



Hochschule Neubrandenburg
University of Applied Sciences

Hochschule Neubrandenburg

Fachbereich Gesundheit, Pflege, Management

Studiengang Management im Gesundheitswesen –Krankenhausmanagement

**KOSTENANALYSE UND OUTCOME VON
PATIENTEN > 65 JAHRE MIT HIRNBLUTUNG
UNTER DOAK VERSUS OAK/
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER**

Master-Arbeit

zur

Erlangung des akademischen Grades

Master of Business Administration (MBA)

Vorgelegt von: Dr. Stefanie Hammersen

Erstbetreuer: Prof. Dr. Roman F. Oppermann

Zweitbetreuer: Dr. Hagen Rogalski

Tag der Einreichung: 03.08.2020

urn:nbn:de:gbv:519-thesis2020-0175-0

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung

- 1.1. Sicherheit und Effizienz der oralen Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung
- 1.2. Geschichte der oralen Antikoagulation
- 1.3. Empfehlungen für die orale Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung
- 1.4. Prognostische Scores zum Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation
- 1.5. Vorgehen bei Hirnblutungen unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer
- 1.6. Abbildung der Hirnblutungen unter oraler Antikoagulation im G-DRG-System und nach dem InEK-Katalog
- 1.7. Kosten der verschiedenen oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer sowie Kosten der Antidota

2. Fragestellung

3. Zielsetzung

4. Methode

- 4.1. Auswahl der Patienten und Zeitraum dieser prospektiven Untersuchung an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung/ überregionales Traumazentrum
- 4.2. Ausschlusskriterien und Datenerhebung
- 4.3. Aktuelle Gerinnungssituation und Art der Hirnblutung im Vergleich unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer
- 4.4. Zeitfenster bis zur Diagnose Hirnblutung und ggf. Operation
- 4.5. Funktionelles Outcome und Mortalität
- 4.6. Verweildauer, Alter, Geschlecht und PCCL mit RG sowie Basis-DRG
- 4.7. Kostenanalyse anhand der radiologischen Diagnostik, Intensivaufenthalt sowie Gabe von Blutprodukten mit Erlösdarstellung gemäß dem DRG System
- 4.8. Gabe von Antidota, Erhebung der Zusatzentgelte

5. Ergebnisse

- 5.1. Erfasste Patientendaten
- 5.2. Aktuelle Gerinnungssituation und klinischer Zustand bei Aufnahme anhand der Glasgow Coma Scale (GCS)

- 5.3. Stabilisierung der Hämostase mit Medikamenten-
/Thrombozytengabe
- 5.4. Zeitpunkt der Diagnosefindung und ggf. operativen Therapie
- 5.5. Konservative Therapie versus operative Therapie, Entwicklung
einer Epilepsie
- 5.6 Funktionelles Outcome und Mortalität bei Entlassung/ Verlegung
- 5.7. Verweildauer, Alter, Geschlecht, PCCL mit RG in der Basis DRG-
Erlössituation
- 5.8. Kosten für die radiologische Diagnostik, Intensivaufenthalt
sowie Gabe von Blutprodukten nebst Verweildauer und
Erlössituation
- 5.9. Basis-DRGs und Zusatzentgelte, Kostenanalyse der konservativen
versus operativen Therapie unter DOAK/OAK und Thrombozyten-
aggrgationshemmer

6. Diskussion

- 6.1. Art der Hirnblutung, Mortalität sowie Outcome im erhöhten Alter
unter oraler Antikoagulation
- 6.2. Kostenentwicklung unter den DOAK versus OAK/
Thrombozytenaggregationshemmer

6.3. Kostenunterdeckung durch knappe Kalkulationsmethodik des InEK?

7. Zusammenfassung und Ausblick

8. Quellenverzeichnis

9. Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Sicherheit und Effizienz der oralen Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung

Die Erforschung und Weiterentwicklung von Gerinnungshemmstoffen (Antikoagulanzen) zur Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen fokussiert sich seit Jahrzehnten auf orale Substanzen als Ersatz neben der parenteralen Antikoagulation mit unfraktionierten oder niedermolekularen Heparinen. In Deutschland wird seit mehr als sechs Jahrzehnten Patienten* die orale Antikoagulationstherapie mit dem effizienten Vitamin K-Antagonisten (OAK) Phenprocoumon (Marcumar, Falithrom, Generika) oder Warfarin aus der Wirkstoffgruppe der Cumarine, insbesondere zur Behandlung des nicht valvulären Vorhofflimmerns verordnet (Hart et al. 2007, S. 857ff). Als gefürchtete Komplikation kann eine Hirnblutung mit einem 20% pharmakologisch induzierten Blutungsrisiko im ersten Behandlungsjahr unter der Medikation mit OAK auftreten. Es ist die häufigste Todesursache unter dieser oralen Antikoagulation (van der Meer et al. 1993, S. 1557ff, Gullov et al. 1999, S. 1322ff, Mueller et al. 2014, S. 247ff). Die Dauertherapie mit OAK ist durch das aufwendig zu steuernde Therapieprinzip der ständigen Antagonisierung des körpereigenen Vitamin K erschwert. Eine regelmäßige Blutentnahme mit Spiegelkontrolle des Quick-Wertes oder der International Normalized Ratio (INR) ist notwendig, bedingt durch die Pharmakokinetik der OAK mit langer Wirkungsdauer von 7 bis 10 Tagen (Henneghan et al. 2016, S. 3839). Zudem besteht eine Dosis-Abhängigkeit der Medikation unter OAK, bedingt durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmitteln (z.B. Kohl, grünes Gemüse, insbesondere Rosenkohl, Spinat oder Brokkoli).

* Die in dieser Arbeit verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter (w/m/d).

Seit 2011 sind vier neuere Substanzen als orale Antikoagulation, anfangs NOAK genannt, zur Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern zugelassen. Mittlerweile sind diese direkt wirkenden oralen Antikoagulantien (DOAK) mit folgenden Substanzen Dabigatran (Pradaxa[®], direkter Thrombinhemmer) und die Faktor Xa-Hemmer Apixaban (Eliquis[®]), Rivaroxaban (Xarelto[®]) und Edoxaban (Lixiana[®]) seit fast einem Jahrzehnt auf dem Markt. Die DOAK hemmen gezielt die Funktion einzelner Gerinnungsfaktoren (Xa-Hemmer, Thrombinhemmer) und sind in ihrer Effizienz eine gute Alternativmöglichkeit zu den Vitamin K-Antagonisten (OAK) sowie zu den Thrombozytenaggregationshemmern (Lioutas et al. 2018, S. 2309ff). Wesentlicher Vorteil der DOAK ist die nicht notwendige Dosisüberwachung nebst einem raschen Wirkungseintritt und einer kurzen Halbwertszeit. In den Zulassungsstudien senkten alle vier neuen DOAK das Schlaganfall-Risiko bei Patienten mit Vorhofflimmern ähnlich gut wie unter OAK. Apixaban und das höherdosierte Dabigatran waren Warfarin (OAK) marginal leicht überlegen (Connolly et al. 2009, S. 1139ff, Granger et al. 2011, S. 981ff). Zudem traten unter DOAK Hirnblutungen seltener und mit geringerer Mortalität als unter OAK auf, dieses konnte in den großen Zulassungsstudien belegt werden (Connolly et al. 2009, S. 1139ff, Patel et al. 2011, S. 883ff, Granger et al. 2011, S. 981ff, Giugliano et al. 2013, S. 2093ff). Durch den demographischen Wandel mit zunehmend älteren Patienten, die sturzgefährdet sind, wurden in den letzten Jahren hierdurch die DOAK bevorzugt bei älteren Patienten im klinischen Alltag verordnet (Ruff et al. 2015, S. 2288ff). Ihr Vorteil ist die raschere Wirksamkeit, sie benötigen keine Spiegelkontrolle bei kürzerer und sicherer Wirkungsdauer (24-48 Stunden, dagegen Vitamin K Antagonisten bis zu 10 Tage), sie sind nahrungsmittelunabhängig, und versprechen durch bessere Steuerbarkeit weniger Blutungskomplikationen (Lioutas et al. 2018, S. 2309ff, Gardarsdottir 2019, in EUPAS Register Nr.16014). Es existiert seit 2015 für Dabigatran ein zugelassenes Antidot mit Idarcimamib (Pradaxabind[®]), für die drei anderen

DOAK waren bis 2018 keine Antidota vorhanden, dies wurde als großer Nachteil betrachtet. Sollte es zu einer Blutungskomplikation unter DOAK kommen, insbesondere zu einer Hirnblutung, könnte dies ohne Antidot fatal enden (Müller 2018, Ujeyl et al. 2018). Das jetzt neu entwickelte Antidot Andexanet alfa (Ondexxya®) für die Faktor Xa-Hemmer wurde 2018 auf den Markt gebracht und ist sehr kostenintensiv (15000 bis 25000€). In Europa ist Andexanet alfa (Ondexxya®) seit April 2019 nur in lebensbedrohlichen Situationen im Krankenhaus zugelassen, unter der Auflage weitere klinische Studien zu veranlassen (Arzneimittelbrief 2019, S. 21f, EMA/37941/2019). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) führte aktuell eine Nutzenbewertung zum Wirkstoff Andexanet alfa durch, der G-BA-Beschluss im März 2020 ergab keinen Zusatznutzen durch Andexanet alfa gegenüber der Standardtherapie, weitere Studien wurden angeraten (www.g-ba.de/489, 2019, www.g-ba.de/downloads/2020-02-20 , Bower et al.2019, S. 529ff).

Zur Prävention von systemischen Thromboembolien bedingt durch arteriosklerotische Erkrankungen werden diesen Patienten häufig Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) verordnet. In den letzten drei Jahrzehnten wurden durch neu entwickelte, interventionelle Therapiemaßnahmen in den Fachgebieten Gefäßchirurgie, Kardiologie, Neurochirurgie und Neurologie vermehrt Stents und Coil-Materialien eingesetzt. Hierdurch wurden die großen operativen Eingriffe z.B. am offenen Herzen oder an Gefäßen mit Aneurysmata drastisch reduziert. Nach stattgehabter Intervention mit Stent- oder Coileinlage bedarf es unbedingt für mindestens sechs bis zwölf Monate einer Thrombozytenaggregationshemmung. Das Mortalitätsrisiko ist bei Auftreten einer Hirnblutung hier gegenüber OAK deutlich geringer (Schulman et al. 2005, S. 692ff). Zur Kontrolle der Thrombozytenhemmung gibt es den Thrombozytenfunktionstest. Hierbei wird die Funktion der Thrombozyten als in-vitro-Blutungszeit im Plättchenfunktionsanalysator (PFA-100) bestimmt. Der PFA-

100 simuliert die Wechselwirkung zwischen Gefäßwand und Thrombozyten und misst den Thrombozyten-induzierten Verschluss einer mit Epinephrin und ADP getränkten Kollagenmembranöffnung (zur Überprüfung der ASS-Therapie). Eine weitere spezifische Membran (PFA-P2Y) erlaubt die Erfassung des Thienopyridin/Clopidogrel-Effektes (Antagonisierung des P2Y₁₂-Rezeptors der Thrombozyten). Ist die Verschlusszeit verlängert, funktioniert die jeweilige medikamentöse Therapie der Thrombozytenaggregationshemmung (leistungsverzeichnis.labor-gaertner.de 2020).

1.2. Geschichte der oralen Antikoagulation

Das Gerinnungssystem des menschlichen Körpers ist ein fein reguliertes System mit Aktivatoren und Inhibitoren. Die einzelnen Interaktionen sind hoch komplex und können bis heute nicht komplett beim Patienten analysiert werden (Braun 2019). Am Anfang der Geschichte zur Entdeckung der oralen Antikoagulanzen standen Beobachtungen aus der Pflanzen- und Tierwelt. Hier sei der Blutegel erwähnt, bereits seit Jahrtausenden, besonders im Mittelalter, wurde die Blutegeltherapie beim Menschen eingesetzt. Beim blut-saugen gibt der Blutegel einen gerinnungshemmenden Stoff in die Wunde ab, so dass beim Blutabsaugen dieses in der Speiseröhre des Blutegels nicht verklumpt. 1884 entdeckte erstmals der Physiologe J.B. Haycraft in Straßburg diesen stark gerinnungshemmenden Wirkstoff (Haycraft 1884, S. 209ff), 1904 nannte C. Jacoby mit seiner Arbeitsgruppe in Göttingen diese Substanz dann Hirudin (Jacoby 1904, S. 1786ff) welches letztendlich 1955 erstmals durch den Pharmakologen F. Markwardt aus Blutegelköpfen isoliert wurde und die Vorstufe des heutigen, synthetisierten Dabigatran (DOAK, Thrombinhemmer) ist (Diehm 2005, Markwardt 1955 S.537, Nowak/Schrör 2007, S. 116ff). Im Jahr 1922 erkrankten Rinder im Winter in Kanada, North Dakota an schweren, unstillbaren Blutungen. Die Tierärzte erkannten bei den Rindern einen Zusammenhang nach dem Pflanzenverzehr von vergorenem Süßklee,

die meisten Tiere starben an den Blutungen. Die Erkrankung wurde deshalb auch als Süßklee-Krankheit (sweat-clover disease) bezeichnet. 1924 beschrieb man erstmals, dass eine Störung der Blutgerinnung die Ursache hierfür war. 1931 folgte die sensationelle Entdeckung, dass die Tiere nach Genuß von vergorenem Süßklee ein Mangel an dem Gerinnungsfaktor Prothrombin entwickelten. Ursächlich für die so genannte Süßklee-Krankheit war Dicumarol, ein Cumarin-Derivat aus dem Süßklee, welches durch die Vergärung des Süßklee entsteht. Die Entdeckung des ersten oralen Antikoagulanz war geglückt, es wurde erstmals 1938 beim Menschen eingesetzt. Bereits 1944 wurden die ersten Cumarin-Abkömmlinge (Vitamin-K-Antagonisten/OAK) zum Schutz vor einem erneuten Herzinfarkt empfohlen, seit 1948 wurde Warfarin (Vitamin-K-Antagonisten /OAK) als Rattengift in den USA eingeführt (Braun 2019). Zudem bekam Warfarin in den USA in den fünfziger Jahren die Zulassung beim Menschen als oraler Gerinnungshemmer eingesetzt zu werden. Zeitgleich wurde auch die Entdeckung der Substanz Vitamin K zur Behandlung von Blutungen vorangetrieben. Der Medizinstudent Jay McLean konnte in 1916 Heparin erstmals aus der Hundeleber isolieren, welches seit 1936 beim Menschen zur gerinnungshemmende Wirkung angewendet wird. In den achtziger Jahren kamen dann die niedermolekularen Heparine als wesentliche Verbesserung auf dem Markt. Diese sind jedoch nur parenteral oder subkutan applizierbar und werden weiterhin aus Schweinedärmen gewonnen, so dass unverändert seit den fünfziger Jahren die Vitamin K Antagonisten (OAK) als erstes orales Antikoagulanz weltweit eingesetzt wird (Braun 2019, Diehm 2005).

Ende des letzten Jahrhunderts begann dann die Suche nach einer idealen Antikoagulation, die besser steuerbar und ebenso oral applizierbar ist. Es wurden vermehrt Faktor Xa-Hemmer (Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban) entwickelt, gleichzeitig wurde vom Hirudin abgeleitet der direkte Thrombinhemmer Dabigatran synthetisch hergestellt. Die Eigenschaften der

neuen Substanzen (DOAK) erfüllen laut der Pharmaindustrie viele Ansprüche die man an ein ideales Antikoagulation stellen kann (Braun 2019).

Vor 120 Jahren wurde die Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS) als vielseitiges Medikament auf dem Weltmarkt eingeführt. Erst Jahrzehnte später erkannte man den antiinflammatorischen Wirkmechanismus. In den achtziger Jahren entdeckte man erst den weiteren Nebeneffekt der Thrombozytenaggregationshemmung und setzte ASS als ersten Thrombozytenaggregationshemmer vermehrt bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, instabiler Angina oder zur Prophylaxe von Myokardinfarkten und Schlaganfälle ein (ISIS-2.1988, S.349ff, www.bayer.de/aspirin).

1.3. Empfehlungen zur oralen Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung

Die häufigste Indikation zur oralen Antikoagulation ist das nicht valvuläre Vorhofflimmern, es tritt bei der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit tendenziell zunehmender Prävalenz jährlich von ein bis zwei Prozent auf (Klein/Trappe 2015, S. 852ff). In diesem Zusammenhang ist das Alter zwar der wichtigste Risikofaktor, aber auch andere Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Übergewicht, koronare Herzerkrankung sowie Nikotinabusus erhöhen das Risiko deutlich. Das Lebenszeitrisko beträgt derzeit 25 Prozent ab dem 40.Lebensjahr an einem nicht valvulärem Vorhofflimmern zu erkranken (Klein/Trappe 2015, S. 852ff). Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern haben durch mögliche Thromboembolien ein fünffach erhöhtes Schlaganfall-Risiko sowie ein dreifach erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Weidinger/Hasun, 2014, nach Hammersen 2020). Nach den entsprechenden Zulassungsstudien stehen für die gerinnungshemmende Therapie von Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern seit 2011 zusätzlich zu den seit Jahrzehnten verfügbaren

Vitamin K-Antagonisten/OAK die direkten oralen Antikoagulanzen /DOAK zur Verfügung (Connelly et al. 2009, S. 1139ff, Garg et al. 2016, S. 235ff, Giugliano et al. 2013, S. 2093ff, Granger et al. 2011, S. 981ff, Patel et al. 2011, S. 883f). Die vier zugelassenen DOAK Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban erwiesen sich in den randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) durchgehend als mindestens gleich oder sogar besser wirksam und sicherer als eine dosisangepasste OAK-Therapie (Garg et al. 2016, S. 235f). Zusätzlich können die DOAK zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatz (außer Edoxaban) gegeben werden. Weitere Anwendungsgebiete sind die Behandlung von tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien. Rivaroxaban ist zusätzlich in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern auch für Patienten mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse, nach einem akuten Koronarsyndrom, koronarer Herzerkrankung oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit zugelassen (www.Zi.de 2019). Inzwischen sind die DOAK seit einem Jahrzehnt auf dem Markt. Die Sicherheit dieser Substanzen wird weiterhin diskutiert trotz der bestehenden Zulassungsstudien (www.akdae.de, 2019). Mittlerweile hat in Deutschland Apixaban im Jahr 2018 Rivaroxaban als verordnungstärkstes DOAK besonders im erhöhten Alter abgelöst (nach Zi 2019, siehe auch **Graphik 1**). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat im November 2019 die 3. überarbeitete Auflage des Leitfadens „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ vorgestellt (www.akdae.de, 2019). In den vorangegangenen Ausgaben hatte die AkdÄ empfohlen, zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern bevorzugt Vitamin K-Antagonisten/OAK vor den direkten oralen Antikoagulanzen/DOAK einzusetzen bei fehlenden Antidota für die DOAK (nach www.akdae.de, 2019). Jetzt ist die AkdÄ der Auffassung, dass zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern neben dem Einsatz der OAK inzwischen auch die Anwendung eines DOAK und insbesondere von Apixaban zu vertreten ist (nach www.akdae.de, 2019).

Im Jahr 2019 wurde für Apixaban und Rivaroxaban als Antidot Andexanet alfa nur für die Anwendung im Krankenhaus zugelassen, Edoxaban erhielt für dieses Antidot keine Zulassung aufgrund geringer Studiendaten (Arzneimittelbrief 2019, S. 21f, EMA/37941/2019). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) führte eine Nutzenbewertung zum Wirkstoff Andexanet alfa durch, der G-BA-Beschluss im März 2020 ergab keinen Zusatznutzen durch Andexanet alfa, weitere Studien wurden angeraten (EMA/37941/2019, www.g-ba.de/489, 2019, 2020-02-20).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt Patienten nach einer transischämischen Attacke oder einem ischämischen Schlaganfall bedingt durch Vorhofflimmern, eine orale Antikoagulation. Die DOAK stellen eine Alternative zu den OAK dar und sollten zur Anwendung kommen aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles (www.dgn/leitlinien/, 2015).

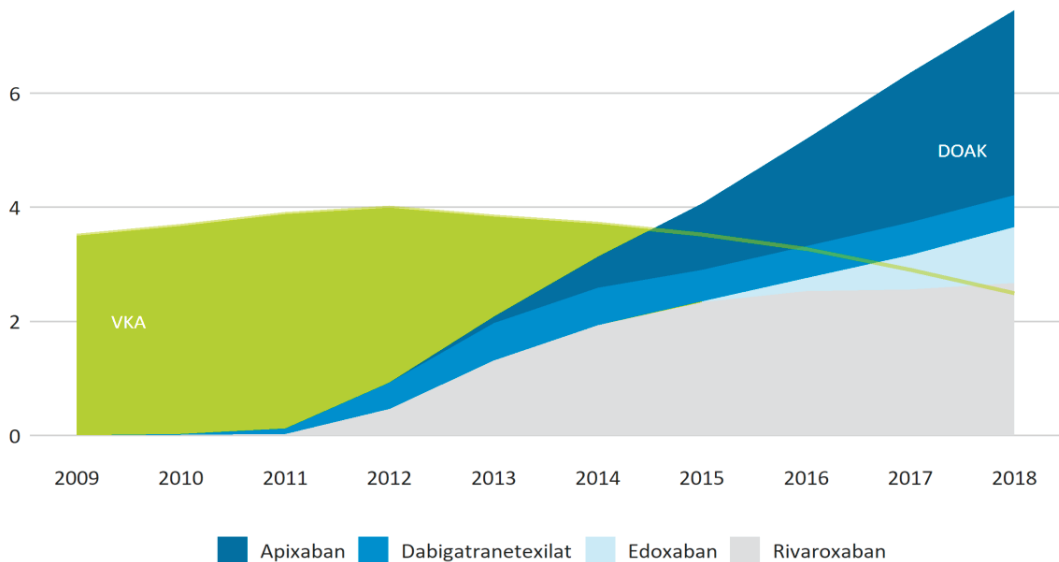
Die European Society of Cardiology (ESC) und die American Heart Association (AHA) empfiehlt im Jahr 2019 bei Patienten mit Vorhofflimmern die DOAK bevorzugt vor OAK (Warfarin) einzusetzen, die DOAK erhalten können. Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz oder einer mittleren bis schweren Mitralklappenstenose sind hiervon ausgeschlossen (January et al. 2019, S. 665, Kirchhof et al. 2016, S. 2893ff).

Die National Heart Foundation of Australia und die Cardiac Society of Australia and New Zealand empfiehlt bei Indikation zur oralen Antikoagulation DOAK bevorzugt vor Warfarin, (Brieger et al. 2018, S. 356ff).

Nur die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) empfiehlt seit 2016 als Erstlinientherapie unverändert Warfarin zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die DOAK sind eine Option für einige Patienten, die mit Warfarin nicht gut zu behandeln sind (www.cadth.ca/NOAC/ 2015).

Zunehmende Bedeutung von DOAK in der ambulanten Versorgung

Anzahl Verordnungen in Mio.



Datenbasis: Vertragsärztliche Arzneimittelverordnungen 2009-2018

Graphik 1: nach Zi <https://www.zi.de/projekte/rx-trendbericht/thema-im-fokus/?L=010/2019>

Zusammengefasst werden derzeit weltweit die DOAK bevorzugt vor OAK verordnet. Die AkdÄ empfiehlt aufgrund der hierdurch exponentiell höheren Arzneimittelkosten, dass die Entscheidung für ein OAK oder ein DOAK sich ebenso wie die Auswahl des DOAK nach Begleiterkrankungen, Präferenz des Patienten und Co-Medikation richten. Die OAK sollten weiterhin bevorzugt eingesetzt werden bei Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen und deren INR mit einem Vitamin-K-Antagonisten stabil im therapeutischen Bereich liegt (www.akdae.de, 2019, Hammersen 2020).

1.4. Vorgehen bei Hirnblutungen unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer

Die als Komplikation gefürchtete Hirnblutung mit einem pharmakologisch induzierten Blutungsrisiko unter dauerhafter, oraler Antikoagulation kann spontan auftreten oder durch ein Trauma ausgelöst werden. Die traumatisch bedingte Hirnblutung wird in den meisten Studien nicht mitbeurteilt und explizit im Studien-Design ausgeschlossen (Boulouis et al. 2018, S. 263ff, Inhora et al. 2018, S. 463ff, Tsivgoulis et al. 2017, S. 1142ff, Wilson et al. 2016, S. 360ff). Treten Hirnblutungen unter der Medikation mit DOAK/OAK oder Thrombozytenaggregationshemmer auf, verschlechtert sich die Blutungssituation aufgrund der fehlenden Gerinnung mit weiterer Ausdehnung der Hirnblutung und erhöht hierdurch die Mortalität (Ansell 2012, S. 165ff, Beynon et al. 2018, Hohnloser et al. 2018, S. 526ff, Mueller et al. 2018, S. 1f, Purruicker et al. 2016, S. 169ff). Zur Verhinderung einer weiteren Expansion der Hirnblutung bedarf es der sofortigen Gerinnungsstabilisierung und Pausieren des jeweiligen Antikoagulanz (Hammersen 2020, Lindhoff-Last et al., 2020). Nach der neueren RASUNOA Studie expandieren Hirnblutungen unter DOAK zu einer hohen Rate mit auch erhöhter Mortalität (Haas et al. 2019, S. 181ff), deswegen wurden in den letzten Jahren Antidota entwickelt. Seit 2015 steht für den Thrombinhemmer Dabigatran ein derartiges Antidot mit Idarucizumab als Kurzinfusion (2 x 2,5g) zur Verfügung (EMA/713107/2015, Pollack et al. 2017, S. 431ff). Die drei DOAKs Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban können neben sofortiger Pausierung des jeweiligen Medikaments durch die standardisierte Gabe von 4000 Internationale Einheiten (I.E.) Prothrombinkonzentrat (PPSB) stabilisiert werden mit zusätzlicher Gabe von 1g i.v. Tranexamsäure. und ggf. eines Thrombozytenkonzentrates (Steffel et al. 2018, S. 1330ff). Für Apixaban und Rivaroxaban gibt es seit 2019 ein Antidot mit Andexanet alfa (Ondexxya®), dieses ist sehr teuer (15000-25000€). Da nur wenig Daten aus Studien mit

geringer Patientenzahl vorliegen, hat die Food and Drug Administration (FDA) es nur im Krankenhaus zugelassen (EMA/37941/2019).

Treten Hirnblutungen unter OAK auf, kann die Gerinnung mit der umgehenden Gabe von PPSB (meistens gewichtsadaptierend 3000I.E) und der zusätzlichen Gabe von Vitamin K schnell stabilisiert werden (MEDA 2018). Es bedarf aber der weiteren Gerinnungskontrolle, ggf. muss aufgrund des langen Wirkmechanismus der OAK von bis zu 10 Tagen, im Verlauf erneut PPSB und Vitamin K gegeben werden (Braun, 2019).

Die Gerinnung bei Hirnblutungen unter dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) wird mit der intravenösen Gabe von Tranexamsäure und Desmopressin stabilisiert, falls der PFA 100 verlängert ist. Hingegen kann der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel nicht antagonisiert werden, der Wirkmechanismus dauert bis zu 7-10 Tage an. Die Standardtherapie bei Auftreten einer Hirnblutung unter Clopidogrel, ist die gewichtsadaptierende Gabe von mindestens 3000 I.E. PPSB mit intravenöser Gabe von 1g Tranexamsäure, ggf. ist die Gabe eines Thrombozyten-Konzentrates notwendig (Hammersen 2020).

1.5. Prognostische Scores zum Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation

Zur Einschätzung des Blutungs- und Schlaganfallrisikos für Patienten, die aufgrund eines Vorhofflimmerns eine prophylaktische Antikoagulation benötigen, wurde neben dem CHA₂DS₂-VASc-Score der HAS-BLED-Score entwickelt (Lip 2011, S. 111ff, Pisters et al.2010, S. 1093 ff). Zugrunde liegen hier insgesamt neun klinische Merkmale, die bei Erfüllung einen Punkt generieren, also max. 9 Punkte. Diese klinischen Kriterien beinhalten den Hypertonus, eine abnormale Nierenfunktion, eine abnorme Leberfunktion, einen Schlaganfall in der Anamnese, eine Blutung in der Anamnese, labile

INR-Einstellung, ein Alter >65 Jahre, Medikamente (begleitende Thrombozytenaggregationshemmer oder NSARs) und Alkoholmissbrauch. Bei einer erreichten Punktzahl von drei oder mehr ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Antikoagulation auszugehen. Dies muss dann individuell mit dem Patienten gegen den präventiven Effekt des Schlaganfall-Risikos abgewogen werden (Lip 2011, S.111ff, Pister et al 2010).

1.6. Abbildung der Hirnblutungen unter oraler Antikoagulation im G-DRG-System und nach dem InEK-Katalog

Seit Einführung der Finanzierung durch die german-diagnostic related group (G-DRG) erfolgt eine Zuordnung von stationär ähnlich gewichteten Patientenfällen in Fallgruppen bzw. in einer Fallpauschale, die als Grundlage für ein pauschalisierendes Abrechnungssystem dient. Im Jahr 2020 sind mittlerweile 1292 DRGs (Fallpauschalen) für stationäre Krankenhausleistungen vorhanden. Die Zuordnung zu einer DRG erfolgt anhand der Hauptdiagnose, Nebendiagnosen und Prozeduren. Die Verschlüsselung der Hauptdiagnose und der Nebendiagnosen wird über den ICD 10-Code dokumentiert und über das jeweils im Krankenhaus bestehende Grouper-System eingegeben. Die Verschlüsselung für Operationen oder nicht-operative Prozeduren erfolgt gemäß dem OPS-Katalog. Für einen geringen Anteil, der im Krankenhaus erbrachten Leistungen, die nicht sachgerecht über die Fallpauschale abgebildet werden können, existieren aktuell mehr als 200 Zusatzentgelte, die neben den DRGs extra von den Krankenhäusern abgerechnet werden können. Diese sowie auch der Fallpauschalenkatalog wird jährlich überarbeitet und durch das InEK neu kalkuliert, aktualisiert und veröffentlicht (www.drg.de, www.inek.de). Jede Fallpauschale wird mit einem alpha-numerischem Code versehen und hat immer 4 Stellen. Die ersten 3 Stellen der DRG bezeichnet man als Basis-DRG, die 4. und letzte Stelle gibt den Ressourcenverbrauch an. Umso näher die Angabe der 4. Stelle an den

Buchstaben in Richtung „A“ geht, desto höher ist die Rückvergütung innerhalb dieser Basis-DRG aufgrund des deutlich erhöhten Ressourcenverbrauches. Dieser wird errechnet durch PCCL, Alter, Verweildauer, Beatmung, Entlassungsgrund, Prozeduren, Hauptdiagnose und Nebendiagnosen. Für die konservativ behandelbaren Hirnblutungen ist die häufigste DRG, die B78, sowie die B70, sollte die konservativ behandelte Hirnblutung noch während des stationären Aufenthaltes in die geriatrisch frührehabilitative Komplexbehandlung intern verlegt werden, resultiert die Basis-DRG D44. Die operativ versorgten Hirnblutungen kommen gehäuft in die DRG B20, B36 und B02 (der Schweregrad wird jeweils patientenbezogen angefügt), um den fallpauschalisierten Erlös zu der jeweiligen DRG zu errechnen, wird ein individuelles Relativgewicht (RG) erhoben. Das Relativgewicht ist ein Punktwert, der jeweils mit dem gültigen Landesbasisfallwert multipliziert wird, um letztendlich den DRG-Erlös zu errechnen, welcher dann durch die Kostenträger an das Krankenhaus zu zahlenden Euro-Wert für den jeweiligen Patientenfall entspricht. Die jeweilige Fallpauschale ist mit Verweildauergrenzen kombiniert, welche je nach Überschreitung (obere Verweildauer) oder Unterschreitung (untere Verweildauer) Zuschläge oder Abschläge für das Krankenhaus generieren. Dies bedeutet für eine nicht-operative, also konservativ behandelte Hirnblutung bei einer mittleren Verweildauer von 6,5 Tagen in der Basis-DRG B78A (höchster Ressourcenverbrauch), ein DRG-Erlös aus dieser Fallpauschale von 4112 Euro. Für eine operativ versorgte Hirnblutung mit wenig Nebendiagnosen und geringem Schweregrad generiert das Krankenhaus über die DRG B20E 6679 Euro, bei höherem Schweregrad 9080 Euro und bei schwerstem Schweregrad 14247 Euro. Je nach Ressourcenverbrauch und Liegedauer des Patienten sowie Beatmungspflichtigkeit können sich die Erlöse steigern. Trotz meiner jahrelangen Zuständigkeit als DRG-Beauftragte und seit Systemeinführung ist bis heute nicht immer nachvollziehbar, wann und wie eine Höhergruppierung (Trigger?)

im Ressourcenverbrauch durch die Verschlüsselung und Kodierung erfolgt. Eine Hirnblutung unter Antikoagulation mit Xarelto (Rivaroxaban) kann als Nebendiagnose mit D68.35 kodiert werden, mit D68.4 als temporäre Gerinnungsstörung kombiniert mit U69.12! bei erworbenem Mangel an Gerinnungsfaktoren sowie auch eine Hirnblutung unter Marcumar-Therapie mit der D63.0. Diese mögliche Kodierung verändert aber nicht den Schweregrad der Basis-DRG. Bedeutet, eine Hirnblutung unter oraler Antikoagulation wird derzeit genauso erlöst, wie eine Hirnblutung ohne oraler Antikoagulation. Gerade die Patienten mit einer Hirnblutung unter einer oralen Antikoagulation benötigen umgehend einer sofortigen Gerinnungsstabilierung, Hierzu bedarf es der Gabe von Gerinnungsfaktoren (PPSB), gegebenenfalls Erythrozytenkonzentrate oder Thrombozytenkonzentrate. Diese notwendigen, aber teuren Sachkosten können als erhöhter Ressourcenverbrauch durch Dokumentation und Kodierung Zusatzentgelte generieren. Hierfür bedarf es aber der korrekten Kodierung, um das entsprechende Zusatzentgelt (ZE) zu erlösen, wie zum Beispiel das ZE30.02. Es beinhaltet die Gabe von Prothrombinkomplex 3500IE bis unter 4500IE und wird im Jahr 2019 mit 851,38 Euro und im Jahr 2020 mit 856,1€ als ZE gesondert vergütet. Eine niedrigere Gabe von Prothrombinkomplex parenteral unter 3500IE generieren trotz korrekter Verschlüsselung kein Zusatzentgelt. Zusammenfassend kommt die Fallpauschale insgesamt nicht dem tatsächlichen Aufwand des einzelnen Falles nach, sondern ist in der erlösten Basis-DRG ein ökonomisch relativ nah beieinanderliegender Fallmix. Ein Rückschluss auf die medizinische Fallschwere des Einzelfalles ist somit nicht möglich. Demnach wird es auch in einer einzelnen DRG-Gruppe Fälle geben, deren Behandlungskosten über, bzw. unter dem erzielten Erlös liegen. Zudem werden jährlich die Erlöse für die einzelnen DRGs durch das InEK neu errechnet und durch ständige Verringerung der Verweildauer jährlich die DRG-Erlöse reduziert bzw. zu knapp kalkuliert. Die DRG-Erlöse werden als Deckungsbeitrag I bezeichnet, von diesem Wert muss das Krankenhaus noch die Material-, Personal,- und

organisatorische Kosten abziehen, so erhält man den Deckungsbeitrag II, der die Gewinnschwelle für das Krankenhaus darstellt. Dies bedeutet für das Krankenhausmanagement zeitnah den Mitarbeitern durch monatliche Controllinggespräche auf die dringende Notwendigkeit der zeitnahen, korrekten Dokumentation mit guter Kodierqualität hinzuweisen und sich auszutauschen.

1.7. Kosten der verschiedenen oralen Antikoagulanzen sowie Kosten der Antidota

Die Verordnungszahlen der DOAKs zeigen seit der Zulassung eine stetige Zunahme, und haben die Verordnung von OAK bereits deutlich überholt. Die Verordnungen für OAKs hingegen nehmen seit 2013 kontinuierlich ab (www.zi.de, 2019). Die Tageskosten der oralen Antikoagulation unterscheiden sich bei den unterschiedlichen Therapien zum Teil erheblich. Die Kosten pro täglicher ambulanter Verordnung betragen bei den OAK 0,20 Euro gegenüber 3,30 Euro täglich bei den DOAK (Edoxaban 2,92€, Rivaroxaban 3,28€, Apixaban 3,31€, Dabigatran 3,63€), allerdings muss bei den OAK noch die regelmäßigen Blutentnahmen zur notwendigen INR Kontrolle beziehungsweise die Selbst-Testgeräte hinzugerechnet werden (www.akdae.de, 2019).

Die Kosten von Aspirin belaufen sich täglich nur auf 0,02 Euro. Das Clopidogrel ist teurer, die Tageskosten betragen 2,30 €. Hier erkennt man gerade bei den schon sehr alten Arzneimitteln einen Dumpingpreis. Heutzutage werden die Forschungsinvestitionen für die DOAK durch die Pharmaindustrie mit einem erhöhten Arzneimittelpreis zurückgewonnen.

Zur sofortigen Stabilisierung der Hämostase einer Hirnblutung unter OAK bedarf es neben der Gabe von Vitamin K sofort PPSB nach Gewicht in Einheiten zu substituieren. 500 IE Beriplex® kosten direkt über die Vivantes

Apotheke 114,30 €, 1000 Einheiten kosten 228,70 €, 2000 IE kosten 457,34 €, 3000 IE kosten 686,00 €, und 4000 IE kosten 914,68 €. Da diese hohen Kosten zwar zum Teil als Zusatzentgelt generiert werden können, wird leider aus Kostenspargründen häufig das PPSB niedrig dosiert gegeben.

Im Krankenhaus im Friedrichshain ist nur Pradaxabind® als Antidot für DOAK vorhanden, und beläuft sich bei zweimaliger Gabe von 2,5 mg täglich auf 2500 €. Das eingeschränkt einzusetzende Antidot Andexanet Alfa kostet nach i.V. Bolusgabe und über mehrere Stunden als Perfusion mindestens 15000 € bis zu 25000 €, dies Antidot ist in unserem Krankenhaus nicht erhältlich. Der G-BA hat diesbezüglich im März 2020 veröffentlicht, dass ein Zusatznutzen für Andexanet Alfa gegenüber der Standardtherapie nicht belegt ist, weitere Studien im europäischen Raum sind notwendig (EMA,2019, www.g-ba.de/downloads/2020-02-20_AM-RL-XII). Es sollte weiterhin standardmäßig hochdosiert mindestens mit 4000 Einheiten PPSB bei Patienten mit DOAK Blutungen verabreicht werden (Lindhoff-Last et al., 2020).

Zur Gerinnungsstabilisierung unter einer Thrombozytenaggregationsmedikation mit Aspirin oder Clopidogrel empfiehlt es sich 1g Tranexamsäure (12 €) und gegebenenfalls Desmopressin sowie ein TK (600 €) zu verabreichen (Braun 2019).

2. Fragestellung

Als Grundlage für diese Masterarbeit dient die vorangegangene Forschungsarbeit, welche prospektiv das Outcome von Patienten >65 Jahre mit Hirnblutungen unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmern untersucht hat (Hammersen 2020). Tendenzen ließen sich feststellen, dass die Äußerungen in den großen Zulassungsstudien und auch randomisierte kontrollierte Studien für die DOAK nicht kongruent sind. Die erfassten Patienten in dem prospektivem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zeigen eine Tendenz zur erhöhten Mortalität bei Eintreten von Hirnblutungen unter den DOAK als unter OAK, gleichzeitig besteht eine Signifikanz mit der Glasgow Coma Scale bei Aufnahme und dem Outcome bzw. der Rankin Scale. Um weitere aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen, wird der prospektive Beobachtungszeitraum um sechs Monate verlängert und die schon eingeschlossenen Patienten in die Masterarbeit mit eingebunden bei gleichzeitiger Erweiterung der Beobachtungen, insbesondere auch einer Kostenanalyse. Bereits in den letzten 2 Jahren haben in der täglich erlebten Arbeitssituation die Komplikationen unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer gefühlt zugenommen. Hier stellt sich die Frage, ob dies an der zunehmenden Verordnung der DOAK versus OAK liegt? Ist die Mortalität und das Outcome wirklich im höheren Alter unter DOAK-Einnahme besser als unter der herkömmlichen Therapie mit OAK oder Thrombozytenaggregationshemmer entsprechend der üblichen Studienmeinungen (Lindhoff-Last et al., 2020)? Wird ausreichend schnell die Diagnose „Hirnblutung“ unter oraler Antikoagulation gestellt, mit der dann notwendigen Gerinnungsstabilisierung? Wer bekommt eine konservative und wer eine operative Therapie, hängt dies von der jeweiligen oralen Antikoagulation ab? Da die Patienten pharmakologisch zum Bluter werden, bedarf es umgehend der Gabe von Antidota. Vermehrte CCT Kontrollen zur Ausdehnung der Hirnblutung sind neben einer intensiven Überwachung von mindestens 24h notwendig. Wird dieser Mehraufwand und Ressourcenverbrauch korrekt im

DRG-System abgebildet? Die Blutung als Komplikation unter DOAK oder OAK können als Nebendiagnosen verschlüsselt werden, auch als Hirnblutung unter temporären Gerinnungsstörungen. Verändert sich hierdurch die Erlössituation in der Basis-DRG durch den erhöhten Ressourcenverbrauch? Wäre hier eine Änderung zumindest bei den Zusatzentgelten notwendig? Nur durch korrekte Dokumentation und Kodierung der benötigten Blutprodukte generiert man Zusatzentgelte ab einer Höhe von 3500 I.E PPSB bis 4500 IE mit 851,6€ im Jahr 2019 (im Jahr 2020 856,1€). Sind die Patienten korrekt nach dem Zusatzentgelt erlost, erfolgte hierzu die korrekte Dokumentation? Liegt eine Kostenunterdeckung besonders der konservativ behandelten Hirnblutungen unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer vor oder nicht? Dies sollte ebenso analysiert werden.

3. Zielsetzung

Treten im realen, klinischen Alltag die Hirnblutungen im höheren Alter unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer gemäß den Zulassungsstudien weniger auf oder nehmen sie durch den vermehrten Einsatz zu? In dieser Arbeit werden prospektiv neben der spontanen Hirnblutung auch die traumatisch bedingte Hirnblutung unter oraler Antikoagulation mitbetrachtet, da es hierzu nur wenige Studien gibt (Connolly 2014, S. 1672ff, Mirzayan et al. 2016, S. 31ff, Won et al. 2017, S. 43f, Beynon et al. 2019, S. 322f, Lindhoff-Last, E. et al, 2020, S. 312ff). Der Zeitpunkt vom Eintreffen des Patienten in der Rettungsstelle bis zur Diagnosestellung anhand eines cCT wird erhoben, die konservative oder notwendige operative Therapie wird zwischen den unterschiedlichen oralen Antikoagulanzen verglichen. Verändert sich die Mortalität und das funktionelle Outcome im höheren Alter unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer gegenüber den teils inkonstanten

Studienergebnissen? Ein Hirnblutungs-Score zum Outcome unter DOAK/OAK könnte ggf. erarbeitet werden, um eine Prognose bei Hirnblutungen unter oraler Antikoagulation abgeben zu können. Die DOAK sind nicht nur in der ambulanten Verordnung versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer deutlich kostenintensiver, auch die Antidota sind extrem teuer (Bower et al., 2019 S. 529ff, www.wido.de/news 2020). Ist hierdurch die stationäre Behandlung einer Hirnblutung unter DOAK versus OAK/ Thrombozytenaggregationshemmer noch im DRG-System ausreichend kalkuliert und abgebildet? Sind die Patienten älter und kränker, wieviel Nebenerkrankungen bestehen? Wie lange liegen die Patienten auf der Intensivstation bzw. auf der Normalstation? Dieses wird anhand der Gabe von Blutprodukten, Verweildauer auf Intensivstation und gesamte stationäre Verweildauer sowie die Anzahl der notwendigen CT-Aufnahmen kostentechnisch analysiert. Weitere Überlegungen bzgl. eines neuen oder veränderten Zusatzentgeltes bei Patienten > 65Jahre mit Hirnblutungen unter DOAK versus OAK/ Thrombozytenaggregationshemmer sollten für das InEK vorbereitet werden, da die jetzt vorhandenen Antidota extrem teuer sind. Die Arzneimittelkosten der DOAK sind 15-mal höher als bei OAK (3,3€ versus 0,2€). Zwischen den Jahren 2011 und 2018 sind die jährlichen ambulanten Verordnungen verdoppelt worden, die Kosten von 77Mio.€ auf 1743 Mio.€ hierdurch angestiegen (Zentralinstitut der KV 2019). Sollte entgegen der aktuellen Studienlage die Mortalität einer Hirnblutung unter DOAK erhöht sein, wäre es wirtschaftlich über die Solidargemeinschaft der Versicherten noch zu tragen, Patienten, die stabil unter OAK eingestellt sind, auf DOAK umzustellen?

4. Methode

4.1. Auswahl der Patienten und Zeitraum dieser prospektiven Untersuchung an einem kommunalen Krankenhaus der Maximalversorgung/ überregionales Traumazentrum

Aufbauend auf die Forschungsarbeit ab dem 15. Oktober 2018 wird der Zeitraum dieser Masterarbeit um sechs Monate verlängert, sodass jetzt einen Beobachtungszeitraum von 1,5 Jahren prospektiv (vom 15.10.2018 – 15.04.2020) mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten besteht. Bis zum 15.10.2019 konnten in der Forschungsarbeit bereits prospektiv 54 Patienten >65 Jahre mit einer Hirnblutung unter DOAK versus OAK/ Thrombozytenaggregationshemmer eingeschlossen werden. Diese wurden am Singlecenter Vivantes Klinikum im Friedrichshain neurochirurgisch mitbehandelt und erfasst. Es konnten bereits Tendenzen im Outcome und Mortalität festgestellt werden. Der Zeitraum wird um sechs Monate verlängert, um bessere statistische Ergebnisse zu erzielen. Das Klinikum im Friedrichshain ist ein kommunales Krankenhaus mit Standort Berlin Nordost und versorgt als Einzugsgebiet regional ca. 650000 bis 800000 Einwohner. Neben der Funktion eines Krankenhauses der Maximalversorgung ist es zudem eines von drei zertifizierten überregionalen Traumazentren in Berlin. Zusätzlich hat das Krankenhaus im Friedrichshain eine hämostaseologische, angiologische Klinik, welche komplett alle Patienten des Nordostens von Berlin mit Gerinnungsstörungen bzw. der Blutererkrankung (Hämophilie-Ambulanz) betreuen. Hierdurch ist der Standort optimal qualitativ für Patienten mit erworbenen oder angeborenen Gerinnungsstörungen versorgt.

Wir erwarten für den prospektiven Zeitraum ca. 70-80 Patienten, welche die Kriterien > 65 Jahre mit einer Hirnblutung unter DOAK, OAK oder Thrombozytenaggregationshemmer erfüllen.

4.2. Ausschlusskriterien und Datenerhebung

Initial wird durch ein kraniales Computertomogramm (cCT) und einer CT-Angiographie der Nachweis einer spontanen oder traumatischen Hirnblutung bestätigt. Hier sollten die Patienten >65 Jahre sein und unter einer oralen Antikoagulation stehen mit DOAK, OAK oder Thrombozytenaggregationshemmer. Sie werden automatisch in unserer prospektiv vergleichenden Studie im Vivantes Klinikum im Friedrichshain als Singlecenter eingeschlossen. Hirnblutungen, die durch eine gesicherte Gefäßpathologie verursacht sind, durch ein Aneurysma, eine arteriovenöse Malformation oder einen eingebluteten Hirntumor gelten als striktes Ausschlusskriterium. Die Patienten werden bei rein zufälliger Geschlechterverteilung (w,m,d) anonymisiert mit systematischer Zusammenstellung der Krankenhausroutinedaten in einer Excel-Tabelle erfasst aus dem vorhandenen Dokumentationssystem ORBIS. Die gesamten Patientendaten nebst DRG-Daten werden über den DRG-Workplace aufgenommen und statistisch aufgearbeitet. Neben der Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale/Jennett 1974 Seite 81 ff.) wird der aktuelle Quickwert bei Aufnahme miterfasst. Neben der Dauer eines möglichen Intensivaufenthaltes wird die gesamte Verweildauer erfasst, insbesondere wird bei Entlassung die Destination nach Hause (nach Hause, Rehabilitation/Verlegung oder verstorben) berücksichtigt. Es besteht durch die Einwilligung zur Speicherung der Daten und zur elektronischen Akteneinsicht durch den unterschriebenen Behandlungsvertrag des Krankenhauses. Zur Erfassung der Behandlungsentwicklung im Verlauf ist eine mögliche telefonische Kontaktaufnahme ebenso über den Krankenhausvertrag geregelt. Die allgemeinen Datenschutzgesetze werden beachtet und umgesetzt. Insgesamt entstehen für die beobachteten und eingeschlossenen Patienten keine nachteiligen Effekte durch die Erhebung und Analyse.

4.3. Aktuelle Gerinnungssituation und Art der Hirnblutung im Vergleich unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer

Neben der initialen Glasgow Coma Scale (GCS) wird der aktuelle Quickwert bei Aufnahme miterfasst. Eine Hirnblutung unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer kann spontan auftreten oder durch ein Trauma ausgelöst werden. Hirnblutungen, die durch eine gesicherte Gefäßpathologie verursacht wurden, gelten als Ausschlusskriterium. Die spontanen und traumatischen Hirnblutungen werden getrennt betrachtet. Die konservative oder notwendige operative Therapie zwischen den spontanen und traumatisch bedingten Hirnblutungen unter der unterschiedlichen oralen Antikoagulation wird mit deren Ressourcenverbrauch ebenso verglichen.

4.4. Zeitfenster bis zur Diagnose Hirnblutung und ggf. Operation

Es wird die Zeit bzw. Dauer von Ankunft in der Rettungsstelle bis zum cCT miterfasst, um zeitliche Verzögerungen im Zusammenhang mit dem Outcome zu erkennen und zu betrachten. Es wird unterschieden zwischen konservativer und operativer Therapie. Auch hier wird wieder die Zeit dokumentiert von der Diagnose Hirnblutung im cCT bis zum Operationsbeginn mit dem Hautschnitt, gemäß dem berühmten Satz „time is brain“. Dies beinhaltet natürlich auch die internen Wegezeiten sowie die Verlegungszeiten aus einem anderen Krankenhaus.

4.5. Funktionelles Outcome und Mortalität

Nach stationärer Aufnahme der Patienten mit einer Hirnblutung > 65 Jahre unter DOAK, OAK oder Thrombozytenaggregationshemmer wird die primäre Mortalität am Tag 7 und die 3 Monats-Mortalität erfasst. Hinsichtlich des

klinischen Outcomes wird neben der modified Rankin Scale (mRS) die erweiterte Glasgow Outcome Score (GOS-E) angewandt und unter den jeweils unterschiedlichen oralen Antikoagulanzen verglichen. Neben der quantitativen Forschung im Vergleich erfolgt eine qualitative Beobachtung. Die Entwicklung einer symptomatischen Epilepsie nach stattgehabter Hirnblutung wird ebenso mit betrachtet.

4.6. Verweildauer, Alter, Geschlecht, PCCL mit RG sowie Basis-DRG

Im Vivantes Krankenhaus im Friedrichshain erfolgt die gesamte Patienten-Dokumentation über das Orbis System. Elektronisch wird über den DRG Workplace des jeweiligen Patienten die Verweildauer, das Alter, das Geschlecht, die PCCL mit dem Relativgewicht (RG) sowie die Basis-DRG erhoben und in die Excel Tabelle übertragen. Zusätzlich wird die erlöste Basis-DRG geteilt durch die gesamte Verweildauer des Patienten um den Erlös pro Tag zu errechnen, welcher ebenso in die Tabelle eingeht.

4.7. Kostenanalyse anhand der radiologischen Diagnostik, Intensivaufenthalt sowie Gabe von Blutprodukten mit Erlös-darstellung gemäß dem DRG System

Hirnblutungen unter DOAK oder OAK/Thrombozytenaggregationshemmer benötigen durch die Gabe von gerinnungsstabilisierenden Blutprodukten sowie auch vermehrten cCT-Kontrollen und mindestens einem 24 Stunden-Aufenthalt auf der Intensivstation vermehrte kostspielige Ressourcen. Zur Kostenanalyse wird für den jeweiligen Patienten die Anzahl der durchgeführten cCT-Untersuchungen bestimmt, die Verweildauer auf Intensivstation wird in Tagen festgehalten, ebenso wie die Gabe von Blutprodukten (Menge PPSB, Anzahl TK und EK) und dies als Gesamt-

summe in die Excel-Tabelle übertragen. In unserem Krankenhaus berechnen wir die Kosten für ein natives cCT mit 120 €, die CT-Angiografie mit 150 € (nach GOÄ), die Kosten für einen Tag auf der Intensivstation werden mit 1000 € kalkuliert. Die Kosten für die Gabe von einem TK belaufen sich auf 600 €, ein EK kostet 80 €. Abschließend werden die angefallenen Ressourcen-Kosten pro Fall addiert und durch die Gesamt-Verweildauer geteilt um den Ressourcenverbrauch pro Tag in der Excel-Tabelle einzutragen. Dieser kann dann von dem Basis-DRG-Erlös pro Tag abgezogen werden. Liegt dieser errechnete Wert in unserer Abteilung im Jahr 2019 unter 429 € pro Tag, liegt eine Kostenunterdeckung vor. Die Kostenanalyse wird zusätzlich unter DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmern verglichen, insbesondere auch unter der gewählten Therapie konservativ versus operativ.

4.8. Gabe von Antidota, Erhebung der Zusatzentgelte

Im Orbis System wird über den DRG Workplace des jeweiligen Patienten die erlösten Zusatzentgelte aufgerufen und in der Excel Tabelle eingefügt. Gleichzeitig wird unter der Zusatzinfo im Orbis-System der Dokumentenfilter mit Plasmaderivaten aufgerufen, um hier die dokumentierte Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat, PPSB, Fibrinogen etc.) des behandelnden Arztes gegenzukontrollieren. Zudem werden bei fehlender Dokumentation von Antidota in der elektronischen Akte der Rettungsstellenbericht, der Verlegungsbrief der Intensivstation, der Entlassungsbrief sowie ein möglicher OP-Bericht durchgeschaut, ob nicht doch gerinnungsstabilisierenden Blutprodukte gegeben wurden. Dies wird als fehlende Dokumentation mit nicht generiertem Zusatzentgelt miterfasst.

5. Ergebnisse

5.1. Erfasste Patientendaten

Am Single-Center Vivantes Krankenhaus im Friedrichshain konnten prospektiv vom 15.10.2018 bis zum 15.04.2020 78 Patienten mit einer Hirnblutung > 65 Jahre unter DOAK, OAK oder Thrombozytenaggregationshemmer eingeschlossen werden.

Hiervon waren 29 Frauen (37%) und 49 Männer (63%).

Das Durchschnittsalter betrug 80,5 Jahre (65,3 Jahre bis 94,2 Jahre).

34 Patienten nahmen DOAK (43,6%) ein, 15 Patienten erhielten OAK (19,2%), 29 Patienten wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern (37,2%) behandelt.

54 Patienten wurden aufgrund von Vorhofflimmern (70%) mit einer oralen Antikoagulation behandelt, die anderen Patienten hatten in der Vorgeschichte einen Schlaganfall, eine Lungenembolie, rezidivierende Thrombosen, einen Herzklappenersatz oder eine mit Stents versorgte KHK.

Nach statistischer Aufarbeitung mit dem Kruskal-Wallis-Test (nicht parametrische One-Way-ANOVA) zeigten sich bezüglich der Geschlechterverteilung und des Alters unter den drei Gruppen DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer bei Gleichverteilung kein signifikanter Unterschied.

Es ist ein Trend in der Verordnung von DOAK (43,6%) besonders im Alter von 80-86 Jahre mit 60% gegenüber OAK (19,2%) mit 28% zu erkennen.

Bei der Verordnung von DOAK zeigt sich ein Trend in der Geschlechterverteilung zu 75% Männern versus 25% Frauen, unter OAK und Thrombozytenaggregationshemmer besteht eine Gleichverteilung.

5.2. Aktuelle Gerinnungssituation und klinischer Zustand bei Aufnahme anhand der Glasgow Coma Scale (GCS)

Einundsechzig Patienten (78%) hatten einen GCS von 10 bis 15, vierzehn Patienten (18%) einen GCS von 4 bis 9, drei Patienten (4%) hatten initial einen GCS von 3. Vierzig Patienten (51%) hatten eine derangierte Gerinnung mit pathologisch erniedrigtem Quick-Wert. Nach statistischer Aufarbeitung mit dem Wilcoxon Two-Sample Test, dem Cramer-von Mises und Anderson-Darling Test zeigten sich anhand des initialen GCSs bei Aufnahme unter den drei Gruppen DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer bei Gleichverteilung kein signifikanter Unterschied. Die aktuelle Gerinnungssituation bei Aufnahme anhand des Quick-Wertes ergab im Cramer-von Mises und Anderson-Darling Test mit einem jeweiligen $p < 0,005$ eine Signifikanz unter der Medikation mit OAK.

5.3. Stabilisierung der Hämostase mit Medikamenten-/Thrombozytengabe

Die Therapie mit der jeweiligen oralen Antikoagulation wurde umgehend bei allen Patienten pausiert beziehungsweise gestoppt. 16 Patienten unter OAK-Therapie erhielten im Durchschnitt 3000 I.E. PPSB initial zusätzlich mit Vitamin K, so wurde schnell die Gerinnung stabilisiert. 21 Patienten unter DOAK-Therapie erhielten 3000 I.E. PPSB und 1g i.v. Tranexamsäure, 13 Patienten unter DOAK erhielten 4000 I.E. PPSB, sowie 1g i.v. Tranexamsäure und 9 Patienten zusätzlich ein Thrombozytenkonzentrat, hiervon erhielt ein Patient noch zusätzlich zwei Erythrozytenkonzentrate. Alle 28 Patienten unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer erhielten umgehend 1g Tranexamsäure, 6 von diesen Patienten erhielten noch zusätzlich ein Thrombozytenkonzentrat.

5.4. Zeitpunkt der Diagnosefindung und ggf. operativen Therapie

Vom Eintreffen in der Rettungsstelle bis zur Diagnosefindung betrug die Durchschnittszeit nach Erstellung der cCT im Durchschnitt 2 Stunden und 17 Minuten, wobei die kürzeste Zeit nach Eintreffen in der Rettungsstelle mit 5 Minuten im CT betrug, die längste Zeit zur Diagnoseerstellung dauerte 24 Stunden. Wurde sich aufgrund einer lebensbedrohlichen Situation bei den Patienten unter DOAK/OAK und Thrombozytenaggregationshemmer für eine operative Therapie entschieden, war die kürzester Zeit mit 27 Minuten bis zum Operationsbeginn. Im Durchschnitt wurden die Patienten nach 33 Stunden operiert, die längste Zeit bis zur Operation betrug 13 Tage.

5.5. Konservative Therapie versus operative Therapie, Entwicklung einer Epilepsie

32 Patienten erlitten eine spontane Hirnblutung (41%), hiervon waren 18 Patienten unter DOAK (56%), 6 Patienten unter OAK (19%) und 8 unter Thrombozytenaggregationshemmer (25%). 46 Patienten hatten ein Trauma, häufig bedingt durch einen synkopalen Sturz (59%), hiervon waren 15 Patienten unter DOAK (33%), 10 Patienten unter OAK (21%) und 20 Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmer (43%). Somit erlitten insgesamt 34 Patienten unter DOAK eine Hirnblutung (43,6%), 15 Patienten unter OAK (19,2%) sowie 29 Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmer (37,2%)

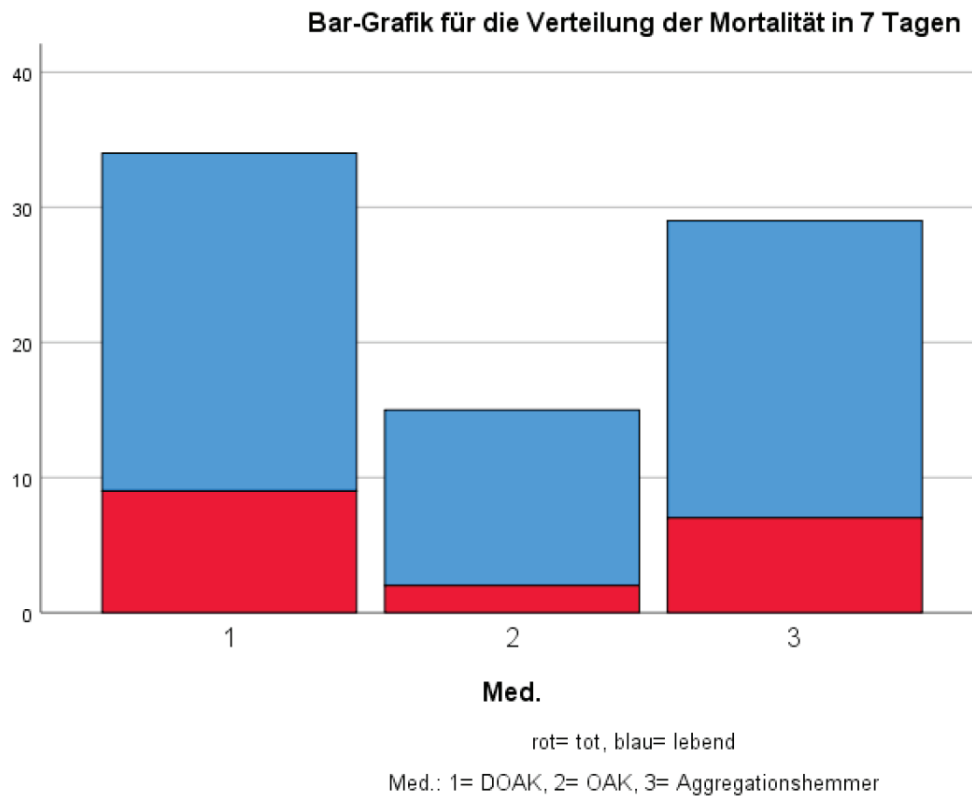
Es wurden 47 Patienten konservativ (60%) behandelt, 31 Patienten (40%) wurden operativ versorgt. Nach statistischer Berechnung ergab sich unter den drei Gruppen DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer im Vergleich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Blutungsart und der konservativ versus operativen Therapie bei Gleichverteilung. Nach der stattgehabten Hirnblutung entwickelten 19,2% aller Patienten komplizierend

eine symptomatische Epilepsie, welches der derzeitigen Studienlage entspricht (Huttner et al., 2019).

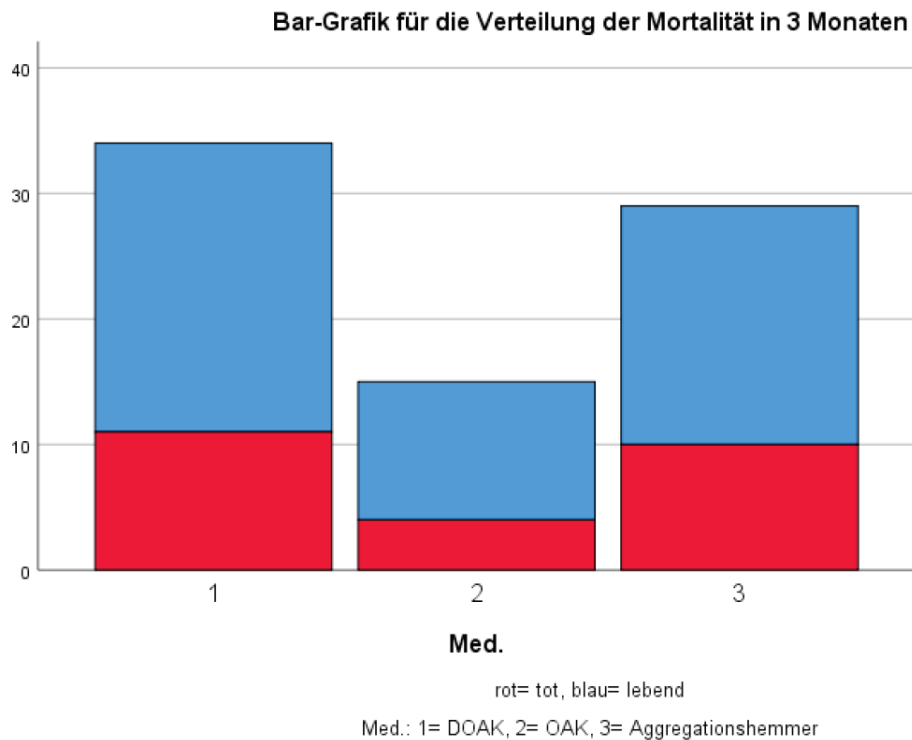
5.6. Mortalität und Outcome bei Entlassung/ Verlegung

Es verstarben 18 Patienten mit einer Hirnblutung unter der oralen Antikoagulation, somit betrug die primäre Mortalität 23,1%, 7 Tage nach Aufnahme. Im Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten verstarben weitere 7 Patienten, somit erhöht sich die 3-Monats-Mortalität auf 32%, mit 25 verstorbenen Patienten nach stattgehabter Hirnblutung >65 Jahre unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer. Hiervon verstarben insgesamt 11 Patienten unter der Medikation mit DOAK (32,4% der DOAK Patienten), 6 Patienten nahmen Apixaban, 3 Rivaroxaban und zwei Edoxaban ein. 4 Patienten verstarben unter der Medikation mit OAK (4/15, 26% der OAK Patienten) und 10 Patienten verstarben unter der Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmer (10/29, 34,5%) im Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten (siehe Graphik 2 und Graphik 3). Nach statistischer Aufarbeitung bestand bezüglich der primären Mortalität und der 3 Monats-Mortalität unter den drei Medikamentengruppen DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer bei Gleichverteilung kein signifikanter Unterschied. Die Mortalitätsrate unter OAK mit 26% in unserem Patientengut entspricht der Literaturangabe. Ein Trend zeichnet sich bei der Mortalität unter DOAK ab, da sie mit 32,4% erhöht ist gegenüber der 26% Mortalitätsrate unter OAK. Die Mortalitätsrate unter Thrombozytenaggregationshemmer mit 34% wird in der Literatur deutlich geringer angegeben. Von den 53 überlebenden Patienten konnten in den drei Monaten 22 Patienten (41,5%) selbstversorgend ohne neues neurologisches Defizit wieder nach Hause entlassen oder in die Rehabilitation verlegt

werden, 15 Patienten (28%) waren auf leichte Hilfe angewiesen, 16 Patienten (30%) hatten ein schlechter Outcome mit ständiger Pflegebedürftigkeit.



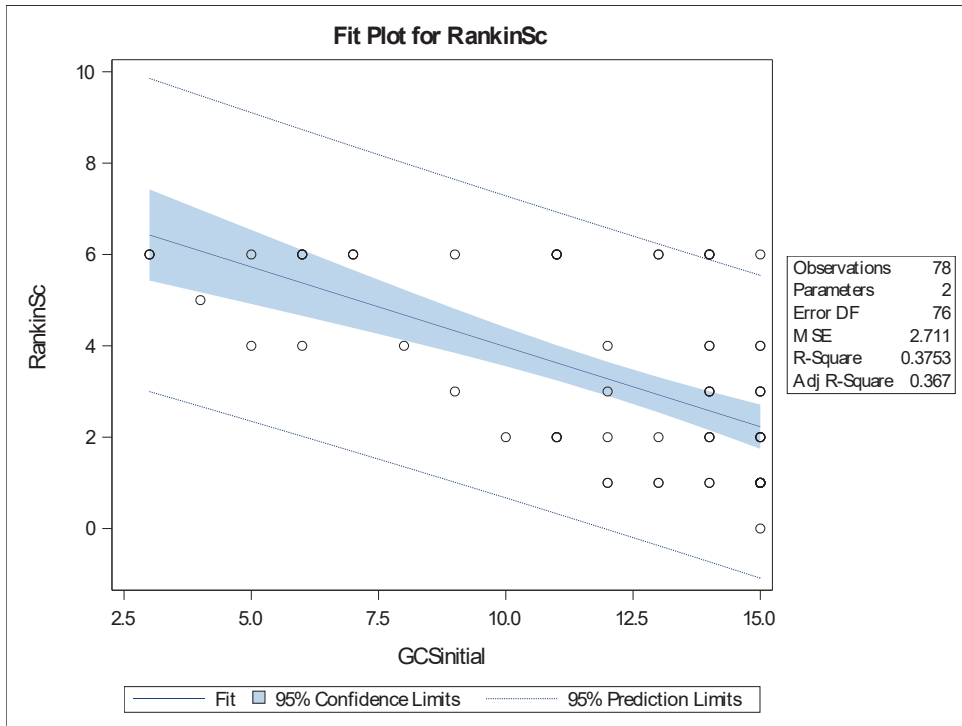
Graphik 2: Balkendiagramm der Primär-Mortalität



Graphik 3: Balkendiagramm der Mortalität in 3 Monaten

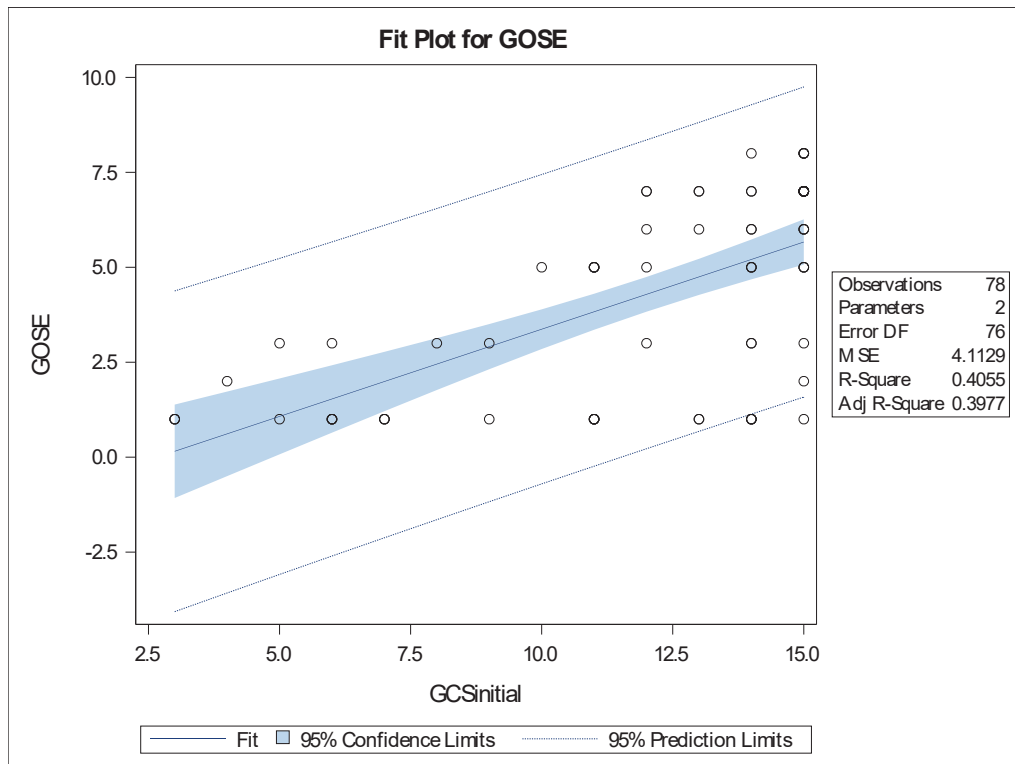
Nach statistischer Aufarbeitung mit dem Kruskal-Wallis Test zeigten sich bezüglich des klinischen Outcomes nach der mRS unter den drei Gruppen DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer bei Gleichverteilung kein signifikanter Unterschied.

Die Regressionsanalyse für die initiale GCS auf das Outcome (sowie GOS-E als auch mRS) zeigt eine deutliche Signifikanz (siehe Graphik 4 und 5) und weist auf eine Assoziation einer Zunahme des GOSE und einer Abnahme des mRS mit Zunahme des GCS entsprechend des Regression Coefficienten ($B = 0.46$ für GCS mit GOSE und $B = -0.35$ für GCS mit mRS) und ($P\text{-value} < 0.0001$) hin.



Graphik 4: Regressionsanalyse initialer GCS und mRS

Dies bedeutet, je schlechter der initiale GCS, desto schlechter auch das funktionelle Outcome (GOS-E und mRS). Je höher der initiale GCS, desto besser das funktionelle Outcome.

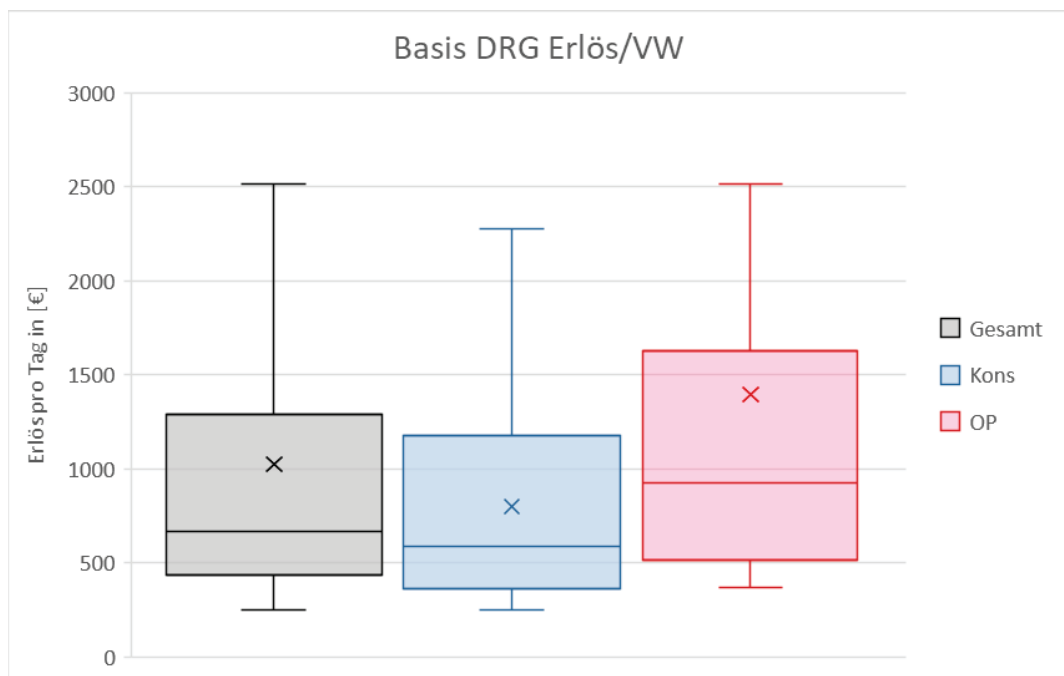


Graphik 5: Regressionsanalyse GCS und GOS-E

5.7. Verweildauer, Alter, Geschlecht, PCCL mit RG in der Basis DRG-Erlössituation

Die Verweildauer beträgt im Durchschnitt 13 Tage bei den Hirnblutungen, die niedrigste Verweildauer beträgt einen Tag, die höchste Verweildauer beträgt 212 Tage (dieser Fall wurde noch über dem Nachbeobachtungszeitraum weiterhin stationär behandelt). Das Durchschnittsalter betrug 80,5 Jahre (65,3 bis 95,2 Jahre), hiervon sind 29 Frauen und 49 Männer. Die PCCL mit einem Wert von 0 bis 6 lag im Durchschnitt bei 1,83, hiervon hatten 24 Patienten einen Wert von 0, 14 Patienten einen Wert von 1, 8 Patienten einen Wert von 2, 19 Patienten einen Wert von 3, 9 Patienten einen Wert von 4 sowie 4 Patienten einen Wert von 5. Dies spiegelt aufsteigend den Schweregrad

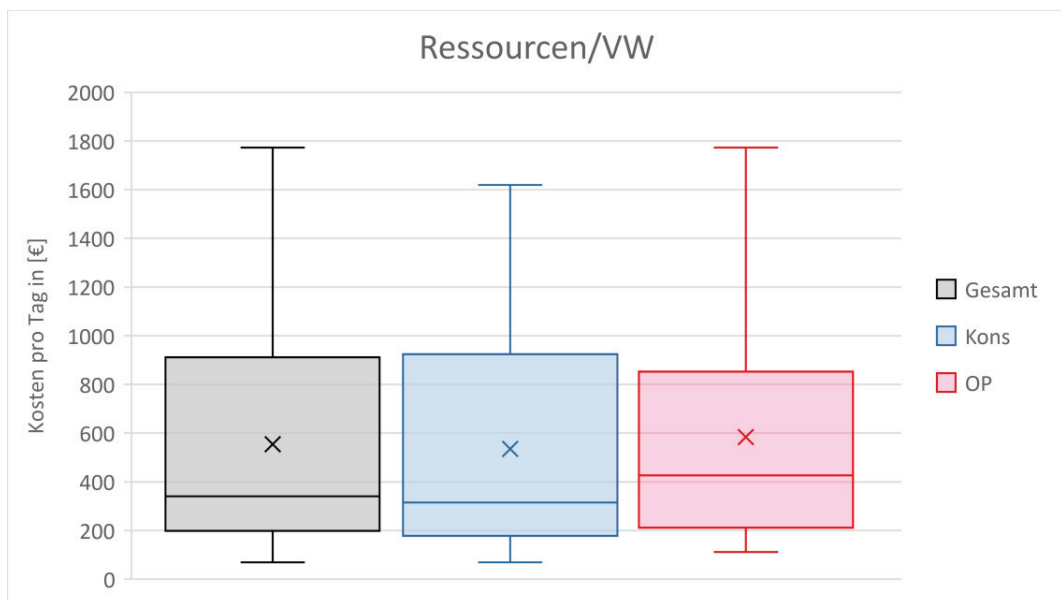
durch Komorbiditäten bzw. Nebenerkrankungen wider. Das Relativgewicht (RG) lag im Durchschnitt bei 3,12 (von 0 bis 19,87). Die Basis-DRGs für konservative Hirnblutungsfälle waren die B70 (9 Patienten), die B78 (20 Patienten) die B44 (10 Patienten, diese wurden geriatrisch frührehabilitiert) sowie A09 (2 langzeitbeatmete Patienten) und 6 weitere. Die Basis-DRG für operativ behandelte Hirnblutungen die B20 (17 Patienten), die B02 (7 Patienten), die B36 (4 Patienten) sowie die A11(3 langzeitintubierte Patienten). Im Durchschnitt (hier wurden zwei absolute Langzeitlieger herausgenommen) ergaben diese mischkalkulierten DRGs einen Erlös von 11010,57€ geteilt durch die Verweildauer somit pro Tag 1026,92€. Wenn nur die konservativen Hirnblutungsfälle berechnet werden, ergibt sich ein Basis-DRG-Erlös im Durchschnitt von 799€ pro Tag. Hingegen sind die operativen Hirnblutungsfälle höher erlöst mit durchschnittlich 1396€ pro Tag, dieser Unterschied mit 597€ pro Tag ist signifikant (siehe Graphik 6).



Graphik 6: Basis-DRG Erlös: Erlös pro Tag in Euro: Gesamt, Kons., OP

5.8. Kosten für die radiologische Diagnostik, Intensivaufenthalt sowie Gabe von Blutprodukten nebst gesamter Verweildauer und Erlössituation

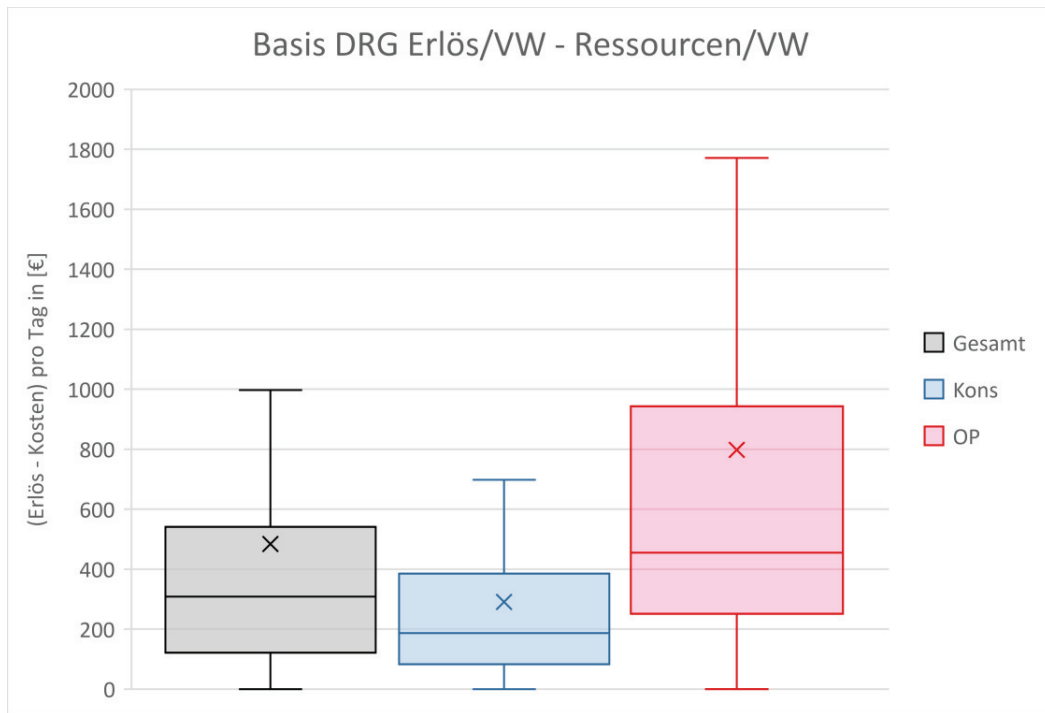
Es erfolgten im Durchschnitt 5 cCT Aufnahmen neben der initialen CT-Angio diese werden nach GOÄ mit 120 € (150€) pro Aufnahme verrechnet. Der durchschnittliche Intensivaufenthalt betrug 4,6 Tage und wird pro Tag mit 1000 € verrechnet. Die durchschnittliche Gabe von Blutprodukten betrug 3000I.E. PPSB mit einem Preis von 686 €. Es wurden im Durchschnitt 0,15 Thrombozytenkonzentrate gegeben mit einem Preis von 600 €. Für jeden einzelnen Fall wurden diese Kosten errechnet und durch die gesamte Verweildauer geteilt, dieser Ressourcenverbrauch betrug im Durchschnitt pro Tag 554€. Bei den konservativen Fällen betrug er im Durchschnitt 535€ pro Tag, bei den operativen Fällen 584€ pro Tag. Erstaunlich ist hier die geringe Differenz im Verbrauch der Ressourcen zwischen konservativer und operativer Therapie (siehe Graphik 7).



Graphik 7: Ressourcenverbrauch pro Tag in Euro, Gesamt, Kons., OP

5.9. Basis-DRGs und Zusatzentgelte Kostenanalyse der konservativen versus operativen Therapie unter DOAK/OAK und Thrombozytenaggregationshemmer

Die insgesamt 78 eingeschlossenen Patienten generierten im Durchschnitt einen Basis-DRG-Erlös von 11910 €. Die Zusatz-Entgelte generierten im Durchschnitt 219 €, wobei hier auch andere Zusatz-Entgelte mit einfließen können (Z.B. Hämodialyse, 1 zu 1 Betreuung etc.). Die operierten Fälle generierten ein Entgelt im Durchschnitt von 899€, dafür verbrauchten sie im Durchschnitt 3000I.E. PPSB, die konservativen mit 1500I.E., die Hälfte weniger. Wenn nur die konservativen Hirnblutungsfälle in ihren Erlösen berechnet werden, ergibt sich ein Basis-DRG-Erlös im Durchschnitt von 799€ pro Tag. Hingegen sind die operativen Hirnblutungsfälle höher erlöst mit durchschnittlich 1396€ pro Tag, dieser Unterschied mit 597€ pro Tag ist signifikant. Nimmt man dann noch den errechneten Ressourcenverbrauch pro Tag (siehe unter 5.8.) und zieht ihn vom Basis-Erlös 799€ ab, so erhält man einen Betrag, der im Durchschnitt 290€ bei den konservativen und 826€ bei den operativen Fällen erlöst (siehe Graphik 8). Hiervon muss noch der Deckungsbeitrag (Personalkosten, Material etc) abgezogen werden, sollte er unter 430€ pro Tag liegen, ist der Fall in unserer Abteilung unterdeckt. Dies bedeutet, dass die operativen Fälle alle gedeckt sind und Erlöse erzielen. Die konservativen Fälle sind somit zu 81% nicht gedeckt, nur 10 Fälle von 47 konservativen lagen mit ihrem Erlös pro Tag über 430€. Die möglichen ZE wurden insgesamt mit 38% nicht dokumentiert und somit nicht kodiert. Das ZE für PPSB ab 3500I.E. wurde in 7 Fällen generiert, in den anderen 7 Fällen wurde es übersehen und nicht kodiert, macht einen Verlust von 856€ pro Fall (5993€).



Graphik 8: Basis-DRG-Erlös – Ressourcenkosten pro Tag in Euro: Ges., Kons., OP

6. Diskussion

6.1. Ursachen der Hirnblutung, Mortalität sowie Outcome im erhöhten Alter unter oraler Antikoagulation

Die DOAK werden mittlerweile weltweit bevorzugt vor den OAK eingesetzt, um zur Prophylaxe beim nicht valvulärem Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko zu minimieren. In den Zulassungsstudien wie auch Real-World-Studien gibt es weiterhin inkongruente Studienergebnisse, jedoch ist man sich einig, dass unter DOAK im Vergleich zu OAK die Rate der spontanen Hirnblutung deutlich geringer ist (Lindhoff-Last et al. 2020, Lioutas et al. 2018, S.2309f, Gardarsdottir 2019, in EUPAS Register Nr.16014). In dieser Masterarbeit wird neben einer Kostenanalyse das Outcome von DOAK versus OAK und Thrombozytenaggregationshemmer verglichen, die am

Vivantes Klinikum im Friedrichshain in Berlin prospektiv in anderthalb Jahren behandelt werden. In unserem Patientengut ist das Durchschnittsalter mit 80,5 Jahren höher, als in den bereits veröffentlichten Studien. Passend zur aktuellen Tendenz der vermehrten Verordnung an DOAK gegenüber OAK, war der Anteil der Hirnblutungen in dieser Arbeit unter DOAK mit 43,6% gegenüber Hirnblutungen unter OAK mit 19,2% verhältnismäßig doppelt so hoch. 32 Patienten erlitten eine spontane Hirnblutung (41%), 46 Patienten hatten eine traumatische Hirnblutung (59%), häufig als Sturzfolge. Die Sturzgefahr ist im erhöhten Alter > 65 Jahre um das Vierfache Risiko bei rund einem Drittel aller Menschen signifikant erhöht (Rapp et al. 2012, S. 81ff, Sherrington et al. 2011, S. 78ff), häufig hat dies ein Schädel-Hirn-Trauma zur Folge. Die daraus resultierenden Folgen können unter oraler Antikoagulation letztendlich schwerwiegender sein als der banale Stolpersturz. Die traumatisch bedingten Hirnblutungen unter DOAK sind mit 33% höher gegenüber 21% traumatischen Hirnblutungen unter OAK, sowie 43% unter Thrombozytenaggregationshemmer. Dieser Aspekt wurde bislang in keiner prospektiven Studie untersucht, da in den bisherigen Studiendesigns explizit die traumatischen Hirnblutungen ausgeschlossen wurden. Ebenso ist der Anteil der spontanen Hirnblutung mit 56% (18/32) unter DOAK gegenüber 19% (6/32) unter OAK und 25% unter Thrombozytenaggregationshemmer auffällig und entspricht nicht der derzeitigen Studienlage (Lindhoff-Last et al., 2020, Lioutas et al. 2018, S. 2309ff, Purrucker et al. 2016, S. 169ff). Die statistische Auswertung bezüglich der Art der Blutung, dem Management mit konservativer oder operativer Therapie zeigt unter den drei Medikamentengruppen DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer bei Gleichverteilung keinen signifikanten Unterschied. Dies kann statistisch bedingt durch die drei Gruppen und der kleinen Anzahl an eingeschlossenen Patienten liegen.

Der Trend zu vermehrten traumatischen Hirnblutungen unter DOAK (44%) sowie zu vermehrten spontanen Hirnblutung unter DOAK (56%) und dem Trend der höheren Mortalität unter den DOAK ist entgegen der Studienlage vorhanden und könnte auf die vermehrte Verordnung der DOAKs sowie Umstellungen von OAK, jetzt auf DOAK bedingt sein, wenn man sich die Verordnungen der Präparate aktuell im Jahre 2019 ansieht (www.wido.de).

Es verstarben 18 Patienten an der Folge der Hirnblutung unter der oralen Antikoagulation in den ersten 7 Behandlungstagen, die primäre Mortalität betrug 23,1%. Im Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten verstarben weitere 7 Patienten, somit erhöhte sich die 3-Monats-Mortalität auf 32% nach stattgehabter Hirnblutung >65 Jahre unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer. Die Mortalitätsrate in unserem Patientengut unter OAK mit 26% entspricht der Literaturangabe. Ein Trend zeichnet sich bei der Mortalität unter DOAK ab, da sie mit 32,4% erhöht ist gegenüber der 26% Mortalitätsrate unter OAK. Die Mortalitätsrate unter Thrombozytenaggregationshemmer mit 34,5% wird in der Literatur geringer angegeben, könnte aber an unserem älteren, vorerkrankten Patientengut liegen, welches mittlerweile häufiger mit einer Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht ausgestattet ist.

In unserem Patientengut zeigte sich hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach der mRS unter den drei Gruppen DOAK, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer bei Gleichverteilung kein signifikanter Unterschied. Dieses Ergebnis entspricht auch den neueren Studien (Boulois et al. 2018, Wilson et al. 2017, S. 1693ff, Huttner et al. 2019, S. 1312ff)

Eine deutliche Signifikanz zeigte sich in der Regressionsanalyse bezüglich des klinischen Aufnahmezustandes (GCS) und dem Outcome nach der GOS-E und der mRS mit jeweils $p < 0,005$ wie in der obigen Graphik (Abb.4 und Abb.5) dargestellt ist.

Hier sind größere prospektive Studien mit einem Longtime-follow-up und einer Subgruppen-Analyse der DOAK dringend notwendig, um unter dem aktuell vermehrten Einsatz der DOAK das klinische Outcome und die Mortalität von Patienten > 65 Jahre mit Hirnblutung unter DOAK versus OAK diese real und effektiv zu vergleichen (RADOA-Register in Deutschland).

6.2. Kostenentwicklung unter den DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer

Die Kosten der jährlichen ambulanten Verordnung für orale Antikoagulanzen sind zwischen den Jahren 2011 und 2018 in Deutschland auf das Zweifache gestiegen. Brandaktuell wurde im Juli 2020 der neue, mehr als 100-seitige Bericht „Der GKV-Arzneimittel Bericht 2020 (bezogen auf die Entwicklung des GKV Arzneimittelmarktes 2019)“ als kostenloses Download auf der Webseite des wissenschaftlichen Institutes der AOK zur Verfügung gestellt (www.wido.de/news). Die Entwicklung hin zu immer teureren Patentarzneimitteln, mit denen immer weniger Patienten versorgt werden, geht mit außergewöhnlich hohen Gewinnmargen der Pharmaunternehmen einher. Im Jahre 2019 lagen in Deutschland die gesamten Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei 249,3 Milliarden € und damit um 5,6% über den Ausgaben des Vorjahres 2018 nach der amtlichen Ausgabenstatistik. Die Arzneimittelausgaben waren mit einem Anteil von 16,1% der drittgrößte Ausgabenposten an den Gesamtausgaben für die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Die 21 umsatzstärksten Pharmaunternehmen erreichen in Deutschland zusammen Nettokosten von knapp 20 Milliarden €, welche zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung geht. Trotz ihres Anteils von 45,4 % an den Kosten, stellen sie aber nur 11,6 % der Patientenversorgung sicher. Die hohen Gewinne sind nicht zuletzt auf die drei umsatzstärksten Arzneimittel des Jahres 2019 in Deutschland zurückzuführen. Hier rangieren

gleich zwei DOAKs auf den ersten Plätzen der Nettokosten. Rang 1 nimmt Eliquis (Apixaban, 840 Millionen €) sowie Rang 2 Xarelto (Rivaroxaban 761 Millionen €) ein. Sie erreichen einen Anteil an den Gesamtkosten für Arzneimittel von 5% bei einem Versorgungsanteil von nur 1,1% (www.wido.de/news). Die Pharmaunternehmen generieren hierdurch sehr hohe Gewinne, bezahlen muss dies aber die Solidargemeinschaft der beitragszahlenden Krankenversicherten. Der Gesetzgeber sollte im Segment Patentarzneimittel frühzeitig einschreiten, angesichts der aktuellen Preisgestaltung der Pharmaindustrie, damit auch in Zukunft noch neuere Patentarzneimittel bezahlbar bleiben können (www.wido.de/news). Es bedarf hier dringend einer Nutzenbewertungsanalyse.

6.3. Kostenunterdeckung durch knappe Kalkulationsmethodik des InEK

Die Ergebnisse der Kostenanalyse zeigen signifikant, dass die operativen Hirnblutungen durch die Prozeduren deutlich höher in der Basis-DRG erlöst werden als die konservativen, zudem sind 80% der konservativ behandelten Hirnblutungen durch den hohen Ressourcenverbrauch, fast wie bei den operativen Fällen, nicht gedeckt sind bei knapper Kalkulationsmethodik. Hier gilt es die Verweildauer drastisch zu kürzen, oder umgehend die erhobenen Daten beim InEK einzureichen, um eine Verbesserung oder ein neues ZE gekoppelt an DOAK oder OAK zu generieren. Gleichzeitig sollte unverzüglich eine Nachschulung der kodierenden Kollegen und MDAs durchgeführt werden, damit keine hohen ZE-Verluste mehr auftreten durch fehlende Verschlüsselung. In unserer Untersuchung wurden insgesamt 38% der Blutprodukte nicht kodiert, von 14 Pat. mit 4000I.E. PPSB Gabe wurden nur 7 Patienten (50%) korrekt verschlüsselt. Dies ist ein erheblicher Verlust von insgesamt 5993€, plus die Kosten für das PPSB von 6402.22€ (7 x 914,6€) an die Apotheke. Die Kodierqualität muss schnellstmöglich verbessert werden, ebenso sollte die Dokumentationspflicht für Blutprodukte kontrolliert

werden. Im Notfall kann es sehr hektisch werden, trotzdem muss die Dokumentation der Blutprodukte zeitnah sichergestellt werden, um die Zusatzentgelte nicht zu verlieren.

7. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Masterarbeit wurde eine Kostenanalyse und das Outcome von Patienten > 65 Jahre mit Hirnblutung unter DOAK versus OAK/Thrombozytenaggregationshemmer prospektiv über einen Zeitraum von anderthalb Jahren an einem Single-Center, dem Vivantes Krankenhaus im Friedrichshain, untersucht. Entgegen der allgemeinen Studienlage zeigte sich bei einem erhöhten Durchschnittsalter von 80,5 Jahren ein Trend mit erhöhter Sterblichkeit unter der Medikation mit DOAK (32,4%) gegenüber der Sterblichkeit unter der Medikation mit OAK (26%) und der Sterblichkeit unter der Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmer (31%), welches sich jedoch statistisch nicht als signifikant errechnen ließ. 41,5% der Patienten wurden mit einem guten Outcome entlassen, am häufigsten waren dies Patienten unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (50%). Dagegen zeigte sich ein schlechterer Outcome insbesondere für die Patienten unter DOAK, weniger unter OAK, entsprechend der aktuellen Studienergebnissen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass traumatische Hirnblutungen unter oraler Antikoagulation in dieser Arbeit miteingeschlossen wurden. Entscheidend und signifikant für das Outcome ist aber der initiale GCS, je höher desto besser das funktionelle Outcome. Die Kosten der jährlichen ambulanten Verordnung für die orale Antikoagulationen sind in Deutschland seit dem Jahr 2011 rasant auf mehr als das zwanzigfache (1743 Millionen €) angestiegen (Schwabe et al. 2019). Hier bedarf es dringend der kritischen Indikationsstellung zur individuellen Auswahl der oralen Antikoagulation, zumal dies über die Solidargemeinschaft der Versicherten bezahlt wird. Die Kostenanalyse ergab, dass die stationär

konservative Therapie der Hirnblutungen zu 80 % nicht gedeckt ist, hier bedarf es dringend einer InEK Meldung, um eine Neukalkulation oder ein ZE gekoppelt an den Nebendiagnosen Blutung unter DOAK/OAK zu erwirken. Ein Hirnblutungs-Score unter DOAK/OAK zum Outcome sollte in Zukunft über das RADOA-Register in Deutschland erarbeitet werden, um eine Prognose bei akuten Hirnblutungen unter der oralen Antikoagulation besser abgeben zu können.

8. Quellenverzeichnis

Adar A, Onalan O, Cakan F: Newly developed left ventricular apical thrombus under dabigatran treatment. Blood Coagul Fibrinolysis 2018; 29: 126-128.

URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/lf/pdf/oakvhf.pdf>
Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):
Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. (letzter Zugriff: 30. November 2019)

Andexanet – ein Antidot für Faktor-Xa-Antagonisten: derzeit noch keine umfassende klinische Bewertung möglich. Arzneimittelbrief 2019; 53: 21-22.

Ansell J. New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Circulation 2012; 125:165–170.

Antidot Idarucizumab bei Blutungen unter Dabigatran: kein „Ausschalter“. Arzneimittelbrief 2017; 51: 92-94.

Beynon C, Brenner S, Younsi A, Rizos T, Neumann JO, Pfaff J, Unterberg AW. Management of Patients with Acute Subdural Hemorrhage During Treatment with Direct Oral Anticoagulants. Neurocrit Care. 2019 Apr; 30 (2):322-333.

Braun J Geschichte der Antikoagulation 2019; in: www.antikoagulation-aktuell.de

Brieger D, Amerena J, Attia JR et al.: National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. Med J Aust 2018; 209: 356-362.

Boulouis, G, Morotti, A, Pasi, M, Goldstein, JN, Gurol, ME, Charidimou, A. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89:263–270. doi: 10.1136/jnnp-2017-316631

Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, Atallah S, Groysman LI, Yu W. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019, 50(2):529-536. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023840

URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/NOAC_Tool_web.pdf
Oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: CADTH recommendations and clinical practice guidelines: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.

Connolly BJ, Pearce LA, Hart RG. Vitamin K Antagonists and Risk of Subdural Hematoma Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Stroke*. 2014 Jun; 45 (6):1672-8.

URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030-133_lang_S3_Sekund%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1): S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 030/133; Stand: 31. Januar 2015. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/direct-oral-anticoagulants-doacs-emastarts-review-study-bleeding-risk-direct-oral-anticoagulants_en.pdf

Diehm, C.: Gut leben mit Gerinnungshemmer. TRIAS Verlag 2005; ISBN: 3830432178

EMA: EMA starts review of study on bleeding risk with direct oral anticoagulants. Doc.Ref.No.: EMA/37941/2019; London, 1. Februar 2019. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

EMA: Ondexxya® – Andexanet alfa: European Public Assessment Report (EPAR): Summary of risk management plan for Ondexxya (andexanet alfa): Doc.Ref.No.: EMA/37941/2019; London, 27. Juni 2019. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf

EMA: Praxbind® – Idarucizumab: European Public Assessment Report (Assessment Report): Doc.Ref.No.: EMA/713107/2015; London, 24. September 2015. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

Gardarsdottir H: Characterising the risk of major bleeding in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: noninterventional study of patients taking Direct Oral Anticoagulants in the EU, EU PE&PV Research Network. EUPAS Register Nr: 16014; Abstract: 6. Februar 2019, online unter URL: <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/27892> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

Garg J, Chaudhary R, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Shah N, Bozorgnia B, Natale A. Safety and efficacy of oral factor-Xa inhibitors versus Vitamin K antagonist in patients with non-valvular atrial fibrillation: Meta-analysis of phase II and III randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 1; 218:235-239.

URL: <https://www.gba.de/informationen/nutzenbewertung/489/> Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa: Beschlussfassung: Mitte Februar 2020. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.

Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P: Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999; 159: 1322-1328.

Haas K, Purucker JC, Rizos T, Heuschmann PU Veltkamp R: Rationale and design of the Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-prime (RASUNOA-prime). *Eur Stroke J.* 2019 Jun 4 (2):181-188.

Hammersen S: Outcome von Patienten > 65 Jahre mit Hirnblutung unter DOAK versus OAK/ Thrombozytenaggregationshemmer. Forschungsarbeit Hochschule Neubrandenburg 2020

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.

Haycraft J.B.: Über die Einwirkung eines Sekretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. In: *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* Band 18 1884, S. 209–217.

Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA et al.: Selfmonitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 7: CD003839.

Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M: Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost* 2018; 118: 526-538.

Huttner HB et al. (RETRACE II) : Characteristics in Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant–Related Intracerebral Hemorrhage, Originally published 16 May 2019, online unter URL: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023492>Stroke. 2019.

Inohara, T, Xian, Y, Liang, L, Matsouaka, RA, Saver, JL, Smith, EE, et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA*. 2018; 319:463–473. doi: 10.1001/jama.2017.21917.

ISIS-2.1988, S.349

Jacoby C: Über Hirudin. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 30, 1904, S. 1786–1794

January CT, Wann LS, Calkins H et al.: 2019 AHA/ACC/ HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation 2019; CIR00000000000000665.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893-2962.

Klein HH, Trappe HJ: Cardioversion in non-valvular atrial fibrillation. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 856–62. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0856.

leistungsverzeichnis.labor-gaertner.de 2020 Stand 15.06.2020

Lindhoff-Last E, Herrmann E, Lindau S, et al: Severe hemorrhage associated with oral anticoagulants- a prospective observational study of the clinical course during treatment with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants. Dtsch Arztebl Int 2020; 117:312-9.DOI: 10.3238/arztebl.2020.0312

Lip, Gregory Y.H. (2011). "Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation". The American Journal of Medicine. 124 (2): 111–4. [doi:10.1016/j.amjmed.2010.05.007](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.05.007). PMID 20887966

Lioutas VA et al.: Clinical Outcomes and Neuroimaging Profiles in Nondisabled Patients With Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage Originally published 30 Aug 2018 Stroke. 2018; 49:2309–2316

McLean J: The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol 1916; 41:250-257 PDF

Markwardt F: Untersuchungen über Hirudin. In: Naturwissenschaften. Band 42, 1955, S. 537–538. [doi:10.1007/BF00630151](https://doi.org/10.1007/BF00630151)

Mirzayan MJ, Calvelli K, Capelle HH, Weigand J, Krauss JK. Subdural Hematoma and Oral Anticoagulation: A Therapeutic Dilemma from the Neurosurgical Point of View. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2016 Jan; 77(1):31-5.

MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Marcumar®". Stand: Juni 2018.

van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E: Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. Arch Intern Med 1993; 153:1557-1562.

Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G et al.: The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. Eur J Intern Med 2014; 25: 247-254.

Mueller S, Groth A, Spitzer SG et al.: Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset. Pragmat Obs Res 2018; 9: 1-10.

National Institute for Health and Clinical Excellence: Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 256; guidancenice.org.uk/ta256. Issued May 2012.

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180>

National Institute for Health and Clinical Excellence: Atrial fibrillation: management: NICE Clinical guideline (CG) 180. Stand: August 2014. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

Nowak G, Schrör K: Hirudin – the long and stony way from an anticoagulant peptide in the saliva of medicinal leech to a recombinant drug and beyond. A historical piece. In: *Thromb. Haemost.* Band 98, 2007, S. 116–119. [PMID 17598001](#) [doi:10.1160/TH07-05-0364](#) [PDF](#)

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.

Pisters R, Lane DA., Nieuwlaat, R, De Vos, CB., Crijns, HJ., Lip, GY (2010). "A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation". *Chest.* 138 (5): 1093–100. [doi:10.1378/chest.10-0134](#). [PMID 20299623](#)

Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J et al.: Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441.

Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016; 73:169–177.

Rankin J: Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. In: *Scott Med J.* 2, Nr. 5, Mai 1957, S. 200–15. [PMID 13432835](#).

Rapp K, Becker C, Cameron ID et al. Epidemiology of falls in residential aged care: analysis of more than 70,000 falls from residents of bavarian nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2012, 13:187 e181-186.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al.: Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*

2015; 385: 2288-2295.

Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S et al.: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-694.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin: Springer-Verlag, 2019.

URL: https://www.sign.ac.uk/assets/af_publication.pdf

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A guide for primary care: Januar 2014. (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019)

Sherrington C, Tiedemann, A., Fairhall, N., Close, J. C., Lord, S. R. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *New South Wales public health bulletin* 2011, 22:78-83.

Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al.: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.

Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J: There is a need for independent studies about new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol* 2014; 172: e119-e120.

van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H, et al.: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. In: *Stroke* 19, Nr. 5, 1988, S. 604–607. PMID 3363593.

Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. In: *Lancet*, Band 2, 1974, S. 81–84. PMID 4136544.

Tsivgoulis, G, Lioutas, VA, Varelas, P, Katsanos, AH, Goyal, N, Mikulik, R, et al. Direct oral anticoagulant- vs vitamin K antagonist-related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017; 89:1142–1151.doi: 10.1212/WNL.0000000000004362

Ujeyl M, Köster I, Wille H, et al. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(10):1317-1325. doi:10.1007/s00228-018-2504-7

Weidinger F, Hasun M: Vorhofflimmern, *ÖAZ*, 3, 10. Februar 2014, S. 24-38, online unter URL: [http:// www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/ 2014_Verlinkungen/StateVorhofflimmer .pdf](http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2014_Verlinkungen/StateVorhofflimmer.pdf)

Wilson, D, Charidimou, A, Shakeshaft, C, Ambler, G, White, M, Cohen, H, et al; CROMIS-2 Collaborators. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology*. 2016; 86:360–366. doi: 10.1212/WNL.0000000000002310

Wilson, D, Seiffge, DJ, Traenka, C, Basir, G, Purrucker, JC, Rizos, T, et al; And the CROMIS-2 Collaborators. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017; 88:1693–1700. doi: 10.1212/WNL.0000000000003886

Wilson JT, Pettigrew L, Teasdale, G, "Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use". *Journal of Neurotrauma*. 15 (8) August 1998: 573–585.

Won SY, Dubinski D, Bruder M, Cattani A, Seifert V, Konczalla J: Acute subdural hematoma in patients on oral anticoagulant therapy: management and outcome. Neurosurg Focus. 2017 Nov;43(5): S.1-1.

www.bayer.de/aspirin

www.drg.de, 2019,2020

www.inek.de, 2019,2020

www.g-ba.de/489, 2019

www.g-ba.de/downloads/2020-02-20_AM-RL-XII_

www.wido.de/news 2020 DOI: <https://dx.doi.org/10.4126/FRL01-006421948>

www.zi.de, 2019

www.zi.de/projekte/rx-trendbericht/thema-im-fokus/?L=0 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi): Orale Antikoagulantien 2019. (letzter Zugriff: 29.Oktober 2019)

9. Abkürzung	Erläuterung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertompogramm
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arznei- und Lebensmittelbehörde)
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS-E	Extended Glasgow Outcome Scale
h	Stunde
I.E.	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenos
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
MDA	Medizinischer Dokumentations-Assistent
mRS	modifizierte Rankin-Skala
nv-VHF	nicht valvuläres Vorhofflimmern
OAK	oraler Vitamin-K-Antagonist: Phenprocoumon, Warfarin
PPSB	Blutprodukt (Prothrombinkonzentrat)
PCCL	engl.: Patient Clinical Complexity Level (Wert von 0 bis 6)
RCT	randomised controlled trial
RG	Relativgewicht
SGB	Sozialgesetzbuch

TIA	transitorische ischämische Attacke
VKA	Vitamin-K-Antagonist, OAK