

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Antikoagulation bei Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern –  
Implementation in der Praxis und Bedeutung für die Morbidität  
und Mortalität nach einem ischämischen Schlaganfall

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maria Konieczny

aus Berlin

Datum der Promotion: 27.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1 Abstrakt</b>	<b>8</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>12</b>
2.1 Schlaganfall	12
2.2 Vorhofflimmern	13
2.3 Vorhofflimmern als Ursache ischämischer Schlaganfälle	14
2.4 Therapeutische Optionen bei Vorhofflimmern	15
2.4.1 Schlaganfall-Prävention mittels oraler Antikoagulation	15
2.4.2 Schlaganfall-Prävention mittels Thrombozytenaggregationshemmung	17
2.4.3 Leitlinien	18
2.4.4 Antithrombotische Therapie in der klinischen Praxis gemäß Studienlage	20
2.5 Bedeutung einer Antikoagulation für die Morbidität und Mortalität nach ischämischem Schlaganfall	21
2.6 Herleitung der Aufgabenstellung	22
<b>3 Methodik</b>	<b>24</b>
3.1 Statistik	25
3.2 Verwandte Skalen und Klassifikationen	27
3.2.1 Modified Rankin Scale (mRS)	27
3.2.2 CHADS <sub>2</sub> Score	28
3.2.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	29
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1 Studienbeschreibung und Patientencharakteristika	30
4.2 Vergleich der Schlaganfall-Patienten mit bzw. ohne Vorhofflimmern	32
4.3 Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern	35
4.4 Einflussfaktoren auf den klinischen Schweregrad eines ischämischen Schlaganfalls	38
4.5 Medikamentöse Schlaganfall-Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern	40
4.6 Einflussfaktoren auf den Erhalt einer Antikoagulation bei bekanntem Vorhofflimmern	43

4.7	Patienten mit Vorhofflimmern und intrazerebraler Blutung	45
4.8	Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und zerebraler Ischämie	46
4.9	Mortalität der Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern	50
4.10	Ergebnisse der postalischen Nachbefragung	52
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
5.1	Studienpopulation	56
5.2	Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie	57
5.3	Klinische Charakteristika von Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern	57
5.4	Medikamentöse Schlaganfall-Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern	58
5.4.1	Umsetzung der Leitlinien	58
5.4.2	Einflussfaktoren für den Erhalt einer Antikoagulation vor Aufnahme	59
5.4.3	Einflussfaktoren auf den Schlaganfall-Schweregrad bei Aufnahme	60
5.5	Stationär verordnete Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern	61
5.6	Mortalität nach ischämischem Schlaganfall bei Vorhofflimmern	62
5.7	Compliance bezüglich der Sekundärprävention nach stationärer Entlassung	64
5.8	Stärken und Schwächen der Promotionsarbeit	65
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
	<b>Postalischer Fragebogen</b>	<b>77</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>80</b>
	<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen</b>	<b>81</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>82</b>
	<b>Publikationsliste</b>	<b>83</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>84</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
CHADS <sub>2</sub>	<b>c</b> ardiac failure, <b>h</b> ypertension, <b>a</b> ge, <b>d</b> iabetes, <b>s</b> troke (doubled)
CI	Konfidenzintervall
HR	Hazard Ratio
INR	international normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
mRS	Modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NNT	number needed to treat
OAK	orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SG	Schweregrad
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer/ung
TIA	transitorisch ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin K-Antagonist

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Therapieempfehlungen gemäß 2006 publizierter Leitlinien	19
Tabelle 2:	CHADS <sub>2</sub> Score	28
Tabelle 3:	Basisdaten der Schlaganfall-Patienten	32
Tabelle 4:	Basisdaten der Patienten mit zerebraler Ischämie ohne bzw. mit Vorhofflimmern	34
Tabelle 5:	Modified Rankin Scale der Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme bzw. bei Entlassung	36
Tabelle 6:	Einflussfaktoren auf den klinischen Schweregrad (SG) eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme	39
Tabelle 7:	Medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern	41
Tabelle 8:	Prästationäre medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern stratifiziert nach dem CHADS <sub>2</sub> Score vor Aufnahme	42
Tabelle 9:	Prästationäre medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern gemäß Leitlinien stratifiziert nach dem CHADS <sub>2</sub> Score vor Aufnahme	42
Tabelle 10:	Einflussfaktoren auf den Erhalt einer Antikoagulation vor Aufnahme bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern und einer Antikoagulations-Empfehlung entsprechend den geltenden Leitlinien	44
Tabelle 11:	Basisdaten von Patienten mit Vorhofflimmern und zerebraler Ischämie bzw. intrazerebraler Blutung	45
Tabelle 12:	Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern mit zerebraler Ischämie bei Entlassung	47
Tabelle 13:	Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern mit zerebraler Ischämie bei stationärer Entlassung stratifiziert nach dem CHADS <sub>2</sub> Score bei Entlassung	48
Tabelle 14:	Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Antikoagulation bei stationärer Entlassung	48

Tabelle 15: Einflussfaktoren auf die Mortalität und die Überlebenszeit von Patienten mit Vorhofflimmern nach ischämischem Schlaganfall	49
Tabelle 16: Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern mit zerebraler Ischämie	54
Tabelle 17: Einfluss relativer Kontraindikationen einer Antikoagulation auf die Sekundärprävention	55

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lokalisation der ischämischen Schlaganfälle	30
Abbildung 2:	Lokalisation der intrazerebralen Blutungen	31
Abbildung 3:	Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie gemäß Altersgruppen	33
Abbildung 4:	Lokalisation der zerebralen Ischämie bei Patienten mit (A) bzw. ohne (B) Vorhofflimmern	34
Abbildung 5:	Modified Rankin Scale bei Aufnahme stratifiziert nach dem prästationären CHADS <sub>2</sub> Score bei Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern	36
Abbildung 6:	Modified Rankin Scale bei Entlassung stratifiziert nach dem CHADS <sub>2</sub> Score bei Entlassung bei Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern	37
Abbildung 7:	Prästationäre medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern stratifiziert nach dem CHADS <sub>2</sub> Score vor Aufnahme	43
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Kurve für die geschätzte kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit stratifiziert nach der medikamentösen Schlaganfall-Prävention bei Aufnahme	50

# 1 Abstrakt

**Einleitung:** Durch Vorhofflimmern (VHF) bedingte Schlaganfälle gehen mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Eine therapeutische orale Antikoagulation mittels Vitamin K-Antagonisten senkt bei Patienten mit VHF das Schlaganfall-Risiko signifikant und reduziert bei Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls offenbar den Schlaganfall-Schweregrad und die Kurzzeit-Mortalität.

**Methodik:** Es wurden retrospektiv 2390 Patienten analysiert, die in den Jahren 2003 und 2004 aufgrund eines akuten Schlaganfalls in der Neurologischen Klinik der Charité stationär behandelt wurden. Im Jahr 2008 erfolgte eine postalische Nachbefragung aller Schlaganfall-Patienten mit VHF. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag bei 38 Monaten (Spannbreite 0-68). Anhand von uni- und multivariablen Regressionsanalysen wurden Einflussfaktoren auf den prästationären Erhalt einer Antikoagulation bei Patienten mit bekanntem VHF identifiziert und die Bedeutung einer prästationären Antikoagulation auf den Schlaganfall-Schweregrad und die Langzeit-Mortalität untersucht.

**Ergebnisse:** Von 2390 Patienten erlitten 91,4% (n=2185) einen ischämischen Schlaganfall. Bei 23,2% (n=506) dieser Patienten wurde prästationär (n=334; 66,0%) oder stationär (n=172; 34,0%) ein VHF nachgewiesen. Schlaganfall-Patienten mit VHF waren älter als Schlaganfall-Patienten ohne VHF ( $75,9 \pm 9,5$  vs.  $65,7 \pm 13,2$  Jahre), häufiger weiblich (57,1% vs. 45,3%) und wiesen mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Gemäß geltenden Leitlinien hätten 93,4% der Patienten mit bekanntem VHF oral antikoaguliert werden sollen. Fünfundsiebzig (23,1%) dieser Patienten erhielten eine Antikoagulation, die bei 20 (6,2%) Patienten im therapeutischen Bereich lag (international normalized ratio (INR) von 2-3). Patienten mit bekanntem VHF, die prästationär eine Antikoagulation erhielten, waren jünger ( $74,7 \pm 7,1$  vs.  $77,3 \pm 9,1$  Jahre) und häufiger männlich (52,0% vs. 38,4%) als Patienten mit bekanntem VHF, die keine Antikoagulation erhielten, während eine vorherige zerebrale Ischämie vor dem zur Aufnahme führenden Schlaganfall keinen signifikanten Einfluss auf die Verschreibung einer Antikoagulation hatte. Die Faktoren Patientenalter (OR 1,02 [95% CI 1,00-1,04] pro Jahr), koronare Herzkrankheit (OR 1,51 [95% CI 1,01-2,26]) und prästationäre therapeutische Antikoagulation (INR $\geq$ 2) (OR 0,28 [95% CI 0,09-0,84]) erwiesen sich als signifikante Einflussgrößen auf den Schlaganfall-Schweregrad. Das Patientenalter für



die Altersgruppen 65-74 Jahre (HR 3,11 [95% CI 1,47-6,59]), 75-84 Jahre (HR 4,65 [95% CI 2,26-9,57]) und  $\geq 85$  Jahre (HR 11,1 [95% CI 4,90-25,1]), eine prästationäre antithrombotische Medikation (HR 1,85 [95% CI 1,21-2,82]) und der Schlaganfall-Schweregrad bei Aufnahme (NIHSS-Kategorie 6-15 Punkte (HR 1,60 [95% CI 1,03-2,46]);  $>15$  Punkte (HR 3,23 [95% CI 1,88-5,55]) korrelierten signifikant mit der Überlebenszeit.

**Schlussfolgerung:** Es fanden sich gravierende Defizite in der medikamentösen Prävention bei Schlaganfall-Patienten mit bekanntem VHF. Eine prästationäre therapeutische Antikoagulation ging mit einer signifikanten Reduktion des Schlaganfall-Schwergrades einher, zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeit-Überleben.

## Abstract

**Background:** Strokes related to atrial fibrillation (AF) are associated with a high morbidity and mortality. Therapeutic anticoagulation by vitamin K antagonists (VKA) is highly effective in reducing stroke risk in patients with AF. Moreover, VKA treatment before stroke reduces stroke severity and short-term mortality.

**Methods:** We retrospectively analysed 2390 stroke patients consecutively admitted to the Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany between 2003 and 2004. We compared patients with and without AF to detect differences between both cohorts, for example in co-existing cardiovascular risk factors. Long-term follow-up was done in patients with AF in 2008, mean follow-up was 38 months (range 0-68). Using uni- and multivariable regression models we identified factors for pre-admission anticoagulation in patients with known AF and analyzed the impact of antithrombotic therapy before admission on functional disability and long-term survival after stroke.

**Results:** Of 2390 patients 91.4% (n=2185) suffered an ischemic stroke. AF was diagnosed in 506 (23.2%) of these patients and already known before the index stroke in 334 (66.0%) of all AF-patients. Stroke-patients with AF were older ( $75.9 \pm 9.5$  vs.  $65.7 \pm 13.2$  years), more often female (57.1% vs. 45.3%) and had more often cardiovascular risk factors compared to stroke patients without AF. Of all stroke-patients with known AF 93.4% were amenable to anticoagulation according to guidelines. Of those 75 (23.1%) received anticoagulation and 20 (6.2%) had an international normalized ratio of 2-3 at the time of stroke onset. Males (52.0% vs. 38.4%) and younger patients ( $74.7 \pm 7.1$  vs.  $77.3 \pm 9.1$  years) were more likely to receive anticoagulation pre-admission, while a previous stroke had no significant impact on anticoagulation prescription. Age (OR 1.02 [95% CI 1.00-1.04] per year), history of coronary artery disease (OR 1.51 [95% CI 1.01-2.26]) and therapeutic anticoagulation (OR 0.28 [95% CI 0.09–0.84]) were independent predictors of stroke severity. Age (for age categories 65-74 years (HR 3.11 [95% CI 1.47-6.59]), 75-84 years (HR 4.65 [95% CI 2.27-9.57]),  $\geq 85$  years (HR 11.1 [95% CI 4.90-25.1])), pre-admission antiplatelet therapy (HR 1.85 [95% CI 1.21-2.82]) and stroke severity on admission (for NIHSS categories 6-15 points (HR 1.60 [95% CI 1.03-2.46]),  $>15$  points (HR 3.23 [95% CI 1.88-5.55])) were significantly associated with long-term survival.

**Conclusions:** Deficits in medication-based stroke prevention were obvious in stroke-patients with AF. Therapeutic anticoagulation at stroke onset significantly decreased the risk of severe stroke on admission but showed no significant association with long-term survival.

## 2 Einleitung

### 2.1 Schlaganfall

Unter einem Schlaganfall versteht man definitionsgemäß sich rasch entwickelnde klinische Zeichen einer fokalen (oder globalen) Störung der zerebralen Funktion, die offensichtlich auf keine andere als auf eine vaskuläre Ursache zurückzuführen sind. [Hatano, 1976] Etwa 85% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie bedingt, weitere 15% durch eine intrakranielle Blutung. [Albers, 2004; Andersen, 2007] Aufgrund des Verschlusses eines hirnersorgenden Blutgefäßes kommt es bei einer zerebralen Ischämie zu einer Verminderung der Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Gehirns mit konsekutivem Untergang von Nervenzellen. [Marx, 2005; Poeck, 2006] Als Folge eines Schlaganfalls können Störungen der Motorik, der Sensibilität, der Koordination sowie Sprach-, Sprech- oder Sehstörungen auftreten. [Marx, 2005] Wenn diese neurologischen Ausfälle innerhalb von 24 Stunden vollständig rückläufig sind, spricht man von einer transitorisch ischämischen Attacke. [Hatano, 1976]

In Deutschland erleiden derzeit jährlich etwa 262.000 Menschen einen Schlaganfall. Mit etwa 63.000 Todesfällen stellt der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar. Da der Schlaganfall vorwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, wird aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung die Zahl der Schlaganfall-Patienten in den nächsten Jahrzehnten noch weiter steigen. Bei Männern sind die altersstandardisierten Inzidenzraten des Schlaganfalls höher als bei Frauen, wobei Frauen aufgrund der höheren Lebenserwartung in absoluten Zahlen mehr Schlaganfälle erleiden. [Heuschmann, 2010]

Zur ätiologischen Einteilung ischämischer Schlaganfälle hat sich im klinischen Alltag die Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation etabliert. [Adams, 1993] Etwa 20-30% der Schlaganfälle werden durch kardiale Embolien bedingt, 20-25% sind makroangiopathischer Genese, 20-25% sind mikroangiopathischer Genese und werden als lakunäre Schlaganfälle bezeichnet. Weitere 20-35% aller Schlaganfälle werden als kryptogen eingestuft und in etwa 5% der Fälle finden sich andere definierte Ursachen. [Albers, 2004; Grau, 2001; Hajat, 2011; Kolominsky-Rabas, 2001] Einen ersten Schlaganfall überleben ca. 80% der Patienten in der Akutphase. [Kolominsky-Rabas, 1998] Von diesen Patienten erleiden 8-15% im ersten Jahr einen erneuten Schlaganfall, ein so genanntes Rezidiv. [Diener, 2008]

Viele Faktoren, die einen Schlaganfall begünstigen, sind bereits bekannt. Hierzu zählen unter anderem die arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Fettstoffwechselstörungen und Bewegungsarmut. [Bugge, 2001; Grau, 2001; Wolf, 1991] Eine Schlaganfall-Vorsorge, die so genannte Prävention, ist durch eine konsequente medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlung der Risikofaktoren möglich. Unter Primärprävention versteht man dabei die Vermeidung von Schlaganfällen bei Menschen ohne bisherigen Schlaganfall, unter Sekundärprävention die Vermeidung von weiteren Schlaganfällen nach einem stattgehabten Schlaganfall. Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern.

## **2.2 Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste klinisch relevante Herzrhythmusstörung, von der insbesondere ältere Personen betroffen sind. [Brüggenjürgen, 2010; Geckeis, 2011] Bereits vor wenigen Jahren betrug die Prävalenz des VHF in der Gesamtbevölkerung etwa 2% [Geckeis, 2011; Tebbenjohanns, 2003], wobei etwa 5% der 60-Jährigen und ca. 13% der  $\geq 80$ -Jährigen betroffen waren. [Geckeis, 2011] Die Inzidenz des VHF steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter und beträgt bei  $\geq 85$ -Jährigen 18,2 pro 1000 Einwohner/Jahr. [Heeringa, 2006] Im Hinblick auf den demographischen Wandel muss in der Zukunft mit einem deutlichen Anstieg der Prävalenz des VHF gerechnet werden. [Miyasaka, 2006; Savelieva, 2008] Männer sind im Vergleich zu Frauen häufiger von VHF betroffen. [Geckeis, 2011; Heeringa, 2006] So zeigte sich in der Framingham Heart Studie, dass die Wahrscheinlichkeit ein VHF zu entwickeln, bei Männern etwa 1,5fach höher ist. [Benjamin, 1994] Das Lebenszeitrisiko für ein VHF liegt bei Frauen und Männern über 40 Jahren derzeit bei 1 zu 4. [Lloyd-Jones, 2004]

Wesentliche Risikofaktoren für ein VHF sind eine arterielle Hypertonie, zunehmendes Alter, Herzklappenerkrankungen und die koronare Herzkrankheit. [Brüggenjürgen, 2010; Kirchhof, 2007] Leitsymptom des VHF ist die absolute Arrhythmie, erkennbar durch Palpation des Pulses und Auskultation des Herzens. [Kirchhof, 2007] Weitere typische Symptome des VHF sind Müdigkeit, Schwindel, Synkopen und Dyspnoe. [Fuster, 2006; Lotze, 2010] Diese Symptome haben unabhängig von der Frequenz und Dauer des VHF eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten, die von etwa zwei Dritteln als eingeschränkt empfunden wird. [Hamer, 1994; Van den Berg, 2001] Oft erweist sich jedoch die Diagnosestellung initial als problematisch, da VHF bei

32-38% der betroffenen Patienten auch ohne klinische Symptome auftreten kann. [Brüggenjürgen, 2010; Frykman, 2001; Lotze, 2010] Eine adäquate medizinische Behandlung des VHF erfolgt daher oft erst nach Auftreten von Komplikationen, beispielsweise nach einem stattgehabten Schlaganfall. [Brüggenjürgen, 2010] Anhand der Dauer der VHF-Episoden wird in der klinischen Praxis paroxysmales (meist innerhalb von 48 Stunden selbst limitierend), persistierendes (länger als 7 Tage anhaltend, jedoch durch (nicht)medikamentöse Maßnahmen zu limitieren) und permanentes VHF unterschieden. [Camm 2010; Fuster, 2006]

Von klinischer Relevanz ist die durch das VHF bedingte Tachykardie, die eine Herzinsuffizienz induzieren kann, die wiederum einer Persistenz des VHF Vorschub leistet. [Geckeis, 2011; Kirchhof, 2007] Von Bedeutung ist zudem, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten ohne VHF etwa verdoppelt ist. [Marini, 2005; Stewart, 2002]

### **2.3 Vorhofflimmern als Ursache ischämischer Schlaganfälle**

Es wird angenommen, dass etwa 20% aller ischämischen Schlaganfälle durch Vorhofflimmern (VHF) bedingt werden. [Albers, 2004; Brüggenjürgen, 2010; Grau, 2001; Hajat, 2011; Kolominsky-Rabas, 2001] Zudem ist es als wahrscheinlich anzusehen, dass ein nicht unerheblicher Teil der bei stationärer Entlassung als „kryptogen“ eingestufteten Schlaganfälle durch ein bis dato nicht erkanntes VHF bedingt wird. [Gladstone, 2014; Sanna, 2014; Stahrenberg, 2010]

Pathophysiologisch sind verschiedene Mechanismen als Ursache einer VHF-assoziierten Embolie mit konsekutiver zerebraler Ischämie in Betracht zu ziehen. [Kirchhof, 2007] Einerseits kommt es aufgrund der Asynchronität der Herzaktion zu einer Stagnation des Blutflusses im linken Vorhof mit konsekutiver Bildung von Thromben. [Brüggenjürgen, 2010; Kirchhof, 2007] Andererseits werden bei Patienten mit VHF Veränderungen des Endothels sowie der Blutviskosität durch Aktivierung des Gerinnungssystems beschrieben. [Camm, 2010; López-Cuenca, 2010; Watson, 2009]

Ein bestehendes VHF erhöht das Schlaganfall-Risiko gemäß der Framingham-Studie um das 4-5fache. [Wolf, 1991] Das Risiko für einen Schlaganfall ist dabei offenbar bei paroxysmalem, persistierendem oder permanentem VHF gleich hoch. [Friberg, 2010; Lip, 2008; Nieuwlaat, 2008] Während das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden in der Altersgruppe 50-59 Jahre bei 1,5% pro Jahr liegt und bei den 60 bis 69-Jährigen bei

2,8%, steigt es bei den 70 bis 79-Jährigen auf 9,9% und bei den 80 bis 89-Jährigen sogar auf 23,5% pro Jahr an. [Wolf, 1991] Additive Risikofaktoren für einen Schlaganfall bei bestehendem VHF sind ein bereits stattgehabter Schlaganfall oder eine TIA, die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, ein Lebensalter >65 Jahre, eine Herzinsuffizienz, weibliches Geschlecht und eine bestehende koronare Herzkrankheit. [Ederhy, 2010; Geckeis, 2011; Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, 2007] Durch VHF bedingte Schlaganfälle weisen im Vergleich zu Schlaganfällen anderer Ätiologien einen höheren Schweregrad, eine höhere Rezidiv- und Mortalitätsrate auf [Lin, 1996; Marini, 2005] und führen häufig zu einer anhaltenden Pflege- und Unterstützungsbedürftigkeit. [Kirchhof, 2007] Da eine rasche Diagnosestellung eines VHF eine adäquate Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls ermöglicht, ist ein intensives EKG-Monitoring bei allen Schlaganfall-Patienten ohne bisher bekanntes VHF zwingend erforderlich. [Laufs, 2010]

## **2.4 Therapeutische Optionen bei Vorhofflimmern**

Die Therapie des Vorhofflimmerns (VHF) richtet sich meist nach den Beschwerden des Patienten. Wenn Symptome wie Palpitationen, Schwäche und Synkopen auftreten, wird primär eine Rhythmuskontrolle angestrebt. [Camm, 2010; Camm, 2012; Kirchhof, 2007] Durch Termination des VHF mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion bzw. mittels links atrialer Katheterablation und Gabe eines Antiarrhythmikums zur Rezidivprophylaxe wird dauerhaft ein Sinusrhythmus angestrebt. Eine weitere Therapiestrategie ist die so genannte Frequenzkontrolle [Camm, 2010], deren Ziel es ist zu langsame oder zu schnelle Kammerfrequenzen zu vermeiden, das bestehende VHF jedoch zu tolerieren. [Kirchhof, 2007] Da auch unter angestrebter Rhythmuskontrolle sehr häufig VHF-Rezidive auftreten ist zur Prävention thrombembolischer Komplikationen für beide Behandlungsstrategien eine antithrombotische Therapie gemäß den entsprechend geltenden Leitlinien angezeigt. [Camm, 2010; Camm, 2012]

### **2.4.1 Schlaganfall-Prävention mittels oraler Antikoagulation**

Anhand großer multizentrischer randomisierter Studien konnte gezeigt werden, dass eine orale Antikoagulation (OAK) mit einem Vitamin K-Antagonisten (VKA) bei einer Ziel-international normalized ratio (INR) von 2-3 mit einer relativen Risikoreduktion für einen ischämischen Schlaganfall von im Mittel 64% gegenüber Placebo einhergeht.

[Hart, 2007] Die number needed to treat (NNT), um einen Schlaganfall pro Jahr zu vermeiden, beträgt für die OAK in der Primärprävention 37 und in der Sekundärprävention 12. [Hart, 2007] Darüber hinaus kann bei Patienten mit VHF nach stattgehabtem Schlaganfall durch eine orale Antikoagulation auch die Mortalität gesenkt werden. [Andersen, 2007] Leitlinien zur Therapie des VHF empfehlen daher seit Jahren bei VHF-Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren oder einem stattgehabten Schlaganfall eine OAK mit einer Ziel-INR von 2-3. [Fuster, 2001; Fuster, 2006; Camm, 2010; Camm, 2012; Endres, 2012] Aufgrund der eingeschränkten therapeutischen Breite sowie genetischer und habitueller Faktoren ist für jeden Patienten eine individuelle Dosierung der bisher verfügbaren VKA erforderlich. [Brüggenjürgen, 2010; Häusler, 2012] Auch ein regelmäßiges Monitoring der INR ist notwendig um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Selbst in großen multizentrischen klinischen Studien lagen antikoagulierte Patienten nur zu 55-65% im angestrebten INR-Zielbereich von 2-3. [ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, 2006; Connolly, 2009; Granger, 2011; Patel, 2011; Singer, 2009; Wan, 2008]

Eine zu gering dosierte OAK ( $INR < 2$ ) ist in der Prävention zerebraler Ischämien nachweislich nicht effizient. [Hylek, 2003] Blutungskomplikationen nehmen hingegen bei einer  $INR > 3,5$  deutlich zu. [Fang, 2004; Hart, 2005] Auch bei einem Lebensalter  $\geq 80$  Jahre [Hylek, 2007], früheren Blutungskomplikationen [Nieuwlaat, 2007] und in den ersten drei Monaten nach Beginn einer OAK [Hylek, 2007] besteht ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. In großen prospektiven VHF-Studien fand sich unter OAK ein jährliches Risiko für schwere intrakranielle Blutungen von 0,7-0,8%. [Connolly, 2009; Granger, 2011; Patel, 2011]

Nach Abschluss der Datenerhebung für diese Arbeit wurden große multizentrische und randomisierte Phase III-Studien zu dem oral verfügbaren Thrombininhibitor Dabigatran und den Faktor Xa-Antagonisten Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban veröffentlicht, die im Hinblick auf die Prävention von VHF-assoziierten Schlaganfällen eine (zumindest partielle) Überlegenheit gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin zeigen konnten. [Connolly, 2009; Giugliano, 2013; Granger, 2011; Häusler, 2012; Patel, 2011]

Anhand der im Jahr 2009 veröffentlichten RE-LY Studie konnte für VHF-Patienten gezeigt werden, dass der oral verfügbare direkte Thrombininhibitor Dabigatran in einer Dosierung von 110 mg zweimal täglich eine mit einer OAK mittels Warfarin



vergleichbare Senkung des Schlaganfall-Risikos bei geringeren Blutungskomplikationen ermöglicht. In einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich ergab sich hingegen unter Dabigatran eine etwa gleich hohe Blutungsrate bei einer geringeren Schlaganfall- und Thrombembolierate. In beiden Dosierungen fand sich eine signifikant geringere Rate an intrazerebralen Blutungen im Vergleich zu Warfarin. [Connolly, 2009] Die Fachgesellschaften American College of Cardiology Foundation, American Heart Association und Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS) haben Anfang 2011 ein Update ihrer Empfehlungen verfasst und Dabigatran als gleichwertige Alternative zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin empfohlen. [Wann, 2011] Anhand der randomisierten ROCKET-AF Studie wurde gezeigt, dass der orale Faktor Xa-Antagonist Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich eine mit einer OAK mittels Warfarin vergleichbaren Schlaganfall- und Blutungsrate einhergeht, jedoch die Rate intrazerebraler Blutungen ebenfalls signifikant reduzieren kann. [Patel, 2011] In der ARISTOTLE Studie war der orale Faktor Xa-Inhibitor Apixaban in einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich bei Patienten mit VHF einer Therapie mit Warfarin bezüglich der Schlaganfall-, Blutungs- und Mortalitätsrate signifikant überlegen. [Granger, 2011] Anhand der im Jahr 2013 veröffentlichten ENGAGE AF-TIMI 48 Studie konnte für VHF-Patienten gezeigt werden, dass der oral verfügbare Faktor Xa-Antagonist Edoxaban in einer Dosierung von 30 mg bzw. 60 mg einmal täglich einer OAK mittels Warfarin bezüglich des Schlaganfall- und Embolie-Risikos nicht unterlegen war. In beiden im Rahmen der Studie geprüften Dosierungen fand sich eine signifikant geringere Rate an schweren Blutungen und eine signifikant reduzierte Mortalität im Vergleich zu Warfarin. [Giugliano, 2013]

#### **2.4.2 Schlaganfall-Prävention mittels Thrombozytenaggregationshemmung**

Bei Patienten mit VHF mit fehlenden weiteren Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall und für solche Patienten, die eine Kontraindikation für eine OAK aufweisen, wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung zur Primär- bzw. Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls eine Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) mit einer einmal täglichen Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) 75-325 mg empfohlen. [Fuster, 2001] Durch die Einnahme von ASS kann eine moderate relative Risikoreduktion für einen ischämischen Schlaganfall von 21% gegenüber Placebo erreicht werden. Die NNT, um einen Schlaganfall pro Jahr

zu vermeiden, beträgt in der Primärprävention 125 und in der Sekundärprävention 40. [Hart, 2007]

Da die unlängst veröffentlichte AVERROES Studie [Connolly, 2011] jedoch zeigen konnte, dass der Faktor Xa-Antagonist Apixaban in einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich bei Patienten, die für eine OAK mittels der bisher gebräuchlichen VKA nicht geeignet waren, einer Therapie mit ASS in der Prävention ischämischer Schlaganfälle signifikant überlegen ist und kein signifikant erhöhtes intrakranielles Blutungsrisiko aufwies, besteht derzeit keine ausdrückliche Empfehlung für eine TAH zur Schlaganfall-Primärprävention bei VHF [Camm, 2012] und keine Empfehlung für die Sekundärprävention des Schlaganfalls, insofern keine sonstigen Gründe für eine TAH vorliegen. [Endres, 2012] Für eine Monotherapie mittels weiterer TAH wie Clopidogrel und die Kombination aus ASS und Dipyridamol (Aggrenox<sup>®</sup>) liegen bis dato keine suffizienten Daten vor, die einen benefitären Effekt in der Schlaganfall-Prävention bei VHF belegen würden. Eine kombinierte TAH mittels ASS und Clopidogrel war in der Schlaganfall-Prävention bei VHF weit weniger effizient als eine OAK, wie anhand der ACTIVE W Studie gezeigt werden konnte. [ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, 2006] Gemäß den Daten der im Jahr 2009 publizierten ACTIVE-A Studie ist eine kombinierte TAH mittels ASS und Clopidogrel auch einer Monotherapie mit ASS nicht signifikant überlegen, da unter Kombinationstherapie signifikant mehr Blutungskomplikationen auftraten. [ACTIVE Investigators, 2009]

Bis zu 20% der aufgrund von VHF antikoagulierten Patienten erhalten zusätzlich zur OAK eine TAH, meist aufgrund einer zudem koexistenten koronaren Herzerkrankung. Konsekutiv besteht bei diesen Patienten ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für hämorrhagische Komplikationen [Shireman, 2004], ohne dass von einer verbesserten Schlaganfall-Prävention auszugehen ist.

### **2.4.3 Leitlinien**

Für die vorliegende Arbeit waren die im Jahr 2001 (Datenerfassung) und 2006 (Nachverfolgung) publizierten Leitlinien relevant. [Fuster, 2001; Fuster, 2006] Die Leitlinien der Fachgesellschaften American College of Cardiology, American Heart Association und European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC) von 2001 basierten auf der Einteilung in schwache und moderate Risikofaktoren sowie Hochrisikofaktoren. Patienten mit VHF bis 65 Jahre ohne vaskuläre Risikofaktoren wurde die Einnahme von

ASS (325 mg/Tag) empfohlen. Bei Patienten zwischen 65 und 75 Jahren ohne vaskuläre Risikofaktoren sollte ASS oder eine OAK mittels VKA eingesetzt werden. Bei Patienten ab 75 Jahren oder bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren, wie z.B. einer koronaren Herzkrankheit, einer arteriellen Hypertonie oder einem Diabetes mellitus, wurde eine OAK mit einer Ziel-INR von 2-3 empfohlen. Die im Jahr 2006 publizierten Leitlinien legten ihren Empfehlungen zur medikamentösen Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit VHF eine Risikostratifizierung gemäß dem von Gage et al. entwickelten CHADS<sub>2</sub> Score zu Grunde, der auch im Kapitel Methoden unter 3.2.2 dargestellt wird. [Gage, 2001] Gemäß diesen Leitlinien (**Tab.1**) sollten VHF-Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub> Score von 0 (Patienten ohne weitere Risikofaktoren für einen Schlaganfall) keine antithrombotische Therapie erhalten oder täglich mit 75-325 mg ASS behandelt werden. Bei diesen Patienten wurde das Risiko einer schweren Blutung unter einer OAK im Vergleich zum möglichen Nutzen dieser Therapie für die Schlaganfall-Prävention als höher eingestuft. Bei Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub> Score von 1 wurde eine OAK (INR 2-3) oder eine TAH empfohlen. Bei einem CHADS<sub>2</sub> Score  $\geq 2$  wurde aufgrund des hohen Risikos einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden eine OAK (INR 2-3) empfohlen. [Fuster, 2006]

**Tabelle 1:** Therapieempfehlungen gemäß 2006 publizierter Leitlinien [Fuster, 2006]

Risikokategorie	Empfohlene Therapie
CHADS <sub>2</sub> Score $\geq 2$	Orale Antikoagulation (INR 2-3)
CHADS <sub>2</sub> Score =1	Orale Antikoagulation (INR 2-3) (oder ASS [75-325 mg / Tag])
CHADS <sub>2</sub> Score = 0	Keine antithrombotische Therapie (oder ASS [75-325 mg / Tag])

Im Jahr 2012 wurde eine aktualisierte Fassung der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie publiziert. [Camm, 2012] Zudem erschien im gleichen Jahr eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit VHF. [Endres, 2012] Bezüglich einer Entscheidung zur Gabe einer OAK wird in den aktuellen Leitlinien der auf dem CHADS<sub>2</sub> Score basierende und im Jahr 2009 publizierte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> Score herangezogen, der weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter  $\geq 65$  Jahre, weibliches Geschlecht und

Gefäßerkrankungen, wie beispielsweise eine koronare Herzerkrankung oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit) berücksichtigt und ein Alter  $\geq 75$  Jahre (ebenso wie einen stattgehabten Schlaganfall oder eine TIA) als Hochrisikofaktor wertet, für die 2 Punkte vergeben werden. [Camm, 2010; Camm, 2012]. Nunmehr wird bei einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$  Score von 0 Punkten keine medikamentöse Prävention und ab einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$  Score von 1 eine orale Antikoagulation mittels eines VKA oder mittels Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban empfohlen, was einer deutlichen Ausweitung der Indikationsstellung für eine orale Antikoagulation entspricht. Der oral verfügbare Faktor Xa-Antagonist Edoxaban, der bei geringerer Blutungs- und Mortalitätsrate einer Senkung des Schlaganfall- und Embolie-Risikos mittels Warfarin ebenfalls nicht unterlegen war, ist bei Abgabe dieser Arbeit (noch) nicht zugelassen. [Giugliano, 2013]

#### **2.4.4 Antithrombotische Therapie in der klinischen Praxis gemäß Studienlage**

Trotz der geltenden Leitlinienempfehlungen zeigten sich in publizierten Studien bei Patienten mit VHF zumeist gravierende Defizite in der medikamentösen Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls. [Andersen, 2007; Burgess, 2007; Choudhry, 2006; Deplanque, 2004; Dinh, 2007; Friberg, 2006; Gattellari, 2008; Glader, 2004; Gladstone, 2009; Glazer, 2007; Indredavik, 2005; Jacobs, 2009; Nabauer, 2009; Ogilvie, 2010] So ist davon auszugehen, dass nur etwa 22-80% aller gemäß Leitlinien geeigneten Patienten eine OAK erhalten. So wurde eine OAK bei 11-63% aller VHF-Patienten zur Primärprävention und bei 18-68% zur Sekundärprävention eingesetzt. Darüber hinaus nehmen zwei Jahre nach der Indikationsstellung nur noch etwa 45% aller Patienten weiterhin einen VKA ein. [Glader, 2010]

Für die Entscheidung, einen Patienten mit VHF zu antikoagulieren, spielt in der klinischen Praxis häufig eher die Art des VHF (persistierend bzw. permanent im Vergleich zu paroxysmal), das Patientenalter, die Fachrichtung des behandelnden Arztes und das Bestehen relativer Kontraindikationen (z.B. vermehrte Sturzneigung, Demenz, möglicherweise eingeschränkte Compliance) eine entscheidende Rolle, als das Vorhandensein valider Risikofaktoren für einen Schlaganfall. [Deplanque, 2004; Dinh, 2007; Friberg, 2006; Gattellari, 2008; Glazer, 2007; Kirchhof, 2011; Laguna, 2004; Lotze, 2010; Waldo, 2005]

## **2.5 Bedeutung einer Antikoagulation für die Morbidität und Mortalität nach ischämischem Schlaganfall**

Anhand retrospektiver Analysen zumeist prospektiver Studien konnten positive Effekte einer bei Auftreten des ischämischen Schlaganfalls bestehenden therapeutischen oralen Antikoagulation (OAK) mittels Vitamin K-Antagonisten bezüglich eines besseren funktionellen Outcomes und einer niedrigeren Mortalität innerhalb der ersten drei Monate nach einem Schlaganfall gezeigt werden. [Audebert, 2010; Hylek, 2003; Indredavik, 2005; Johnsen, 2014; O'Donnell, 2006; Schwammenthal, 2010]

Gemäß Hylek et al. erlitten im Vergleich zu therapeutisch antikoagulierten Patienten (international normalized ratio (INR)  $\geq 2$ ) etwa dreimal so viele Patienten mit einer INR  $< 2$  und etwa viermal so viele Patienten ohne antithrombotische Therapie einen schweren Schlaganfall (modified Rankin Scale = 5) bzw. verstarben noch im Krankenhaus. Bei einer bei Symptombeginn bestehenden therapeutischen OAK zeigte sich eine ca. dreifache Reduktion der Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach stattgehabtem Schlaganfall im Vergleich zu einer INR  $< 2$  und eine vierfache Reduktion im Vergleich zu Patienten ohne antithrombotische Therapie. [Hylek, 2003] Anhand der retrospektiv erhobenen Daten des multizentrischen „Danish Stroke Registry“, das mehr als 11000 Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern umfasste, ging eine bei Auftreten des ischämischen Schlaganfalls bestehende therapeutische OAK im Vergleich zu Patienten ohne eine OAK oder einer subtherapeutischen OAK mit einem geringeren Risiko für einen schweren Schlaganfall einher. Es zeigte sich zudem für antikoagulierte Patienten ein nicht signifikanter Trend für eine niedrigere Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach stattgehabtem Schlaganfall. [Johnsen, 2014] In einer Studie von Audebert et al. zeigte sich der positive Effekt einer therapeutischen OAK im Sinne einer Reduktion des Schlaganfall-Schweregrades auch, wenn durch die Antikoagulation bedingte intrazerebrale Blutungen berücksichtigt wurden. [Audebert 2010] In einer Studie von Schwammenthal et al. hatten Patienten mit therapeutischer Antikoagulation im Vergleich zu Patienten ohne antithrombotische Therapie bezüglich der Mortalität nach 6 bzw. 12 Monaten keinen signifikanten Vorteil. [Schwammenthal, 2010]

## 2.6 Herleitung der Aufgabenstellung

Vorhofflimmern (VHF) ist eine mit dem Alter zunehmende Volkserkrankung, die mit einem hohen Risiko für ischämische Schlaganfälle assoziiert ist. [Geckeis, 2011; Wolf, 1991] Durch VHF bedingte ischämische Schlaganfälle gehen im Vergleich zu Schlaganfällen anderer Ätiologien mit einer vergleichsweise hohen Morbidität und Mortalität einher, was die Notwendigkeit einer medikamentösen Prävention unterstreicht. [Lin, 1996; Marini, 2005] Eine orale Antikoagulation (OAK) mittels Vitamin K-Antagonisten (VKA) mit einer Ziel-international normalized ratio von 2-3 ist in der Schlaganfall-Prävention hoch effizient und wird seit Jahren in den entsprechend geltenden Leitlinien empfohlen. [Fuster, 2001; Fuster, 2006; Camm, 2010; Camm, 2012; Endres, 2012] Die Praktikabilität der VKA ist jedoch aufgrund der geringen therapeutischen Breite und der multiplen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln eingeschränkt. [Andersen, 2007; Dinh, 2007; Friberg, 2006; Glader, 2004; Nabauer, 2009] In bislang publizierten Studien zeigten sich bei Patienten mit VHF zumeist gravierende Defizite in der medikamentösen Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls mittels oraler Antikoagulation, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit paroxysmalem VHF, vermehrter Sturzneigung und Demenz sowie Patienten, die sich in Behandlung bei einem Allgemeinmediziner befanden. [Andersen, 2007; Burgess, 2007; Choudhry, 2006; Deplanque, 2004; Dinh, 2007; Friberg, 2006; Gattellari, 2008; Glader, 2004; Gladstone, 2009; Glazer, 2007; Indredavik, 2005; Jacobs, 2009; Kirchhof, 2011; Laguna, 2004; Lotze, 2010; Nabauer, 2009; Ogilvie, 2010; Waldo, 2005]

Die bei Beginn der Datenerhebung verfügbare Studienlage zeigte bereits erste Hinweise dafür, dass eine bei Auftreten des Schlaganfalls bestehende therapeutische OAK mittels eines VKA mit einem verminderten Schlaganfall-Schweregrad und einer reduzierten Kurzzeit-Mortalität assoziiert ist. [Hylek, 2003; Indredavik, 2005; O'Donnell, 2006] Daten bezüglich der Bedeutung einer bei Auftreten des Schlaganfalls bestehenden Antikoagulation auf die Langzeit-Mortalität wurden bisher nicht publiziert.

Im Mittelpunkt der vorliegenden retrospektiven Analyse standen Schlaganfall-Patienten mit (bekanntem) Vorhofflimmern. Anhand dieser Kohorte sollten folgende Fragestellungen erörtert werden:

- Wie ausgeprägt sind die Defizite in der medikamentösen Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit bereits bekanntem Vorhofflimmern vor Auftreten eines akuten ischämischen Schlaganfalls?
- Welche Faktoren beeinflussen die Umsetzung einer Leitlinienempfehlung zur Antikoagulation in dieser Kohorte?
- Welche Bedeutung hat eine (therapeutische) Antikoagulation auf die Schlaganfall-assoziierte Morbidität und Mortalität in der Akutphase und während des Langzeitverlaufs?

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurde bei allen Patienten, die in einem Zeitraum von 2 Jahren in der Neurologischen Klinik der Charité stationär aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls behandelt wurden, retrospektiv das bestehende kardiovaskuläre Risikoprofil und bei Schlaganfall-Patienten mit bekanntem VHF die prästationär erfolgte medikamentöse Prävention erfasst. Bei Schlaganfall-Patienten mit bekanntem bzw. im Zuge des stationären Aufenthalts nachgewiesenem VHF wurde neben der Schlaganfall-assoziierten Morbidität bei stationärer Aufnahme und der verordneten medikamentösen Sekundärprävention bei stationärer Entlassung des Weiteren die Mortalität im stationären Bereich und – anhand einer Abfrage des Vitalstatus beim jeweiligen Einwohnermeldeamt – während des weiteren poststationären Verlauf eruiert. Zudem wurde anhand einer postalischen Nachbefragung eruiert, welche Komplikationen im poststationären Verlauf in dieser Patientenkohorte auftraten und ob die im Akutkrankenhaus verordnete medikamentöse Sekundärprävention nach Entlassung durch die weiterbehandelnden Ärzte beibehalten wurde.

### 3 Methodik

In die von der Ethikkommission der Charité (EA1/186/07) bewilligte retrospektive Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2003 und dem 31.12.2004 in der Neurologischen Klinik der Charité am Campus Virchow, Campus Mitte und des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (ab 01.06.2003: Campus Benjamin Franklin der Charité) aufgrund eines akuten Schlaganfalls stationär behandelt wurden. Eine Selektion der Patienten vor Einlieferung in die genannten Krankenhäuser fand nicht statt. Zur Identifizierung der Schlaganfall-Patienten wurden relevante ICD-10 Entlassungs-Diagnosen (I61.x; I63.x; G45.x) genutzt. Anhand der Patientenakten wurden folgende Parameter erfasst: Alter, Geschlecht, Schlaganfall-Typ, betroffenes Gefäßterritorium, antithrombotische Medikation bei Aufnahme, antithrombotische Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung und bestehende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Vorhofflimmern (VHF), arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Stenosen der hirnversorgenden Gefäße und vorherige Schlaganfälle (zerebrale Ischämie (inkl. transitorisch ischämische Attacke), intrazerebrale Blutung). Vorherige zerebrale Ischämien wurden in klinisch manifeste und klinisch stumme zerebrale Ischämien unterteilt, die anhand der stationär durchgeführten zerebralen Bildgebung identifiziert wurden.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Promotionsarbeit stehen Schlaganfall-Patienten mit bereits im Vorfeld der stationären Aufnahme bekanntem oder erstmals stationär nachgewiesenem VHF. Der Schweregrad des Schlaganfalls wurde bei diesen Patienten anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [Brott, 1989] erfasst (siehe auch verwandte Skalen und Klassifikationen unter 3.2.3). Anhand des NIHSS-Wertes erfolgte die Einteilung in leichte, moderate und schwere Schlaganfälle und eine Zweiteilung des Patientenkollektivs, wobei ein NIHSS Score  $\geq 11$  als cut off-point definiert wurde. [Savitz, 2007] Die funktionelle Beeinträchtigung durch den erlittenen Schlaganfall wurde anhand der modified Rankin Scale (mRS) [van Swieten, 1988] erfasst (siehe auch verwandte Skalen und Klassifikationen unter 3.2.1), wobei ein mRS Score  $\geq 4$  bei Aufnahme als schwerer Schlaganfall definiert wurde. Zudem wurde die international normalized ratio (INR) vom Aufnahmetag erfasst, um eine subtherapeutische (INR $<2$ ) oder übermäßige (INR $>3$ ) orale Antikoagulation (OAK) von



einer therapeutischen (INR 2-3) OAK bei Auftreten des Schlaganfalls zu unterscheiden. Um den Einfluss einer Antikoagulation auf den Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls und die Überlebenszeit zu analysieren, erfolgte eine Einteilung in subtherapeutische (INR<2) und therapeutische (INR≥2) OAK bei Aufnahme. Der prä- und poststationäre CHADS<sub>2</sub> Score (siehe auch verwandte Skalen und Klassifikationen unter 3.2.2) wurde anhand der bekannten Risikofaktoren ermittelt. [Gage, 2001] Für einige Analysen wurden in der Gruppe ‚Antikoagulation‘ alle Patienten zusammengefasst, die eine OAK in Mono- oder Kombinationstherapie (OAK + Thrombozytenaggregationshemmung) bzw. Heparin in therapeutischer Dosierung erhielten. Da die Patienten 2003 bzw. 2004 stationär behandelt wurden, erfolgte die Zuordnung der Therapieempfehlungen entsprechend den ACC/AHA/ESC Leitlinien von 2001. [Fuster, 2001] Patienten mit einer intrazerebralen Blutung wurden von den meisten Analysen ausgeschlossen.

Alle Patienten mit ischämischem Schlaganfall und nachgewiesenem VHF wurden im Jahr 2008 anhand eines eigens erstellten Fragebogens (siehe Seite 77-79) nach ihrem Krankheitsverlauf befragt. Falls die Patienten nicht in der Lage waren den Fragebogen persönlich auszufüllen, konnte die Beantwortung durch Angehörige bzw. die/den Hausärztin/-arzt erfolgen. Im Rahmen dieser postalischen Nachbefragung wurden mögliche Komplikationen bei VHF (stattgehabte Synkopen, Embolien, Blutungen), relative Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation (Blutungen, Stürze, epileptische Anfälle), Schlaganfall-Rezidive sowie die aktuelle Medikation erfasst. Darüber hinaus wurden die Gründe für eine Änderung der medikamentösen Sekundärprävention erfragt und die aktuelle funktionelle Beeinträchtigung anhand des mRS Scores erfasst. Im August 2008 wurde zudem das Langzeit-Überleben aller Patienten mit VHF anhand von Melderegisterauskünften des Landesamts für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten festgestellt.

### **3.1 Statistik**

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2003. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SPSS<sup>®</sup> 18.0 durchgeführt. Für nominal und ordinal skalierte Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet, letztere wurden als Prozentwerte berichtet. Die relativen Häufigkeiten wurden, wenn geeignet, für disjunkte Patientengruppen in Tabellenform gegenübergestellt. Dabei wurden Patienten

mit fehlenden Werten für die entsprechende Variable aus der Analyse ausgeschlossen. Vergleiche von Anteilswerten für kategoriale Merkmale zwischen zwei Gruppen wurden mittels Fisher's exaktem Test vorgenommen. Vergleiche der Verteilungen metrisch skalierten Variablen zwischen unabhängigen Patientengruppen wurden mittels Mann-Whitney-U Test vorgenommen. Auf Einzelvergleiche bezogen, wurde ein p-Wert  $<0,05$  als signifikant angesehen und in Tabellen durch Fettdruck hervorgehoben. Zur Beurteilung der Monotonie des Zusammenhanges zwischen zwei ordinal skalierten Merkmalen mit vielen Bindungen in den Daten wurde Kendall's Tau-b Rangkorrelationskoeffizient berechnet.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse zu zahlreichen statistischen Tests berichtet, so dass diese Analyse als explorativ anzusehen ist. Zwar wurden die Daten unter einer gemeinsamen Zielstellung gesammelt, es war jedoch nicht das Anliegen, eine im Voraus spezifizierte Hypothese statistisch zu testen. Daher wurden die Daten ohne Adjustierung auf multiples Testen analysiert. Der Terminus ‚signifikant‘ ist daher im explorativen Sinne zu verstehen, es wurden keinerlei ‚familywise error rates‘ kontrolliert. Um die im Weiteren als ‚signifikant‘ bezeichneten Ergebnisse statistisch zu bestätigen, müssten die Hypothesen jeweils in weiteren Studien getestet werden.

Die Anpassung von multivariablen Modellen der logistischen Regression (siehe **Tab.6**) sowie der proportionalen Hazardfunktionen (siehe **Tab.15**) ermöglichte es den Effekt der prästationären medikamentösen Prävention auf den Schlaganfall-Schweregrad bei Aufnahme sowie auf die Überlebenszeit nach ischämischem Schlaganfall auf demographische Faktoren (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten (Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), CHADS<sub>2</sub> Score und National Institutes of Health Stroke Scale zu adjustieren. Die entsprechenden Effektmaße sind dann die adjustierte Odds Ratio bzw. Hazard Ratio. Für diese zeigt ein 95%-Konfidenzintervall, welches 1,0 nicht beinhaltet, einen signifikanten Effekt.

In der Kategorie prästationäre medikamentöse Prävention wurde ‚keine antithrombotische Medikation‘ als Referenzgruppe eingesetzt. Die weitere Unterteilung in dieser Kategorie erfolgte in Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation mit einer international normalized ratio (INR)  $<2$  bzw.  $\text{INR} \geq 2$ . Um dem Prinzip möglichst sparsamer Modellierung Rechnung zu tragen, wurde eine Methode der automatisierten Variablenselektion angewendet, um nach möglichen kleineren Modellen zu suchen, die ebenfalls die Daten gut beschreiben. Um das Risiko zu minimieren, relevante

Einflussfaktoren zu übersehen („omitted variable error“), wurde die Methode ‚stepwise backward selection‘ gewählt. Die Effekte und Signifikanzen für Faktoren, die nicht im ausgewählten Modell enthalten waren, wurden unmittelbar vor Ausschluss aus dem Modell übernommen.

Die Überlebenszeiten der Patienten lagen als zensierte Daten vor (rechtszensierte Daten vom Typ III, da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie eintraten). Für die multivariable Analyse in **Tabelle 15** wurden daher entsprechende Methoden aus der Überlebenszeitanalyse angewendet. Da die exakte Form der Verteilung der Überlebenszeiten nicht bekannt ist, wurde das Cox’sche Modell der proportionalen Hazardfunktionen verwendet. Die Schätzung der Überlebenszeit erfolgte nach Kaplan-Meier. Die Verteilung der Überlebenszeiten wurde zwischen den einzelnen Gruppen mittels Log-Rank-Test verglichen.

Es erfolgte eine umfangreiche statistische Beratung durch Herrn Dr. rer. nat. Uwe Malzahn (zum damaligen Zeitpunkt wissenschaftlicher Mitarbeiter und Biometriker am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin).

## **3.2 Verwandte Skalen und Klassifikationen**

### **3.2.1 Modified Rankin Scale (mRS)**

Zur Einteilung der funktionellen Beeinträchtigung hat sich die modified Rankin Scale etabliert. [van Swieten, 1988] In der ursprünglichen Rankin Scale [Rankin, 1957] gab es fünf Unterteilungen, die von van Swieten et al. modifiziert und auf sechs Unterteilungen der körperlichen Beeinträchtigung erweitert wurde. Ein mRS Score  $\geq 4$  bei Aufnahme wurde als schwerer Schlaganfall definiert.

0: keine Symptome

1: keine relevante Beeinträchtigung, trotz leichter Symptome völlig selbstständig

2: leichte Beeinträchtigung, im Alltag eingeschränkt, aber selbstständig

3: deutliche Beeinträchtigung, braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe laufen

4: starke Beeinträchtigung, braucht Hilfe, kann ohne Hilfe nicht laufen

5: sehr starke Beeinträchtigung, braucht ständig Hilfe, bettlägerig

6: Tod

### 3.2.2 CHADS<sub>2</sub> Score

Zur individuellen Einschätzung des Risikos für thromboembolische Komplikationen bei VHF wurde 2001 von Gage et al. der CHADS<sub>2</sub> Score entwickelt [Gage, 2001], der sich in der klinischen Praxis der folgenden Jahre durchgesetzt hat, auch wenn eine Vielzahl weiterer Prognosescores zur Verfügung steht. [Ederhy, 2010]

Ein CHADS<sub>2</sub> Score Punkt wird jeweils vergeben für eine bestehende Herzinsuffizienz (*cardiac failure*), arterielle Hypertonie (*hypertension*), Alter  $\geq 75$  Jahre (*age*) und Diabetes mellitus (*diabetes*). Zwei Punkte werden für einen stattgehabten Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) (*stroke*) vergeben. Maximal werden 6 Punkte erreicht. Mit höherem Punktwert nimmt das jährliche Risiko für eine zerebrale Ischämie prozentual zu (siehe **Tab.2**).

**Tabelle 2:** CHADS<sub>2</sub> Score [Gage, 2001]

Merkmal	Punkte
Chronische Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Lebensalter $\geq 75$ Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall oder TIA	2
CHADS <sub>2</sub> Score	Jährliches Schlaganfall-Risiko
0	1,9%
1	2,8%
2	4,0%
3	5,9%
4	8,5%
5	12,5%
6	18,2%

Seit 2010 wird jedoch zunehmend der von den aktuellen Leitlinien propagierte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc Score benutzt, der zudem die Faktoren Alter  $\geq 65$  Jahre, weibliches Geschlecht und Gefäßerkrankungen (wie beispielsweise eine koronare Herzerkrankung oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit je einem Punkt berücksichtigt und Alter  $\geq 75$  Jahre mit 2 Punkten wertet. [Camm, 2010; Camm, 2012]

### 3.2.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Um den Schweregrad eines Schlaganfalls zu erfassen hat sich im klinischen Alltag die 1989 von Brott et al. entwickelte Schlaganfallsskala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) etabliert. [Brott, 1989] Sie beinhaltet eine Graduierung der wichtigsten hemisphäriellen Funktionen und ermöglicht eine standardisierte Aussage über den klinischen Schweregrad eines Schlaganfalls.

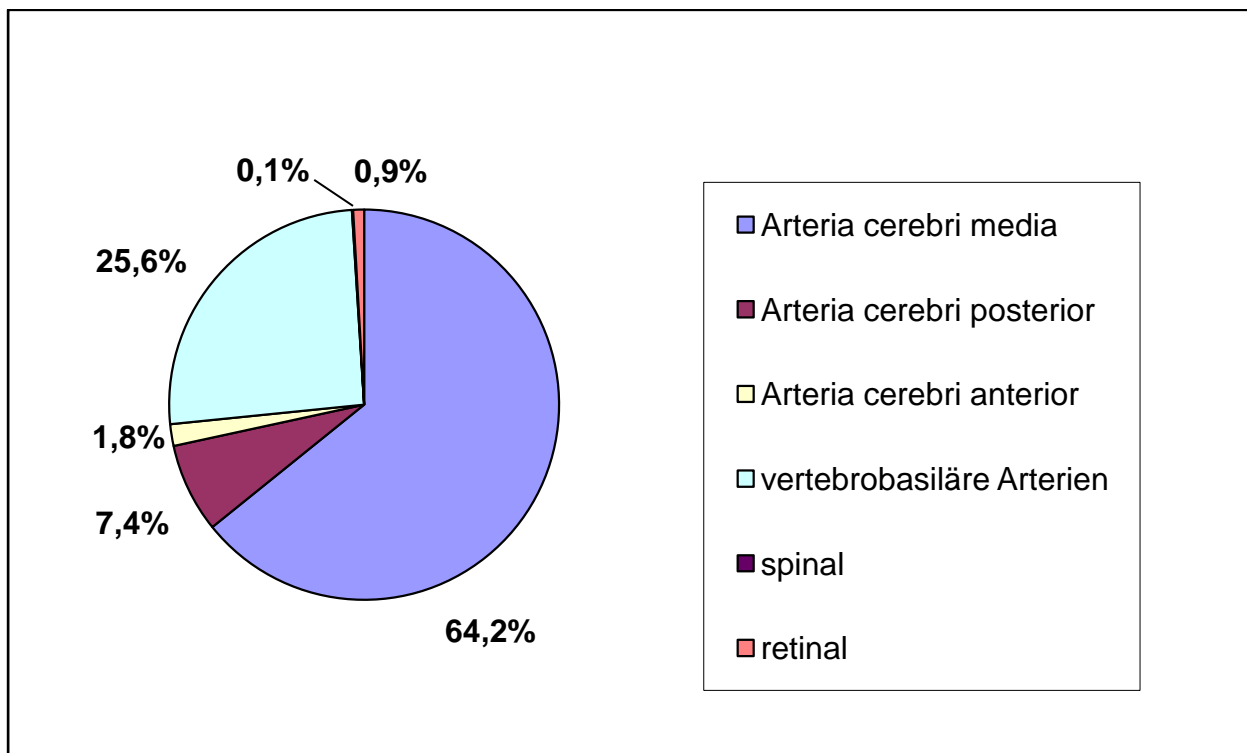
Die Einteilung in einen leichten Schlaganfall (NIHSS bei Aufnahme von 0-5 Punkte), einen moderaten Schlaganfall (NIHSS von 6-15 Punkten) und einen schweren Schlaganfall (NIHSS>15 Punkte) für die Datenanalyse (siehe **Tab.6**) erfolgte wie bereits in anderen Publikationen geschehen. [Savitz, 2007] Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv mit Hilfe des NIHSS bei Aufnahme in zwei Gruppen geteilt und ein NIHSS $\geq$ 11 Punkte als cut off-point für einen schweren Schlaganfall definiert. Ein leichter bis moderater Schlaganfall entsprach somit einem NIHSS<11 Punkte.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienbeschreibung und Patientencharakteristika

Aufgrund eines akuten Schlaganfalls wurden im Jahr 2003 und 2004 insgesamt 2390 Patienten in der Neurologischen Klinik der Charité am Campus Virchow (n=609; 25,5%), am Campus Mitte (n=461; 19,3%) oder im Universitätsklinikum Benjamin Franklin (ab 01.06.2003: Campus Benjamin Franklin der Charité) (n=1320; 55,2%) stationär behandelt. Einen ischämischen Schlaganfall erlitten 91,4% (n=2185) der eingeschlossenen Patienten, wobei 15,7% (n=344) dieser Patienten die Kriterien einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) erfüllten. Eine zerebrale Blutung erlitten 8,6% (n=205) der Patienten. Diese war zu 91,7% (n=188) intrazerebral lokalisiert und zu 8,3% (n=17) subarachnoidal. Die Lokalisation der ischämischen Schlaganfälle nach betroffenem Gefäßgebiet (siehe **Abb.1**) und die anatomische Lokalisation der intrazerebralen Blutungen (siehe **Abb.2**) sind im Folgenden dargestellt.

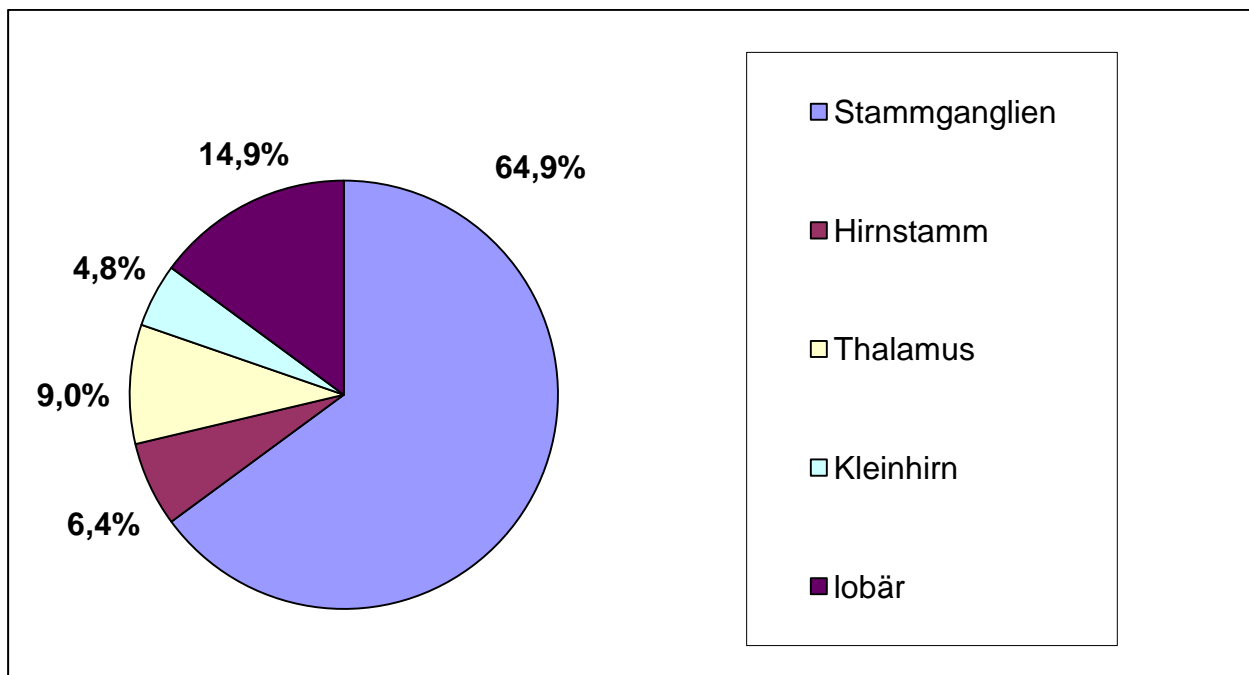
**Abbildung 1:** Lokalisation der ischämischen Schlaganfälle (n=2185)



Die Patienten mit ischämischem Schlaganfall in mehreren Stromgebieten wurden in **Abbildung 1** zur besseren Übersicht nicht gesondert dargestellt. Bei 0,4% (n=8) der

Patienten fand sich ein ischämischer Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri posterior, bei 0,9% (n=19) im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri anterior. Diese Patienten wurden unter Arteria cerebri media mit aufgeführt. Bei einem Patienten fand sich ein ischämischer Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior und Arteria cerebri anterior und wurde unter Arteria cerebri posterior aufgeführt.

**Abbildung 2:** Lokalisation der intrazerebralen Blutungen (n=188)



Wie in **Tabelle 3** dargestellt, unterschied sich die Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Patienten mit intrazerebraler Blutung nicht signifikant. In der Gruppe der Patienten mit ischämischem Schlaganfall fand sich im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit einer intrazerebralen Blutung signifikant häufiger ein Diabetes mellitus. Zudem war eine signifikant höhere Rate an vorherigen ischämischen Schlaganfällen zu verzeichnen. Die Gruppe der Patienten mit einer intrazerebralen Blutung wies eine signifikant höhere Rate vorheriger intrazerebraler Blutungen auf. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzerkrankung und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Die stationäre Mortalität lag in beiden Gruppen bei etwa 2% (siehe **Tab.3**).

**Tabelle 3:** Basisdaten der Schlaganfall-Patienten (n=2390)

	<b>Ischämischer Schlaganfall</b> (n=2185)	<b>Intrazerebrale Blutung</b> (n=188)	<b>p-Wert</b>
Alter [Jahre] ± SD * <sup>1</sup>	68,1 ± 13,2	68,8 ± 14,1	0,285
Weibliches Geschlecht; n (%)	1050 (48,1)	90 (47,9)	1,000
Arterielle Hypertonie; n (%)	1542 (70,9)	139 (75,5)	0,203
Diabetes mellitus; n (%)	621 (28,5)	28 (15,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Vorherige Schlaganfälle/TIA; n (%)	502 (27,4)	37 (23,0)	<b>&lt; 0,001</b>
- Zerebrale Ischämie; n (%) * <sup>2</sup>	486 (26,5)	24 (14,9)	<b>0,001</b>
- Klinisch manifest; n (%)	370 (20,2)	22 (13,7)	<b>0,049</b>
- Klinisch stumm (CT/MRT); n (%)	116 (6,3)	2 (1,2)	<b>0,005</b>
- Intrazerebrale Blutung; n (%) * <sup>2</sup>	27 (1,5)	14 (8,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Koronare Herzkrankheit; n (%)	437 (20,1)	29 (15,8)	0,177
pAVK; n (%)	105 (5,7)	7 (4,4)	0,592
Mortalität stationär; n (%)	38 (1,7)	4 (2,1)	0,571

\*<sup>1</sup> arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (SD)

\*<sup>2</sup> die kumulative Summe der Prozente von zerebraler Ischämie und intrazerebraler Blutung ist höher als der prozentuale Anteil vorheriger Schlaganfälle, da die Patienten doppelt erfasst wurden, wenn sie in der Vorgeschichte sowohl eine zerebrale Ischämie als auch intrazerebrale Blutung erlitten

CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie

## 4.2 Vergleich der Schlaganfall-Patienten mit bzw. ohne Vorhofflimmern

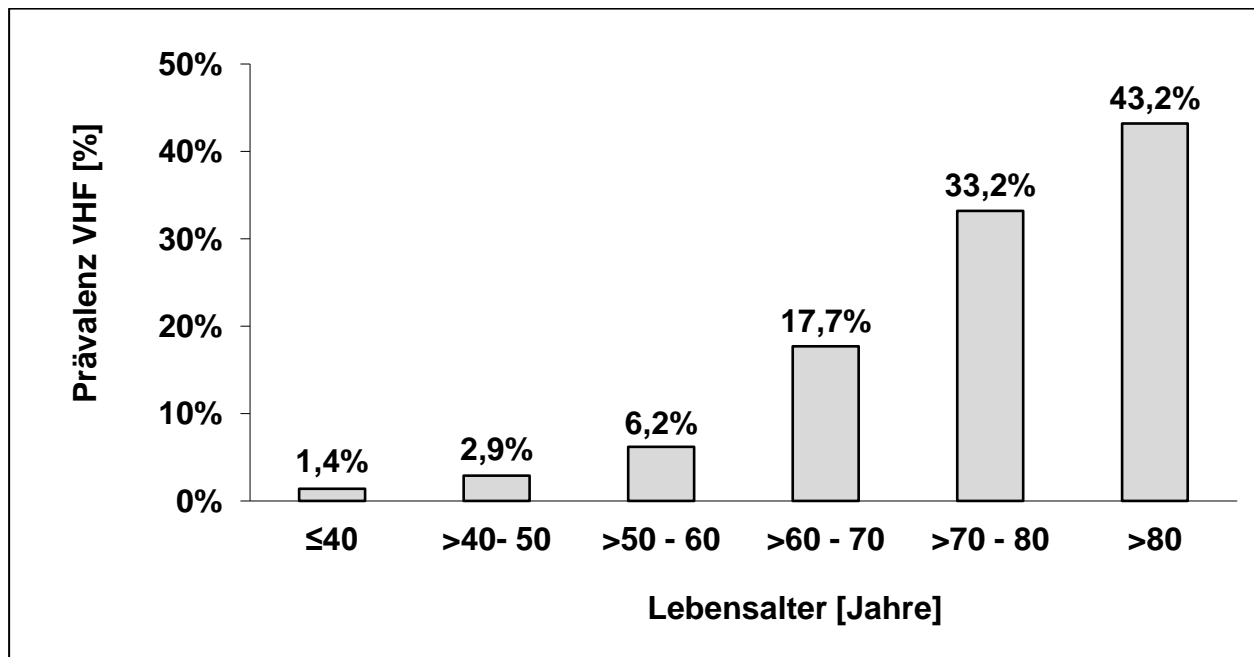
In diesem Abschnitt werden ausschließlich Patienten mit zerebraler Ischämie betrachtet und im Folgenden als Schlaganfall-Patienten bezeichnet. Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) wurden in die folgenden Analysen eingeschlossen.

Bei 23,2% (n=506) aller Patienten mit zerebraler Ischämie wurde prästationär (n=334; 66,0%) oder während der stationären Behandlung (n=172; 34%) ein paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern (VHF) nachgewiesen.

Bei den unter 40-jährigen Patienten (n=72) lag der prozentuale Anteil von VHF bei 1,4% und bei den über 80-jährigen Patienten (n=407) bei 43,2%. Der prozentuale Anteil der Patienten mit VHF verdoppelte sich somit annähernd mit jeder Lebensdekade (siehe **Abb.3**).



**Abbildung 3:** Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie gemäß Altersgruppen (n=506)

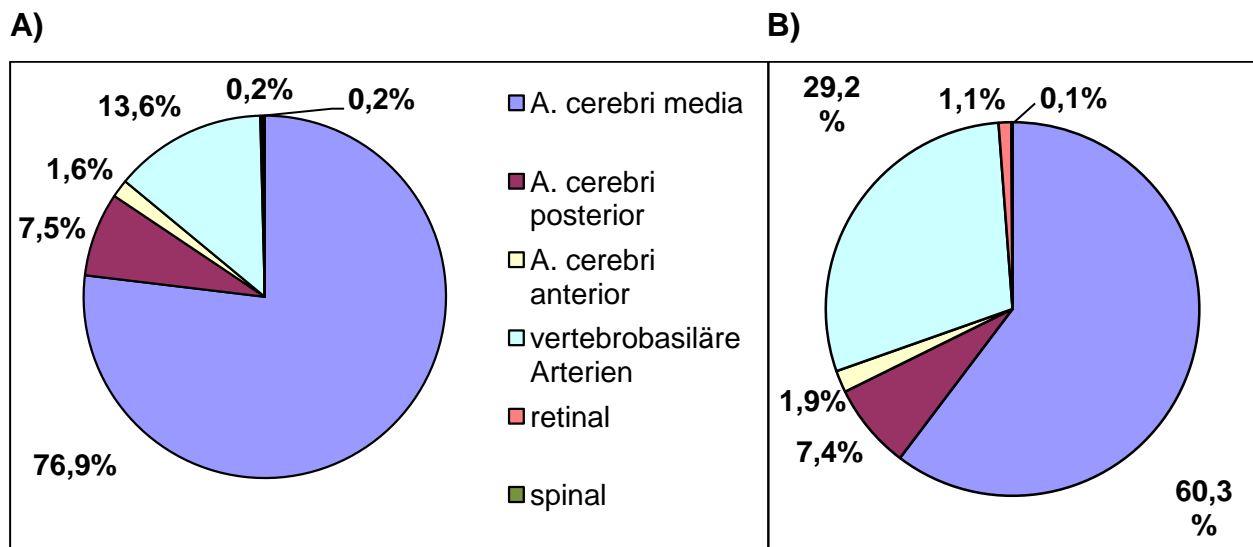


Bei Schlaganfall-Patienten mit VHF war im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten ohne VHF eine signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Rate an Ischämien im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media sowie eine signifikant ( $p < 0,001$ ) niedrigere Rate an Ischämien im vertebrobasilären Versorgungsgebiet zu verzeichnen (siehe **Abb.4**). In der Gruppe der Patienten ohne VHF waren signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr Patienten von einer TIA betroffen ( $n=304$ ; 18,1%) als in der Patientengruppe mit VHF ( $n=40$ ; 7,9%).

Im Vergleich zur Patientengruppe mit zerebraler Ischämie ohne VHF waren bei Schlaganfall-Patienten mit VHF das durchschnittliche Patientenalter, der prozentuale Frauenanteil, der prozentuale Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, vorherigem Schlaganfall, vorheriger zerebraler Ischämie, koronarer Herzerkrankung und die stationäre Mortalität höher. Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) war in beiden Gruppen ebenso identisch wie die Prävalenz vorheriger zerebraler Blutungen (siehe **Tab.4**).

Bei den Patienten mit VHF waren Frauen im Durchschnitt mit  $78,7 \pm 8,9$  Jahren signifikant ( $p < 0,001$ ) älter als Männer ( $72,3 \pm 9,2$  Jahre). Ansonsten zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

**Abbildung 4:** Lokalisation der zerebralen Ischämie bei Patienten mit (A) bzw. ohne (B) Vorhofflimmern



**Tabelle 4:** Basisdaten der Patienten mit zerebraler Ischämie ohne bzw. mit Vorhofflimmern (n=2185)

	Kein VHF n=1679 (76,8%)	VHF n=506 (23,2%)	p-Wert
Alter [Jahre] ± SD * <sup>1</sup>	65,7 ± 13,2	75,9 ± 9,5	< 0,001
Weibliches Geschlecht; n (%)	761 (45,3)	289 (57,1)	< 0,001
Herzinsuffizienz; n (%)	155 (10,8)	165 (32,6)	< 0,001
Arterielle Hypertonie; n (%)	1156 (69,2)	386 (76,3)	0,002
Diabetes mellitus; n (%)	449 (26,9)	172 (34,0)	0,002
Vorherige Schlaganfälle; n (%)	328 (24,7)	174 (34,4)	0,001
- Zerebrale Ischämie/TIA; n (%) * <sup>2</sup>	318 (24,0)	168 (33,2)	< 0,001
- Klinisch manifest; n (%)	244 (18,4)	126 (24,9)	0,002
- Klinisch stumm; n (%)	74 (5,6)	42 (8,3)	0,041
- Zerebrale Blutung; n (%) * <sup>2</sup>	19 (1,4)	8 (1,6)	0,829
Koronare Herzkrankheit; n (%)	288 (17,2)	149 (29,4)	< 0,001
pAVK; n (%)	76 (5,7)	29 (5,7)	1,000
Mortalität (stationär) ; n (%)	3 (0,2)	35 (6,9)	< 0,001

\*<sup>1</sup> arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (SD)

\*<sup>2</sup> die kumulative Summe der Prozente von zerebraler Ischämie und intrazerebraler Blutung ist höher als der prozentuale Anteil vorheriger Schlaganfälle, da die Patienten doppelt erfasst wurden, wenn sie in der Vorgeschichte sowohl eine zerebrale Ischämie als auch intrazerebrale Blutung erlitten

### 4.3 Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern

In diesem Abschnitt werden ausschließlich Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) betrachtet, die eine zerebrale Ischämie oder eine transitorisch ischämischen Attacke erlitten haben (n=506). Diese werden im Folgenden als Schlaganfall-Patienten mit VHF bezeichnet.

Der durchschnittliche CHADS<sub>2</sub> Score aller Schlaganfall-Patienten mit VHF betrug vor Aufnahme  $2,6 \pm 1,4$  Punkte und erhöhte sich bei Entlassung (bedingt durch den hohen Anteil erstmaliger zerebraler Ischämien) auf  $3,9 \pm 1,0$  Punkte.

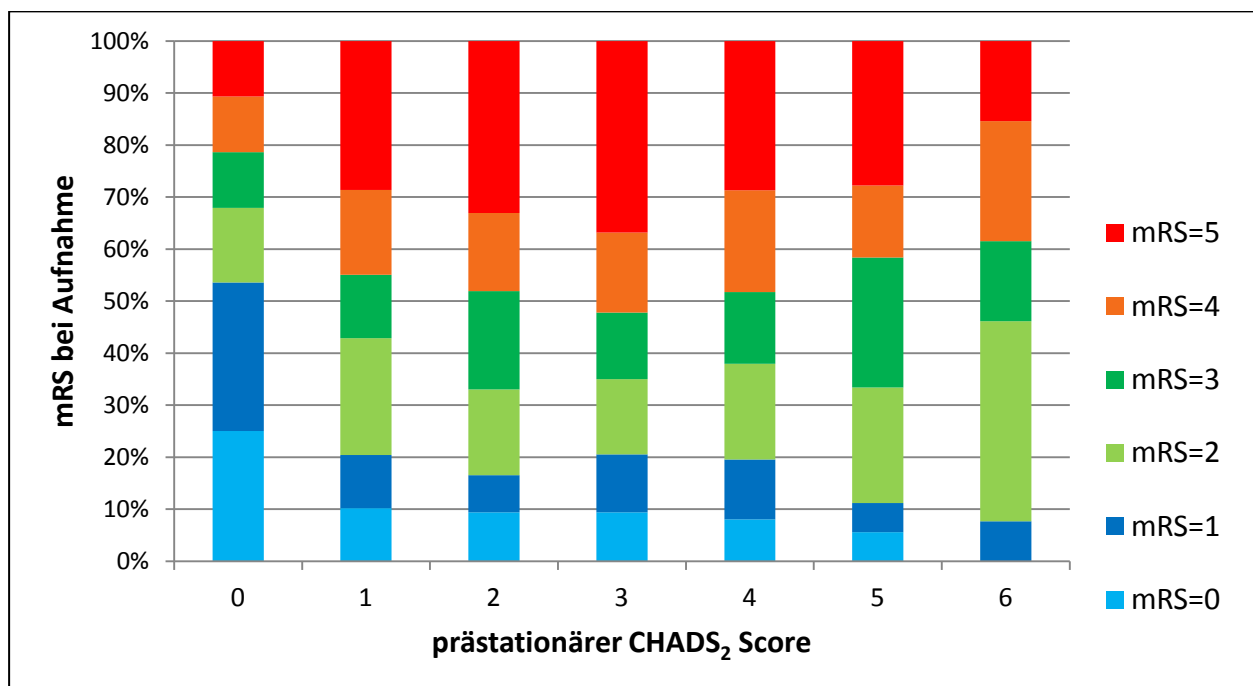
Der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Score betrug bei Aufnahme im Durchschnitt  $8,4 \pm 6,8$  Punkte. Einen leichten Schlaganfall erlitten 45,1% (n=228) (NIHSS bei Aufnahme  $\leq 5$ ), einen moderaten Schlaganfall 36,0% (n=182) (NIHSS 6-15 Punkte) und einen schweren Schlaganfall 19,0% (n=96) (NIHSS  $>15$  Punkte).

Der modified Rankin Scale (mRS) Score betrug bei allen Schlaganfall-Patienten mit VHF zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Durchschnitt  $3,1 \pm 1,7$  und bei Entlassung  $2,8 \pm 1,9$ . Anamnestisch betrug der mRS Score vor Aufnahme im Durchschnitt  $1,1 \pm 1,2$ . Bei Aufnahme wiesen 46,2% der Patienten eine mindestens starke Funktionsbeeinträchtigung (mRS $\geq 4$ ) und 33,6% eine leichte bis deutliche Funktionsbeeinträchtigung (mRS=2 oder 3) auf. Trotz leichter Symptome völlig selbstständig (mRS=1) oder beschwerdefrei (mRS=0) waren 20,2% (siehe **Tab.5**). Insgesamt verstarben 6,9% (n=35) aller Schlaganfall-Patienten mit VHF während des stationären Aufenthaltes. Die stationär verstorbenen Patienten wiesen bereits bei Aufnahme zu 82,9% eine sehr starke Funktionsbeeinträchtigung (mRS=5) auf. Gemäß dem mRS Score zeigten 24,9% aller Schlaganfall-Patienten mit VHF während des stationären Aufenthaltes eine klinische Verbesserung und 9,5% eine Verschlechterung. Die überlebenden Schlaganfall-Patienten mit VHF (n=471) hatten bei Aufnahme einen mRS Score von  $3,0 \pm 1,7$  und bei Entlassung von  $2,6 \pm 1,8$ . Der prozentuale Anteil der überlebenden Patienten, die beschwerdefrei waren (mRS=0) lag bei Entlassung bei 19,5% (n=92), wobei 32,6% (n=30) dieser Schlaganfall-Patienten bereits bei Aufnahme die Kriterien einer TIA erfüllten. Bei Entlassung hatten 11,0% der überlebenden Patienten keine relevante Funktionsbeeinträchtigung (mRS=1), 32,2% wiesen eine leichte bis deutliche (mRS=2 oder 3) und 37,2% eine mindestens starke Funktionsbeeinträchtigung (mRS $\geq 4$ ) auf.

**Tabelle 5:** Modified Rankin Scale der Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme bzw. bei Entlassung (n=506)

mRS	Bei Aufnahme	Bei Entlassung
0	9,7%	18,2%
1	10,5%	10,3%
2	18,4%	16,8%
3	15,2%	13,2%
4	16,0%	14,2%
5	30,2%	20,4%
6	---	6,9%

**Abbildung 5:** Modified Rankin Scale bei Aufnahme stratifiziert nach dem prästationären CHADS<sub>2</sub> Score bei Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern (n=506)

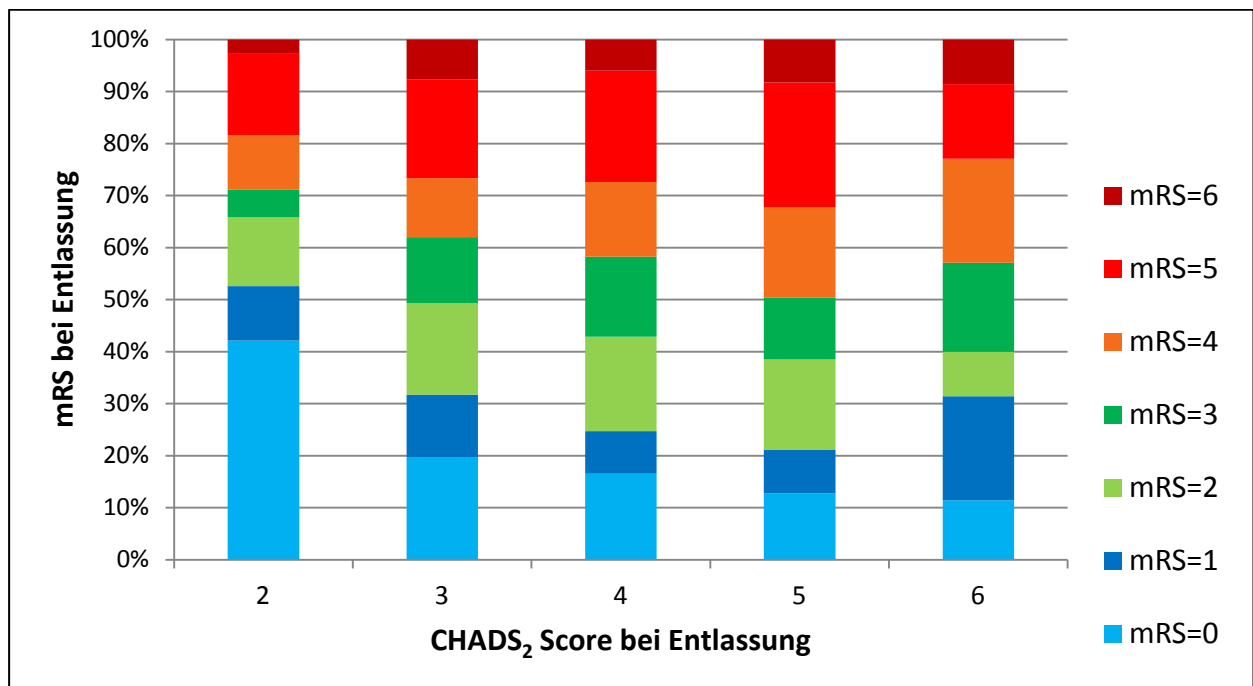


Bei Betrachtung des kardiovaskulären Risikoprofils der Schlaganfall-Patienten zeigte sich, dass 94,5% (n=478) der Patienten prästationär einen CHADS<sub>2</sub> Score  $\geq 1$  und damit neben dem VHF zumindest einen weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall aufwiesen.

Um die funktionelle Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in Abhängigkeit zum kardiovaskulären Risikoprofil zu beurteilen wurde in **Abbildung 5** der

mRS Score bei Aufnahme stratifiziert nach dem prästationären CHADS<sub>2</sub> Score dargestellt. Es zeigte sich ein hoher Anteil von Patienten mit niedrigem CHADS<sub>2</sub> Score und fehlender Beeinträchtigung bei Aufnahme. So waren mehr als die Hälfte der Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub> Score von 0 trotz leichter Symptome völlig selbstständig (mRS=1) oder beschwerdefrei (mRS=0). Ein signifikant von 0 verschiedener Rangkorrelationskoeffizient (Kendall's Tau-b=0,062, p=0,078) fand sich jedoch nicht, so dass nicht von einer Korrelation zwischen der funktionellen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und dem kardiovaskulären Risikoprofil ausgegangen werden kann.

**Abbildung 6:** Modified Rankin Scale bei Entlassung stratifiziert nach dem CHADS<sub>2</sub> Score bei Entlassung bei Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern (n=506)



Um die funktionelle Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der stationären Entlassung in Abhängigkeit zum kardiovaskulären Risikoprofil nach stattgehabtem Schlaganfall zu beurteilen, wurde in **Abbildung 6** der mRS bei Entlassung stratifiziert nach dem CHADS<sub>2</sub> Score bei Entlassung dargestellt. Es zeigte sich bei Patienten mit niedrigem CHADS<sub>2</sub> Score ein hoher Anteil von Patienten ohne bzw. mit geringen Behinderungen. So wies knapp die Hälfte der Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub> Score von 2 keinerlei Beeinträchtigung mehr auf. Eine Tendenz zu hohen Anteilen schwer betroffener Patienten bei einem hohen CHADS<sub>2</sub> Score kann aus der Tabelle nicht direkt abgelesen

werden. Es zeigte sich kein signifikant von 0 verschiedener Rangkorrelationskoeffizient (Kendall's Tau-b=0,102, p=0,004). Von einer Korrelation zwischen der funktionellen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der stationären Entlassung und dem kardiovaskulären Risikoprofil nach stattgehabtem Schlaganfall ist daher nicht auszugehen. Weitestgehend unabhängig vom CHADS<sub>2</sub> Score Gruppe wies etwa ein Fünftel der Schlaganfall-Patienten mit VHF sehr starke Behinderungen (mRS=5) auf.

#### **4.4 Einflussfaktoren auf den klinischen Schweregrad eines ischämischen Schlaganfalls**

In diesem Abschnitt werden ausschließlich Daten von Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) verwendet, die einen ischämischen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) erlitten haben (n=506). Um die Bedeutung einer Antikoagulation auf die Morbidität nach einem ischämischen Schlaganfall bei VHF-Patienten zu untersuchen, wurden in **Tabelle 6** Einflussfaktoren auf den klinischen Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls bei VHF-Patienten bei Aufnahme dargestellt. Für die Bestimmung des Schlaganfall-Schweregrades wurde der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Score zur Hilfe genommen und ein NIHSS  $\geq 11$  Punkte als schwerer Schlaganfall definiert, ein leichter bis moderater Schlaganfall als NIHSS  $< 11$  Punkte.

Von allen Patienten mit VHF und einem ischämischen Schlaganfall erlitten 61,5% (n=311) einen leichten bis moderaten Schlaganfall und 38,5% (n=195) einen schweren Schlaganfall.

In der univariaten Analyse ergab sich für ein hohes Patientenalter, das weibliche Geschlecht, das Vorbestehen einer Herzinsuffizienz, das Vorbestehen einer koronaren Herzkrankheit und die medikamentöse Prävention bei Aufnahme ein signifikanter Einfluss auf den Schweregrad des Schlaganfalls. Für eine vorherige klinisch manifeste bzw. stumme zerebrale Ischämie/TIA, einen Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und den CHADS<sub>2</sub> Score bei Aufnahme ergab sich keine signifikante Assoziation mit einem hohen Schlaganfall-Schweregrad.

**Tabelle 6:** Einflussfaktoren auf den klinischen Schweregrad (SG) eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme (n=506)

	Univariate Analyse			Multivariable Analyse <sup>*1</sup>	
	Niedriger bis mittlerer SG (NIHSS<11) n=311	Hoher SG (NIHSS≥11) n=195	p-Wert	Wahrscheinlichkeit für hohen SG OR (95% CI)	p-Wert <sup>*2</sup>
Alter [Jahre] ± SD <sup>*3</sup>	75,0 ± 9,4	77,4 ± 9,6	<b>0,014</b>	1,02 (1,00-1,04)	<b>0,028</b>
Weibliches Geschlecht; n (%)	166 (53,4)	123 (63,1)	<b>0,032</b>	1,31 (0,89-1,96)	0,174
Vorherige zerebrale Ischämie/TIA; n (%)					
- Klinisch manifest	79 (25,4)	47 (24,1)	0,742		
- Klinisch stumm (CT/MRT)	28 (9,0)	14 (7,2)	0,469		
Begleiterkrankungen; n (%)					
Diabetes mellitus	101 (32,5)	71 (36,4)	0,363		
Arterielle Hypertonie	235 (75,6)	151 (77,4)	0,630		
Herzinsuffizienz	90 (28,9)	75 (38,5)	<b>0,026</b>	1,37 (0,93-2,03)	0,111
KHK	80 (25,7)	69 (35,4)	<b>0,020</b>	1,51 (1,01-2,26)	<b>0,044</b>
pAVK	17 (5,5)	12 (6,2)	0,746		
CHADS <sub>2</sub> Score bei Aufnahme; n (%)			0,222		
CHADS <sub>2</sub> ≤ 1	84 (27,0)	42 (21,5)			
CHADS <sub>2</sub> = 2-3	141 (45,3)	103 (52,8)			
CHADS <sub>2</sub> ≥ 4	86 (27,7)	50 (25,6)			
Medikamentöse Prävention bei Aufnahme; n (%)			<b>0,008</b>		<b>0,032</b>
Keine	157 (50,5)	102 (52,3)		1	
TAH	97 (31,2)	77 (39,5)		1,08 (0,72-1,61)	
Antikoagulation INR<2	35 (11,3)	12 (6,2)		0,53 (0,26-1,08)	
Antikoagulation INR≥2 <sup>*4</sup>	22 (7,1)	4 (2,1)		0,28 (0,09-0,84)	

<sup>\*1</sup> logistische Regression Methode BSTEP

<sup>\*2</sup> p-Wert zum Wald-Test für die jeweilige Variable

<sup>\*3</sup> arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (SD)

<sup>\*4</sup> oder Heparin in therapeutischer Dosis (n=2)

CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie

Die aufgezählten signifikanten Faktoren der univariaten Analyse wurden für eine logistische Regression herangezogen. Hierbei ergab sich keine Signifikanz für das weibliche Geschlecht und das Bestehen einer Herzinsuffizienz. Die Variablen Patientenalter (OR 1,02 [95% CI 1,00-1,04] pro Jahr) und koronare Herzkrankheit (OR 1,51 [95% CI 1,01-2,26]) erwiesen sich als signifikante Einflussgrößen für einen schweren ischämischen Schlaganfall. Bei Betrachtung der antithrombotischen Medikation bei Aufnahme zeigte sich für eine Thrombozytenaggregationshemmung

(TAH) und eine subtherapeutische Antikoagulation (international normalized ratio (INR)  $<2$ ) kein Einfluss auf den klinischen Schlaganfall-Schweregrad. Eine therapeutische Antikoagulation (INR $\geq 2$ ) war hingegen ein signifikanter Einflussfaktor für einen niedrigen bis mittleren Schlaganfall-Schweregrad (OR 0,28 [95% CI 0,09-0,84]). Nach Ausschluss der Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke (n=40) aus der Analyse ergab sich für die antithrombotische Medikation bei Aufnahme keine signifikante Assoziation mit einem schweren Schlaganfall (p=0,069). Bei Durchführung der Analyse nach Ausschluss der Patienten, die noch stationär verstarben (n=35) oder unter Benutzung des modified Rankin Scale Scores mit einem cut off-point von  $\geq 4$  anstatt des NIHSS Scores änderten sich die Ergebnisse der in Tabelle 6 dargestellten multivariablen Analyse nicht in einem relevanten Maß.

#### **4.5 Medikamentöse Schlaganfall-Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern**

Für die diesbezüglichen Analysen wurden alle Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) (n=534) berücksichtigt (also auch die Patienten mit einer intrakraniellen Blutung).

Bei 65,2% (n=348) dieser Patienten war das VHF bereits prästationär bekannt. Von diesen 348 Patienten mit bekanntem VHF erhielten 39,9% prästationär keine medikamentöse Schlaganfall-Prävention, 21,8% eine orale Antikoagulation (OAK) (inkl. Kombination aus OAK und Thrombozytenaggregationshemmung (TAH)), 0,6% Heparin in therapeutischer Dosierung und 37,7% eine TAH (siehe **Tab.7**).

Bei 61,8% (n=47) der oral antikoagulierten Patienten (n=76) lag die international normalized ratio (INR) bei Auftreten des Schlaganfalls im subtherapeutischen Bereich (INR $<2$ ), bei 26,3% (n=20) lag die INR im therapeutischen Bereich (INR 2-3) und bei 11,8% (n=9) war die INR  $>3$ .

Die medikamentöse Schlaganfall-Prävention unterschied sich, wenn bereits eine klinisch manifeste zerebrale Ischämie vor dem zur Aufnahme in der Charité führenden Schlaganfall aufgetreten war (siehe **Tab.7**). Etwa drei Viertel der Patienten mit bekanntem VHF (n=254; 73,0%) hatten zuvor keine klinisch manifeste zerebrale Ischämie erlitten. Von diesen Patienten erhielten 45,7% keine Primärprävention, 19,3% erhielten eine OAK. Bei etwa einem Viertel der Patienten mit bekanntem VHF (n=94; 27,0%) war bereits zuvor eine klinisch manifeste zerebrale Ischämie aufgetreten. Von diesen Patienten erhielten 24,5% prästationär keine medikamentöse



Sekundärprävention, 28,7% erhielten eine OAK. Eine TAH ( $p=0,035$ ) und eine OAK ( $p=0,079$ ) wurden häufiger in der Sekundärprävention eingesetzt.

**Tabelle 7:** Medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern (n=348)

	Alle Patienten n=348 (100%)	Primär- Prävention n=254 (73,0%)	Sekundär- prävention n=94 (27,0%)
Keine Medikation	39,9%	45,7%	24,5%
Σ Orale Antikoagulation	21,8%	19,3%	28,7%
- OAK in Monotherapie	19,8%	16,5%	28,7%
- OAK & ASS	1,7%	2,4%	--
- OAK & Clopidogrel	0,3%	0,4%	--
Heparin in therap. Dosierung	0,6%	0,8%	--
Σ TAH	37,7%	34,2%	46,8%
- ASS	29,9%	29,9%	29,8%
- Clopidogrel	5,5%	3,5%	10,6%
- ASS & Dipyridamol	0,6%	--	2,1%
- ASS & Clopidogrel	1,7%	0,8%	4,3%

Die medikamentöse Prävention bei bekanntem VHF wurde nach dem CHADS<sub>2</sub> Score vor stationärer Aufnahme stratifiziert in **Tabelle 8** sowie **Abbildung 7** dargestellt. Es wird deutlich, dass die medikamentöse Schlaganfall-Prävention in der Kohorte nicht primär anhand des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgte. Der prozentuale Anteil verordneter TAH lag unabhängig vom CHADS<sub>2</sub> Score stets über dem der OAK. Der höchste prozentuale Anteil einer OAK fand sich mit 27,9% bei einem CHADS<sub>2</sub> Score von 3. Ab einem CHADS<sub>2</sub> Score von 3 lag der Anteil einer TAH über dem der Patienten ohne medikamentöse Prävention.

Gemäß den im Jahr 2003/04 geltenden Leitlinien [Fuster, 2001] hätten vor dem zur Aufnahme führenden Schlaganfall 19 (5,5%) der Patienten mit bekanntem VHF antikoaguliert werden können und 325 (93,4%) eine Antikoagulation erhalten sollen. Die Analyse ergab, dass 75 (23,1%) Patienten, die entsprechend ihres kardiovaskulären Risikoprofils hätten antikoaguliert werden sollen, vor Aufnahme eine Antikoagulation erhielten. Die INR lag bei 20 (6,2%) der Patienten mit bekanntem VHF und OAK-Empfehlung im therapeutischen Bereich (INR 2-3). Von den VHF-Patienten mit

Leitlinien-Empfehlung zur OAK erhielten 128 (39,4%) eine TAH und 122 (37,5%) keine antithrombotische Medikation. Von den Patienten ohne medikamentöse Prävention hatten 23 (18,9%) bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten. Der durchschnittliche CHADS<sub>2</sub> Score der VHF-Patienten ohne medikamentöse Schlaganfall-Prävention lag vor Aufnahme bei 2,6 ± 1,3 Punkten.

**Tabelle 8:** Prästationäre medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern stratifiziert nach dem CHADS<sub>2</sub> Score vor Aufnahme (n=348)

	CHADS <sub>2</sub> = 0 n=19	CHADS <sub>2</sub> = 1 n=73	CHADS <sub>2</sub> = 2 n=72	CHADS <sub>2</sub> = 3 n=86	CHADS <sub>2</sub> = 4 n=68	CHADS <sub>2</sub> ≥ 5 n=30
Keine Medikation	68,4%	45,2%	44,4%	33,7%	30,9%	36,7%
Σ Orale Antikoagulation	15,8%	24,7%	15,3%	27,9%	22,1%	16,7%
- OAK in Monotherapie	15,8%	23,3%	9,7%	26,7%	20,6%	16,7%
- OAK & ASS	--	--	5,6%	1,2%	1,5%	--
- OAK & Clopidogrel	--	1,4%	--	--	--	--
Heparin in therap. Dos.	--	--	1,4%	1,2%	--	--
Σ TAH	15,8%	30,1%	38,9%	37,2%	47,0%	46,6%
- ASS	10,5%	27,4%	36,1%	27,9%	33,8%	30,0%
- Clopidogrel	5,3%	1,4%	1,4%	5,8%	10,3%	13,3%
- ASS & Dipyridamol	--	--	1,4%	0%	1,5%	--
- ASS & Clopidogrel	--	1,3%	--	3,5%	1,4%	3,3%

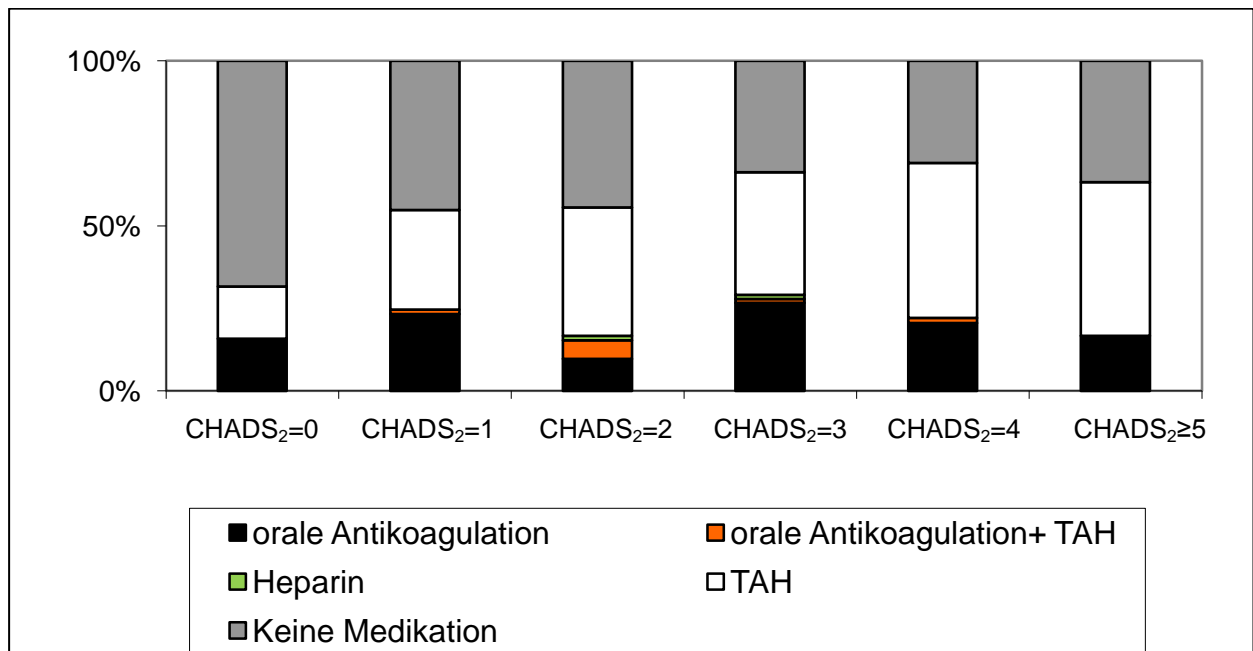
**Tabelle 9:** Prästationäre medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern gemäß Leitlinien stratifiziert nach dem CHADS<sub>2</sub> Score vor Aufnahme (n=348)

Gemäß Leitlinien	CHADS <sub>2</sub> = 0 n=19	CHADS <sub>2</sub> = 1 n=73	CHADS <sub>2</sub> = 2 n=72	CHADS <sub>2</sub> = 3 n=86	CHADS <sub>2</sub> = 4 n=68	CHADS <sub>2</sub> ≥ 5 n=30
Unzureichend	57,9%	74,0%	83,3%	70,9%	77,9%	83,3%
Leitliniengerecht	31,6%	24,7%	9,7%	27,9%	20,6%	16,7%
Übertherapie	10,5%	1,4%	6,9%	1,2%	1,5%	--

Wie **Tabelle 9** verdeutlicht, wurde die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit bekanntem VHF offenbar nicht gemäß den damals geltenden Leitlinienempfehlungen therapiert. Eine unzureichende medikamentöse Schlaganfall-Prävention erfolgte bei

75,8% der Gesamtkohorte. Eine über die Empfehlungen hinausgehende Gerinnungshemmung (z.B. eine OAK bei empfohlener TAH oder eine Kombinationstherapie aus OAK + TAH) fand sich insbesondere bei Patienten mit niedrigem CHADS<sub>2</sub> Score.

**Abbildung 7:** Prästationäre medikamentöse Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern stratifiziert nach dem CHADS<sub>2</sub> Score vor Aufnahme (n=348)



#### 4.6 Einflussfaktoren auf den Erhalt einer Antikoagulation bei bekanntem Vorhofflimmern

In diesem Abschnitt werden Einflussfaktoren auf den prästationären Erhalt einer Antikoagulation (orale Antikoagulation und Heparin in therapeutischer Dosierung) bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern erörtert. Es wurden sowohl Patienten mit einer zerebralen Ischämie als auch Patienten mit einer intrazerebralen Blutung in die Analyse eingeschlossen.

Wie in **Tabelle 10** dargestellt, erhielten 76,9% (n=250) der Patienten mit bekanntem VHF, die gemäß ihres Risikoprofils und den 2003/2004 geltenden Leitlinien [Fuster, 2001] antikoaguliert werden sollten (n=325), prästationär keine Antikoagulation. Die Patienten, die hingegen eine Antikoagulation erhielten, waren vergleichsweise jünger und häufiger männlich. Eine vorherige zerebrale Ischämie bzw. intrazerebrale Blutung, ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, eine Herzinsuffizienz, eine koronare

Herzkrankheit, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder der prästationäre CHADS<sub>2</sub> Score hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Verschreibung einer Antikoagulation. Nach Adjustierung für das Alter zeigte sich keine signifikante Assoziation mehr zwischen dem Erhalt einer Antikoagulation und dem Geschlecht (p=0,132).

**Tabelle 10:** Einflussfaktoren auf den Erhalt einer Antikoagulation vor Aufnahme bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern und einer Antikoagulations-Empfehlung entsprechend den geltenden Leitlinien [Fuster, 2001] (n=325)

	Antikoagulation		p-Wert
	Nein n=250	Ja n=75	
Alter [Jahre] ± SD *	77,3 ± 9,1	74,7 ± 7,1	<b>0,015</b>
Altersgruppen; n (%)			
< 65 Jahre	25 (10,0)	6 (8,0)	
65-74 Jahre	66 (26,4)	29 (38,7)	
75-84 Jahre	104 (41,6)	35 (46,7)	
> 85 Jahre	55 (22,0)	5 (6,7)	
Weibliches Geschlecht; n (%)	154 (61,6)	36 (48,0)	<b>0,045</b>
Begleiterkrankungen; n (%)			
Vorherige zerebrale Ischämie/TIA	67 (26,8)	27 (36,0)	0,146
Vorherige intrazerebrale Blutung	4 (1,6)	2 (2,7)	0,625
Diabetes mellitus	88 (35,2)	25 (33,3)	0,890
Arterielle Hypertonie	204 (81,6)	56 (74,7)	0,191
Herzinsuffizienz	86 (34,4)	21 (28,0)	0,329
KHK	80 (32,0)	23 (30,7)	0,888
pAVK	16 (6,4)	5 (6,7)	1,000
CHADS <sub>2</sub> vor Aufnahme; n (%)			0,277
CHADS <sub>2</sub> ≤1	53 (21,2)	19 (25,3)	
CHADS <sub>2</sub> =2	59 (23,6)	11 (14,7)	
CHADS <sub>2</sub> =3	60 (24,0)	25 (33,3)	
CHADS <sub>2</sub> =4	53 (21,2)	15 (20,0)	
CHADS <sub>2</sub> ≥5	25 (10,0)	5 (6,7)	

\* arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (SD)

#### 4.7 Patienten mit Vorhofflimmern und intrazerebraler Blutung

Bei 5,2% (n=28) der Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) führte eine intrazerebrale Blutung zur stationären Aufnahme. Der Anteil der Patienten mit prästationär bekanntem VHF lag in dieser Gruppe bei 50,0% (n=14). Das Durchschnittsalter der Patienten mit VHF und intrazerebraler Blutung war bei stationärer Aufnahme mit  $75,9 \pm 8,9$  Jahren fast identisch zu den Patienten mit VHF und akutem ischämischen Schlaganfall. In Bezug auf das kardiovaskuläre Risikoprofil ergaben sich keine relevanten Unterschiede, so dass sich ein vergleichbarer CHADS<sub>2</sub> Score vor Aufnahme fand (siehe **Tab.11**). Die stationäre Mortalität in der Patientengruppe mit intrazerebraler Blutung war prozentual betrachtet nicht signifikant erhöht.

In der Patientengruppe mit bekanntem VHF und intrazerebraler Blutung (n=14) erhielten 57,1 % (n=8) eine orale Antikoagulation. Die international normalized ratio dieser Patientengruppe lag bei Aufnahme im Durchschnitt bei  $2,5 \pm 1,3$ .

**Tabelle 11:** Basisdaten von Patienten mit Vorhofflimmern und zerebraler Ischämie bzw. intrazerebraler Blutung

	<b>Zerebrale Ischämie</b> n=506	<b>Intrazerebrale Blutung</b> n=28	<b>p-Wert</b>
CHADS <sub>2</sub> prästationär [Punkte] ± SD *	2,6 ± 1,4	2,3 ± 1,2	0,293
Alter >75 Jahre; n (%)	299 (59,1)	14 (50,0)	0,431
Diabetes mellitus; n (%)	172 (34,0)	6 (21,4)	0,218
Arterielle Hypertonie; n (%)	386 (76,3)	24 (85,7)	0,357
Herzinsuffizienz; n (%)	165 (32,6)	11 (39,3)	0,536
Vorherige zerebrale Ischämie; n (%)	168 (33,2)	6 (21,4)	0,221
Koronare Herzkrankheit; n (%)	149 (29,4)	5 (17,9)	0,283
pAVK; n (%)	29 (5,7)	--	0,390
Mortalität (stationär) ; n (%)	35 (6,9)	4 (14,3)	0,139

\* arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (SD)

#### **4.8 Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und zerebraler Ischämie**

Die den Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) mit zerebraler Ischämie bei Entlassung aus dem Krankenhaus verordnete Sekundärprävention wurde in **Tabelle 12** dargestellt. Von diesen Patienten erhielten 34,3% eine orale Antikoagulation (OAK) und 23,4% Heparin in therapeutischer Dosierung. Insgesamt lag somit der Anteil der Antikoagulation bei 57,7%. Eine Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) erhielten 35,3% der Patienten. Bei 30,2% aller Patienten mit VHF erfolgte somit keine Änderung der medikamentösen Prävention im Vergleich zur prästationären Schlaganfall-Prävention. Bei 69,8% erfolgte hingegen eine medikamentöse Um- oder Neueinstellung. Bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit prästationär bereits bekanntem VHF zeigte sich, dass je 24,1% der 116 Patienten, die prästationär einen TAH eingenommen hatten, stationär auf eine OAK oder Heparin in therapeutischer Dosierung umgestellt wurden. In der Gruppe der Patienten mit bekanntem VHF ohne vorherige Prävention (n=124) erhielten bei Entlassung 35,5% eine OAK, 25,8% Heparin in therapeutischer Dosierung, 32,3% einen TAH und 6,5% blieben unbehandelt. Es fand sich zwischen Patienten mit erstmaligem (n=311, 66,2%) und wiederholtem (n=159, 33,8%) ischämischem Schlaganfall kein signifikanter Unterschied bezüglich der stationär verordneten medikamentösen Prävention. Eine vorherige intrazerebrale Blutung fand sich nur bei 1,7% (n=8) der Patienten mit ischämischem Schlaganfall und VHF, so dass aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussagen über den Einfluss auf die medikamentöse Prävention getroffen werden konnten.

Die Patienten mit bekanntem VHF, für die gemäß geltender Leitlinien bereits vor dem zur Aufnahme führenden Schlaganfall die Indikation zu einer Antikoagulation zu stellen war (n=325), erhielten bei Entlassung zu 34% eine OAK bzw. zu 55% eine Antikoagulation (OAK oder Heparin in therapeutischer Dosierung). Eine TAH erhielten 35% dieser Patienten und 8% verstarben stationär. Das Bestehen von Kontraindikationen für eine OAK wurde im Rahmen der Datenerhebung nur retrospektiv erfasst, so dass diesbezüglich keine Aussagen getroffen werden können.

Die medikamentöse Sekundärprävention wurde gemäß CHADS<sub>2</sub> Score zum Zeitpunkt der Entlassung stratifiziert und in **Tabelle 13** dargestellt. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Antikoagulation lag bei Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub> Score von 2 bis 4 deutlich über dem prozentualen Anteil der Patienten, die eine TAH erhielten. Bei

einem CHADS<sub>2</sub> Score von 6 erhielten 78,2% eine TAH und 18,8% eine Antikoagulation. In dieser Patientengruppe fand sich mit 18,8% auch der prozentual höchste Anteil einer kombinierten TAH.

**Tabelle 12:** Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern mit zerebraler Ischämie bei Entlassung (n=470)

Sekundärprävention	VHF
∑ Orale Antikoagulation	34,3%
- OAK in Monotherapie	33,0%
- OAK & ASS	0,9%
- OAK, ASS & Clopidogrel	0,4%
∑ Heparin in therapeutischer Dosierung	23,4%
- Heparin in Monotherapie	21,9%
- Heparin & Clopidogrel	0,9%
- Heparin & ASS	0,6%
∑ Thrombozytenaggregationshemmer	35,3%
- ASS	23,0%
- Clopidogrel	8,1%
- ASS & Dipyridamol	1,7%
- ASS & Clopidogrel	2,3%
- Clopidogrel & ASS & Dipyridamol	0,2%

Die Schlaganfall-Patienten mit VHF, die stationär keine Antikoagulation erhielten (n=199), waren im Vergleich zu Patienten ohne Antikoagulation signifikant älter und wiesen zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant häufiger eine starke bis sehr starke Funktionsbeeinträchtigung auf. Von den VHF-Patienten ohne Antikoagulation verstarben im Verlauf des Beobachtungszeitraums mit 57,8% prozentual mehr Patienten als bei den Patienten, die mit einer Antikoagulation entlassen wurden (siehe **Tab.14**).

**Tabelle 13:** Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern mit zerebraler Ischämie bei stationärer Entlassung stratifiziert nach dem CHADS<sub>2</sub> Score bei Entlassung (n=470)

	CHADS <sub>2</sub> = 2 n=37	CHADS <sub>2</sub> = 3 n=130	CHADS <sub>2</sub> = 4 n=171	CHADS <sub>2</sub> = 5 n=100	CHADS <sub>2</sub> = 6 n=32
∑ Orale Antikoagulation	54,1%	41,5%	29,9%	32,0%	12,5%
-OAK in Monotherapie	51,4%	41,5%	27,5%	31,0%	12,5%
-OAK & ASS	2,7%	--	1,2%	1,0%	--
-OAK, ASS & Clopidogrel	--	--	1,2%	--	--
∑ Heparin in therap. Dosierung	13,5%	30,8%	28,1%	15,0%	6,3%
- Heparin in Monotherapie	13,5%	29,3%	25,7%	14,0%	6,3%
- Heparin & Clopidogrel	--	--	1,8%	1,0%	--
- Heparin & ASS	--	1,5%	0,6%	--	--
∑ TAH	27,0%	21,5%	33,3%	46,0%	78,2%
- ASS	18,9%	14,6%	22,8%	29,0%	43,8%
-Clopidogrel	2,7%	6,1%	6,4%	14,0%	12,5%
-ASS & Dipyridamol	5,4%	0,8%	1,8%	1,0%	3,1%
-ASS & Clopidogrel	--	--	2,3%	1,0%	18,8%
-Clopidogrel, ASS, Dipyridamol	--	--	--	1,0%	--

**Tabelle 14:** Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Antikoagulation bei stationärer Entlassung (n=470)

	Stationäre Antikoagulation		p-Wert
	Ja n=271	Nein n=199	
Alter ± SD	72,7 ± 7,9	79,9 ± 9,8	< 0,001
mRS ≥4 (Entlassung)	29,2%	47,7%	< 0,001
Intrazerebrale Blutung (prästationär)	1,1%	2,5%	0,292
Mortalität (Verlauf)	33,2%	57,8%	< 0,001



**Tabelle 15:** Einflussfaktoren auf die Mortalität und die Überlebenszeit von Patienten mit Vorhofflimmern nach ischämischem Schlaganfall\*<sup>1</sup> (n=506)

	Univariate Analyse			Multivariable Analyse <sup>*2</sup>	
	Mortalität		p-Wert	Wahrscheinlichkeit kurze Überlebenszeit HR (95% CI)	p-Wert <sup>*3</sup>
	nein n=266	ja n=240			
Altersgruppen; n (%)			<b>&lt; 0,001</b>		<b>&lt; 0,001</b>
< 65 Jahre	54 (20,3)	11 (4,6)		1	
65-74 Jahre	85 (32,0)	57 (23,8)		3,11 (1,47-6,59)	
75-84 Jahre	102 (38,3)	105 (43,8)		4,65 (2,26-9,57)	
≥ 85 Jahre	25 (9,4)	67 (27,9)		11,1 (4,90-25,1)	
Weibliches Geschlecht; n (%)	150 (56,4)	139 (57,9)	0,787		
TIA; n (%)	27 (10,2)	13 (5,4)	0,068		
Vorherige zerebrale Ischämie/TIA; n (%)					
- Klinisch manifest	57 (21,4)	69 (28,8)	0,064		
- Klinisch stumm (CT/MRT)	16 (6,0)	26 (10,8)	0,054		
Begleiterkrankungen; n (%)					
Diabetes mellitus	84 (31,6)	88 (36,7)	0,259		
Arterielle Hypertonie	203 (76,3)	183 (76,3)	1,000		
Herzinsuffizienz	72 (27,1)	93 (38,8)	<b>0,006</b>	1,50 (0,99-2,26)	0,057
KHK	69 (25,9)	80 (33,3)	0,079		
pAVK	14 (5,3)	15 (6,3)	0,703		
CHADS <sub>2</sub> Score bei Aufnahme; n (%)			<b>&lt;0,001</b>		0,421
CHADS <sub>2</sub> ≤1	85 (32,0)	41 (17,1)		1	
CHADS <sub>2</sub> =2-3	125 (47,0)	119 (49,6)		1,33 (0,79-2,23)	
CHADS <sub>2</sub> ≥4	56 (21,1)	80 (33,3)		1,49 (0,81-2,77)	
Antithrombotische Medikation bei Aufnahme; n (%)			<b>0,001</b>		<b>0,023</b>
Keine Medikation	149 (56,0)	110 (45,8)		1	
TAH	71 (26,7)	103 (42,9)		1,85 (1,21-2,82)	
Antikoagulation INR<2	27 (10,2)	20 (8,3)		1,29 (0,66-2,52)	
Antikoagulation INR≥2* <sup>4</sup>	19 (7,1)	7 (2,9)		0,72 (0,27-1,88)	
NIHSS bei Aufnahme; n (%)			<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>
0-5 Punkte	146 (54,9)	82 (34,2)		1	
6-15 Punkte	89 (33,5)	93 (38,8)		1,60 (1,03-2,46)	
> 15 Punkte	31 (11,7)	65 (27,1)		3,23 (1,88-5,55)	

\*<sup>1</sup> inkl. Patienten mit TIA

\*<sup>2</sup> Cox-Regression Methode BSTEP

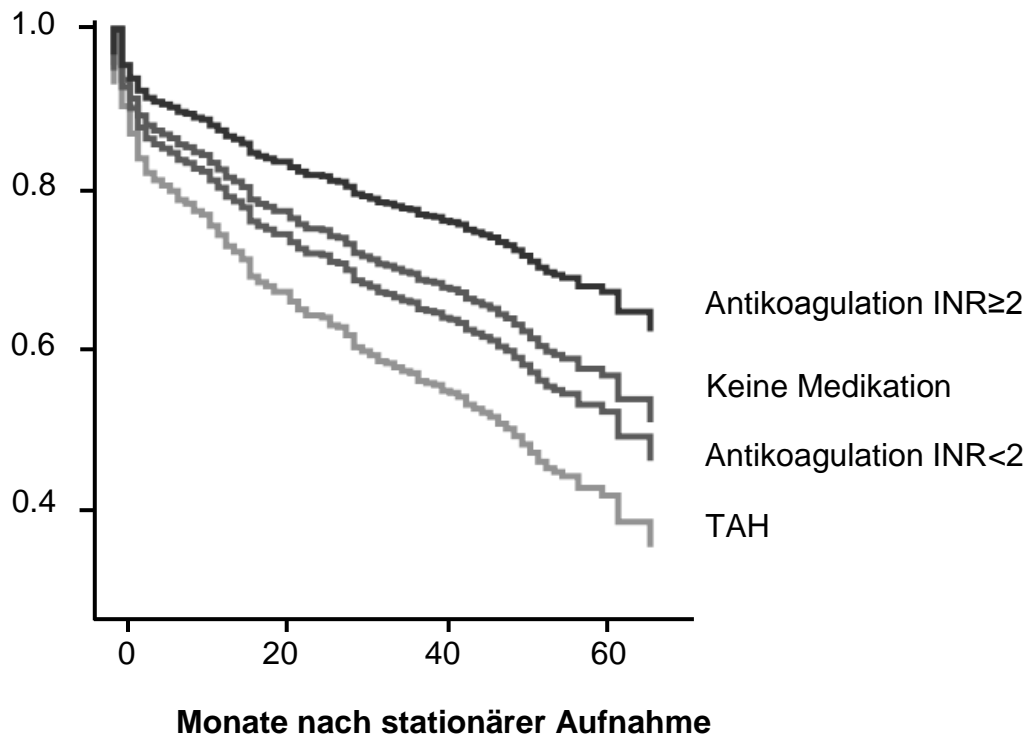
\*<sup>3</sup> p-Wert zum Wald-Test für die jeweilige Variable

\*<sup>4</sup> oder Heparin in therapeutischer Dosis (n=2)

CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie

**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve für die geschätzte kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit stratifiziert nach der medikamentösen Schlaganfall-Prävention bei Aufnahme

**Überlebenswahrscheinlichkeit**



**4.9 Mortalität der Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern**

Von den 506 Patienten mit ischämischem Schlaganfall bzw. transitorisch ischämischer Attacke (TIA) und nachgewiesenem Vorhofflimmern (VHF) verstarben 35 (6,9%) während des stationären Aufenthaltes in der Neurologischen Klinik der Charité. Weitere 205 (40,5%) dieser Patienten verstarben im Verlauf des durchschnittlich etwa 38 Monate dauernden Beobachtungszeitraums (Spannbreite 0-68 Monate), was anhand der Angaben des Einwohnermeldeamtes bzw. der zurückgesandten Fragebögen festgestellt wurde. Von den poststationär verstorbenen 205 Patienten verstarben 5,9% (n=12) innerhalb des ersten Monats nach dem stattgehabten Schlaganfall, 20,5% (n=42) innerhalb der ersten 3 Monate und 38,5% (n=79) innerhalb des ersten Jahres. Im Durchschnitt verstarben die poststationär verstorbenen Patienten  $22,2 \pm 18,2$  Monate (Spannbreite 1-67 Monate) nach dem stattgehabten Schlaganfall. Insgesamt

lag die Mortalität der 506 Patienten mit zerebraler Ischämie und VHF nach einem Monat somit bei 9,3% (n=47), nach 3 Monaten bei 15,2% (n=77) und nach einem Jahr bei 22,5% (n=114).

Von den im Beobachtungszeitraum verstorbenen 205 Patienten mit VHF und zerebraler Ischämie hatten bei Entlassung aus dem Krankenhaus 27,8% einen modified Rankin Scale (mRS) Score von 5 und weitere 19,5% einen mRS Score von 4. Somit war fast die Hälfte der nachweislich verstorbenen Patienten bei stationärer Entlassung stark bis sehr stark funktionell beeinträchtigt und auf fremde Hilfe angewiesen. Von den 506 Patienten mit zerebraler Ischämie und VHF hatten 144 Patienten bei Entlassung einen mRS Score von 0-1, aus dieser Gruppe verstarben 34,7% (n=50) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Aus der Gruppe der Patienten mit einem mRS Score bei Entlassung von 2-3 (n=152) verstarben 38,2% (n=58). Einen mRS Score von 4-5 hatten bei Entlassung 175 Patienten, aus dieser Gruppe verstarben 55,4% (n=97) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

Von den 28 Patienten mit intrazerebraler Blutung und nachgewiesenem VHF verstarben 14,3% (n=4) während des stationären Aufenthaltes in der Charité. Weitere 42,9% (n=12) dieser Patienten verstarben im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

**Tabelle 15** zeigt Einflussfaktoren auf die Mortalität und die Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum von VHF-Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall. Insgesamt überlebten 52,6% (n=266) der 506 VHF-Patienten, 47,4% (n=240) verstarben. Gemäß der univariaten Analyse waren die im Verlauf verstorbenen Patienten signifikant älter als die überlebenden Patienten, hatten signifikant häufiger eine vorbestehende Herzinsuffizienz, ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil gemäß prästationärem CHADS<sub>2</sub> Score, erhielten prästationär signifikant häufiger eine Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) und erlitten klinisch schwerere Schlaganfälle (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) >15). Die überlebenden Patienten erhielten im Vergleich signifikant häufiger eine therapeutische Antikoagulation.

In der multivariablen Analyse blieben das Alter (HR 3,11 [95% CI 1,47-6,59] für die Altersgruppe 65-74 Jahre, HR 4,65 [95% CI 2,26-9,57] für die Altersgruppe 75-84 Jahre und HR 11,1 [95% CI 4,90-25,1] für die Altersgruppe ≥85 Jahre), die antithrombotische Medikation bei Aufnahme und der Schlaganfall-Schweregrad bei Aufnahme signifikant. Es erhöhte sich die Hazardrate für eine kurze Überlebenszeit für einen Patienten mit

einem NIHSS Score von 6-15 Punkte um den Faktor 1,60 [95% CI 1,03-2,46] und für einen Patienten mit einem NIHSS Score > 15 Punkte um den Faktor 3,23 [95% CI 1,88-5,55] gegenüber einem Patienten mit einem NIHSS Score ≤ 5 Punkte. Für einen Patienten mit einer TAH erhöhte sich die Hazardrate zu jedem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums um den Faktor 1,85 [95% CI 1,21-2,82] gegenüber einem Patienten ohne medikamentöse Prävention bei Aufnahme (siehe **Abb.8**). Eine Antikoagulation bei Aufnahme zeigte hingegen keinen signifikanten Effekt auf die Überlebenszeit, auch nicht bei einer INR ≥ 2 (HR 0,72 [95% CI 0,27-1,88]). Die Faktoren vorbestehende Herzinsuffizienz und prästationärer CHADS<sub>2</sub> Score zeigten nur in der univariaten Analyse, nicht jedoch in der multivariablen Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Auch nach Ausschluss von Patienten mit einer TIA (n=40) blieb eine antithrombotische Medikation bei Aufnahme invers mit der Überlebenszeit korreliert (p=0,004). Auch nach Ausschluss der Patienten, die stationär verstarben (n=35) änderten sich die Ergebnisse der in Tabelle 15 dargestellten multivariablen Analyse nicht in einem relevanten Maß.

#### **4.10 Ergebnisse der postalischen Nachbefragung**

Von insgesamt 506 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und nachgewiesenem Vorhofflimmern (VHF) war eine Nachbefragung nach etwa 5 Jahren bei 52,6% Patienten (n=266) möglich, da alle übrigen Patienten zuvor verstarben. Von 39,5% (n=105) dieser 266 Patienten wurde der Fragebogen beantwortet, weitere 5,3% (n=14) lehnten die Studienteilnahme ab. Somit konnte bei insgesamt 55,3% (n=147) der zweifach angeschriebenen Patienten keine Informationen erhalten werden. Im Folgenden werden daher die Ergebnisse der Nachbefragung an 105 Patienten dargestellt, von denen 84,8% (n=89) einen ischämischen Schlaganfall und 15,2% (n=16) eine transitorisch ischämischer Attacke erlitten hatten. Bei ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus waren 34,3% dieser Patienten ohne Beeinträchtigung und völlig selbstständig (modified Rankin Scale (mRS) =0), 14,3% hatten einen mRS Score von 1, 17,1% einen mRS Score von 2, 15,2% einen mRS Score von 3 und 19,0% wiesen eine starke bis sehr starke Funktionsbeeinträchtigung auf (mRS ≥ 4). Der prozentuale Anteil der Patienten, die sich bei Entlassung weitestgehend selbständig versorgen konnten (entsprechend einem mRS ≤ 2), lag bei 65,7%. Gemäß den von den 105 Patienten gemachten Angaben erlitten 18,0% (n=18) im poststationären Beobachtungszeitraum

eine erneute zerebrale Ischämie und 3,1% (n=3) eine periphere Embolie als mutmaßliche Folge des VHF. Gemäß des von 101 Patienten angegebenen mRS Score wiesen nach durchschnittlich 4,6 Jahren 23,8% eine starke bis sehr starke Funktionsbeeinträchtigung auf (mRS $\geq$ 4), wobei 25,0% dieser Patienten in einem Pflegeheim und 16,7% bei Angehörigen lebten und weitere 58,4% auf einen ambulanten Pflegedienst bzw. die Hilfe von Angehörigen angewiesen waren. Eine leichte bis deutliche Funktionsbeeinträchtigung (mRS=2 oder 3) wiesen 29,7% der Patienten auf, wobei 56,7% dieser Patienten auf einen ambulanten Pflegedienst bzw. die Hilfe von Angehörigen angewiesen waren. Völlig selbstständig (mRS $\leq$ 1) waren 46,5% der Patienten, von denen 80,9% (n=38) zu Hause lebten. Somit zeigten 37,6% der Patienten mit vollständiger Nachbefragung eine klinisch relevante Verbesserung im poststationären Beobachtungszeitraum, 21,8% keine Veränderung und 40,6% eine klinisch relevante Verschlechterung.

**Tabelle 16** stellt die medikamentöse Sekundärprävention bei stationärer Entlassung und zum Zeitpunkt der Nachbefragung anhand von 98 Patienten dar, die diese Angaben gemachten haben. Von allen VHF-Patienten, die bei ihrer Entlassung eine Antikoagulation erhielten (n=80), hatten 76,3% auch nach knapp 5 Jahren Nachbeobachtungszeit eine Antikoagulation. Von den 63 Patienten, die stationär mit einer oralen Antikoagulation (OAK) behandelt wurden, erhielten 73,0% auch weiterhin eine OAK und 4,8% Heparin in therapeutischer Dosierung. Bei 9,5% dieser Patienten wurde die Sekundärprävention komplett abgesetzt. Von den 17 Patienten, die mit Heparin in therapeutischer Dosierung entlassen wurden, erhielten zum Zeitpunkt der Nachbefragung 70,6% eine OAK. Bei 11,8% dieser Patienten wurde die Sekundärprävention komplett abgesetzt. Insgesamt war der Anteil der Patienten mit einer Antikoagulation zum Zeitpunkt der Entlassung etwas höher als zum Zeitpunkt der Nachbefragung (81,6% vs. 71,4%). Von 15 Patienten mit einer Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) bei Entlassung erhielten 46,7% weiterhin eine TAH, 46,7% erhielten eine OAK (wobei es bei vier dieser Patienten im Beobachtungszeitraum zu einem Rezidiv eines ischämischen Schlaganfalls gekommen war) und 6,7% erhielten keine medikamentöse Sekundärprävention mehr. Bei 69,4% der Patienten entsprach somit die häusliche medikamentöse Sekundärprävention nach durchschnittlich 4,7 Jahren der Medikation bei stationärer Entlassung. Bei 30,6% erfolgte im Verlauf eine Umstellung der medikamentösen Schlaganfall-Prävention.

**Tabelle 16:** Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern mit zerebraler Ischämie (n=98)

Sekundärprävention	Bei Entlassung	Bei Nachbefragung
Keine Medikation	3,1%	9,2%
Orale Antikoagulation	64,3%	68,4%
- OAK in Monotherapie	62,2%	64,3%
- OAK & ASS	2,0%	4,1%
Heparin in therap. Dosierung	17,3%	3,1%
- Heparin	17,3%	2,0%
- Heparin & ASS	0%	1,0%
TAH	15,3%	19,4%
- ASS	7,1%	13,3%
- Clopidogrel	5,1%	4,1%
- ASS & Dipyridamol	1,0%	1,0%
- ASS & Clopidogrel	2,0%	1,0%

Warum bei den stationär antikoagulierten Patienten eine antithrombotische Therapie teilweise komplett abgesetzt wurde, wurde zumeist nicht begründet. Das Absetzen einer Antikoagulation (n=19) im Beobachtungszeitraum wurde von den betroffenen Patienten wie folgt begründet: es sei eine Synkope (n=1) oder zumindest eine symptomatische nicht zerebrale Blutung (n=4) aufgetreten, es sei gehäuft zu Stürzen (n=7) gekommen oder hätte eine symptomatische Epilepsie bestanden (n=4). Eine „Unverträglichkeit“ gegenüber der Antikoagulation gaben 2 Patienten an und 4 Patienten hatten die Einnahme der Antikoagulation eigenmächtig abgesetzt. Weitere 2 Patienten gaben an, dass keine VHF-Episoden mehr aufgetreten seien und daher die Antikoagulation beendet worden sei. Somit wiesen 57,9% (n=11) dieser Patienten zumindest eine relative Kontraindikation für die Fortführung einer Antikoagulation auf.

Bezüglich möglicher Kontraindikationen für eine Antikoagulation wurden unabhängig von der bestehenden antithrombotischen Therapie von 105 Patienten folgende Angaben gemacht: 7 Patienten erlitten zumindest eine Synkope und 15 Patienten eine symptomatische nicht zerebrale Blutung, 27 Patienten waren zumindest einmal gestürzt und 9 Patienten erlitten einen epileptischen Anfall. Um die Frage zu beantworten, welche Faktoren einen Einfluss auf die poststationäre Sekundärprävention hatten, wurden in **Tabelle 17** für Patienten mit relativen Kontraindikationen die medikamentöse

Schlaganfall-Prävention zum Zeitpunkt der Entlassung und der postalischen Nachbefragung gegenüber gestellt. Die Tabelle erfasst alle Patienten, von denen beide Angaben gemacht wurden. Bei Patienten mit Blutungen, Stürzen und epileptischen Anfällen zeichnete sich eine Reduktion in der Verordnungshäufigkeit einer Antikoagulation ab. So erhielt beispielsweise von den stationär antikoagulierten Patienten mit Stürzen im poststationären Verlauf zum Zeitpunkt der Nachbefragung noch etwa die Hälfte eine Antikoagulation.

**Tabelle 17:** Einfluss relativer Kontraindikationen einer Antikoagulation auf die Sekundärprävention

<b>A) Synkope (n=6 pro Gruppe)</b>	<b>Stationäre Medikation</b>	<b>Häusliche Medikation</b>
Keine Medikation	0%	16,7%
Orale Antikoagulation	33,3%	66,7%
Heparin in therapeutischer Dosierung	33,3%	0%
TAH	33,3%	16,7%
<b>B) nicht zerebrale Blutung (n=14)</b>	<b>Stationäre Medikation</b>	<b>Häusliche Medikation</b>
Keine Medikation	7,1%	21,4%
Orale Antikoagulation	64,3%	57,1%
Heparin in therapeutischer Dosierung	14,3%	0%
TAH	14,3%	21,4%
<b>C) Sturz (n=23)</b>	<b>Stationäre Medikation</b>	<b>Häusliche Medikation</b>
Keine Medikation	4,3%	13,0%
Orale Antikoagulation	43,5%	34,8%
Heparin in therapeutischer Dosierung	17,4%	0%
TAH	34,8%	52,2%
<b>D) Epileptischer Anfall (n=9)</b>	<b>Stationäre Medikation</b>	<b>Häusliche Medikation</b>
Keine Medikation	0%	0%
Orale Antikoagulation	55,6%	44,4%
Heparin in therapeutischer Dosierung	33,3%	11,1%
TAH	11,1%	44,4%

## 5 Diskussion

Der Schlaganfall stellt weltweit ein klinisch ungelöstes Problem dar und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. [Camm, 2012; Heuschmann, 2010] Etwa 85% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie bedingt, die zu etwa 20% durch Vorhofflimmern (VHF) bedingt wird, einer mit dem Lebensalter zunehmenden Volkserkrankung, die mit einem etwa vier- bis fünffach erhöhten individuellen Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einhergeht. [Wolf, 1991] Zahlreiche Studien konnten belegen, dass ein Schlaganfall bei VHF-Patienten mit einer vergleichsweise hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. [Lin, 1996; Lin, 2011; Marini, 2005] Daher kommt der Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit bekanntem VHF eine besondere Bedeutung zu. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren oralen Antikoagulanzen ist die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit VHF in der klinischen Praxis jedoch eingeschränkt. [Andersen, 2007; Burgess, 2007; Choudhry, 2006; Dinh, 2007; Friberg, 2006; Gattellari, 2008; Glader, 2004; Glazer, 2007; Indredavik, 2005; Jacobs, 2009; Nabauer, 2009; Ogilvie, 2010]

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die medikamentöse Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit prästationär bereits bekanntem VHF analysiert. Neben Einflussfaktoren für den Erhalt einer Antikoagulation wurden zudem die Auswirkungen der medikamentösen Schlaganfall-Prävention auf den klinischen Schweregrad des Schlaganfalls bei stationärer Aufnahme und die Mortalität im Verlauf untersucht. Des Weiteren wurden etwa 5 Jahre nach Entlassung für einen Teil der Patienten mit VHF die aktuelle Sekundärprävention und die Prävalenz VHF-assoziiierter Komplikationen erhoben.

### 5.1 Studienpopulation

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden 2390 Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2003 bzw. 2004 aufgrund eines akuten Schlaganfalls in der Neurologischen Klinik der Charité und des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (ab 01.06.2003: Campus Benjamin Franklin der Charité) stationär behandelt wurden. Einen ischämischen Schlaganfall erlitten 91% dieser Patienten und eine zerebrale Blutung 9% (siehe **Abb.1** und **Abb.2**), was der Verteilung der Schlaganfall-Typen in größeren



Kohorten in etwa entspricht. [Andersen, 2007] Viele der Patienten mit ischämischem Schlaganfall (n=2185) wiesen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, die einen Schlaganfall begünstigen. So litten mehr als zwei Drittel dieser Patienten unter einer arteriellen Hypertonie und knapp ein Drittel unter einem Diabetes mellitus (siehe **Tab. 3**). Ein Fünftel der Patienten erlitt bereits im Vorfeld einen ischämischen Schlaganfall, bei knapp einem Viertel dieser Patienten war ein VHF prästationär bekannt.

## **5.2 Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie**

Entsprechend der diesbezüglichen Studienlage [Audebert, 2008; Marini, 2005; O'Donnell, 2006; Schwammenthal, 2010; Weimar, 2008] fand sich bei 23% aller Patienten mit zerebraler Ischämie ein Vorhofflimmern (VHF), das bei 66% dieser Patienten bereits prästationär bekannt war. Die VHF-Prävalenz stieg auch in der hier untersuchten Kohorte mit dem Alter deutlich an und lag bei den über 80-jährigen Patienten bei 43% (siehe **Abb.3**). Der prozentuale Anteil der Patienten mit VHF verdoppelte sich in etwa mit jeder Lebensdekade nach dem 40. Lebensjahr, was bereits publizierten Ergebnissen entspricht. [Heeringa, 2006; Marini, 2005; Miyasaka, 2006; Wolf, 1991] In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen einem paroxysmalen, persistierenden oder permanenten VHF unterschieden, da gemäß der derzeitigen Studienlage von einem von der Dauer des VHF unabhängigen Schlaganfall-Risiko auszugehen ist, die Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls keine diesbezügliche Unterscheidung treffen und eine retrospektive Analyse diesbezügliche Limitationen aufweist. [Friberg, 2010; Lip, 2008; Nieuwlaet, 2008]

## **5.3 Klinische Charakteristika von Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern**

Im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten ohne Vorhofflimmern (VHF) waren Schlaganfall-Patienten mit VHF vergleichsweise älter und häufiger weiblich, was bereits publizierten Studien entspricht [Lin, 1996; Lin, 2011; Marini, 2005] und wahrscheinlich durch die höhere Lebenserwartung von Frauen zu erklären ist. [Heeringa, 2006; Wyller, 1999] Darüber hinaus wiesen Schlaganfall-Patienten mit VHF vergleichsweise häufiger begleitende kardiovaskuläre Risikofaktoren auf (siehe **Tab.4**). [Lin, 1996; Marini, 2005] Bei etwa einem Zehntel aller VHF-Patienten konnte bildmorphologisch zudem eine vorherige zerebrale Ischämie diagnostiziert werden, die gemäß der Eigenanamnese

ohne ein bemerktes klinisches Defizit geblieben war. In der Literatur finden sich variable Angaben für die Prävalenz so genannter „stummer“ zerebraler Infarkte bei Patienten mit VHF. [Ritter, 2011] Mittels Computertomographie wurden diese bei 15-26% aller VHF-Patienten nachgewiesen [Ezekowitz, 1995; Feinberg, 1990], anhand der Magnetresonanztomographie bei 32-75% der untersuchten VHF-Patienten. [Kobayashi, 2012; Vermeer, 2007]

Während VHF-Patienten nach eigenanamnestischen Angaben vor Auftreten des an der Charité behandelten Schlaganfalls weitestgehend selbstständig waren, wiesen nach stattgehabtem Schlaganfall nur etwa 20% aller VHF-Patienten keine oder geringe neurologische Defizite auf, wohingegen 30% sehr schwer betroffen und komplett auf fremde Hilfe angewiesen waren.

## **5.4 Medikamentöse Schlaganfall-Prävention bei bekanntem Vorhofflimmern**

### **5.4.1 Umsetzung der Leitlinien**

Vergleichbar mit bereits publizierten Studien [Burgess, 2007; Lin, 2011; O'Donnell, 2006] war bei etwa zwei Dritteln aller Schlaganfall-Patienten das Vorhofflimmern (VHF) bereits prästationär bekannt. Entgegen den zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltenden Leitlinienempfehlungen [Fuster, 2001] nahmen etwa 40% der Patienten mit bekanntem VHF vor dem zur Aufnahme in der Charité führenden Schlaganfall keinerlei antithrombotische Medikation zur Schlaganfall-Prävention ein (siehe **Tab.7**). Von den VHF-Patienten, die entsprechend ihres kardiovaskulären Risikoprofils hätten antikoaguliert werden sollen (93,4%), erhielten nur 23% eine Antikoagulation (siehe **Tab.10**). In der diesbezüglichen Literatur finden sich mit 22-29% vergleichbare Werte [Burgess, 2007; Deplanque, 2004; Indredavik, 2005], wobei auch höhere Werte (46%) berichtet wurden. [Gladstone, 2009] Die Rate einer medikamentösen Schlaganfall-Prävention mittels OAK unterschied sich in der Primärprävention mit etwa 20% nur in begrenztem Maß von der in der Sekundärprävention mit etwa 30% (siehe **Tab.7**), obwohl ein stattgehabter ischämischer Schlaganfall gemäß geltender Leitlinien *per se* als eine Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) anzusehen ist. In einer zur vorliegenden Arbeit vergleichbaren Studie aus Kannada, die zwei Jahre vor der Erstveröffentlichung der hier vorgestellten Daten (online vor Drucklegung im Jahr 2011) publiziert wurde, wurde eine OAK bei etwa 40% aller Patienten mit akutem

ischämischem Schlaganfall in der Primärprävention und bei etwa 60% in der Sekundärprävention eingesetzt. [Gladstone, 2009]

Als mögliche Ursache für den geringen Anteil im Vorfeld des Schlaganfalls antikoagulierter VHF-Patienten ist neben dem Bestehen von anhand der retrospektiven Erhebung möglicherweise nicht erfassten Kontraindikationen für eine OAK eine eventuell eingeschränkte Patienten-Compliance für die zum Erhebungszeitpunkt üblichen Vitamin K-Antagonisten (VKA) in Betracht zu ziehen. [Deplanque, 2004; Dinh, 2007; Gattellari, 2008; Laguna, 2004; Lotze, 2010; Waldo, 2005] Zu beachten ist, dass aufgrund des gewählten Studiendesigns keine validen Aussagen über die Qualität der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls im Allgemeinen gemacht werden können, wozu prospektive Registerstudien in einer größeren Kohorte notwendig wären. [Nabauer, 2009] Nichtsdestotrotz konnte anhand dieser Arbeit verdeutlicht werden, dass die medikamentöse Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit bekanntem VHF gravierende Defizite aufwies und nur eine Minderheit dieser Patienten gemäß den geltenden Leitlinien therapiert wurde. [Haeusler, 2012]

#### **5.4.2 Einflussfaktoren für den Erhalt einer Antikoagulation vor Aufnahme**

In Übereinstimmung mit mehreren, zumeist retrospektiven Studien [Audebert, 2010; Glader, 2004; Hylek, 2003], fand sich gemäß univariater Analyse (siehe **Tab.10**) für Patienten mit prästationär bekanntem VHF ein Zusammenhang zwischen einer prästationär verordneten Antikoagulation und einem geringeren Lebensalter sowie dem männlichen Geschlecht. Nach Adjustierung für das Lebensalter blieb die Assoziation zwischen Antikoagulation und dem Geschlecht jedoch nicht erhalten. [Haeusler, 2012] Im Gegensatz zu publizierten Ergebnissen wiesen weder ein bestehender Diabetes mellitus [Audebert, 2010; Glader, 2004], ein vorheriger Schlaganfall [Audebert, 2010; Gladstone, 2009] noch der prästationäre CHADS<sub>2</sub> Score einen signifikanten Einfluss auf die Verschreibung einer Antikoagulation in der hier untersuchten Kohorte auf (siehe **Abb.7, Tab.8 – Tab.10**). Die Größe der Kohorten in den publizierten Studien war in den Studien von Hylek et al. und Audebert et al. mit der hier vorgestellten Studie vergleichbar. In den Studien von Glader et al. und Gladstone et al. wurden hingegen deutlich mehr Patienten in die Analysen eingeschlossen, so war die Größe der Kohorten etwa 9fach bzw. 4fach größer. In die Analysen von Audebert et al. und Glader et al. wurden jedoch alle Patienten mit VHF eingeschlossen, Informationen über den

Anteil der Patienten mit bekanntem VHF fehlen. Anhand der hier vorgelegten Daten war festzustellen, dass in der klinischen Praxis die medikamentöse Prävention von Schlaganfällen bei VHF-Patienten nicht entsprechend des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgt [Nieuwlaat, 2006], wie das von Leitlinien seit Jahren propagiert wird. [Fuster, 2001; Fuster, 2006; Camm, 2010; Camm, 2012; Endres, 2012]

#### **5.4.3 Einflussfaktoren auf den Schlaganfall-Schweregrad bei Aufnahme**

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte mittels einer multivariablen Analyse gezeigt werden, dass eine antithrombotische Medikation mittels therapeutischer Antikoagulation (international normalized ratio (INR)  $\geq 2$ ) bei Auftreten des ischämischen Schlaganfalls mit einer signifikanten Reduktion des Schlaganfall-Schweregrades bei stationärer Aufnahme einherging (OR 0,28 [95% CI 0,09-0,84]; siehe **Tab.6**), was mit den Ergebnissen publizierter Studien in etwa übereinstimmt. [Audebert, 2010; Johnsen, 2014; O'Donnell, 2006; Schwammenthal, 2010] In die Studie von Schwammenthal et al. wurden wie auch in der hier vorliegenden Arbeit sowohl Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall als auch mit einer transitorisch ischämischen Attacke eingeschlossen, in die Studien von Audebert et al., Hylek et al. und O'Donnell et al. hingegen nicht. Nach Ausschluss der Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke aus der multivariablen Analyse zeigte der Faktor antithrombotische Medikation bei Aufnahme keine Assoziation mit einem schweren Schlaganfall mehr.

Durch die geringe Zahl intrazerebraler Blutungen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilt werden, ob der Effekt einer Antikoagulation auf den Schlaganfall-Schweregrad möglicherweise durch eine Zunahme intrazerebraler Blutungen ausgeglichen wurde, was in der Studie von Audebert et al. jedoch nicht der Fall war. [Audebert, 2010]

Die bei stationärer Aufnahme erfassten INR-Werte verdeutlichen den recht engen therapeutischen Bereich der VKA als ein besonders relevantes klinisches Problem. [Wan, 2008] So fand sich bei 62% der vor Aufnahme antikoagulierten Patienten bei Auftreten des Schlaganfalls eine subtherapeutische INR, die in der Schlaganfall-Prävention nachweislich nicht wirksam ist. [Hylek, 2003] Lediglich bei 26% aller antikoagulierten Patienten mit VHF und somit bei nur 6% aller Patienten mit bekanntem VHF, fand sich bei Auftreten des Schlaganfalls eine INR im Zielbereich (INR 2-3). In der von Gladstone et al. publizierten Studie fanden sich in der Primärprävention bei 10% und in der Sekundärprävention bei 18% der Patienten mit einem akuten ischämischen

Schlaganfall eine therapeutische wirksame INR [Gladstone, 2009], die das Risiko einer zerebralen Ischämie zwar deutlich reduzieren, aber nicht gänzlich aufheben kann. [Hart, 2007] Selbst in großen multizentrischen klinischen Studien lagen antikoagulierte Patienten nur zu 55-65% im INR-Zielbereich. [ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, 2006; Connolly, 2009; Granger, 2011; Patel, 2011; Singer, 2009] Die nunmehr verfügbaren neuen oralen Antikoagulanzen könnten aufgrund der ihnen eigenen Pharmakokinetik dieses klinische Problem jedoch lösen. [Häusler, 2012]

Gemäß der multivariablen Analyse der hier vorliegenden Daten erwiesen sich bei Schlaganfall-Patienten mit VHF zudem ein höheres Patientenalter (OR 1,02 [95% CI 1,00-1,04] pro Jahr) sowie eine bestehende koronare Herzkrankheit (OR 1,51 [95% CI 1,01-2,26]) als relevante Einflussfaktoren für einen schweren Schlaganfall (siehe **Tab.6**). [Häusler, 2012] Ein hohes Patientenalter erwies sich auch in den Studien von Hylek et al. und Indredavik et al. als relevant [Hylek, 2003; Indredavik, 2005], während eine koronare Herzkrankheit keinen signifikanten Einfluss zeigte. In der vorliegenden multivariablen Analyse zeigte sich hingegen kein signifikanter Einfluss einer bestehenden Herzinsuffizienz auf den Schlaganfall-Schweregrad. [Hylek, 2003]

## **5.5 Stationär verordnete Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern**

Die stationär verordnete medikamentöse Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) unterschied sich deutlich von der antithrombotischen Medikation bei Aufnahme (siehe **Tab.12** und **13**). Insgesamt 58% aller VHF-Patienten erhielten bei Entlassung eine Antikoagulation, wobei 34% eine orale Antikoagulation (OAK) und 24% Heparin in therapeutischer Dosierung erhielten. Da ein stattgehabter Schlaganfall bei bekanntem VHF gemäß Leitlinienempfehlungen *per se* eine Indikation zur Verordnung einer OAK darstellt, erscheint die Frage interessant, warum Patienten ohne eine Antikoagulation entlassen wurden. Eine diesbezügliche Erklärung stellt neben einer vermutlich teilweise recht kurzen Aufenthaltsdauer das bestehende intrazerebrale Blutungsrisiko nach akuter zerebraler Ischämie dar und der damit im Zusammenhang stehende fehlende Nettonutzen einer Antikoagulation innerhalb der ersten 2 Wochen nach einem Schlaganfall. [Koennecke, 2007; Whiteley, 2013] VHF-Patienten, die stationär keine Antikoagulation erhielten, waren signifikant älter und wiesen zum Zeitpunkt der Entlassung häufiger eine (sehr)starke Funktionsbeeinträchtigung auf als die VHF-Patienten, die bereits stationär eine Antikoagulation erhielten.

Die Patienten mit bekanntem VHF, die gemäß geltenden Leitlinien vor dem zur Aufnahme führenden Schlaganfall eine Antikoagulation hätten bekommen sollen, aber keine Medikation oder eine TAH einnahmen, erhielten bei Entlassung trotz des mit dem akuten ischämischen Schlaganfall assoziierten zerebralen Blutungsrisikos zu 55% eine Antikoagulation und nur 8% wurden ohne Gerinnungshemmung entlassen. Dies verdeutlicht die prinzipielle Praktikabilität einer Antikoagulation für mehr als die Hälfte der nicht gemäß Leitlinien behandelten Patienten und stellt die Defizite in der Schlaganfall-Prävention heraus.

## **5.6 Mortalität nach ischämischem Schlaganfall bei Vorhofflimmern**

Von den Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) mit ischämischem Schlaganfall verstarben 7% während des stationären Aufenthaltes in der Charité und weitere 2% innerhalb des ersten Monats nach dem stattgehabten Schlaganfall. Die stationäre Mortalität lag somit auch in der hier untersuchten Kohorte signifikant über der von Schlaganfall-Patienten ohne VHF [Weimar, 2008], war jedoch im Vergleich mit anderen publizierten VHF-Kohorten prozentual niedriger [Gladstone, 2009; Lin, 1996; O'Donnell, 2006], wobei die Länge des stationären Aufenthaltes möglicherweise stark variierte und in den zum Vergleich herangezogenen Studien Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke ausgeschlossen wurden. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit VHF bereits vor Aufnahme in das Krankenhaus an den Folgen des Schlaganfalls verstarben. Bei VHF-Patienten ist gemäß der Studienlage eine Mortalität von 25-33% in den ersten 30 Tagen nach einem Schlaganfall anzunehmen [Lin, 1996; Marini, 2005], wobei eine Behandlung auf einer Stroke Unit zu einer Senkung der Mortalitätszahlen führen kann. [Candelise, 2007; Jørgensen, 2000] Insgesamt 41% der Patienten mit VHF und ischämischem Schlaganfall verstarben im Verlauf des durchschnittlich etwa 38 Monate dauernden Beobachtungszeitraums, was anhand von Melderegisterauskünften eruiert wurde. Etwa die Hälfte der im Verlauf verstorbenen Schlaganfall-Patienten mit VHF wiesen bei Entlassung eine starke bis sehr starke körperliche Beeinträchtigungen auf und waren auf fremde Hilfe angewiesen (modified Rankin Scale  $\geq 4$ ). Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien, die eine Mortalität von bis zu 50% innerhalb eines Jahres beschrieben haben [Lin, 2011; Marini, 2005], war die Mortalität in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise niedriger, wobei das Alter der Patienten im Vergleich zu der Studie von Marini et al. niedriger war und der

Schlaganfall-Schweregrad im Vergleich zu der Studie von Lin et al. geringer. Des Weiteren erhielten im Vergleich zu der Studie von Marini et al. bei Auftreten des Schlaganfalls deutlich mehr Patienten eine OAK. Angaben bezüglich der Behandlung auf einer Stroke Unit fehlen in den Vergleichsstudien.

Wie erstmals in einer retrospektiven Studie von Hylek et al. gezeigt wurde, kann eine therapeutische Antikoagulation im Vergleich zu einer subtherapeutischen oder fehlenden Antikoagulation eine Reduktion der 1-Monats-Mortalität nach stattgehabtem Schlaganfall bewirken. [Hylek, 2003] Die diesbezüglichen Daten [Johnsen, 2014] als auch die Daten zur 3-Monats-Mortalität sind widersprüchlich. [Audebert, 2010; Schwammenthal, 2010] Nach 6 bzw. 12 Monaten fand sich in einer Kohortenstudie kein signifikanter Effekt einer therapeutischen Antikoagulation bei Aufnahme auf das Überleben. [Schwammenthal, 2010] Eine mögliche Ursache für eine reduzierte Mortalität unter therapeutischer Antikoagulation könnte eine reduzierte Größe der zerebralen Ischämie sein, wie unlängst von Ay et al. anhand von Magnetresonanztomographie-Daten gezeigt werden konnte. [Ay, 2008] Ein weiterer Grund könnte die geringere Wahrscheinlichkeit für sonstige Komplikationen, wie beispielsweise eine Pneumonie sein, da die Patienten weniger schwere Schlaganfälle erlitten. [Haeusler, 2008] Allerdings zeigte die multivariable Analyse der hier vorliegenden Daten (siehe **Tab.15**), dass ein höheres Patientenalter und der Schlaganfall-Schweregrad bei Aufnahme (National Institutes of Health Stroke Scale >5) die Überlebenszeit von Schlaganfall-Patienten mit VHF signifikant reduzieren kann, nicht jedoch eine therapeutische Antikoagulation bei Aufnahme. [Haeusler, 2012] Es fand sich im Vergleich zu prästationär unbehandelten Schlaganfall-Patienten mit VHF eine reduzierte Überlebenszeit bei Schlaganfall-Patienten mit VHF, die vor Aufnahme eine Thrombozytenaggregationshemmung einnahmen, was mit dem signifikant höheren Anteil einer koronaren Herzkrankheit dieser Patienten zusammenhängen könnte. Bei allen VHF-Patienten, die stationär nicht verstarben, war eine stationär begonnene Antikoagulation gemäß univariater Analyse mit einer signifikanten Reduktion der Langzeit-Mortalität assoziiert (siehe **Tab.14**). [Andersen, 2007]

## **5.7 Compliance bezüglich der Sekundärprävention nach stationärer Entlassung**

Die durchschnittlich nach knapp 5 Jahren durchgeführte postalische Nachbefragung wurde an alle überlebenden Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und ischämischem Schlaganfall adressiert, wobei lediglich 40% aller gemäß Einwohnermeldeamt Überlebenden den Fragebogen ausgefüllt zurücksandten, was einen Selektions-Bias mehr als wahrscheinlich erscheinen lässt und die folgenden Aussagen nur bedingt aussagekräftig macht. Es haben insbesondere Patienten auf den Fragebogen reagiert, die bei Entlassung weitestgehend selbstständig waren (modified Rankin Scale  $\leq 2$ ), so dass davon auszugehen ist, dass es aufgrund der bei stationärer Entlassung geringeren Morbidität zu weniger Komplikationen im poststationären Verlauf gekommen ist. Gemäß der von den antwortenden Patienten gemachten Angaben war etwa die Hälfte der überlebenden Patienten auch zum Zeitpunkt der Nachbefragung weitestgehend selbstständig, etwa ein Viertel wies (mittel)schwere Funktionseinschränkungen auf.

Die bei Entlassung verordnete medikamentöse Schlaganfall-Prävention wurde bei etwas mehr als der Hälfte der verfügbaren Patienten durch die ambulant behandelnden Ärzte unverändert beibehalten, bei fast 10% dieser Patienten hingegen gänzlich beendet. Von allen Schlaganfall-Patienten mit VHF, die bereits bei ihrer Entlassung eine Antikoagulation erhielten, waren 76% auch noch nach knapp 5 Jahren antikoaguliert. In bisher veröffentlichten Studien waren bereits nach 3 bzw. 12 Monaten nur noch 72-80% der VHF-Patienten antikoaguliert, bei denen stationär eine Antikoagulation begonnen wurde. [Fang, 2010; Jacobs, 2009; Weimar, 2008] In einer Studie von Glader et al. erhielten nach 2 Jahren nur noch 45% der VHF-Patienten eine OAK mittels Warfarin. [Glader, 2010] Die Gründe für das Absetzen einer Antikoagulation konnte anhand des Fragebogens nur in Einzelfällen begründet werden, wobei stattgehabte extrazerebrale Blutungen, Synkopen, Stürze und epileptischen Anfälle genannt wurden, die lediglich als relative Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation anzusehen sind, jedoch häufig zu einem Absetzen einer oralen Antikoagulation führen. [Deplanque, 2004; Dinh, 2007; Friberg, 2006; Gattellari, 2008; Laguna, 2004; Lotze, 2010]



## 5.8 Stärken und Schwächen der Promotionsarbeit

Stärken der vorliegenden Promotionsarbeit stellen der umfangreiche Datensatz und die Unterscheidung zwischen bereits bekanntem und erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern (VHF) bei stationärer Aufnahme dar, was differenzierte Analysen zur medikamentösen Schlaganfall-Prävention möglich machte. Positiv hervorzuheben ist außerdem, dass alle hier analysierten Patienten eine vergleichbare stationäre Behandlung erhielten und eine Langzeit-Nachbeobachtung durchgeführt wurde.

Zu den Schwächen der Arbeit zählt das retrospektive Design und die recht geringe Anzahl von Schlaganfall-Patienten mit VHF, die bei Auftreten des Schlaganfalls eine therapeutische INR aufwiesen, was möglicherweise den Nachweis eines benefitären Effektes einer therapeutisch wirksamen Antikoagulation auf die Mortalität im Langzeitverlauf verhinderte, aber die Probleme der Vitamin K-Antagonisten (VKA) abbildet. Aufgrund der Fokussierung auf Schlaganfall-Patienten mit VHF, die mit einem akuten Schlaganfall zur stationären Aufnahmen kamen, können anhand der vorliegenden Arbeit keine allgemeingültigen Aussagen zur Schlaganfall-Prävention bei VHF-Patienten getroffen werden. Da retrospektiv möglicherweise nicht alle relevanten Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation vor stationärer Aufnahme erfasst werden konnten, ist von einem diesbezüglichen Bias auszugehen. Die Ergebnisse der Langzeit-Nachbeobachtung zum Auftreten von Komplikationen, die die medikamentöse Sekundärprävention beeinflussen könnten, sind aufgrund des recht geringen Rücklaufs nur eingeschränkt aussagekräftig. In die Arbeit wurden vergleichsweise wenig Patienten mit VHF und einer intrazerebralen Blutung eingeschlossen, da diese offenbar primär in der Neurochirurgischen Klinik der Charité stationär behandelt wurden. Erwähnenswert ist zudem, dass bei Patienten mit VHF nicht immer davon ausgegangen werden kann, dass das bestehende Vorhofflimmern die Ursache des aufgetretenen Schlaganfalls war, da einerseits – bei den zumeist älteren Patienten – konkurrierende Schlaganfall-Ursachen bestehen können und andererseits auch ein aufgetretener Schlaganfall – insbesondere bei einer konsekutiven Schädigung der Inselregion – zum erstmaligen Auftreten von VHF geführt haben könnte. [Sposato, 2014] Aufgrund der gewählten Modalitäten der Nachverfolgung liegen uns keine genauen Informationen über die Schlaganfall-Rezidivrate und die Todesursachen vor, was jedoch auch im Rahmen von prospektiven Patientenregistern nur mit begrenzter Aussagekraft erhoben werden kann. Besonders relevant ist zudem, dass die Datenerhebung vor der Markteinführung der

oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban erfolgte, so dass die vorliegenden Daten für diese oralen Antikoagulanzen nicht repräsentativ sind. Sollten sich die Studienergebnisse der neuen oralen Antikoagulanzen in der klinischen Praxis bestätigen, könnte sich durch das im Vergleich zum VKA Warfarin in vielen Punkten günstigere Nutzen-Risikoprofil [Connolly, 2009; Giugliano, 2013; Granger, 2011; Patel, 2011] eine höhere Akzeptanz einer oralen Antikoagulation in der Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit VHF ergeben. Aufgrund der derzeitigen Tagestherapiekosten dieser neuen oralen Antikoagulanzen, einem bisher fehlenden Antidot bei Auftreten einer Blutung und der mit dem VKA Warfarin vergleichbaren Abbruchraten unter laufender Therapie, wird jedoch auch noch in absehbarer Zeit ein relevanter Teil der Patienten mit VHF mit einem VKA behandelt werden. [Häusler, 2012]

## Literaturverzeichnis

- ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Poque J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Poque J, Hart RG, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 483-512.
- Andersen KK, Olsen TS. Reduced poststroke mortality in patients with stroke and atrial fibrillation treated with anticoagulants: results from a Danish quality-control registry of 22179 patients with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38 (2): 259-263.
- Audebert HJ, Schenk B, Tietz V, Schenkel J, Heuschmann PU. Initiation of Oral Anticoagulation after Acute Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack: Timing and Complications of Overlapping Heparin or Conventional treatment. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 171-177.
- Audebert HJ, Schenk B, Schenkel J, Heuschmann PU. Impact of prestroke oral anticoagulation on severity and outcome of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29 (5): 476-483.
- Ay H, Arsava EM, Gungor L, et al. Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008; 64: 499-506.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-870.

- Brüggenjürgen B, Reinhold T, McBride D, Willich SN. Vorhofflimmern – epidemiologische, ökonomische und individuelle Krankheitsbelastung. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 21-25.
- Buggle F, Grau AJ, Hacke W. Die Behandlung von Risikofaktoren zur Primärprohylaxe zerebraler Ischämien. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 24-29.
- Burgess C, Ingham T, Woodbridge M, Weatherall M, Nowitz M. The use of antithrombotics in patients presenting with stroke and atrial fibrillation. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3 (3): 491-498.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12 (10): 1360-1420.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012, 14 (10): 1385-1413.
- Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A; on the behalf of the PROSIT Study Group. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007; 369 (9558): 299-305.
- Choudhry NK, Soumerai SB, Normand SL, Ross-Degnan D, Laupacis A, Anderson GM. Warfarin prescribing in atrial fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics. *Am J Med* 2006; 119 (7): 607-615.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-1151.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806-817.
- Deplanque D, Leys D, Parnetti L, et al. Stroke prevention and atrial fibrillation: reasons leading to an inappropriate management. Main results of the SAFE II study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (6): 798-806.
- Diener HC, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG). Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Thieme Verlag: Stuttgart, 2008.
- Dinh T, Nieuwlaat R, Tieleman RG, et al. Antithrombotic drug prescription in atrial fibrillation and its rationale among general practitioners, internists and

- cardiologists in The Netherlands - The EXAMINE-AF study. A questionnaire survey. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (1): 24-31.
- Ederhy S, Dufaitre G, Boyer-Chatenet L, et al. Should all patients with non-valvular atrial fibrillation be anticoagulated? *Int J Cardiol* 2010; 143 (1): 8-15.
- Endres M, Diener HC, Röther J. Vaskuläre Erkrankungen: Sekundärprophylaxe des ischämischen Insultes (Kapitel 23). In: Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme Verlag: Stuttgart, 2012, 324-348.
- Ezekowitz M, James K, Nazarian S, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2178–2182.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745-752.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (6): 624-631.
- Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990; 150 (11): 2340-2344.
- Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who not? Report from the Stockholm Cohortstudy on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 2006; 27 (16): 1954-1964.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967-975.
- Frykman V, Frick M, Jensen-Urstad M, Östergren J, Rosenqvist M. Asymptomatic versus symptomatic persistent atrial fibrillation: clinical and noninvasive characteristics. *J Intern Med* 2001; 250 (5): 390-397.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop Guidelines for the Management of patients with atrial fibrillation). Developed in collaboration with

- the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118-2150.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651-745.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864-2870.
- Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians. *Stroke* 2008; 39 (1): 227-230.
- Geckeis K, Budde T, Laubenthal F. Innovationen in der Kardiologie für Neurologen. *Nervenheilkunde* 2011; 30: 663-668.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.
- Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, et al. Large variations in the use of oral anticoagulants in stroke patients with atrial fibrillation: a Swedish national perspective. *J Intern Med* 2004, 255 (1): 22-32.
- Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010; 41 (2): 397-401.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40 (1): 235-240.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370 (26): 2467-2477.
- Glazer NL, Dublin S, Smith NL, et al. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med* 2007; 167 (3): 246-252.

- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981-992.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32 (11): 2559-2566.
- Haeusler KG, Schmidt WU, Föhring F, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (1-2): 50-58.
- Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int J Stroke* 2012; 7 (7): 544-550.
- Häusler KG, Breithardt G, Endres M. Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. Ein Update. *Nervenheilkunde* 2012; 31: 409-418.
- Hajat C, Heuschmann PU, Coshall C, et al. Incidence of aetiological subtypes of stroke in a multi-ethnic population based study: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 (5): 527-533.
- Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett ELC. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 826-829.
- Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy. *Stroke* 2005; 36: 1588-1593.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146 (12): 857-867.
- Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1976; 54: 541-553.
- Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27 (8): 949-953.
- Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37: 333-340.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349 (11): 1019-1026.

- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-2696.
- Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *J Intern Med* 2005; 258 (2): 133-144.
- Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7 (3): 159-166.
- Johnsen SP, Svendsen ML, Hansen ML, Brandes A, Mehnert F, Husted SE. Preadmission oral anticoagulant treatment and clinical outcome among patients hospitalized with acute stroke and atrial fibrillation: a nationwide study. *Stroke* 2014; 45 (1): 168-175.
- Jørgensen HS, Kammergaard LP, Houth J, et al. Who benefits from treatment and rehabilitation in a stroke Unit? A community-based study. *Stroke* 2000; 31 (2): 434-439.
- Kirchhof P, Breithardt G. Therapie von Vorhofflimmern. *Internist* 2007; 48 (8): 819–831.
- Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: Surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011; 105 (6): 1010-1023.
- Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21 (4): 310-317.
- Koennecke HC. Antikoagulation zur Schlaganfallprävention. Ein Update. *Nervenarzt* 2007; 78: 1124-1129.
- Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (ESPro). Incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29 (12): 2501-2506.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke* 2001; 32 (12): 2735-2740.



- Laguna P, Martin A, del Arco C, et al. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2004; 44 (1): 3-11.
- Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, et al. Cardiological evaluation after cerebral ischaemia: Consensus statement of the Working Group Heart and Brain of the German Cardiac Society-Cardiovascular Research (DGK) and the German Stroke Society (DSG). *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (10): 609-625.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27 (10): 1760-1764.
- Lin S, Wu B, Hao ZL, et al. Characteristics, treatment and outcome of ischemic stroke with atrial fibrillation in a Chinese hospital-based stroke study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31 (5): 419-426.
- Lip GY. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis. *Thromb Haemost* 2008; 100 (1): 11–13.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046.
- López-Cuenca Á, Marín F, Roldán V, et al. Genetic polymorphisms and atrial fibrillation: Insights into the prothrombotic state and thromboembolic risk. *Ann Med* 2010; 42 (8): 562-575.
- Lotze U, Liebetrau J, Malsch I, et al. Medical treatment of patients with atrial fibrillation aged over 80 years in daily clinical practice: Influence of age and CHADS<sub>2</sub> score. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50: 36-41.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115-1119.
- Marx P. Zerebrale und spinale Ischämie (Kapitel 40). In: *Neurologie. Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*. Wallesch CW (Hrsg.). Elsevier, Urban & Fischer: München, 2005, 465-506.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-125.

- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11 (4): 423-434.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, et al. Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27 (24): 3018-3026.
- Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GYH, et al. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2007; 153: 1006-1012.
- Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, et al. Euro Heart Survey Investigators. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008; 29 (7): 915-922.
- O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: An observational study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 749-754.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: A systemic review. *Am J Med* 2010; 123: 638-645.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883-891.
- Poeck K, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte (Kapitel 5). In: *Neurologie*. Springer Verlag: Heidelberg, 2006, 163-222.
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2 (5): 200-215.
- Ritter MA, Dittrich R, Ringelstein EB. Klinisch stumme Hirninfarkte. *Nervenarzt* 2011; 82 (8): 1043-1052.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370 (26): 2478-2486.
- Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. *Clin Cardiol* 2008; 31: 55-62.
- Savitz SI, Lew R, Bluhmki E, Hacke W, Fisher M. Shift analysis versus dichotomization of the modified Rankin scale outcome scores in the NINDS and ECASS-II trials. *Stroke* 2007; 38 (12): 3205-3212.

- Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010; 105 (3): 411-416.
- Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant – antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004; 35: 2362-2367.
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151 (5): 297-305.
- Sposato LA, Riccio PM, Hachinski V. Poststroke atrial fibrillation: cause or consequence? *Neurology* 2014; 82 (13): 1180–1186.
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 2010; 41: 2848-2888.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med* 2002; 113: 359-364.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 2007; 69: 546-554.
- Tebbenjohanns J, Korte T. Therapie des Vorhofflimmerns. *Internist* 2003; 44 (6): 719-732.
- Van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 2001; 22: 247-253.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611-619.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ; NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46: 1729-1736.

- Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1 (2): 84-91.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123 (10): 1144-1150.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-166.
- Weimar C, Benemann J, Katsarava Z, Weber R, Diener HC. Adherence and quality of oral anticoagulation in cerebrovascular disease patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2008; 60: 142-148.
- Whiteley WN, Adams HP, Bath PMW, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2013; 12 (6): 539-545.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 (8): 983-988.
- Wyller TB. Stroke and gender. *J Gend Specif Med* 1999; 2 (3): 41-45.

## Patientenfragebogen der Studie:

„Effizienz der medikamentösen Prävention bei Vorhofflimmern“  
der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Charité

Fragebogennummer: \_\_\_\_\_

Der Fragebogen wurde  selbständig **ausgefüllt oder durch**  
 Andere (Angehörige, Betreuer, Pflegende).

**Wie geht es Ihnen derzeit? Haben Sie weiterhin Beschwerden aufgrund des stattgehabten Schlaganfalls? Benötigen Sie fremde Hilfe?**

- keine Beschwerden, völlig selbständig
- leichte Beschwerden, völlig selbständig
- geringe Beschwerden, selbständig
- deutliche Beschwerden, brauche etwas Hilfe, kann ohne Hilfe laufen
- starke Beschwerden, brauche Hilfe, kann nicht ohne Hilfe laufen
- sehr starke Beschwerden, brauche ständig Hilfe, bettlägerig

### Wohnsituation

- zu Hause
- zu Hause mit Unterstützung durch Angehörige
- zu Hause mit Unterstützung durch Pflegedienst
- bei Angehörigen mit Unterstützung durch Angehörige oder Pflegedienst
- Pflege- oder Wohnheim

**Haben sie bereits vor dem Aufenthalt in der Charité im Jahr 2003 bzw. 2004 gewusst, dass eine Herzrhythmusstörung (das Vorhofflimmern) besteht?**

- nein       ja       weiß ich nicht

**Besteht bei Ihnen die Herzrhythmusstörung (das Vorhofflimmern) weiterhin gelegentlich („intermittierend“) oder immer („permanent“)?**

- nicht mehr     
  gelegentlich     
  immer     
  weiß ich nicht

**Ist seit ihrem Aufenthalt in der Charité in den Jahren 2003 bzw. 2004 die folgende Erkrankung bzw. das folgende Ereignis eingetreten?**

- |   |                            |                          |                                |
|---|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Erneuter Schlaganfall   | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Hirnblutung   | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Plötzlicher Bewusstseinsverlust (Synkope)                             | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Lungenembolie   | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Sonstige Blutung im Körper<br>(die einen Arztbesuch notwendig machte) | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Sturz   | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Herzinfarkt   | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Magengeschwür   | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Thrombose   | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Epileptischer Anfall  | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> mehrfach |
| Sonstiges: _____  |                            |                          |                                |

**Ich nehme gerade folgende Medikamente ein:**

Name des Medikaments	Dosis	morgens	mittags	abends
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____	_____ mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Unterscheidet sich die aktuelle „Blutverdünnung“ (Einnahme von Marcumar<sup>®</sup>, Falithrom<sup>®</sup>, ASS<sup>®</sup>, Aspirin<sup>®</sup>, Godamed<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup> oder Iscover<sup>®</sup>) von der in der Charité im Jahr 2003 bzw. 2004 verordneten „Blutverdünnung“? Falls „ja“, warum wurde die Medikation verändert.**

- nein       ja (Mehrfachnennungen möglich)       weiß ich nicht
- Blutung
  - Stürze
  - Epileptische Anfälle
  - Unverträglichkeit
  - Kostengründe
  - Selbstständig verändert

**Wenn Sie nicht alle Fragen beantworten konnten, sind Sie mit einer Befragung Ihrer Hausärztin / Ihres Hausarztes einverstanden?**

- nein       ja

**Falls „ja“, meine Hausärztin / mein Hausarzt ist:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefonnummer: \_\_\_\_\_

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit. Wir wünschen Ihnen für die Zukunft Alles Gute.

Im Namen der Studienärzte, Dr. K. G. Häusler

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maria Konieczny, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Antikoagulation bei Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern – Implementation in der Praxis und Bedeutung für die Morbidität und Mortalität nach einem ischämischen Schlaganfall“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

.....  
Datum

.....  
Unterschrift



## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Maria Konieczny, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long term survival. Int J Stroke 2012; 7 (7): 544-550.

Beitrag im Einzelnen: Erheben von Primärdaten (90%), Erstellen der Datenbank (60%), Datenanalyse (20%), Erstellung des Manuskriptes (20%), Literaturrecherche (20%).

**Publikation 2:** Herm J, Konieczny M, Jungehulsing GJ, Endres M, Villringer A, Malzahn U, Heuschmann PU, Haeusler KG. Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation? J Clin Neurosci 2013; 20 (4): 554-559.

Beitrag im Einzelnen: Erheben von Primärdaten (60%), Erstellen der Datenbank (40%), Datenanalyse (10%), Erstellung des Manuskriptes (10%), Literaturrecherche (10%).

**Publikation 3:** Haeusler KG, Herm J, Konieczny M, Grittner U, Lainscak M, Endres M, Doehner W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on stroke severity and long-term survival after ischemic stroke. *In Überarbeitung zur resubmission.*

Beitrag im Einzelnen: Erheben von Primärdaten (60%), Erstellen der Datenbank (40%), Erstellung des Manuskriptes (10%), Literaturrecherche (10%).

.....

Datum

.....

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long term survival. *Int J Stroke* 2012; 7 (7): 544-550.

Herm J, Konieczny M, Jungehulsing GJ, Endres M, Villringer A, Malzahn U, Heuschmann PU, Haeusler KG. Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation? *J Clin Neurosci* 2013; 20 (4): 554-559.

Haeusler KG, Herm J, Konieczny M, Grittner U, Lainscak M, Endres M, Doehner W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on stroke severity and long-term survival after ischemic stroke. *In Überarbeitung zur resubmission.*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Karl Georg Häusler (Oberarzt der Neurologischen Klinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin & Leiter des Trial Teams des Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)) für seine kompetente Betreuung und fachliche Unterstützung bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. rer. nat. Uwe Malzahn (zum damaligen Zeitpunkt wissenschaftlicher Mitarbeiter und Biometriker am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)) für die umfangreiche statistische Beratung.

Mein besonderer Dank gilt abschließend meiner Familie, die mir immer unterstützend zur Seite stand.

Meiner verstorbenen Tante Barbara Schüler möchte ich meine Dissertation widmen.