	4,12	0,025*	2,4
Zufällige Effekte								
ICC	0,04				0,18			
Zentren	33				33			
n	218				217			
R ² marginal/ R ² konditional	0,260 / 0,286				0,236 / 0,377			

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L, FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; RF, Risikofaktor; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BMI, Body Mass Index; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VHF, Vorhofflimmern; OAK, Orale Antikoagulation; ICC, Intraklassenkorrelation; * p<0,05

Neben der HRQOL zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ($\beta = 0,34$; $p < 0,001$; $R^2 = 10,5\%$), hatte nur die Art der OAK einen statistisch signifikanten Einfluss auf die HRQOL nach 12 Monaten im EQ-Index.

Sowohl Patient:innen unter der Therapie mit VKA ($\beta = 20,09$; $p = 0,027$; $R^2 = 2,5\%$) als auch Patient:innen unter der Therapie mit NOAK ($\beta = 14,21$; $p = 0,033$; $R^2 = 2,4\%$) hatten statistisch signifikant höhere EQ-Index Werte als Patient:innen ohne OAK. Im Direktvergleich zeigten VKA-Patient:innen zwar eine höhere HRQOL im Vergleich zu Patient:innen mit NOAK-Therapie - diese war jedoch nicht statistisch signifikant höher ($\beta = 5,88$; $p = 0,397$). Im EQ-VAS zeigte neben der HRQOL zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ($\beta = 0,32$; $p < 0,001$; $R^2 = 8,6\%$) und einer intravenösen Thrombolyse ($\beta = 10,03$; $p = 0,005$; $R^2 = 3,7\%$) nur eine Therapie mit NOAK statistisch signifikant höhere Werte im EQ-VAS gegenüber keiner OAK bei VHF ($\beta = 9,25$; $p = 0,025$; $R^2 = 2,4\%$). Keinen statistisch signifikanten Unterschied gab es bei einer Therapie mit VKA gegenüber keiner OAK ($\beta = -0,14$; $p = 0,981$; $R^2 = 0,0\%$). Im Direktvergleich zeigten Patient:innen unter VKA-Therapie statistisch signifikant niedrigere EQ-VAS Werte als Patient:innen unter NOAK ($\beta = -9,38$; $p = 0,313$). Die Schätzer der weiteren unabhängigen Variablen, für die adjustiert wurde, sind in der Tabelle 12 ausführlich dargestellt.

4.3.3 Symptomschwere des Vorhofflimmerns

Die in Bezug auf das VHF asymptomatischen Patient:innen (EHRA 1) gaben den EQ-Index bei einem Mittelwert von 70,85 an und den EQ-VAS bei einem Mittelwert von 68,33 an. Mit Beginn einer Symptomatik (EHRA ≥ 1) nahm die HRQOL sowohl im EQ-Index als auch im EQ-VAS ab (Abb. 8). Die niedrigste HRQOL berichteten die VHF-Patient:innen mit massiver Symptomatik (EHRA 4) bei einem EQ-Index Mittelwert von 16,53 und einem EQ-VAS Mittelwert von 45,00 (Abb. 8). Im multivariabel adjustierten Subgruppenmodell der VHF-Patient:innen lagen bei 195 Patient:innen im EQ-Index und bei 194 Patient:innen im EQ-VAS aus 32 Studienzentren vollständige Daten inklusive der Symptomschwere nach EHRA vor. Die ICC hatte keinen Einfluss im EQ-Index und lag bei 0,00. Im EQ-VAS lag die ICC jedoch bei 0,17, sodass hier 17% der Varianz in den Daten durch Unterschiede in den Studienzentren aufgeklärt wurde.

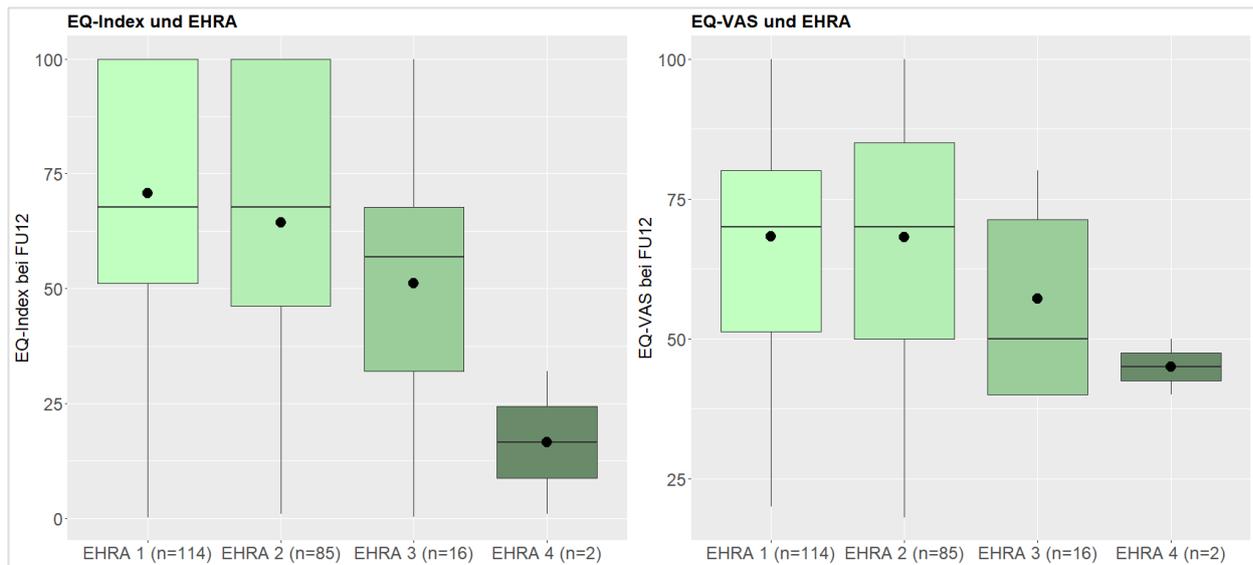


Abb. 8: MonDAFIS – HRQOL abhängig von der Symptomschwere des VHF bei FU12. EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; EHRA, European Heart Rhythm Association

Neben dem EQ-Index zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ($\beta = 0,41$, $p < 0,001$, $R^2 = 15,6\%$) und der Einnahme einer OAK zum Zeitpunkt des FU12 ($\beta = 17,07$, $p = 0,025$, $R^2 = 2,9\%$), hatte nur das EHRA-Stadium einen statistisch signifikanten Einfluss auf den EQ-Index nach 12 Monaten (Tab. 13). Schon Patient:innen mit einer milden Symptomatik des VHF (EHRA 2) hatten einen statistisch signifikant niedrigeren EQ-Index als asymptotische (EHRA 1) Patient:innen ($\beta = -9,04$, $p = 0,042$, $R^2 = 2,4\%$). Dieser Effekt war für die mittel bis stark symptomatischen Patient:innen (EHRA ≥ 3) gegenüber den asymptotischen (EHRA 1) Patient:innen sogar noch größer ($\beta = -19,06$, $p = 0,017$, $R^2 = 3,3\%$). Überraschenderweise zeigte sich nach Adjustierung keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der HRQOL nach 12 Monaten und der Symptomschwere des VHF im EQ-VAS (EHRA 2 vs. EHRA 1: $\beta = -0,66$, $p = 0,829$, $R^2 = 0,0\%$, EHRA ≥ 3 vs. EHRA 1: $\beta = -5,17$, $p = 0,354$, $R^2 = 0,5\%$). Neben der HRQOL zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ($\beta = 0,29$, $p = 0,001$, $R^2 = 6,4\%$) zeigte eine intravenöse Thrombolyse zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ($\beta = 10,06$, $p < 0,001$, $R^2 = 3,6\%$) für diese Subgruppe einen statistisch signifikanten Effekt. Die Schätzer der weiteren unabhängigen Variablen, für die adjustiert wurde, sind in der Tabelle 13 ausführlich dargestellt.

Tab. 13: MonDAFIS-Subgruppenmodell – Assoziation der Art der OAK mit der HRQOL bei VHF-Patient:innen

Feste Effekte	EQ-Index FU12				EQ-VAS FU12			
	β	SE	p	R ² in %	β	SE	p	R ² in %
Intercept	58,98	22,74			46,86	16,83		
EQ-5D bei Studieneinschluss	0,41	0,07	<0,001*	15,6	0,29	0,08	0,001*	6,4
Alter in Jahren	-0,49	0,26	0,060	2,1	-0,03	0,18	0,863	0,0
weibliches Geschlecht	1,71	4,88	0,726	0,1	1,93	3,29	0,557	0,2
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	11,96	7,98	0,134	1,3	-2,35	5,55	0,672	0,1
≥ 11	4,46	4,79	0,352	0,5	-0,70	3,28	0,831	0,0
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	5,54	8,62	0,521	0,2	4,84	5,96	0,416	0,4
≥ 5	-6,47	10,30	0,530	0,2	4,36	7,10	0,539	0,2
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-0,76	5,07	0,882	0,0	-4,81	3,50	0,169	1,1
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	2,37	4,79	0,621	0,1	-3,31	3,36	0,324	0,5
Thrombektomie	6,56	10,12	0,517	0,2	-1,48	7,01	0,833	0,0
Intravenöse Thrombolyse	8,85	5,50	0,108	1,5	10,06	3,83	0,009*	3,6
Vorerkrankungen und kardiovaskuläre RF								
Herzinsuffizienz	1,99	12,61	0,874	0,0	-2,09	8,62	0,809	0,0
COPD	-13,53	10,36	0,192	1,0	-2,59	7,05	0,713	0,1
arterielle Hypertonie	-3,19	6,19	0,606	0,2	-4,17	4,26	0,328	0,5
Diabetes mellitus	-5,85	5,17	0,257	0,8	-4,18	3,49	0,232	0,8
Hyperlipidämie	-1,76	4,29	0,682	0,1	-0,77	3,06	0,802	0,0
Rauchen	-2,13	4,83	0,659	0,1	4,50	3,39	0,185	1,0
Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis	-1,13	5,21	0,828	0,0	1,70	3,56	0,633	0,1
vaskuläre Erkrankung	-4,39	5,62	0,435	0,4	-2,69	3,87	0,486	0,3
BMI ≥ 30	2,24	5,16	0,664	0,1	-4,08	3,55	0,249	0,7
Niereninsuffizienz	-6,07	6,27	0,333	0,6	-3,90	4,32	0,367	0,4
SAE im Verlauf								
TIA	-4,90	11,01	0,656	0,1	-1,54	7,54	0,838	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-5,53	7,83	0,480	0,3	-2,69	5,30	0,612	0,1
Schwere Blutung	0,89	22,18	0,968	0,0	-16,37	15,40	0,288	0,6
Myokardinfarkt	2,56	13,55	0,850	0,0	-5,00	9,28	0,590	0,2
OAK								
Keine OAK								
OAK	17,07	7,59	0,025*	2,9	5,98	5,24	0,254	0,7
EHRA								
Stadium 1								
Stadium 2	-9,04	4,44	0,042*	2,4	-0,66	3,04	0,829	0,0
Stadium ≥ 3	-19,06	7,98	0,017*	3,3	-5,17	5,58	0,354	0,5
Zufällige Effekte								
ICC	0,00				0,17			
Zentren	32				32			
n	195				194			
R ² marginal/ R ² konditional	0,306 / -				0,203 / 0,335			

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L, FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; RF, Risikofaktor; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BMI, Body Mass Index; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VHF, Vorhofflimmern; OAK, Orale Antikoagulation; EHRA, European Heart Rhythm Association, ICC, Intraklassenkorrelation; * p<0,05

4.4 BVR – Einflussfaktoren auf die HRQOL nach 12 Monaten und im Verlauf bis zu 36 Monaten

In den univariablen linearen Regressionen hatten folgende unabhängige Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf den EQ-Index und den EQ-VAS nach 12 Monaten: EQ-Index und EQ-VAS zum Zeitpunkt des FU3, Alter, Geschlecht, Bildung, NIHSS, mRS bei Aufnahme ≥ 3 , mRS bei FU3 ≥ 3 , mRS bei FU12 ≥ 3 und Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankung, Niereninsuffizienz). Für den EQ-Index war außerdem auch ein ischämischer Schlaganfall als Ereignis, das zum Studieneinschluss führte, Herzinsuffizienz und das SAE Schlaganfall statistisch signifikant (Tab. 14). Univariabel war eine OAK nicht mit einer statistisch signifikant schlechteren HRQOL assoziiert. Die Schätzer der unabhängigen Variablen aus der univariablen linearen Testung für den EQ-Index und EQ-VAS sind in der Tabelle 14 ausführlich dargestellt.

Tab. 14: BVR – univariable lineare Regressionen

	EQ-Index FU12			EQ-VAS FU12		
	β	SE	p	β	SE	p
EQ-5D bei FU3	0,64	0,03	<0,001*	0,57	0,03	<0,001*
Alter in Jahren	-0,79	0,12	<0,001*	-0,38	0,07	<0,001*
weibliches Geschlecht	-9,74	2,39	<0,001*	-2,97	1,45	0,042*
Bildung in Jahren						
< 9						
9-10	8,87	2,90	0,002*	5,32	1,76	0,003*
≥ 11	16,39	3,18	<0,001*	6,81	1,93	<0,001*
NIHSS-Punktzahl						
0						
1-4	-11,79	2,92	<0,001*	-3,81	1,78	0,033*
≥ 5	-18,28	3,32	<0,001*	-6,11	2,03	0,003*
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-17,49	2,36	<0,001*	-5,62	1,46	<0,001*
mRS bei FU3 ≥ 3	-33,04	2,17	<0,001*	-16,17	1,36	<0,001*
mRS bei FU12 ≥ 3	-39,55	1,99	<0,001*	-20,24	1,28	<0,001*
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte						
TIA						
Ischämischer Schlaganfall	-5,49	2,76	0,047*	-1,30	1,67	0,437
Thrombektomie	-3,21	4,49	0,475	3,23	2,70	0,232
Intravenöse Thrombolyse	3,88	3,29	0,237	1,68	1,98	0,396
Vorerkrankungen						
Herzinsuffizienz	-8,34	3,54	0,019*	-2,65	2,15	0,218
arterielle Hypertonie	-10,10	3,47	0,004*	-6,53	2,09	0,002*
Diabetes mellitus	-12,06	2,68	<0,001*	-6,31	1,62	<0,001*
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	-3,98	2,77	0,152	-1,53	1,67	0,360
Vaskuläre Erkrankung	-8,00	2,70	0,003*	-4,52	1,63	0,006*
Niereninsuffizienz	-9,12	2,50	<0,001*	-3,56	1,51	0,019*
SAE bis FU3	1,51	5,30	0,777	-2,01	3,20	0,53
SAE im Verlauf						
TIA	-0,07	8,39	0,993	1,03	5,06	0,838
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-17,53	6,44	0,007*	-7,11	3,89	0,068
VHF-Nachweis						
Neu detektiert						
Anamnestisch bekannt	-4,57	2,69	0,090	-2,17	1,62	0,182
OAK						
Keine OAK						
OAK	0,02	5,55	0,997	5,91	3,34	0,077

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VHF, Vorhofflimmern; OAK, Orale Antikoagulation

* p<0,05

4.4.1 Diagnosezeitpunkt des Vorhofflimmerns

Patient:innen mit einem anamnestisch bekannten VHF bei Studieneinschluss hatten während der FU-Zeitpunkte eine niedrigere HRQOL als Patient:innen mit neu detektiertem VHF. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte jedoch nur für das FU3 gezeigt werden (Tab. 15).

Tab. 15: BVR – HRQOL in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des VHF-Nachweis, Mittelwert

	Neu detektiert	Anamnestisch bekannt	p
FU3			
EQ-Index	65,62	59,34	0,026*
EQ-VAS	67,95	62,93	0,003*
FU12			
EQ-Index	62,36	57,79	0,090
EQ-VAS	65,56	63,39	0,182
FU36			
EQ-Index	66,36	59,49	0,054
EQ-VAS	68,20	64,48	0,087

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung; * $p < 0,05$

Auch nach multivariabler Adjustierung für die HRQOL zum FU3-Zeitpunkt und der Patient:innencharakteristika bei Studieneinschluss war der Zeitpunkt des VHF-Nachweis nicht mit der HRQOL nach 12 Monaten (EQ-Index: $\beta = 1,75$; $p = 0,425$; $R^2 = 0,1\%$ und EQ-VAS: $\beta = 1,43$; $p = 0,322$, $R^2 = 0,1\%$, Tab. 16) und im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss (EQ-Index: $\beta = -1,14$; $p = 0,562$; $R^2 = 0,0\%$ und EQ-VAS: $\beta = -0,36$; $p = 0,771$, $R^2 = 0,0\%$, Tab. 17) assoziiert.

Tab. 16: BVR – Assoziation des Zeitpunktes des VHF-Nachweis mit der HRQOL nach 12 Monaten

	EQ-Index				EQ-VAS			
	β	SE	p	R ² in %	β	SE	p	R ² in %
Intercept	54,76	9,06			45,96	6,19		
EQ-5D bei FU3	0,58	0,03	<0,001*	35,7	0,55	0,03	<0,001*	30,5
Alter in Jahren	-0,34	0,10	0,001*	1,5	-0,19	0,07	0,005*	1,1
weibliches Geschlecht	-3,56	1,96	0,070	0,5	-0,90	1,28	0,486	0,1
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	-0,46	2,38	0,846	0,0	-0,23	1,58	0,885	0,0
≥ 11	2,43	2,62	0,354	0,1	0,43	1,73	0,806	0,0
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	-5,64	2,53	0,026*	0,7	-0,72	1,67	0,665	0,0
≥ 5	-10,59	3,42	0,002*	1,3	-0,67	2,26	0,765	0,0
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-3,31	2,27	0,146	0,3	-1,12	1,46	0,444	0,1
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	2,48	2,54	0,330	0,1	-0,13	1,68	0,940	0,0
Thrombektomie	0,03	4,08	0,994	0,0	3,40	2,65	0,200	0,2
Intravenöse Thrombolyse	5,72	3,08	0,064	0,5	-0,22	2,02	0,911	0,0
Vorerkrankungen								
Herzinsuffizienz	-3,14	2,63	0,268	0,2	0,14	1,88	0,940	0,0
arterielle Hypertonie	2,18	2,58	0,434	0,1	-2,57	1,84	0,162	0,3
Diabetes mellitus	-2,25	2,07	0,312	0,1	-0,97	1,46	0,509	0,1
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	1,06	2,08	0,634	0,0	1,08	1,46	0,460	0,1
vaskuläre Erkrankung	-0,15	2,07	0,947	0,0	0,04	1,46	0,977	0,0
Niereninsuffizienz	-2,98	1,94	0,152	0,3	0,11	1,37	0,934	0,0
VHF-Nachweis								
Neu detektiert								
Anamnestisch bekannt	1,75	2,19	0,425	0,1	1,43	1,45	0,322	0,1
N	729				731			
R ² / R ² adjustiert	0,464 / 0,450				0,361 / 0,345			

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; VHF, Vorhofflimmern; * p<0,05

Tab. 17: BVR – Assoziation des Zeitpunktes des VHF-Nachweis mit der HRQOL im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss

Feste Effekte	EQ-Index im Verlauf				EQ-VAS im Verlauf			
	β	SE	p	R ² in %	β	SE	p	R ² in %
Intercept	62,76	8,27			52,84	5,31		
Zeit	-1,53	0,60	0,010*		-0,64	0,40	0,105	
EQ-5D bei FU3	0,55	0,03	<0,001*	34,5	0,52	0,03	<0,001*	29,8
Alter in Jahren	-0,40	0,08	<0,001*	2,1	-0,23	0,06	<0,001*	1,6
weibliches Geschlecht	-4,20	1,58	0,017*	0,7	-1,66	1,09	0,129	0,3
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	1,55	1,94	0,473	0,1	-0,15	1,35	0,914	0,0
≥ 11	2,93	2,11	0,214	0,2	1,42	1,47	0,332	0,1
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	-4,50	2,04	0,048*	0,5	0,60	1,41	0,673	0,0
≥ 5	-8,02	2,78	0,009*	0,8	0,37	1,92	0,848	0,0
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-3,14	1,85	0,126	0,3	-2,38	1,25	0,057	0,4
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	1,47	2,04	0,520	0,1	0,32	1,42	0,821	0,0
Thrombektomie	4,52	3,27	0,216	0,2	2,55	2,24	0,254	0,1
Intravenöse Thrombolyse	2,94	2,43	0,285	0,1	-1,86	1,70	0,274	0,1
Vorerkrankungen								
Herzinsuffizienz	-0,01	2,32	0,998	0,0	1,31	1,63	0,421	0,1
arterielle Hypertonie	2,17	2,21	0,383	0,1	-2,61	1,54	0,091	0,3
Diabetes mellitus	-2,09	1,81	0,300	0,1	-1,30	1,25	0,298	0,1
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	-1,06	1,80	0,598	0,0	0,50	1,24	0,685	0,0
vaskuläre Erkrankung	-1,72	1,78	0,393	0,1	0,58	1,25	0,642	0,0
Niereninsuffizienz	-2,80	1,68	0,136	0,3	-0,18	1,17	0,874	0,0
VHF-Nachweis								
Neu detektiert								
Anamnestisch bekannt	-1,14	1,97	0,562	0,0	-0,36	1,23	0,771	0,0
Zufällige Effekte								
ICC	0,52				0,47			
n	747				748			
Beobachtungen	1736				1745			
R ² marginal/ R ² konditional	0,408 / 0,717				0,333 / 0,644			

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; VHF, Vorhofflimmern; ICC, Intraklassenkorrelation; * p<0,05

4.4.2 Orale Antikoagulation und Medikamentenpersistenz

4.4.2.1 Orale Antikoagulation

Patient:innen ohne OAK hatten 12 Monate nach Studieneinschluss im EQ-Index bei einem Mittelwert von 59,04 keine niedrigere HRQOL als Patient:innen unter OAK bei einem Mittelwert von 59,06 ($p = 0,997$; Abb. 9). Für den EQ-VAS zeigte sich ein Trend zugunsten der OAK (keine OAK 58,38 vs. OAK 64,28; $p = 0,077$; Abb. 9).

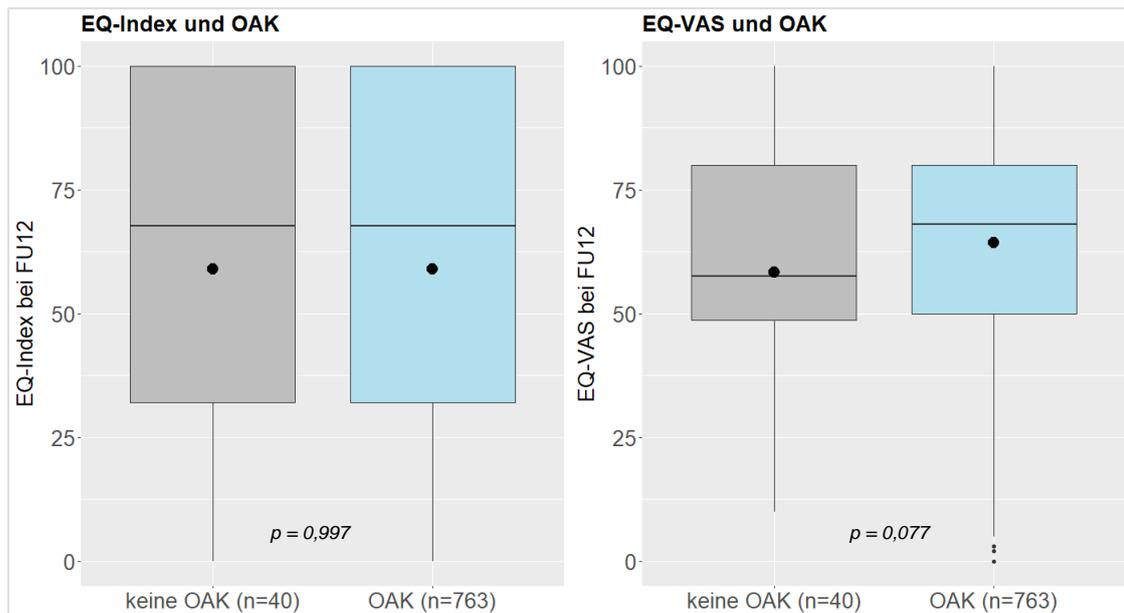


Abb. 9: BVR – EQ-Index und EQ-VAS bei FU12 unter OAK bei VHF. EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; OAK, Orale Antikoagulation; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; * $p < 0,05$

Vollständige Daten von 729 Patient:innen im EQ-Index und von 731 Patient:innen im EQ-VAS konnten für die Auswertung in den multivariablen Modellen herangezogen werden. Der stärkste Einflussfaktor gemessen am R^2 war die HRQOL zum Zeitpunkt des FU3 (EQ-Index: $R^2 = 20,7\%$; EQ-VAS: $R^2 = 19,9\%$). Daneben waren das Alter, weibliches Geschlecht, mRS bei FU12 ≥ 3 , Herzinsuffizienz und das SAE Schlaganfall mit statistisch signifikant geringeren EQ-Index Werten assoziiert (Tab. 18). Keine Assoziation gab es für die Einnahme einer OAK im EQ-Index ($\beta = -0,25$; $p = 0,952$; $R^2 = 0,0$). Für den EQ-VAS zeigten sich ebenfalls statistisch signifikant niedrigere Werte bei einem mRS bei FU12 ≥ 3 (Tab. 18). Patient:innen unter Therapie mit OAK hatten eine statistisch signifikant höhere HRQOL im EQ-VAS als Patient:innen ohne OAK-Einnahme ($\beta = 6,70$; $p = 0,017$; $R^2 = 0,8$).

SAE innerhalb des ersten Jahres hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die HRQOL im EQ-VAS. Die Varianzanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einem Regressionsmodell ohne die unabhängige Variable OAK und einem Regressionsmodell mit OAK im EQ-VAS ($p = 0,017$). Das Regressionsmodell ohne OAK zeigte im EQ-VAS ein höheres AIC (AIC = 6132) als das Regressionsmodell mit OAK (AIC = 6128). Da das Regressionsmodell mit OAK im EQ-VAS einen geringeren AIC-Wert aufweist, kann geschlossen werden, dass dieses Modell mit OAK die abhängige Variable HRQOL besser erklärt. Im Vergleich zeigten die Modelle des EQ-Index keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des AIC ($p = 0,952$).

Der Verlauf des EQ-Index und EQ-VAS vom FU3 bis FU36 ist in Abbildung 10 dargestellt. Patient:innen ohne OAK hatten 36 Monate nach Studieneinschluss sowohl im EQ-Index bei einem Mittelwert von 57,03 als auch im EQ-VAS bei einem Mittelwert von 66,81 univariabel keine statistisch signifikant niedrigere HRQOL als Patient:innen unter OAK (EQ-Index 61,99; $p = 0,524$ und EQ-VAS 65,72; $p = 0,814$).

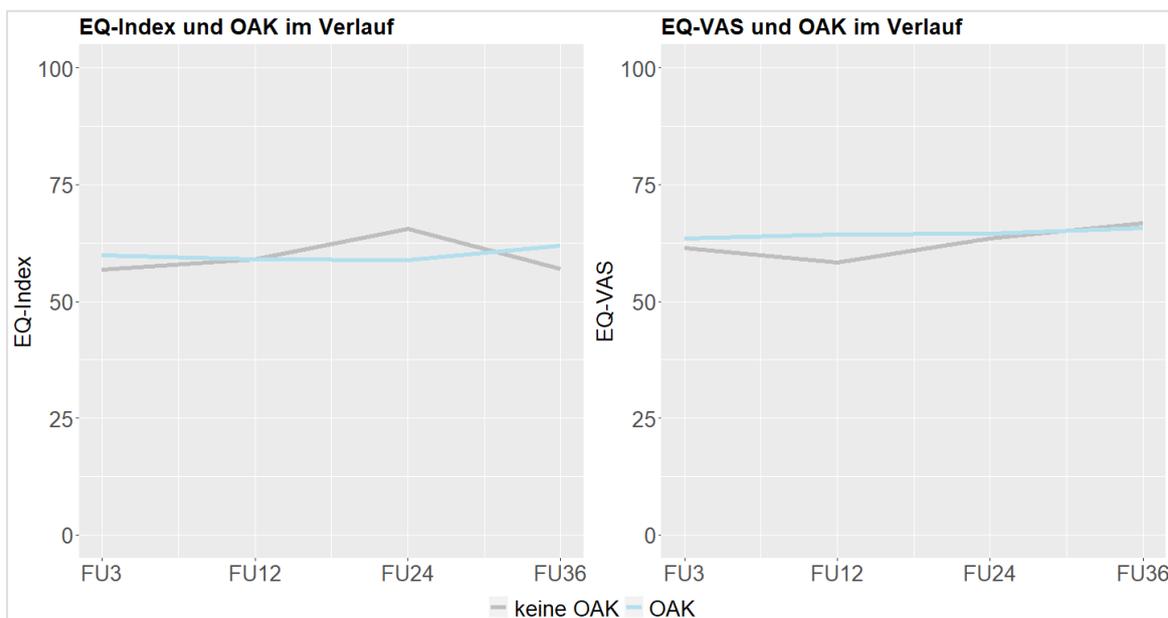


Abb. 10: BVR – HRQOL im Verlauf für den OAK-Status. EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; OAK, Orale Antikoagulation; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; FU24, 24-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung

Tab. 18: BVR – Assoziation einer OAK mit der HRQOL nach 12 Monaten

	EQ-Index				EQ-VAS			
	β	SE	p	R ² in %	β	SE	p	R ² in %
Intercept	60,94	9,00			45,23	6,26		
EQ-5D bei FU3	0,44	0,03	<0,001*	20,7	0,45	0,03	<0,001*	19,9
Alter in Jahren	-0,21	0,10	0,035*	0,6	-0,12	0,07	0,064	0,5
weibliches Geschlecht	-4,00	1,83	0,029*	0,7	-1,13	1,23	0,359	0,1
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	-0,69	2,22	0,755	0,0	-0,21	1,50	0,889	0,0
≥ 11	2,25	2,44	0,356	0,1	0,18	1,65	0,914	0,0
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	-3,94	2,38	0,098	0,4	-0,22	1,60	0,890	0,0
≥ 5	-6,01	3,22	0,062	0,5	1,39	2,17	0,521	0,1
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-1,28	2,13	0,549	0,1	0,79	1,42	0,579	0,0
mRS bei FU3 ≥ 3	-0,93	2,37	0,695	0,0	-0,16	1,56	0,916	0,0
mRS bei FU12 ≥ 3	-21,18	2,22	<0,001*	11,4	-11,98	1,46	<0,001*	8,7
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	3,32	2,36	0,160	0,3	0,45	1,59	0,779	0,0
Thrombektomie	-0,68	3,80	0,857	0,0	3,22	2,52	0,202	0,2
Intravenöse Thrombolyse	2,87	2,84	0,313	0,1	-2,03	1,90	0,285	0,2
Vorerkrankungen								
Herzinsuffizienz	-5,30	2,63	0,045*	0,6	-0,61	1,79	0,733	0,0
arterielle Hypertonie	2,37	2,58	0,359	0,1	-2,43	1,75	0,164	0,3
Diabetes mellitus	-2,07	2,07	0,318	0,1	-0,79	1,39	0,570	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	1,63	2,08	0,435	0,1	1,08	1,39	0,440	0,1
vaskuläre Erkrankung	-1,18	2,07	0,567	0,0	-0,27	1,39	0,844	0,0
Niereninsuffizienz	-1,89	1,94	0,330	0,1	0,75	1,31	0,565	0,0
SAE bis FU3	6,83	3,81	0,073	0,5	0,94	2,54	0,712	0,0
SAE im Verlauf								
TIA	2,84	6,69	0,671	0,0	-0,49	4,49	0,914	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-11,31	4,62	0,015*	0,8	0,51	3,12	0,870	0,0
OAK								
Keine OAK								
OAK	-0,25	4,16	0,952	0,0	6,70	2,80	0,017*	0,8

N	729	731
R ² / R ² adjustiert	0,540 / 0,524	0,427 / 0,408

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; SE, Standardfehler; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; OAK, Orale Antikoagulation; * p<0,05

Auch im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss war die HRQOL zum Zeitpunkt des FU3 der stärkste Einflussfaktor im gemischten multivariablen Modell gemessen am R² (EQ-Index: R² = 20,7%; EQ-VAS: R² = 19,0%, Tab. 19). Insgesamt konnten für den EQ-Index 1734 Beobachtungen von 747 Patient:innen in das Modell einfließen. Neben dem EQ-Index im FU3 waren wieder das Alter, das weibliche Geschlecht und der mRS im Verlauf ≥ 3 mit einer statistisch signifikant niedrigeren HRQOL assoziiert. Ein erneuter

Schlaganfall im Studienverlauf zeigte noch einen Trend für eine negative Assoziation mit dem EQ-Index ($\beta = -5,94$; $p = 0,050$; $R^2 = 0,3$).

Tab. 19: BVR – Assoziation einer OAK mit der HRQOL im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss

	EQ-Index im Verlauf				EQ-VAS im Verlauf			
	β	SE	p	R^2 in %	β	SE	p	R^2 in %
Feste Effekte								
Intercept	64,47	7,69			55,74	4,88		
Zeit	-0,91	0,60	0,132		-0,20	0,40	0,622	
EQ-5D bei FU3	0,44	0,03	<0,001*	20,7	0,42	0,03	<0,001*	19,0
Alter in Jahren	-0,27	0,08	0,001*	1,1	-0,15	0,05	0,007*	0,7
weibliches Geschlecht	-4,19	1,58	0,008*	0,7	-1,54	1,00	0,125	0,2
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	0,92	1,94	0,636	0,0	-0,38	1,24	0,760	0,0
≥ 11	2,76	2,11	0,191	0,2	1,18	1,34	0,378	0,1
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	-3,25	2,04	0,112	0,3	0,09	1,30	0,943	0,0
≥ 5	-4,07	2,78	0,143	0,2	2,50	1,77	0,158	0,2
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-1,18	1,85	0,525	0,0	-0,72	1,16	0,537	0,0
mRS bei FU3 ≥ 3	-2,11	2,00	0,293	0,1	-1,20	1,24	0,334	0,1
mRS im Verlauf ≥ 3	-17,81	1,41	<0,001*	9,1	-10,58	0,91	<0,001*	7,8
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	2,34	2,04	0,250	0,1	0,72	1,30	0,576	0,0
Thrombektomie	3,90	3,27	0,233	0,1	2,30	2,05	0,262	0,1
Intravenöse Thrombolys	1,09	2,43	0,655	0,0	-2,90	1,54	0,059	0,4
Vorerkrankungen								
Herzinsuffizienz	-0,90	2,32	0,697	0,0	0,99	1,49	0,505	0,0
arterielle Hypertonie	1,41	2,21	0,525	0,0	-2,86	1,41	0,043*	0,4
Diabetes mellitus	-1,04	1,81	0,563	0,0	-0,78	1,15	0,497	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	-0,41	1,80	0,819	0,0	0,91	1,14	0,425	0,1
vaskuläre Erkrankung	-2,58	1,78	0,148	0,2	0,36	1,13	0,752	0,0
Niereninsuffizienz	-1,92	1,68	0,255	0,1	0,21	1,07	0,848	0,0
SAE bis FU3	0,79	3,30	0,811	0,0	3,27	2,08	0,116	0,2
SAE im Verlauf								
TIA	4,25	3,79	0,262	0,1	0,45	2,40	0,850	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-5,94	3,04	0,050	0,3	-3,36	1,95	0,086	0,2
OAK**								
Keine OAK								
OAK	0,74	3,21	0,818	0,0	-3,79	2,06	0,066	0,3
Zufällige Effekte								
ICC	0,44				0,41			
n	747				748			
Beobachtungen	1734				1743			
R^2 marginal/ R^2 konditional	0,479 / 0,706				0,399 / 0,643			

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; OAK, Orale Antikoagulation; ICC, Intraklassenkorrelation

* $p < 0,05$

** abgefragt bei FU12, FU24 und FU36

Keine Assoziation gab es wie auch zum FU12-Zeitpunkt mit der Einnahme einer OAK ($\beta = 0,74$; $p = 0,818$; $R^2 = 0,0$). Die Einnahme einer OAK zeigte im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr.

4.4.2.2 Persistenz der oralen Antikoagulation

Patient:innen, die nicht-persistent für OAK bis zum FU12 waren, hatten im EQ-Index bei einem Mittelwert von 59,01 keine statistisch signifikant niedrigere HRQOL als Patient:innen, die persistent waren bei einem Mittelwert von 59,43 ($p = 0,922$; Abb. 11). Für den EQ-VAS zeigte sich eine statistisch signifikant höhere HRQOL bei einer persistenten OAK-Einnahme (persistent 64,98 vs. nicht-persistent 57,43; $p = 0,003$; Abb. 11).

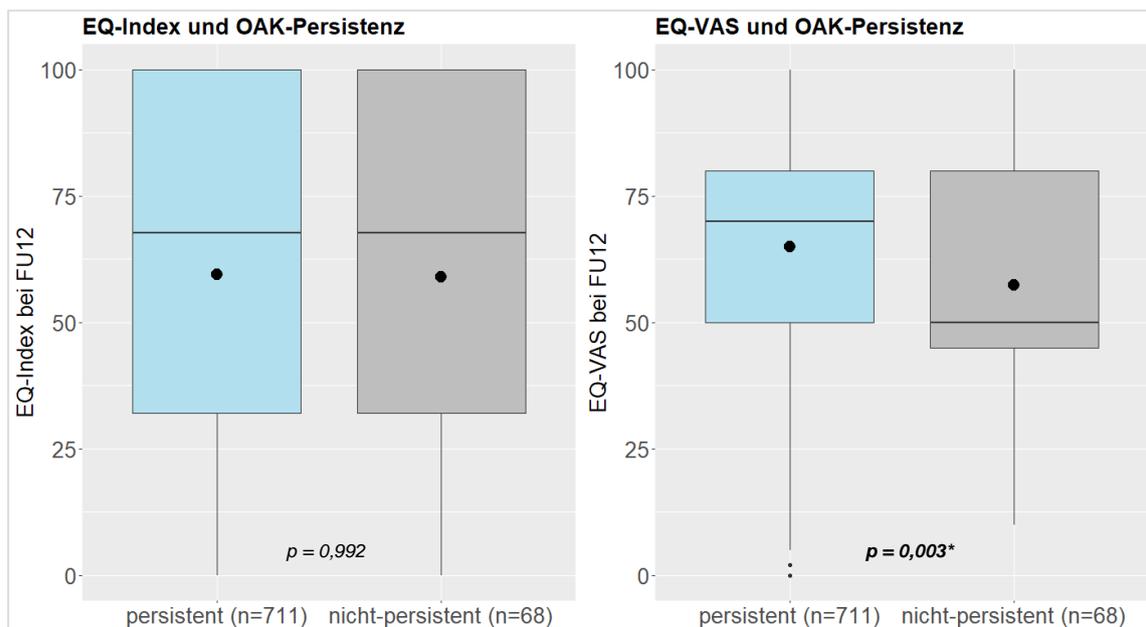


Abb. 11: BVR – HRQOL für OAK-Persistenz bei FU12. EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; OAK, Orale Antikoagulation; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; * $p < 0,05$

Vollständige Daten von 714 Patient:innen im EQ-Index und von 716 Patient:innen im EQ-VAS konnten für die Auswertung in den multivariablen Modellen zur Persistenz herangezogen werden (Tab. 20). Der stärkste Einflussfaktor gemessen am R^2 war die HRQOL zum Zeitpunkt des FU3 (EQ-Index: $R^2 = 19,9\%$; EQ-VAS: $R^2 = 19,6\%$). Daneben waren das Alter, weibliches Geschlecht, mRS bei FU12 ≥ 3 und ein erneuter Schlaganfall mit statistisch signifikant geringeren EQ-Index Werten assoziiert. Keine Assoziation gab es für die persistente Einnahme einer OAK im EQ-Index ($\beta = 1,14$; $p = 0,728$; $R^2 = 0,0$).

Für den EQ-VAS zeigten sich ebenfalls statistisch signifikant niedrigere Werte bei einem mRS bei FU12 ≥ 3 (Tab. 20). Nicht-persistente Patient:innen hatten eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL im EQ-VAS als Patient:innen, die persistent waren ($\beta = -6,25$; $p < 0,001$; $R^2 = 1,2\%$). SAE innerhalb des ersten Jahres hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die HRQOL im EQ-VAS.

Tab. 20: BVR – Assoziation der OAK-Persistenz mit der HRQOL nach 12 Monaten

	EQ-Index				EQ-VAS			
	β	SE	p	R^2 in %	β	SE	p	R^2 in %
Intercept	60,64	8,61			49,85	5,96		
EQ-5D bei FU3	0,44	0,03	<0,001*	19,9	0,44	0,03	<0,001*	19,6
Alter in Jahren	-0,21	0,10	0,035*	0,6	-0,09	0,07	0,173	0,3
weibliches Geschlecht	-3,88	1,86	0,037*	0,6	-1,34	1,24	0,279	0,2
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	-0,33	2,25	0,882	0,0	0,30	1,52	0,841	0,0
≥ 11	2,48	2,48	0,318	0,1	0,42	1,67	0,801	0,0
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	-4,25	2,43	0,080	0,4	-0,57	1,63	0,724	0,0
≥ 5	-6,05	3,28	0,066	0,5	0,98	2,20	0,658	0,0
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-1,36	2,17	0,530	0,1	0,81	1,44	0,570	0,0
mRS bei FU3 ≥ 3	-1,22	2,42	0,615	0,0	-0,13	1,58	0,932	0,0
mRS bei FU12 ≥ 3	-21,42	2,24	<0,001*	11,7	-12,06	1,47	<0,001*	8,9
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	3,68	2,42	0,130	0,3	0,75	1,63	0,643	0,0
Thrombektomie	0,28	3,84	0,942	0,0	3,49	2,54	0,169	0,3
Intravenöse Thrombolyse	3,03	2,85	0,289	0,2	-1,92	1,90	0,314	0,1
Vorerkrankungen								
Herzinsuffizienz	-4,54	2,68	0,091	0,4	-0,69	1,81	0,705	0,0
arterielle Hypertonie	2,68	2,63	0,308	0,2	-2,39	1,77	0,177	0,3
Diabetes mellitus	-2,07	2,10	0,326	0,1	-0,42	1,41	0,767	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	1,66	2,10	0,429	0,1	1,32	1,40	0,346	0,1
vaskuläre Erkrankung	-1,24	2,09	0,554	0,1	-0,04	1,40	0,976	0,0
Niereninsuffizienz	-1,52	1,97	0,442	0,1	0,75	1,32	0,569	0,0
SAE bis FU3	6,48	3,87	0,094	0,4	0,57	2,57	0,825	0,0
SAE im Verlauf								
TIA	2,78	6,70	0,678	0,0	-0,36	4,48	0,935	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-11,41	4,64	0,014*	0,9	0,61	3,12	0,844	0,0
OAK-Persistenz								
persistent								
nicht-persistent	1,14	3,27	0,728	0,0	-6,25	2,19	<0,001*	1,2

N	714	716
R ² / R ² adjustiert	0,539 / 0,523	0,427 / 0,408

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; SE, Standardfehler; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, OAK, Orale Antikoagulation; * $p < 0,05$

Da Patient:innen, die nicht-persistent waren, niedrigere EQ-VAS Werte zeigten, erfolgte eine genauere Betrachtung der beiden OAK-Gruppen. Univariabel zeigte sich für beide Medikamentengruppen ein Trend für höhere EQ-VAS Werte bei Medikamentenpersistenz. Persistente Patient:innen mit VKA hatten mit einem Mittelwert von 65,25 höhere EQ-VAS Werte als nicht-persistente Patient:innen mit einem Mittelwert von 59,25 ($p = 0,094$, Abb. 12). Persistente Patient:innen mit NOAK hatten mit einem Mittelwert von 64,72 höhere EQ-VAS Werte als nicht-persistente Patient:innen mit einem Mittelwert von 60,41 ($p = 0,065$, Abb. 12).

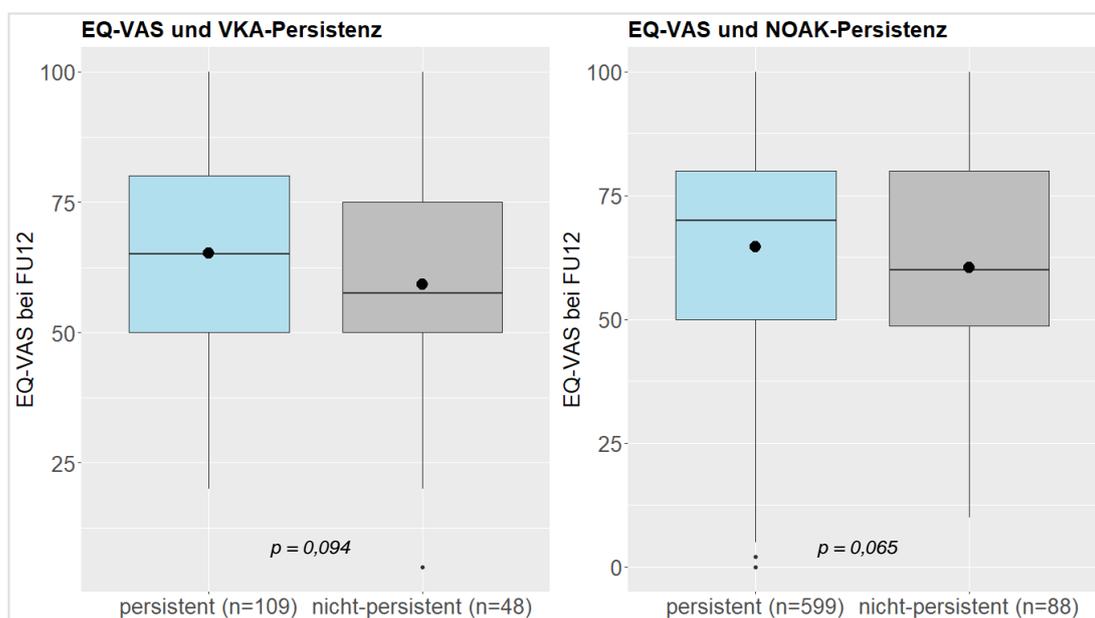


Abb. 12: BVR – EQ-VAS für VKA- und NOAK-Persistenz bei FU12. EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; VKA, Vitamin-K-Antagonisten; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; $p < 0,05$

Im multivariablen Subgruppenmodell zeigte sich eine nicht-persistente VKA-Einnahme nicht mit niedrigeren EQ-VAS Werten assoziiert ($\beta = -2,01$; $p = 0,598$; $R^2 = 0,0\%$, Tab. 21). Hingegen zeigten Patient:innen unter einer NOAK-Therapie, die nicht-persistent waren auch nach Adjustierung statistisch signifikant niedrigere EQ-VAS Werte ($\beta = -4,73$ $p = 0,031$; $R^2 = 0,7\%$, Tab. 21). Im Direktvergleich der persistenten VKA-Patient:innen mit den persistenten NOAK-Patient:innen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medikamentengruppen ($\beta = 0,35$; $p = 0,841$; $R^2 = 0,0\%$, Tab. 22).

Tab. 21: BVR – Assoziation der NOAK- und VKA-Persistenz mit dem EQ-VAS nach 12 Monaten

	β	SE	p	R ² in %
Intercept	50,98	6,92		
EQ-VAS bei FU3	0,45	0,03	<0,001*	19,7
Alter in Jahren	-0,10	0,07	0,157	0,3
weibliches Geschlecht	-1,21	1,25	0,332	0,1
Bildung in Jahren				
< 9				
9-10	0,28	1,53	0,852	0,0
≥ 11	0,48	1,68	0,774	0,0
NIHSS-Punktzahl				
0				
1-4	-0,51	1,63	0,757	0,0
≥ 5	1,01	2,21	0,649	0,0
mRS bei Aufnahme ≥ 3	0,60	1,44	0,675	0,0
mRS bei FU3 ≥ 3	-0,15	1,59	0,923	0,0
mRS bei FU12 ≥ 3	-11,93	1,48	<0,001*	8,6
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte				
TIA				
Ischämischer Schlaganfall	0,86	1,63	0,601	0,0
Thrombektomie	3,42	2,56	0,182	0,3
Intravenöse Thrombolyse	-1,56	1,93	0,419	0,1
Vorerkrankungen				
Herzinsuffizienz	-0,68	1,82	0,710	0,0
arterielle Hypertonie	-2,49	1,78	0,162	0,3
Diabetes mellitus	-0,34	1,42	0,811	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	1,21	1,40	0,389	0,1
vaskuläre Erkrankung	-0,06	1,41	0,964	0,0
Niereninsuffizienz	0,79	1,33	0,554	0,1
SAE bis FU3	0,67	2,58	0,796	0,0
SAE im Verlauf				
TIA	-0,01	4,51	0,998	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	0,28	3,12	0,930	0,0
NOAK-Persistenz				
Persistent				
Nicht persistent	-4,73	2,19	0,031*	0,7
Nicht eingenommen	-0,40	3,73	0,915	0,0
VKA-Persistenz				
Persistent				
Nicht persistent	-2,01	3,82	0,598	0,0
Nicht eingenommen	-1,12	3,43	0,744	0,0
N	716			
R ² / R ² adjustiert	0,425 / 0,403			

EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; VKA, Vitamin-K-Antagonisten; * p<0,05

Tab. 22: BVR – Direktvergleich der NOAK- und VKA-Persistenz im EQ-VAS im FU12

	β	SE	p	R ² in %
Intercept	49,46	6,09		
EQ-VAS bei FU3	0,44	0,03	<0,001*	19,6
Alter in Jahren	-0,09	0,07	0,166	0,3
weibliches Geschlecht	-1,28	1,24	0,305	0,2
Bildung in Jahren				
< 9				
9-10	0,18	1,52	0,904	0,0
≥ 11	0,33	1,67	0,842	0,0
NIHSS-Punktzahl				
0				
1-4	-0,43	1,63	0,791	0,0
≥ 5	1,09	2,21	0,621	0,0
mRS bei Aufnahme ≥ 3	0,63	1,44	0,664	0,0
mRS bei FU3 ≥ 3	-0,08	1,59	0,962	0,0
mRS bei FU12 ≥ 3	-12,08	1,47	<0,001*	8,9
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte				
TIA				
Ischämischer Schlaganfall	0,80	1,63	0,626	0,0
Thrombektomie	3,44	2,56	0,178	0,3
Intravenöse Thrombolyse	-1,86	1,91	0,330	0,1
Vorerkrankungen				
Herzinsuffizienz	-0,65	1,82	0,720	0,0
arterielle Hypertonie	-2,33	1,77	0,189	0,2
Diabetes mellitus	-0,47	1,41	0,737	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	1,28	1,40	0,361	0,1
vaskuläre Erkrankung	-0,12	1,40	0,935	0,0
Niereninsuffizienz	0,73	1,33	0,584	0,0
SAE bis FU3	0,56	2,58	0,829	0,0
SAE im Verlauf				
TIA	-0,26	4,50	0,953	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	0,11	3,12	0,971	0,0
Persistenz				
VKA-persistent				
NOAK-persistent	0,35	1,75	0,841	0,0
nicht persistent (VKA oder NOAK)	-4,08	2,59	0,116	0,4
N	716			
R² / R² adjustiert	0,424 / 0,404			

EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; VKA, Vitamin-K-Antagonisten

* p<0,05

Im Verlauf des FU24 und FU36 zeigten sich deskriptiv sowohl im EQ-Index als auch im EQ-VAS höhere HRQOL-Werte für Patient:innen, die persistent waren im jeweiligen FU (Abb. 13). Persistente Patient:innen hatten im FU36 sowohl im EQ-Index als auch im EQ-VAS nicht statistisch signifikant höhere HRQOL-Werte in unvariablen Analysen (EQ-Index persistent 62,66 vs. nicht-persistent 58,49; $p = 0,406$ und EQ-VAS persistent 66,46 vs. nicht-persistent 62,93; $p = 0,242$).

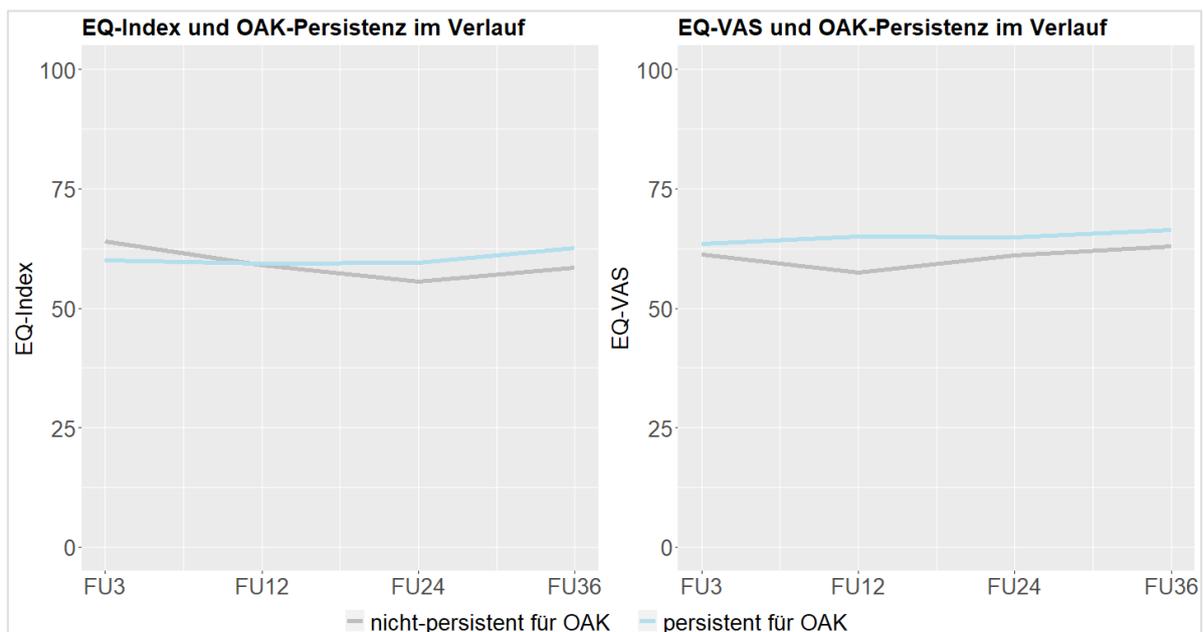


Abb. 13: BVR – HRQOL im Verlauf für OAK-Persistenz. EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; OAK, Orale Antikoagulation; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; FU12, 12-Monats-Nachverfolgung; FU24, 24-Monats-Nachverfolgung; FU36, 36-Monats-Nachverfolgung

Insgesamt konnten für den EQ-Index 1704 Beobachtungen von 731 Patient:innen in die gemischten multivariablen Modelle für die OAK-Persistenz einfließen (Tab. 23). Auch im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss war die HRQOL zum Zeitpunkt des FU3 der stärkste Einflussfaktor gemessen am R^2 (EQ-Index: $R^2 = 20,5\%$; EQ-VAS: $R^2 = 18,6\%$, Tab. 23). Neben dem EQ-Index zu FU3 waren das Alter, das weibliche Geschlecht und der mRS im Verlauf ≥ 3 mit einer statistisch signifikant niedrigeren EQ-Index Werten assoziiert. Ein erneuter Schlaganfall im Studienverlauf zeigte noch einen Trend für eine negative Assoziation mit dem EQ-Index ($\beta = -5,56$; $p = 0,069$; $R^2 = 0,3$). Keine Assoziation gab es wie auch zum FU12-Zeitpunkt mit der OAK-Persistenz ($\beta = -2,31$; $p = 0,306$; $R^2 = 0,1$). Neben dem EQ-VAS zu FU3 und dem mRS im Verlauf ≥ 3 zeigte sich für den EQ-VAS im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss auch eine statistisch signifikante Assoziation für das Alter und die arterielle Hypertonie (Tab. 23). Die nicht-persistente Einnahme einer OAK, die zum

FU12-Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Einfluss auf den EQ-VAS hatte, war auch im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss mit einer statistisch signifikant niedrigeren HRQOL im EQ-VAS assoziiert ($\beta = -5,39$; $p < 0,001$; $R^2 = 1,1\%$).

Tab. 23: BVR – Assoziation einer OAK-Persistenz mit der HRQOL im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss

Feste Effekte	EQ-Index im Verlauf				EQ-VAS im Verlauf			
	β	SE	p	R^2 in %	β	SE	p	R^2 in %
Intercept	65,04	7,55			54,25	4,88		
Zeit	-0,87	0,61	0,152		-0,06	0,40	0,880	
EQ-Index FU3	0,44	0,03	<0,001*	20,5	0,41	0,03	<0,001*	18,6
Alter in Jahren	-0,28	0,09	0,002*	1,1	-0,12	0,05	0,023*	0,5
weibliches Geschlecht	-4,15	1,61	0,010*	0,7	-1,67	1,01	0,096	0,3
Bildung in Jahren								
< 9								
9-10	1,31	1,97	0,504	0,0	0,12	1,24	0,921	0,0
≥ 11	3,15	2,15	0,142	0,2	1,67	1,35	0,215	0,2
NIHSS-Punktzahl								
0								
1-4	-3,69	2,09	0,077	0,3	-0,26	1,31	0,846	0,0
≥ 5	-4,33	2,85	0,128	0,2	2,12	1,79	0,235	0,1
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-1,16	1,89	0,539	0,0	-0,57	1,17	0,629	0,0
mRS 3-Monats-Nachverfolgung ≥ 3	-2,31	2,04	0,259	0,1	-1,19	1,24	0,338	0,1
mRS im Verlauf ≥ 3	-17,68	1,42	<0,001*	8,9	-10,82	0,92	<0,001*	8,2
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte								
TIA								
Ischämischer Schlaganfall	2,53	2,09	0,226	0,2	0,84	1,31	0,520	0,0
Thrombektomie	4,22	3,31	0,202	0,2	2,65	2,05	0,196	0,2
Intravenöse Thrombolyse	1,12	2,45	0,649	0,0	-2,89	1,53	0,059	0,4
Vorerkrankungen								
Herzinsuffizienz	-0,42	2,37	0,859	0,0	1,09	1,50	0,467	0,1
arterielle Hypertonie	1,65	2,25	0,465	0,1	-2,78	1,41	0,049*	0,4
Diabetes mellitus	-0,86	1,84	0,642	0,0	-0,37	1,15	0,748	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	-0,28	1,81	0,878	0,0	1,02	1,13	0,365	0,1
vaskuläre Erkrankung	-2,43	1,81	0,181	0,2	0,60	1,14	0,597	0,0
Niereninsuffizienz	-1,83	1,71	0,284	0,1	0,28	1,07	0,791	0,0
SAE bis FU3	0,49	3,35	0,884	0,0	3,04	2,08	0,145	0,2
SAE im Verlauf								
TIA	4,21	3,80	0,267	0,1	0,38	2,39	0,872	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-5,56	3,06	0,069	0,3	-2,77	1,95	0,156	0,2
OAK-Persistenz								
persistent								
nicht-persistent	-2,31	2,26	0,306	0,1	-5,39	1,44	<0,001*	1,1
Zufällige Effekte								
ICC	0,44				0,40			
n	731				732			
Beobachtungen	1704				1713			
R ² marginal/ R ² konditional	0,478 / 0,710				0,403 / 0,640			

EQ-Index, Lebensqualitätszustand des EQ-5D-3L; EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; OAK, Orale Antikoagulation; ICC, Intraklassenkorrelation

* $p < 0,05$

Im multivariablen Subgruppenmodell zeigte sich eine nicht-persistente VKA-Einnahme nicht mit niedrigeren EQ-VAS Werten assoziiert ($\beta = -3,60$; $p = 0,129$; $R^2 = 0,2\%$, Tab. 24). Hingegen zeigten nicht-persistente Patient:innen unter NOAK-Therapie auch nach Adjustierung statistisch signifikant niedrigere EQ-VAS Werte ($\beta = -4,58$, $p = 0,002$; $R^2 = 0,8\%$).

Im Direktvergleich der persistenten VKA-Patient:innen mit den persistenten NOAK-Patient:innen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($\beta = 0,51$; $p = 0,713$; $R^2 = 0,0\%$, Tab. 25).

Tab. 24: BVR – Assoziation der NOAK- und VKA-Persistenz mit dem EQ-VAS im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss

Feste Effekte	β	SE	p	R ² in %
Intercept	56,69	5,39		
Zeit	-0,04	0,41	0,927	
EQ-VAS bei FU3	0,41	0,03	<0,001*	18,5
Alter in Jahren	-0,13	0,05	0,020*	0,5
weibliches Geschlecht	-1,59	1,01	0,116	0,3
Bildung in Jahren				
< 9				
9-10	-0,00	1,25	0,999	0,0
≥ 11	1,56	1,36	0,251	0,1
NIHSS-Punktzahl				
0				
1-4	-0,18	1,32	0,894	0,0
≥ 5	2,25	1,80	0,210	0,2
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-0,78	1,18	0,507	0,0
mRS bei FU3 ≥ 3	-1,19	1,25	0,339	0,1
mRS im Verlauf ≥ 3	-10,76	0,92	<0,001*	8,0
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte				
TIA				
Ischämischer Schlaganfall	0,82	1,32	0,534	0,0
Thrombektomie	2,46	2,06	0,234	0,1
Intravenöse Thrombolyse	-2,68	1,54	0,082	0,3
Vorerkrankungen				
Herzinsuffizienz	1,11	1,51	0,463	0,1
arterielle Hypertonie	-2,85	1,42	0,046*	0,4
Diabetes mellitus	-0,30	1,16	0,793	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	0,93	1,14	0,413	0,1
vaskuläre Erkrankung	0,60	1,14	0,601	0,0
Niereninsuffizienz	0,34	1,08	0,754	0,0
SAE bis FU3	3,08	2,09	0,142	0,2
SAE im Verlauf				
TIA	0,64	2,40	0,790	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-2,88	1,96	0,141	0,2
NOAK-Persistenz				
Persistent				
Nicht-persistent	-4,58	1,47	0,002*	0,8
Nicht eingenommen	-2,06	2,53	0,416	0,1
VKA-Persistenz				
Persistent				
Nicht-persistent	-3,60	2,37	0,129	0,2
Nicht eingenommen	-2,07	2,34	0,377	0,1

Zufällige Effekte	
ICC	0,40
n	732
Beobachtungen	1713
R ² marginal/ R ² konditional	0,401 / 0,641

EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; VKA, Vitamin-K-Antagonisten; ICC, Intraklassenkorrelation; * p<0,05

Tab. 25: BVR – Direktvergleich der NOAK- und VKA-Persistenz im EQ-VAS im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss

Feste Effekte	β	SE	p	R ² in %
Intercept	53,88	4,97		
Zeit	-0,07	0,40	0,853	
EQ-VAS bei FU3	0,41	0,03	<0,001*	18,7
Alter in Jahren	-0,13	0,05	0,023*	0,5
weibliches Geschlecht	-1,62	1,01	0,108	0,3
Bildung in Jahren				
< 9				
9-10	-0,02	1,24	0,987	0,0
≥ 11	1,55	1,35	0,251	0,1
NIHSS-Punktzahl				
0				
1-4	-0,17	1,31	0,896	0,0
≥ 5	2,22	1,79	0,216	0,2
mRS bei Aufnahme ≥ 3	-0,71	1,17	0,544	0,0
mRS bei FU3 ≥ 3	-1,16	1,24	0,353	0,1
mRS im Verlauf ≥ 3	-10,82	0,92	<0,001*	8,2
Ereignis, das zum Studieneinschluss führte				
TIA				
Ischämischer Schlaganfall	0,84	1,31	0,523	0,0
Thrombektomie	2,53	2,06	0,219	0,2
Intravenöse Thrombolyse	-2,81	1,53	0,067	0,3
Vorerkrankungen				
Herzinsuffizienz	1,14	1,51	0,449	0,1
arterielle Hypertonie	-2,80	1,42	0,048*	0,4
Diabetes mellitus	-0,40	1,16	0,730	0,0
Schlaganfall oder TIA vor Studieneinschluss	1,00	1,13	0,377	0,1
vaskuläre Erkrankung	0,56	1,14	0,620	0,0
Niereninsuffizienz	0,24	1,08	0,822	0,0
SAE bis FU3	3,01	2,09	0,149	0,2
SAE im Verlauf				
TIA	0,56	2,40	0,814	0,0
Schlaganfall, nicht näher klassifiziert	-3,00	1,95	0,124	0,2
Persistenz				
VKA-persistent				
NOAK-persistent	0,51	1,38	0,713	0,0
Nicht-persistent (VKA oder NOAK)	-3,94	1,80	0,028*	0,4

Zufällige Effekte	
ICC	0,40
n	732
Beobachtungen	1713
R ² marginal/ R ² konditional	0,401 / 0,639

EQ-VAS, Visuelle Analogskala des EQ-5D-3L; FU3, 3-Monats-Nachverfolgung; SE, Standardfehler; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; TIA, Transitorische ischämische Attacke; SAE, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; VKA, Vitamin-K-Antagonisten; ICC, Intraklassenkorrelation; * p<0,05

5 Diskussion

Anhand von Patient:innenkohorten zweier multizentrischer Studien wurden Einflussfaktoren auf die HRQOL nach akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA mit besonderem Fokus auf Patient:innen mit VHF untersucht. Zunächst werden die Ergebnisse beider Studien zusammengefasst, die für die Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit wesentlich sind. Nachfolgend werden die erhobenen Befunde in Bezug zur aktuellen Studienlage diskutiert.

5.1 Hauptergebnisse der MonDAFIS-Kohorte

Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und neu detektiertem VHF ohne OAK zeigten 12 Monate nach Studieneinschluss eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL als Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA ohne VHF ohne OAK (EQ-Index und EQ-VAS). VHF-Patient:innen, die nicht oral antikoaguliert waren, hatten eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL als VHF-Patient:innen unter OAK (EQ-Index und EQ-VAS). Unter der Therapie mit NOAK war die HRQOL statistisch signifikant höher als unter keiner OAK-Therapie (EQ-Index und EQ-VAS). VKA zeigten hier kein eindeutiges Ergebnis, da nur im EQ-Index einen Vorteil gegenüber keiner OAK gezeigt werden konnte. Auch im Direktvergleich gab es zwar statistisch signifikant höhere EQ-VAS Werte im Vergleich NOAK/VKA für NOAK, jedoch keinen Unterschied im EQ-Index. Patient:innen mit symptomatischem VHF zeigten statistisch signifikant niedrigere HRQOL-Werte als asymptomatische VHF-Patient:innen (EQ-Index).

5.2 Hauptergebnisse der BVR-Kohorte

Der Zeitpunkt des VHF-Nachweis hatte keinen Einfluss auf die HRQOL. VHF-Patient:innen zeigten keinen Unterschied in der HRQOL bezüglich einer OAK-Einnahme und OAK-Persistenz im EQ-Index. 12 Monate nach dem Studieneinschluss hatten VHF-Patient:innen mit OAK und persistenter OAK-Einnahme statistisch signifikant höhere EQ-VAS-Werte. Im Subgruppenmodell zeigte sich eine persistente NOAK-Einnahme mit einer statistisch signifikant höheren HRQOL im Vergleich zu einer nicht-persistenten Einnahme assoziiert. Keinen statistisch signifikanten Unterschied gab es im EQ-VAS nach 12 Monaten im Direktvergleich der Patient:innen mit persistenter NOAK-Einnahme und persistenter VKA-Einnahme. Im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss zeigte eine OAK-Einnahme nicht mehr statistisch signifikant höhere EQ-VAS Werte bei

VHF-Patient:innen, aber statistisch signifikant höhere EQ-VAS Werte bei persistenter OAK-Einnahme. Im Bereich der OAK-Gruppen zeigte sich das gleiche Ergebnismuster wie 12 Monate nach Studieneinschluss.

5.3 Beurteilung der klinischen Relevanz und Einordnung der Ergebnisse in Hinblick auf die aktuelle Studienlage

5.3.1 Minimal erforderlicher Unterschied

Abseits der statistischen Signifikanz stellt sich vor allem auch bei dem explorativen Charakter der Analysen mit einer Vielzahl durchgeführter Analysen die Frage nach der klinischen Relevanz der Ergebnisse. Über einen Anker kann eine Annäherung an den minimal erforderlichen Unterschied (*minimally important difference*, MID) zwischen zwei HRQOL-Werten geschätzt werden, der zu einer Änderung in klinischen Skalen führt und als eine Option zur Beurteilung der klinischen Relevanz betrachtet werden kann. Kim et al. untersuchten an einer Schlaganfallkohorte ab welcher Änderung im EQ-Index eine Veränderung im mRS und Barthel-Index auftrat. Für den EQ-Index wurde eine MID zwischen 7-10% als klinisch relevant eingeschätzt (Kim *et al.*, 2015). Demnach kann bei einer Skalierung des EQ-Index und EQ-VAS in dieser Arbeit zwischen 0 und 100 eine mittlere Differenz von mindestens 7% (z.B. β -Schätzer ≥ 7) als klinisch relevant beurteilt werden.

5.3.2 MonDAFIS

Bereits bekannte Faktoren (Alter, Geschlecht, Bildung, Schlaganfallschweregrad, intravenöse Thrombolyse, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren), die einen Einfluss auf die HRQOL bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA haben können, konnten in dieser Kohorte bestätigt werden. Neben diesen Faktoren hatten auch die SAE TIA, Schlaganfall und schwere Blutung eine negative Assoziation mit dem EQ-VAS nach 12 Monaten.

5.3.2.1 Vorhofflimmern

Daten zur HRQOL der Patient:innenkohorte mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit VHF sind bislang kontrovers publiziert worden. Sangha et al. und Wang et al. konnten in univariablen Analysen keine niedrigere HRQOL nach 3 Monaten in dieser Kohorte beobachten (Sangha *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2014). Chang et al. fanden zwar

univariabel 6 Monate nach ischämischem Schlaganfall eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL bei Patient:innen mit VHF, multivariabel jedoch nicht (Chang *et al.*, 2016). Drei weitere Studien mit multivariabler Adjustierung sind 2021 veröffentlicht worden. Dabei zeigten die Beobachtungsstudien von Romano *et al.* (n=1765) und Tsalta-Mladenov *et al.* (n=150) eine niedrigere HRQOL 3 Monate nach ischämischem Schlaganfall bei Patient:innen mit VHF. Hierbei bleibt im Vergleich zur MonDAFIS-Studie unklar, ob dieses neu detektiert wurde oder anamnestisch bekannt war. Für einen Zeitraum von 12 Monaten nach dem Ereignis gibt es bislang nur die randomisierte multizentrische Studie von Sadlanova *et al.* (n=398), die bei neu detektiertem VHF bei Schlaganfallpatient:innen eine statistisch signifikant höhere HRQOL beobachtete (Sadlanova *et al.*, 2021). Dieses Ergebnis wurde jedoch im Hinblick auf die kleine Fallzahl der Patient:innen mit VHF von den Autoren selbst kritisch diskutiert. In der MonDAFIS-Kohorte konnte erstmals gezeigt werden, dass die Patient:innen, bei denen innerhalb der ersten 12 Monate nach ischämischem Schlaganfall oder TIA ein VHF diagnostiziert wurde und die nicht oral antikoaguliert waren, eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL hatten als Patient:innen ohne VHF. Der Effektschätzer lag bei -16,80 im EQ-Index und bei -7,47 im EQ-VAS. Unter Berücksichtigung der MID kann dies als klinisch relevanter Faktor angesehen werden.

5.3.2.2 Orale Antikoagulation

Bislang gibt es keine Studie, die die Assoziation einer OAK bei VHF mit der HRQOL an einer Schlaganfallkohorte untersuchte. Bemerkenswert ist, dass im Vergleich der HRQOL zwischen der VHF-Subgruppe mit OAK und den Patient:innen ohne VHF und ohne OAK kein statistisch signifikanter Unterschied ergab. Dies ist gut vereinbar mit den Befunden von Gabilondo *et al.*, die den Einfluss einer OAK in einer Kohortenstudie mit 333 VHF-Patient:innen untersuchten: unter OAK war die HRQOL vergleichbar hoch wie in der altersstandardisierten Vergleichsgruppe (Gabilondo *et al.*, 2021). 13,1% (34/261) der VHF-Patient:innen nahm 12 Monate nach Studieneinschluss keine OAK ein. Im Vergleich zu Patient:innen ohne VHF und ohne OAK berichteten diese Patient:innen von einer statistisch signifikant niedrigeren, klinisch relevanten HRQOL. Da zum Zeitpunkt des FU12 keine Gründe für die Nichteinnahme der OAK erhoben wurden, können an dieser Stelle nur Patient:innencharakteristika bei Studieneinschluss als mögliche erklärende Faktoren herangezogen werden. Hier fiel auf, dass Patient:innen ohne OAK häufiger eine

TIA als Ereignis, das zum Studieneinschluss führte, hatten, weniger schwer betroffen waren, häufiger von einem vorangegangenen kardiovaskulären Ereignis berichteten als auch häufiger unter einer Niereninsuffizienz litten (Tab. 4). Möglicherweise gab es also in dieser Subgruppe Kontraindikationen für eine OAK oder die Indikation wurde aufgrund der TIA/niedrigerem Schlaganfallschweregrad nicht oft genug gestellt. Hypothetisch könnte das Nichteinnehmen einer OAK auch einen Proxy für ein Versorgungsproblem oder eine End-of-life-Situation sein. Da für erneute kardiovaskuläre Ereignisse adjustiert wurde, stellt sich die Fragen nach den Ursachen einer höheren HRQOL unter OAK bei VHF. Casais et al. untersuchten an einer Kohorte, die eine OAK aufgrund verschiedener Indikationen einnahm, den Einfluss der Patient:innenperzeption auf die HRQOL. Hier zeigte sich, dass sich der Großteil der Patient:innen gut geschützt vor thrombembolischen Ereignissen und insgesamt besser seit Beginn der OAK-Einnahme fühlte. Assoziierte Faktoren waren die Zufriedenheit mit der medizinischen Betreuung, der häufigere Kontakt zu einem Arzt/Ärztin und die Einnahme der OAK seit über 5 Jahren (Casais *et al.*, 2005). Ob diese Faktoren für den messbaren Unterschied der HRQOL in der MonDAFIS-Kohorte eine Rolle spielen, kann schlussendlich nicht beantwortet werden.

5.3.2.2.1 NOAK vs. VKA

VHF-Patient:innen hatten sowohl unter VKA als auch unter NOAK statistisch signifikant höhere EQ-Index Werte als nicht oral antikoagulierte VHF-Patient:innen. Im EQ-VAS zeigten nur VHF-Patient:innen unter der Therapie mit NOAK statistisch signifikant höhere Werte im Vergleich zu keiner OAK. Neben der Hypothese, dass Patient:innen einen Vorteil in der HRQOL mit einem NOAK gegenüber VKA haben könnten, könnte auch eine zu kleine Fallzahl der Patient:innen unter VKA eine mögliche Erklärung für das Ergebnis im EQ-VAS darstellen. Für alle statistisch signifikanten Ergebnisse lagen die Effektschätzer in einem Bereich, der unter der Berücksichtigung der MID auch als klinisch relevant einzuschätzen wäre. Gabilondo et al. konnten in einer VHF-Kohorte (n=333) einen Vorteil der NOAK gegenüber den VKA zeigen, der jedoch klein war und daher zu diskutieren gilt, ob dieser Effekt klinisch relevant ist (Gabilondo *et al.*, 2021). Witassek et al. hingegen konnten keinen Unterschied in der HRQOL zwischen den Medikamentengruppen bei VHF zeigen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eingenommen wurde (Witassek *et al.*, 2019). In einem systematischen Review von Afzal

et al., der sechs Studien zur HRQOL bei OAK aufgrund verschiedener Indikationen verglich, zeigte sich insgesamt eine vergleichbare HRQOL unter NOAK und VKA (Afzal, Hasan and Babar, 2019). Inwieweit diese Ergebnisse auf Patient:innen mit akutem Schlaganfall oder TIA und VHF übertragen werden können, bleibt offen.

5.3.2.3 Symptomatisches VHF

VHF-Patient:innen zeigten mit zunehmender Symptomlast statistisch signifikant niedrigere EQ-Index Werte, die ebenfalls als bekannter Einflussfaktor der HRQOL bei VHF-Patient:innen beschrieben ist (Wynn *et al.*, 2014; Witassek *et al.*, 2019; Freeman *et al.*, 2015). Univariabel konnten Freeman *et al.* eine negative Korrelation zwischen dem EHRA-Score und dem AFEQT-Fragebogen (Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life) zeigen (Freeman *et al.*, 2015). Wynn *et al.* zeigten das schon sowohl für den AFEQT als auch für den EQ-VAS und den EQ-Index zwischen dem Stadium 2 und 3 (Wynn *et al.*, 2014). Witassek *et al.* bestätigten dieses Ergebnis auch in multivariablen Analysen in einer großen Kohortenstudie mit 2415 VHF-Patient:innen. Die Symptomschwere war sowohl im EQ-Index als auch im EQ-VAS der stärkste unabhängige Prädiktor für die HRQOL. Allerdings lagen die Effektstärken unter der von den Autoren definierten MID (Witassek *et al.*, 2019). Alle drei Studien waren jedoch VHF-Studien, die nicht einen ischämischen Schlaganfall oder TIA als Einschlusskriterium festlegten (Witassek *et al.*, 2019; Wynn *et al.*, 2014; Freeman *et al.*, 2015). Überraschenderweise zeigte sich die Symptomschwere des VHF nur in den multivariablen Subgruppenmodellen für den EQ-Index statistisch signifikant negativ assoziiert. Unter Berücksichtigung der MID können die Effektschätzer mit -9,04 (Stadium 2 vs. Stadium 1) und -19,06 (Stadium 3 vs. Stadium 1) als klinisch relevanter Einflussfaktor im EQ-Index eingeschätzt werden. Nach Adjustierung zeigte sich keine niedrigere HRQOL bei zunehmender Symptomatik im EQ-VAS. Dieses Ergebnis sollte auf Grundlage der genannten VHF-Studien und deren Ergebnissen zum EQ-VAS jedoch kritisch diskutiert und in weiteren Studien überprüft werden.

5.3.3 BVR

Bereits bekannte Faktoren (Alter, Geschlecht, Grad der Beeinträchtigung nach Schlaganfall), die einen Einfluss auf die HRQOL bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA haben können, konnten auch in der BVR-Kohorte bis zum FU36

gezeigt werden. Neben diesen Faktoren hatte auch ein erneuter Schlaganfall innerhalb der ersten 12 Monate einen klinisch relevanten Einfluss auf den EQ-Index nach 12 Monaten.

5.3.3.1 Orale Antikoagulation

Im Gegensatz zu der MonDAFIS-Kohorte war die Einnahme einer OAK und die OAK-Persistenz nicht mit dem EQ-Index assoziiert. Mit einem Effektschätzer von 6,70 lag der Einfluss einer OAK-Einnahme nach 12 Monaten im EQ-VAS nah an der MID. Dieser Effekt konnte allerdings nicht mehr im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung wäre die Theorie des ‚response shift‘, die unter anderem von Rapkin et al. und Sprangers et al. als theoretische Überlegung in der Forschung zur HRQOL diskutiert wurde. Gemeint ist damit die Neuausrichtung der Gewichtung verschiedener Lebensqualitätsaspekte auf der Grundlage chronischer Erkrankungen für den/die einzelne Patient:in (Rapkin and Schwartz, 2019; Sprangers and Schwartz, 1999). Über den Studienverlauf könnte deshalb der Effekt der OAK-Einnahme abnehmen. Gabilondo et al. sahen diesen Mechanismus auch als mögliche Ursache der hohen HRQOL bei oral antikoagulierten Patient:innen im Vergleich zur altersstandardisierten Normalbevölkerung (Gabilondo *et al.*, 2021).

5.3.3.2 Medikamentenpersistenz

Nicht-persistente Patient:innen hatten sowohl 12 als auch im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss statistisch signifikant niedrigere EQ-VAS Werte. Mit 5,4-6,3% lagen die Gruppenunterschiede im EQ-VAS zwar unterhalb der MID – das errechnete R^2 von über 1% unterstützt allerdings die klinische Relevanz im Hinblick auf die HRQOL. Auch Varona et al. zeigten an einer VHF-Kohorte (n=501) in Spanien, dass Patient:innen mit einem kontrollierten OAK-Status, definiert über die TTR (time in therapeutic range) für VKA und eine passende Dosierung für NOAK, eine höhere HRQOL berichteten als VHF-Patient:innen mit einem unkontrollierten OAK-Status. Da dies die bis dato einzige Studie ist, die außerdem einen unadjustierten Vergleich mit einem anderen HRQOL-Fragebogen durchführte, besteht ein wesentlicher Bedarf weiterer Studiendaten zur HRQOL und OAK-Persistenz zur kritischen Beurteilung dieses Ergebnisses (Varona *et al.*, 2020). Mögliche Gründe für eine nicht-persistente Einnahme, wie sie von Lowres et al. beschrieben wurden, konnten auch in der BVR-Kohorte gesehen werden (Lowres *et*

al., 2019). Dazu zählten u.a. Unverträglichkeit und Nebenwirkungen, Blutungen, aber auch ein Absetzen der OAK auf eigenen Patient:innenwunsch hin. Das Nichteinnehmen einer OAK und auch die nicht-persistente OAK-Einnahme zeigt also vielfältige Ursachen, die möglicherweise durch eine standardisierte, langfristige Schlaganfallnachsorge reduziert werden könnte.

5.3.3.2.1 NOAK vs. VKA

Nicht-persistente NOAK-Patient:innen hatten sowohl nach 12 als auch im Verlauf bis zu 36 Monate nach Studieneinschluss eine statistisch signifikant niedrigere HRQOL im EQ-VAS als persistente NOAK-Patient:innen. Die MID lag jedoch bei unter 5%. Für VKA-Patient:innen konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Für beide Zeitpunkte gab es allerdings keinen Unterschied in der HRQOL zwischen den persistenten Patient:innen unter VKA- oder NOAK-Therapie. Dies bestätigt das Ergebnis der MonDAFIS-Kohorte und der bereits genannten Publikationen von Afzal *et al.* und Witassek *et al.*, die ebenfalls keinen bzw. nur einen kleinen Unterschied in der HRQOL zwischen einer OAK mit VKA und NOAK zeigen konnten. In beiden Studien wurden die Persistenzraten jedoch nicht berücksichtigt (Afzal, Hasan and Babar, 2019; Witassek *et al.*, 2019). Bei der Interpretation der Ergebnisse sind vor allem zwei Punkte zu berücksichtigen: erstens ist der Anteil der Patient:innen unter Therapie mit VKA wesentlich geringer als der Anteil der NOAK-Patient:innen, sodass möglicherweise die Anzahl der Patient:innen unter VKA zu klein war, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen zu können. Außerdem gibt es Hinweise, dass Patient:innen mit einem unkontrollierten OAK-Status niedrigere HRQOL-Werte haben (Varona *et al.*, 2020), die auch bei nicht-persistenter VKA-Einnahme zu erwarten wären. Dies bleibt allerdings hypothetisch, da keine Auswertung der INR-Werte in der BVR-Kohorte erfolgte. Daran schließt sich der zweite Punkt an: wie eingangs beschrieben, scheinen Patient:innen unter der Therapie mit NOAK im Vergleich zu VKA höhere Persistenzraten aufzuweisen (Hindricks *et al.*, 2021; Komen *et al.*, 2021; Ozaki *et al.*, 2020). In der BVR-Kohorte konnte dies bestätigt werden: die Persistenzrate lag sowohl nach 12 als auch 36 Monaten höher bei Patient:innen, die NOAK eingenommen haben. Unter Berücksichtigung der Persistenzraten und dem Vorteil in der HRQOL unter einer persistenten OAK-Einnahme bei vergleichbarer Wirksamkeit zwischen den Medikamentengruppen erscheint ein Vorteil für die NOAK insgesamt möglich.

5.3.4 Vergleich der Kohorten aus der MonDAFIS- und BVR-Studie

Aufgrund der unterschiedlichen Patient:innencharakteristika der beiden vorliegenden Studien sind die Ergebnisse weniger als vergleichend sondern mehr als ergänzend zu betrachten. Beide Studien waren prospektiv – BVR jedoch ein multizentrisches berlinweites Register und MonDAFIS eine randomisierte, multizentrische und deutschlandweite Studie. Als wesentlicher Unterschied sollte dann die mittlere Altersdifferenz von 10 Jahren genannt werden. Deshalb ist von einer höheren Komorbidität in der BVR-Kohorte auszugehen, die sich im Vergleich der Tabellen 4 und 5 widerspiegelt. Als weiteres Unterscheidungsmerkmal ist der Zeitpunkt des VHF-Nachweis zu benennen. Hatten Patient:innen bei Einschluss in die MonDAFIS-Studie noch kein detektiertes VHF, so musste dies in der BVR-Kohorte entweder schon anamnestisch bekannt sein oder wurde zum Zeitpunkt des Ereignisses, das zum Studieneinschluss führte, detektiert. Hinsichtlich der Einnahme einer OAK zeigten beide Studien für den EQ-VAS ein ähnliches Ergebnis. Für den EQ-Index konnte in der BVR-Kohorte jedoch kein Effekt detektiert werden. Neben der unterschiedlichen Anzahl eingeschlossener Studienpatient:innen könnte auch das bereits angesprochene Patient:innenalter mit erhöhter Komorbidität in der BVR-Studie Ursache dieses Unterschiedes sein. Möglich wäre auch, dass jüngere Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA wie in der MonDAFIS-Studie stärker von der Einnahme einer OAK im EQ-Index profitieren.

5.4 Stärken und Limitationen

Die Analyse zweier großer, multizentrischer Schlaganfallkohorten ist als wesentliche Stärke dieser Arbeit zu sehen. Außerdem wurde der EQ-5D-3L Fragebogen methodisch umfassend ausgewertet (Gesundheitsprofile, EQ-Index und EQ-VAS). Wesentliche Mindeststandards des Berichtens von HRQOL, die häufig nicht in HRQOL-Studien erfüllt wurden, wurden eingehalten (Brundage *et al.*, 2011). Als weitere Stärke ist der lange Zeitraum der Nachverfolgung zu nennen. Während Daten bis zu 12 Monate nach ischämischem Schlaganfall oder TIA zunehmend publiziert werden, gibt es kaum Daten bis zu 36 Monate nach ischämischem Schlaganfall oder TIA, wie sie in der BVR-Kohorte ausgewertet wurden. Neben der Adjustierung für die in Tabelle 10 und 14 genannten Komorbiditäten konnte jedoch nicht für Komorbiditäten wie beispielsweise Tumorentitäten adjustiert werden, die ebenfalls mit einer erniedrigten HRQOL

einhergehen können. Da jedoch als Ausschlusskriterien eine Lebenserwartung von unter einem Jahr vor dem Schlaganfall, sowie eine erwartete Lebenserwartung nach dem aktuellen Schlaganfall von unter einem Monat festgelegt wurden, wurden beispielsweise Patient:innen mit bekannter, fortgeschrittener Tumorerkrankung nicht in die Studien eingeschlossen. Als weitere Limitation soll erwähnt werden, dass in den durchgeführten Analysen Patient:innen nicht berücksichtigt wurden, die innerhalb der ersten 12 Monate verstarben. Weiter konnte aufgrund einer kleinen Fallzahl nicht für die schweren Blutungen in der BVR-Kohorte adjustiert werden, die als Einflussfaktor auf die HRQOL berücksichtigt werden sollten. Die meisten fehlenden Werte im EQ-5D-3L Fragebogen bei Patient:innen, die das FU12 erreichten, entstanden aufgrund der Tatsache, dass der Fragebogen nicht durch die Patient:innen selbst oder in ihrer Anwesenheit ausgefüllt wurde. Da in der Analyse dieser Gruppen, wie unter 3.3.4 beschrieben, wesentliche Gruppenunterschiede festgestellt werden konnten, könnte man vermuten, dass die Patient:innen stärker in ihrer HRQOL eingeschränkt sind, sodass die Effekte der unabhängigen Variablen möglicherweise noch zu niedrig eingeschätzt wurden. Insgesamt ist es sehr schwierig Daten dieser Patient:innen zu bekommen, weswegen eine Anpassung des EQ-5D-3L Fragebogens schon vorgenommen wurde, um auch Informationen über Patient:innen mit hoher Krankheitsschwere zu erfassen (Greiner, 2012). Für die Analysen in dieser Arbeit mussten diese Patient:innen jedoch ausgeschlossen werden, da es keine Möglichkeit einer individuellen Anpassung des Fragebogens gab. Dem gegenüber steht das Problem des ‚ceiling effects‘. Dies meint eine niedrigere Sensitivität des Fragebogens hinsichtlich einer Änderung der HRQOL, wenn die HRQOL zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses schon hoch angegeben wird (Gabilondo *et al.*, 2021). In beiden Studienkohorten gaben sehr viele Patient:innen die bestmögliche oder eine sehr hohe HRQOL im EQ-5D-3L bei Studieneinschluss an, sodass dies als Limitation aufgenommen werden sollte. Weiterhin gilt es den Einsatz des gewählten Fragebogens EQ-5D-3L kritisch zu diskutieren. Für den EQ-5D-3L sprechen die gute Validität, die Korrelation mit dem mRS und der Barthel-Skala als auch die Kürze und damit höhere Rücklaufquote auch bei längeren Fragebögen. Von Nachteil ist die geringe Anzahl der Kategorien, sodass möglicherweise kleine Veränderungen in der HRQOL nicht gemessen werden können (Greiner, 2012). Aliot *et al.* beschrieben außerdem, dass der EQ-5D bei älteren VHF-Patient:innen mit einer hohen Komorbidität weniger sensitiv und spezifische Aspekte der HRQOL bei VHF nicht abgedeckt sein könnten. Das spezifische Aspekte eventuell nicht durch generische Instrumente

ausreichend abgebildet werden können, wurde auch durch Salter et al. für Patient:innen mit Schlaganfall bereits angemerkt (Salter *et al.*, 2008). Dem gegenüber steht jedoch der häufige Einsatz dieses Messinstruments in klinischen Studien und die damit verbundene gute Vergleichbarkeit (Aliot *et al.*, 2014).

6 Schlussfolgerung

Erstmals konnte gezeigt werden, dass die HRQOL bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und neu-detektiertem VHF statistisch signifikant niedriger ist als bei Patient:innen ohne VHF. Die Einnahme einer OAK war bei VHF-Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA positiv mit der HRQOL assoziiert. Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und VHF unter OAK hatten sogar eine vergleichbar hohe HRQOL wie Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA ohne VHF. Der Stellenwert der OAK-Einnahme zeigte sich sowohl für die Einnahme zu einem bestimmten Nachverfolgungszeitpunkt als auch für die persistente Einnahme. Ob es einen Unterschied in der HRQOL zwischen Patient:innen, die NOAK einnehmen und Patient:innen, die VKA einnehmen, gibt, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Persistenzraten der beiden Medikamentengruppen bei vergleichbarer Wirksamkeit erscheint ein Vorteil der NOAK jedoch möglich und ist in folgenden Studien zu überprüfen. Für den klinischen Alltag könnte das einen Bedarf an besonderer Beachtung dieser Patient:innenkohorte aufzeigen, da sich der klinische Nutzen einer OAK neben der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse auch in der HRQOL widerspiegelt. Als weiterer Einflussfaktor auf die HRQOL konnte außerdem erstmals die Symptomschwere des VHF an einer Schlaganfallkohorte gezeigt werden, die durch verschiedene therapeutische Strategien potentiell behandelt werden kann und so möglicherweise zu einer höheren HRQOL der Patient:innen beiträgt. Das Nichteinnehmen einer OAK bei der Indikation nach ischämischem Schlaganfall oder TIA und VHF-Diagnose sollte kritisch überprüft und regelmäßig reevaluiert werden, da diese Patient:innengruppe gefährdet sein könnte, an HRQOL zu verlieren. Diese Arbeit unterstreicht damit die Relevanz der VHF-Diagnostik nach ischämischem Schlaganfall und zeigt, dass die HRQOL in den beiden analysierten Kohorten auch mit beeinflussbaren Faktoren, wie der Sekundärprävention und der Symptomschwere bei VHF assoziiert ist.

Literaturverzeichnis

- Adams, H. P., Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L. and Marsh, E. E., 3rd (1993) 'Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment', *Stroke*, 24(1), pp. 35-41.
- Afzal, S. K., Hasan, S. S. and Babar, Z. U. (2019) 'A systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants', *Br J Clin Pharmacol*, 85(12), pp. 2652-2667.
- Aliot, E., Botto, G. L., Crijns, H. J. and Kirchhof, P. (2014) 'Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it', *Europace*, 16(6), pp. 787-96.
- Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A. and Hennerici, M. G. (2009) 'Classification of Stroke Subtypes', *Cerebrovascular Diseases*, 27(5), pp. 493-501.
- Arbelo, E., Aktaa, S., Bollmann, A., D'Avila, A., Drossart, I., Dwight, J., Hills, M. T., Hindricks, G., Kusumoto, F. M., Lane, D. A., Lau, D. H., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Lobban, T., Pak, H. N., Potpara, T., Saenz, L. C., Van Gelder, I. C., Varosy, P., Gale, C. P., Dagres, N., Reviewers, Boveda, S., Deneke, T., Defaye, P., Conte, G., Lenarczyk, R., Providencia, R., Guerra, J. M., Takahashi, Y., Pisani, C., Nava, S., Sarkozy, A., Glotzer, T. V. and Martins Oliveira, M. (2021) 'Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation', *Europace*, 23(4), pp. 494-495.
- Behnke, S. (2019) '„Time is brain“', *Der Radiologe*, 59(7), pp. 590-595.
- Brundage, M., Bass, B., Davidson, J., Queenan, J., Bezjak, A., Ringash, J., Wilkinson, A. and Feldman-Stewart, D. (2011) 'Patterns of reporting health-related quality of life outcomes in randomized clinical trials: implications for clinicians and quality of life researchers', *Qual Life Res*, 20(5), pp. 653-64.
- Brüggenjürgen, B., Reinhold, T., McBride, D. and Willich, S. N. (2010) 'Vorhofflimmern – epidemiologische, ökonomische und individuelle Krankheitsbelastung', *Dtsch Med Wochenschr*, 135 Suppl 2, pp. S21-5.
- Bullinger, M. (2000) 'Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43(3), pp. 190-197.
- Bushnell, C. D., Reeves, M. J., Zhao, X., Pan, W., Prvu-Bettger, J., Zimmer, L., Olson, D. and Peterson, E. (2014) 'Sex differences in quality of life after ischemic stroke', *Neurology*, 82(11), pp. 922-31.
- Carod-Artal, F. J. and Egido, J. A. (2009) 'Quality of life after stroke: the importance of a good recovery', *Cerebrovasc Dis*, 27 Suppl 1, pp. 204-14.
- Casais, P., Meschengieser, S. S., Sanchez-Luceros, A. and Lazzari, M. A. (2005) 'Patients' perceptions regarding oral anticoagulation therapy and its effect on quality of life', *Curr Med Res Opin*, 21(7), pp. 1085-90.

Chang, W. H., Sohn, M. K., Lee, J., Kim, D. Y., Lee, S. G., Shin, Y. I., Oh, G. J., Lee, Y. S., Joo, M. C., Han, E. Y., Kang, C. and Kim, Y. H. (2016) 'Predictors of functional level and quality of life at 6 months after a first-ever stroke: the KOSCO study', *J Neurol*, 263(6), pp. 1166-77.

Chao, T. F., Nedeljkovic, M. A., Lip, G. Y. H. and Potpara, T. S. (2020) 'Stroke prevention in atrial fibrillation: comparison of recent international guidelines', *Eur Heart J Suppl*, 22(Suppl O), pp. O53-O60.

Chun, H. Y., Whiteley, W. N., Dennis, M. S., Mead, G. E. and Carson, A. J. (2018) 'Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping', *Stroke*, 49(3), pp. 556-564.

Contreras Muruaga, M. D. M., Vivancos, J., Reig, G., Gonzalez, A., Cardona, P., Ramirez-Moreno, J. M., Marti, J. and Suarez Fernandez, C. (2017) 'Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation', *J Comp Eff Res*, 6(4), pp. 303-312.

Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A. and Wong, P. K. (2008) 'Medication compliance and persistence: terminology and definitions', *Value Health*, 11(1), pp. 44-7.

Crandall, M. A., Horne, B. D., Day, J. D., Anderson, J. L., Muhlestein, J. B., Crandall, B. G., Weiss, J. P., Osborne, J. S., LappÉ, D. L. and Bunch, T. J. (2009) 'Atrial Fibrillation Significantly Increases Total Mortality and Stroke Risk Beyond that Conveyed by the CHADS2 Risk Factors', *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 32(8), pp. 981-986.

De Caterina, R., Bruggenjurgan, B., Darius, H., Kohler, S., Lucerna, M., Pecan, L., Renda, G., Schilling, R. J., Schliephacke, T., Zamorano, J. L., Le Heuzey, J. Y. and Kirchhof, P. (2018) 'Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy', *Arch Cardiovasc Dis*, 111(2), pp. 74-84.

Deitelzweig, S., Di Fusco, M., Kang, A., Savone, M., Mokgokong, R., Keshishian, A., Gutierrez, C. and Cappelleri, J. C. (2021) 'Real-world persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis', *Curr Med Res Opin*, 37(6), pp. 891-902.

DeSalvo, K. B., Bloser, N., Reynolds, K., He, J. and Muntner, P. (2006) 'Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis', *Journal of general internal medicine*, 21(3), pp. 267-275.

Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E. and Sacco, R. L. (2009) 'Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular

Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists', *Stroke*, 40(6), pp. 2276-93.

Ellert, U. and Kurth, B. M. (2013) 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5), pp. 643-649.

EuroQol Research Foundation (2018) *EQ-5D-3L-User-Guide Version 6.0. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument.*

Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L. and Parag, V. (2009) 'Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review', *Lancet Neurol*, 8(4), pp. 355-69.

Freeman, J. V., Simon, D. N., Go, A. S., Spertus, J., Fonarow, G. C., Gersh, B. J., Hylek, E. M., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Thomas, L. E., Chang, P., Peterson, E. D., Piccini, J. P., Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation, I. and Patients (2015) 'Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)', *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 8(4), pp. 393-402.

Gabilondo, M., Loza, J., Pereda, A., Caballero, O., Zamora, N., Gorostiza, A. and Mar, J. (2021) 'Quality of life in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants', *Hematology*, 26(1), pp. 277-283.

GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018) 'Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017', *Lancet*, 392(10159), pp. 1736-1788.

Gehring, J., Perz, S., Stieber, J., Kufner, R. and Keil, U. (1996) 'Cardiovascular risk factors, ECG abnormalities and quality of life in subjects with atrial fibrillation', *Sozial- und Präventivmedizin*, 41(3), pp. 185-193.

Glader, E. L., Sjölander, M., Eriksson, M. and Lundberg, M. (2010) 'Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke', *Stroke*, 41(2), pp. 397-401.

Greiner, W. (2012) 'Der EQ-5D der EuroQol-Gruppe', in Schöffski, O. and Graf von der Schulenburg, J.M. (eds.) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 411-422.

Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J. V. and Graf von der Schulenburg, J. M. (2005) 'Validating the EQ-5D with time trade off for the German population', *The European Journal of Health Economics*, 6(2), pp. 124-130.

Grube, M. M., Koennecke, H. C., Walter, G., Thümmel, J., Meisel, A., Wellwood, I. and Heuschmann, P. U. (2012) 'Association between socioeconomic status and functional impairment 3 months after ischemic stroke: the Berlin Stroke Register', *Stroke*, 43(12), pp. 3325-30.

Haeusler, K. G., Groschel, K., Kohrmann, M., Anker, S. D., Brachmann, J., Bohm, M., Diener, H. C., Doehner, W., Endres, M., Gerloff, C., Huttner, H. B., Kaps, M., Kirchhof, P., Nabavi, D. G., Nolte, C. H., Pfeilschifter, W., Pieske, B., Poli, S., Schabitz, W. R., Thomalla, G., Veltkamp, R., Steiner, T., Laufs, U., Rother, J., Wachter, R. and Schnabel, R. (2018) 'Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke', *Clin Res Cardiol*, 107(10), pp. 871-880.

Hart, R. G., Pearce, L. A. and Aguilar, M. I. (2007) 'Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation', *Ann Intern Med*, 146(12), pp. 857-67.

Heuschmann, P., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P. and Berger, K. (2010) 'Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland', *Aktuelle Neurologie*, 37(07), pp. 333-340.

Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., Valgimigli, M., Van Gelder, I. C., Van Putte, B. P., Watkins, C. L. and ESC Scientific Document Group (2021) '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', *Eur Heart J*, 42(5), pp. 373-498.

Howes, C. J., Reid, M. C., Brandt, C., Ruo, B., Yerkey, M. W., Prasad, B., Lin, C., Peduzzi, P. and Ezekowitz, M. D. (2001) 'Exercise tolerance and quality of life in elderly patients with chronic atrial fibrillation', *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 6(1), pp. 23-9.

Ingrasciotta, Y., Crisafulli, S., Pizzimenti, V., Marciànò, I., Mancuso, A., Andò, G., Corrao, S., Capranzano, P. and Trifirò, G. (2018) 'Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care', *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 14(10), pp. 1057-1069.

Jeon, N. E., Kwon, K. M., Kim, Y. H. and Lee, J. S. (2017) 'The Factors Associated With Health-Related Quality of Life in Stroke Survivors Age 40 and Older', *Ann Rehabil Med*, 41(5), pp. 743-752.

Kasner, S. E. (2006) 'Clinical interpretation and use of stroke scales', *The Lancet Neurology*, 5(7), pp. 603-612.

Katz, S. (1987) 'The science of quality of life', *J Chronic Dis*, 40(6), pp. 459-63.

Kim, S. K., Kim, S. H., Jo, M. W. and Lee, S. I. (2015) 'Estimation of minimally important differences in the EQ-5D and SF-6D indices and their utility in stroke', *Health Qual Life Outcomes*, 13, pp. 32.

Koller, M., Neugebauer, E. A., Augustin, M., Bussing, A., Farin, E., Klinkhammer-Schalke, M., Lorenz, W., Munch, K., Petersen-Ewert, C., Steinbuchel, N. and Wieseler, B. (2009) 'Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung -

konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen.', *Gesundheitswesen*, 71(12), pp. 864-72.

Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B. and Heuschmann, P. U. (2001) 'Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria', *Stroke*, 32(12), pp. 2735-2740.

Komen, J. J., Pottegard, A., Mantel-Teeuwisse, A. K., Forslund, T., Hjemdahl, P., Wettermark, B., Hellfritsch, M., Hallas, J., Olesen, M., Bennie, M., Mueller, T., Voss, A., Schink, T., Haug, U., Kollhorst, B., Karlstad, O., Kjerpeseth, L. J. and Klungel, O. H. (2021) 'Persistence and adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation across five Western European countries', *Europace*, 23(11), pp. 1722-1730.

Krisai, P., Blum, S., Aeschbacher, S., Beer, J. H., Moschovitis, G., Witassek, F., Kobza, R., Rodondi, N., Moutzouri, E., Mahmood, A., Healey, J. S., Zuern, C. S., Kühne, M., Osswald, S. and Conen, D. (2020) 'Associations of symptoms and quality of life with outcomes in patients with atrial fibrillation', *Heart*, 106(23), pp. 1847.

König, H. H., Bernert, S. and Angermeyer, M. C. (2005) 'Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem EuroQol-Instrument', *Gesundheitswesen*, 67(03), pp. 173-182.

Küchler, T. and Berend, M. (2011) 'Lebensqualität in der Onkologie – Grundlagen und Anwendungsbereiche', *Der Onkologe*, 17(12), pp. 1155-1160.

Lowres, N., Giskes, K., Hesse, C. and Freedman, B. (2019) 'Reducing Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Adherence to Guidelines Has Improved, but Patient Persistence with Anticoagulant Therapy Remains Suboptimal', *Korean Circ J*, 49(10), pp. 883-907.

Mani, H. and Lindhoff-Last, E. (2014) 'New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness', *Drug Des Devel Ther*, 8, pp. 789-98.

Nieuwlaat, R., Capucci, A., Camm, A. J., Olsson, S. B., Andresen, D., Davies, D. W., Cobbe, S., Breithardt, G., Le Heuzey, J. Y., Prins, M. H., Levy, S. and Crijns, H. J. (2005) 'Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation', *Eur Heart J*, 26(22), pp. 2422-34.

Nowossadeck, E., von der Lippe, E. and Lampert, T. (2019) 'Entwicklung der Lebenserwartung in Deutschland – Aktuelle Trends.', *Journal of Health Monitoring*, 4(1), pp. 41–48.

O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Rao-Melacini, P., Zhang, X., Pais, P., Agapay, S., Lopez-Jaramillo, P., Damasceno, A., Langhorne, P., McQueen, M. J., Rosengren, A., Dehghan, M., Hankey, G. J., Dans, A. L., Elsayed, A., Avezum, A., Mondo, C., Diener, H. C., Ryglewicz, D., Czlonkowska, A., Pogosova, N., Weimar, C., Iqbal, R., Diaz, R., Yusoff, K., Yusufali, A., Oguz, A., Wang, X., Penaherrera, E., Lanus, F., Ogah, O. S., Ogunniyi, A., Iversen, H. K., Malaga, G., Rumboldt, Z., Oveisgharan, S., Al Hussain, F., Magazi, D., Nilanont, Y., Ferguson, J., Pare, G. and Yusuf, S. (2016) 'Global and regional effects of potentially modifiable risk

factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study', *Lancet*, 388(10046), pp. 761-75.

Ozaki, A. F., Choi, A. S., Le, Q. T., Ko, D. T., Han, J. K., Park, S. S. and Jackevicius, C. A. (2020) 'Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 13(3), pp. e005969.

Palacio, A. M., Kirolos, I. and Tamariz, L. (2015) 'Patient values and preferences when choosing anticoagulants', *Patient Prefer Adherence*, 9, pp. 133-8.

Parkin, D., Devlin, N. and Feng, Y. (2016) 'What Determines the Shape of an EQ-5D Index Distribution?', *Med Decis Making*, 36(8), pp. 941-51.

Price-Haywood, E. G., Harden-Barrios, J., Carr, C., Reddy, L., Bazzano, L. A. and van Driel, M. L. (2019) 'Patient-reported outcomes in stroke clinical trials 2002-2016: a systematic review', *Qual Life Res*, 28(5), pp. 1119-1128.

Quinn, T. J., Dawson, J., Walters, M. R. and Lees, K. R. (2009) 'Functional Outcome Measures in Contemporary Stroke Trials', *International Journal of Stroke*, 4(3), pp. 200-205.

Radoschewski, M. (2000) 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43(3), pp. 165-189.

Rapkin, B. D. and Schwartz, C. E. (2019) 'Advancing quality-of-life research by deepening our understanding of response shift: a unifying theory of appraisal', *Qual Life Res*, 28(10), pp. 2623-2630.

Renneberg, B. and Hammelstein, P. (2006) *Gesundheitspsychologie*. Springer Berlin, Heidelberg.

Res, L. C. S., Lubberts, B., Shah, S. H. and DiGiovanni, C. W. (2019) 'Health-related quality of life after adverse bleeding events associated with antithrombotic drug therapy - A systematic review', *Hellenic J Cardiol*, 60(1), pp. 3-10.

Reynolds, M. R., Lavelle, T., Essebag, V., Cohen, D. J. and Zimetbaum, P. (2006) 'Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study', *Am Heart J*, 152(6), pp. 1097-103.

Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O. and al., e. (2021) 'Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls'.

Roalfe, A. K., Bryant, T. L., Davies, M. H., Hackett, T. G., Saba, S., Fletcher, K., Lip, G. Y., Hobbs, F. D., Mant, J. and Bafta investigators (2012) 'A cross-sectional study of quality of life in an elderly population (75 years and over) with atrial fibrillation: secondary analysis of data from the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study', *Europace*, 14(10), pp. 1420-7.

Romano, J. G., Gardener, H., Campo-Bustillo, I., Khan, Y., Tai, S., Riley, N., Smith, E. E., Sacco, R. L., Khatri, P., Alger, H. M., Mac Grory, B., Gulati, D., Sangha, N. S., Craig, J. M., Olds, K. E., Benesch, C. G., Kelly, A. G., Brehaut, S. S., Kansara, A. C., Schwamm, L. H. and Ma, R. I. (2021) 'Predictors of Outcomes in Patients With Mild Ischemic Stroke Symptoms: MaRISS', *Stroke*, 52(6), pp. 1995-2004.

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T. and Antman, E. M. (2014) 'Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials', *Lancet*, 383(9921), pp. 955-62.

Sadlonova, M., Wasser, K., Nagel, J., Weber-Krüger, M., Gröschel, S., Uphaus, T., Liman, J., Hamann, G. F., Kermer, P., Gröschel, K., Herrmann-Lingen, C. and Wachter, R. (2021) 'Health-related quality of life, anxiety and depression up to 12 months post-stroke: Influence of sex, age, stroke severity and atrial fibrillation - A longitudinal subanalysis of the Find-AF(RANDOMISED) trial', *J Psychosom Res*, 142, pp. 110353.

Salter, K. L., Moses, M. B., Foley, N. C. and Teasell, R. W. (2008) 'Health-related quality of life after stroke: what are we measuring?', *Int J Rehabil Res*, 31(2), pp. 111-7.

Sanders, C., Egger, M., Donovan, J., Tallon, D. and Frankel, S. (1998) 'Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study', *Bmj*, 317(7167), pp. 1191-4.

Sangha, R. S., Caprio, F. Z., Askew, R., Corado, C., Bernstein, R., Curran, Y., Ruff, I., Cella, D., Naidech, A. M. and Prabhakaran, S. (2015) 'Quality of life in patients with TIA and minor ischemic stroke', *Neurology*, 85(22), pp. 1957-63.

Schnabel, R. B., Haeusler, K. G., Healey, J. S., Freedman, B., Boriani, G., Brachmann, J., Brandes, A., Bustamante, A., Casadei, B., Crijns, H., Doehner, W., Engstrom, G., Fauchier, L., Friberg, L., Gladstone, D. J., Glotzer, T. V., Goto, S., Hankey, G. J., Harbison, J. A., Hobbs, F. D. R., Johnson, L. S. B., Kamel, H., Kirchhof, P., Korompoki, E., Krieger, D. W., Lip, G. Y. H., Lochen, M. L., Mairesse, G. H., Montaner, J., Neubeck, L., Ntaios, G., Piccini, J. P., Potpara, T. S., Quinn, T. J., Reiffel, J. A., Ribeiro, A. L. P., Rienstra, M., Rosenqvist, M., Themistoclakis, S., Sinner, M. F., Svendsen, J. H., Van Gelder, I. C., Wachter, R., Wijeratne, T. and Yan, B. (2019) 'Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration', *Circulation*, 140(22), pp. 1834-1850.

Schron, E., Friedmann, E. and Thomas, S. A. (2014) 'Does health-related quality of life predict hospitalization or mortality in patients with atrial fibrillation?', *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25(1), pp. 23-8.

Schöffski, O. (2012) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 4 edn.: Springer Berlin, Heidelberg.

Simon Pickard, A., Johnson, J. A. and Feeny, D. H. (2005) 'Responsiveness of generic health-related quality of life measures in stroke', *Quality of Life Research*, 14(1), pp. 207-219.

Smith, D. W., Davies, E. W., Wissinger, E., Huelin, R., Matza, L. S. and Chung, K. (2013) 'A systematic literature review of cardiovascular event utilities', *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 13(6), pp. 767-90.

Son, Y.-J., Baek, K.-H., Lee, S. J. and Seo, E. J. (2019) 'Health-Related Quality of Life and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation: An Integrative Literature Review', *International journal of environmental research and public health*, 16(17), pp. 3042.

Sprangers, M. A. and Schwartz, C. E. (1999) 'Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model', *Soc Sci Med*, 48(11), pp. 1507-15.

Steffel, J., Collins, R., Antz, M., Cornu, P., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Vanassche, T., Potpara, T., Camm, A. J. and Heidbüchel, H. (2021) '2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation', *Europace*, 23(10), pp. 1612-1676.

Steg, P. G., Alam, S., Chiang, C. E., Gamra, H., Goethals, M., Inoue, H., Krapf, L., Lewalter, T., Merioua, I., Murin, J., Naditch-Brule, L., Ponikowski, P., Rosenqvist, M., Silva-Cardoso, J., Zharinov, O., Brette, S., Neill, J. O. and on behalf of the RealiseAF investigators (2012) 'Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry', *Heart*, 98(3), pp. 195-201.

Szende, A., Janssen, B. and Cabases, J. (2014) *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. 1 edn.: Springer Dordrecht.

The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group (2007) 'Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review', *Neurology*, 69(6), pp. 546-54.

Thrall, G., Lane, D., Carroll, D. and Lip, G. Y. (2006) 'Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review', *Am J Med*, 119(5), pp. 448 e1-19.

Towfighi, A., Ovbiagele, B., El Hussein, N., Hackett, M. L., Jorge, R. E., Kissela, B. M., Mitchell, P. H., Skolarus, L. E., Whooley, M. A. and Williams, L. S. (2017) 'Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 48(2), pp. e30-e43.

Truelsen, T., Piechowski-Jozwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J. and Boysen, G. (2006) 'Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data', *Eur J Neurol*, 13(6), pp. 581-98.

Tsalty-Mladenov, M. and Andonova, S. (2021) 'Health-related quality of life after ischemic stroke: impact of sociodemographic and clinical factors', *Neurol Res*, 43(7), pp. 553-561.

van Miert, J. H. A., Kooistra, H. A. M., Veeger, N., Westerterp, A., Piersma-Wichers, M. and Meijer, K. (2020) 'Quality of life after switching from well-controlled vitamin K antagonist to direct oral anticoagulant: Little to GAIN', *Thromb Res*, 190, pp. 69-75.

Varona, J. F., Segui-Ripoll, J. M., Lozano-Duran, C., Cuadrado-Gomez, L. M., Montagud-Moncho, J. B., Ramos-Guerrero, A., Mirete-Ferrer, J. C., Donado, E., Garcia-Alegria, J. and Requol Study Group (2020) 'Health-related quality of life in nonvalvular atrial fibrillation patients with controlled or uncontrolled anticoagulation status', *Health Qual Life Outcomes*, 18(1), pp. 383.

Wang, Y. L., Pan, Y. S., Zhao, X. Q., Wang, D., Johnston, S. C., Liu, L. P., Meng, X., Wang, A. X., Wang, C. X., Wang, Y. J. and Chance investigators (2014) 'Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: finding from the CHANCE trial', *CNS Neurosci Ther*, 20(12), pp. 1029-35.

Ward, A., Payne, K. A., Caro, J. J., Heuschmann, P. U. and Kolominsky-Rabas, P. L. (2005) 'Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project', *Eur J Neurol*, 12(4), pp. 264-7.

Wilke, T., Groth, A., Mueller, S., Pfannkuche, M., Verheyen, F., Linder, R., Maywald, U., Bauersachs, R. and Breithardt, G. (2013) 'Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients', *Europace*, 15(4), pp. 486-93.

Witassek, F., Springer, A., Adam, L., Aeschbacher, S., Beer, J. H., Blum, S., Bonati, L. H., Conen, D., Kobza, R., Kuhne, M., Moschovitis, G., Osswald, S., Rodondi, N., Sticherling, C., Szucs, T., Schwenkglenks, M. and for the Swiss-AF study investigators (2019) 'Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation: The role of symptoms, comorbidities, and the type of atrial fibrillation', *PLoS One*, 14(12), pp. e0226730.

Wynn, G. J., Todd, D. M., Webber, M., Bonnett, L., McShane, J., Kirchhof, P. and Gupta, D. (2014) 'The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification', *Europace*, 16(7), pp. 965-72.

Ynsaurriaga, F. A., Peinado, R. P. and Ormaetxe Merodio, J. M. (2014) 'Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: focus on anticoagulation', *Future Cardiol*, 10(3), pp. 381-93.

Anhang

Anhang 1: EQ-5D-3L Fragebogen exemplarisch für das FU12 in MonDAFIS

21. Die folgenden Aussagen betreffen Ihren Gesundheitszustand.	
Bitte kreuzen Sie an, welche der Aussagen am ehesten auf Ihren <u>heutigen</u> Gesundheitszustand zutreffen.	
1. Bezogen auf ihre Beweglichkeit (Bitte je Frage nur ein Kästchen ankreuzen)	
Ich habe keine Probleme herumzugehen.	[]
Ich habe einige Probleme herumzugehen.	[]
Ich bin ans Bett gebunden.	[]
2. Bezogen auf ihre Selbstständigkeit (z.B. Waschen/ Anziehen)	
Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen.	[]
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.	[]
Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.	[]
3. Bezogen auf allgemeine Tätigkeiten/ Aktivitäten (z.B. im Haushalt/ Hobbies)	
Ich habe keine Probleme, den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen.	[]
Ich habe einige Probleme, den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen.	[]
Ich bin nicht in der Lage, den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen.	[]
4. Bezogen auf Schmerzen und körperliche Beschwerden	
Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.	[]
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.	[]
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.	[]
5. Bezogen auf Angst/ Niedergeschlagenheit	
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.	[]
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.	[]
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.	[]

6. Wie schätzen sie ihren heutigen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 – 100 ein?

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der beste denkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder wie schlecht Ihrer Ansicht nach ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den unterstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Bitte beginnen
Sie hier

Bitte tragen Sie hier Ihren heutigen Gesundheitszustand
als Punktwert nochmals ein:

Bester denkbarer
Gesundheitszustand

100



0

Schlechtester denkbarer
Gesundheitszustand

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena Steindorf-Sabath versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Assoziation von Vorhofflimmern und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA (Association of atrial fibrillation and health-related quality of life in patients with ischemic stroke or TIA)* 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

Anteilerklärung

Lena Steindorf-Sabath hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- 1) **Lena Steindorf-Sabath**, Manuel C. Olma, Serdar Tütüncü, Alice Schneider, Ulrike Grittner, Cornelia Fiessler, Claudia Kunze, Michael Krämer, Paulus Kirchhof, Joachim Röther, Götz Thomalla, Roland Veltkamp, Ulrich Laufs, Darius Nabavi, Peter Heuschmann, Karl Georg Häusler*, Matthias Endres* (2021). Einfluss von Vorhofflimmern auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA – eine Subanalyse der „Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS)“-Studie [Konferenzbeitrag]. Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie 2021, Berlin, Deutschland. URN: urn:nbn:de:101:1-2021102713084072878825.

Beitrag im Einzelnen: statistische Auswertung, Interpretation der Ergebnisse mit Unterstützung von Dr. med. Manuel Olma, Erstellung und Vorstellen des E-Poster-Vortrags

- 2) Manuel C. Olma*, Serdar Tütüncü*, **Lena Steindorf-Sabath**, Alice Schneider, Cornelia Fiessler, Claudia Kunze, Michael Krämer, Peter Heuschmann, Matthias Endres*, Karl Georg Häusler* (2022). Persistence to oral anticoagulation and health-related quality of life in stroke survivors with atrial fibrillation – the Berlin Atrial Fibrillation Registry [Konferenzbeitrag]. 8th European Stroke Organisation Conference 2022, Lyon, Frankreich. DOI: [doi:10.1177/23969873221087559](https://doi.org/10.1177/23969873221087559)

Beitrag im Einzelnen: retrospektive Datenerhebung der Datenbank zur oralen Antikoagulation, Mitarbeit bei der Auswertung der Persistenzraten, statistische Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Interpretation der Ergebnisse mit Unterstützung von Dr. med. Manuel Olma, Anteil an der Verfassung und Revision des Abstracts, Revision des Posters

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Steindorf-Sabath, L., Olma, M. C., Tütüncü, S., Schneider, A., Grittner, U., Fiessler, C., Kunze, C., Krämer, M., Kirchhof, P., Röther, J., Thomalla, G., Veltkamp, R., Laufs, U., Nabavi, D., Heuschmann, P., Häusler, K. G.*, Endres, M.* (2021) 'Einfluss von Vorhofflimmern auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA – eine Subanalyse der „Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS)“-Studie' [Posterpräsentation]. Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie 2021, Berlin, Deutschland. *urn:nbn:de: 101:1-2021102713084072878825*.

Olma, M. C.* , Tütüncü, S.* , **Steindorf-Sabath, L.**, Schneider, A., Fiessler, C., Kunze, C., Krämer, M., Heuschmann, P., Endres, M.* , Häusler, K. G.* (2022) 'Persistence to oral anticoagulation and health-related quality of life in stroke survivors with atrial fibrillation – the Berlin Atrial Fibrillation Registry' [Posterpräsentation]. 8th European Stroke Organisation Conference 2022, Lyon, Frankreich. *doi: 10.1177/23969873221087559*

Olma, M. C., Tütüncü, S., Fiessler, C., Kunze, C., Krämer, M., **Steindorf-Sabath, L.**, Jawad-UI-Qamar, M., Kirchhof, P., Laufs, U., Schurig, J., Kraft, P., Röther, J., Günther, A., Thomalla, G., Dimitrijeski, B., Nabavi, D. G., Veltkamp, R., Heuschmann, P. U., Häusler, K. G. and Endres, M. (2023) 'In-Hospital ECG Findings, Changes in Medical Management, and Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Stroke or Transient Ischemic Attack', *J Am Heart Assoc*, 12(2), pp. e027149.

Danksagung

An erster Stelle geht mein Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. Matthias Endres für die Möglichkeit der Durchführung und Betreuung dieser Arbeit, sowie die konstruktive Kritik im Verlauf der Erarbeitung dieses Themas. Zudem möchte ich mich auch bei Dr. Manuel Olma als Zweitbetreuer dieser Arbeit – insbesondere für die unermüdliche Gründlichkeit im Arbeitsstil – bedanken. Die geduldige Betreuung, sowie die wissenschaftliche Ausbildung und Förderung, als auch das Vertrauen, welches in mich investiert wurde, weiß ich sehr zu schätzen. Für das wertvolle Feedback zu dieser Arbeit danke ich Prof. Dr. Karl Georg Häusler, sowie Prof. Dr. Peter Heuschmann.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Alice Schneider und PD Dr. Ulrike Grittner vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité für die intensive statistische Beratung, sowie die vielen geduldigen Hilfestellungen bei der Durchführung der Analysen. Ich danke außerdem den Mitarbeiter:innen der AG MonDAFIS, sowie allen Patient:innen der MonDAFIS- und BVR-Studie.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die meine universitäre Ausbildung stets unterstützten und in schwierigen Situationen immer die passenden Worte fanden. Liebste Eltern, danke, dass ihr mir in jeder Lebenslage unterstützend beiseite steht!

Bescheinigung einer 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: Steindorf-Sbath Lena
Emailadresse: lena.steindorf-sabath@charite.de
Matrikelnummer: 220928
PromotionsbetreuerIn: Prof. Matthias Endres
Promotionsinstitution / Klinik: CC15 Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie CCM

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 Frau Lena Steindorf-Sabath 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: 04.08.2020
- Termin 2: 19.08.2020
- Termin 3: 12.12.2021

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

- Angabe von Lage- und Streuungsmaßen je nach Skalenniveau und Verteilung der Daten
- Explorative Datenanalyse (entsprechende Interpretation der p-Werte)
- Abhängigkeit der Daten durch wiederholte Messungen sollte berücksichtigt werden z.B. mittels eines gemischten Modells

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: 02.03.2022



Name des Beraters/ der Beraterin: Alice Schneider

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift: Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel