



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Klinischer Verlauf von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern unter einer
Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen

Mara Sophia Müssigmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr.med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Peter Ewert
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 05.11.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie angeborener Herzfehler.....	3
1.2 Probleme im Langzeitverlauf	6
1.2.1 Thromboembolische und hämorrhagische Ereignisse.....	8
1.2.2 Arrhythmien	10
1.3 Studienlage zur Antikoagulation bei EMAH	11
1.4 Orale Antikoagulation.....	14
1.4.1 Vitamin-K-Antagonisten.....	14
1.4.2 Direkte orale Antikoagulanzen.....	16
1.5 Leitlinien zur Antikoagulation bei EMAH	19
2 Fragestellung.....	23
3 Material und Methoden.....	24
3.1 Studienpopulation	24
3.2 Datenerfassung und Datenquellen	24
3.3 Definitionen	25
3.3.1 Thromboembolische Ereignisse	25
3.3.2 Blutungen	25
3.3.3 Organfunktionsstörung	26
3.4 Erfasste Parameter	26
3.4.1 Schweregrad der Herzerkrankung.....	26
3.4.2 Therapie der Herzfehler	26
3.4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	26

3.4.4	DOAK.....	26
3.4.5	Weitere Pharmaka.....	27
3.4.6	Laborwerte	27
3.4.7	Syndrome.....	27
3.4.8	Sonstige Parameter.....	29
3.4.9	Scores	29
3.5	Statistische Analyse.....	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Schweregrad der Herzfehler	35
4.2	Indikationen für eine Antikoagulation	36
4.3	Verteilung der DOAK	37
4.4	Unterbrechung der Therapie.....	38
4.5	Scores.....	39
4.6	Thromboembolische Ereignisse.....	40
4.7	Blutungsereignisse	41
4.8	Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse	43
5	Diskussion	44
5.1	Patientenkollektiv und Schweregrad der Herzfehler	44
5.2	Indikationen für eine Antikoagulation	44
5.3	Wahl des Antikoagulans	45
5.4	Scores für thromboembolische Ereignisse.....	46
5.5	Thromboembolische Ereignisse.....	47
5.6	Blutungen.....	48
5.7	Risikofaktoren	49
5.8	Limitationen	50
5.9	Vergleich zur Dissertationsschrift von Frau Niesert	51

6 Zusammenfassung.....	52
Literaturverzeichnis.....	54
Danksagung.....	65

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AHF	angeborene Herzfehler
AS	Aortenklappenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AVSD	atrio-ventrikulärer Septumdefekt
CoA	Aortenisthmusstenose (Coarctation of the aorta)
CYP450	Cytochrom-P450-Enzyme
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOT/ASAT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase
GPT/ALAT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase
IART	intraatriale Reentrytachykardie
INR	International Normalized Ratio
OAK	orale Antikoagulation

PDA	persistierender Ductus arteriosus
PFO	persistierendes Foramen ovale
PS	Pulmonalklappenstenose
RVOTO	Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
TCPC	totale cavopulmonale Anastomose
TGA	Transposition der großen Arterien
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOF	Falot'sche Tetralogie
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation angeborener Herzfehler nach anatomischen Gesichtspunkten entsprechend den Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology.	1
Tabelle 2: Typische postinterventionelle Rest- und Folgezustände bei EMAH.	7
Tabelle 3: Referenzwerte der in dieser Studie erfassten Laborparameter des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Deutschen Herzzentrums München.....	27
Tabelle 4: Übersicht über die bei EMAH relevanten Syndrome und deren häufigste assoziierte Fehlbildungen.	28
Tabelle 5: CHADS ₂ -Score: Klinisches Klassifikationssystem zur Abschätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern.	29
Tabelle 6: CHA ₂ DS ₂ -VASc Score: Klinisches Klassifikationssystem zur Abschätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern.	30
Tabelle 7: HAS-BLED Score: Klinisches Messinstrument zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern.	32
Tabelle 8: Patientencharakteristika dieser Studie.	34
Tabelle 9: Schweregrad, Häufigkeit und Anteil der in dieser Studie analysierten Herzfehler.	35
Tabelle 10: Ursachen für eine Therapieunterbrechung mit DOAK. Anteil in% von allen Studienteilnehmern.	38
Tabelle 11: Charakteristika der Patienten mit schweren thromboembolischen Ereignissen.....	40
Tabelle 12: Charakteristika der Patienten mit schweren Blutungsereignissen.	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenzen der acht häufigsten angeborenen Herzfehler weltweit (in%).	4
Abbildung 2: Anzahl der Patienten mit angeborenen Herzfehlern seit 1970 in verschiedenen Altersgruppen. Die Zahlen ab dem Jahr 2000 sind Schätzungen.....	5
Abbildung 3: Anteil der Kinder mit einem angeborenen Herzfehler, die das Erwachsenenalter erreichen.	6
Abbildung 4: Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.	10
Abbildung 5: Angriffspunkte der VKA in der Gerinnungskaskade, dargestellt durch Kästchen mit Umrandung.	15
Abbildung 6: Angriffspunkte der DOAK in der Gerinnungskaskade, dargestellt durch Kästchen mit Umrandung.	18
Abbildung 7: Indikationen für eine Antikoagulation bei EMAH.	21
Abbildung 8: Schlaganfallrisiko in %/Jahr abhängig vom CHADS ₂ -Score. ...	30
Abbildung 9: Schlaganfallrisiko in %/Jahr abhängig vom CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.	31
Abbildung 10: Blutungsrisiko in %/Jahr abhängig vom HAS-BLED Score. ...	32
Abbildung 11: Indikationen für eine Antikoagulation in dieser Studie. Mehrfachnennungen möglich.	37
Abbildung 12: Anteil in % der in dieser Studie verschriebenen DOAK.....	38
Abbildung 13: Gegenüberstellung der Eingruppierung der Studienpatienten anhand des CHADS ₂ und CHA ₂ DS ₂ -VASc Scores mit den Werten 0, 1 und ≥ 2	40

1 Einleitung

Angeborene Herzfehler sind typischerweise definiert als eine strukturelle Abnormalität des Herzens und/oder der großen Gefäße, die bereits bei Geburt vorhanden ist (Liu et al., 2019, p. 456). Diese Definition war lange Zeit sehr uneinheitlich. Maude Abbott, eine kanadische Ärztin, unternahm 1936 mit ihrem Atlas der angeborenen Herzfehler einen ersten Versuch die Defekte zu klassifizieren. Jedoch existierten bis ins späte 20. Jahrhundert zahlreiche krankenhauspezifische Klassifikationssysteme, die es Forschern auf dem Gebiet der angeborenen Herzfehler erschwerte, Daten zu vergleichen. In den 1990er Jahren gab es Bemühungen, die Nomenklatur zu vereinheitlichen und es kam zur Gründung des International Nomenclature Committee for Paediatric and Congenital Heart Disease. Die Publikationen dieses Komitees bilden die Grundlage für die Klassifikation der angeborenen Herzfehler in den neuen Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology sowie die Definitionen der Herzfehler im neuen ICD11. (Franklin et al., 2017, pp. 1875–1876) Die Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology aus dem Jahr 2018 empfehlen die Einteilung der Herzfehler nach anatomischen und physiologischen Gesichtspunkten, sowie nach den durchgeführten interventionellen und operativen Korrekturen. (AHA/ACC, 2019, pp. e89–e91) Tabelle 1 zeigt die aktuell gültige amerikanische Klassifikation.

Tabelle 1: Klassifikation angeborener Herzfehler nach anatomischen Gesichtspunkten entsprechend den Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology. Quelle: In Anlehnung an die Leitlinien der AHA/ACC für das Management von EMAH (AHA/ACC, 2019, p. e91)

Leichte Herzfehler	
native Erkrankung	<ul style="list-style-type: none">• isolierter kleiner ASD, VSD• leichte isolierte Pulmonalstenose
reparierter Defekt	<ul style="list-style-type: none">• ligierter oder okkludierter Ductus arteriosus• reparierter ASD vom Sekundumtyp oder Sinus venosus Defekt ohne Restshunt oder Kammerhypertrophie• reparierter VSD ohne signifikanten Restshunt oder Kammerhypertrophie

Mittelschwere Herzfehler

repariert/ unrepariert

- Aortenstenose (subvalvulär/supra- valvulär)
- Aorto-linksventrikuläre Fistel
- Pulmonalvenenfehl- mündung (partiell oder total)
- Koronaranomalie (ausgehend von der Pulmonalarterie, ekto- per Abgang aus dem gegenüberliegenden Sinus)
- ASD
- angeborene Aorten-/Mitralklappenerkrankung
- Aortenisthmusstenose
- Ebstein Anomalie
- infundibuläre rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
- Ostium primum ASD
- moderater und großer nicht reparierter ASD vom Sekundumtyp
- moderater und großer persistierender Ductus arteriosus
- Pulmonalklappenregurgitation
- Pulmonalklappenstenose
- periphere Pulmonalstenose
- Sinus Valsalva Fistel/Aneurysma
- Sinus venosus Defekt
- überreitende AV Klappe
- reparierte Fallot'sche Tetralogie
- VSD mit assoziiertem Defekt und/oder moderatem oder großem Shunt

Schwere Herzfehler

- zyanotische Herzfehler
- Double-outlet ventricle
- Fontan Operation
- unterbrochener Aortenbogen
- Mitralatresie
- singulärer Ventrikel (double inlet left ventricle, Trikuspidalatresie, hypoplastisches Linksherz, funktioneller singulärer Ventrikel)
- Pulmonalatresie
- TGA (klassisch, d-TGA, CCTGA oder I-TGA)
- Truncus arteriosus
- abnormale atrioventrikuläre oder ventrikuloarterielle Verbindungen (Criss-cross-Herz, Isomerien, Heterotaxie = Lateralisationsdefekte, ventrikuläre Inversion)

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie klassifiziert die Herzfehler in ihren neuen Leitlinien von 2020 ähnlich derer der ACC/AHA nach anatomischen Gesichtspunkten. Im Gegensatz zu den amerikanischen Leitlinien werden isolierte Aorten- oder Mitralklappen Erkrankungen als mild eingestuft. Eine Transposition der großen Arterien wird nach arterieller Switch Operation nicht als schwer, sondern als moderat eingestuft. Neu in den europäischen Leitlinien ist außerdem das Marfan Syndrom mit assoziierter Aortenerkrankung und das Turner Syndrom, sowie der zweikammerige rechte Ventrikel. In der Gruppe der moderaten Herzfehler tauchen im Gegensatz zur amerikanischen Klassifikation die Aorto-linksventrikuläre Fistel, die infundibuläre rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, die Pulmonalklappenregurgitation und die überreitende AV-Klappe nicht mehr auf. Neu in die Gruppe der schweren Herzfehler eingeordnet werden jegliche Herzfehler, die mit einer pulmonalvaskulären Erkrankung einhergehen, inklusive eines Eisenmenger Syndroms. Nicht mehr aufgeführt wird der unterbrochene Aortenbogen. (Baumgartner et al., 2020, p. 13)

1.1 Epidemiologie angeborener Herzfehler

Von allen angeborenen Fehlbildungen beträgt der Anteil der Herzfehler weltweit etwa 28% (Dolk et al., 2011, p. 841; van der Linde et al., 2011, p. 2241). Schätzungen aus dem Jahr 2017 sprechen von etwa zwölf Millionen lebenden Patienten mit angeborenen Herzfehlern (Zimmermann et al., 2020, p. 191). Dabei ist die Prävalenz über die Jahre stetig gestiegen – von 6/1000 Lebendgeburten in den 1930er Jahren auf 9/1000 Lebendgeburten nach 1995 (van der Linde et al., 2011, p. 2242). Bis 2009 schien es, als würden sich die Prävalenzzahlen stabilisieren. In einem 2019 publizierten Review von Liu et. al. zeigt sich jedoch ein deutlicher Aufwärtstrend (Liu et al., 2019, pp. 460–461). Es lassen sich relevante geographische sowie auch einkommensabhängige Unterschiede feststellen. Die höchste Prävalenz angeborener Herzfehler erreicht Asien mit 9,3/1000, gefolgt von Europa mit 8,2/1000. In Afrika ist die niedrigste Prävalenz mit 1,9/1000 zu verzeichnen. In Ländern mit hohem Einkommen liegt die Prävalenz signifikant höher als in denen mit geringem Ein-

kommen. (Hoffman, 2013, p. 142; van der Linde et al., 2011, p. 2243) Abbildung 1 zeigt die Prävalenzen der acht häufigsten angeborenen Herzfehler weltweit jeweils pro 1000 Lebendgeburten.

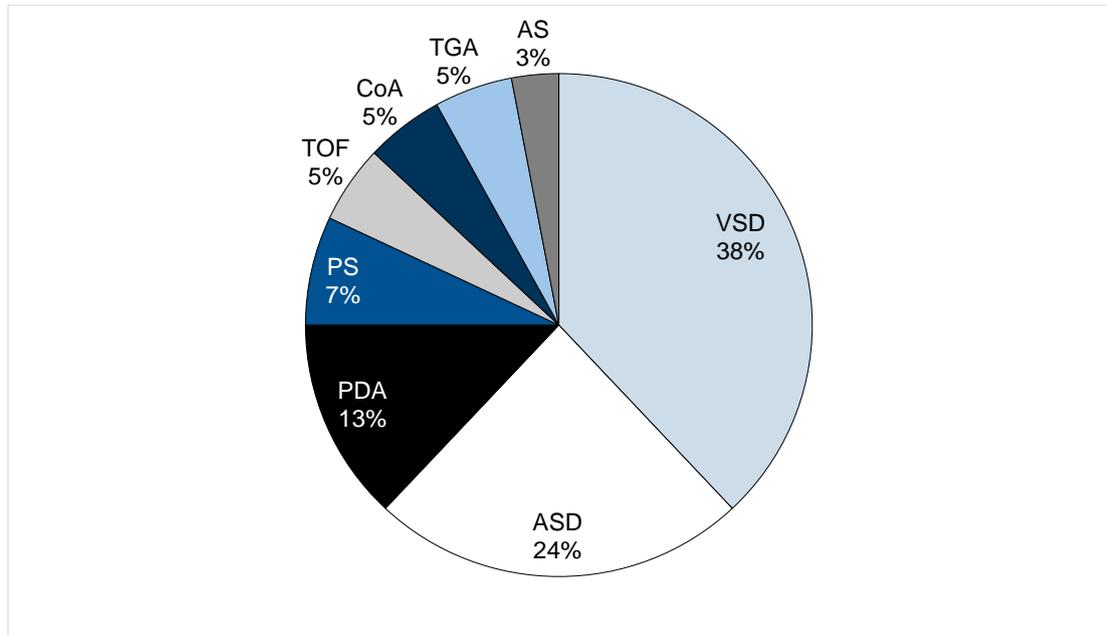


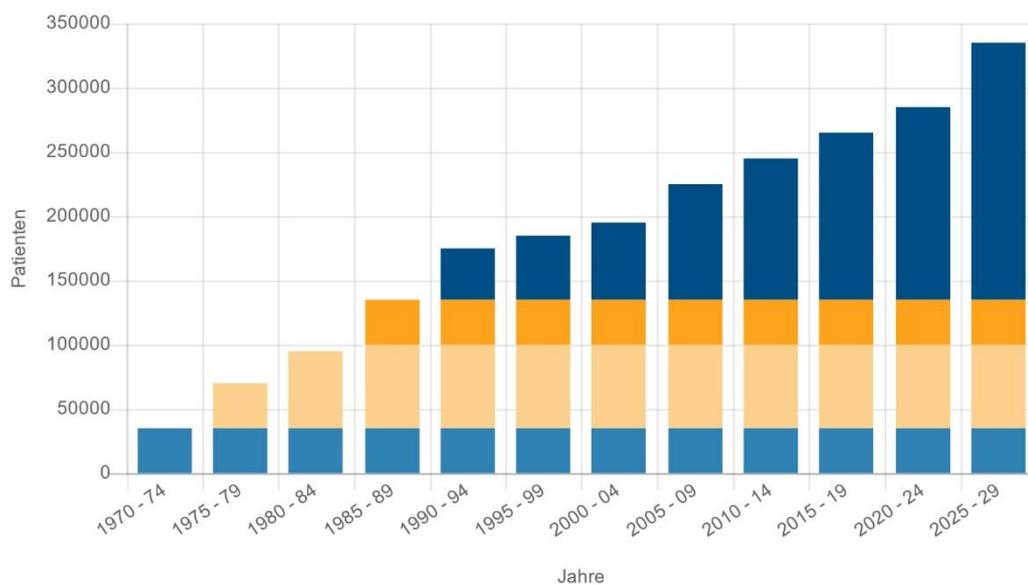
Abbildung 1: Prävalenzen der acht häufigsten angeborenen Herzfehler weltweit (in%). Quelle: In Anlehnung an „Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide“ (van der Linde et al., 2011, p. 2243)

In Europa kommen 8/1000 Lebendgeborenen mit einem Herzfehler zur Welt (van der Linde et al., 2011, p. 2241). Das sind etwa 36.000 Kinder pro Jahr und insgesamt schätzungsweise 1,9–3,9 Millionen Patienten. Von diesen sind mindestens 1,2–2,7 Millionen 15 Jahre oder älter. (Moons et al., 2006, p. 1324) Insgesamt ist über die Jahre aufgrund der besseren Diagnostik ein Anstieg der Prävalenz vor allem im Bereich der leichten Herzfehler zu verzeichnen. Ein deutlicher Aufwärtstrend zeigte sich von den 1990er Jahren bis 2004. In dieser Zeit stieg die Gesamtprävalenz von 5/1000 auf 7/1000. (Khoshnood et al., 2013, p. 111)

In Deutschland wird die Prävalenz von angeborenen Herzfehlern auf 1,08% geschätzt. (Meinertz et al., 2017, p. 187) Aktuell kommen jährlich 8700 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt (Deutsche Herzstiftung, 2021). Davon sind 60,6% leichte, 27,4% moderate und 12,0% schwere Herzfehler

(Lindinger et al., 2011, pp. 325–326). Das Erwachsenenalter erreichen in Deutschland aktuell ca. 90%, sodass es ca. 300.000 Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern gibt (Deutsche Herzstiftung, 2021). Diese neue Patientengruppe der EMAH übersteigt bereits die der Kinder mit angeborenen Herzfehlern (ca. 120.000) und wird vermutlich aufgrund des medizinischen Fortschrittes und der chirurgischen Therapieerfolge um ca. 5% pro Jahr weiterwachsen (Brickner et al., 2000, p. 256). Abbildung 2 zeigt die geschätzte klinische Relevanz der angeborenen Herzfehler in den nächsten Jahrzehnten.

Schätzung der Klinischen Relevanz der angeborenen Herzfehler für die nächsten Jahrzehnte



Lebendgeborene mit AHF 0,8 % aller Lebendgeburten

Kinder mit AHF 90 % der Lebendgeborenen mit AHF

18-Jährige mit AHF 80 % der Kinder mit AHF

Erwachsene mit AHF

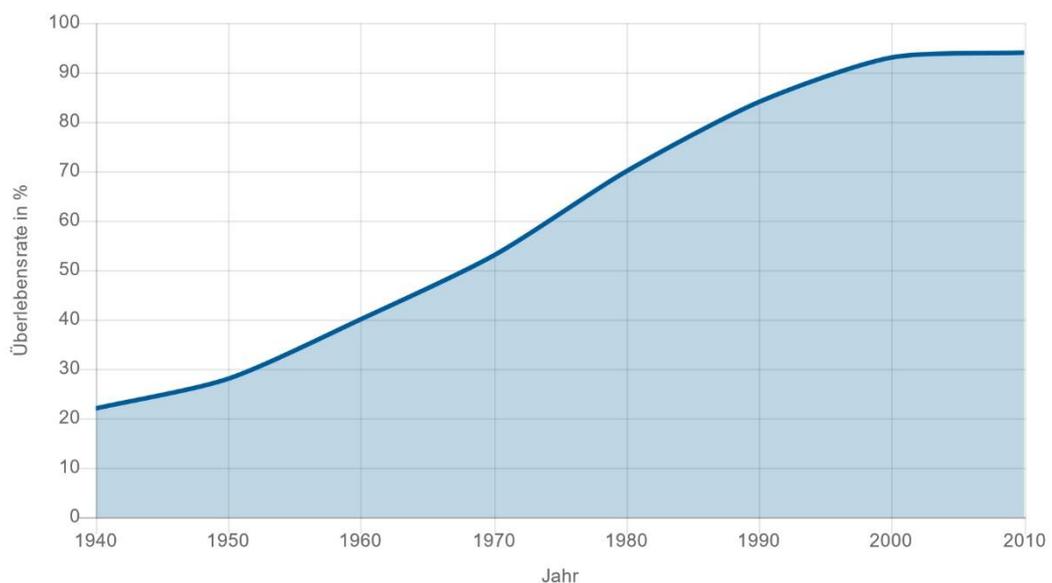
Quelle: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler. Werte ab 2000 geschätzt.

Abbildung 2: Anzahl der Patienten mit angeborenen Herzfehlern seit 1970 in verschiedenen Altersgruppen. Die Zahlen ab dem Jahr 2000 sind Schätzungen. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler (Kompetenznetz angeborene Herzfehler, 2021)

1.2 Probleme im Langzeitverlauf

Noch bis 1940 sind 80% der Patienten mit einem angeborenen Herzfehler gestorben (Neidenbach et al., 2017, p. 28). Durch stetig verbesserte Operations- und Interventionsverfahren erreicht die Überlebensrate ins höhere Erwachsenenalter aktuell einen Wert von bis zu 97%, wie Abbildung 3 zeigt. Diese neue Patientengruppe zeichnet sich durch spezielle Herausforderungen in der Versorgung aus. (Mandalenakis et al., 2020, pp. 1–2;6)

Überlebensrate der Kinder mit angeborenen Herzfehlern



Quelle: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler.

Abbildung 3: Anteil der Kinder mit einem angeborenen Herzfehler, die das Erwachsenenalter erreichen. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler (Kompetenznetz angeborene Herzfehler, 2021)

In der Altersklasse über 60 Jahren zeigt sich ein exponentieller Anstieg von Patienten mit einem angeborenen Herzfehler. Zwischen dem Jahr 2000 und 2012 gab es einen neunfachen Anstieg von EMAH und es ist von einem weiteren Anstieg auszugehen, da die Versorgung und Interventionsmöglichkeiten stetig besser werden. Außerdem spielen erworbene Erkrankungen wie die ko-

ronare Herzerkrankung auch bei älteren Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine große Rolle und die Prävalenz der KHK ist ähnlich der in der Allgemeinbevölkerung. Somit ist die Primärprävention auch in der Population der EMAH sehr entscheidend. (Tutarel et al., 2014, pp. 729–731)

Häufige Probleme im Langzeitverlauf sind thromboembolische Ereignisse wie Schlaganfälle, TIAs und Systemthrombosen. Kardiale Arrhythmien und die Behandlung erworbener kardialer Risikofaktoren spielen jedoch ebenso eine große Rolle bei der weiteren Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Auch postinterventionell verbleibende Rest- und Folgezustände nach Operationen, die zu Komplikationen im Langzeitverlauf führen, sind in der Versorgung zu beachten. (Neidenbach et al., 2017, pp. 29–30) In Tabelle 2 sind einige Beispiele aufgelistet.

Tabelle 2: Typische postinterventionelle Rest- und Folgezustände bei EMAH. Quelle: In Anlehnung an „Angeborene Herzfehler im Langzeitverlauf“ (Neidenbach et al., 2017, pp. 29–30)

Herzfehler	Restzustand	Folgezustand
Vorhofseptumdefekt	Restshunt pulmonale Hypertonie	Postkardiotomiesyndrom Rhythmusstörungen
Ventrikelseptumdefekt	Restshunt pulmonale Hypertonie	Rhythmusstörungen Trikuspidalklappeninsuffizienz
Fallot'sche Tetralogie	Restgradient Restdefekte	Pulmonalklappeninsuffizienz Aneurysma des rechtsventrikulären Ausflusstrakts Rhythmusstörungen
Komplette Transposition der großen Gefäße	rechter Ventrikel als Systemventrikel Trikuspidalklappeninsuffizienz RVOTO Restshunt	System-/Lungenvenenkanal Baffle Obstruktion Rhythmusstörungen
Zustand nach Fontan Operation	Restshunt Ventrikeldysfunktion	Obstruktionen Thromben

1.2.1 Thromboembolische und hämorrhagische Ereignisse

Die Gesamtprävalenz thromboembolischer Komplikationen ist bei EMAH Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Patienten ohne angeborene Herzfehler zehnfach bis einhundertfach erhöht (Hoffmann et al., 2010, p. 1224). So sind zerebrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern deutlich häufiger. Die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen liegt bei diesen Patienten unter 55 Jahren um den Faktor neun bis zwölf höher und in der Altersgruppe zwischen 55 und 64 Jahren zwei- bis viermal höher als bei gleichaltrigen Patienten der Allgemeinbevölkerung. (Lanz et al., 2015, p. 2391) Bei Patienten mit zyanotischen Herzvitien liegt die Prävalenz von sowohl Schlaganfällen als auch Lungenembolien mit 30–40% noch höher (Jensen et al., 2015b, p. 1545). EMAH Patienten sind demnach in einem deutlich früheren Lebensabschnitt mit thromboembolischen Komplikationen konfrontiert. Von den Patienten, die mit Herzfehler über 18 Jahre alt werden, erleiden ca. 9% der Männer und ca. 7% der Frauen bereits vor dem 65. Lebensjahr mindestens einen Schlaganfall. (Lanz et al., 2015, p. 2388)

In der Literatur werden unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten ischämischer Ereignisse beschrieben. Dabei werden Herzfehler-spezifische sowie allgemeine kardiale Risikofaktoren genannt. In einer Studie von Lanz et al. haben Patienten mit schweren und vor allem mit linksseitigen Herzfehlern das größte kumulative Risiko für Schlaganfälle im Erwachsenenalter. Als weitere Risikofaktoren zeigen sich hier Herzinsuffizienz, Korrekturoperationen, Endokarditiden, zyanotische Herzfehler und Rechts-Links-Shunts sowie Diabetes mellitus und kürzlich stattgehabter Herzinfarkt. (Lanz et al., 2015, pp. 2390–2391)

Mandalenakis et al. beschreiben in Ihrer Studie ein mit 0,5%/Jahr insgesamt geringes absolutes Risiko für die Entwicklung von ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Verglichen mit einer gleichaltrigen Vergleichspopulation der Allgemeinbevölkerung zeigt sich das Risiko jedoch elffach erhöht. Vor allem Vorhofseptumdefekte, ein Double Inlet Ventricle und eine Aortenisthmusstenose sind mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle vergesellschaftet. Als allgemeine kardiale Risikofaktoren

für ischämische Schlaganfälle stellten die Autoren eine Herzinsuffizienz, eine arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern fest, die das Risiko bis zu sechsfach erhöhten. (Mandalenakis et al., 2016, pp. 5–7)

Masudaa et al. identifizieren ein Alter >60 Jahre als Risikofaktor, im Vergleich zum CHA₂DS₂-VASc Score, bei dem erst ein Alter ≥65 Jahre als Risikopunkt zählt. Auch eine Koronare Herzkrankheit (KHK) wird als signifikanter Risikofaktor für ischämische Ereignisse gewertet. (Masudaa et al., 2017, p. 72)

Nach Pedersen et al. scheinen vor allem jüngere Patienten unter 60 Jahren für ischämische Schlaganfälle prädestiniert. Als weitere Risikofaktoren nennen die Autoren einen mechanischen Herzklappenersatz, Vorhofflimmern sowie eine Herzinsuffizienz. Beschrieben wird außerdem eine erhöhte Mortalität dieser Kohorte in den ersten 30 Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Herzfehler. (Pedersen et al., 2019, pp. 5–6)

Betrachtet man diese Daten, so ist es nicht verwunderlich, dass 20% der EMAH im Laufe ihres Lebens eine Antikoagulation benötigen (Pujol et al., 2016, p. 453). Erschwert wird die Entscheidung zum Beginn einer oralen Antikoagulation durch eine höhere Inzidenz an hämorrhagischen Schlaganfällen bei EMAH. Diese ist bei EMAH unter 55 Jahren fünf- bis sechsmal höher und in der Altersgruppe zwischen 55 und 64 Jahren zwei- bis dreimal höher als bei gleichaltrigen Patienten der Allgemeinbevölkerung (Lanz et al., 2015, p. 2385). In einer Studie von Giang et al. aus Schweden sprechen die Autoren sogar von einem achtfach erhöhten relativen Risiko. Dies führen sie unter anderem auf ein erhöhtes Vorkommen von Risikofaktoren für Hämorrhagien wie arterielle Hypertension und intrakranielle Aneurysmen aber auch auf das Risiko bestimmter Herzfehler zurück. Eine Aortenisthmusstenose sowie nicht koronare Defekte zeigten dabei das höchste Risiko. (Giang et al., 2018, p. 1158) Die folgende Abbildung 4 zeigt die Mechanismen zerebrovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.

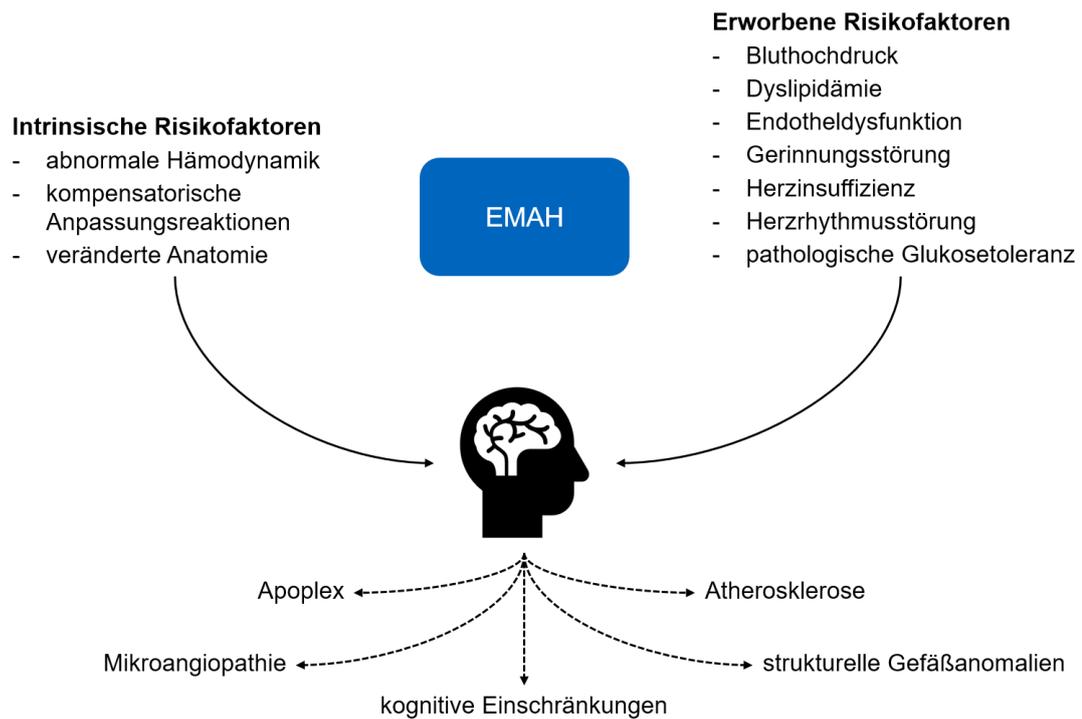


Abbildung 4: Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Quelle: In Anlehnung an "Adults With Complex Congenital Heart Disease: Cerebrovascular Considerations for the Neurologist" (Smith et al., 2019, p. 6)

1.2.2 Arrhythmien

Arrhythmien erhöhen das Risiko einer Thromboembolie um 50% und stellen den Hauptgrund für Hospitalisationen bei EMAH dar (Bouchardy et al., 2009, p. 1684). In einer japanischen Studie lag die Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhoffarrhythmien bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern bei ca. 10% (Masudaa et al., 2017, p. 72). Das geschätzte Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern liegt bei EMAH 22-mal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung und die Patienten sind bei Erstdiagnose deutlich jünger (Mandalenakis et al., 2018, p. 931). Die Prävalenz der Arrhythmien steigt zudem mit dem Alter. Schätzungen gehen davon aus, dass über 50% der EMAH vor dem 65. Lebensjahr unter Vorhoffarrhythmien leiden (Khairy, 2013, p. 1580). Die höchste Prävalenz an Rhythmusstörungen findet man bei der Ebstein Anomalie, der TGA, bei univentrikulären Herzen, bei ASD und bei der Fallot'schen Tetralogie. (Bouchardy et al., 2009, pp. 1682–1683) Arrhythmien entstehen

durch Störung des Reizleitungssystems, z.B. durch Operationsnarben, Hypoxämie oder veränderter Hämodynamik (Engelfriet et al., 2005, pp. 2328–2329).

Supraventrikuläre Arrhythmien sind häufig, vor allem Vorhofflattern oder -flimmern kann bei vielen Herzfehlern auftreten. Am häufigsten findet man sie jedoch bei nicht (rechtzeitig) operierten ASD durch vergrößerte Vorhöfe. Es wird angenommen, dass ventrikuläre Arrhythmien die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind. Typischerweise findet man ventrikuläre Tachykardien nach Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie. Diese sind mit der postoperativen Narbenbildung im Ventrikel assoziiert. (Ministeri et al., 2016, pp. 25–26)

Aufgrund der Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen bei EMAH hat die Antikoagulation zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse einen besonderen Stellenwert.

1.3 Studienlage zur Antikoagulation bei EMAH

Zur Antikoagulation werden bei EMAH bisher am häufigsten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin oder Phenprocoumon genutzt. Diese bedürfen jedoch eines regelmäßigen Monitorings mittels INR Kontrollen. Die Testsysteme sind allerdings nur valide für Hämatokritwerte zwischen 32 und 52%, was bei Patienten mit zyanotischen Herzfehlern, mit einem Hämatokrit von teilweise über 55%, zu falsch erhöhten INR Werten führt und somit das Monitoring erschwert. (Jensen et al., 2015a, pp. 424–425) Außerdem ist das Blutungsrisiko unter VKA nicht zu unterschätzen. Heidendael et al. beschreiben in Ihrer retrospektiven Studie 229 EMAH Patienten mit Vorhoffrhythmusstörungen und evaluieren einerseits Inzidenz und Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und andererseits für eine Blutung unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten. Die Inzidenz für ein thromboembolisches Ereignis lag bei 1,4%/Jahr und für Blutungsereignisse unter VKA bei 4,4%/Jahr. Die Studie zeigt einerseits ein relevantes Thromboserisiko bei EMAH Patienten mit Vorhoffarrhythmien. Gleichzeitig ist das Blutungsrisiko unter einer antikoagulatorischen Therapie deutlich erhöht. (Heidendael et al., 2015, pp. 318–319)

Direkte orale Antikoagulanzen könnten in vielen Fällen eine gute Alternative für Patienten mit angeborenen Herzfehlern sein. Der Nutzen und die Sicherheit von DOAK konnten bei großen Patientenkohorten mit Vorhoffarrhythmien und erworbenen Herzerkrankungen bereits gezeigt werden. (Kirchhof et al., 2017, pp. 2916–2920) Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern gibt es weiterhin nur wenige Daten zu thromboembolischen oder Blutungskomplikationen und einer antikoagulatorischen Therapie mit DOAK.

Khairy et al. untersuchten in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie bei 482 Patienten mit angeborenem Herzfehler und Vorhoffibrillationen die Anzahl an thromboembolischen und Blutungsereignissen unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen. Von den 262 antikoagulierten Patienten erhielten 22 (8,3%) ein DOAK. Das Thromboembolie-Risiko lag bei 1,14%/Jahr und das Blutungsrisiko bei 0,77%/Jahr, wobei in dieser Studie die Risiken für DOAK und VKA nicht separat berechnet wurden. (Khairy et al., 2016, pp. 732–733)

Arslani et al. 2018 haben in ihrer Studie alle Patienten mit Vorhoffarrhythmien aus dem SACHER Register (Swiss Adult Congenital Heart Disease Registry) eingeschlossen und vorhandene Antikoagulationsstrategien analysiert. 31% der Patienten in der Schweiz werden bisher mit DOAKs behandelt. Auffallend ist, dass diese Patienten eher mildere Herzfehler hatten. Patienten mit einer Fontan-Zirkulation wurden zwar antikoaguliert, allerdings nicht mit DOAK. (Arslani et al., 2018, p. 682)

Egbe et al. haben in ihrer Studie alle Patienten aus der Mayo ACHD Datenbank mit einer Fallot'schen Tetralogie und Antikoagulation analysiert. Von 130 Patienten waren 125 mit Warfarin und fünf mit DOAK behandelt. Hauptindikationen für die Antikoagulation waren Vorhoffarrhythmien, mechanische Herzklappen, Lungenarterienembolien, Schlaganfälle und perioperativ bei Herzklappenersatz oder Maze-Operation. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten unter einer Therapie mit DOAK konnte hierzu keine Aussage getroffen werden. Die Patienten unter Warfarin hatten ein Risiko von 1,3%/Jahr für eine schwere Blutung und 1,6%/Jahr für leichte Blutungen. (Egbe et al., 2019, pp. 2–4)

Yang et al. veröffentlichten Ergebnisse aus dem 2014 angelegten NOTE Register (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for thromboembolic prevention in patients with congenital heart disease). Dieses Projekt ist eine globale prospektive Kohortenstudie, die einerseits die zwei Jahres-Inzidenz thromboembolischer und Blutungsereignisse bei EMAH unter einer Therapie mit DOAK sowie andererseits die Compliance der Medikamenteneinnahme und die Lebensqualität untersucht. Bis Mai 2019 sind 615 Patienten aus 40 teilnehmenden Zentren in die Studie eingeschlossen worden. In der Publikation beschreiben die Autoren als Hauptindikationen (91%) zur Antikoagulation Vorhoffarrhythmien (Vorhofflimmern 58%, Vorhofflattern 40% andere Vorhofftachykardie 2%) sowie primäre (3%) und sekundäre (6%) Thromboseprophylaxe. Es wurden sechs (1,1%) thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit moderaten oder schweren Herzfehlern beobachtet. Von den sieben Patienten mit schwerer Blutung wiesen 43% eine Fontan-Zirkulation auf. 37 Patienten haben leichte Blutungen erlitten. Circa ein Viertel der Patienten war zuvor mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt worden und dienten deshalb als Kontrollgruppe. Mit einer Thromboserate von 1%/Jahr und einer Blutungsrate von 1,1%/Jahr scheinen DOAK bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern insgesamt sicher zu sein. Die direkten oralen Antikoagulanzen sind den Vitamin-K-Antagonisten bezüglich Sicherheit und Effektivität nicht unterlegen. Limitierend sind die Heterogenität der Studienpopulation, die wenigen Ereignisse und das eher kurze Follow-up von einem Jahr. (Yang et al., 2020, pp. 125–129)

Pujol et al. beschreiben in Ihrer Studie aus dem Deutschen Herzzentrum München 75 EMAH Patienten, die eine Antikoagulation mit einem DOAK erhalten. Die Hauptindikation für die Therapie war die Sekundärprävention von thromboembolischen Ereignissen bei Vorhoffarrhythmien. Weitere Indikationen waren die Sekundärprophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, eine Prophylaxe von embolischen Ereignissen bei Vorhoffthromben und die Fontan-Zirkulation. Die meisten Patienten berichteten keine relevanten Nebenwirkungen. Somit scheinen die DOAK bei dieser Patientenkohorte sicher und effektiv zu sein und wenige Komplikationen zu verursachen. Allerdings ist die Studienpopulation mit 75 Patienten eher klein und auch die Follow-up Zeit

mit 12 ± 11 Monaten relativ kurz. (Pujol et al., 2016, pp. 451–453) Diese Veröffentlichung geht auf eine Promotionsarbeit am Deutschen Herzzentrum München zurück (Niesert, 2020).

1.4 Orale Antikoagulation

Zu den oralen Antikoagulanzen zählen sowohl die Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon, Warfarin) als auch die direkten oralen Antikoagulanzen (z.B. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran).

1.4.1 Vitamin-K-Antagonisten

Die Vitamin-K-Antagonisten wurden bereits in den 1920er Jahren in Nordamerika entdeckt, als es zum vermehrten Rindersterben durch eine unbekannte Erkrankung kam. Diese führte dazu, dass die Tiere verbluteten. Ursache hierfür war schimmlicher süßer Klee. 1940 gelang es dem Biochemiker Karl Link nachzuweisen, dass die natürliche Substanz Coumarin im Klee, nach Oxidation, dazu führt, dass Blut verdünnt wird. Zunächst wurde das Mittel unter dem Namen Warfarin als Rattengift verwendet. Nachdem im Jahr 1943 dem dänischen Physiologen Henrik Dam und dem amerikanischen Biochemiker Edward Adelbert Doisy der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die Entdeckung von Vitamin K und dessen Rolle in der Gerinnungskaskade verliehen wurde, fand man nach dem Suizidversuch eines Soldaten der US-Armee heraus, dass man die Wirkung von Warfarin mit Vitamin K antagonisieren kann. Für den Gebrauch am Menschen wurde das Medikament in Coumadin umbenannt und zur Gerinnungshemmung nach Herzinfarkten verwendet. Im Jahr 1978 konnten John W. Suttie und Kollegen nachweisen, dass Coumadin das Enzym Epoxidreduktase in der Leber hemmt und somit in den Vitamin K Stoffwechsel eingreift. Vitamin K ist essenziell für den letzten Schritt der Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. (Lim, 2017) Abbildung 5 zeigte die Angriffspunkte der VKA in der Gerinnungskaskade.

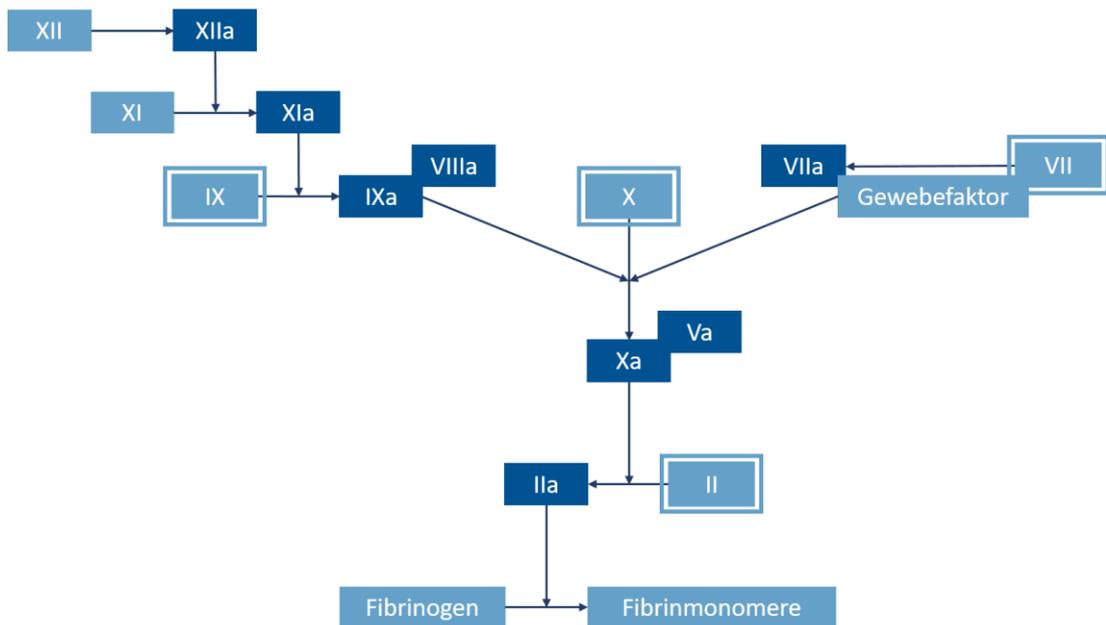


Abbildung 5: Angriffspunkte der VKA in der Gerinnungskaskade, dargestellt durch Kästchen mit Umrandung. Quelle: vereinfachte eigene Darstellung

1.4.1.1 Pharmakokinetik und Monitoring

Vitamin-K-Antagonisten zeichnen sich durch eine verzögerte Wirkung, eine lange Plasmahalbwertszeit und Wirkdauer und eine enge therapeutische Breite aus. Der Abbau erfolgt über das Cytochrom P450 (CYP) System in der Leber. Ein Routinemonitoring ist in jedem Fall notwendig und erfolgt über die Bestimmung des INR oder des Quick-Wertes. (MEDA Pharma, 2018, p. 1)

1.4.1.2 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Blutungen, die vor allem im ZNS schwerwiegend sein können. Eine seltenere Nebenwirkung ist die sogenannte „Cumarin-Nekrose“ und ist wie die „purple toes“ durch Mikroembolisationen aufgrund der initialen Hyperkoagulabilität bedingt. Auch gastrointestinale Störungen im Sinne einer gestörten Verdauung und hepatozelluläre Schäden mit passager erhöhten Transaminasewerten können unter der Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten auftreten. (Klein, 2019)

1.4.1.3 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen entstehen durch andere Medikamente die als Induktoren oder Repressoren der Enzyme CYP2C9 und CYP3A4 wirken. Repressoren

wie Amiodaron, Erythromycin, Metronidazol oder Statine erhöhen die Bioverfügbarkeit von VKA durch verminderter hepatische Metabolisierung und führen zur verstärkten Wirkung. Induktoren wie Alkohol, Johanniskrautpräparate und Rifampicin verringern die Bioverfügbarkeit durch verstärkte hepatische Metabolisierung und führen somit zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Vitamin K-reiche Ernährung (z.B. Kohl, Petersilie, Zimt, Spinat) verringert ebenfalls die Wirksamkeit der Vitamin-K-Antagonisten. (MEDA Pharma, 2018, pp. 3–4)

1.4.1.4 Antidot

Als wirksames Antidot steht Phytomenadion (Vitamin K1) zur Verfügung. Dies entfaltet seine Wirkung langsamer, da die Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren vom Körper erst nachproduziert werden müssen. Zur sofortigen Gerinnungsnormalisierung können Frischplasma und/oder Prothrombinkonzentrate infundiert werden. (Klein, 2019)

1.4.2 Direkte orale Antikoagulanzen

In den Jahren 2001-2006 forschte man vermehrt an einer gezielteren Hemmung der Gerinnung durch orale Faktor Xa-Hemmer, da das Monitoring der VKA und Heparine und deren Doseinstellung nach wie vor schwierig war und ein Wunsch nach oralen Alternativen ohne Monitoring laut wurde. In einer Metaanalyse von Turpie et. al aus dem Jahr 2002 wurde die gezielte Wirkung des synthetischen Heparin Analogons Fondaparinux auf den Faktor Xa beschrieben. Im Jahr 2003 wurde mit der Zulassung von Ximelagatran der Grundstein für die DOAK gelegt. (Cully, 2017) Über verschiedene Vorläufermoleküle, wie Inogatran und Melagatran, die jedoch alle eine schlechte orale Bioverfügbarkeit hatten, kam man auf Ximelagatran, das jedoch wegen unklarer Leberwerterhöhungen schnell wieder vom Markt genommen wurde. (Starling, 2017)

Dabigatran ist ein direkter Thrombin-Inhibitor und bindet sowohl freies als auch gebundenes Thrombin. Es wurde als erstes DOAK im Jahr 2008 zugelassen. Die ersten Studien RE-MODEL (Dabigatran vs. Enoxaparin nach Knie TEP (Eriksson et al., 2007)), RE-MOBILIZE (Dabigatran vs. Enoxaparin nach Knie TEP (Ginsberg et al., 2009)) und RE-NOVATE (Dabigatran vs. Enoxaparin nach Hüft-TEP (Eriksson et al., 2011)) zeigten die Nicht-Unterlegenheit des

DOAK. Die Studien RE-COVER I und II verglichen Dabigatran mit Warfarin und zeigten ebenfalls Gleichwertigkeit in der Behandlung venöser Thromboembolien (Schulman et al., 2009). Die RE-LY Studie aus dem Jahr 2009 prüfte die Wirksamkeit von Dabigatran bei Vorhofflimmern und zeigte ebenso eine Gleichwertigkeit zu Warfarin (Connolly et al., 2009).

Rivaroxaban war der erste direkte Faktor-Xa-Hemmer. In den RECORD I-IV Studien (Eriksson et al., 2008; Kakkar et al., 2008; Lassen et al., 2008; Turpie et al., 2009) wurde die Gleichwertigkeit von Rivaroxaban und Enoxaparin für die Thromboseprophylaxe nach Knie oder Hüftersatz gezeigt. Die Studien EINSTEIN DVT (Bauersachs et al., 2010) und EINSTEIN PE (Büller et al., 2012) zeigten einige Jahre darauf die gleichwertige Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Behandlung von venösen Thromboembolien. Mit der ROCKET-AF Studie zeigte man, dass Rivaroxaban zur Schlaganfall- und Embolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern dem Warfarin nicht unterlegen ist (Patel et al., 2011).

Apixaban ist ebenfalls ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Die ADVANCE Studien zeigten in der Therapie venöser Thromboembolien Überlegenheit verglichen mit Enoxaparin (Lassen et al., 2010). Die AMPLIFY Studie zeigte eine Gleichwertigkeit von Apixaban und Warfarin in der Prophylaxe von VTE (Agnelli et al., 2013). 2011 zeigte die ARISTOTLE Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern eine Überlegenheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bezüglich der Prävention von Schlaganfällen. Auffällig waren ebenso weniger Blutungskomplikationen als unter Warfarin (Granger et al., 2011).

Edoxaban ist der neueste direkte Faktor Xa Antagonisten und zeigte in den Studien STARS E-3 (Fuji et al., 2014) und STARS J-V (Fuji et al., 2015), dass er mindestens so gut wie Enoxaparin einer Thrombose nach Knie- oder Hüft-Ersatz vorbeugt (Kawai et al., 2016). Im Vergleich zu Warfarin besteht laut der Hokusai-VTE Studie ebenfalls Gleichwertigkeit in der Prophylaxe von VTE (Büller et al., 2013). Zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern ist Edoxaban nach der Studie ENGAGE-TIMI 48 ebenfalls zugelassen und gleichwertig zu einer Therapie mit Warfarin (Giugliano et al., 2013).

Abbildung 6 zeigt die Angriffspunkte der DOAK in der Gerinnungskaskade.

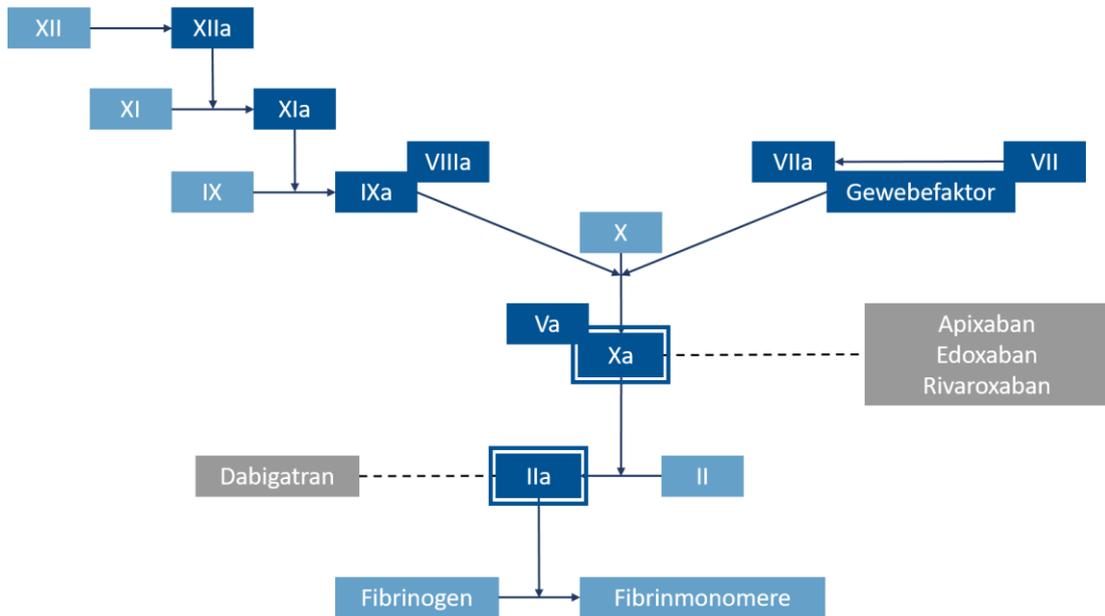


Abbildung 6: Angriffspunkte der DOAK in der Gerinnungskaskade, dargestellt durch Kästchen mit Umrandung. Quelle: vereinfachte eigene Darstellung

1.4.2.1 Pharmakokinetik und Monitoring

Direkte orale Antikoaganzien zeichnen sich durch eine schnelle Wirkung und geringe Halbwertszeit aus. Ein Routinemonitoring ist nicht notwendig, kann bei Bedarf allerdings durch die Bestimmung des Anti-Faktor-Xa Tests für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban erfolgen. Für Dabigatran kann die Thrombinzeit (TT), die Ecarin-Clotting-Zeit (ECT) oder die Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) bestimmt werden. (Europäische Arzneimittelagentur, 2019, pp. 13–15)

1.4.2.2 Nebenwirkungen

Als schwerwiegende Nebenwirkung ist allen DOAK gemeinsam das erhöhte Blutungsrisiko sowie die Gefahr der Anämie und dadurch Hypotension und Tachykardie. Leberwerterhöhungen, Dyspepsie und Übelkeit sind ebenso bei allen DOAK beschrieben. Unter Dabigatran sah man eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten, unter Rivaroxaban ist neben der Leberfunktionsstörung eine Einschränkung der Nierenfunktion beschrieben worden. Gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe und Gastritis und schwere Blutungen vor allem der

nasalen, gastrointestinalen und urogenitalen Schleimhäute sind vor allem unter Therapie mit Edoxaban zu erwarten. (Reifferscheid, 2019)

1.4.2.3 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen treten vor allem mit Substanzen auf, die CYP3A4 oder das P-Glykoprotein induzieren oder inhibieren. Starke Inhibitoren wie z.B. Azol-Antimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren führen zu zweifach erhöhten Plasmaspiegeln der DOAK und sollten deswegen nicht kombiniert werden. Bei Kombination mit schwachen Inhibitoren wie Amiodaron, Chinidin, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen oder Verapamil ist trotz geringer Erhöhung der Plasmakonzentration der DOAK keine Dosisanpassung notwendig. CYP3A4- und P-gp-Induktoren wie Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin verringern hingegen die Plasmaspiegel. (Bristol-Myers Squibb/Pfizer, 2021, p. 4)

1.4.2.4 Antidot

Für Dabigatran gibt es seit 2015 Idarucizumab als schnell wirksames und sicheres Antidot. Es ist ein humanisiertes Antikörperfragment, das Dabigatran bindet. (Pollack et al., 2017)

Für Apixaban und Rivaroxaban ist seit 2019 Andexanet alpha zugelassen. Es ist eine modifizierte, rekombinante Form des humanen Faktor Xa-Proteins und bindet spezifisch Apixaban und Rivaroxaban und antagonisiert so deren Wirkung. (Connolly et al., 2019)

Für Edoxaban gibt es bislang kein Antidot.

1.5 Leitlinien zur Antikoagulation bei EMAH

Im Vergleich zu Patienten mit erworbenen kardiovaskulären Erkrankungen gibt es für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern und Vorhoffarrhythmien keine evidenzbasierten Empfehlungen bezüglich der Antikoagulation. Es gibt seit 2010 einige Leitlinien, die sich von denen für Patienten mit erworbenen Herzkrankungen aber auch untereinander deutlich unterscheiden. Sie beruhen meist auf Expertenkonsensus und haben ein geringes Evidenzlevel.

Der von der Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) und der Heart Rhythm Society (HRS) 2014 herausgegeben Expertenkonsensus war eher liberal was die Indikation für eine Antikoagulation angeht. Es wurde eine dauerhafte orale Antikoagulation für alle moderaten oder komplexen Herzfehler bei intraatrialen reentry Tachykardien (IART) oder Vorhofflimmern empfohlen. Damals wurden bei moderaten oder komplexen Herzfehlern noch keine DOACs empfohlen, da zu diesem Zeitpunkt zu wenig Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorlagen. Bei leichten Herzfehlern sollte anhand der Scores entschieden werden. Eine Antikoagulation sollte ab einem CHA₂DS₂-VASc über 2 erfolgen. DOACs galten damals schon als Alternative, allerdings nur bei leichten Herzfehlern und wenn keine valvuläre Genese der Rhythmusstörung und keine mechanische Herzklappe vorhanden waren. Es wurde allerdings mehrfach betont, dass die Daten zu den DOAK beim EMAH zu limitiert sind, um eine klare Aussage bezüglich deren Wirksamkeit und Sicherheit zu treffen. (Khairy et al., 2014, pp. e15–e17)

Die ESC Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2016 sind liberaler. Eine orale Antikoagulation wird bei allen EMAH mit Vorhofflimmern/-flattern oder IART und intrakardialen Repair, Fontan, Zyanose oder SRV empfohlen. Bei allen anderen Herzfehlern und Vorhofflimmern sollte eine individuelle Entscheidung erfolgen, sobald der CHA₂DS₂-VASc Score über eins ist. Es gab in diesen Leitlinien jedoch keine Empfehlung für welches Antikoagulans man sich entscheiden soll. (Kirchhof et al., 2017, p. 2948)

2018 gab die American Heart Association (AHA) gemeinsam mit dem American College of Cardiology (ACC) wieder eher restriktive Leitlinien bezüglich der oralen Antikoagulation und der Verwendung von DOAKs heraus. Bei Erwachsenen mit Vorhoffarrhythmien, thromboembolischen Ereignissen oder Thrombose nach Fontan-Prozedur ohne Kontraindikation für Antikoagulation, soll eine orale Antikoagulation mit VKA erfolgen. Fontan-Patienten könnten auch bei Residualshunt oder veno-venösen Kollateralen von einer Antikoagulation profitieren. DOAKs werden wegen unzureichender Datenlage nicht empfohlen, vor allem auch wegen der Sorge um die vulnerable Leberfunktion bei Fontan-Patienten. (AHA/ACC, 2019, p. e151)

In einem kanadischen Review aus dem Jahr 2018 fassen Mongeon et al. die aktuellen Leitlinien, Expertenmeinungen und Konsensus zusammen (Mongeon et al., 2019, p. 1692;1694). Abbildung 7 zeigt die Indikationen für eine Antikoagulation bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.

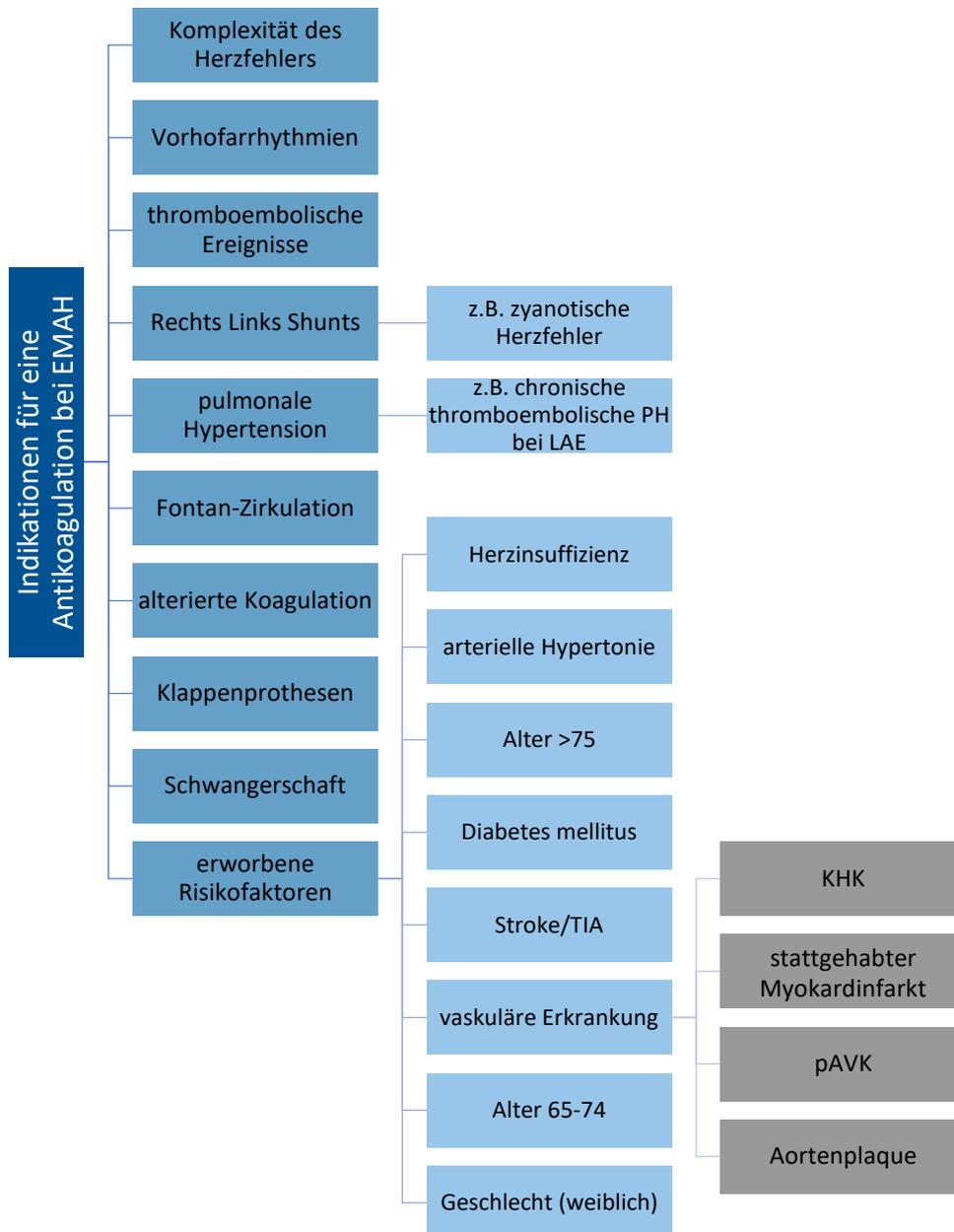


Abbildung 7: Indikationen für eine Antikoagulation bei EMAHA. Quelle: In Anlehnung an „Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease“ (Mongeon et al., 2019, pp. 1692–1694)

Die neue Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2020 empfiehlt bei leichten Herzfehlern den CHA₂S₂-VASc und den HAS-

BLED Score als Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung bezüglich einer Antikoagulation anzuwenden. Bei Patienten mit moderaten oder schweren Herzfehlern und paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern oder intraatrialen reentry Tachykardien wird eine Antikoagulation empfohlen. Klassischerweise geschieht das mit einem VKA; DOAK werden nun jedoch zum ersten Mal als gleichermaßen effektiv und sicher empfohlen. Eine weitere Neuerung ist, dass nicht mehr alle Patienten mit einer Fontan-Zirkulation automatisch antikoaguliert werden sollen. Nach thromboembolischen Ereignissen oder zufällig gefundenem intrakardialen oder intravaskulärem Thrombus wird wiederum eine Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe als notwendig angesehen. Bei Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertonie werden die Empfehlungen wieder eher restriktiv und eine Antikoagulation kommt nur bei zusätzlichen Risikofaktoren, wie z.B. Rhythmusstörungen infrage. Bei zyanotischen Patienten oder solchen mit Eisenmangel-Reaktion empfiehlt die Leitlinie eine Antikoagulation im Falle von Vorhofflattern oder -flimmern. Es wird hierbei darauf hingewiesen, dass aufgrund des erhöhten Hämatokrits eine INR-Messung verfälscht sein könnte, es aber weiterhin zu wenige Daten bezüglich einer Verwendung von DOAK existieren. (Baumgartner et al., 2020, p. 23)

Somit fehlen weiterhin Langzeiterfahrungen mit DOAK und eine Analyse einer homogeneren Studienpopulation. Diese Datenlücke soll in unserer Studie adressiert werden.

2 Fragestellung

In Vertiefung der Arbeit von Frau Niesert bzw. der Publikation von Pujol et al. wurde die vorliegende Studie konzipiert. Frau Niesert gibt in Ihrer Promotion an einer begrenzten Studienpopulation (N=55) einen ersten Überblick über die Anwendung von Direkten oralen Antikoagulanzen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. (Niesert, 2020; Pujol et al., 2016) Drauf aufbauend soll die vorliegende Studie die Thematik wesentlich vertiefen. Es wird die Hypothese überprüft, dass bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern die Gabe von direkten oralen Antikoagulanzen sicher und effektiv ist. Dazu sollen folgende Endpunkte untersucht und analysiert werden:

1. Primärer Endpunkt: Thromboembolische Ereignisse
2. Sekundäre Endpunkte
 - a. Blutungen
 - b. Risikofaktoren
 - c. Prädiktoren für Ereignisse
 - d. Tod

Des Weiteren werden die Nebenwirkungen der Therapie erfasst und analysiert sowie verschiedene Scoring-Systeme zur Feststellung der Notwendigkeit der Antikoagulation und der Abschätzung des Blutungsrisikos verglichen.

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive klinische Studie, die sich mit der Frage der Verträglichkeit von direkten oralen Antikoagulanzen bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler und einer Indikation zur Antikoagulation befasst.

3.1 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden 215 Patienten mit einem angeborenen Herzfehler, die sich im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2017 im Deutschen Herzzentrum München vorstellten und eine Therapie mit einem direkten oralen Antikoagulans erhielten. 55 der 215 Patienten wurden bereits im Rahmen einer prospektiven Vorstudie von Pujol et.al. (Pujol et al., 2016, p. 451) und in der Dissertation von Frau Ann-Charlotte Niesert (Niesert, 2020, p. 32) ausgewertet. Das Patientenkollektiv wurde in dieser Studie um 160 Patienten erweitert.

Ausgeschlossen wurden Patienten ohne angeborenen Herzfehler und wenn sie jünger als 18 Jahre waren.

Die Studie entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki und die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München hat dem Studienprotokoll zugestimmt. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie konnte auf eine Einwilligung der Patienten verzichtet werden.

3.2 Datenerfassung und Datenquellen

Die erfassten Daten wurden aus den Arztbriefen und Dokumenten der jeweiligen elektronischen Krankenakte des Patienten entnommen und in der klinik-internen FileMaker Datenbank gespeichert. Zur Auswertung wurden sie in ein Excel-Datenblatt exportiert und pseudonymisiert. Es wurden die Daten der Vorstudie von Pujol et al. miterfasst und ergänzt (Pujol et al., 2016).

3.3 Definitionen

Im folgenden Abschnitt werden thromboembolische Ereignisse, die Unterschiede zwischen schweren und leichten Blutungen, und Organdysfunktionen definiert.

3.3.1 Thromboembolische Ereignisse

Zerebrovaskuläre Ereignisse (Apoplex/TIA), tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, Myokardinfarkte und andere systemische Thrombosen wurden als thromboembolische Ereignisse gewertet.

3.3.2 Blutungen

Schwere Blutungen sind entsprechend den Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Thrombosen und Hämostase folgendermaßen definiert (Schulman et al., 2005, p. 693):

- a. Tödliche Blutung und/oder
- b. Symptomatische Blutung an einem kritischen Ort oder in einem Organ, wie z.B. intrakraniell, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär oder perikardial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom und/oder
- c. Blutung mit Hämoglobin-Abfall um 2g/dl (1,24mmol/l) oder mehr, oder Notwendigkeit einer Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten.

Leichte Blutungen sind alle anderen Blutungen, die nicht unter die Kategorie schwere Blutung fallen aber trotzdem folgende Kriterien erfüllen (Kaatz et al., 2015, p. 2124):

- a. Notwendigkeit einer medizinischen Intervention durch eine medizinische Fachperson
- b. Hospitalisation oder intensivierte Versorgung
- c. Notwendigkeit einer persönlichen Vorstellung beim Arzt

3.3.3 Organfunktionsstörung

Als Nierenfunktionsstörung galt ein Kreatininwert von über 1,5mg/dl. Als Leberfunktionsstörung galt die zweifache Erhöhung über der Norm von GOT, GPT oder Bilirubin.

3.4 Erfasste Parameter

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen Parameter, die in unserer Studie erfasst wurden, genauer beschrieben.

3.4.1 Schweregrad der Herzerkrankung

Die Einteilung nach Schweregrad der angeborenen Herzfehler erfolgte nach der Bethesda Klassifikation (Webb et al., 2001, pp. 14–18). Diese entspricht der in der Einleitung erläuterten Klassifikation.

3.4.2 Therapie der Herzfehler

Erfasst wurde außerdem, ob bzw. wie der Herzfehler therapiert wurde. Dabei wurde unterschieden, ob eine Operation oder eine interventionelle Prozedur vorgenommen wurde. Des Weiteren wurde festgehalten ob und wenn ja, wie oft ein Patient erneut operiert werden musste.

3.4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es wurden die folgenden Risikofaktoren erfasst und ausgewertet: Fettstoffwechselstörung, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und eine positive Familienanamnese.

3.4.4 DOAK

Erfasst wurden der Beginn der Therapie sowie die Indikation zur Antikoagulation und die Art des DOAK mit Dosierung. Außerdem wurde festgehalten, ob das DOAK erstmalig verordnet wurde oder ob der Patient schon zuvor mit einem VKA oder einem anderen DOAK antikoaguliert war. Im Falle einer Unterbrechung der Therapie wurden Grund und Dauer dokumentiert. Als Komplikationen nahmen wir Schlaganfall, systemische Embolie, pulmonale Embolie, Herzinfarkt, tiefe Beinvenenthrombose und andere Thrombosen mit auf. Bei

Beendigung der Therapie wurde der Grund und Zeitpunkt festgehalten. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob einer der definierten Endpunkte bereits vor oder unter der Therapie mit einem DOAK aufgetreten war.

3.4.5 Weitere Pharmaka

Es wurden neben den DOAK auch die anderen eingenommenen Medikamente erhoben. Hierzu zählten Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel), ACE-Hemmer, β -Blocker, weitere Antiarrhythmika der Klassen I-IV, Aldosteron-Antagonisten, Digitalisglykoside, Diuretika, Statine und Sartane.

3.4.6 Laborwerte

Zur Erfassung der Nieren- und Leberfunktion sowie zum Status der Antikoagulation bei Wechsel von einem VKA wurden folgende Laborwerte bestimmt: Hämoglobin, Kreatinin, GOT, GPT, INR. Als Normwerte galten hierbei die in Tabelle 3 dargestellten Referenzbereiche der klinischen Chemie des Deutschen Herzzentrum München.

Tabelle 3: Referenzwerte der in dieser Studie erfassten Laborparameter des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Deutschen Herzzentrums München. Quelle: Klinische Chemie des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Deutschen Herzzentrums München

	Frauen	Männer
Hämoglobin	11–14 g/dl	13–16,5 g/dl
Kreatinin	0,6–1,2 mg/dl	0,6–1,3 mg/dl
GOT	10–35 U/l	10–40 U/l
GPT	10–35 U/l	10–50 U/l
INR	1,0	1,0

3.4.7 Syndrome

Als für diese Studie relevant angesehene genetische Syndrome wurden Marfan-, Noonan-, Williams-Beuren-, Down- und Turner-Syndrome sowie

Mikrodeletionen erfasst, da diese mit einem erhöhten Risiko für kardiale Fehlbildungen einhergehen. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die häufigsten kardialen Fehlbildungen bei den einzelnen Syndromen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2008, pp. 17–18).

Tabelle 4: Übersicht über die bei EMAH relevanten Syndrome und deren häufigste assoziierte Fehlbildungen. Quelle: Adaptiert nach der Kurzfassung der Medizinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2008)

Chromosomale Syndrome	
Down-Syndrom (Trisomie 21)	Septumdefekte Fallot'sche Tetralogie
Turner-Syndrom (X0)	bikuspide Aortenklappe Aortenisthmusstenose Aortenaneurysma
Genetische Syndrome	
22q11-Syndrom	unterbrochener oder rechtsseitiger Aortenbogen Ventrikelseptumdefekt Truncus arteriosus communis Fallot'sche Tetralogie
Noonan-Syndrom	Pulmonalstenose hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie Septumdefekte Aortenisthmusstenose persistierender Ductus arteriosus
Williams-Beuren-Syndrom	supravalvuläre Aortenstenose periphere Pulmonalstenosen Gefäßstenosen
Marfan-Syndrom	Mitralklappenprolaps mit/ohne Insuffizienz Aortendilatation Aortendissektion

3.4.8 Sonstige Parameter

Weiterhin wurde erfasst, ob der Patient unter einer Zyanose, einer pulmonal-arteriellen Hypertonie oder einer Eisenmenger Reaktion leidet.

3.4.9 Scores

Es wurden der CHADS₂ (Gage et al., 2001, p. 2865), der CHA₂DS₂-VASc (Mason et al., 2012, pp. 603.e4–603.e5) und der HAS-BLED (Pisters et al., 2010, pp. 1094–1095) Score erfasst. Diese Scores sind für Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen etabliert und validiert, nicht jedoch für EMAH. Sie wurden im Rahmen dieser Studie miterfasst und ausgewertet.

3.4.9.1 CHADS₂ Score

Der CHADS₂ Score dient der klinischen Einschätzung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall innerhalb eines Jahres bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern. In Tabelle 5 wird das Akronym erläutert. Bei diesem Score werden maximal sechs Punkte vergeben. Abbildung 8 zeigt das Schlaganfallrisiko in %/Jahr bei den verschiedenen Punktwerten.

Tabelle 5: CHADS₂-Score: Klinisches Klassifikationssystem zur Abschätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern. Quelle: "Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke" (Gage et al., 2001, p. 2865)

	Risikofaktor	Punkte
C	history of congestive heart failure = Herzinsuffizienz	+1
H	history of hypertension = arterielle Hypertonie (auch gut eingestellte Hypertonie)	+1
A	age = Alter >75	+1
D	diabetes mellitus	+1
S₂	stroke = Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke	+2

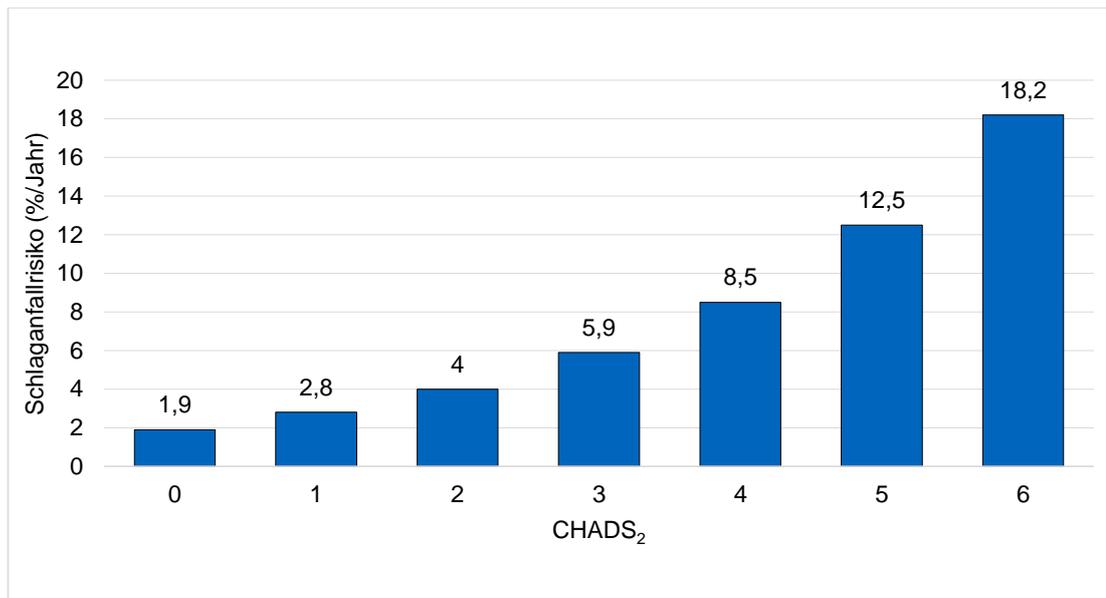


Abbildung 8: Schlaganfallrisiko in %/Jahr abhängig vom CHADS₂-Score. Quelle: "Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation" (Ment, 2015, p. 318)

3.4.9.2 CHA₂DS₂-VASc Score

Dieser Score ist eine Erweiterung des CHADS₂ Scores und dient ebenfalls zur Abschätzung des Risikos eines thromboembolischen Ereignisses bei Patienten mit Vorhofflimmern. In Tabelle 6 wird das Akronym erläutert. Als erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall gilt ein Score ≥ 1 . Es wird kein Punkt vergeben, wenn das Kriterium „weibliches Geschlecht“ der einzige Risikofaktor ist. Bei diesem Score werden maximal neun Punkte vergeben. Abbildung 9 zeigt das Schlaganfallrisiko bei den einzelnen Punktwerten.

Tabelle 6: CHA₂DS₂-VASc Score: Klinisches Klassifikationssystem zur Abschätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern. Quelle: "Impact of the CHA₂DS₂-VASc Score on Anticoagulation Recommendations for Atrial Fibrillation" (Mason et al., 2012, pp. 603e4–603e5)

Risikofaktoren	Punkte
C congestive heart failure = Herzinsuffizienz	+1
H hypertension = arterielle Hypertonie	+1
A₂ age = Alter ≥ 75	+2
D diabetes mellitus	+1

S₂	stroke = Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke	+2
V	vascular disease = Gefäßerkrankungen (pAVK, etc.)	+1
A	age = Alter zwischen 65–74	+1
Sc	sex category = ein Punkt für weibliches Geschlecht (♀)	+1

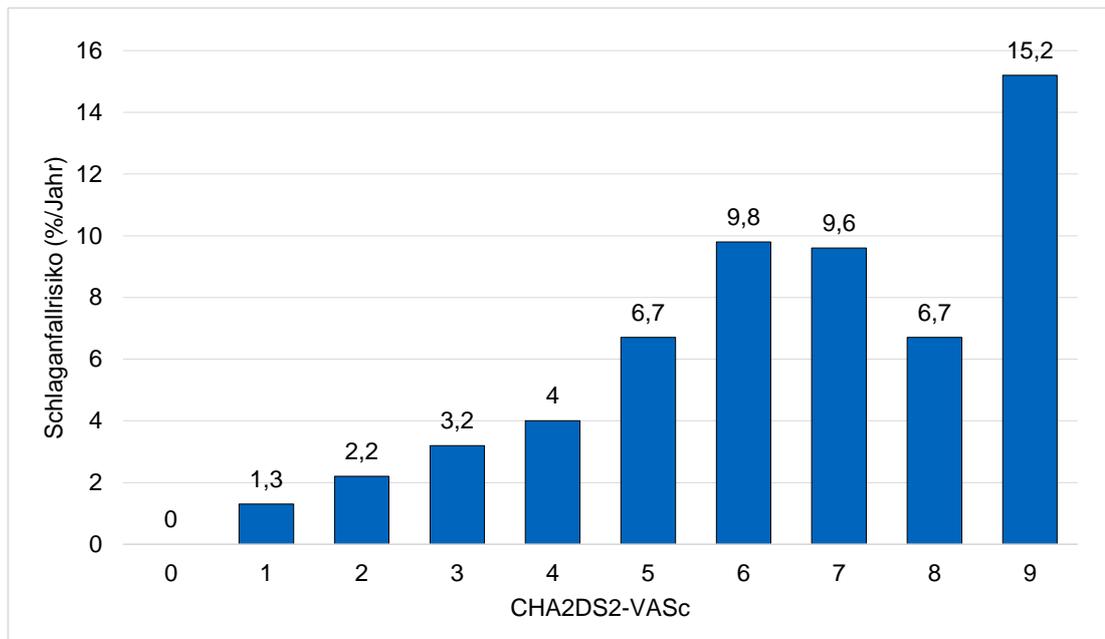


Abbildung 9: Schlaganfallrisiko in %/Jahr abhängig vom CHA₂DS₂-VASc Score. Quelle: “Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation” (Ment, 2015, p. 318)

3.4.9.3 HAS-BLED Score

Der HAS-BLED Score ist ein Messinstrument, um das Risiko einer Blutung abzuschätzen. Als hohes Blutungsrisiko wird ein Score ≥ 3 gewertet (Pisters et al., 2010, pp. 1094–1095). Die Nierenfunktion gilt als abnormal bei: Dialyse, Transplantation, Kreatinin >2.26 mg/dL oder >200 μ mol/L. Die Leberfunktion gilt als abnormal bei: Zirrhose, Bilirubin $>2x$ über dem Normwert und ASAT/ALAT/AP $>3x$ über der Norm. Bei diesem Score werden maximal neun Punkte vergeben wie Tabelle 7 zeigt. Abbildung 10 zeigt das Blutungsrisiko in %/Jahr bei den einzelnen Score Werten.

Tabelle 7: HAS-BLED Score: Klinisches Messinstrument zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern. Quelle: Adaptiert nach "A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation" (Pisters et al., 2010, pp. 1094–1095)

Risikofaktoren	Punkte
H Hypertonie (unkontrolliert, >160mmHg systolisch)	+1
A abnormale Nieren oder Leberfunktion	je +1
S Schlaganfall	+1
B Blutung	+1
L labiler INR (<60% der Zeit im therapeutischen Bereich)	+1
E elderly = Alter >65 Jahre	+1
D drugs = Medikamente, die das Blutungsrisiko erhöhen (Aspirin, Clopidogrel, NSAIDs), Alkohol (≥8 Units/Woche)	je +1

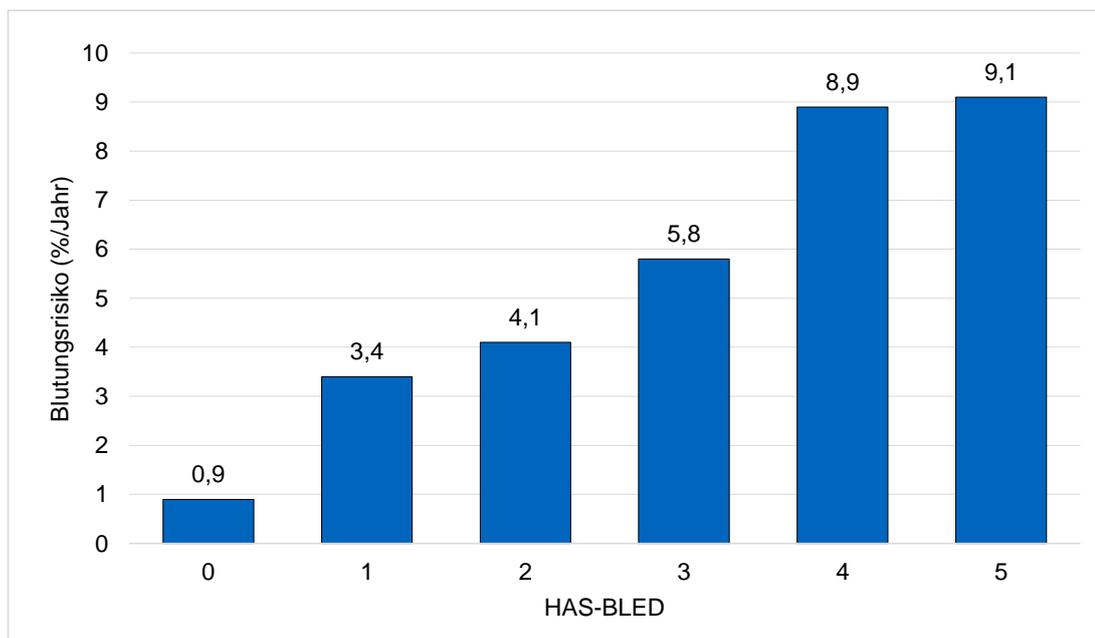


Abbildung 10: Blutungsrisiko in %/Jahr abhängig vom HAS-BLED Score. Quelle: In Anlehnung an „Oral Anticoagulation“ (Altiok et al., 2018, p. 778)

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS Version 23 (IBM Corp., USA) und MedCalc Version 12.3.0.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand), kategorische Variablen als Zahl (Prozentwert) angegeben. Gruppenvergleiche erfolgten mittels T-Test oder Mann-Whitney U Test für kontinuierliche Variablen und mittels Chi²-Test für kategorische Variablen. Alle Tests waren zweiseitig und für alle Analysen galt ein p Wert von $<0,05$ als signifikant. Eine univariate Cox Regressionsanalyse wurde verwendet, um die Assoziation zwischen Variablen und Blutungskomplikationen sowie thromboembolischen Komplikationen zu untersuchen. Signifikante Parameter ($p<0,05$) wurden anschließend in ein multivariates Cox Regressionsmodell eingeschlossen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 215 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 111 Frauen (51,9%). Das mittlere Alter lag bei $48,4 \pm 15,4$ Jahren. Die mediane Follow-up Zeit betrug $15,8 \pm 15,8$ Monate (min. drei Tage, max. 82 Monate).

56 Patienten wurden zuvor mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt (27,2%). Neun Patienten hatten eine Nierenerkrankung (4,2%) und 18 Patienten eine Lebererkrankung (8,4%). Weitere Details finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Patientencharakteristika dieser Studie.

	N (%)
Mittleres Alter	48,4 ± 15,45
Weiblich	111 (51,9)
Kardiale Medikation	
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	62 (29)
Betablocker	123 (57,5)
Aldosteronantagonisten	44 (20,6)
Digoxin	13 (6,1)
Antiarrhythmika	20 (9,3)
Diuretika	57 (26,6)
Statine	15 (7)
Calciumkanal-Blocker	10 (4,7)
Thrombozytenaggregationshemmer	28 (13)
Indikation für OAK	
supraventrikuläre Arrhythmien	
Vorhofflimmern	98 (45,8)
Vorhofflattern	45 (21)
Apoplex	50 (23,4)
transitorische ischämische Attacke	20 (9,3)
Lungenembolie	8 (3,7)
venöse Thrombose	24 (11,2)
Vorhofthrombus	14 (6,5)
Fontan-Zirkulation	12 (5,6)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Rauchen	34 (15,9)
arterielle Hypertonie	60 (28)
Hypercholesterinämie	27 (12,6)
Diabetes mellitus	17 (7,9)
positive Familienanamnese	13 (6,1)
Kontrazeption	
	7 (3,3)
Nierenerkrankung	
	9 (4,2)
Lebererkrankung	
	18 (8,4)
Syndrome	
Marfan	6 (2,8)
Trisomie 21	2 (0,9)
Mikrodeletion 22q11	2 (0,9)

4.1 Schweregrad der Herzfehler

95 Patienten (44,2%) hatten einen komplexen, 51 Patienten (23,7%) einen moderaten und 69 Patienten (32,1%) einen einfachen Herzfehler nach der Bethesda-Klassifikation. Hatte ein Patient mehr als nur einen Herzfehler, so wurde der Schwerwiegendere für die Klassifikation betrachtet. 17 Patienten (7,9%) waren chronisch zyanotisch, zwei dieser Patienten wiesen eine Eisenmenger-Reaktion (0,9%) auf. 29 Patienten hatten eine pulmonalarterielle Hypertonie (13,6%) und 33 Patienten einen systemischen rechten Ventrikel (15,4%). Tabelle 9 zeigt die Verteilung der einzelnen Herzfehler.

Tabelle 9: Schweregrad, Häufigkeit und Anteil der in dieser Studie analysierten Herzfehler.

Schweregrad	Herzfehler	N	%
Einfach	Gesamt	69	32,1
	Aortenklappenerkrankung	5	2,3
	Mitralklappenerkrankung	2	0,9
	ASD	25	11,6
	PFO	31	14,4
	VSD	3	1,4
	PDA	3	1,4

Mittel	Gesamt	51	23,7
	AVSD	10	4,6
	Pulmonalvenenfehlmündung	5	2,3
	Aortenisthmusstenose	4	1,8
	Ebstein Anomalie	12	5,6
	RVOTO	1	0,4
	Pulmonalklappenstenose	6	2,7
	Subaortenstenose	2	0,9
	Fallot'sche Tetralogie	4	1,8
	Sinus venosus Defekt	1	0,4
	VSD mit Residuen	6	2,7
Schwer	Gesamt	95	44,2
	zyanotische Herzfehler	13	6,0
	Double outlet right ventricle	5	2,3
	Eisenmengersyndrom	2	0,9
	Conduits	3	1,4
	Fontan/TCPC	2	0,9
	Double inlet left ventricle	4	1,8
	Pulmonalgefäßobstruktion	22	10,2
	Pulmonalatresie	6	2,7
	Transposition der großen Gefäße	31	14,4
	Trikuspidalatresie	6	2,7
	Truncus arteriosus communis	1	0,4

4.2 Indikationen für eine Antikoagulation

Die Hauptindikationen für die Therapie mit einem DOAK waren Vorhoffarrhythmien (n=143, 66,8%), zerebrovaskuläre Ereignisse (n=70, 32,7%), pulmonale Thromboembolien (n=8, 3,7%), tiefe Beinvenenthrombosen (n=24, 11,2%), Vorhoffthromben (n=14, 6,5%) und eine Fontan-Zirkulation/TCPC (n=12, 5,6%). Manche Patienten hatten auch mehr als eine Indikation. Abbildung 11 zeigt die Indikationen.

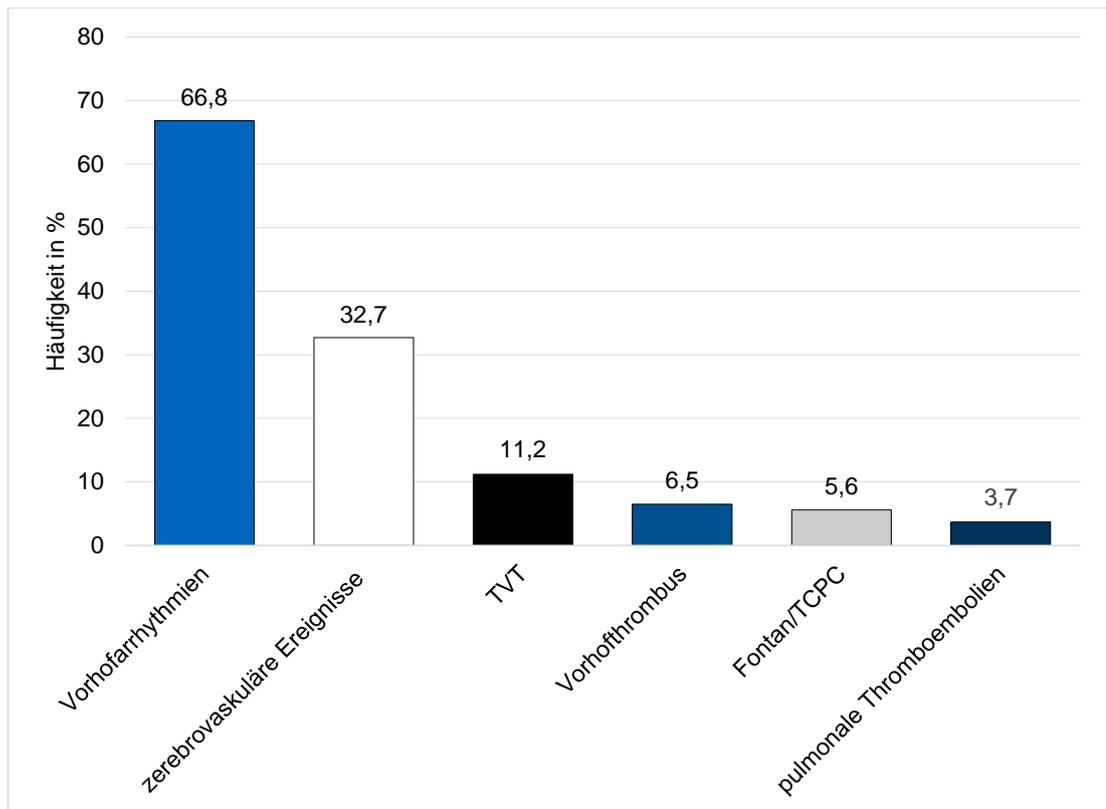


Abbildung 11: Indikationen für eine Antikoagulation in dieser Studie. Mehrfachnennungen möglich.

4.3 Verteilung der DOAK

Das meistverordnete DOAK war Rivaroxaban (116 Patienten, 54,2%), gefolgt von Apixaban (69 Patienten, 32,2%), Dabigatran (20 Patienten, 9,3%) und Edoxaban (8 Patienten, 3,7%). Zusätzlich zur Antikoagulation mit einem DOAK erhielten 24 Patienten eine Therapie mit ASS 100 mg, ein Patient eine Therapie mit Clopidogrel und drei Patienten eine doppelte Plättchen Aggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel. Abbildung 12 zeigt die Häufigkeiten, mit denen das jeweilige DOAK eingenommen wurde.

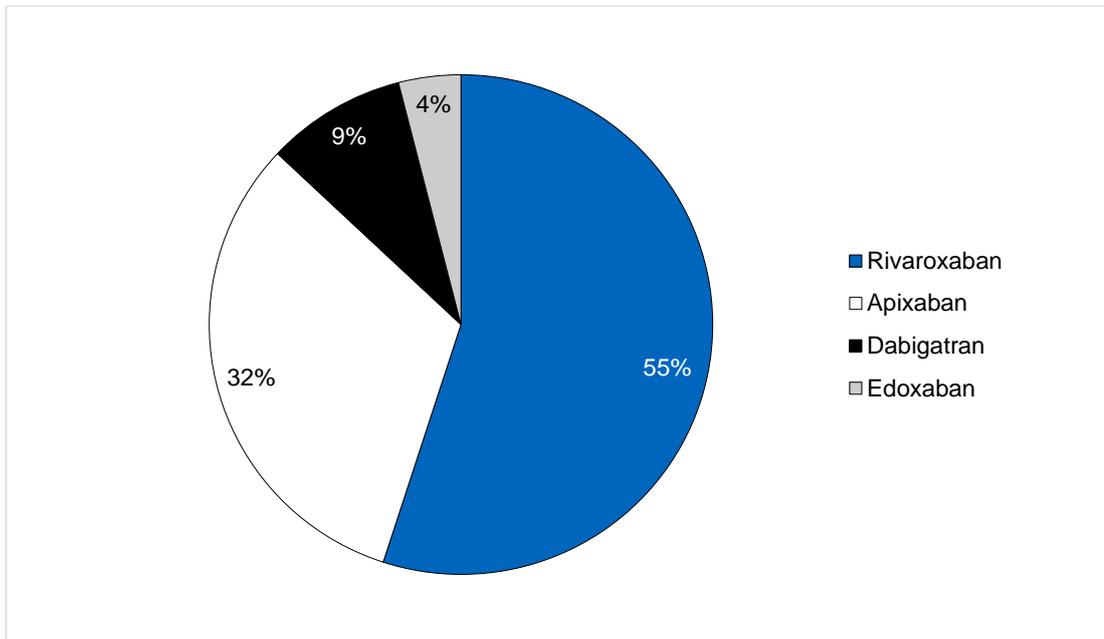


Abbildung 12: Anteil in % der in dieser Studie verschriebenen DOAK.

4.4 Unterbrechung der Therapie

Während der Nachbeobachtungszeit unterbrachen bzw. beendeten 75 Patienten die Therapie mit dem DOAK. Das lag in den meisten Fällen daran, dass die Therapie nicht mehr notwendig war (z.B. drei Monate nach erfolgreicher Ablation). Schwerwiegende Blutungen waren am zweithäufigsten ursächlich für eine Beendigung der Therapie. Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt die Gründe.

Tabelle 10: Ursachen für eine Therapieunterbrechung mit DOAK. Anteil in% von allen Studienteilnehmern.

Grund	N (%)
Therapie nicht mehr nötig	51 (23,7)
schwerwiegende Blutung	9 (4,1)
Operation	3 (1,4)
Thrombose	2 (0,9)
allergische Reaktion	2 (0,9)
Nierenversagen	1 (0,5)

Tinnitus	1 (0,5)
Unbekannt	6 (2,7)

4.5 Scores

Der CHADS₂ Score war bei 79 Patienten ≥ 2 (36,7%). Der CHA₂DS₂-VASc Score lag bei 109 Patienten (50,7%) bei 0 oder 1 und bei 106 Patienten (49,3%) ≥ 2 wie

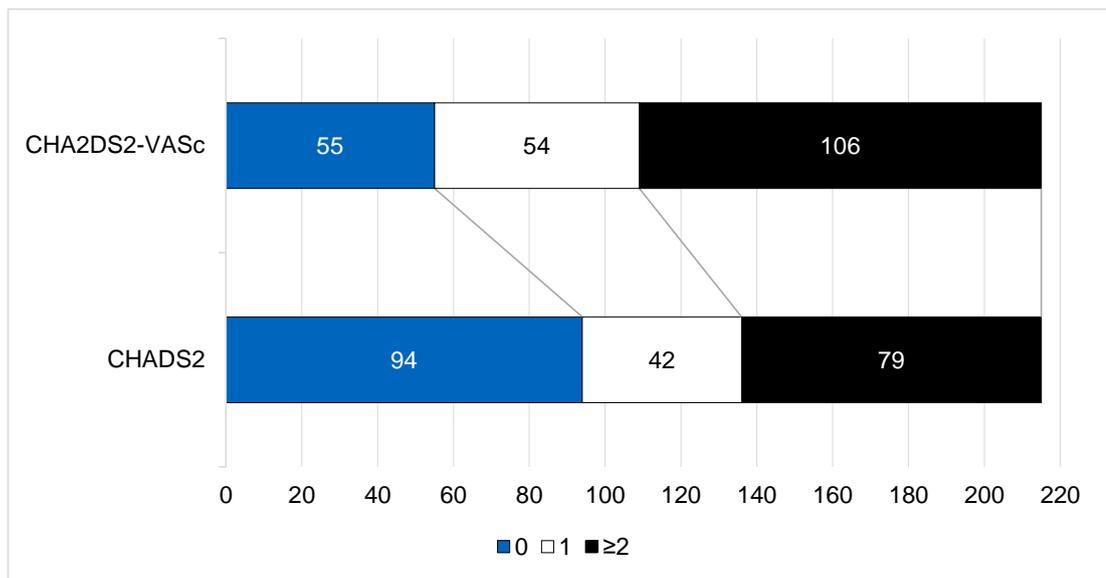


Abbildung 13 zeigt. Von den Patienten, deren Scores ≥ 2 waren, erreichten 66 Patienten (30,7%) einen CHA₂DS₂-VASc Score von mehr als drei Punkten. Der HAS-BLED Score lag bei 27 Patienten (12,5%) über drei Punkten.

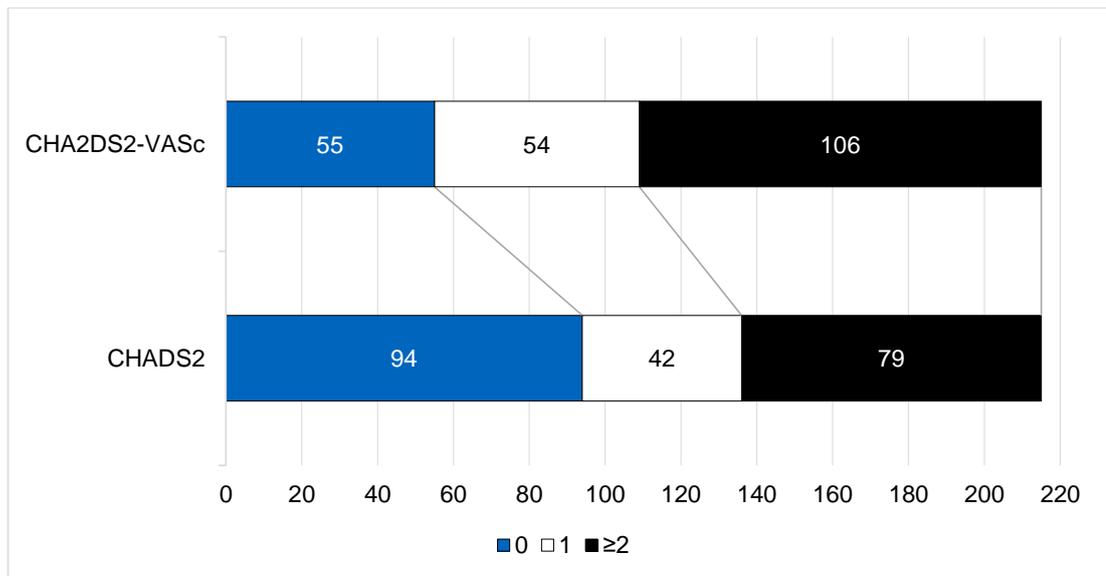


Abbildung 13: Gegenüberstellung der Eingruppierung der Studienpatienten anhand des CHADS₂ und CHA₂DS₂-VASc Scores mit den Werten 0, 1 und ≥2.

4.6 Thromboembolische Ereignisse

Bei zwei Patienten, die mit einem DOAK behandelt waren, traten schwere Systemthrombosen auf. Zwei weitere Patienten hatten leichte thromboembolische Ereignisse (Thrombus an der Schrittmacher Sonde und Thrombus am ASD Okkluder). Das Thromboserisiko lag bei 0,7%/Patient/Jahr. In den Cox Analysen konnten keine Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse identifiziert werden. In Tabelle 11 sind die Charakteristika der Patienten mit schwerem thromboembolischem Ereignis dargestellt.

Tabelle 11: Charakteristika der Patienten mit schweren thromboembolischen Ereignissen.

Geschlecht (Alter)	Komplikation	DOAK	Risikofaktoren	AHF	CHA ₂ DS ₂ -VASc/ HAS-BLED
1 Männlich (51)	Apoplex	Dabigatran (2x150mg)	Apoplex, TIA, chronische Lebererkrankung, arterielle Hypertonie	VSD korrigiert	3/3
2 Männlich (50)	TVT	Rivaroxaban (1x20mg)	arterielle Hypertonie	Aortenaneurysma	1/1

4.7 Blutungsereignisse

Insgesamt traten bei neun Patienten schwere und bei acht Patienten leichte Blutungsereignisse auf. Fünf der neun Patienten mit schwerer Blutung waren vor Beginn der Therapie mit DOAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Die Patienten mit leichten Blutungen litten unter Epistaxis, Hypermenorrhoe und Hämaturie. Das allgemeine Blutungsrisiko unter einer Therapie mit DOAK lag bei 3,1%/Patient/Jahr. Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der Patienten mit schwerem Ereignis.

Tabelle 12: Charakteristika der Patienten mit schweren Blutungsereignissen.

	Geschlecht (Alter)	Komplikation	DOAK (Dosierung)	Risikofaktoren	AHF	CHA₂DS₂-VASc/ HAS-BLED
1	Männlich (59)	intrakranielle Blutung	Apixaban (2x5mg) ASS (100mg)	arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie	PFO	3/3
2	Weiblich (48)	intrakranielle Blutung	Rivaroxaban (1x20mg)	Orale Kontrazeption	TGA (Mustard)	2/0
3	Männlich (26)	gastrointestinale Blutung mit Transfusion	Rivaroxaban (1x10mg)	Niereninsuffizienz Zyanose Blutung unter VKA	22q11 Deletion PA + VSD (shunts) PAH	1/3
4	Männlich (65)	intraokulare Blutung	Apixaban (2x2,5mg) Clopidogrel ASS (100mg)	arterielle Hypertonie Hypercholesterinämie Raucher	ASD	3/2
5	Weiblich (44)	intraartikuläre Blutung	Apixaban (2x5mg)	Niereninsuffizienz Diabetes mellitus	PA + VSD (korrigiert) PAH	2/1
6	Weiblich (46)	intraartikuläre Blutung	Rivaroxaban (1x20mg)	Raucher	Marfan-Syndrom	2/0
7	Weiblich (43)	intramuskuläre Blutung	Rivaroxaban (1x20mg)		ASD	1/0
8	Weiblich (34)	vaginale Blutung mit Transfusion	Edoxaban (1x60mg)	Blutung unter VKA	PFO	3/3
9	Weiblich (41)	vaginale Blutung mit Transfusion	Rivaroxaban (1x20mg)		VSD (korrigiert)	1/0

4.8 Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse

In der univariaten Analyse zeigten sich ein CHADS₂ Score ≥ 2 (HR 1,46, KI [1,03–2,05], $p < 0,05$), ein HAS-BLED Score > 3 (HR 1,83, KI [1,30–2,59], $p < 0,001$) und eine chronische Nierenerkrankung (HR 16,58, [4,09–67,22], $p < 0,001$) als Risikofaktoren für Blutungen (sowohl schwere als auch leichte).

In der multivariaten Analyse zeigte sich eine chronische Nierenerkrankung als unabhängiger Prädiktor für Blutungen allgemein (HR 6,13, KI [1,04–36,27], $p < 0,05$). Bezogen auf schwere Blutungen zeigte sich eine chronische Nierenerkrankung ebenso als einziger Risikofaktor (HR 13,75, KI [2,60–72,54], $p = 0,002$).

Für thromboembolische Ereignisse konnte kein Risikofaktor identifiziert werden.

5 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie war eine Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen mit einer Thromboembolierate von 0,7%/Jahr und einer Blutungsrate von 3,1%/Jahr bei erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $15,8 \pm 15,8$ Monaten assoziiert. In einer multivariaten Analyse konnte ein Nierenversagen als unabhängiger Prädiktor für schwere Blutungsereignisse identifiziert werden. Es konnten keine Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse unter einer antikoagulatorischen Therapie mit einem DOAK gefunden werden.

5.1 Patientenkollektiv und Schweregrad der Herzfehler

Laut dem nationalen Register für angeborene Herzfehler verteilen sich die Herzfehler in Deutschland auf 60,6% leichte, 27,4% moderate und 12,0% schwere (Lindinger et al., 2010, pp. 325–326). Europaweit sind es 2/3 leichte und zusammen 1/3 moderate und schwere Herzfehler (Dolk et al., 2011, p. 843). Weltweit gibt es eine ähnliche Verteilung. Mit 60% am häufigsten sind die leichten Herzfehler, 1/3 sind moderate und ca. 18% fallen auf schwere Herzfehler (Liu et al., 2019, pp. 458–459).

In unserer Studie gab es 32,1% leichte, 23,7% moderate und 44,2% schwere Herzfehler, sodass in unserer Studienpopulation überrepräsentativ viele schwere Herzfehler eingeschlossen sind. Gerade diese Patienten mit häufig komplexen Voroperationen und veränderter Hämodynamik haben oft eine Indikation zur Antikoagulation. Leichte Herzfehler sind in unserer Studie unterrepräsentiert, wahrscheinlich dadurch bedingt, dass wir als tertiäres Zentrum überdurchschnittlich häufig eher komplexe Herzfehler behandeln.

5.2 Indikationen für eine Antikoagulation

Die Hauptindikationen für die Therapie mit einem DOAK waren in unserer Studie: Vorhoffarrhythmien (n=143, 66,8%), zerebrovaskuläre Ereignisse (n=70, 32,7%), pulmonale Thromboembolien (n=8, 3,7%), tiefe Beinvenenthrombose (n=24, 11,2%), Vorhoffthromben (n=14, 6,5%) und Fontan-Zirkulation/TCPC (n=12, 5,6%). Auch mehrere Indikationen waren möglich. Diese Verteilung

spiegelt sehr gut die häufigsten Langzeitprobleme von EMAH wider. In anderen Publikationen sieht man eine ähnliche Verteilung. In einer Studie von Yang et al. wurde die Mehrheit der Patienten aufgrund von Vorhoffarrhythmien antikoaguliert. Arrhythmien beispielsweise erhöhten bei EMAH das Risiko einer Thromboembolie um 50% (Bouchardy et al., 2009, p. 1684). Es gab aber auch andere primärpräventive oder sekundärpräventive Indikationen, wie z.B. eine Antikoagulation nach einem Schlaganfall oder nach TVT. (Yang et al., 2020, p. 125) Die höhere Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei EMAH erschwert die Entscheidung für eine Antikoagulation. Giang et al. beschreiben ein achtfach erhöhtes relatives Risiko. (Giang et al., 2018, p. 1158)

5.3 Wahl des Antikoagulans

Direkte orale Antikoagulanzen sind bei Patienten mit erworbenen Herzfehlern eine gute Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten, Patienten mit mechanischen Herzklappen ausgenommen (Kirchhof et al., 2017, p. 2917). Bis jetzt gibt es wenige Daten für den Gebrauch bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die einer Antikoagulation bedürfen. In einer Studie mit 99 EMAH mit Vorhoffarrhythmien gab es keine thromboembolischen Komplikationen oder schweren Blutungen in den ersten 30 Tagen nach Umstellung von VKA auf DOAK (Yang et al., 2017, pp. 415–416). Eine große weltweite Studie mit 530 Patienten zeigte eine geringen Rate thromboembolischer Komplikationen und schwerer Blutungsereignisse und postuliert Gleichwertigkeit der DOAK mit VKA (Yang et al., 2020, p. 126).

In unserer Studie wurden nur Patienten mit einem direkten oralen Antikoagulans eingeschlossen.

Die bislang größte Studie zu diesem Thema wurde von Freisinger et. al in Kooperation mit der BARMER GKV durchgeführt. Es wurden Daten von 44097 Patienten mit 71% leichten, 21% moderaten und 8% komplexen Herzfehlern im Zeitraum von 2005 bis 2018 analysiert. DOAK machen in dieser Studie 45,3% der verschriebenen Antikoagulanzen aus. Im ersten Jahr nach Verschreibung war die Blutungsrate unter DOAK höher als unter VKA (11,5% vs. 8,8%). Danach gab es keinen Unterschied mehr. Auch thromboembolische

Ereignisse waren unter DOAK höher als unter VKA (3,8% vs. 2,8%). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass weiterhin VKA die Standard Antikoagulationen bleiben sollten, bevor es nicht weitere Sicherheitsdaten zu den DOAK gibt. Sie empfehlen allerdings DOAK zu verwenden, wenn sie von einem erfahrenen Arzt mit Zusatzbezeichnung EMAH nach individueller Nutzen-Risiko Abwägung verschrieben werden und regelmäßige Kontrollen stattfinden. (Freisinger et al., 2020, pp. 4174–4176) Nachteilig an der Register-Studie von Freisinger et al. sind sicher die fehlenden klinischen Daten, wie z.B. Laborwerte und Dosierung der DOAK. Zudem waren die Patienten deutlich älter. Im Vergleich dazu waren die Patienten unserer Studie deutlich jünger und ihre Erkrankungen wesentlich komplexer.

5.4 Scores für thromboembolische Ereignisse

Für Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen gibt es mit dem CHADS₂ und dem CHA₂DS₂-VASc Score bereits etablierte und validierte Scoring-Systeme, die zur Indikationsstellung einer Antikoagulation herangezogen werden (Gage et al., 2001, p. 2868). Diese sind für EMAH nicht validiert. Dennoch werden sie im Alltag häufig mit in den Entscheidungsprozess zur Antikoagulation einbezogen, denn die Selektion des richtigen Antikoagulans bei EMAH ist komplex. Empfehlungen basieren meist auf Expertenkonsensus und kleinen retrospektiven Studien (Yang et al., 2018, p. 72). Dem internationalen Expertenkonsensus für Erkennung und Management von Arrhythmien bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern zufolge sollen alle Patienten mit moderaten oder komplexen Herzfehlern und alle mit einfachen Herzfehlern und einem CHA₂DS₂-VASc über 2 antikoaguliert werden (Khairy et al., 2014, pp. e15–e16). Im Gegensatz dazu empfehlen die europäischen Leitlinien einen eher individuellen Ansatz mit Antikoagulation von zyanotische Patienten mit niedrigem Risikoprofil sowie einem CHA₂DS₂-VASc über 1 bei Männern und über 2 bei Frauen (Hernandez-Madrid et al., 2018, p. 1720m).

Die Studie von Khairy et al. zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhoffarrhythmien und EMAH zeigt, dass die Komplexität der Herzfehler das nützlichste Messinstrument zur Stratifizierung des Thromboembolierisikos ist. Der CHADS₂ und der CHA₂DS₂-VASc Score waren in dieser Studie keine guten

Prädiktoren für thromboembolische Ereignisse. (Khairy et al., 2016, p. 732) Im Gegensatz dazu berichteten Heidendael et al. von einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse ab einem CHA₂DS₂-VASc >2 (3%/Jahr für Score >2 vs. 0,7%/Jahr für Score <2) (Heidendael et al., 2015, p. 319). Der HAS-BLED Score war unabhängig mit schweren Blutungsereignissen assoziiert. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Kombination aus Komplexität des Herzfehlers und des HAS-BLED Scores in die Entscheidung zur Antikoagulation mit einfließen sollten. (Khairy et al., 2016, p. 733) Ob der CHA₂DS₂-VASc Score nützlich ist, um das Risiko thromboembolischer Ereignisse abzuschätzen bleibt also weiterhin unklar. Dieser Score beruht auf dem Alter und Risikofaktoren, die bei älteren Patienten häufig gefunden werden. Dazu zählen z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und vaskuläre Erkrankungen.

In unserer Studie konnte in der univariaten Analyse gezeigt werden, dass ein CHADS₂ Score ≥ 2 (HR 1,46, KI [1,03–2,05], $p < 0,05$) und ein HAS-BLED Score > 3 (HR 1,83, KI [1,30–2,59], $p < 0,001$) ein erhöhtes Risiko für Blutungen bedeuten. In der multivariaten Analyse konnten die Scores weder thromboembolische Komplikationen noch Blutungsereignisse vorhersagen. Dafür könnte es mehrere Gründe geben. Erstens war die Rate der thromboembolischen Ereignisse in unserer Studie niedrig. Außerdem hatten laut der Scores mehr als 50% unserer Patienten ein niedriges Thromboembolierisiko. In Betracht ziehend, dass diese Scores für komplett unterschiedlichen Patientenpopulationen verglichen mit typischen EMAH Populationen konzipiert wurden, sind diese Ergebnisse nicht überraschend. Vielleicht wird ein spezifischer EMAH-CHADS₂ Score mit spezifischeren Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern (z.B. Fontan-Zirkulation) benötigt. Dennoch bedarf es mehr Daten, um einen solchen Score zu entwickeln.

5.5 Thromboembolische Ereignisse

Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind bereits sehr viel früher in ihrem Leben anfällig für thromboembolische Komplikationen als Patienten mit erworbenen kardialen Erkrankungen. Ein Hauptrisiko dafür ist das Auftreten von

Vorhoffarrhythmien, die etwa 50% aller Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern bis zum Alter von 70 Jahren entwickeln (Bouchardy et al., 2009, p. 1682). Die Thromboembolie-Rate bei EMAH mit nichtvalvulären Vorhoffarrhythmien liegt bei ca. 1,4%/Jahr und die Hazard Ratio für thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern bei 7,6 (Heidendael et al., 2015, p. 317). Zudem steigt das Risiko bei mehr als einer kardiochirurgische Voroperation, bei einem komplexen Herzfehler, einer schlechten linksventrikuläre Funktion und bei jüngeren Patienten (Khairy et al., 2016, p. 732).

In zwei Studien von Yang et al. war die häufigste Indikation zur Antikoagulation ebenfalls die Vorhoffarrhythmie. In der Veröffentlichung zum NOTE Register war mit 93% das Vorhofflattern und -flimmern die häufigste Indikation (Yang et al., 2020, p. 125). Auch in der Studie zur Antikoagulation bei Fontan-Patienten waren mit 70% die Vorhoffarrhythmien der häufigste Grund (Yang et al., 2019, p. 2).

In unserer Kohorte mit einem mittleren Alter von $48,4 \pm 15,45$ Jahre waren Vorhofflattern und Vorhofflimmern mit 60% die häufigste Indikation für die Antikoagulation, 30% der Patienten hatten bereits ein zerebrovaskuläres Ereignis. Aufgrund der geringen Rate an thromboembolischen Ereignissen in unserer Kohorte scheint eine Therapie mit DOAK bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern effektiv zu sein.

5.6 Blutungen

In unserer Kohorte mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten, traten schwere Blutungsereignisse mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,1%/Patient/Jahr auf. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit großen randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen (Eikelboom et al., 2013; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). In diesen Studien lag die Blutungsrate unter DOAK zwischen 2,1% und 3,6%/Jahr, während die Blutungsrate unter Warfarin zwischen 3,1% und 3,4%/Jahr lag.

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern wird das Blutungsrisiko unter Vitamin-K-Antagonisten auf 4,4%/Jahr geschätzt (Heidendael et al., 2015, p. 318). Deswegen scheinen DOAK eine sichere Alternative für diese Patientenpopulation zu sein. In unserer Studie galt dies auch für Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern. Trotzdem bleibt das Blutungsrisiko signifikant erhöht. Einige wenige Patienten unserer Kohorte erhielten zusätzlich eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie. Dies stellt ein zusätzliches Risiko für Blutungsereignisse dar, war jedoch in unserer Kohorte in der univariaten Cox Analyse kein Risikofaktor (HR 3,18, KI [0,89–11,4], $p < 0,08$).

5.7 Risikofaktoren

Bezüglich des Blutungsrisikos bei EMAH wurde berichtet, dass ein HAS-BLED Score ≥ 3 bei Therapie mit VKA mit einem Blutungsrisiko von bis zu 10,8%/Jahr assoziiert ist (Heidendael et al., 2015, p. 318). In unserer Studie waren der CHADS₂ und HAS-BLED Score in der univariaten Analyse statistisch signifikant, vermochten es jedoch nicht, in der multivarianten Analyse Blutungsereignisse vorherzusagen. Von den neun Patienten unserer Kohorte mit schwerem Blutungsereignis besteht auch laut CHA₂DS₂-VASc Score bei sieben Patienten eine Indikation zur oralen Antikoagulation. Der mediane HAS-BLED Score dieser Patienten liegt bei $1,3 \pm 1,2$.

Der einzige unabhängige Prädiktor für Blutungskomplikationen ist die Niereninsuffizienz, die das Risiko auf das Sechsfache erhöht. Dies ist eine häufige Komorbidität und wird auch in anderen Publikationen aufgezeigt. In einer Studie von Dimopoulos et al. hatten 50% der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion, einer von fünf Patienten hatte eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung 18-fach höher bei nicht zyanotischen und 35-fach erhöht bei zyanotischen Herzfehlern. Es sind vor allem Patienten mit komplexen Herzfehlern betroffen. (Dimopoulos et al., 2008, p. 2323)

Chronische Nierenerkrankungen wurden bereits in großen Studien als Risikofaktor sowohl für Blutungen als auch für Schlaganfälle identifiziert. DOAK können bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen durchaus angewendet

werden. Dennoch sollten diese Patienten regelmäßig nachbeobachtet werden, um die Dosis der DOAK anzupassen und das Blutungsrisiko zu überprüfen (Kirchhof et al., 2017, p. 2919).

5.8 Limitationen

Diese Studie ist eine retrospektive Studie mit allen inhärenten Limitationen (Weiß, 2019, p. 217). Wir können keine endgültigen Beweise für die Wirksamkeit und Verträglichkeit der DOAK bei EMAH liefern, allerdings durch unsere Daten diese Hypothese stärken. Des Weiteren könnte die Richtung eines Kausalzusammenhangs durch Confounder verzerrt sein. Unsere Datenbanken werden zwar sehr sorgfältig durch die Ärzte des Deutschen Herzzentrum München gepflegt, dennoch sind möglicherweise in alten Unterlagen bestimmte Daten nicht (vollständig) erhoben worden. Außerdem ist man auf das Erinnerungsvermögen des Patienten angewiesen, was die Daten ebenfalls verzerren könnte (recall bias). Weiterhin können wir nicht ausschließen, dass einige Ereignisse nicht erfasst werden konnten, wenn sich Patienten in einem anderen Krankenhaus vorstellten und wir nicht darüber informiert wurden. Dies ist allerdings unwahrscheinlich, da die Patienten im Herzzentrum regelmäßig zu Kontrollterminen einbestellt werden. Während dieser Termine werden routinemäßig Komplikationen, Einnahme der Medikamente und Nebenwirkungen abgefragt.

Die Untersuchung erfolgte ohne Kontrollgruppe, da es keine aktuelle Vergleichspopulation gab, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurde.

Wir konnten keine Risikofaktoren für Thromboembolien ausmachen, was sicherlich auch in Verbindung steht mit der niedrigen Rate an Ereignissen in dieser Studie. Auch fehlen weiterhin Langzeitdaten in dieser Patientenpopulation.

Obwohl wir in unserer Studie Patienten mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern analysiert haben konnten wir interessanterweise keine großen Unterschiede bezüglich Thromboembolie- oder Blutungsrisiko und einer Therapie

mit einem DOAK ausmachen. Hier muss man jedoch die kleine Anzahl an Patienten in den einzelnen Untergruppen berücksichtigen.

5.9 Vergleich zur Dissertationsschrift von Frau Niesert

In der aktuellen Arbeit wurden 215 Patienten eingeschlossen, ein deutlich größeres Patientenkollektiv als die Dissertationsschrift von Frau Niesert enthält, in der 55 Patienten ausgewertet worden sind. Des Weiteren ist die Follow-up Zeit der vorliegenden Studie mit $15,8 \pm 15,8$ Monate (min. drei Tage, max. 82 Monate) länger im Vergleich zu 12 ± 11 Monaten bei Frau Niesert. Ergänzend zu einer rein deskriptiven Darstellung der Ergebnisse in der vorherigen Arbeit, wurden zudem in dieser Arbeit Risikofaktoren für Blutungs- oder thromboembolische Ereignisse berechnet. Weiterhin unterscheiden sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Komplexität der Herzfehler. In dieser Arbeit wiesen die Patienten 44% schwere (im Vgl. zu 32%), 23% moderate (im Vgl. zu 55%) und 32% einfache (im Vgl. zu 13%) Herzfehler auf. Unsere Studie schließt damit insbesondere mehr komplexe Herzfehler mit ein. (Niesert, 2020)

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Von allen angeborenen Fehlbildungen beträgt der Anteil der Herzfehler weltweit etwa 28% und so sprechen Schätzungen aus dem Jahr 2017 von etwa zwölf Millionen lebenden Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Die Tendenz ist nach wie vor steigend. In Deutschland wird die Prävalenz auf 1,08% geschätzt, was bedeutet, dass mehr als 6000 Kinder pro Jahr mit einem Herzfehler auf die Welt kommen. Noch bis 1940 sind 80% der Patienten im ersten Lebensjahr gestorben, aktuell erreicht die Überlebensrate bis ins Erwachsenenalter einen Wert von bis zu 95%. Im mittleren und höheren Alter, je nach Defekt teilweise auch schon früher, sind diese Patienten sowohl mit Folgeerscheinungen nach Interventionen/Operationen als auch mit Alterserscheinungen konfrontiert. Arrhythmien, Thromboembolien und Schlaganfälle sind einige der Probleme, die einer Blutverdünnung bedürfen. Aufbauend auf einer ersten Promotion an einer kleineren Patientenzahl am Deutschen Herzzentrum München untersucht die vorliegende Studie den Einsatz direkter oraler Antikoagulanzen, bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bei EMAH.

Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische klinische Studie. Es wurden Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die im Deutschen Herzzentrum München mit einem neuen oralen Antikoagulans behandelt wurden und älter als 18 Jahre waren in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Erfassung thromboembolischer Ereignisse. Sekundäre Endpunkte waren Blutungen, Hospitalisierung und Tod. Des Weiteren wurden die Nebenwirkungen der Therapie erfasst und analysiert sowie verschiedene Scoring Systeme zur Feststellung der Notwendigkeit der Antikoagulation und der Abschätzung des Blutungsrisikos verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 215 Patienten mit einem mittleren Alter von $48,4 \pm 15,4$ Jahren in die Studie aufgenommen, davon 111 Frauen (51,9%). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $15,8 \pm 15,82$ Monate. Es hatten 44,2% der Patienten einen leichten, 23,7% einen mittelschweren und 32,1% einen schweren Herzfehler. Indikationen für eine Antikoagulation waren Vorhoffarrhythmien (66,8%), zerebrovaskuläre Ereignisse (32,7%), Lungenembolie (3,7%), TVT (11,2%), Vorhoffthromben (6,5%) und Fontan-Zirkulation/TCPC (5,6%). Der primäre Endpunkt trat mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,7%/Patient/Jahr auf. Bei zwei Patienten traten schwere Systemthrombosen auf. Zwei weitere Patienten hatten leichte thromboembolische Ereignisse. Insgesamt traten bei neun Patienten schwere und bei acht Patienten leichte Blutungsergebnisse auf. Fünf der neun Patienten mit schwerer Blutung waren vor Beginn der Therapie mit DOAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt worden. Das allgemeine Blutungsrisiko unter einer Therapie mit DOAK lag bei 3,1%/Patient/Jahr. Als Risikofaktoren für Blutungen konnten in der univariaten Analyse ein CHADS2 Score von >2 , ein HAS-BLED Score >3 und eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz identifiziert werden. In der multivariaten Analyse blieb nur die Niereninsuffizienz als unabhängiger Prädiktor für Blutungen (HR 6,13, KI [1.04-36,27]). Es konnten keine Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse gefunden werden.

Schlussfolgerung: In unserer Studie waren direkte orale Antikoagulanzen bei erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern sicher. Es fehlen jedoch weiterhin Langzeitdaten.

Literaturverzeichnis

- Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S., Johnson, M., Masiukiewicz, U., Pak, R., Thompson, J., Raskob, G. E., & Weitz, J. I. (2013). Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 369(9), 799-808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>
- AHA/ACC. (2019). 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(12), e81 - e192. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1029>
- Altiok, E., & Marx, N. (2018). Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*, 115(46), 776-783. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0776>
- Arslani, K., Notz, L., Zurek, M., Greutmann, M., Schwerzmann, M., Bouchardy, J., Engel, R., Attenhofer Jost, C., Tobler, D., & investigators, t. S. (2018). Anticoagulation practices in adults with congenital heart disease and atrial arrhythmias in Switzerland. *Congenital Heart Disease*, 13(5), 678-684. <https://doi.org/10.1111/chd.12627>
- Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B., Buller, H. R., Decousus, H., Gallus, A. S., Lensing, A. W., Misselwitz, F., Prins, M. H., Raskob, G. E., Segers, A., Verhamme, P., Wells, P., Agnelli, G., Bounameaux, H., Cohen, A., Davidson, B. L., Piovella, F., & Schellong, S. (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 363(26), 2499-2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
- Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G. P., Lung, B., Kluin, J., Lang, I. M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B. J. M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J. W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., & Zeppenfeld, K. (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Bouchardy, J., Therrien, J., Pilote, L., Ionescu-Iltu, R., Martucci, G., Bottega, N., & Marelli, A. J. (2009). Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 120(17), 1679-1686. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.866319>
- Brickner, M. E., Hillis, L. D., & Lange, R. A. (2000). Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med*, 342(4), 256-263. <https://doi.org/10.1056/nejm200001273420407>
- Bristol-Myers Squibb/Pfizer. (2021, 04/2021). *Fachinformation Eliquis [Produktinformationsblatt]*. Retrieved 10.10.2021 from <https://www.pfizer.de/sites/default/files/FI-21995.pdf>
- Büller, H. R., Décousus, H., Grosso, M. A., Mercuri, M., Middeldorp, S., Prins, M. H., Raskob, G. E., Schellong, S. M., Schwocho, L., Segers, A., Shi, M., Verhamme, P., & Wells, P. (2013). Edoxaban versus warfarin for

- the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 369(15), 1406-1415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>
- Büller, H. R., Prins, M. H., Lensin, A. W., Decousus, H., Jacobson, B. F., Minar, E., Chlumsky, J., Verhamme, P., Wells, P., Agnelli, G., Cohen, A., Berkowitz, S. D., Bounameaux, H., Davidson, B. L., Misselwitz, F., Gallus, A. S., Raskob, G. E., Schellong, S., & Segers, A. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 366(14), 1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
- Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Lawrence, J. H., Yue, P., Bronson, M. D., Lu, G., Conley, P. B., Verhamme, P., Schmidt, J., Middeldorp, S., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Albaladejo, P., Lopez-Sendon, J., Demchuk, A. M., Pallin, D. J., Concha, M., Goodman, S., Leeds, J., Souza, S., Siegal, D. M., Zotova, E., Meeks, B., Ahmad, S., Nakamya, J., & Milling, T. J., Jr. (2019). Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 380(14), 1326-1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., & Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Cully, M. (2017). Ximelagatran sets the stage for NOACs. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.179>
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. (2008). Kurzfassung der "Medizinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). In *Clinical Research in Cardiology* (Vol. 97, pp. 194–214).
- Deutsche Herzstiftung. (2021). *Leben mit angeborenem Herzfehler*. Retrieved 15.02.2021 from <https://www.herzstiftung.de/leben-mit-angeborenem-herzfehler>
- Dimopoulos, K., Diller, G. P., Koltsida, E., Pijuan-Domenech, A., Papadopoulou, S. A., Babu-Narayan, S. V., Salukhe, T. V., Piepoli, M. F., Poole-Wilson, P. A., Best, N., Francis, D. P., & Gatzoulis, M. A. (2008). Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 117(18), 2320-2328. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.734921>
- Dolk, H., Loane, M., & Garne, E. (2011). Congenital Heart Defects in Europe. *Circulation*, 123(8), 841-849. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405>
- Egbe, A. C., Miranda, W. R., Ammash, N. M., Missula, V. R., Jadav, R., Najam, M., Kothapalli, S., & Connolly, H. M. (2019). Outcomes of Anticoagulation Therapy in Adults With Tetralogy of Fallot. *J Am Heart Assoc*, 8(5), e011474. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011474>

- Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Brueckmann, M., Granger, C. B., Kappetein, A. P., Mack, M. J., Blatchford, J., Devenny, K., Friedman, J., Guiver, K., Harper, R., Khder, Y., Lobmeyer, M. T., Maas, H., Voigt, J. U., Simoons, M. L., & Van de Werf, F. (2013). Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, *369*(13), 1206-1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
- Engelfriet, P., Boersma, E., Oechslin, E., Tijssen, J., Gatzoulis, M. A., Thilen, U., Kaemmerer, H., Moons, P., Meijboom, F., Popelova, J., Laforest, V., Hirsch, R., D'Aliento, L., Thaulow, E., & Mulder, B. (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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi396>
- Eriksson, B. I., Borris, L. C., Friedman, R. J., Haas, S., Huisman, M. V., Kakkar, A. K., Bandel, T. J., Beckmann, H., Muehlhofer, E., Misselwitz, F., & Geerts, W. (2008). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, *358*(26), 2765-2775. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800374>
- Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Huo, M. H., Kurth, A. A., Hantel, S., Hermansson, K., Schnee, J. M., & Friedman, R. J. (2011). Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*, *105*(4), 721-729. <https://doi.org/10.1160/th10-10-0679>
- Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Rosencher, N., Kurth, A. A., Van Dijk, C. N., Frostick, S. P., Kälebo, P., Christiansen, A. V., Hantel, S., Hettiarachchi, R., Schnee, J., & Büller, H. R. (2007). Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *5*(11), 2178-2185. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x>
- Europäische Arzneimittelagentur. (2019, 12/2019). *Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa*. Retrieved 10.10.2021 from https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/dabigatran-pradaxa-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=5
- Franklin, R. C. G., Beland, M. J., Colan, S. D., Walters, H. L., Aiello, V. D., Anderson, R. H., Bailliard, F., Boris, J. R., Cohen, M. S., Gaynor, J. W., Guleserian, K. J., Houyel, L., Jacobs, M. L., Juraszek, A. L., Krogmann, O. N., Kurosawa, H., Lopez, L., Maruszewski, B. J., St Louis, J. D., Seslar, S. P., Srivastava, S., Stellin, G., Tchervenkov, C. I., Weinberg, P. M., & Jacobs, J. P. (2017). Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: the International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) and the Eleventh Iteration of the International Classification of Diseases (ICD-11). *Cardiol Young*, *27*(10), 1872-1938. <https://doi.org/10.1017/s1047951117002244>

- Freisinger, E., Gerß, J., Makowski, L., Marschall, U., Reinecke, H., Baumgartner, H., Koeppe, J., & Diller, G. P. (2020). Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J*, *41*(43), 4168-4177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa844>
- Fuji, T., Fujita, S., Kawai, Y., Nakamura, M., Kimura, T., Fukuzawa, M., Abe, K., & Tachibana, S. (2015). Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thrombosis journal*, *13*, 27-27. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0057-x>
- Fuji, T., Wang, C. J., Fujita, S., Kawai, Y., Nakamura, M., Kimura, T., Ibusuki, K., Ushida, H., Abe, K., & Tachibana, S. (2014). Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res*, *134*(6), 1198-1204. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.011>
- Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M. W., & Radford, M. J. (2001). Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, *285*(22), 2864-2870. <https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>
- Giang, K. W., Mandalenakis, Z., Dellborg, M., Lappas, G., Eriksson, P., Hansson, P. O., & Rosengren, A. (2018). Long-Term Risk of Hemorrhagic Stroke in Young Patients With Congenital Heart Disease. *Stroke*, *49*(5), 1155-1162. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020032>
- Ginsberg, J. S., Davidson, B. L., Comp, P. C., Francis, C. W., Friedman, R. J., Huo, M. H., Lieberman, J. R., Muntz, J. E., Raskob, G. E., Clements, M. L., Hantel, S., Schnee, J. M., & Caprini, J. A. (2009). Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*, *24*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2008.01.132>
- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Spinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., Mercuri, M., & Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, *369*(22), 2093-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A. G., Hohnloser, S. H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B. S., Lopez-Sendon, J. L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F. W. A., Zhu, J., & Wallentin, L. (2011). Apixaban versus Warfarin in Patients

with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>

- Heidendael, J. F., Bokma, J. P., de Groot, J. R., Koolbergen, D. R., Mulder, B. J., & Bouma, B. J. (2015). Weighing the risks: Thrombotic and bleeding events in adults with atrial arrhythmias and congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 186, 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.024>
- Hernandez-Madrid, A., Paul, T., Abrams, D., Aziz, P. F., Blom, N. A., Chen, J., Chessa, M., Combes, N., Dagues, N., Diller, G., Ernst, S., Giamberti, A., Hebe, J., Janousek, J., Kriebel, T., Moltedo, J., Moreno, J., Peinado, R., Pison, L., Rosenthal, E., Skinner, J. R., & Zeppenfeld, K. (2018). Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace*, 20(11), 1719-1753. <https://doi.org/10.1093/europace/eux380>
- Hoffman, J. I. (2013). The global burden of congenital heart disease. *Cardiovascular journal of Africa*, 24(4), 141-145. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2013-028>
- Hoffmann, A., Chockalingam, P., Balint, O. H., Dadashev, A., Dimopoulos, K., Engel, R., Schmid, M., Schwerzmann, M., Gatzoulis, M. A., Mulder, B., & Oechslin, E. (2010). Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart*, 96(15), 1223-1226. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.196147>
- Jensen, A. S., Idorn, L., Norager, B., Vejlstrup, N., & Sondergaard, L. (2015a). Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how? *Heart*, 101(6), 424-429. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305576>
- Jensen, A. S., Idorn, L., Thomsen, C., von der Recke, P., Mortensen, J., Sørensen, K. E., Thilén, U., Nagy, E., Kofoed, K. F., Ostrowski, S. R., & Søndergaard, L. (2015b). Prevalence of cerebral and pulmonary thrombosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart*, 101(19), 1540-1546. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307657>
- Kaatz, S., Ahmad, D., Spyropoulos, A. C., & Schulman, S. (2015). Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 13(11), 2119-2126.
- Kakkar, A. K., Brenner, B., Dahl, O. E., Eriksson, B. I., Mouret, P., Muntz, J., Soglian, A. G., Pap, A. F., Misselwitz, F., & Haas, S. (2008). Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 372(9632), 31-39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60880-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60880-6)

- Kawai, Y., Fuji, T., Fujita, S., Kimura, T., Ibusuki, K., Abe, K., & Tachibana, S. (2016). Edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty: pooled analysis of coagulation biomarkers and primary efficacy and safety endpoints from two phase 3 trials. *Thromb J*, *14*, 48. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0121-1>
- Khairy, P. (2013). Thrombosis in congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, *11*(12), 1579-1582. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.854703>
- Khairy, P., Aboulhosn, J., Broberg, C. S., Cohen, S., Cook, S., Dore, A., Fernandes, S. M., Fournier, A., Kay, J., Levesque, S., Macle, L., Marcotte, F., Mondesert, B., Mongeon, F. P., Opatowsky, A. R., Proietti, A., Rivard, L., Ting, J., Thibault, B., Zaidi, A., & Hamilton, R. (2016). Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: A multicenter study. *Int J Cardiol*, *223*, 729-735. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.223>
- Khairy, P., Van Hare, G. F., Balaji, S., Berul, C. I., Cecchin, F., Cohen, M. I., Daniels, C. J., Deal, B. J., Dearani, J. A., Groot, N., Dubin, A. M., Harris, L., Janousek, J., Kanter, R. J., Karpawich, P. P., Perry, J. C., Seslar, S. P., Shah, M. J., Silka, M. J., Triedman, J. K., Walsh, E. P., & Warnes, C. A. (2014). PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Can J Cardiol*, *30*(10), e1-e63. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.09.002>
- Khoshnood, B., Loane, M., Garne, E., Addor, M.-C., Arriola, L., Bakker, M., Barisic, I., Bianca, S., Boyd, P., Calzolari, E., Doray, B., Draper, E., Gatt, M., Haeusler, M., Melve, K. K., Latos-Bielenska, A., McDonnell, B., Mullaney, C., Nelen, V., O'Mahony, M., Pierini, A., Queisser-Luft, A., Randrianaivo, H., Rankin, J., Rissmann, A., Salvador, J., Tucker, D., Verellen-Dumoulin, C., Wellesley, D., Zymak-Zakutnya, N., & Dolk, H. (2013). Recent Decrease in the Prevalence of Congenital Heart Defects in Europe. *The Journal of Pediatrics*, *162*(1), 108 - 113.e102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.035>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., & Vardas, P. (2017). 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS [10.1016/j.rec.2016.11.033]. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, *70*(01), 50-50. <http://www.revespcardiol.org/en/2016-esc-guidelines-for-the/articulo/90460458/ER>

- Klein, S. (2019, 07.01.2019). *Vitamin K Antagonisten*. Retrieved 07.06.2020 from <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/vitamin-k-antagonisten>
- Kompetenznetz angeborene Herzfehler. (2021). Retrieved 17/02/2021 from <https://www.kompetenznetz-ahf.de/wir/register/>
- Lanz, J., Brophy James, M., Therrien, J., Kaouache, M., Guo, L., & Marelli Ariane, J. (2015). Stroke in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation*, 132(25), 2385-2394. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011241>
- Lassen, M. R., Ageno, W., Borris, L. C., Lieberman, J. R., Rosencher, N., Bandel, T. J., Misselwitz, F., & Turpie, A. G. (2008). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 358(26), 2776-2786. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa076016>
- Lassen, M. R., Gallus, A., Raskob, G. E., Pineo, G., Chen, D., & Ramirez, L. M. (2010). Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*, 363(26), 2487-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006885>
- Lim, G. B. (2017). Warfarin: from rat poison to clinical use. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.172>
- Lindinger, A., Schwedler, G., & Hense, H. W. (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, 222(5), 321-326. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254155>
- Lindinger, A., Schwedler, G., & Hense, H. W. (2011). Angeborene Herzfehler in Deutschland. *Der Kardiologe*, 5(5), 325. <https://doi.org/10.1007/s12181-011-0370-y>
- Liu, Y., Chen, S., Zühlke, L., Black, G. C., Choy, M.-k., Li, N., & Keavney, B. D. (2019). Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology*, 48(2), 455-463. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
- Mandalenakis, Z., Giang, K. W., Eriksson, P., Liden, H., Synnergren, M., Wåhlander, H., Fedchenko, M., Rosengren, A., & Dellborg, M. (2020). Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%? *J Am Heart Assoc*, 9(22), e017704. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017704>
- Mandalenakis, Z., Rosengren, A., Lappas, G., Eriksson, P., Gilljam, T., Hansson, P. O., Skoglund, K., Fedchenko, M., & Dellborg, M. (2018). Atrial Fibrillation Burden in Young Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation*, 137(9), 928-937. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.029590>
- Mandalenakis, Z., Rosengren, A., Lappas, G., Eriksson, P., Hansson, P. O., & Dellborg, M. (2016). Ischemic Stroke in Children and Young Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 5(2). <https://doi.org/10.1161/jaha.115.003071>

- Mason, P. K., Lake, D. E., DiMarco, J. P., Ferguson, J. D., Mangrum, J. M., Bilchick, K., Moorman, L. P., & Moorman, J. R. (2012). Impact of the CHA2DS2-VASc Score on Anticoagulation Recommendations for Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, *125*(6), 603.e601-603.e606. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.030>
- Masudaa, K., Ishizua, T., Niwab, K., Takechic, F., Tatenoc, S., Horigomed, H., & Aonumaa, K. (2017). Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol*, *234*, 69 - 75. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.004>
- MEDA Pharma. (2018, 05/2015). *Fachinformation Marcumar [Produktinformationsblatt]*. Retrieved 10.10.2021 from https://www.marcumar.de/fileadmin/media/Fachpublikum/Fachinformation_Marcumar.pdf
- Meinertz, T., Hamm, C., Schlensak, C., Fleck, E., Cremer, J., Stiller, B., Schmaltz, A. A., Wegscheider, K., Friede, T., Heinemann, M., Kelm, M., Welz, A., Ertl, G., Gummert, J., Kuck, K. H., Markewitz, A., Völler, H., Weinbrenner, S., Falk, J., Stang, A., Stang, M., Ensminger, S., Dewald, O., & Eschenhagen, T. (2017). *Deutscher Herzbericht 2016*. Deutsche Herzstiftung e. V.
- Ment, J. (2015). Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*, *11*, 317-332. <https://doi.org/10.2147/vhrm.S79065>
- Ministeri, M., Alonso-Gonzalez, R., Swan, L., & Dimopoulos, K. (2016). Common long-term complications of adult congenital heart disease: avoid falling in a H.E.A.P. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *14*(4), 445-462. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1133294>
- Mongeon, F. P., Macle, L., Beauchesne, L. M., Bouma, B. J., Schwerzmann, M., Mulder, B. J. M., & Khairy, P. (2019). Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol*, *35*(12), 1686-1697. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.06.022>
- Moons, P., Mulder, B. J. M., Engelfriet, P., Kaemmerer, H., Meijboom, F. J., Oechslin, E., & on behalf of the Expert Committee of Euro Heart Survey on Adult Congenital Heart, D. (2006). Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey. *European Heart Journal*, *27*(11), 1324-1330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi858>
- Neidenbach, R., Nagdyman, N., Oberhoffer, R., & Kaemmerer, H. (2017). Angeborene Herzfehler im Langzeitverlauf. *Pädiatrie*, *29*(6), 28-33. <https://doi.org/10.1007/s15014-017-0942-9>
- Niesert, A. C. (2020). Beitrag zum Einsatz direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. In F. f. M. T. U. M. K. f. K. u. a. H. d. D. H. M. d. F. Bayern (Ed.). mediaTUM.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., & Califf,

- R. M. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 883-891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Pedersen, M. G. B., Olsen, M. S., Schmidt, M., Johnsen, S. P., Learn, C., Laursen, H. B., & Madsen, N. L. (2019). Ischemic Stroke in Adults With Congenital Heart Disease: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 8(15), e011870. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011870>
- Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J., & Lip, G. Y. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138(5), 1093-1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
- Pollack, C. V., Jr., Reilly, P. A., van Ryn, J., Eikelboom, J. W., Glund, S., Bernstein, R. A., Dubiel, R., Huisman, M. V., Hylek, E. M., Kam, C. W., Kamphuisen, P. W., Kreuzer, J., Levy, J. H., Royle, G., Sellke, F. W., Stangier, J., Steiner, T., Verhamme, P., Wang, B., Young, L., & Weitz, J. I. (2017). Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*, 377(5), 431-441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
- Pujol, C., Niesert, A. C., Engelhardt, A., Schoen, P., Kusmenkov, E., Pittrow, D., Ewert, P., & Kaemmerer, H. (2016). Usefulness of Direct Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*, 117(3), 450-455. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.062>
- Reifferscheid, E. (2019, 10.12.2019). *Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK, NOAK)*. Retrieved 07.06.2020 from <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/direkte-orale-antikoagulantien-doak-noak>
- Schulman, S., & Kearon, C. (2005). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(4), 692-694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
- Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Mismetti, P., Schellong, S., Eriksson, H., Baanstra, D., Schnee, J., & Goldhaber, S. Z. (2009). Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 361(24), 2342-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
- Smith, J. M. C., Andrade, J. G., Human, D., & Field, T. S. (2019). Adults With Complex Congenital Heart Disease: Cerebrovascular Considerations for the Neurologist. *Front Neurol*, 10, 329. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00329>
- Starling, S. (2017). Targeting the Xa factor. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.178>
- Turpie, A. G., Lassen, M. R., Davidson, B. L., Bauer, K. A., Gent, M., Kwong, L. M., Cushner, F. D., Lotke, P. A., Berkowitz, S. D., Bandel, T. J., Benson, A., Misselwitz, F., & Fisher, W. D. (2009). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty

- (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*, 373(9676), 1673-1680. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60734-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60734-0)
- Tutarel, O., Kempny, A., Alonso-Gonzalez, R., Jabbour, R., Li, W., Uebing, A., Dimopoulos, K., Swan, L., Gatzoulis, M. A., & Diller, G. P. (2014). Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J*, 35(11), 725-732. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh257>
- van der Linde, D., Konings, E. E. M., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J. M., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21), 2241. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
- Webb, G. D., & Williams, R. G. (2001). Care of the Adult With Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(5), 1161-1198. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01279-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01279-7)
- Weiß, C. (2019). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer Verlag GmbH Deutschland. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-662-56588-9>
- Yang, H., Bouma, B. J., Dimopoulos, K., Khairy, P., Ladouceur, M., Niwa, K., Greutmann, M., Schwerzmann, M., Egbe, A., Scognamiglio, G., Budts, W., Veldtman, G., Opotowsky, A. R., Broberg, C. S., Gumbiene, L., Meijboom, F. J., Rutz, T., Post, M. C., Moe, T., Lipczyńska, M., Tsai, S. F., Chakrabarti, S., Tobler, D., Davidson, W., Morissens, M., van Dijk, A., Buber, J., Bouchardy, J., Skoglund, K., Christersson, C., Kronvall, T., Konings, T. C., Alonso-Gonzalez, R., Mizuno, A., Webb, G., Laukyte, M., Sieswerda, G. T. J., Shafer, K., Aboulhosn, J., & Mulder, B. J. M. (2020). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol*, 299, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.014>
- Yang, H., Bouma, B. J., Mulder, B. J. M., Heidendael, J. F., Veen, G., Konings, T. C., Sieswerda, G. T. J., Meijboom, F. J., Post, M. C., van Dijk, A., Budts, W., Morissens, M., Ladouceur, M., Tobler, D., Schwerzmann, M., Rutz, T., Bouchardy, J., Greutmann, M., Scognamiglio, G., Skoglund, K., Christersson, C., Gumbiene, L., Laukyte, M., Khairy, P., Aboulhosn, J., Veldtman, G., Webb, G., Broberg, C. S., Opotowsky, A. R., Shafer, K., Tsai, S. F., Moe, T., Niwa, K., Mizuno, A., & On behalf of The Non vitamin, K. a. O. a. f. T. p. i. a. c. h. d. i. (2017). Is Initiating NOACs for Atrial Arrhythmias Safe in Adults with Congenital Heart Disease? *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 31(4), 413-417. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6745-y>
- Yang, H., Heidendael, J. F., de Groot, J. R., Konings, T. C., Veen, G., van Dijk, A. P. J., Meijboom, F. J., Sieswerda, G. T., Post, M. C., Winter, M. M., Mulder, B. J. M., & Bouma, B. J. (2018). Oral anticoagulant therapy in adults with congenital heart disease and atrial arrhythmias: Implementation of guidelines. *Int J Cardiol*, 257, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.038>

- Yang, H., Veldtman, G. R., Bouma, B. J., Budts, W., Niwa, K., Meijboom, F., Scognamiglio, G., Egbe, A. C., Schwerzmann, M., Broberg, C., Morissens, M., Buber, J., Tsai, S., Polyzois, I., Post, M. C., Greutmann, M., Van Dijk, A., Mulder, B. J., & Aboulhosn, J. (2019). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in adults with a Fontan circulation: are they safe. *Open Heart*, *6*(1), e000985. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000985>
- Zimmermann, M. S., Carswell Smith, A. G., Sable, C. A., Echko, M. M., Wilner, L. B., Olsen, H. E., Atalay, H. T., Awasthi, A., Bhutta, Z. A., Boucher, J. L., Castro, F., Cortesi, P. A., Dubey, M., Fischer, F., Hamidi, S., Hay, S. I., Hoang, C. L., Hugo-Hamman, C. T., Jenkins, K. J., Kar, A., Khalil, I. A., Kumar, R. K., Kwan, G. F., Mengistu, D. T., Mokdad, A. H., Naghavi, M., Negesa, L., Negoi, I., Negoi, R. I., Nguyen, C. T., Nguyen, H. L. T., Nguyen, L. H., Nguyen, S. H., Nguyen, T. H., Nixon, M. R., Noubiap, J. J., Patel, S., Peprah, E. K., Reiner, R. C., Roth, G. A., Temsah, M.-H., Tovani-Palone, M. R., Towbin, J. A., Tran, B. X., Tran, T. T., Truong, N. T., Vos, T., Vosoughi, K., Weintraub, R. G., Weldegewergs, K. G., Zaidi, Z., Zheleva, B., Zuhlke, L. J., Murray, C. J. L., Martin, G. R., & Kassebaum, N. J. (2020). Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Child & Adolescent Health*, *4*(3), 185 - 200. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Peter Ewert danke ich für die Möglichkeit der Promotion, das Überlassen des Themas dieser Dissertation und seiner Unterstützung im Schaffensprozess.

Herrn Prof. Dr. med. Oktay Tutarel danke ich herzlichst für die exzellente Betreuung, die Zusammenarbeit und die hervorragende Unterstützung.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Claudia Pujol für Ihre Motivation und Unterstützung, nicht nur bei der Vorbereitung auf den Kardiologenkongress in Sevilla.

Zuletzt danke ich Herrn Dr. med. Christian Volmer, der mir jederzeit mit Motivation und Begeisterung zur Seite stand.