

Fakultät für Medizin – Technische Universität München
Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des
Deutschen Herzzentrums München des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München

**Beitrag zum Einsatz direkter oraler Antikoagulantien
(DOAK)
bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern**

Anne-Charlotte Niesert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Harald Kaemmerer
2. Prof. Dr. Peter Ewert

Die Promotion wurde am 16.07.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Promotionsführende Einrichtung am 15.07.2020 angenommen.

WIDMUNG

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	6
1.1 ERWACHSENE MIT ANGEBORENEM HERZFEHLER	6
1.2 ORALE ANTIKOAGULANTIEN.....	12
1.3 ZIELE UND FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN STUDIE.....	19
2. PATIENTEN UND METHODIK	20
2.1 STUDIENDESIGN	20
2.2 PATIENTEN: EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	21
2.3 DATENERFASSUNG	21
2.4 PATIENTEN-EINTEILUNG	22
2.5 PATIENTEN-KLASSIFIZIERUNG	24
2.6 SCHWEREGRAD DES ANGEBORENEN HERZFEHLERS	25
2.7 DER CHADS ₂ -SCORE, CHA ₂ DS ₂ -VASC-SCORE UND HAS-BLED SCORE	26
2.8 EINVERSTÄNDNIS, DATENSCHUTZ.....	29
2.9 STATISTISCHE ANALYSE	30
3. ERGEBNISSE	32
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	32
3.2 HAUPTDIAGNOSEN	36
3.3 ZUORDNUNG ZU FUNKTIONS-KLASSEN.....	38
3.4 ZUORDNUNG ZU DEN KLASSEN DES „ACC SEVERITY CODE“	39
3.5 KOMORBIDITÄTEN DER PATIENTEN.....	40
3.6 INDIKATION FÜR DIE THERAPIE MIT ORALER ANTIKOAGULATION	41
3.7 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG DER PATIENTEN	41
3.8 CHADS ₂ -SCORE, CHA ₂ DS ₂ -VASC-SCORE UND HAS-BLED SCORE.....	42
3.9 KOMPLIKATIONEN UNTER THERAPIE MIT DOAK	46
3.9 FOLLOW-UP / VERLAUFSKONTROLLE.....	47
4. DISKUSSION	48
5. SCHLUSSFOLGERUNG	60
6. STUDIENBESCHRÄNKUNGEN	61
7. ZUSAMMENFASSUNG	62
8. LITERATURVERZEICHNIS	65
9. TABELLENVERZEICHNIS	76
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76

11. ANHANG.....	77
1 PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG.....	77
2 PATIENTENFRAGEBOGEN	80
3 ARZT-ERHEBUNGSBOGEN	86
12. LEBENSLAUF	89
13. ERKLÄRUNG ZUR VORVERÖFFENTLICHUNG DER ERGEBNISSE DER VORLIEGENDEN DISSERTATION:	90
14. DANKSAGUNG	91

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHF	Angeborener Herzfehler
BMI	Body Mass Index
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DOAK	Direktes orales Antikoagulans / Direkte orale Antikoagulantien
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
FDA	Food und Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ISTH	International Society on Thrombosis und Haemostasis
KHK	Koronare Herzkrankheit
NOAK	Neues orales Antikoagulans/ Neue orale Antikoagulantien nicht Vitamin-K-antagonistisches orales Antikoagulans / nicht Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPSB	Prothrombin-Komplex-Konzentrate
rVIIa	rekombinanter Faktor VIIa
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	venöse Thrombembolie

1. Einleitung

Eine 2015 veröffentlichte Studie hat gezeigt, dass ca. 22 % aller Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (EMAH) eine orale Antikoagulation erhalten, wobei fast ausschließlich Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Verwendung finden (Lummert, Hauser et al. 2015).

In der Allgemeinbevölkerung zählen kardiovaskuläre Erkrankungen sowie thromboembolische Ereignisse zu den häufigsten Todesursachen. Insbesondere EMAH neigen zu thromboembolischen Ereignissen, die mit hoher Morbidität und Mortalität vergesellschaftet sind. Daher ist für diese Patientengruppe eine prophylaktische orale Antikoagulation von besonderer Wichtigkeit.

Bisher existieren hauptsächlich Angaben zum Einsatz von VKA bei EMAH, Daten über die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) bei EMAH sind jedoch rar (Riva and Lip 2012, Lummert 2015).

1.1 Erwachsene mit angeborenem Herzfehler

Heutzutage sind angeborene Herzfehler (AHF) die häufigste isolierte angeborene Organanomalie, die bei ca. 1 % der Neugeborenen auftritt. Die Herzfehler werden je nach Ausprägung in einfache, mittelschwere und komplexe Formen eingeteilt. Ca. 55 % sind einfache bis mittelschwere und ca. 45 % komplexe Herzfehler.

Trotz der Relevanz angeborener Herzfehler existieren weltweit bisher keine exakten Daten über die genaue Anzahl betroffener Kinder mit angeborenem Herzfehler. Daher kann die Größe der Patientengruppe nur abgeschätzt werden. In Deutschland umfasst die Gruppe der EMAH aktuell ca. 280.000 Patienten (Schmaltz, Bauer et al. 2008).

Für Europa wird die Zahl der Patienten mit angeborenem Herzfehler auf über 4,2 Mio. geschätzt, von denen ca. 2,3 Mio. das Erwachsenenalter erreicht haben (Schmaltz, Bauer et al. 2008, Moons and Meijboom 2010).

Somit übersteigt die Patientengruppe der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler mittlerweile die der Kinder mit angeborenem Herzfehler. Weiterhin wird der Anstieg der

Zahl der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler auf ca. 5 % pro Jahr geschätzt (Brickner, Hillis et al. 2000).

Diese Verteilung hat sich im vergangenen Jahrhundert deutlich verändert.

In den 1930er Jahren überlebten lediglich 10 bis 15 % der unbehandelten Kinder mit relevanten angeborenen Herzfehlern die ersten Lebensjahre und nur wenige erreichten das Jugend- und Erwachsenenalter. Abhängig vom Schweregrad des Herzfehlers ist die Überlebensrate heute auf mehr als 90 % angestiegen (Kaemmerer and Hess 2005). Die meisten dieser Patienten erreichen bemerkenswerterweise das hohe Erwachsenenalter (Webb 2001, Warnes 2005).

Eine Veränderung der Patientenpopulation mit angeborenem Herzfehler findet sich auch in der kanadischen Region Quebec. Dort zeigte sich zwischen 1985 und 2000 ebenfalls eine deutliche Verschiebung der Altersverteilung der Patienten mit angeborenem Herzfehler. 1985 lag das mediane Alter der Patienten mit schwerem angeborenem Herzfehler bei 11 Jahren und stieg auf bis zu 17 Jahre im Jahr 2000 an. Im Jahr 2000 war die Anzahl der Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Kindes- und Erwachsenenalter in Quebec fast identisch (Marelli, Mackie et al. 2007).

Tabelle 1: Schätzung der Zahl der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler im Jahr 2017 in Deutschland (Herzstiftung 2016)

Angeborene Herzfehler Erwachsene (Schätzung)					
	Geburtsjahr	Geburten in Deutschland	Patienten mit Herzfehler	18-Jahre-Überlebensrate	Überlebende mit 18 Jahren
(Mittel-)schwere Herzfehler (Inzidenz 6,6/1.000)	1950-59	10.000.000	66.000	10 %	6.600
	1960-79	21.180.000	139.788	35 %	11.120
	1980-89	8.860.000	58.476	50 %	29.238
	1990-95	4.020.000	26.532	70 %	18.572
Einfache Herzfehler (Inzidenz 5,4/1.000)	1950-59	10.000.000	54.000	90 %	48.600
	1960-79	21.180.000	114.372	90 %	102.935
	1980-89	8.860.000	47.844	90 %	43.060
	1990-95	4.020.000	43.416	95 %	41.245
Gesamt ohne Berücksichtigung der Absterberate der älteren Jahrgänge: 301.370					

Die Prognoseverbesserung der Patienten mit AHF ist vorzugsweise auf die großen Fortschritte der letzten Jahrzehnte im Bereich der Herzchirurgie zurückzuführen.

1938 begann die erfolgreiche chirurgische Behandlung angeborener Herzfehler mit dem Verschluss eines offenen Ductus Botalli durch E. Frey in Düsseldorf und R.E. Gross in den USA (Kaemmerer, Meisner et al. 2004). In den darauf folgenden Jahrzehnten folgten weitere Fortschritte wie die Resektion einer Aortenisthmusstenose durch C. Crafoord und G. Nylin (1944), der Blalock-Taussig-Shunt (1944), die Einführung der Chirurgie am offenen Herzen (1952), die Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie durch C.W. Lillehei (1954), die Vorhofumkehr-Operation durch A. Senning (1959) und W.T. Mustard (1963), die Fontan-Operation (1968) oder die arterielle Switch-Operation durch A.D. Jatene und M. Yacoub (1975) (Perloff JK 2009). Heutzutage sind nahezu alle angeborenen Herzfehler einer chirurgischen Therapie zugänglich.

Früher handelte es sich bei den Operationen häufig um palliative Eingriffe, welche die Symptome lindern oder eine Verzögerung der zu erwartenden Herzinsuffizienz bewirken sollten. Mittlerweile zeigten sich große Fortschritte in der Kardiochirurgie gemacht, sodass viele Patienten heute sogar reparativ oder kurativ versorgt werden können.

Laut Definition von Stark muss ein korrigierender Eingriff folgende Eigenschaften erfüllen:

- es wird eine normale Funktion erzielt und aufrecht erhalten
- die Lebenserwartung ist normal und
- eine weitere medizinische oder chirurgische Behandlung ist nicht erforderlich (Stark 1989).

Trotz der Fortschritte in der Versorgung von Patienten mit angeborenem Herzfehler sind kurative Eingriffe immer noch eine Seltenheit und alle Operationen oder Interventionen sind mit dem Risiko von Rest- und Folgezuständen und auch Komplikationen behaftet (Perloff JK 2009).

Als Restzustände werden anatomische oder hämodynamische Störungen beschrieben, die bereits vor dem Eingriff bestanden oder sich im Rahmen der Fehlbildung entwickelt haben. Meistens sind sie obligatorisch, unabhängig von der durchgeführten Operation und nicht Folge einer technisch unzureichenden Operation. Gelegentlich existieren auch Veränderungen zum Zeitpunkt der Operation, die operativ nicht angegangen werden. Diese Restzustände umfassen u.a. elektrophysiologische Veränderungen,

Gefäßveränderungen oder Störungen der Klappen – bzw. Ventrikelfunktion (Perloff and Warnes 2001).

Die Folgezustände einer chirurgischen Behandlung sind als spezifische Konsequenzen des durchgeführten Eingriffs definiert, z.B. elektrophysiologische, valvuläre und ventrikuläre Veränderungen oder implantierte prothetische Materialien (z.B. Herzklappen, Conduits, Patches, Schrittmachersonden) (Perloff and Warnes 2001).

Auch nach interventionellen Eingriffen können sich Rest- und Folgezustände finden.

Sowohl Patienten mit nativem angeborenem Herzfehler als auch Patienten nach Intervention oder Operation bedürfen einer lebenslangen kardiologischen Nachsorge. Die Kontrollintervalle richten sich nach der Art des Herzfehlers, dem klinischen Zustand des Patienten, den zu erhebenden Befunden sowie dem durchgeführten Eingriff (Hess, Bauer et al. 2011).

Durch das Erreichen eines immer höheren Lebensalters der Patienten mit angeborenem Herzfehler treten sowohl bisher unbekannte Komplikationen des angeborenen Herzfehlers, wie z.B. die pulmonalarterielle Hypertonie bei „korrigiertem“ Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, als auch vermehrt nicht-kardiale Komorbiditäten auf (Baumgartner 2014, Lummert, Hauser et al. 2015, van Riel, Blok et al. 2015, Hauser, Lummert et al. 2017).

Zur optimalen Therapie und Nachsorge benötigen die EMAH eine mehrstufige interdisziplinäre Versorgung mit einer Basisbetreuung durch Hausärzte sowie einer spezialisierten Versorgung durch regionale und überregionale EMAH-Zentren (Abb. 1).

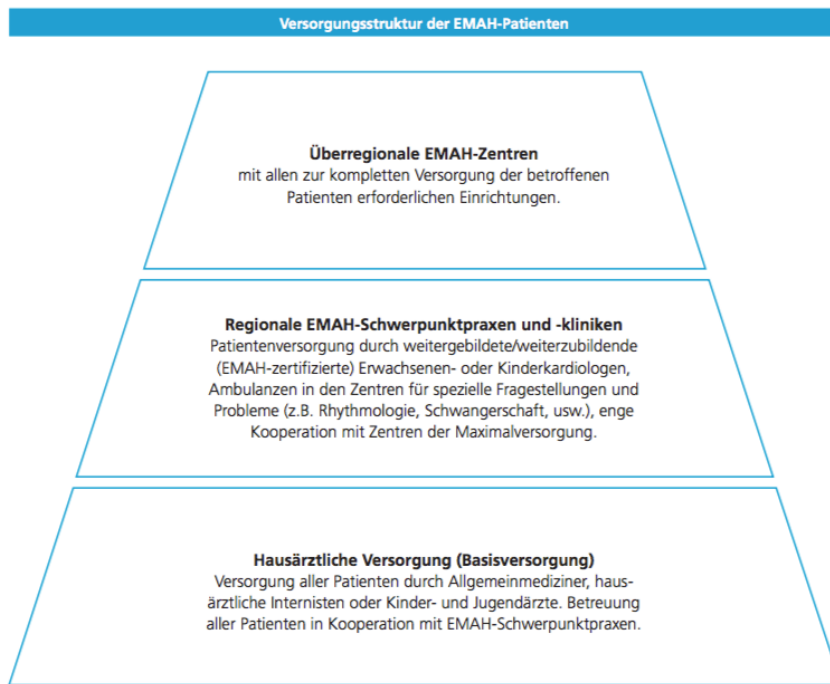


Abb. 1 Versorgungsstruktur der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, modifiziert nach H.Kaemmerer et al. (Kaemmerer, Breithardt et al. 2006, Herzstiftung 2016)

Inzwischen existieren in Deutschland 17 EMAH-Zentren sowie Kliniken und Praxen mit mehr als 300 zertifizierten (Kinder-) Kardiologen (Abb. 2).

EMAH-Ambulanzen und überregionale EMAH-Zentren



Darstellung auf Grundlage von Daten der DGPK. Dargestellt werden ausschließlich Standorte, an denen praktizierende und aktiv behandelnde Ärzte tätig sind.

Abb. 2 Zertifizierte überregionale EMAH-Zentren und EMAH-Ambulanzen/Sprechstunden an Universitäts- und anderen Kliniken in Deutschland – 2016 (Herzstiftung 2016)

In Zusammenschau dieser Patientenzahlen und der Gesamtanzahl der EMAH-Zentren in Deutschland wird deutlich, dass nur ein Teil dieser Patienten tatsächlich an ein EMAH-Zentrum angebunden ist. Schätzungen nach werden heutzutage ca. 200.000 EMAH nicht in einem EMAH-Zentrum versorgt.

Derzeit läuft eine deutschlandweite Studie zur Versorgungssituation von EMAH durch Allgemein-/Hausärzte oder Internisten ohne spezifische Erfahrung mit diesem Patientenkollektiv. Diese soll Grundlage für eine Kampagne zum besseren Verständnis der EMAH und damit zu einer Optimierung der medizinischen Betreuung der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler beitragen (Neidenbach, Kaemmerer et al. 2017). Aufgrund der weiterhin steigenden Patientenzahlen von EMAH sowie der Komplexität der Versorgung dieser Patienten ist die Weiterentwicklung von spezialisierten Versorgungszentren für dieses Patientenkollektiv von entscheidender Bedeutung (Deanfield, Thaulow et al. 2003).

1.2 Orale Antikoagulantien

Allgemein spielt die orale Antikoagulation eine entscheidende Rolle in der Prävention thromboembolischer Ereignisse. Diese treten in der Gesamtbevölkerung mit immer höherem Lebensalter vermehrt auf.

Auch bei EMAH nehmen die Komorbiditäten mit steigendem Lebensalter zu. Hierzu gehören Thrombosen und Embolien, die bei ca. 20 % der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler eine Antikoagulation zur Primär- oder Sekundärprophylaxe erfordern (Lummert 2015).

Über die letzten Jahrzehnte haben sich die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Antikoagulation in vielen Patientengruppen etabliert. Vor ungefähr 70 Jahren wurde der erste VKA zugelassen (Raunso, Selmer et al. 2012, Graham, Reichman et al. 2015, Sjogren, Grzymala-Lubanski et al. 2015). VKA bieten viele Vorteile, die ihren langjährigen und weitverbreiteten Einsatz zur Prävention thromboembolischer Ereignisse begründen (Kirchhof, Benussi et al. 2016).

Diese Wirkstoffgruppe, auch Cumarine genannt, die Wirkung von Vitamin K in der Leber. Durch die Blockade können vier wichtige Faktoren des Gerinnungssystems, II, VII, IX und X, nicht synthetisiert werden (Abb. 3).

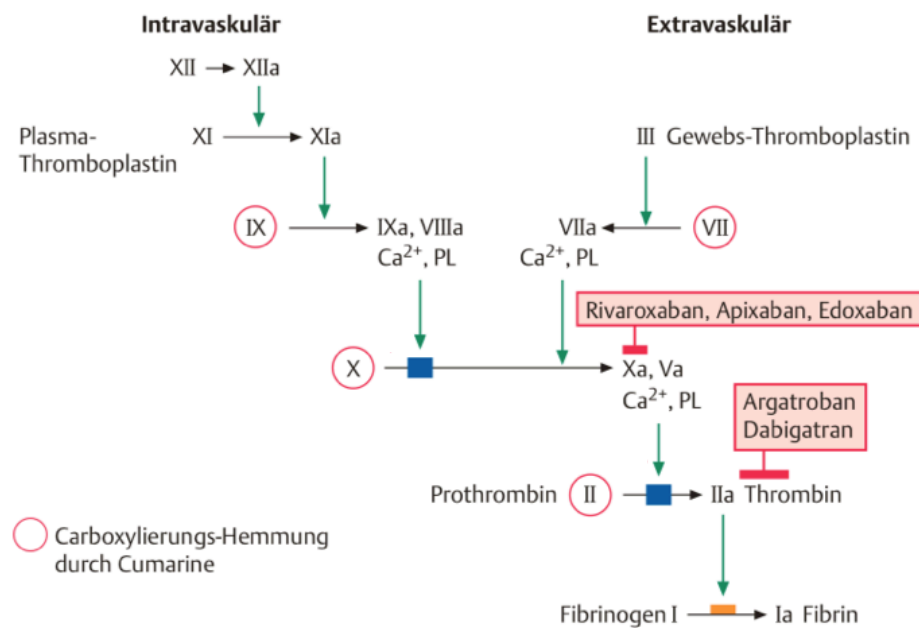


Abb. 3 Die Gerinnungskaskade und pharmakologische Einflussmöglichkeit mit Cumarinen und direkten oralen Antikoagulantien. (Lüllmann, Mohr et al. 2016)

Durch die Blockade der Wirkung von Vitamin K und durch die damit unzureichende Bildung dieser Gerinnungsfaktoren wirken Cumarin-Derivate antikoagulatorisch.

Der indirekte Weg zur Antikoagulation zeigt sich vor allem im verzögerten Wirkbeginn der VKA. Die vollständige Gerinnungshemmung ist ca. 3 bis 6 Tage nach Therapiebeginn zu erwarten, da die Faktoren II, VII, IX und X ungefähr eine Halbwertszeit von 72 Stunden aufweisen und sich der gerinnungshemmende Effekt erst nach Verbrauch der regulär synthetisierten Gerinnungsfaktoren bemerkbar macht (Lüllmann, Mohr et al. 2016).

Zu Beginn einer Therapie mit VKA ist eine überbrückende, zusätzliche antikoagulatorische Therapie nicht nur wegen des verzögerten Wirkungseintritts, sondern auch wegen der anfangs erhöhten Gerinnungsneigung unabdingbar. Die VKA hemmen neben den oben genannten Faktoren zusätzlich Protein C und S, welche selbst eine antikoagulatorische Wirkung besitzen. Da die Halbwertszeit dieser beiden Faktoren im Vergleich zu Faktor II, VII, IX und X deutlich kürzer ist, führen VKA zu Beginn paradoxerweise zu einer erhöhten Gerinnungsneigung (Clouse and Comp 1986).

Außerdem weisen VKA komplexe Interaktionen mit anderen Medikamenten, wie Antibiotika, z.B. Makrolide und Azole, Protonenpumpeninhibitoren, z.B. Omeprazol, und Lipidsenkern auf (Holbrook, Pereira et al. 2005). Ferner sind Wechselwirkungen mit verschiedenen Vitamin-K reichen Nahrungsmitteln, wie z.B. Brokkoli, Spinat, Cranberry und Grapefruit beschrieben worden (Franco, Polanczyk et al. 2004, Sconce, Khan et al. 2005, Rombouts, Rosendaal et al. 2010, Norwood, Parke et al. 2015). Ebenfalls kann ein exzessiver Alkoholkonsum die Wirkung der VKA beeinflussen (O'Reilly 1981). Diese vielfältigen Wechselwirkungen erschweren das Erstellen allgemeingültiger Dosierungsschemata, sodass für jeden Patienten individuelle Einnahmepläne erarbeitet und diese engmaschig überwacht werden müssen (Kim, Nieuwlaat et al. 2010).

Außerdem besitzen VKA ein schmales therapeutisches Fenster, welches engmaschige Laborkontrollen ebenfalls unerlässlich macht, um die optimale Wirkung zu erreichen (Ansell, Hirsh et al. 2008, Rose, Ozonoff et al. 2011).

Diese genannten multiplen Faktoren erhöhen das Risiko einer Über- oder Unter-Antikoagulation unter der Therapie mit VKA, sodass regelmäßige Kontrollen der Gerinnungsparameter sowie eine gute Compliance des Patienten notwendig sind (Birman-Deych, Radford et al. 2006, Hylek, Evans-Molina et al. 2007, Riva and Lip 2012, Lüllmann, Mohr et al. 2016).

Besonders bei Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler ist die Durchführung regelmäßiger Laborkontrollen häufig schwer umzusetzen (Young 2011).

Patienten müssen Laborkontrollen zudem im häuslichen Umfeld durchführen und die VKA-Dosis nach Rücksprache mit dem Hausarzt oder nach ausreichend Erfahrung und Schulung alleine festlegen. Mit diesem Vorgehen werden Patienten aktiv in die Behandlung eingebunden. In Studien konnte gezeigt werden, dass dadurch der therapeutische Zielwert häufiger erreicht werden konnte (Garcia, Libby et al. 2010).

Durch laborchemische Kontrollen besteht eine gute Möglichkeit zur präzisen Einstellung und Überprüfung des Zielwertes. Da die Prothrombin-Zeit nicht standardisiert ist, wird das Maß der Antikoagulation mit der *International Normalized Ratio* (INR) angegeben (Ansell, Hirsh et al. 2008). Mittels der genauen Einstellung und Kontrolle des Zielwertes ist es möglich, auch Patienten mit unterschiedlichen Zielbereichen je nach Indikation mit der gleichen Medikation zu behandeln.

Insgesamt sind die Indikationen für die VKA heutzutage vielfältig und umfassen u.a. die Antikoagulation bei Vorhofflimmern sowie die Prophylaxe und Behandlung thromboembolischer Ereignisse. Insbesondere für die orale Antikoagulation bei mechanischem Herzklappenersatz oder bei hochgradiger Mitralklappenstenose als Folge eines rheumatischen Fiebers sind VKA aktuell die einzig zugelassene Therapie (Eikelboom, Connolly et al. 2013).

Vor dem Einsatz von VKA sollten potentielle Kontraindikationen oder Risikokonstellationen Beachtung finden. Hierzu gehören beispielsweise kurz zurückliegende intrakranielle Blutungen, ein intrakranieller bzw. spinaler Tumor oder ein unzureichend kontrollierter Bluthochdruck, teilweise auch Schwangerschaft und Stillzeit.

Das Nebenwirkungsspektrum der VKA umfasst zudem Blutungen im Gastrointestinaltrakt, intrakranielle Blutungen sowie selten hämorrhagische Hautnekrosen.

Die schwersten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit VKA sind massive, zum Teil intrakraniell auftretende Blutungen, die für den Patienten irreversible Komplikationen mit sich bringen können (Sjögren, Grzymala-Lubanski et al. 2015; Fluherty, Kissela et al. 2007; Schulman, Beyth et al. 2008; Lip, Andreotti et al. 2011). Zusätzlich besteht für junge Erwachsene mit nicht abgeschlossenem Knochenwachstum die Gefahr einer verminderten Knochendichte (Monagle, Michelson et al. 2001, Monagle, Chalmers et al. 2008).

Die Wirkung der VKA lässt sich mit Prothrombin-Komplex-Konzentraten oder Vitamin-K-Gaben antagonisieren, z.B. bei chirurgischer Notfallbehandlung oder bei Polytraumata (Watson, Baglin et al. 2001, Keeling, Baglin et al. 2011). Besteht ausreichend Zeit, stellt man vor einem geplanten Eingriff die Antikoagulation auf Heparin um, welches im Notfall schneller zu antagonisieren ist (Harenberg, Marx et al. 2012).

Vorzüge der VKA-Anwendung sind die langjährige Erfahrung und das Vorhandsein eines erprobten Antidots sowie die Datenlage zur Wirkung bei verschiedenen Indikationen.

Nachteile umfassen die Notwendigkeit engmaschiger Laborkontrollen, das komplexe Dosierungsschema sowie die Vielfalt an Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen.

Über viele Jahrzehnte gab es für den oralen Einsatz von VKA, mit ihren verschiedenen Angriffspunkten in der Gerinnungskaskade, keine geeignete Alternative.

2008 änderte sich diese Situation durch die Zulassung der ersten direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) – Rivaroxaban (Xarelto®; Bayer AG) und Dabigatran (Pradaxa®; Boehringer Ingelheim). 2011 folgte Apixaban (Eliquis®; Pfizer und Bristol-Myers Squibb) und 2015 Edoxaban (Lixiana®; Daichii).

Die DOAK werden auch als NOAK, Neue Orale Antikoagulantien oder als nicht Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulantien bezeichnet.

Zuerst wurden die Präparate zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei Erwachsenen nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. In den folgenden Jahren wurden die Indikationen erweitert.

Im Gegensatz zu den VKA besitzen die DOAK, auch Nicht-Vitamin-K-antagonistische Antikoagulantien (NOAK) genannt, einen direkten und spezifischen Wirkmechanismus, der nur an einer einzigen Stelle in der Gerinnungskaskade angreift (Abb. 3). Es existieren zwei Arten von DOAK, zum Einen die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, zum Anderen der Thrombin-Antagonist, Dabigatran (De Caterina, Husted et al. 2013, Stambler 2013).

Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer AG) ist ein oraler, direkter Faktor-Xa-Hemmer, welcher freien und gebundenen Faktor Xa und Faktor Xa im Prothrombinase-Komplex reversibel bindet (Mueck, Stampfuss et al. 2014). Die Halbwertszeit beträgt 7 bis 17 Stunden. Die Einnahme von Rivaroxaban sollte zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit zeitgleich mit der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Die zugelassenen Indikationen bei Erwachsenen umfassen:

- Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
- Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
- Therapie der akuten tiefen Venenthrombose
- Prävention der rezidivierend auftretenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie
- Therapie der Lungenembolie auch ohne Thrombosenachweis

-
- Kombination mit einer Standardtherapie zur Antithrombozytenaggregation bei arteriosklerotischen Grunderkrankungen (KHK, pAVK, cAVK)

Die Dosierung variiert je nach Indikation zwischen 20 mg zweimal täglich und 10 mg einmal täglich. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Dosisanpassung erfolgen (Sardar, Chatterjee et al. 2014, Neidenbach, Kaemmerer et al. 2017). Die Anwendung ist bei einer glomerulären Filtrationsrate von <30 ml/min limitiert und ab einer glomerulären Filtrationsrate von <15 ml/min kontraindiziert. Des Weiteren sollte Rivaroxaban bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh Klasse B und C mit Koagulopathie) nicht angewendet werden (Eikelboom and Weitz 2011).

Rivaroxaban wird u.a. durch die Enzyme CYP3A4 und P-Glykoprotein abgebaut. Daher ist vor allem bei einer Komedikation, die beide Enzyme inhibiert, wie z.B. Ketoconazole oder Ritonavir, eine veränderte Pharmakodynamik möglich. Durch CYP3A4 Induktoren, wie z.B. Rifampicin, kann die Wirkung von Rivaroxaban deutlich herabgesetzt werden (Eikelboom and Weitz 2011, Nutescu, Chuatrisorn et al. 2011, Altena, van Roon et al. 2014). Gleichzeitig ist bei Verstoffwechslung über das Enzym CYP3A4 auf potentielle Interaktion mit der Komedikation zu achten.

Apixaban (Eliquis®, Pfizer und Bristol-Myers Squibb) ist ein oraler, direkter Faktor-Xa-Hemmer mit einer Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden.

Die möglichen Indikationen umfassen:

- Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
- Therapie der akuten tiefen Venenthrombose
- Therapie der Lungenembolie auch ohne Thrombosenachweis
- Prävention der rezidivierend auftretenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie.

Die Dosierung variiert je nach Indikation, Alter, Gewicht und Nierenfunktion zwischen 10 mg und 2,5 mg zweimal täglich. Ab einer glomerulären Filtrationsrate von < 15 ml/min ist die Gabe von Apixaban kontraindiziert. Es ist das direkte orale Antikoagulans, welches zum geringsten Anteil renal eliminiert wird (Poulsen, Grove et al. 2012, Lutz, Jurk et al. 2017).

Apixaban, wie auch Rivaroxaban, werden von den Enzymen CYP3A4 und P-Glykoprotein abgebaut. Daher ist im Rahmen einer Komedikation mit starken Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein eine Dosisanpassung notwendig.

Edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo) ist ein hoch selektiver, direkter und reversibler Inhibitor von Faktor Xa mit einer Halbwertszeit von ca. 9 Stunden.

Die möglichen Indikationen umfassen:

- Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
- Therapie der akuten tiefen Venenthrombose
- Therapie der Lungenembolie auch ohne Thrombosenachweis
- Prävention der rezidivierend auftretenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie.

Die Dosierung variiert je nach Indikation, Alter und Gewicht und Nierenfunktion zwischen 60 mg und 30 mg einmal täglich. Ab einer glomerulären Filtrationsrate von < 30 ml/min ist Edoxaban kontraindiziert (Poulsen, Grove et al. 2012, Lutz, Jurk et al. 2017).

Zur Antagonisierung lebensbedrohlicher Blutungen unter Therapie mit den Faktor-Xa-Hemmern Rivaroxaban und Apixaban ist in Deutschland seit 2019 der rekombinante Faktor-Xa Andexanet Alfa als Antidot zugelassen. Entsprechend konnte durch die Gabe von Andexanet Alfa die Anti-Faktor-Xa-Aktivität signifikant reduziert werden, auch unter vorheriger Therapie mit Edoxaban (Connolly, Crowther et al. 2019).

Dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) ist ein oraler, direkter Thrombin-Antagonist, welcher Thrombin bindet und somit die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation verhindert (Hauel, Nar et al. 2002). Die Halbwertszeit liegt bei Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion bei ca. 12 bis 17 Stunden. Die Aufnahme ist unabhängig von der Ernährung.

Die möglichen Indikationen umfassen:

-
- Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
 - Therapie der akuten tiefen Venenthrombose
 - Therapie der Lungenembolie auch ohne Thrombosenachweis
 - Prävention der rezidivierend auftretenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie

Die Dosierung variiert je nach Indikation und Nierenfunktion zwischen 150 mg und 110 mg zweimal täglich. Die maximale gerinnungshemmende Wirkung ist bereits zwei bis drei Stunden nach Einnahme zu erwarten (van Ryn, Stangier et al. 2010).

Die Elimination von Dabigatran erfolgt hauptsächlich über die Niere (Blech, Ebner et al. 2008, Stangier, Rathgen et al. 2010). Daher ist bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig. In Europa und Kanada ist Dabigatran ab einer glomerulären Filtrationsrate von unter 30 ml/min, in den USA erst ab einer glomerulären Filtrationsrate von unter 15 ml/min kontraindiziert (Gulseth, Wittkowsky et al. 2011; (Lüllmann, Mohr et al. 2016). Zudem ist Dabigatran bei Patienten mit einem Körpergewicht von >120 kg oder einem Body Mass Index (BMI) von >40kg/m² kontraindiziert (Martin, Beyer-Westendorf et al. 2016).

Da Dabigatran ein Substrat für das P-Glykoprotein ist, kann es in der Kombination mit Induktoren, z.B. Rifampicin, oder Hemmstoffen für das P-Glykoprotein, z.B. Ketoconazol oder Verapamil, zu verminderter oder verstärkter Wirkung kommen (Stangier, Rathgen et al. 2010).

Dabigatran war das erste direkte orale Antikoagulans mit spezifischem Antidot, dem Antikörper Idarucizumab (Pollack, Reilly et al. 2015, Mezue, Obiagwu et al. 2017).

1.3 Ziele und Fragestellung der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um erste größere Erfahrungen bei der Anwendung von DOAK bei EMAH zu erfassen.

In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass es sich um keine Arzneimittelstudie handelt. Es erfolgte lediglich eine Befragung von EMAH, die gemäß Aktenlage und/oder bei Befragung im Rahmen des ambulanten oder stationären Klinikaufenthaltes angaben, aus medizinischer Indikation auf ein DOAK eingestellt worden zu sein.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Wie gestaltet sich die „real-life“ Versorgung von EMAH mit DOAK?
- Wie war die Indikation für den Einsatz von DOAK bei EMAH?
- Welche Arten von Herzfehlern wurden mit DOAK behandelt?
- Wie ist der klinische Status von EMAH, die mit DOAK behandelt wurden?
- Welche DOAK kamen bei EMAH zum Einsatz?
- Wie sind der CHADS₂-Score, CHA₂-DS₂-VASc-Score und HAS-BLED Score bei EMAH, die mit DOAK behandelt wurden?
- Wie ist die Komplikationsrate unter Therapie mit einem DOAK?

2. Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der folgenden Arbeit um eine klinisch ausgelegte, retrospektive Querschnittsstudie.

Folgende Einrichtung war an der Studie beteiligt:

- Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München (Dir.: Prof Dr. P. Ewert), Klinik an der Technischen Universität München: Ambulanzärzte der Klinik, Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer (Schwerpunkt Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern), Frau C. Pujol (Ärztin für Kardiologie), weitere Ambulanz- und Stationsärzte der Klinik.
- Statistik: Dr. T. Kottmann, Clinical Research Organization, Hamm

2.2 Patienten: Ein-und Ausschlusskriterien

Im **Zeitraum** vom 20.02.2014 bis zum 27.09.2014 wurden 193 Patienten des Deutschen Herzzentrums München (DHM) in die Befragung eingeschlossen, die gemäß Aktenlage und/oder bei Befragung im Rahmen des ambulanten oder stationären Klinikaufenthaltes auf ein DOAK eingestellt wurde oder bei denen seitens des DHM die Verordnung eines DOAK empfohlen wurde.

Als **Einschlusskriterien** für die Patienten galt das Vorhandensein eines angeborenen Herzfehlers, die aktuelle oder vergangene Einnahme eines DOAK, ein vollendetes 18. Lebensjahr sowie unterschriebene Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für den Einsatz von DOAK (z.B. mechanische Herzklappen), das Fehlen oder die Verweigerung der Einverständniserklärung sowie die fehlende kognitive Kompetenz zur Studienteilnahme.

2.3 Datenerfassung

Die Befragung der Patienten erfolgte entweder postalisch, im Rahmen ihrer Kontrolluntersuchung in der Ambulanz für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler des DHM oder während eines stationären Aufenthaltes im DHM.

Zudem wurden in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt alle klinisch relevanten Informationen, insbesondere die kardialen Diagnosen, Voroperationen,

Begleiterkrankungen sowie die aktuelle Medikation der Krankenakte entnommen und in einen **Arzt-Erhebungsbogen** (Anhang 3) eingetragen.

Der **Patientenfragebogen** (Anhang 2) erfasste Nebenwirkungen, Vor- und Begleiterkrankungen sowie Blutungsereignisse.

Blutungsereignisse wurden nach Schweregraden eingestuft. Eine schwere Blutung wurde nach der „International Society on Thrombosis und Haemostasis (ISTH)“ definiert als

- massive Blutung,
- symptomatische Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ (intrakraniell, intraspinal, intraokulär, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom),
- Blutung mit einem Hämoglobinabfall um mindestens 2,0 g/dl oder
- eine Blutung, die eine Gabe von zwei oder mehr Erythrozytenkonzentraten erforderte (Schulman, Kearon et al. 2005).

2.4 Patienten-Einteilung

Je nach angeborenem Herzfehler wurden die Patienten einer von sechs **Diagnose-Hauptgruppen** zugeteilt.

- 1) Komplexe angeborene Herzfehler
- 2) Obstruktionen des linken Herzens / Aortenklappenanomalien
- 3) Obstruktionen des rechten Herzens / Pumonalklappenanomalien
- 4) Posttrikuspidale Shunts
- 5) Prätrikuspidale Shunts
- 6) andere kongenitale Herzerkrankungen.

Jede dieser sechs Hauptgruppen umfasst verschiedene Diagnosen (Tabelle 2).

Patienten mit Zyanose oder Fontan-Kreislauf wurden separat von den obengenannten Gruppen betrachtet.

Tabelle 2: Zusammensetzung der sechs Diagnose-Hauptgruppen

Hauptgruppe	Angeborener Herzfehler
Komplexe angeborene Herzfehler	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoplastisches Linksherz • Trikuspidalatresie • Mitralatresie • Pulmonalatresie • Double Inlet linker Ventrikel • Double Outlet rechter Ventrikel • Transposition der großen Arterien • Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien • Truncus Arteriosus Communis
Obstruktionen des linken Herzens/ Aortenklappenanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Aortenstenose (sub-/supravalvulär) • Unterbrochener Aortenbogen • Aortenklappenstenose • Subaortenstenose • Supravalvuläre Aortenstenose • Aortenklappeninsuffizienz
Obstruktionen des rechten Herzens/ Pulmonalklappenanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonalklappenstenose • Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes • Fallot'sche Tetralogie mit/ ohne atrioventrikulärem Septumdefekt • Double Outlet rechter Ventrikel • Pulmonalatresie mit ventrikulärem Septumdefekt
Posttrikuspidale Shunts	<ul style="list-style-type: none"> • Ventrikelseptumdefekt • Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt • Persistierender Ductus Arteriosus Botalli • Aorto-pulmonales Fenster
Prätrikuspidale Shunts	<ul style="list-style-type: none"> • persistierendes Foramen Ovale

	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofseptumdefekt • Partieller atrioventrikulärer Septumdefekt • partielle Lungenvenenfehlmündung • totale Lungenvenenfehlmündung
Andere kongenitale Herzerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Ebstein´sche-Anomalie

2.5 Patienten-Klassifizierung

Die **funktionelle Klassifizierung** der Patienten erfolgte je nach Einschränkung des Patienten im Alltag in vier Schweregrade nach Perloff (Perloff JK 2009). Diese Einteilung wurde spezifisch für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern entwickelt und ähnelt der NYHA-Klassifikation für Herzinsuffizienz.

Tabelle 3: Funktionsklassen nach Perloff (Perloff JK 2009)

Funktionsklasse I	Funktionsklasse II	Funktionsklasse III	Funktionsklasse IV
Keine Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Leichte Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Erhebliche Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Erhebliche Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens
Keine Symptome	Intermittierend auftretende Symptome	Erhebliche Symptomatik	Erhebliche Symptomatik
Vollständige Arbeitsfähigkeit erhalten	Arbeitsfähigkeit erhalten	Arbeitsunfähigkeit	Arbeitsunfähigkeit
Keine Beeinträchtigung des Alltagslebens	Beeinträchtigung des Alltagslebens aufgrund der Beschwerden	Beeinträchtigung aller Lebensaktivitäten	Extreme Beeinträchtigung sämtlicher Aktivitäten
			Pflegebedürftigkeit

2.6 Schweregrad des angeborenen Herzfehlers

Die angeborenen Herzfehler wurden nach den Empfehlungen des American College of Cardiology in leichte, mittelschwere und schwere Vitien unterteilt (Tabelle 4) (Warnes, Liberthson et al. 2001).

Tabelle 4: Schweregrad-Einteilung der angeborenen Herzfehler gemäß dem "American College of Cardiology severity code" (Warnes, Liberthson et al. 2001)

Einfach	Mittelschwer	Schwer
<p>Native Herzfehler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolierte angeborene Anomalien der Aortenklappe • Isolierte angeborene Anomalien der Mitralklappe (außer: Parachute- Mitralklappe, Mitralklappen-Cleft) • Offenes Foramen ovale oder kleiner Vorhofseptumdefekt • Kleiner Ventrikelseptumdefekt • Milde Pulmonalstenose <p>Reparierte angeborene Herzfehler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ductus arteriosus Botalli, verschlossen • Vorhofseptumdefekt vom Secundum-Typ oder Sinus venosus Typ, verschlossen und ohne relevante Residuen • Ventrikelseptumdefekt, verschlossen und ohne relevante Residuen 	<ul style="list-style-type: none"> • Aorto-linksventriculäre Fisteln • Lungenvenenfehlmündung, partiell oder total • Atrioventrikulärer Septumdefekt (partiell oder komplett) • Aortenisthmusstenose • Ebstein'sche Anomalie • Rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion, signifikant • Vorhofseptumdefekt vom Primum-Typ • Offener Ductus arteriosus Botalli • Pulmonalklappeninsuffizienz (mittel- oder hochgradig) • Pulmonalklappenstenose (mittel- oder hochgradig) • Sinus Vasalva Fistel /-Aneurysma • Vorhofseptumdefekt Secundum-Typ oder Sinus venosus Typ • Sub- oder supra-ventrikuläre Aortenstenose (außer HOCM) • Fallot'sche Tetralogie • Ventrikelseptumdefekt mit: <ul style="list-style-type: none"> • „Absent valve“ • Aortenklappeninsuffizienz • Aortenisthmusstenose • Mitralklappendefekt • Rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion • Straddling der Tricuspidal-/Mitralklappe • Subaortenstenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Conduits, klappentragend oder nicht-klappentragend <p>Zyanotische angeborene Herzfehler (alle)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Double-Outlet-Ventrikel • Eisenmenger-Syndrom • Fontan-Operation • Mitralatresie • Univentrikuläres Herz • Pulmonalatresie (alle Formen) • "Pulmonary vascular obstructive defects" • Transpositionen der großen Arterien • Tricuspidalatresie • Truncus arteriosus/hemitruncus • Andere, bislang nicht aufgeführte Anomalien der AV- oder VA-Verbindung

2.7 Der CHADS₂-Score, CHA₂-DS₂-VASc-Score und HAS-BLED Score

Als Entscheidungshilfe zur Indikationsstellung **bei Vorhofflimmern** und zur Beurteilung des Blutungsrisikos unter oraler **Antikoagulation** haben sich verschiedene **Bewertungssysteme** etabliert (Camm, Lip et al. 2012).

Am weitesten verbreitet sind:

- **der CHADS₂-Score**

Congestive heart failure (= Chronische Herzinsuffizienz), Hypertension (= Hypertonie), Age ≥ 75 years (= Alter ≥ 75 Jahre), Diabetes mellitus und Stroke (= Schlaganfall)

- **der CHA₂-DS₂-VASc-Score**

Congestive heart failure (= Chronische Herzinsuffizienz), Hypertension (= Hypertonie), Age ≥ 75 years (= Alter ≥ 75 Jahre), Diabetes mellitus, Stroke/TIA (= Schlaganfall), Vascular disease (= Gefäßkrankung), Age = 65-74 years (= Alter 65-74 Jahre) und Sex category = female (Geschlecht = weiblich)

- **der HAS-BLED Score**

Hypertension (=Hypertonie), Abnormal liver/ renal function (= Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion), Stroke history (= Zustand nach Schlaganfall), Bleeding predisposition (= Blutungsneigung), Labile International normalized Ratio (= schwankende INR-Werte), „Elderly“ = Age > 65 years (= Alter > 65 Jahre) und Drugs/ alcohol usage (= Drogen- / Alkoholkonsum)

Der CHADS₂-Score und der CHA₂DS₂-VASc-Score dienen der Einschätzung des Schlaganfallrisikos pro Jahr bei Vorhofflimmern (Abb. 4).

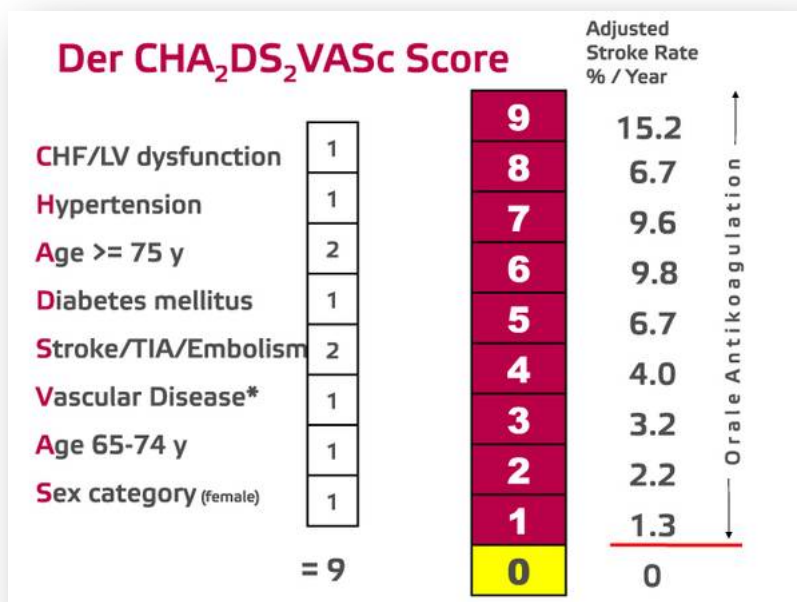


Abb. 4 Der CHA₂DS₂-VASc-Score

Blutungsrisiko : HAS-BLED Score

		Score
H	Hypertension	1
A	abnormal renal or liver function	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	labile INRs	1
E	Elderly (age > 65 y)	1
D	Drugs or alcohol	1 or 2
		= 9

Score ≥ 3 = High Risk

Der HAS-BLED-Score zur

Eingrenzung des 1-Jahres Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern geht ab einem Punktwert von 3 mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher (Abb. 5).

Abb. 5 Der HAS-BLED Score

Für Patienten mit Vorhofflimmern ohne angeborenen Herzfehler ist eine orale Antikoagulation bei einem CHADS₂-Score sowie einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 zu diskutieren, ab einem Wert CHADS₂-Score oder des CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 zu empfehlen. Bei einem Wert von 0 ist keine Antikoagulation sondern die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern indiziert.

Entsprechend wurden in dieser Studie die Scores zur Abschätzung des generellen Thromboembolie- sowie des generellen Blutungs-Risikos bei EMAH herangezogen, obwohl sie nur für Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen sind, und für EMAH nicht validiert sind.

Die Hypothese, dass diese Scores auch für die Risiko-Stratifizierung bei EMAH anwendbar sind, ist jedoch kürzlich in einer holländischen Studie bestätigt worden (Heidendael, Bokma et al. 2015, Jensen, Idorn et al. 2015).

2.8 Einverständnis, Datenschutz

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München überprüft und genehmigt.

Die potenziellen Studienteilnehmer wurden entweder während ihres stationären Aufenthaltes oder im Rahmen einer Kontrolluntersuchung in der EMAH-Ambulanz des DHM von einem Facharzt für Kardiologie unter Verwendung eines Informationsblatts (Anhang 1) ausführlich und eingehend über die geplante Studie und deren Inhalte informiert und aufgeklärt.

Erklärte sich der Patient bereit, an der Befragung teilzunehmen, erhielt er im Sinne des *informed consent* zusammen mit dem Fragebogen zwei schriftliche Ausführungen der Einwilligungserklärung (Anhang 1) eine für die Studienleitung und eine für seine privaten Unterlagen.

Die Daten wurden anonym und nicht personenbezogen erhoben und ausgewertet.

Die Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an dieser Studie hatte in keiner Weise einen Einfluss auf die medizinische Versorgung der Patienten.

Datenerhebung und -verarbeitung erfolgten unter Beachtung der Bundes- und Landesdatenschutzgesetze. Alle statistischen Analysen wurden anonymisiert und nicht personenbezogen durchgeführt. Dieser Vorgang wurde lokal im DHM durchgeführt und dokumentiert. Die Zugriffsrechte auf die Daten wurden durch den Studienleiter vergeben. Die Datenübermittlung an die Biometrie erfolgte in Absprache mit der Studienleitung.

2.9 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde anonym und nicht personenbezogen durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe von SPSS für Windows, Version 22.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die kategorisierten bzw. nominalen Daten wurden als absolute und relative Häufigkeit angegeben.

In den graphischen Darstellungen, die mit Microsoft Excel 2013 erstellt wurden, sind Fehlerbalken zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben verwendet worden, wobei aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler als

Streuemaße aufgeführt wurden. Die kategorisierten bzw. nominalen Daten wurden graphisch mithilfe von Balkendiagrammen und Kreisdiagrammen dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von **193 primär identifizierten Patienten** erklärten sich 153 Patienten bereit, an der Befragung teilzunehmen (Abb. 6).

Von den **153 an diese Patienten verschickten** Fragebögen wurden **92 an das DHM ausgefüllt zurückgeschickt**.

Da in drei Fällen die unterschriebene Einverständniserklärung zur Studienteilnahme fehlte, konnten nur die Daten von **89 Patienten verwendet** werden.

Von diesen 89 Patienten wurden 21 Patienten, die mit anderen oralen Antikoagulantien, wie z.B. VKA, behandelt wurden, zusätzlich ausgeschlossen.

Abschließend **eingeschlossen wurden 68 Patienten**, die mit DOAK behandelt wurden, oder bei denen die Indikation zur Behandlung mit DOAK seitens des DHM empfohlen wurde. Trotz der Empfehlung durch den behandelnden Arzt am DHM erhielten 13 der 68 Patienten kein DOAK.

Die **Endauswertung** umfasste somit insgesamt 55 Patienten.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 ± 11 Monaten beobachtet und nach 20 Monaten reevaluiert.

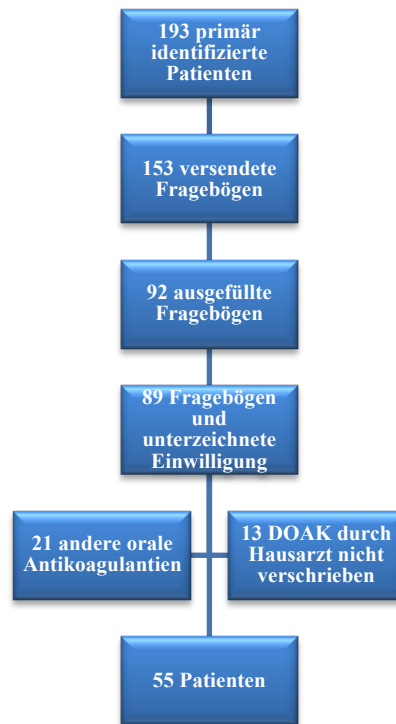


Abb. 6 Organigramm der Studienpopulation

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 28 (50,9 %) **Frauen** und 27 (49,1 %) **Männern** zusammen. Das mittlere **Patientenalter** betrug 47,5 Jahre (Median 48,9 Jahre; Spannweite von 22 bis 75 Jahre).

Tabelle 5: Basisdaten der Studienteilnehmer

			Fehlend
Alter (in Jahren)	Mittelwert Median Spannweite	47,5 48,9 22 – 75	0
Geschlecht n (%)	Frauen Männer	28 (51) 27 (49)	0
Funktionsklasse nach Perloff n (%)	I / II III IV	52 (95) 3 (5) 0 (0)	0
Schweregrad des Vitiums ACC-Klassifikation (nach Warnes) n (%)	einfach mittel schwer	7 (13) 30 (55) 18 (32)	0
Sondergruppen n (%)	Fontan-Zirkulation Zyanose	2 (4) 5 (9)	0
Scores			
• CHADS₂-Score	Mittelwert Spannweite	0,6 0 – 3	15
• CHA₂-DS₂-VASc-Score	Mittelwert Spannweite	1,4 0 – 5	15
• HAS-BLED Score	Mittelwert Spannweite	0,7 0 – 3	15

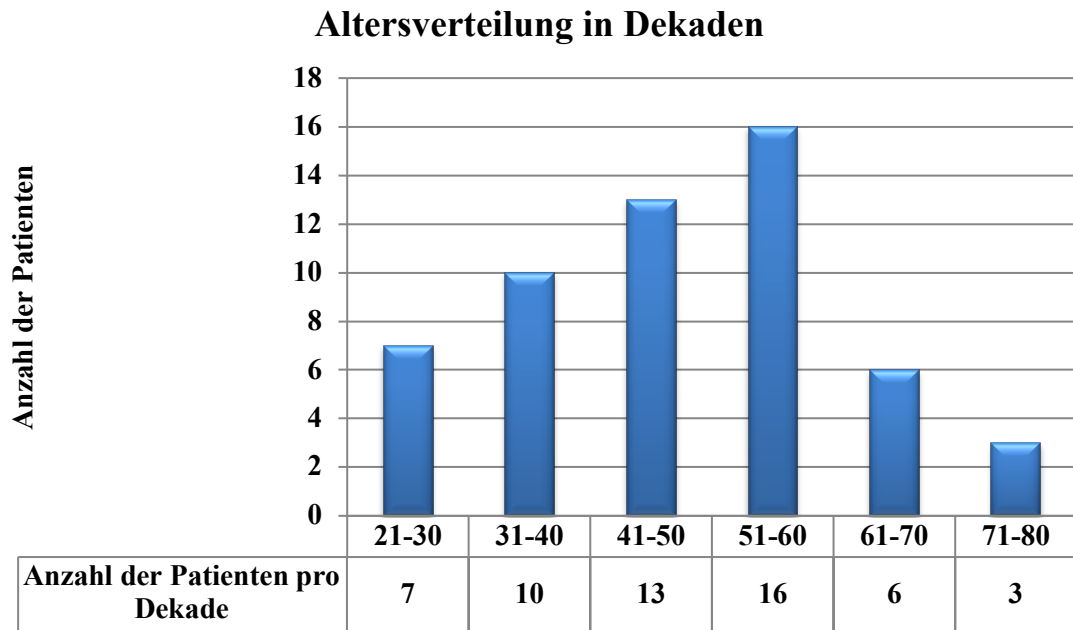


Abb. 7 Altersverteilung der Studienteilnehmer

3.2 Hauptdiagnosen

Die Herzfehler konnten sechs **Hauptgruppen zugeordnet** werden (Tabelle 6).

Komplexe angeborene Herzfehler fanden sich bei 13 der 55 (23,6 %) Patienten. Hierzu gehörten die **Transposition der großen Gefäße** (n = 9; 16,4 %), das **hypoplastische Linksherz** (n = 2; 3,6 %) sowie der **Double Inlet linker Ventrikel**, und die **kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien** jeweils (n = 1; 1,8 %).

Obstruktionen des linken Herzens bzw. Aortenklappenanomalien zeigten sich in 4 der 55 (7,3 %) Patienten. Diese umfassten die **angeborene Aortenstenose** (n = 2; 3,6 %), die **Aortenisthmusstenose** (n = 1; 1,8 %) und die **Aortenklappeninsuffizienz** (n = 1; 1,8 %).

Bei 7 der 55 (12,7 %) Patienten lag eine **Obstruktion des rechten Herzens bzw. Pulmonalklappenanomalie** vor. Dazu zählten die **Fallot'sche Tetralogie** (n = 3; 5,5 %), der **Double Outlet rechter Ventrikel/ Fallot-Typ** (n = 3; 5,5 %) sowie die **Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt** (n = 1; 1,8 %).

Posttrikuspidale Shunts fanden sich bei 3 der 55 Patienten (5,5%). Hierzu gehörten der **Ventrikelseptumdefekt** (n = 2; 3,6%) und der **Persistierende Ductus arteriosus** (n = 1; 1,8%).

Prätrikuspidale Shunts zeigten sich in 22 der 55 (40,0 %) Patienten. Diese umfassten den **Vorhofseptumdefekt** (n = 17; 30,9 %), das **Persistierendes Foramen ovale** (n = 4; 7,3 %) und die **Totale Lungenvenenfehlmündung** (n = 1; 1,8 %).

Bei 6 der 55 Patienten (10,9 %) lagen **andere kongenitale Herzerkrankungen** vor. Dazu zählten die **Ebstein-Anomalie** (n = 3; 5,5 %), die **Ektasie der großen Gefäße** (n = 1; 1,8 %), der **Sinus-Venosus-Defekt** (n = 1; 1,8 %) und ein weiterer nicht näher klassifizierbarer Fall (n = 1; 1,8 %).

Insgesamt zeigten 2 (3,6 %) Patienten eine **Fontan-Zirkulation** und 5 (9,1 %) Patienten eine **Zyanose**.

Tabelle 6: Verteilung innerhalb der sechs Diagnose-Hauptgruppen

Angeborener Herzfehler	Anzahl (%) der Patienten
Komplexe angeborene Herzfehler	13 (23,6%)
<ul style="list-style-type: none"> • Transposition der großen Arterien • Hypoplastisches Linksherz • Double Inlet Ventrikel • Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien 	<p>9 (16,4%)</p> <p>2 (3,6%)</p> <p>1 (1,8%)</p> <p>1 (1,8%)</p>
Obstruktionen des linken Herzens/ Aortenklappenanomalien	4 (7,3%)
<ul style="list-style-type: none"> • Aortenstenose, angeboren • Aortenisthmusstenose • Aortenklappeninsuffizienz 	<p>2 (3,6%)</p> <p>1 (1,8%)</p> <p>1 (1,8%)</p>
Obstruktionen des rechten Herzens/ Klappenanomalien	7 (12,7%)
<ul style="list-style-type: none"> • Fallot'sche Tetralogie • Double Outlet rechter Ventrikel/ Fallot-Typ • Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt 	<p>3 (5,5%)</p> <p>3 (5,5%)</p> <p>1 (1,8%)</p>
Posttrikuspidale Shunts	3 (5,5%)
<ul style="list-style-type: none"> • Ventrikelseptumdefekt • Persistierender Ductus arteriosus 	<p>2 (3,6%)</p> <p>1 (1,8%)</p>
Prätrikuspidale Shunts	22 (40,0%)
<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofseptumdefekt • Persistierendes Foramen ovale • Totale Lungenvenenfehlmündung 	<p>17 (30,9%)</p> <p>4 (7,3%)</p> <p>1 (1,8%)</p>
Andere kongenitale Herzerkrankungen	6 (10,9%)
<ul style="list-style-type: none"> • Ebstein-Anomalie • Ektasie der großen Gefäße • Sinus-Venosus-Defekt • Sonstiges 	<p>3 (5,5%)</p> <p>1 (1,8%)</p> <p>1 (1,8%)</p> <p>1 (1,8%)</p>
Gesamt	55 (100,0%)

Die beiden häufigsten Herzfehler in der hier vorliegenden Studie waren der Vorhofseptumdefekt (n =17; 30,9 %) und die Transposition der großen Arterien (n = 9; 16,4 %).

3.3 Zuordnung zu Funktions-Klassen

Unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischen Daten befanden sich 52 der 55 Patienten (94,54 %) in der gemeinsamen Funktionsklasse I/II, 3 Patienten (5,45 %) in der Funktionsklasse III und kein Patient in Funktionsklasse IV (Abb. 8).

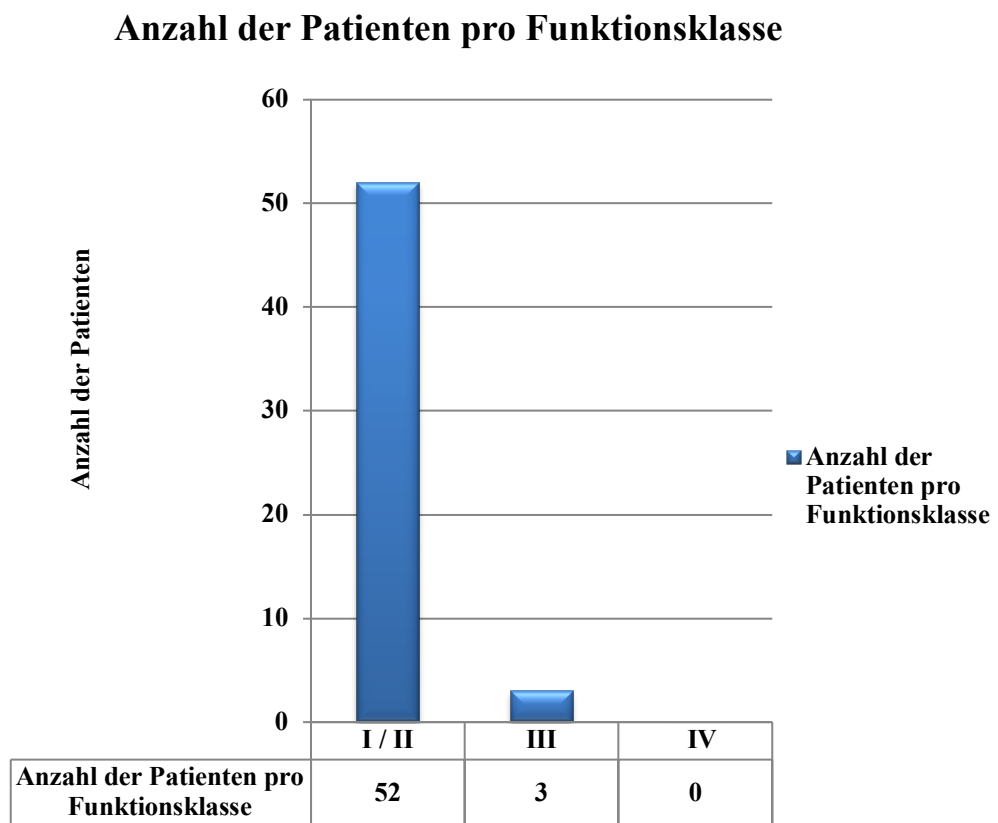


Abb. 8 Zuordnung der Patienten zu den Funktionsklassen nach Perloff et al. 2008

3.4 Zuordnung zu den Klassen des „ACC severity code“

Nach dem American College of Cardiology (ACC) severity code wurden die Patienten je nach Schweregrad des Vitiums in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle 4). 7 Patienten (13 %) gehörten der Gruppe der leichten, 30 Patienten (55%) der Gruppe der mittelschweren und 18 (32%) der Gruppe der schweren Vitien an (Abb. 9).

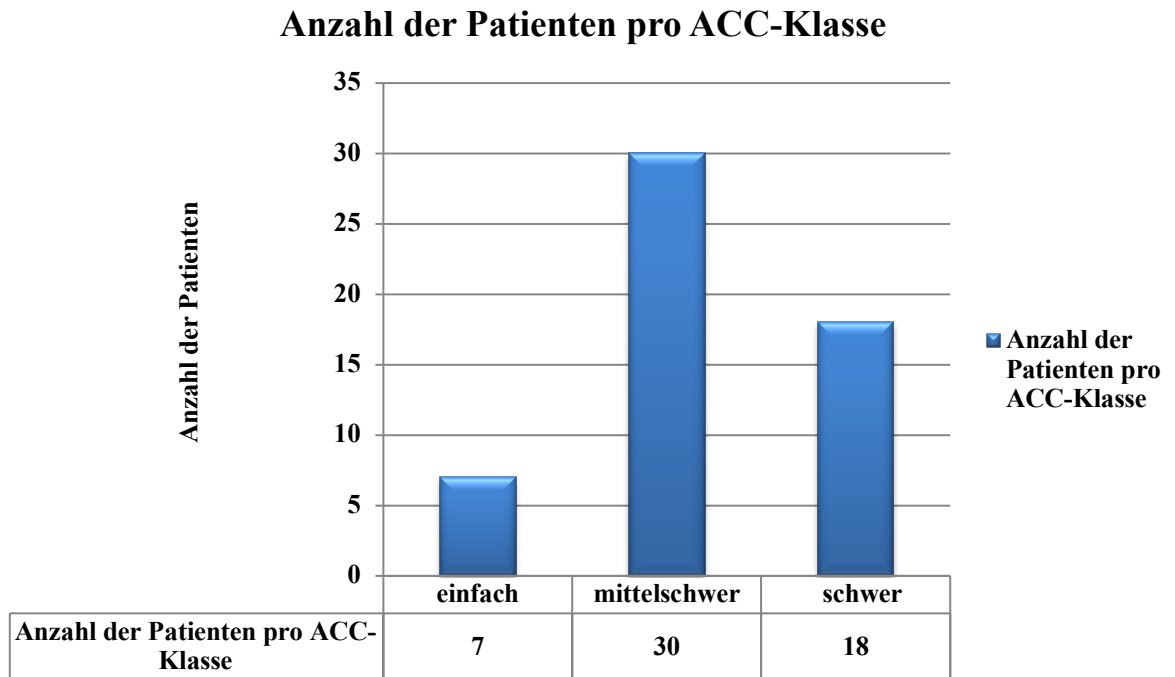


Abb. 9 Zuordnung der 55 Patienten zu einem Schweregrad (einfach, mittelschwer, schwer) in Abhängigkeit der Art des angeborenen Herzfehlers gemäß den Empfehlungen des American College of Cardiology (Warnes, Liberthson et al. 2001)

3.5 Komorbiditäten der Patienten

In der untersuchten Patientengruppe wurden chronische Leber- oder Nierenerkrankungen sowie Stoffwechselstörungen bei 18 Patienten (32,7 %) gefunden. Ein Diabetes mellitus lag bei 6 Patienten (10,9 %), eine Fettstoffwechselstörung bei 8 (14,8 %), eine chronische Lebererkrankung bei 3 (5,5 %) und eine chronische Nierenerkrankung bei einem (1,9 %) Patienten vor. Ferner erlitten 3 Patienten (5,5 %) eine transitorische ischämische Attacke (TIA) (Abb. 10).

Als weitere Risikofaktoren für eine Thrombembolie gaben 13 Patienten (23,6 %) einen vorausgegangenen oder aktuell noch bestehenden regelmäßiger Nikotinkonsum an und 5 Patientinnen (17,9 % der inkludierten Frauen) standen unter einer oralen Kontrazeption.

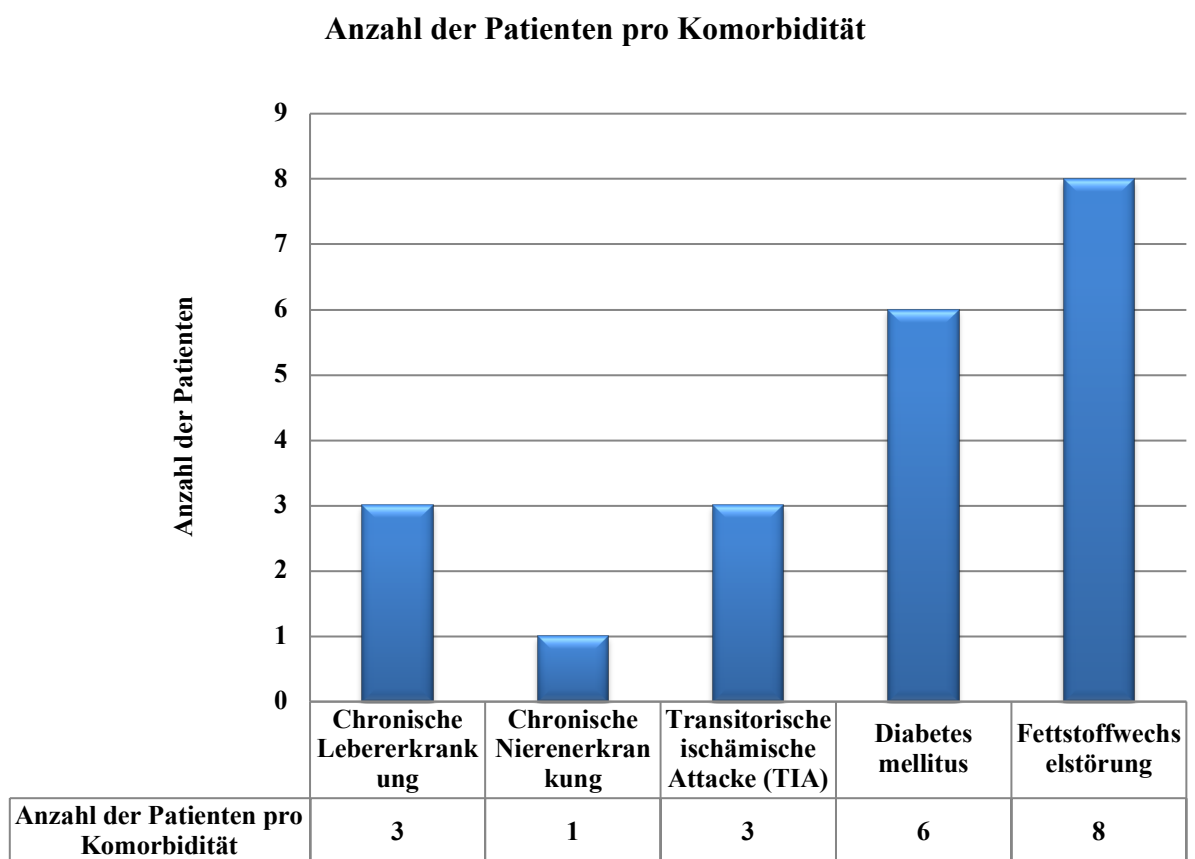


Abb. 10 Komorbiditäten der Patienten

3.6 Indikation für die Therapie mit oraler Antikoagulation

Der häufigste Grund für die Therapie mit oraler Antikoagulation in der Studienpopulation waren Vorhoffarrhythmien bei 40 Patienten (73%). Ferner waren bei 18 Patienten (32%) anamnestisch bereits Thrombembolien oder Schlaganfälle aufgetreten.

Es bestanden in 5 (11 %) Fällen mehrere Indikationen für eine Antikoagulation, daher sind in den obengenannten Werten Doppelnennungen enthalten.

3.7 Medikamentöse Behandlung der Patienten

Anti-Xa-Antagonisten wurden in 50 Fällen (91 %) und Thrombin-Antagonisten in 5 Fällen (9,1 %) verordnet. Am häufigsten wurde Rivaroxaban (n=41, 75 %) verschrieben, gefolgt von Apixaban (n=9, 16 %) und Dabigatran (n=5, 9,1 %) (Abb. 11).

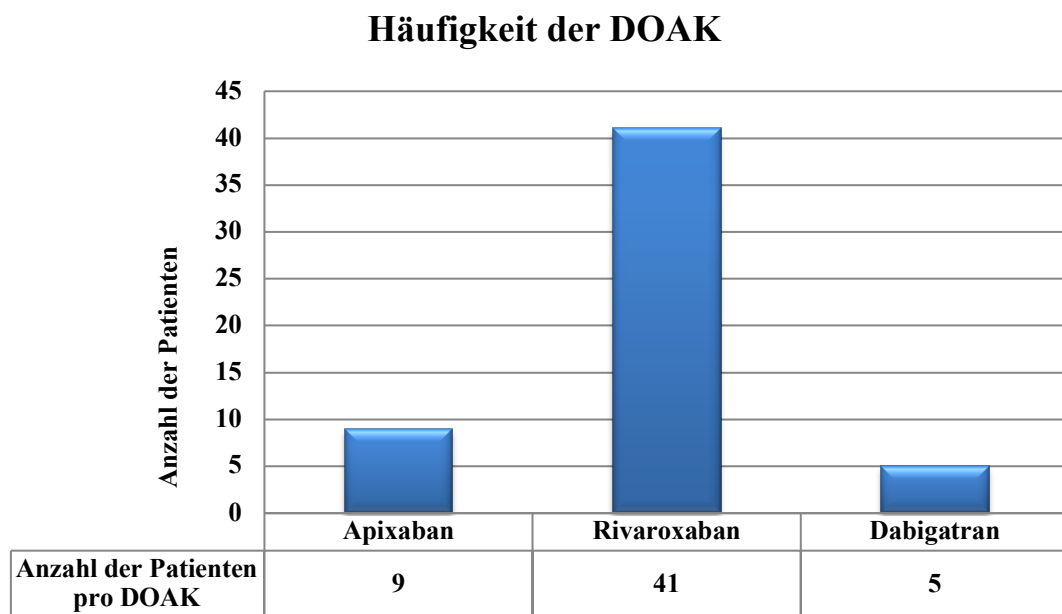


Abb. 11 Häufigkeit der DOAK

3.8 CHADS₂-Score, CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED Score

Insgesamt hatten 15 Patienten (37,5%) einen CHADS₂-Score von ≥ 1 und 7 (17,5 %) einen CHADS₂-Score von ≥ 2 (Abb. 12).

Einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 hatten 29 Patienten (52,7 %), einen CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 hatten 14 (25,5%) (Abb. 13).

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Komponenten der beiden Scores zeigt Abb.14.

Verteilung gemäß des CHADS₂-Scores

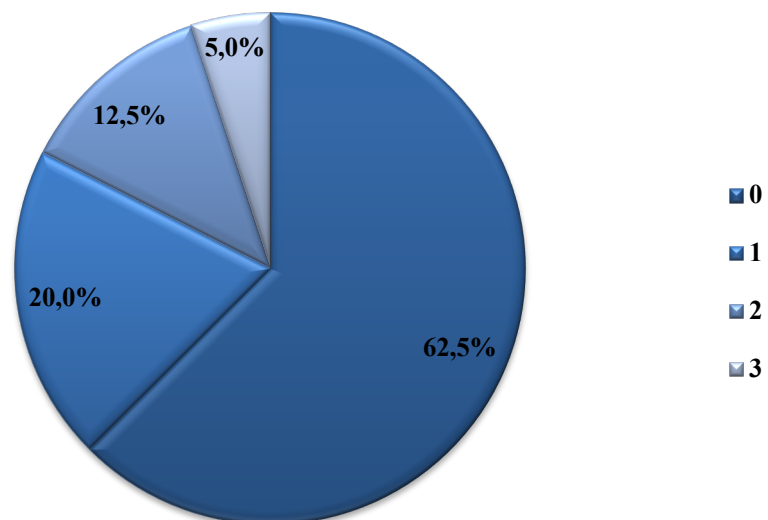


Abb. 12 Verteilung gemäß des CHADS₂-Scores

Verteilung gemäß des CHA₂DS₂-VASc-Scores

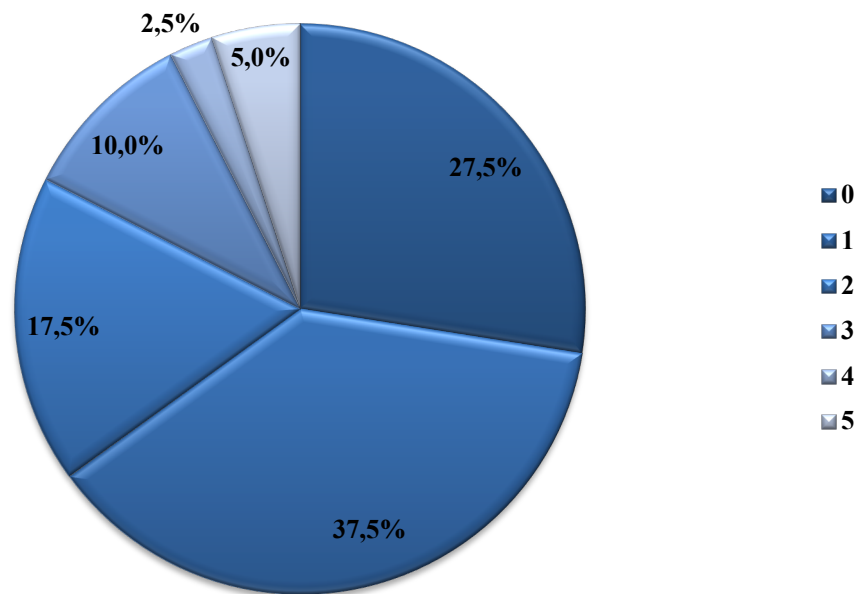


Abb. 13 Verteilung gemäß des CHA₂DS₂-VASc-Scores

Häufigkeit der einzelnen CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Kriterien

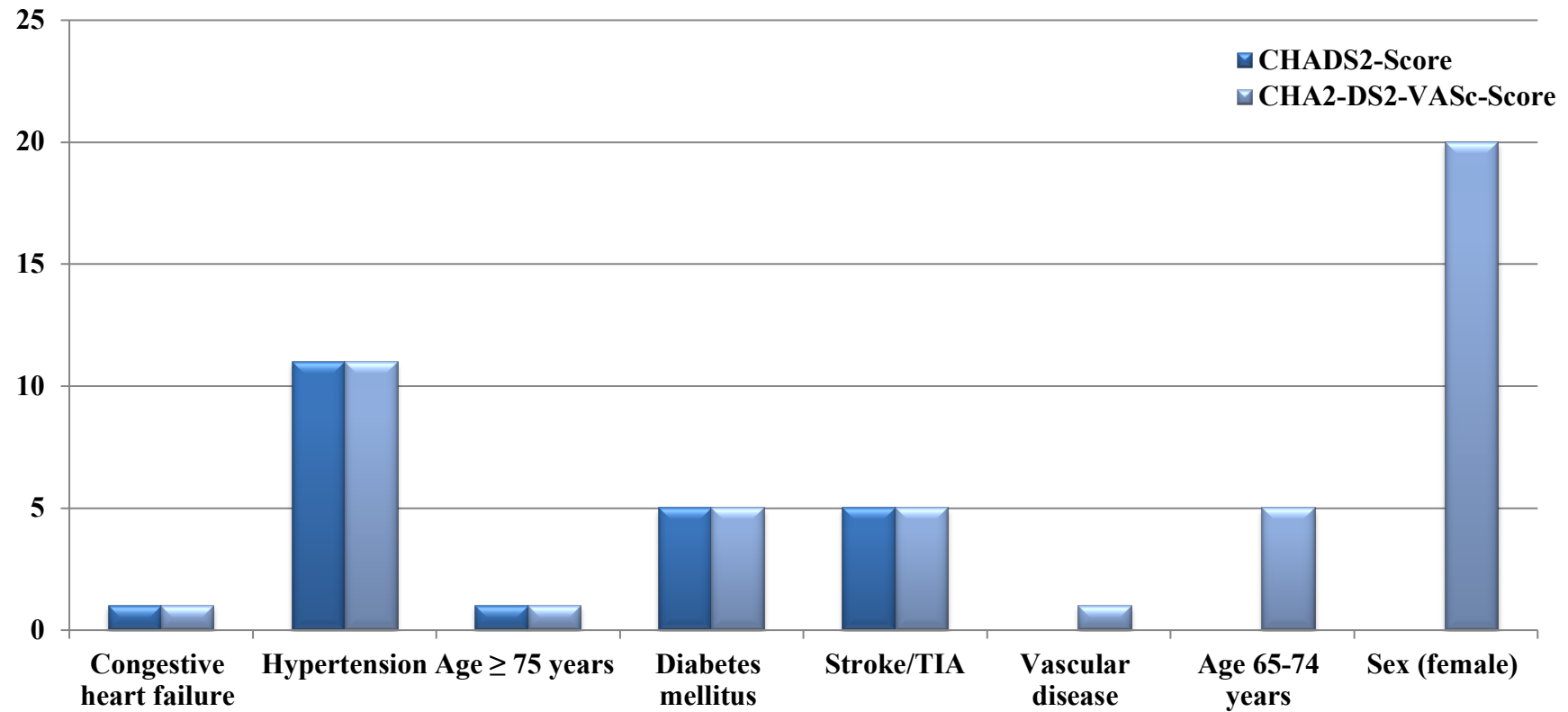


Abb. 14 Häufigkeit der einzelnen CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Kriterien

Lediglich 2 Patienten (5%) wiesen einen HAS-BLED-Score ≥ 3 .

Die Aufteilung auf den HAS-BLED-Score und die HAS-BLED-Kriterien zeigt Abb.15 und Abb. 16.

Verteilung gemäß des HAS-BLED-Scores

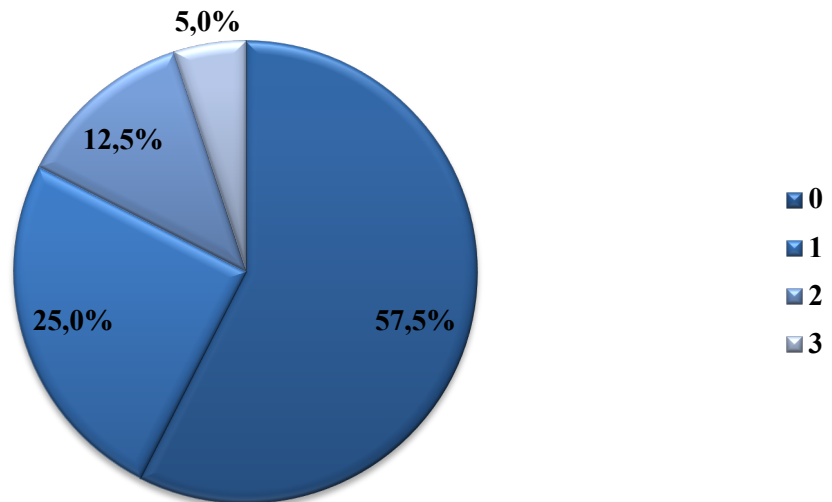


Abb. 15 Verteilung gemäß des HAS-BLED-Scores

Häufigkeit der einzelnen HAS-BLED-Kriterien

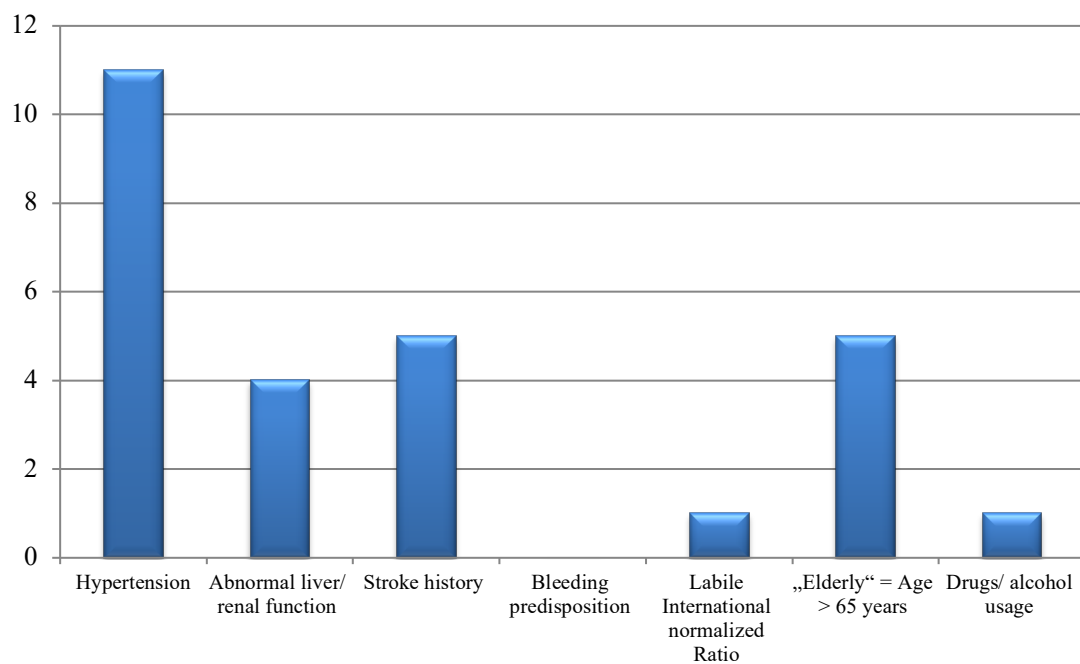


Abb. 16 Häufigkeit der einzelnen HAS-BLED-Kriterien

3.9 Komplikationen unter Therapie mit DOAK

Der Großteil der Patienten gab nach einem Kontrollintervall von 12 ± 11 Monaten keine relevante Nebenwirkungen und keine größeren Blutungsereignisse an.

Insgesamt beobachteten 33 Patienten (60 %) geringgradige Blutungsereignisse. 27 Patienten (49,1 %) gaben eine verlängerte oder verstärkte Blutung aus Schnittwunden sowie 15 (27,8 %) vermehrtes Auftreten von Hämatomen an. Drei Patienten gaben intraartikuläre Hämorrhagien an.

Insgesamt beschrieben 12 Patienten (22 %) eine Epistaxis sowie 5 (17,9 % der inkludierten Frauen) eine verstärkte Menstruation.

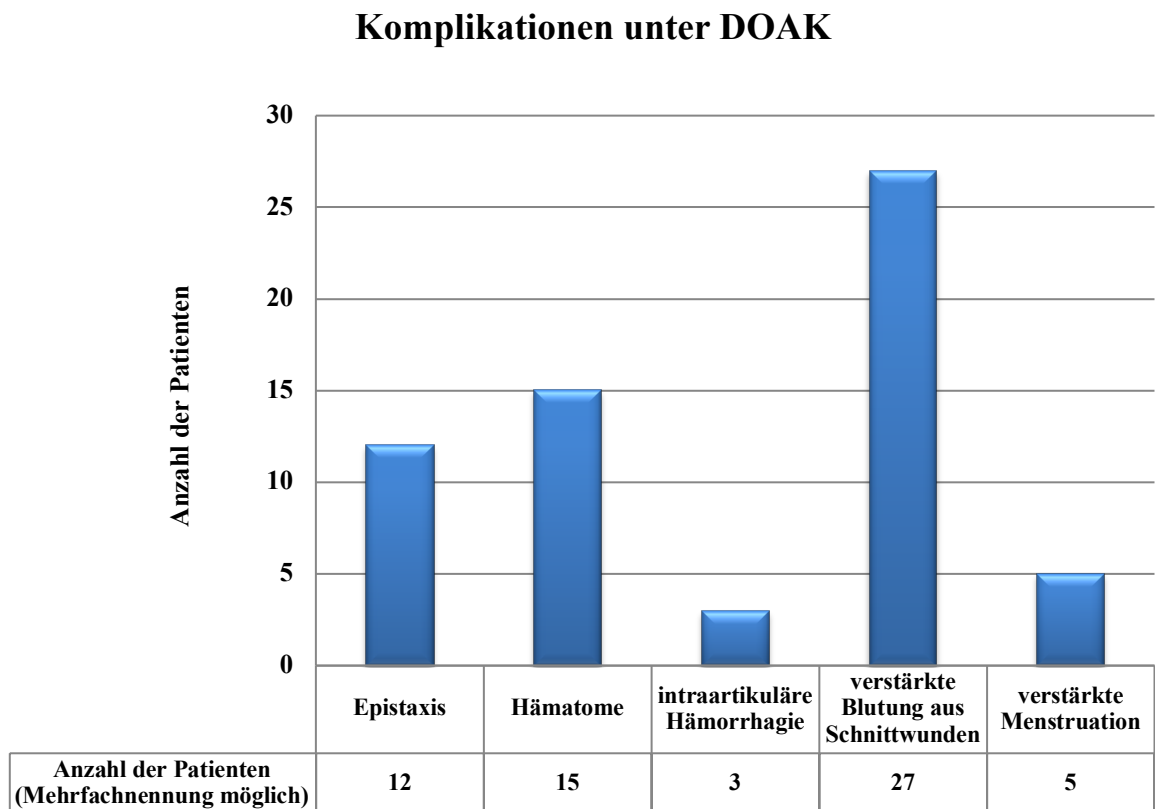


Abb. 17 Komplikationen unter DOAK

Die Therapie mit dem DOAK wurde in drei Fällen zeitweise unterbrochen. Ein Patient pausierte die orale Antikoagulation aufgrund einer Einblutung nach Muskelfaserriss, ein weiterer wegen einer Hämaturie. Ein dritter Patient musste die Antikoagulation wegen eines geplanten größeren chirurgischen Eingriffes zeitweise pausieren.

Lediglich in einem Fall musste die DOAK-Therapie aufgrund einer fraglichen allergischen Reaktion endgültig abgesetzt werden.

3.9 Follow-up / Verlaufskontrolle

Nach einem Intervall von 20 weiteren Monaten konnten von den 55 primär erfassten Patienten 50 (91 %) erneut telefonisch kontaktiert werden und anhand eines Patienten-Fragebogens erneut zu Nebenwirkungen, Blutungs-Komplikationen und thromboembolischen Ereignissen befragt werden. Zum Zeitpunkt der zweiten Befragung hatten 24 Patienten die orale Antikoagulation mit einem DOAK beendet. In 17 Fällen (77%) war die Therapiebeendigung aus ärztlicher Sicht veranlasst worden, da keine Indikation zur Antikoagulation mehr bestand. Lediglich bei 7 Patienten (13%) war die Therapie wegen Nebenwirkungen oder vor operativen Eingriffen endgültig beendet worden.

Insgesamt nahmen 26 Patienten (52%) die Medikamente weiterhin ein. Es wurden weder schwerwiegende Nebenwirkungen noch Komplikationen unter der DOAK-Therapie beobachtet.

Insgesamt 15 Patienten (27%) hatten die Therapie mit dem DOAK wegen operativer Eingriffe oder kleiner Blutungsereignisse kurzfristig unterbrochen.

4. Diskussion

Der Anteil der Patienten mit angeborenem Herzfehler und mit oraler Antikoagulation liegt bei ca. von 22 % (Lummert 2015). Die Hauptindikation einer Antikoagulation bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler ist die Thromboseprophylaxe bei Vorhofflimmern. Grundsätzlich hat sich der Einsatz direkter oraler Antikoagulantien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler bewährt. Nebenwirkungen waren leicht und gut zu tolerieren, Komplikationen waren selten.

Die bisherigen Erfahrungen mit der Anwendung direkter oraler Antikoagulantien bei Patienten mit angeborenem Herzfehler sind limitiert. In dieser Arbeit soll daher über den Einsatz direkter oraler Antikoagulantien bei 55 Erwachsenen mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern berichtet werden. Bei ca. 24 % der Patienten lag ein komplexer Herzfehler, bei ca. 20 % lag eine Obstruktion des rechten oder linken Herzens vor. Ca. 45 % der Patienten wiesen einen prä – oder posttrikuspidalen Shunt und knapp 10 % wiesen einen anderen angeborenen Herzfehler auf.

In der vorliegenden Studie umfasste das Alter der Patienten eine Spannweite von 22 bis 75 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 47,5 Jahren. Die Entwicklung der steigenden Lebenserwartung der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler ist bereits über mehrere Jahre beobachtet worden.

Bereits in der Vergangenheit zeigte sich eine deutlich höhere Lebenserwartung bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler und es ist zukünftig eine weiter steigende Anzahl an Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zu erwarten (Deanfield, Thaulow et al. 2003, Marelli, Mackie et al. 2007). Diese Entwicklung lässt sich auf eine stetige Weiterentwicklung und Verbesserung der Versorgung von Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler aus der Kinderkardiologie, der Neonatologie und der Kinderkardiochirurgie zurückführen (Engelfriet, Boersma et al. 2005). Das mittlere Alter der Patienten mit angeborenem Herzfehler zum Zeitpunkt des ersten kardiochirurgischen Eingriffs oder der ersten kardiologischen Intervention hat sich von 3,4 Jahren zwischen 1977 und 1989 (Periode 1) auf ca. 6 Monate im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 (Periode 3) reduziert (Larsen, Olsen et al. 2017). Gleichzeitig stiegen auch die 30-Tages-Überlebensrate von 97 % (Periode 1) auf 100 % (Periode 3) sowie die 10-Jahres-

Überlebensrate von 80 % (Periode 1) auf 93 % (Periode 3) (Larsen, Olsen et al. 2017). Die mittlere Überlebensrate der Patienten mit angeborenem Herzfehler ist rückblickend von 20 % im Jahr 1940 auf über 80 % im Jahr 2000 deutlich angestiegen (Kaemmerer and Hess 2005, Kaemmerer and Hess 2009). Abhängig vom Schweregrad des Herzfehlers ist die Überlebensrate heute auf mehr als 90 % angestiegen (Kaemmerer and Hess 2005).

In Deutschland umfasst die Gruppe der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler aktuell ca. 280.000 Patienten, 2005 wurde sie noch auf 120.000 geschätzt (Kaemmerer, Breithardt et al. 2006, Schmaltz, Bauer et al. 2008). In Anbetracht der Häufigkeit von angeborenen Herzfehlern bei Neugeborenen, welche zwischen 5,4 und 7,1 pro 1.000 Geburten liegt, kommen je nach Geburtenzahlen ca. 6.000 Kinder mit einer Herz- oder Gefäßfehlbildung zur Welt (Kaemmerer, Breithardt et al. 2006).

Insgesamt ist die Patientengruppe der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler aufgrund verbesserter Überlebensrate durch optimierte Früherkennung und Behandlung von wachsender Bedeutung.

Im Rahmen dieser Entwicklung ist die Mortalität der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler in den letzten Dekaden deutlich gesunken. Allerdings zeigt sich durch diese Veränderung eine erhöhte Morbidität der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, vor allem besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (Perloff and Warnes 2001).

Bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler kommen Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, plötzlicher Herztod, Endokarditis, erworbene Herzerkrankungen, wie z.B. Koronare Herzerkrankungen, Herzklappenerkrankungen, aber auch Erkrankungen des pulmonalen Kreislaufs, neurologische Komplikationen, psychische oder intellektuelle Limitationen, hämatologische Probleme und thromboembolische Ereignisse gehäuft vor. Zusätzlich entwickeln Erwachsene mit angeborenem Herzfehler auch nicht-kardiale Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus oder chronische Leber- oder Nierenerkrankung. Die zahlreichen Nebendiagnosen erfordern eine differenzierte und interdisziplinäre Betreuung der Patienten (Somerville 1989, Perloff and Warnes 2001, Webb 2001, Kaemmerer and Hess 2009).

In der vorliegenden Studie stellten die häufigsten Nebendiagnosen eine Fettstoffwechselstörung mit ca. 15 % und ein Diabetes mellitus mit ca. 10 % dar. Insgesamt lagen bei ca. 33 % der Patienten nicht-kardiale Komorbiditäten vor.

Im Vergleich dazu zeigte eine Studie über die Komorbiditäten bei ca. 800 Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, dass über 95 % der Patienten nicht-kardiale Nebendiagnosen aufweisen (Lummert 2015). Diese Differenz ist deutlich und möglicherweise dem Umstand geschuldet, dass für den *off-label* Einsatz der direkten oralen Antikoagulantien in dieser Studie vor allem Erwachsene mit angeborenem Herzfehler in gutem Allgemeinzustand und damit einhergehend mit weniger nicht-kardialen Komorbiditäten untersucht wurden.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Erwachsene mit angeborenem Herzfehler ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse aufweisen. 2015 zeigte Lummert im Rahmen einer Studie über Erwachsene mit angeborenem Herzfehler, dass 22 % der Patienten eine orale Antikoagulation erhalten, dabei ein Großteil mit Vitamin-K-Antagonisten (Lummert 2015).

Die Antikoagulation bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler kann unterschiedliche Gründe haben, z.B. Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern), vorangegangene thromboembolische Ereignisse unterschiedlicher Genese (z.B. Apoplex im Rahmen eines Persistierenden Foramen Ovale) und aufwändige Korrektur-Operationen (z.B. Fontan-Operation).

Aufgrund der umfassenden Anwendungserfahrung mit Vitamin-K-Antagonisten als orales Antikoagulans hat sich diese Option auch in der speziellen Gruppe der Patienten mit angeborenem Herzfehler weit verbreitet (Wardrop and Keeling 2008).

Einerseits ist die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten über viele Jahre untersucht worden. Es existiert ein wirksames und erprobtes Antidot – Vitamin K. Des Weiteren bestehen zuverlässige Labortests zum Monitoring der Antikoagulation.

Andererseits sind Vitamin-K-Antagonisten besonders anfällig für Interaktionen mit Begleitmedikamenten und Ernährung. Zusätzlich sind aufgrund des schmalen therapeutischen Fensters engmaschige Laborkontrollen, komplexe Dosierungsschemata und eine gute Compliance des Patienten notwendig. Zudem kann es unter

Antikoagulation mit Cumarinen gehäuft zu intrakraniellen Blutungen mit gravierenden Folgen kommen.

Durch diese multiplen Nachteile und Komplikationen im Rahmen der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ist die Entwicklung neuer oraler Antikoagulantien als Alternative angetrieben worden.

Die neuen oralen Antikoagulantien umfassen zwei verschiedenen Wirkmechanismen, zum Einen den direkten Thrombin-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim), zum Anderen die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer HealthCare), Apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb) und Endoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo). Seit 2008 sind in Deutschland Dabigatran und Rivaroxaban, seit 2011 zudem Apixaban zur Thromboseprophylaxe zugelassen. Der Faktor-Xa-Hemmer Endoxaban ist in Japan bereits seit vielen Jahren verfügbar, in Deutschland seit August 2015.

Die direkten oralen Antikoagulantien weisen verschiedene Vorteile gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten auf.

Sie zeigen in Folge der direkten Blockade der Gerinnungsfaktoren einen zuverlässigeren Wirkbeginn und -abbau, welcher regelmäßige laborchemische Kontrollen nicht zwingend notwendig macht. Diese Eigenschaft ist besonders bei chirurgischen und interventionellen Eingriffen von Vorteil, da der Patient nicht zwingend eine Übergangsbehandlung mit Heparin benötigt (Eikelboom and Weitz 2007, Hirsh, O'Donnell et al. 2007). Ferner sind weniger und geringere Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln bei der Einnahme zu beachten. Aufgrund einer häufig bestehenden Komedikation ist dieser Vorteil besonders für Patienten mit angeborenem Herzfehler von Relevanz (Lummert 2015). Vor allem bei unvermeidbaren Kombinationen, wie z.B. die Einnahme von Antibiotika, stellen die DOAK eine geeignete Alternative zu VKA dar. Zudem sind Patienten mit DOAK im Rahmen der Ernährung weniger eingeschränkt, weil die gerinnungshemmende Wirkung im Vergleich zu VKA zu einem geringeren Anteil von Lebensmitteln beeinflusst wird. Zusätzlich ist im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten das Risiko schwerer intrakranieller Blutungen

geringer, der häufigsten Nebenwirkung unter VKA-Gabe (Chai-Adisaksopha, Hillis et al. 2015).

Allerdings bestehen auch bei Antikoagulation mit DOAK Nachteile und Probleme.

So spielt die schnelle und wirksame Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung auch bei den direkten oralen Antikoagulantien eine entscheidende Rolle. Je nach Schweregrad einer Blutung und dem Allgemeinzustand kann in Anbetracht der kurzen Halbwertszeit eine abwartende Haltung in Betracht gezogen werden (Crowther and Crowther 2015).

In Dresden wurde mit 1776 Patienten das bisher größte klinische Register für Blutungsereignisse unter DOAK erstellt. Dabei zeigte sich in nur ca. 6 % der Blutungsereignisse eine schwere Blutung nach der Definition der „International Society of Thrombosis und Haemostasis“ (ISTH), von welchen 60 % konservativ behandelt werden konnten (Schulman, Kearon et al. 2005, Beyer-Westendorf, Forster et al. 2014).

Allerdings ist dieses Vorgehen bei starken Blutungsereignissen oder chirurgischen Notfallbehandlungen keine Option. Früher hat sich in diesen Situationen die Gabe von Prothrombin-Komplex-Konzentraten (PPSB) zur Antagonisierung der direkten oralen Antikoagulantien bewährt. Zusätzlich kann ein Versuch der Antagonisierung mit aktivierten oder nicht-aktivierten Prothrombin-Komplex-Konzentraten erfolgen (Pengo, Crippa et al. 2011, Huisman, Lip et al. 2012, Turpie, Kreuz et al. 2012, Heidbuchel, Verhamme et al. 2013, Levy, Faraoni et al. 2013, Crowther and Crowther 2015).

Spezifische Antidote für die DOAK werden zur Zeit entwickelt und erhalten mittlerweile auch die Zulassung (Das and Liu 2015). Das erste spezifische Antidot für ein DOAK, den direkten Thrombin-Inhibitor Dabigatran, war Idarucizumab. Studien zeigten, dass Idarucizumab den gerinnungshemmenden Effekt von Dabigatran innerhalb von Minuten komplett antagonisieren konnte. (Pollack, Reilly et al. 2015, Mezue, Obiagwu et al. 2017). Zusätzlich kann Dabigatran wegen seiner geringen Plasmabindung auch versuchsweise mit Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Dieses Procedere ist jedoch bei hämodynamisch instabilen Patienten komplikationsreich (Huisman, Lip et al. 2012, Heidbuchel, Verhamme et al. 2013, Levy, Faraoni et al. 2013).

Spezifische Antidote für Faktor-Xa-Inhibitoren wurden entwickelt, u.a. Andexanet Alfa, ein rekombinanter Faktor Xa (Miesbach Seifried 2012; (Cuker and Siegal 2015, Connolly, Milling et al. 2016, Levy, Ageno et al. 2016). Dieses Präparat ist in

Deutschland seit 2019 zugelassen (Connolly, Crowther et al. 2019). Insgesamt ist die Erfahrung mit den genannten Antagonisten limitiert. Daher ist im klinischen Alltag für akute Blutungsereignisse unter direkten oralen Antikoagulantien ein Algorithmus zum Management der Blutung unerlässlich (Cuker and Siegal 2015).

Aufgrund der deutlich größeren therapeutischen Breite sind Routine-Laborparameter zum Monitoring der antikoagulatorischen Wirkung im Gegensatz zu den VKA nicht verfügbar, aber auch nicht zwingend notwendig (Hirsh, Bauer et al. 2008). Die DOAK beeinflussen nahezu alle standardisierten laborchemischen Gerinnungstests, jedoch ist bisher kein Wert entdeckt worden, welcher ein direktes Monitoring ermöglicht (Blech, Ebner et al. 2008). Eine Ausnahme bildet Dabigatran, dessen Wirkung mittels des Hemoclot®-Tests überwacht werden kann (Cuker and Siegal 2015, Dale, Chan et al. 2016). Langfristig könnte sich ein Monitoring zur besseren Überwachung und größeren Sicherheit etablieren (Moore, Cohen et al. 2014, Rao 2014, Reilly, Connolly et al. 2014, Reilly, Lehr et al. 2014, Powell 2015).

Ferner ist der Einsatz von DOAK in „vulnerablen“ Patientengruppen nur begrenzt oder erfordert eine Dosisanpassung. So wird aktuell empfohlen, ab einer Niereninsuffizienz Grad 4 bzw. bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min die Dosis nach vorgegebenem Schema zu reduzieren oder ein alternatives gerinnungshemmendes Medikament zu verwenden (Go, Fang et al. 2009, Kubitza, Becka et al. 2010, Gulseth, Wittkowsky et al. 2011, Levey, de Jong et al. 2011, Piccini, Stevens et al. 2013). Dabigatran wird ab einer GFR unter 60 ml/min, Rivaroxaban ab einer GFR unter 30 ml/min und Apixaban ab einer GFR unter 15 ml/min nicht mehr empfohlen. Apixaban ist seinerseits das DOAK mit dem Nieren-unabhängigsten Abbau (Poulsen, Grove et al. 2012, Lutz, Jurk et al. 2017). Bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 15 ml/min (Grad 5) sind laut Packungsbeilage alle DOAK kontraindiziert (Levey, de Jong et al. 2011, Camm, Lip et al. 2012). In dem vorliegenden Patientenkollektiv findet sich lediglich ein Fall einer chronischen Niereninsuffizienz. Daher können wegen mangelnder Daten keine Aussage zur Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler unter Niereninsuffizienz getroffen werden. Diese niedrige Zahl ist möglicherweise durch die fehlenden Daten zur Anwendungssicherheit und durch ein verhältnismäßig junges Patientenkollektiv mit insgesamt wenigen Komorbiditäten bedingt.

Zusätzlich sollen ältere Patienten (> 80 Jahre) und Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg ebenfalls zur Minimierung des Blutungsrisikos eine niedrigere Dosierung, insbesondere von Apixaban erhalten (Kemkes-Matthes 2017).

Im Gegensatz dazu empfiehlt die ISTH keine Verordnung der DOAK bei einem Körpergewicht von über 120 kg, da die Datenlage für diese Patientengruppe bezüglich der Sicherheit und Effektivität der Antikoagulation begrenzt ist (Martin, Beyer-Westendorf et al. 2016).

Zusätzlich wird empfohlen, Dabigatran bei Dyspepsie und anderen gastrointestinalen Symptomen zu vermeiden, da diese unter Therapie mit Dabigatran gehäuft auftreten (Connolly, Ezekowitz et al. 2009, Cheng and Vu 2012, Bytzer, Connolly et al. 2013, Schulman, Shortt et al. 2013). Außerdem sollten Patienten mit anamnestisch stattgehabten gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte nicht mit Faktor-Xa-Inhibitoren behandelt werden, da es für diese bisher keine spezifischen Antagonisten gibt. In klinischen Studien zeigte sich zusätzlich ein gehäuftes Auftreten gastrointestinaler Blutungen (Ruff, Giugliano et al. 2014).

Ferner sind die DOAK zur Antikoagulation bei Tumorpatienten bisher ebenfalls nicht zugelassen, eine größere Studie über den Einsatz von Apixaban und Dalteparin wurde kürzlich veröffentlicht (Agnelli, Becattini et al. 2018). Insbesondere kann die Wirkung durch hepatogene Metastasierung oder Wirkspiegelschwankungen im Rahmen einer Chemotherapie stark verändert sein (Lee and Peterson 2013, Lee and Carrier 2014).

Eine wichtige Kontraindikation der DOAK ist die Verwendung bei mechanischem Herzklappenersatz und der Mitralstenose nach rheumatischem Fieber. Studien konnten zeigen, dass unter Therapie mit den DOAK deutlich mehr Komplikationen im Sinne von thromboembolischen Ereignissen und Blutungskomplikationen aufgetreten sind als unter Therapie mit VKA (Eikelboom, Connolly et al. 2013).

Insgesamt bieten die obengenannten Präparate den Vorteil eines schnellen Wirkbeginns, sodass ein „Bridging“ zu Therapiebeginn oder vor chirurgischen Eingriffen meist nicht notwendig ist. Zusätzlich müssen im Gegensatz zu den VKA keine engmaschigen Laborkontrollen durchgeführt werden. Des Weiteren sind deutlich weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln bekannt, sodass in der Regel festgelegte Dosierungen verwendet werden können.

Ein Nachteil der DOAK ist, dass der gerinnungshemmende Effekt nicht mithilfe von Laborparametern überwacht werden kann.

Trotz der guten Effizienz und der Anwendungssicherheit liegen bisher wenige Daten über die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler vor. Obwohl viele EMAH eine orale Antikoagulation benötigen, fehlen bisher wissenschaftliche Daten oder evidenzbasierte Behandlungs-Algorithmen für dieses heterogene Patientenkollektiv. Die bestehenden Empfehlungen zur Indikation aus der allgemeinen Kardiologie können leider nicht übernommen werden.

Arrhythmien sind ein wachsendes Problem bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, daher ist eine ausreichende Antikoagulation von entscheidender Bedeutung (Walsh and Cecchin 2007).

Bis zu 20 % der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler entwickeln im Laufe ihres Lebens supraventrikuläre Arrhythmien und weisen damit ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, Herzinsuffizienz und Tod durch kardiale Ursachen auf (Engelfriet, Boersma et al. 2005, Walsh and Cecchin 2007, Bouchardy, Therrien et al. 2009). Wie die Ergebnisse des Euro Heart Survey zeigen, wiesen 18 % der Patienten supraventrikuläre Arrhythmien auf, 4 % erlitten cerebrovaskuläre Ereignisse (Engelfriet, Boersma et al. 2005). Arrhythmien stellen bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler den häufigsten Grund für eine stationäre Behandlung dar (Somerville 1997).

Wichtigste Indikation für eine Antikoagulation ist das Vorhofflimmern als häufigste Herzrhythmusstörung der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (Bedard, Shore et al. 2008). Im Vergleich zur normalen Bevölkerung hat ein 20-Jähriger mit angeborenem Herzfehler ein vergleichbares Risiko für die Entstehung von Vorhoffarrhythmien wie eine 55-Jährige ohne angeborenen Herzfehler (Bouchardy, Therrien et al. 2009). Insgesamt weisen Männer in allen Altersklassen ein höheres Risiko für das Entstehen von Vorhofflimmern auf (Heeringa, van der Kuip et al. 2006). Insbesondere führen ein erhöhter links-atrialer Druck und eine erhöhte Volumenbelastung sowie Mitralklappenanomalien vermehrt zu Vorhofflimmern (Kannankeril, Anderson et al. 2003, Bedard, Shore et al. 2008). Zusätzlich ist das Schlaganfallrisiko bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne

Vorhofflimmern um ca. 50 % erhöht (Bouchardy, Therrien et al. 2009). Daher ist eine adäquate Antikoagulation in diesem Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung.

Übereinstimmend mit der Literatur ist auch in dieser Studie mit ca. 70 % die häufigste Indikation zur Antikoagulation die Prophylaxe von Thrombembolien bei Vorhoffarrhythmien.

Die zweithäufigste Indikation einer Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien stellen vorangegangene cerebrovaskuläre Ereignisse, z.B. ein Apoplex oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), die häufig bei Patienten mit Vorhoffarrhythmien auftreten können, dar. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sind Inzidenz und Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler um 10 % bis 100 % höher (Engelfriet, Boersma et al. 2005, Hoffmann, Chockalingam et al. 2010).

Zwei weitere kontrovers diskutierte Indikationen zur oralen Antikoagulation stellen das Persistierende Foramen Ovale und die Fontan-Operation dar.

In der vorliegenden Patientengruppe zeigte sich bei ca. 37 % der Patienten ein Persistierendes Foramen Ovale oder ein atrialer Septumdefekt vor. Bis zu 35 % der Gesamtbevölkerung weisen ein Persistierende Foramen Ovale auf.

Häufig bleibt diese Pathologie ohne Symptome, da sich meist kein Rechts-Links-Shunt entwickelt. Es kann jedoch durch eine Erhöhung des Druckes im rechten Vorhof zu einer Flussumkehr und somit zu einem Rechts-Links-Shunt kommen. Mittels oraler Antikoagulation lässt sich das Risiko paradoxer Embolien im Rahmen einer tiefen Beinvenenthrombose und eines Shunts verringern (Irwin and Ray 2012, Leong, Uebing et al. 2013). Zwar existiert keine optimale Behandlung des Persistierenden Foramen Ovale, bei unverschlossenem Defekt und Risikofaktoren ist eine Antikoagulation jedoch durchaus gerechtfertigt (Khan, Bin Abdulhak et al. 2013).

Durch die stetige Weiterentwicklung der Operationstechniken, wie im Falle der Fontan-Operation, entstehen zusätzliche Indikationen für die Antikoagulation bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, um das Risiko für pulmonale oder cerebrale Thromboembolien zu reduzieren (Rosenthal, Friedman et al. 1995, Monagle, Cochrane et al. 1998, Shirai, Rosenthal et al. 1998, Jain and Vaidyanathan 2010). So haben klinische Studien ergeben, dass Patienten mit angeborenem Herzfehler besonders nach Fontan-Operation ein erhöhtes Risiko für intrakardiale Thromben aufweisen (Balling, Vogt et al.

2000). Dabei zeigt sich, dass das Risiko zur Thrombus-Bildung aufgrund der Physiologie des Kreislaufes unabhängig von der Variante der Fontan-Operation besteht (Coon, Rychik et al. 2001). Für Patienten mit Fontan-Kreislauf stellen thromboembolische Ereignisse und ihre Folgen, begünstigt durch Vorhoffarrhythmien, venöser Stase, Gerinnungsstörungen und niedriges Herzzeitvolumen, eine der häufigsten Todesursachen dar (Coon, Rychik et al. 2001, Khairy, Landzberg et al. 2006, Monagle, Chalmers et al. 2008, Canter 2011). Zusätzlich kann es durch Leberbeteiligung zur Fibrose, Proteinverlustenteropathie und Gerinnungsstörungen kommen, welche entweder pro- oder antikoagulatorische Wirkung mit sich bringen (Rosenthal, Friedman et al. 1995, van Nieuwenhuizen, Peters et al. 1999, Balling, Vogt et al. 2000, Coon, Rychik et al. 2001, Canter 2011). In diese Studie wurden zwei Patienten mit Fontan-Kreislauf eingeschlossen. Es traten unter Therapie mit direktem oralen Antikoagulans weder relevante Blutungsereignisse noch thromboembolische Komplikationen auf.

Eine weitere Indikation für die Gabe einer oralen Antikoagulation sind Patienten mit einem zyanotischen Herzfehler, bei welchen ebenfalls ein erhöhtes thromboembolisches Risiko vorliegt. Dieses ist durch folgende pathophysiologische Faktoren bedingt: erhöhter Hämatokrit, Hyperviskosität des Blutes, therapeutische Phlebotomie, Eisenmangel und Vorhoffarrhythmien (Perloff, Marelli et al. 1993, Ammassi and Warnes 1996).

Im Rahmen dieser Studie wurden fünf Patienten mit chronischer Zyanose beobachtet. Sie gaben im Vergleich zu anderen Studienteilnehmern nicht häufiger Nebenwirkungen oder Komplikationen an.

Ferner zeigen Erwachsene mit angeborenem Herzfehler nach Implantation eines Schrittmachers oder eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators ein erhöhtes Risiko für venöse, thromboembolische Ereignisse, sodass eine Antikoagulation erwogen werden sollte (Kaemmerer, Fratz et al. 2004, Khairy, Landzberg et al. 2006).

Bei einigen Untergruppen der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler wird die Notwendigkeit der Antikoagulation kontrovers diskutiert und die Vorgehensweise der Antikoagulation ist bisher nicht endgültig geklärt, wie z.B. bei pulmonaler Hypertonie mit und ohne Eisenmangel-Syndrom, bei einer Trikuspidalklappenstenose, nach einem Trikuspidalklappenersatz oder bei einer Ebstein-Anomalie (Galie, Seeger et al. 2004, Galie, Torbicki et al. 2004, Sandoval, Santos et al. 2012, Stulak, Sharma et al. 2015). Im

Rahmen der vorliegenden Studie erhielten drei Patienten mit einer Ebstein-Anomalie ein direktes orales Antikoagulans.

Obwohl viele Erwachsene mit angeborenem Herzfehler eine orale Antikoagulation benötigen, fehlen wissenschaftliche Daten über die richtige Wahl und den Einsatz direkter oraler Antikoagulantien zur Prävention thromboembolischer Ereignisse. Aus diesem Grund können die bestehenden Therapieempfehlungen nicht direkt auf Erwachsene mit angeborenem Herzfehler übertragen werden.

Eine für alle Patienten geltende Kontraindikation bei der Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien stellt der mechanische Herzklappenersatz dar. So zeigten klinische Studien im direkten Vergleich zwischen Dabigatran und Warfarin bei Patienten mit künstlichen Herzklappen deutlich erhöhte thromboembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen unter Therapie mit Dabigatran (Eikelboom, Connolly et al. 2013). Ferner sind direkte orale Antikoagulantien aufgrund mangelnder klinischer Erfahrung weder für Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom noch für Patientinnen während der Schwangerschaft und Stillzeit zugelassen (Bates, Greer et al. 2012, Beyer-Westendorf, Michalski et al. 2016, Cohen, Arachchillage et al. 2016).

In der Kardiologie werden individuelles Blutungs- und Schlaganfallrisiko mittels Punktesystemen quantifiziert (Camm, Kirchhof et al. 2010, Camm, Lip et al. 2012).

Der CHADS₂-Score dient zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. Ein CHADS₂-Score von 0 entspricht einem niedrigen Risiko thromboembolischer Ereignisse, ein Punktwert von 1 entspricht einem mittleren Risiko (0,6 % pro Jahr), ein Wert > 1 einem hohen Risiko (3 % pro Jahr).

Als Erweiterung des CHADS₂-Scores wurde der CHA₂DS₂-VASc Score entwickelt, welcher durch den Einbezug weiterer Risikofaktoren Patienten mit niedrigem Risiko besser identifizieren kann. Bei einem Punktwert von ≥ 2 ist eine orale Antikoagulation aufgrund des individuellen Risiko-Nutzen-Profiles empfohlen.

Mittels des HAS-BLED-Scores wird die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Blutungsereignisses bei Patienten mit Vorhofflimmern abgeschätzt. Bei einem Punktwert von ≥ 3 wird von einem hohen Blutungsrisiko ausgegangen, sodass im

individuellen Fall die Notwendigkeit der Gabe der oralen Antikoagulation evaluiert werden muss.

Bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler sind Aussagekraft und Verlässlichkeit dieser Punktesysteme noch nicht bestimmt. In der vorliegenden Studie wurden die Punktesysteme für das gesamte Patientenkollektiv berechnet, um das allgemeine Blutungsrisiko sowie das Risiko thromboembolischer Ereignisse abschätzen zu können, obwohl diese bisher nur für Patienten mit Vorhofflimmern verwendet werden.

Die niedrigen CHADS₂-Score- und CHA₂DS₂-VASc Score-Werte, die in über 50 % der Fälle ≤ 1 waren, müssen im Zusammenhang gesehen werden. Gemäß des ursprünglichen Bewertungsmaßstabes spräche dieses Ergebnis für ein niedriges thromboembolisches Risiko. Jedoch ist in diesem Fall das Ergebnis gesondert zu bewerten. Bouchardy et al zeigten, dass Erwachsene mit angeborenem Herzfehler mit Vorhofflimmern im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein zweifach höheres Risiko für einen Schlaganfall aufweisen (Bouchardy, Therrien et al. 2009). Daher scheint diese Gruppe in den Bewertungssystemen nicht ausreichend dargestellt und die direkte Übertragbarkeit der Scores auf die Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler ist folglich eingeschränkt.

Die Patienten erhielten die orale Antikoagulation vor dem Hintergrund des angeborenen Herzfehlers und damit einhergehender zusätzlicher Gründe für eine Antikoagulation, z.B. kardialen Rekonstruktionen, Zyanose, Fontan-Kreislauf oder einem systemischen rechten Ventrikel (Jensen, Idorn et al. 2015).

Ein HAS-BLED-Score von ≤ 1 bei 72 % der Patienten zeigte ein insgesamt niedriges Blutungsrisiko der Kohorte. Möglicherweise sind diese Ergebnisse durch das junge Alter des Studienkollektives und folglich die geringere Prävalenz arterieller Hypertonie und Nieren- sowie Lebererkrankungen bedingt. Diese Tatsache wird durch das Fehlen starker Blutungskomplikationen über einen Zeitraum von 12 ± 11 Monaten bestätigt.

Insgesamt beobachteten 60 % (n=33) der Patienten geringgradige Blutungsereignisse. Sie berichteten über eine verlängerte oder verstärkte Blutung aus Schnittwunden in 49,1 % (n=27) der Fälle, über ein vermehrtes Auftreten von Hämatomen in 27,8 % (n=15) der Fälle und eine verstärkte Epistaxis in 21,8 % (n=12) sowie eine verstärkte Menstruation in 12,5 % (n=5) der Fälle. Die Blutungsereignisse konnten allesamt ohne chirurgische oder interventionelle Eingriffe behoben werden.

Die Therapie mit dem direkten oralen Antikoagulans wurde in drei Fällen zeitweise unterbrochen. Zwei Patienten pausierten die orale Antikoagulation, zum Einen aufgrund einer Einblutung nach Muskelfaserriss, zum Anderen aufgrund einer Hämaturie. Ein dritter Patient setzte im Rahmen eines geplanten größeren chirurgischen Eingriffs die Antikoagulation zeitweise ab. Lediglich in einem Fall musste die Therapie mit dem direkten oralen Antikoagulans aufgrund fraglicher allergischer Reaktionen endgültig abgesetzt werden. Thromboembolische Ergebnisse wurden nicht beobachtet. Zwar kam es zu geringgradigeren Nebenwirkungen, diese wurden jedoch allesamt gut toleriert.

Bemerkenswert ist, dass in fast 8 % der Patienten das direkte orale Antikoagulans vom Hausarzt trotz Empfehlung vom EMAH-Spezialisten nicht verschrieben wurde. Für diese Beobachtung existieren verschiedene mögliche Ursachen, eine mangelnde Erfahrung im Einsatz mit direkten oralen Antikoagulation, die Angst vor unkontrollierbaren Blutungsereignissen, die fehlende Zulassung (off-label) sowie die Sorge vor Regress-Ansprüchen der Krankenkassen.

5. Schlussfolgerung

Diese Studie stellt erste Daten zur Anwendung neuer oraler Antikoagulantien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler dar.

Obwohl viele der Patienten einer oralen Antikoagulation bedürfen, fehlen bisher wissenschaftliche Daten oder evidenzbasierte Behandlungs-Algorithmen für den Einsatz dieser in dem heterogenen Patientenkollektiv. Die bestehenden Empfehlungen zur Indikation aus der allgemeinen Kardiologie können nicht übernommen werden.

Trotz der guten Effektivität und des soliden Sicherheitsprofils der direkten oralen Antikoagulantien liegen bisher wenige Untersuchungen zum Einsatz bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler vor.

Langfristige Nebenwirkungen können derzeit noch nicht benannt werden und es bleibt abzuwarten, welche Nebenwirkungen möglicherweise nach längerer Einnahme auftreten.

Es sei empfohlen, durch weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv den Einsatz direkter oraler Antikoagulantien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zu untersuchen.

6. Studienbeschränkungen

Diese Studie weist verschiedene Limitationen auf. Da die Untersuchung nicht randomisiert-kontrolliert erfolgte, sind die Ergebnisse verzerrt.

Zudem ist die Anzahl der beobachteten Patienten im Vergleich zur Anzahl der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, die eine orale Antikoagulation benötigen, gering. Außerdem ist der Beobachtungszeitraum des Kollektivs begrenzt. Diese Tatsache begründet u.a. die wenigen beobachteten Nebenwirkungen.

Des Weiteren sind in dem Patientenkollektiv einige Diagnosen unterrepräsentiert, z.B. zyanotische Herzfehler oder die Fontan-Zirkulation, welche mit einem hohen thromboembolischen Risiko einhergehen. Zusätzlich finden sich in dem vorliegenden Patientenkollektiv deutlich weniger nicht-kardiale Komorbiditäten als insgesamt bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler beobachtet wurden.

Die Bestätigung der Nebenwirkungen, insbesondere der Langzeitnebenwirkungen, als Folge der Behandlung mit direkten oralen Antikoagulantien führt über die Ziele dieser Studie hinaus und muss in weiteren Untersuchungen betrachtet werden.

7. Zusammenfassung

Die Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler stellen eine wachsende Patientengruppe mit hohem thromboembolischem Risiko dar, für welche eine optimale Antikoagulation eine geringere Morbidität und Mortalität sowie höhere Lebensqualität bedeutet.

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um den Einsatz der direkten oralen Antikoagulantien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zu untersuchen.

Es wurden die Dauer der Einnahme, Unterbrechungen der Behandlung und jegliche Blutungsereignisse und Komplikationen erhoben. Zusätzlich wurden die Indikationen für die orale Antikoagulation dokumentiert.

55 Patienten mit angeborenem Herzfehler, denen im Rahmen der Behandlung in einem tertiären Versorgungszentrum für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler eine orale Antikoagulation mit einem direkten oralen Antikoagulans verschrieben wurde, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Diese Gruppe setzte sich zu 50,9 % (n=28) aus Frauen und zu 49,1 % (n=27) aus Männern zusammen. Das durchschnittliche Lebensalter des Patientenkollektivs betrug 47,5 Jahre mit einer Spannweite von 22 bis 75 Jahren. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 ± 11 Monaten beobachtet.

Die Patienten wurden anhand der Art und des Schweregrades des Herzfehlers sowie der klinischen Funktionsklasse eingeteilt. Die verschiedenen angeborenen Herzfehler wurden sechs Hauptgruppen zugeordnet: Komplexe angeborene Herzfehler, Obstruktionen des linken Herzens/ Aortenklappenanomalien, Obstruktionen des rechten Herzens/ Pumonalklappenanomalien, Posttrikuspidale Shunts, Prätrikuspidale Shunts sowie andere kongenitale Herzerkrankungen. Die größte Gruppe bildeten die prätrikuspidalen Shunts mit 40,7 % (n=22), die zweitgrößte Gruppe beinhaltete die komplexen Herzfehler mit 24,1 % (n=13) der Patienten. Mit ca. 30 % (n=17) stellte der Vorhofseptumdefekt die mit Abstand häufigste Diagnose in der Kohorte dar.

13 % (n=7) der Fälle gehörten der Gruppe der leichten, 54 % (n=29) der Gruppe der mittelschweren und 34 % (n=18) der Gruppe der schweren Vitien gemäß der Empfehlungen des American College of Cardiology an.

Die Patienten erhielten einen Fragebogen bezüglich der Einnahme direkter oraler Antikoagulantien, möglicher Nebenwirkungen und Blutungsereignisse sowie bestehender Vorerkrankungen.

Anti-Xa-Antagonisten wurden in 90,9 % der Fälle (n=50) und Thrombin-Antagonisten in 9,1 % der Fälle (n=5) verordnet. Am häufigsten wurde Rivaroxaban (n=41, 74,5 %) verschrieben, absteigend folgten Apixaban (n=9, 16,4 %) und Dabigatran (n=5, 9,1 %).

Insgesamt lag bei ca. 33 % der Patienten eine der untersuchten Nebendiagnosen vor, in 14,8 % (n=8) eine Fettstoffwechselstörung, in 10,9 % (n=6) ein Diabetes mellitus, in 5,5 % (n=3) eine chronische Lebererkrankung und bei 1,9 % (n=1) der Patienten eine chronische Nierenerkrankung. Außerdem bestand zum Zeitpunkt der Befragung oder in der Vergangenheit bei ca. 23,6 % der Patienten ein regelmäßiger Nikotinkonsum, fünf Patientinnen erhielten zusätzlich eine orale Kontrazeption.

Der häufigste Grund für die Therapie mit oraler Antikoagulation in der Studienpopulation stellten Vorhoffarrhythmien dar, welche bei ca. 72 % (n=40) der Patienten bestanden. In 32 % (n=18) der Fälle zeigten sich anamnestisch stattgehabte Thrombosen, Embolien oder Schlaganfälle. Es bestanden in einigen Fällen mehrere Indikationen für eine Antikoagulation, daher sind in den obengenannten Werten Doppelnennungen enthalten.

Insgesamt zeigten 37,5 % (n = 15) der eingeschlossenen Patienten einen CHADS₂-Score von ≥ 1 und 17,5 % (n = 7) einen CHADS₂-Score von ≥ 2 . Einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 hatten 52,7 % (n = 29) der eingeschlossenen Patienten, einen CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 hatten 25,5 % (n = 14). Der HAS-BLED Wert betrug bei 72 % der Patienten einen Wert ≤ 1 .

Insgesamt beobachteten 60 % (n=33) der Patienten geringgradige Blutungsereignisse. Am häufigsten berichteten die Patienten über eine verlängerte oder verstärkte Blutung aus Schnittwunden in 49,1 % der Fälle (n=27) sowie vermehrtes Auftreten von Hämatomen in 27,8 % der Fälle (n=15).

Die Therapie mit dem direkten oralen Antikoagulans wurde in drei Fällen zeitweise unterbrochen. Lediglich in einem Fall musste die Therapie mit dem direkten oralen Antikoagulans aufgrund fraglicher allergischer Reaktionen endgültig abgesetzt werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass direkte orale Antikoagulantien für diese Gruppe eine effektive und gut tolerierte Möglichkeit der Antikoagulation ohne signifikante Nebenwirkungen, Blutungsereignisse oder Thrombosen darstellen.

Die Verwendung der direkten oralen Antikoagulantien wird auch bei diesem Patientenkollektiv in Zukunft zunehmen. Allerdings ist die Erfahrung mit den direkten oralen Antikoagulantien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler noch begrenzt. So können durchaus noch bisher nicht beschriebene Nebenwirkungen auftreten. Daher sind weitere Studien mit größeren Kohorten oder die Einführung von Registern notwendig, um dieses spezielle Patientenkollektiv zu untersuchen und Effektivität und Sicherheit der Behandlung zu verbessern.

8. Literaturverzeichnis

Agnelli, G., C. Becattini, R. Bauersachs, B. Brenner, M. Campanini, A. Cohen, J. M. Connors, A. Fontanella, G. Gussoni, M. V. Huisman, C. Lambert, G. Meyer, A. Munoz, J. Abreu de Sousa, A. Torbicki, M. Verso and G. Vescovo (2018). "Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study." Thromb Haemost **118**(9): 1668-1678.

Altena, R., E. van Roon, R. Folkeringa, H. de Wit and M. Hoogendoorn (2014). "Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring." Haematologica **99**(2): e26-27.

Ammash, N. and C. A. Warnes (1996). "Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease." J Am Coll Cardiol **28**(3): 768-772.

Ansell, J., J. Hirsh, E. Hylek, A. Jacobson, M. Crowther and G. Palareti (2008). "Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." Chest **133**(6 Suppl): 160S-198S.

Balling, G., M. Vogt, H. Kaemmerer, A. Eicken, H. Meisner and J. Hess (2000). "Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation." J Thorac Cardiovasc Surg **119**(4 Pt 1): 745-752.

-
- Bates, S. M., I. A. Greer, S. Middeldorp, D. L. Veenstra, A. M. Prabulos and P. O. Vandvik (2012). "VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest **141**(2 Suppl): e691S-e736S.
- Baumgartner, H. (2014). "Geriatric congenital heart disease: a new challenge in the care of adults with congenital heart disease?" Eur Heart J **35**(11): 683-685.
- Bedard, E., D. F. Shore and M. A. Gatzoulis (2008). "Adult congenital heart disease: a 2008 overview." Br Med Bull **85**: 151-180.
- Beyer-Westendorf, J., K. Forster, S. Pannach, F. Ebertz, V. Gelbricht, C. Thieme, F. Michalski, C. Kohler, S. Werth, K. Sahin, L. Tittl, U. Hansel and N. Weiss (2014). "Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry." Blood **124**(6): 955-962.
- Beyer-Westendorf, J., F. Michalski, L. Tittl, S. Middeldorp, H. Cohen, R. Abdul Kadir, D. J. Arachchillage, R. Arya, C. Ay and S. Marten (2016). "Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting." Thromb Haemost **116**(4): 651-658.
- Birman-Deych, E., M. J. Radford, D. S. Nilasena and B. F. Gage (2006). "Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation." Stroke **37**(4): 1070-1074.
- Blech, S., T. Ebner, E. Ludwig-Schwellinger, J. Stangier and W. Roth (2008). "The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans." Drug Metab Dispos **36**(2): 386-399.
- Bouchardy, J., J. Therrien, L. Pilote, R. Ionescu-Ittu, G. Martucci, N. Bottega and A. J. Marelli (2009). "Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease." Circulation **120**(17): 1679-1686.
- Brickner, M. E., L. D. Hillis and R. A. Lange (2000). "Congenital heart disease in adults. First of two parts." N Engl J Med **342**(4): 256-263.
- Bytzer, P., S. J. Connolly, S. Yang, M. Ezekowitz, S. Formella, P. A. Reilly and J. Aisenberg (2013). "Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial." Clin Gastroenterol Hepatol **11**(3): 246-252 e241-245.
- Camm, A. J., P. Kirchhof, G. Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Haldal, S. H. Hohnloser, P. Kolh, J. Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, F. H. Rutten and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2010). "Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)." Europace **12**(10): 1360-1420.
- Camm, A. J., G. Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, D. Atar, S. H. Hohnloser, G. Hindricks, P. Kirchhof and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2012). "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." Eur Heart J **33**(21): 2719-2747.

Canter, C. E. (2011). "Preventing thrombosis after the Fontan procedure not there yet." J Am Coll Cardiol **58**(6): 652-653.

Chai-Adisaksopha, C., C. Hillis, T. Isayama, W. Lim, A. Iorio and M. Crowther (2015). "Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." J Thromb Haemost **13**(11): 2012-2020.

Cheng, J. W. and H. Vu (2012). "Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders." Clin Ther **34**(4): 766-787.

Clouse, L. H. and P. C. Comp (1986). "The regulation of hemostasis: the protein C system." N Engl J Med **314**(20): 1298-1304.

Cohen, H., D. R. Arachchillage, S. Middeldorp, J. Beyer-Westendorf and R. Abdul-Kadir (2016). "Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH." J Thromb Haemost **14**(8): 1673-1676.

Connolly, S. J., M. Crowther, J. W. Eikelboom, C. M. Gibson, J. T. Curnutte, J. H. Lawrence, P. Yue, M. D. Bronson, G. Lu, P. B. Conley, P. Verhamme, J. Schmidt, S. Middeldorp, A. T. Cohen, J. Beyer-Westendorf, P. Albaladejo, J. Lopez-Sendon, A. M. Demchuk, D. J. Pallin, M. Concha, S. Goodman, J. Leeds, S. Souza, D. M. Siegal, E. Zotova, B. Meeks, S. Ahmad, J. Nakamya and T. J. Milling, Jr. (2019). "Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors." N Engl J Med **380**(14): 1326-1335.

Connolly, S. J., M. D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P. A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B. S. Lewis, H. Darius, H. C. Diener, C. D. Joyner, L. Wallentin, R.-L. S. Committee and Investigators (2009). "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **361**(12): 1139-1151.

Connolly, S. J., T. J. Milling, Jr., J. W. Eikelboom, C. M. Gibson, J. T. Curnutte, A. Gold, M. D. Bronson, G. Lu, P. B. Conley, P. Verhamme, J. Schmidt, S. Middeldorp, A. T. Cohen, J. Beyer-Westendorf, P. Albaladejo, J. Lopez-Sendon, S. Goodman, J. Leeds, B. L. Wiens, D. M. Siegal, E. Zotova, B. Meeks, J. Nakamya, W. T. Lim, M. Crowther and A.-. Investigators (2016). "Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors." N Engl J Med **375**(12): 1131-1141.

Coon, P. D., J. Rychik, R. T. Novello, P. S. Ro, J. W. Gaynor and T. L. Spray (2001). "Thrombus formation after the Fontan operation." Ann Thorac Surg **71**(6): 1990-1994.

Crowther, M. and M. A. Crowther (2015). "Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential." Arterioscler Thromb Vasc Biol **35**(8): 1736-1745.

Cuker, A. and D. Siegal (2015). "Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2015**: 117-124.

Dale, B. J., N. C. Chan and J. W. Eikelboom (2016). "Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants." Br J Haematol **172**(3): 315-336.

Das, A. and D. Liu (2015). "Novel antidotes for target specific oral anticoagulants." Exp Hematol Oncol **4**: 25.

De Caterina, R., S. Husted, L. Wallentin, F. Andreotti, H. Arnesen, F. Bachmann, C. Baigent, K. Huber, J. Jespersen, S. D. Kristensen, G. Y. Lip, J. Morais, L. H. Rasmussen, A. Siegbahn, F. W. Verheugt, J. I. Weitz and D. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart (2013). "General

mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease." *Thromb Haemost* **109**(4): 569-579.

Deanfield, J., E. Thaulow, C. Warnes, G. Webb, F. Kolbel, A. Hoffman, K. Sorenson, H. Kaemmer, U. Thilen, M. Bink-Boelkens, L. Iserin, L. Daliento, E. Silove, A. Redington, P. Vouhe, S. Priori, M. A. Alonso, J. J. Blanc, A. Budaj, M. Cowie, J. Deckers, E. Fernandez Burgos, J. Lekakis, B. Lindahl, G. Mazzotta, J. Morais, A. Oto, O. Smiseth, H. J. Trappe, W. Klein, C. Blomstrom-Lundqvist, G. de Backer, J. Hradec, G. Mazzotta, A. Parkhomenko, P. Presbitero, A. Torbicki, E. S. o. C. Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2003). "Management of grown up congenital heart disease." *Eur Heart J* **24**(11): 1035-1084.

Eikelboom, J. W., S. J. Connolly, M. Brueckmann, C. B. Granger, A. P. Kappetein, M. J. Mack, J. Blatchford, K. Devenny, J. Friedman, K. Guiver, R. Harper, Y. Khder, M. T. Lobmeyer, H. Maas, J. U. Voigt, M. L. Simoons, F. Van de Werf and R.-A. Investigators (2013). "Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves." *N Engl J Med* **369**(13): 1206-1214.

Eikelboom, J. W. and J. I. Weitz (2007). "A replacement for warfarin: the search continues." *Circulation* **116**(2): 131-133.

Eikelboom, J. W. and J. I. Weitz (2011). "New oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients having hip or knee arthroplasty." *BMJ* **342**: c7270.

Engelfriet, P., E. Boersma, E. Oechslin, J. Tijssen, M. A. Gatzoulis, U. Thilen, H. Kaemmerer, P. Moons, F. Meijboom, J. Popelova, V. Laforest, R. Hirsch, L. Daliento, E. Thaulow and B. Mulder (2005). "The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease." *Eur Heart J* **26**(21): 2325-2333.

Franco, V., C. A. Polanczyk, N. Clausell and L. E. Rohde (2004). "Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols." *Am J Med* **116**(10): 651-656.

Galie, N., W. Seeger, R. Naeije, G. Simonneau and L. J. Rubin (2004). "Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension." *J Am Coll Cardiol* **43**(12 Suppl S): 81S-88S.

Galie, N., A. Torbicki, R. Barst, P. Dartevelle, S. Haworth, T. Higenbottam, H. Olschewski, A. Peacock, G. Pietra, L. J. Rubin, G. Simonneau, S. G. Priori, M. A. Garcia, J. J. Blanc, A. Budaj, M. Cowie, V. Dean, J. Deckers, E. F. Burgos, J. Lekakis, B. Lindahl, G. Mazzotta, K. McGregor, J. Morais, A. Oto, O. A. Smiseth, J. A. Barbera, S. Gibbs, M. Hooper, M. Humbert, R. Naeije, J. Pepke-Zaba and F. Task (2004). "Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology." *Eur Heart J* **25**(24): 2243-2278.

Garcia, D., E. Libby and M. A. Crowther (2010). "The new oral anticoagulants." *Blood* **115**(1): 15-20.

Go, A. S., M. C. Fang, N. Udaltsova, Y. Chang, N. K. Pomernacki, L. Borowsky, D. E. Singer and A. S. Investigators (2009). "Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study." *Circulation* **119**(10): 1363-1369.

-
- Graham, D. J., M. E. Reichman, M. Wernecke, R. Zhang, M. R. Southworth, M. Levenson, T. C. Sheu, K. Mott, M. R. Goulding, M. Houston, T. E. MaCurdy, C. Worrall and J. A. Kelman (2015). "Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation." *Circulation* **131**(2): 157-164.
- Gulseth, M. P., A. K. Wittkowsky, J. Fanikos, S. A. Spinler, W. E. Dager and E. A. Nutescu (2011). "Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness." *Pharmacotherapy* **31**(12): 1232-1249.
- Harenberg, J., S. Marx, M. Krejczy and M. Wehling (2012). "New anticoagulants - promising and failed developments." *Br J Pharmacol* **165**(2): 363-372.
- Hauel, N. H., H. Nar, H. Pripke, U. Ries, J. M. Stassen and W. Wienen (2002). "Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors." *J Med Chem* **45**(9): 1757-1766.
- Hauser, M., E. Lummert, S. L. Braun, M. Vigl, A. Engelhardt, C. Pujol, R. C. Neidenbach, R. Oberhoffer, P. Ewert and H. Kaemmerer (2017). "Nichtkardiale Komorbiditäten bei erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern." *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* **31**(2): 130-137.
- Heeringa, J., D. A. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. Stricker, T. Stijnen, G. Y. Lip and J. C. Witteman (2006). "Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study." *Eur Heart J* **27**(8): 949-953.
- Heidbuchel, H., P. Verhamme, M. Alings, M. Antz, W. Hacke, J. Oldgren, P. Sinnaeve, A. J. Camm, P. Kirchhof and A. European Heart Rhythm (2013). "European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation." *Europace* **15**(5): 625-651.
- Heidendael, J. F., J. P. Bokma, J. R. de Groot, D. R. Koolbergen, B. J. Mulder and B. J. Bouma (2015). "Weighing the risks: Thrombotic and bleeding events in adults with atrial arrhythmias and congenital heart disease." *Int J Cardiol* **186**: 315-320.
- Herzstiftung, D. (2016). Deutscher Herzbericht 2016 (28.Bericht). Frankfurt a.M.
- Hess, J., U. Bauer, F. de Haan, J. Flesh, C. Gohlke-Baerwolf, S. Hagl, M. Hofbeck, H. Kaemmerer, H. C. Kallfelz, P. E. Lange, H. Nock, K. R. Schirmer, A. A. Schmaltz, U. Tebbe, M. Weyand and G. Breithardt (2011). "Recommendations for adult and paediatric cardiologists on obtaining additional qualification in "Adults with Congenital Heart Disease" (ACHD)." *Int J Cardiol* **149**(2): 186-191.
- Hirsh, J., K. A. Bauer, M. B. Donati, M. Gould, M. M. Samama and J. I. Weitz (2008). "Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." *Chest* **133**(6 Suppl): 141S-159S.
- Hirsh, J., M. O'Donnell and J. W. Eikelboom (2007). "Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances." *Circulation* **116**(5): 552-560.
- Hoffmann, A., P. Chockalingam, O. H. Balint, A. Dadashev, K. Dimopoulos, R. Engel, M. Schmid, M. Schwerzmann, M. A. Gatzoulis, B. Mulder and E. Oechslin (2010). "Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease." *Heart* **96**(15): 1223-1226.
- Holbrook, A. M., J. A. Pereira, R. Labiris, H. McDonald, J. D. Douketis, M. Crowther and P. S. Wells (2005). "Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions." *Arch Intern Med* **165**(10): 1095-1106.

-
- Huisman, M. V., G. Y. Lip, H. C. Diener, M. Brueckmann, J. van Ryn and A. Clemens (2012). "Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice." Thromb Haemost **107**(5): 838-847.
- Hylek, E. M., C. Evans-Molina, C. Shea, L. E. Henault and S. Regan (2007). "Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation." Circulation **115**(21): 2689-2696.
- Irwin, B. and S. Ray (2012). "Patent foramen ovale--assessment and treatment." Cardiovasc Ther **30**(3): e128-135.
- Jain, S. and B. Vaidyanathan (2010). "Oral anticoagulants in pediatric cardiac practice: A systematic review of the literature." Ann Pediatr Cardiol **3**(1): 31-34.
- Jensen, A. S., L. Idorn, B. Norager, N. Vejstrup and L. Sondergaard (2015). "Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how?" Heart **101**(6): 424-429.
- Kaemmerer, H., G. Breithardt and K. Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für (2006). "[Recommendations for the quality improvement of interdisciplinary care of adults with congenital heart anomalies]." Clin Res Cardiol **95 Suppl 4**: 76-84.
- Kaemmerer, H., S. Fratz, S. L. Braun, K. Koelling, A. Eicken, S. Brodherr-Heberlein, K. Pietrzik and J. Hess (2004). "Erythrocyte indexes, iron metabolism, and hyperhomocysteinemia in adults with cyanotic congenital cardiac disease." Am J Cardiol **94**(6): 825-828.
- Kaemmerer, H. and J. Hess (2005). "[Adult patients with congenital heart abnormalities: present and future]." Dtsch Med Wochenschr **130**(3): 97-101.
- Kaemmerer, H. and J. Hess (2009). "[Congenital heart disease. Transition from adolescence to adulthood]." Internist (Berl) **50**(10): 1221-1222, 1224-1227.
- Kaemmerer, H., H. Meisner, J. Hess and J. K. Perloff (2004). "Surgical treatment of patent ductus arteriosus: a new historical perspective." Am J Cardiol **94**(9): 1153-1154.
- Kannankeril, P. J., M. E. Anderson, J. N. Rottman, M. S. Wathen and F. A. Fish (2003). "Frequency of late recurrence of intra-atrial reentry tachycardia after radiofrequency catheter ablation in patients with congenital heart disease." Am J Cardiol **92**(7): 879-881.
- Keeling, D., T. Baglin, C. Tait, H. Watson, D. Perry, C. Baglin, S. Kitchen, M. Makris and H. British Committee for Standards in (2011). "Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition." Br J Haematol **154**(3): 311-324.
- Kemkes-Matthes, B. (2017). "[Anticoagulation-direct oral anticoagulants]." Internist (Berl) **58**(6): 585-597.
- Khairy, P., M. J. Landzberg, M. A. Gatzoulis, L. A. Mercier, S. M. Fernandes, J. M. Cote, J. P. Lavoie, A. Fournier, P. G. Guerra, A. Frogoudaki, E. P. Walsh, A. Dore, E. p. Epicardial Versus and I. Thromboembolic events (2006). "Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study." Circulation **113**(20): 2391-2397.
- Khan, A. R., A. A. Bin Abdulhak, M. A. Sheikh, S. Khan, P. J. Erwin, I. Tleyjeh, S. Khuder and E. A. Eltahawy (2013). "Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis." JACC Cardiovasc Interv **6**(12): 1316-1323.

-
- Kim, Y. K., R. Nieuwlaat, S. J. Connolly, S. Schulman, K. Meijer, N. Raju, S. Kaatz and J. W. Eikelboom (2010). "Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study." J Thromb Haemost **8**(1): 101-106.
- Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, S. Agewall, J. Camm, G. Baron Esquivias, W. Budts, S. Carerj, F. Casselman, A. Coca, R. De Caterina, S. Deftereos, D. Dobrev, J. M. Ferro, G. Filippatos, D. Fitzsimons, B. Gorenek, M. Guenoun, S. H. Hohnloser, P. Kolh, G. Y. Lip, A. Manolis, J. McMurray, P. Ponikowski, R. Rosenhek, F. Ruschitzka, I. Savelieva, S. Sharma, P. Suwalski, J. L. Tamargo, C. J. Taylor, I. C. Van Gelder, A. A. Voors, S. Windecker, J. L. Zamorano and K. Zeppenfeld (2016). "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS." Eur Heart J **37**(38): 2893-2962.
- Kubitza, D., M. Becka, W. Mueck, A. Halabi, H. Maatouk, N. Klause, V. Lufft, D. D. Wand, T. Philipp and H. Bruck (2010). "Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor." Br J Clin Pharmacol **70**(5): 703-712.
- Larsen, S. H., M. Olsen, K. Emmertsen and V. E. Hjortdal (2017). "Interventional Treatment of Patients With Congenital Heart Disease: Nationwide Danish Experience Over 39 Years." J Am Coll Cardiol **69**(22): 2725-2732.
- Lee, A. Y. and M. Carrier (2014). "Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants." Thromb Res **133** **Suppl 2**: S167-171.
- Lee, A. Y. and E. A. Peterson (2013). "Treatment of cancer-associated thrombosis." Blood **122**(14): 2310-2317.
- Leong, M. C., A. Uebing and M. A. Gatzoulis (2013). "Percutaneous patent foramen ovale occlusion: current evidence and evolving clinical practice." Int J Cardiol **169**(4): 238-243.
- Levey, A. S., P. E. de Jong, J. Coresh, M. El Nahas, B. C. Astor, K. Matsushita, R. T. Gansevoort, B. L. Kasiske and K. U. Eckardt (2011). "The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report." Kidney Int **80**(1): 17-28.
- Levy, J. H., W. Ageno, N. C. Chan, M. Crowther, P. Verhamme, J. I. Weitz and A. Subcommittee on Control of (2016). "When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH." J Thromb Haemost **14**(3): 623-627.
- Levy, J. H., D. Faraoni, J. L. Spring, J. D. Douketis and C. M. Samama (2013). "Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting." Anesthesiology **118**(6): 1466-1474.
- Lüllmann, H., K. Mohr, L. Hein and M. Wehling (2016). Pharmakologie und Toxikologie : Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen : ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag.

-
- Lummert, E. (2015). Beitrag zur Problematik nicht-kardialer Comorbiditaeten bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. Munich, Technical University Munich.
- Lummert, E., M. Hauser, M. Vigl, C. Pujol, S. Braun, R. Zachoval, M. Fischereder, A. Engelhardt, S. Mebus, A. Eicken, P. Ewert and H. Kaemmerer (2015). "PP-371 Noncardiac Comorbidities of Congenital Heart Disease in Adults." American Journal of Cardiology **113**(7): S109.
- Lutz, J., K. Jurk and H. Schinzel (2017). "Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations." Int J Nephrol Renovasc Dis **10**: 135-143.
- Marelli, A. J., A. S. Mackie, R. Ionescu-Ittu, E. Rahme and L. Pilote (2007). "Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution." Circulation **115**(2): 163-172.
- Martin, K., J. Beyer-Westendorf, B. L. Davidson, M. V. Huisman, P. M. Sandset and S. Moll (2016). "Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH." J Thromb Haemost **14**(6): 1308-1313.
- Mezue, K., C. Obiagwu, J. John, A. Sharma, F. Yang and J. Shani (2017). "Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Update on Apixaban." Curr Cardiol Rev **13**(1): 41-46.
- Monagle, P., E. Chalmers, A. Chan, G. DeVeber, F. Kirkham, P. Massicotte, A. D. Michelson and P. American College of Chest (2008). "Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." Chest **133**(6 Suppl): 887S-968S.
- Monagle, P., A. Cochrane, B. McCrindle, L. Benson, W. Williams and M. Andrew (1998). "Thromboembolic complications after fontan procedures--the role of prophylactic anticoagulation." J Thorac Cardiovasc Surg **115**(3): 493-498.
- Monagle, P., A. D. Michelson, E. Bovill and M. Andrew (2001). "Antithrombotic therapy in children." Chest **119**(1 Suppl): 344S-370S.
- Moons, P. and F. J. Meijboom (2010). "Healthcare provision for adults with congenital heart disease in Europe: a review." Curr Opin Pediatr **22**(5): 573-578.
- Moore, T. J., M. R. Cohen and D. R. Mattison (2014). "Dabigatran, bleeding, and the regulators." BMJ **349**: g4517.
- Mueck, W., J. Stampfuss, D. Kubitzka and M. Becka (2014). "Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban." Clin Pharmacokinet **53**(1): 1-16.
- Neidenbach, R., H. Kaemmerer, L. Pieper, P. Ewert and J. Schelling (2017). "[Striking Supply Gap in Adults with Congenital Heart Disease?]." Dtsch Med Wochenschr **142**(4): 301-303.
- Norwood, D. A., C. K. Parke and L. R. Rappa (2015). "A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions." J Pharm Pract **28**(6): 561-571.
- Nutescu, E., I. Chuatrisorn and E. Hellenbart (2011). "Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update." J Thromb Thrombolysis **31**(3): 326-343.
- O'Reilly, R. A. (1981). "Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy." Arch Intern Med **141**(4): 458-459.

Pengo, V., L. Crippa, A. Falanga, G. Finazzi, F. Marongiu, G. Palareti, D. Poli, S. Testa, E. Tiraferri, A. Tosetto, A. Tripodi, C. Manotti and C. Italian Federation of Thrombosis (2011). "Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA)." Thromb Haemost **106**(5): 868-876.

Perloff JK, C. J., Aboulhosn J (2009). Congenital heart disease in adults. Philadelphia, W. B. Saunders Company.

Perloff, J. K., A. J. Marelli and P. D. Miner (1993). "Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease." Circulation **87**(6): 1954-1959.

Perloff, J. K. and C. A. Warnes (2001). "Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease." Circulation **103**(21): 2637-2643.

Piccini, J. P., S. R. Stevens, Y. Chang, D. E. Singer, Y. Lokhnygina, A. S. Go, M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. L. Halperin, G. Breithardt, G. J. Hankey, W. Hacke, R. C. Becker, C. C. Nessel, K. A. Fox, R. M. Califf, R. A. S. Committee and Investigators (2013). "Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts." Circulation **127**(2): 224-232.

Pollack, C. V., Jr., P. A. Reilly, J. Eikelboom, S. Glund, P. Verhamme, R. A. Bernstein, R. Dubiel, M. V. Huisman, E. M. Hylek, P. W. Kamphuisen, J. Kreuzer, J. H. Levy, F. W. Sellke, J. Stangier, T. Steiner, B. Wang, C. W. Kam and J. I. Weitz (2015). "Idarucizumab for Dabigatran Reversal." N Engl J Med **373**(6): 511-520.

Poulsen, B. K., E. L. Grove and S. E. Husted (2012). "New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function." Drugs **72**(13): 1739-1753.

Powell, J. R. (2015). "Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients?" JAMA **313**(10): 1013-1014.

Rao, R. B. (2014). "Regarding the effect of dabigatran plasma concentrations." J Am Coll Cardiol **63**(25 Pt A): 2885.

Raunso, J., C. Selmer, J. B. Olesen, M. G. Charlot, A. M. Olsen, D. M. Bretler, J. D. Nielsen, H. Dominguez, N. Gadsboll, L. Kober, G. H. Gislason, C. Torp-Pedersen and M. L. Hansen (2012). "Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation." Eur Heart J **33**(15): 1886-1892.

Reilly, P. A., S. J. Connolly, S. Yusuf, J. W. Eikelboom, M. D. Ezekowitz, L. Wallentin and R.-L. Investigators (2014). "Reply: regarding the effect of dabigatran plasma concentrations." J Am Coll Cardiol **63**(25 Pt A): 2885-2886.

Reilly, P. A., T. Lehr, S. Haertter, S. J. Connolly, S. Yusuf, J. W. Eikelboom, M. D. Ezekowitz, G. Nehmiz, S. Wang, L. Wallentin and R.-L. Investigators (2014). "The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial

(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)." J Am Coll Cardiol **63**(4): 321-328.

Riva, N. and G. Y. Lip (2012). "A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for longterm prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation?" Pol Arch Med Wewn **122**(1-2): 45-53.

Rombouts, E. K., F. R. Rosendaal and F. J. van der Meer (2010). "Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy." Br J Haematol **149**(4): 598-605.

Rose, A. J., A. Ozonoff, D. R. Berlowitz, A. S. Ash, J. I. Reisman and E. M. Hylek (2011). "Reexamining the recommended follow-up interval after obtaining an in-range international normalized ratio value: results from the Veterans Affairs study to improve anticoagulation." Chest **140**(2): 359-365.

Rosenthal, D. N., A. H. Friedman, C. S. Kleinman, G. S. Kopf, L. E. Rosenfeld and W. E. Hellenbrand (1995). "Thromboembolic complications after Fontan operations." Circulation **92**(9 Suppl): II287-293.

Ruff, C. T., R. P. Giugliano, E. Braunwald, E. B. Hoffman, N. Deenadayalu, M. D. Ezekowitz, A. J. Camm, J. I. Weitz, B. S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita and E. M. Antman (2014). "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials." Lancet **383**(9921): 955-962.

Sandoval, J., L. E. Santos, J. Cordova, T. Pulido, G. Gutierrez, E. Bautista, M. L. Martinez Guerra, H. Pena and C. S. Broberg (2012). "Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival?" Congenit Heart Dis **7**(3): 268-276.

Sardar, P., S. Chatterjee, E. Herzog, R. Nairooz, D. Mukherjee and J. L. Halperin (2014). "Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials." Can J Cardiol **30**(8): 888-897.

Schmaltz, A. A., U. Bauer, H. Baumgartner, R. Cesnjevar, F. de Haan, C. Franke, H. Gabriel, C. Gohlke-Barwolf, S. Hagl, J. Hess, M. Hofbeck, H. Kaemmerer, H. C. Kallfelz, P. E. Lange, H. Nock, E. Oechslin, K. R. Schirmer, U. Tebbe, P. T. Trindade, M. Weyand, G. Breithardt and F. Deutsch-Osterreichisch-Schweizerischen Kardiologischen (2008). "[Medical guideline for the treatment of adults with congenital heart abnormalities of the German-Austrian-Swiss Cardiology Specialty Society]." Clin Res Cardiol **97**(3): 194-214.

Schulman, S., C. Kearon, S. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the, T. Standardization Committee of the International Society on and Haemostasis (2005). "Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients." J Thromb Haemost **3**(4): 692-694.

Schulman, S., B. Shortt, M. Robinson and J. W. Eikelboom (2013). "Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting." J Thromb Haemost **11**(7): 1295-1299.

Sconce, E., T. Khan, J. Mason, F. Noble, H. Wynne and F. Kamali (2005). "Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation." Thromb Haemost **93**(5): 872-875.

-
- Shirai, L. K., D. N. Rosenthal, B. A. Reitz, R. C. Robbins and A. M. Dubin (1998). "Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation." J Thorac Cardiovasc Surg **115**(3): 499-505.
- Sjogren, V., B. Grzymala-Lubanski, H. Renlund, L. Friberg, G. Y. Lip, P. J. Svensson and A. Sjalander (2015). "Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula." Thromb Haemost **113**(6): 1370-1377.
- Somerville, J. (1989). "Congenital heart disease in the adolescent." Arch Dis Child **64**(6): 771-773.
- Somerville, J. (1997). "Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem." Annu Rev Med **48**: 283-293.
- Stambler, B. S. (2013). "A new era of stroke prevention in atrial fibrillation: comparing a new generation of oral anticoagulants with warfarin." Int Arch Med **6**(1): 46.
- Stangier, J., K. Rathgen, H. Stahle and D. Mazur (2010). "Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study." Clin Pharmacokinet **49**(4): 259-268.
- Stark, J. (1989). "Do we really correct congenital heart defects?" J Thorac Cardiovasc Surg **97**(1): 1-9.
- Stulak, J. M., V. Sharma, B. C. Cannon, N. Ammash, H. V. Schaff and J. A. Dearani (2015). "Optimal surgical ablation of atrial tachyarrhythmias during correction of Ebstein anomaly." Ann Thorac Surg **99**(5): 1700-1705; discussion 1705.
- Turpie, A. G., R. Kreutz, J. Llau, B. Norrving and S. Haas (2012). "Management consensus guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor." Thromb Haemost **108**(5): 876-886.
- van Nieuwenhuizen, R. C., M. Peters, L. J. Lubbers, M. D. Trip, J. G. Tijssen and B. J. Mulder (1999). "Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure." Heart **82**(1): 40-46.
- van Riel, A. C., I. M. Blok, A. H. Zwinderman, E. M. Wajon, A. S. Sadee, M. Bakker-de Boo, A. P. van Dijk, E. S. Hoendermis, R. K. Riezebos, B. J. Mulder and B. J. Bouma (2015). "Lifetime Risk of Pulmonary Hypertension for All Patients After Shunt Closure." J Am Coll Cardiol **66**(9): 1084-1086.
- van Ryn, J., J. Stangier, S. Haertter, K. H. Liesenfeld, W. Wienen, M. Feuring and A. Clemens (2010). "Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity." Thromb Haemost **103**(6): 1116-1127.
- Walsh, E. P. and F. Cecchin (2007). "Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease." Circulation **115**(4): 534-545.
- Wardrop, D. and D. Keeling (2008). "The story of the discovery of heparin and warfarin." Br J Haematol **141**(6): 757-763.
- Warnes, C. A. (2005). "The adult with congenital heart disease: born to be bad?" J Am Coll Cardiol **46**(1): 1-8.
- Warnes, C. A., R. Liberthson, G. K. Danielson, A. Dore, L. Harris, J. I. Hoffman, J. Somerville, R. G. Williams and G. D. Webb (2001). "Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life." J Am Coll Cardiol **37**(5): 1170-1175.

Watson, H. G., T. Baglin, S. L. Laidlaw, M. Makris and F. E. Preston (2001). "A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin." Br J Haematol **115**(1): 145-149.

Webb, G. D. (2001). "Care of adults with congenital heart disease--a challenge for the new millennium." Thorac Cardiovasc Surg **49**(1): 30-34.

Young, G. (2011). "New anticoagulants in children: a review of recent studies and a look to the future." Thromb Res **127**(2): 70-74.

9. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SCHÄTZUNG DER ZAHL DER ERWACHSENEN MIT ANGEBORENEM HERZFEHLER IM JAHR 2017 IN DEUTSCHLAND (HERZSTIFTUNG 2016)	7
TABELLE 2: ZUSAMMENSETZUNG DER SECHS DIAGNOSE-HAUPTGRUPPEN.....	23
TABELLE 3: FUNKTIONSKLASSEN NACH PERLOFF (PERLOFF JK 2009).....	25
TABELLE 4: SCHWEREGRAD-EINTEILUNG DER ANGEBORENEN HERZFEHLER GEMÄß DEM "AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY SEVERITY CODE" (WARNES, LIBERTHSON ET AL. 2001).....	26
TABELLE 5: BASISDATEN DER STUDIENTEILNEHMER.....	34
TABELLE 6: VERTEILUNG INNERHALB DER SECHS DIAGNOSE-HAUPTGRUPPEN	37

10. Abbildungsverzeichnis

ABB. 1 VERSORGUNGSSTRUKTUR DER ERWACHSENEN MIT ANGEBORENEM HERZFEHLER, MODIFIZIERT NACH H.KAEMMERER ET AL. (KAEMMERER, BREITHARDT ET AL. 2006, HERZSTIFTUNG 2016)	10
ABB. 2 ZERTIFIZIERTE ÜBERREGIONALE EMAH-ZENTREN UND EMAH-AMBULANZEN/SPRECHSTUNDEN AN UNIVERSITÄTS- UND ANDEREN KLINIKEN IN DEUTSCHLAND – 2016 (HERZSTIFTUNG 2016).....	11

ABB. 3 DIE GERINNINGSKASKADE UND PHARMAKOLOGISCHE EINFLUSSMÖGLICHKEIT MIT CUMARINEN UND DIREKTEN ORALEN ANTIKOAGULANTIEN. (LÜLLMANN, MOHR ET AL. 2016)	13
ABB. 4 DER CHA ₂ DS ₂ -VASC-SCORE.....	27
ABB. 5 DER HAS-BLED SCORE	29
ABB. 6 ORGANIGRAMM DER STUDIENPOPULATION.....	33
ABB. 7 ALTERSVERTEILUNG DER STUDIENTEILNEHMER.....	35
ABB. 8 ZUORDNUNG DER PATIENTEN ZU DEN FUNKTIONSKLASSEN NACH PERLOFF ET AL. 2008	38
ABB. 9 ZUORDNUNG DER 55 PATIENTEN ZU EINEM SCHWEREGRAD (EINFACH, MITTELSCHWER, SCHWER) IN ABHÄNGIGKEIT DER ART DES ANGEBORENEN HERZFEHLERS GEMÄß DEN EMPFEHLUNGEN DES AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (WARNES, LIBERTHSON ET AL. 2001)	39
ABB. 10 KOMORBIDITÄTEN DER PATIENTEN.....	40
ABB. 11 HÄUFIGKEIT DER DOAK	41
ABB. 12 VERTEILUNG GEMÄß DES CHADS ₂ -SCORES.....	42
ABB. 13 VERTEILUNG GEMÄß DES CHA ₂ DS ₂ -VASC-SCORES.....	43
ABB. 14 HÄUFIGKEIT DER EINZELNEN CHADS ₂ - UND CHA ₂ DS ₂ -VASC-KRITERIEN	44
ABB. 15 VERTEILUNG GEMÄß DES HAS-BLED-SCORES	45
ABB. 16 HÄUFIGKEIT DER EINZELNEN HAS-BLED-KRITERIEN.....	45
ABB. 17 KOMPLIKATIONEN UNTER DOAK	46

11. Anhang

1 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Patienteninformation

Name	Geburtsdatum	Patient I.D.
------	--------------	--------------

**Bedeutung und Besonderheiten von Störungen der Blutgerinnung und der Gerinnungsbehandlung
bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient:

Sie werden wegen einer bei Ihnen festgestellten Gefährdung für Blutgerinnungsstörungen und Thrombosen mit einem Blutgerinnungshemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Coumadin, Marcumar, ASS, Pradaxa®, Eliquis®, Xarelto®) behandelt.

Unsere Klinik führt derzeit eine Erhebung durch, die dazu dienen soll, Daten zur Behandlung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern (AHF) mit diesen Substanzen zu erheben, damit die Behandlung von Blutgerinnungsstörungen bei Patienten mit AHF in Zukunft möglicherweise verbessert werden kann. Dazu möchten wir die Verläufe möglichst vieler Patienten dokumentieren, die mit einer dieser Substanzen behandelt werden.

Wir bitten Sie daher um Ihre Erlaubnis, medizinische Daten, die bei Ihnen vor, während oder bis zu 6 Monaten nach der Behandlung mit einem dieser Medikamente anfallen, im Rahmen dieser Erhebung dokumentieren und auswerten zu dürfen.

Bitte seien Sie versichert, dass sämtliche Ihrer Daten nur anonymisiert weitergegeben werden, dass also keine Möglichkeit besteht, Sie in irgendeiner Form zu identifizieren. Die einzigen personenbezogenen Daten, die weitergegeben werden, sind Geschlecht und Geburtsjahr. Nicht weitergegeben werden dagegen Ihr Name, Ihre Adressen oder Telefonnummer, Initialen und auch nicht das genaue Geburtsdatum.

Seien Sie sich auch darüber versichert, dass keine Untersuchungen oder Eingriffe in Verbindung mit dieser Erhebung durchgeführt werden. Es handelt sich nicht um eine Studie, sondern es werden lediglich bereits vorhandene Daten und Befunde, die im Rahmen der medizinischen Betreuung ohnehin erhoben werden, in eine Datenbank übertragen. Die Ergebnisse werden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht, wie es den Regeln entspricht.

Es besteht für Sie keinerlei Verpflichtung, Ihr Einverständnis zu dieser Erhebung zu geben. Sie können eine einmal gegebene Einverständniserklärung im Übrigen jederzeit ohne Angaben von Gründen zurückziehen ohne dass Ihnen daraus Nachteile in irgendeiner Form entstehen.

Fragen, die Sie dazu haben, können Sie ausführlich mit Ihrem behandelnden Arzt besprechen.

Einverständniserklärung

Name	Geburtsdatum	Patient I.D.
------	--------------	--------------

Bedeutung und Besonderheiten von Störungen der Blutgerinnung und der Gerinnungsbehandlung bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)

Einverständniserklärung

Ich bin von Herrn Prof. Kaemmerer darüber informiert worden, dass die Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München derzeit eine Datenerhebung zur Therapie mit Gerinnungshemmern bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern durchführt.

Ich wurde darüber informiert, dass keine Untersuchungen oder Eingriffe zum Zwecke dieser Erhebung durchgeführt werden, sondern dass lediglich Daten erfasst werden sollen, die im Rahmen meiner medizinischen Betreuung ohnehin erhoben werden. Ebenso wird meine Betreuung oder Behandlung im Deutschen Herzzentrum München durch meine Teilnahme an der Studie nicht beeinflusst.

Die von mir erhobenen medizinischen Daten werden nur in vollständig anonymisierter Form zur Auswertung weitergegeben.

Ich bin mir darüber bewusst, dass ich nicht verpflichtet bin an dieser Erhebung teilzunehmen, und dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Patient (Name in Druckbuchstaben)

Unterschrift Patient

Datum

Aufklärender Arzt

Datum

2 Patientenfragebogen



PATIENTEN-Befragung Erhebungsbogen

1. Persönliche Angaben

Name _____

2. Geschlecht männlich weiblich

3. Geb.-Datum ____/____/____

4. Größe _____cm

5. Gewicht _____kg

6. Datum _____

- Einnahme von Gerinnungshemmenden Medikamente (DOAK: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)**

Nehmen/Nahmen Sie regelmäßig eines oder mehrere von den folgenden Medikamenten?

	Ja	Nein	Datum (seit wann)	Dosierung (in mg)	Ziel-INR
Marcumar	()	()			
Coumadin	()	()			
Dabigatran (Pradaxa®)	()	()			
Rivaroxaban (Xarelto®)	()	()			
Apixaban (Eliquis®)	()	()			
Clopidogrel (Plavix®)	()	()			
Aspirin	()	()			

- Warum wurde eine gerinnungshemmende Behandlung eingeleitet:**

- Vorbeugung von Thrombosen oder Embolien
 - bei Vorhoffibrhythmusstörungen
 - sonstige:.....
- Behandlung von Thrombosen / Embolien
 - tiefe Beinvenenthrombose
 - Lungenembolie
 - sonstige:.....

Ihre Krankengeschichte:

Hatten Sie bereits eine(n)	Ja	Nein	Datum
Thrombose	()	()	
Gefäßverschluss durch Blutgerinnsel (Systemische Embolie)	()	()	
Schlaganfall/ TIA (Durchblutungsstörung des Gehirns, die neurologische Ausfallserscheinungen hervorruft)	()	()	
Andere verschließende Ereignisse (z.B. in den Beinarterien)	()	()	
Lungenembolie	()	()	
Blutungen	()	()	
Gefäßerkrankungen	()	()	
Angina Pectoris (Herzschmerzen)	()	()	
Herzinfarkt	()	()	

Haben/hatten Sie eine(n)	Ja	Nein
Chronische Lebererkrankung (z.B. Leberzirrhose; Hepatitis (= Leberentzündung))	()	()
Chronische Nierenerkrankung	()	()
Arterielle Hypertonie	()	()
Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)	()	()
Fettstoffwechselstörung (hohe Blutfette, hohes Cholesterin)	()	()
Nehmen sie regelmäßig ein(e)	Ja	Nein
Pille zur Empfängnisverhütung Name des Präparates: _____	()	()
Hormonhaltige Empfängnisverhütung Bezeichnung (z.B. Hormonspirale, Hormonring, uam): _____	()	()
Aspirin oder NSAIDs (Nichtsteroidales Antirheumatikum = Rheumamittel, z.B. Voltaren®)	()	()
Nehmen oder nahmen Sie stimmungsaufhellende Medikamente ein? (z.B. Citalopram®, Sertralin®, Paroxetin®, Fluoxetin®, etc.)	()	()

Nikotinkonsum
Rauchen Sie bzw. haben Sie geraucht? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn ja, wie viel pro Tag? <input type="checkbox"/> < 1 Packung <input type="checkbox"/> 1 Packung <input type="checkbox"/> >1 Packung Wenn ja, wie lange bzw. seit wann? ____ Jahre
Alkoholkonsum
Trinken Sie regelmäßig Alkohol? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Bier <input type="checkbox"/> Wein <input type="checkbox"/> Schnaps Wie viele Gläser pro Tag? ____ Gläser

Leiden Sie seit Einnahme der Gerinnungshemmern unter:

Legende: 0 = Keine Beschwerden, 10 = stärkste vorstellbare Beschwerden

Leiden Sie unter	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kopfschmerzen	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Mattigkeit	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Schwindel	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Erhöhte Herzfrequenz	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Benommenheit	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Geistige Trägheit	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Verminderte Aufmerksamkeit	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Reizbarkeit	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Distanzgefühl	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Gesichtsfeldausfälle)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Gefühlsstörungen und/ oder Kribbeln in den Fingern, Zehen oder Lippen	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Ohrgeräusche (Tinnitus)	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Erschöpfung, Abgeschlagenheit	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Muskelschmerzen	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Muskelschwäche	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Appetitlosigkeit	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Übelkeitsgefühl	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
Belastungsabhängige Gefühlsstörungen in den Beinen	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()

☐ Blutungsereignisse unter gerinnungshemmender Therapie:

Bitte Zutreffendes Zusatzfragen u. ankreuzen, unterstreichen, bzw. ergänzen:		
Ist bei Ihnen unter gerinnungshemmender Therapie eine Blutgerinnungsstörung oder Thrombose festgestellt worden?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	>Diagnose:
Beobachten Sie folgende Blutungsarten - auch ohne erkennbaren Grund?		
Nasenbluten (ohne andere Ursachen wie Schnupfen, trockene Luft, starkes Nasenputzen etc.)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
blaue Flecken oder punktförmige Blutungen(auch am Körperstamm, auch ohne sich anzustoßen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Gelenksblutungen, Blutungen in Weichteile oder Muskel	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Beobachten Sie bei Schnittwunden und/oder Schürfwunden ein längeres Nachbluten?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	> unter 5 Minuten > über 5 Minuten
Gab es in Ihrer Vorgeschichte längeres / verstärktes Nachbluten beim Zahnziehen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	> unter 5 Minuten > über 5 Minuten
Gab es in Ihrer Vorgeschichte eine verstärkte Blutung während oder nach Operationen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	> welche Operation:
Sind neurologische Blutungen (z.B. Hirnblutungen) unter Therapie aufgetreten?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	> ohne residuale Beschwerden > Mit residuale Beschwerden
Sind Magen-Darm Blutungen unter Therapie aufgetreten?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Sind Augenblutungen unter Therapie aufgetreten?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Sind unter gerinnungshemmender Therapie Transfusion/en wegen starker Blutung benötigt?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	> Grund (Operation, Blutung...) > Anzahl EK:
Gab / gibt es in Blutsverwandschaft Fälle von Blutungsneigung?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	> Verwandtschaftsgrad: > Diagnose:
Zusatzfrage an Patientinnen: Sind Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	> seit Menarche > gleichzeitige Anämie

☐ Thrombotische Ereignisse unter gerinnungshemmender Therapie:

Kam es unter der Behandlung zu folgendem Ereignis?	Ja	Nein
Hirnembolie (Schlaganfall/TIA)	()	()
Systemische Embolie (anders als Gehirn)	()	()
Lungenembolie	()	()
Andere verschließende Ereignisse (z.B. in den Beinarterien)	()	()
Herzinfarkt	()	()

Frühere Antikoagulation:

3.2. Erfolgte eine **Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten** (Cumarine, z.B. Marcumar) auf die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)?

Ja Nein

3.2.1. Wenn ja, Warum?

Allergie/Unverträglichkeit auf alternative Präparate. Welche? _____
 Mangelnde Compliance bei der INR-Kontrolle
 sonstige: _____

3.3. Erfolgte eine **Einstellung auf die direkten oralen Antikoagulantien direkt**, d.h. ohne vorherige Behandlung mit einem anderen Gerinnungshemmer ?

Ja Nein

3.4. Erfolgt die primäre **Einstellung durch**

Hausarzt Internisten Kardiologen Gerinnungsspezialist?

3.5. Erfolgt die **weitere Betreuung durch**

Hausarzt Internisten Kardiologen Gerinnungsspezialist?

3.6. Musste die Behandlung mit **DOAK unterbrochen** werden?

Ja Nein

3.7.1. Grund für die Unterbrechung:

Allergie/Unverträglichkeit auf DOAK
 Operation
 Blutung
 sonstige: _____

3.7.2. Dauer der Unterbrechung: ____ Tage ____ Monate

3.8. Musste die Behandlung mit **DOAK für immer beendet** werden?

Ja Nein

3.8.1. Grund für die dauerhafte Beendigung:

Nicht mehr notwendig
 Allergie/Unverträglichkeit auf DOAK
 Operation
 Blutung
 sonstige: _____

3.9. Wurde vor der Einstellung auf einen DOAK vom einstellenden Arzt ein **ausführliches Informationsgespräch** durchgeführt?

Ja Nein

3.9.1. Falls ja, wurde hingewiesen auf:

	Ja	Nein
Wirksamkeit	()	()
Wirkmechanismen	()	()
Vorteile der Behandlung	()	()
Nachteile der Behandlung	()	()
Sicherheit der Behandlung	()	()
Kosten der Behandlung	()	()

3.10. Wurden **Dosisänderungen vorgenommen**? Ja Nein

3.11. Grund der Dosisänderung:

3.11.1. Falls ja, Dosiserhöhung Dosisenkung

3.12. **Kontrollen:**

3.12.1. Werden regelmäßige Laborkontrollen der Nierenfunktion durchgeführt?

Ja Nein

3.12.2. Werden regelmäßige Laborkontrollen der Leberwerte durchgeführt?

Ja Nein

3.12.3. Werden regelmäßige Laborkontrollen des Hämoglobins (Hb-Wert) durchgeführt?

Ja Nein

3.12.4. Durch wen? Hausarzt Facharzt

3.13. Einnahme der **DOAK zu welcher Tageszeit?**

Morgens mittags abends nachts

3.14. mit dem Essen ohne Essen

Kostenaspekt

BT. Wurde dieses Thema vom Hausarzt/behandelnden Arzt angesprochen? Ja Nein

BU. Kam es zu Problemen bei der Kostenerstattung? Ja Nein

BV. Wenn ja, wie wurde das Problem der Kostenerstattung gelöst?

Krankenkasse Selbstzahler

Wir danken Ihnen, dass Sie sich die Zeit genommen haben, die gestellten Fragen zu beantworten.

Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer

Fr. C. Pujol

A. Niesert

(Leiter der EMAH-Ambulanz)

(Kardiologin)

(Cand. med.)

3 Arzt-Erhebungsbogen

Arzt-Erhebungsbogen

Patientenaufkleber

1. Epidemiologische Angaben

Name _____

Patient-Nummer (Excel-Tabelle) _____

Geschlecht männlich weiblich

Geb.-Datum ____ / ____ / ____

Erhebungsdatum ____ . ____ . 2015

Kardiologische Aspekte

1. Herzfehler

Diagnosen (führender kongenitaler Herzfehler, bitte nur einen ankreuzen)

Komplexe Herzfehler

1. Hypoplastisches Linksherz (HLHS)
2. Trikuspidalatresie (TrA)
3. Mitralatresie
4. Double Inlet Ventrikel (DIV)
5. Pulmonalatresie (intaktes Septum, PA)
6. Komplette Transposition (TGA)
7. Kongenital korrigierte Transposition (CCT)
8. DORV-TGA
9. Truncusarteriosuscommunis (TAC)

Obstruktionen des linken Herzens/Aortenklappenanomalien

10. Aortenisthmusstenose (ISTA)
11. Unterbrochener Aortenbogen (IAA)
12. Aortenklappenstenose, angeboren (AS)
13. Subaortenstenose
14. Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS)
15. Aortenklappeninsuffizienz (AI)

Obstruktionen des rechten Herzens/Pulmonalklappenanomalien

16. Pulmonalklappenstenose (PS)
17. Pulmonalarterienstenose/RVOTO (PAS)
18. Fallot'sche Tetralogie (TOF)
19. Double Outlet Right Ventricle (DORV/Fallot-Typ)
20. Pulmonalatresie + Ventrikelseptumdefekt (PA+VSD)
21. Fallot'sche Tetralogie + AV-Septumdefekt (TOF+AVSD)

Posttricuspidale-Shunts

- 22. Kompletter AV-Septumdefekt (AVSD)
- 23. Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- 24. Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)
- 25. AP-Fenster

Praetricuspidale-Shunts

- 26. Persistierendes Foramen Ovale (PFO)
- 27. Vorhofseptumdefekt (ASD)
- 28. Partieller AV-Septumdefekt
- 29. Partielle Lungenvenenfehlöffnung (PAPVC)
- 30. Totale Lungenvenenfehlöffnung (TAPVC)

Sonstige

- 31. Ebstein'sche Anomalie
- 32. Dilatative Kardiomyopathie, angeboren (DCMP)
- 33. Hypertrophe Kardiomyopathie, obstruktiv oder nicht-obstruktiv (HOCM)
- 34. Mitralklappenprolaps (MKP)
- 35. Mitralklappeninsuffizienz
- 36. Mitralklappenstenose, angeboren
- 37. Aortenaneurysma
- 38. Ektasie der großen Gefäße/Kinking
- 39. Cor triatrium
- 40. _____

Assoziierte Syndrome (können zusätzlich angekreuzt werden)

- Marfan-Syndrom
- Noonan-Syndrom
- Williams-Beuren-Syndrom
- Down-Syndrom
- Turner-Syndrom
- Mikrodeletion 22q11

1.1. Zyanose: () Ja () Nein

2.2. Vorangegangene Operationen

2.2.1. nicht operiert, da ...

- bis jetzt nicht operationsbedürftig
- nicht operabel

2.2.2. interventionell behandelt wann: ____ (Jahr)

operiert, und zwar

2.2.3. Operation:

- kurativ operiert wann: ____ (Jahr)
- palliativ operiert wann: ____ (Jahr)

2.2.4. Re-Operation wann: ____ (Jahr)

____ (Jahr)

2.3. Funktionsklasse (n. Perloff)

- I asymptotisch bei allen Aktivitäten
- II symptomatisch, tägliche Aktivitäten aber nicht beeinträchtigt
- III schwer symptomatisch, tägliche Aktivitäten größtenteils beeinträchtigt
- IV sehr schwer symptomatisch, tägliche Aktivitäten stark beeinträchtigt, Symptome in Ruhe

2.5.1. CHADS₂-Score – Was trifft zu?

	Buchstabe	Kriterium	Ja	Nein
CT	C	Cardiac Failure (HI)	()	()
CU	H	Hypertension	()	()
CV	A	Alter > 75	()	()
CW	D	Diabetes	()	()
CX	S	Stroke oder TIA	()	()

CHA₂DS₂VASC-Score – Was trifft zu?

	Buchstabe	Kriterium	Punkte	Ja	Nein
CY	C	Cardiac Failure (HI) oder LVEF<=40%	1	()	()
CZ	H	Hypertension	1	()	()
DA	A	Alter > 75	2	()	()
DB	D	Diabetes	1	()	()
DC	S	Stroke/ TIA/ Thromboembolie	2	()	()
DD	V	Vaskuläre Erkrankung	1	()	()
DE	A	Alter 65 -74	1	()	()
DF	S	Sex (weiblich)	1	()	()
		Maximal Punkte	9		

2.9. HAS-BLED Score

	Buchstabe	Klinische Charakteristik	Punkte	Ja	Nein
DL	H	Hypertonie	1	()	()
DM	A	Abnormale Nieren- und/other Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2	()	()
DN	S	Schlaganfall	1	()	()
DO	B	Blutung	1	()	()
DP	L	Instabiler INR Wert	1	()	()
DQ	E	Ältere Patienten (Alter > 65 Jahre)	1	()	()
DR	D	Drogen oder Alkohol (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2	()	()
		Maximal Punkte	9		

2.6. Sonstige Medikation

12. Lebenslauf

13. Erklärung zur Vorveröffentlichung der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation:

Teile der vorliegenden Dissertation wurden auf nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt. Zudem sind Auszüge der vorliegenden Dissertation veröffentlicht worden:

- Usefulness of Direct Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease. Pujol C, **Niesert AC**, Engelhardt A, Schoen P, Kusmenkov E, Pittrow D, Ewert P, Kaemmerer H. Am J Cardiol. 2016 Feb 1;117(3):450-5.
- Use of Direct Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease: A Preliminary Clinical Experience. Pujol C, **Niesert AC**, Engelhardt A, Schoen P, Kusmenkov E, Pittrow D, Ewert P, Kaemmerer H. Thorac cardiovasc Surg 2016 Jan 1;64 (S 02): OP-170
- Initial Experience on the Use of Novel Oral Anticoagulants (NOAC) in Adults with Congenital Heart Disease. **Niesert AC**, Pujol C, Engelhardt A, Lummert E, Schoen P, Braun S, Ewert P, Kaemmerer H. Am J Cardiol. 2015 Mar 16;115

München, 20. Januar 2019

..... Unterschrift

14. Danksagung

An dieser Stelle danke ich Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer, Leiter der Abteilung für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler im Deutschen Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München herzlich für die Überlassung des Themas, die persönliche Betreuung, seine Ratschläge bei der Auswertung der Daten und für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. P. Ewert, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München, gilt mein Dank, für die Genehmigung, Patienten der Klinik in die Studie zu integrieren. Ohne sein Entgegenkommen hätte die Studie nicht durchgeführt werden können.

Besonderer Dank gilt der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Andrea Engelhardt, welche die Datensammlung für diese Arbeit maßgeblich unterstützt hat.

Den ärztlichen Mitarbeitern, insbes. Frau Dr. C. Pujol, Deutsches Herzzentrum München, danke ich für die Hilfe bei der Datenzusammenstellung und Befundinterpretation.

Allen beteiligten Schwester und Mitarbeitern der genannten Kliniken und Ambulanzen, insbesondere der Ambulanz für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung.

Zudem danke ich meiner Familie für Ihre stetige Unterstützung und Ihren Rückhalt.