

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz

Qualität der Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten bei Patienten mit
Diabetes mellitus Typ 2

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Mario Klaas
aus Eppstein

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 1 -
1. EINLEITUNG	- 1 -
2. GRUNDLAGEN / STAND DER FORSCHUNG / ZIEL DER ARBEIT	- 1 -
2.1. Diabetes mellitus Typ 2	- 1 -
2.1.1. <i>Definition</i>	- 1 -
2.1.2. <i>Pathophysiologie</i>	- 2 -
2.1.4. <i>Diagnostik</i>	- 5 -
2.1.6. <i>Therapie-Stufenschema</i>	- 13 -
2.1.7. <i>Komplikationen</i>	- 14 -
2.2.1. <i>Pharmakodynamik</i>	- 15 -
2.2.2. <i>Pharmakokinetik</i>	- 16 -
2.2.3. <i>Therapie und Versorgungssysteme</i>	- 16 -
2.2.4. <i>Unerwünschte Wirkungen</i>	- 17 -
2.2.5. <i>Kontraindikationen / Interaktionen</i>	- 18 -
2.2.6. <i>Kontrolle der Therapie</i>	- 18 -
2.2.7. <i>Qualität der oralen Antikoagulation</i>	- 20 -
2.2.8. <i>Alternativen zur Therapie mit VKA</i>	- 22 -
2.3. Einflüsse des Diabetes mellitus Typ 2 auf die Hämostase	- 23 -
2.3.1. <i>Einflüsse von DM2 auf die Thrombozytenfunktion</i>	- 23 -
2.3.2. <i>Einflüsse von DM2 auf die exogene und endogene Gerinnungskaskade</i>	- 25 -
2.3.3. <i>Auswirkungen von Entzündungsprozessen bei DM2 auf das Gerinnungssystem</i>	- 27 -
2.3.4. <i>Auswirkungen von DM2 auf das Komplementsystem</i>	- 27 -
2.4. Ziel der Arbeit	- 28 -
3. MATERIAL UND METHODEN	- 29 -
3.1. Studiendesign	- 29 -
3.1.1. <i>Studienziele</i>	- 32 -
3.1.2. <i>Endpunkte der Studie</i>	- 33 -
3.1.3. <i>Studienpopulation und Studienstichproben</i>	- 34 -
3.1.4. <i>Eingangs- und Follow-up Untersuchung</i>	- 36 -
3.1.5. <i>Ausführung der Studie</i>	- 37 -
3.1.6. <i>Datenerfassung, -verarbeitung und Qualitätskontrolle</i>	- 37 -
3.1.7. <i>Einwilligung, ethische Aspekte und Datenschutz</i>	- 38 -
3.2. Definition Blutungsereignisse	- 38 -
3.3. Charlson-Komorbiditätsindex	- 39 -
3.4. Barthel-Index	- 40 -
3.5. Statistische Analyse	- 40 -
3.6. Statistische Methoden	- 41 -
3.7. INR als Surrogatmarker	- 42 -
3.8. Übersicht über die verwendeten Medikamente	- 42 -
4. ERGEBNISSE	- 43 -
4.1. Charakterisierung des Studienkollektivs	- 43 -
4.1.1. <i>Allgemeine Daten zu Geschlecht, Alter, BMI und den DM2 Subtypen</i>	- 43 -
4.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) im Patientenkollektiv	- 45 -
4.3. Komorbiditäten im Patientenkollektiv	- 45 -
4.4. Medikation in den einzelnen Subtypen	- 49 -
4.5. Betreuung der Therapie mit VKA	- 50 -
4.6. Indikationen zur VKA Therapie	- 53 -
4.7. Zeit im therapeutischen Bereich	- 53 -
4.8. Zeit außerhalb des therapeutischen Bereichs	- 56 -
4.9. Komplikationen	- 59 -
5. DISKUSSION	- 64 -

6. ZUSAMMENFASSUNG

- 87 -

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 89 -

Abkürzungsverzeichnis

ADD	Ärztlich diagnostizierte Depression
AGH	Alpha-Glukosidaseinhibitoren
ARS	ARISTOTLE-Studie
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
BP	Best Practice
CATI	Computer-Assisted-Telephone-Interview
CKD	Chronisches Nierenleiden
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTH	Centrum für Thrombose und Hämostase
CVRF	Cardiovaskuläre Risikofaktoren
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DOAK	Direkte orale Antikoaganzien
DVT	Tiefe Beinvenenthrombose
FIII	Thromboplastin (Faktor III)
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
GLP-1	Glukagon-like-Peptide 1
GLP1-RA	Glucagon-like-Peptide 1-Rezeptorantagonist
HI	Herzinsuffizienz
IDDM	Insulin depended Diabetes mellitus
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
IZKS	Interdisziplinäres Zentrum Klinischer Studien (Mainz)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LD	Lebererkrankungen
MI	Myokardinfarkt
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MS	Metabolisches Syndrom

NIDDM	Non Insulin dependend Diabetes mellitus
NO	Stickstoffmonooxyd
OAK	Orale Antikoagulantien
OAD	Orales Antidiabetikum
OGTT	Oraler Glukosetoleranz Test
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PE	Lungenembolie
PPAR- γ	Peroxisome- Proliferator-Activated-Receptors-Gamma
PT	Thromboplastinzeit
RAFS	ROCKET AF-Studie
RR	Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck
SH	Sulfonylharnstoffe
SOP	Standard-Operating-Procedure
TIA	Transitorische ischämische Attacke
t-PA	Gewebeplasminogenaktivator
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in therapeutic range
ToTTR	Time over therapeutic range
TuTTR	Time under therapeutic range
TZD	Thiazolidindione
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin K Antagonisten
VKORC1	Vitamin K-Epoxid-Reduktase
VWF	Von-Willebrand-Faktor

1. Einleitung

Der Diabetes mellitus (DM) stellt in unserer Gesellschaft ein immer häufiger auftretendes Krankheitsbild und einen bekannten kardiovaskulären Risikofaktor dar, welcher auch zu einer Gerinnungsstörung führen kann (Tao, Shi and Zhao, 2015). Darüber hinaus gibt es zahlreiche Erkrankungen, die auch bei Diabetikern auftreten können, bei denen zur Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse eine orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) eingesetzt wird. Die Informationen des Einflusses des DM auf die Qualität der oralen Antikoagulation unter OAK zur Prophylaxe der thrombembolischen Ereignisse ist jedoch limitiert. Bei zunehmenden Zahlen an Diabetikern und Patienten unter OAK Therapie, existieren nur wenige relevante Daten bezüglich der Suffizienz einer Antikoagulantientherapie bei Diabetikern verglichen mit Nichtdiabetikern.

2. Grundlagen / Stand der Forschung / Ziel der Arbeit

2.1. Diabetes mellitus Typ 2

2.1.1. Definition

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch eine Hyperglykämie aufgrund von Störungen der Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas und/oder der Insulinwirkung an der jeweiligen Zielzelle gekennzeichnet sind. Im Krankheitsverlauf resultieren aufgrund der chronischen Hyperglykämie Schäden, Funktionsstörungen und/oder -einschränkungen von Organsystemen, insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Herrscht beim Patienten eine Insulinresistenz mit eher relativem Insulinmangel vor, bezeichnet man dies als Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2). Weiterhin gibt es noch den Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). Diese Form des Diabetes geht weder mit Adipositas, noch mit Autoantikörpern einher und bricht meist schon vor dem 25. Lebensjahr aus (Bishay, 2016). Herrscht jedoch ein absoluter Mangel an Insulin aufgrund der Zerstörung der Betazellen des Pankreas vor, spricht man von Diabetes mellitus Typ 1. (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

(AWMF) (2014) Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013 [Internet]. Last updated: 11/2014 [zitiert am

► **Tab. 1** Differenzialdiagnostische Kriterien für häufige Diabetestypen bei Diagnosestellung. Daten nach Nationaler Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes; www.versorgungsleitlinien.de.

	Typ-1-Diabetes ¹	Typ-2-Diabetes	MODYs
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell	monogen
Vererbung	variabel	variabel	autosomal dominant; Diabetes in ≥ 3 Generationen
Häufigkeit unter allen Diabetestypen	5–10%	90–95%	ca. 2%
Pathogenese	Autoantikörper, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum Insulinmangel	Mutation von Genen von Transkriptionsfaktoren oder Glukokinase der β-Zellen
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter
Klinische Manifestation	akut. Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	langsamer Beginn, oft Folgeerkrankungen, moderate Hyperglykämie	langsamer Beginn, variable Hyperglykämie
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes (auch Metabolisches Syndrom genannt)	Nierenzysten u. a. nach MODY-Typ
Neigung zur Ketose	ja	nein	nein
Gewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Normalgewicht
Plasmainsulin/C-Peptid HOMA-B ²	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	meist vermindert
Autoantikörper	ja	nein	nein
Insulinresistenz HOMA-R ³	nein	ja	nein
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, Insulin	evtl. keine, OADs, Insulin (je nach MODY-Typ)

¹ Der LADA (latent insulinpflichtiger Diabetes im Erwachsenenalter) ist mit einem langsameren Verlust der Betazellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen oraler Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA: Analyse von GAD-Antikörpern empfehlen.
^{2,3} HOMA-B bzw. Homa-R Homeostasis Model Assessment zur Quantifizierung der β-Zellreserve² und der Insulinresistenz³.

02.12.2019]. URL: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de), (Landgraf et al., 2019)

Abb 1: Differenzialdiagnostische Kriterien für häufige Diabetestypen bei Diagnosestellung (Landgraf et al., 2019)

2.1.2. Pathophysiologie

Beim Insulin handelt es sich um ein anaboles Hormon des Körpers, welches in der Lage ist, den Glukosespiegel im Blut zu senken und eine intrazelluläre Metabolisierung der Glukose ermöglicht. Gebildet wird das Hormon in den Beta-Zellen des Pankreas, welche in den Langerhans'schen Inseln zu finden sind (Mayer, Zhang and DiMarchi, 2007). Die Beta-Zellen sezernieren jedoch nur eine Vorstufe des Insulins, das Präproinsulin. Durch weitere intrazelluläre Modifikationen entsteht das Proinsulin, dem noch das für endogen gebildetes Insulin typische C-Peptid anhängt (Wahren and Larsson, 2015). Durch proteolytische Abspaltung wird das C-Peptid entfernt und es

resultiert das fertige Insulin. Da das C-Peptid nur bei endogen gebildetem Insulin vorkommt, findet es als Marker für körpereigen gebildetes Insulin Anwendung. Insulin hat verschiedene, stets anabole Wirkungen auf die einzelnen Organsysteme. In der Leber bewirkt Insulin eine Steigerung der Glykogensynthese, eine Hemmung der Glykogenolyse und eine Steigerung der Glykolyse. Im Fettgewebe erhöht Insulin die Aufnahme von freien Fettsäuren und Glukose, was zu einer gesteigerten Synthese von Triglyceriden und einer Hemmung der Lipolyse führt (Koren et al., 2015). In der Muskulatur erfolgt ebenfalls die Aufnahme eines erheblichen Teils der freien Glukose in die Muskelzellen und führt zur Bildung von Glykogen und der Hemmung des Glykogenabbaus (Freissmuth et al., 2016). Beim Diabetes mellitus Typ 1 liegt eine komplette Zerstörung der Betazellen in den Langerhans'schen Zellen des Pankreas und somit ein absoluter Insulinmangel vor (Barnett, 2018). Anders beim DM2, hier liegt eine Kombination von Insulinresistenz und gestörter Insulinsekretion bei noch erhaltenen Betazellen vor. Bei Krankheitsbeginn kann der Insulinspiegel basal oder in der Spätphase normal oder gar erhöht sein (Hyperinsulinämie). Der durch die Insulinresistenz verhältnismäßig erhöhte Insulinspiegel kann jedoch bei z.B. tageszeitabhängiger vorübergehender Erhöhung der Insulinempfindlichkeit zu einer Hypoglykämie führen. Bei Fortschreiten des DM2 nimmt die Insulinsekretion um ca. 4% pro Jahr ab, bis die Sekretion schließlich komplett zum Erliegen kommen kann. Da neben dem Glucose- auch der Protein-, Lipid- und Elektrolystoffwechsel vom DM2 betroffen sind, können sich die Komplikationen auf verschiedenste Körperfunktionen auswirken. Als Ursache für den DM2 wird eine multifaktorielle, genetische Krankheitsbereitschaft diskutiert. Zum Ausbruch der Krankheit kommt es selbst bei Vorliegen der genetischen Disposition jedoch erst, wenn auch bestimmte Manifestations- und Risikofaktoren erfüllt werden (The genes load the gun but lifestyle pulls the trigger).

Diese vereinen sich im Bild des metabolischen Syndroms (MS) (Sherling, Perumareddi and Hennekens, 2017). Das MS definiert sich wie folgt: Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipoproteinämie (Erhöhung LDL- und Erniedrigung HDL-Cholesterin) und stammbetonter Adipositas (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014) Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013 [Internet].

Last updated: 11/2014 [zitiert am 02.12.2019]. URL: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de)

2.1.3. Epidemiologie

Beim DM2 handelt es sich um eine weltweit zunehmende Epidemie. Liegt die Prävalenz heute noch global bei allen Altersgruppen bei ca. 2,8% (ca. 171 Millionen Patienten) im Jahr 2000, liegt sie im Jahr 2030 schon schätzungsweise bei 4,4% (366 Millionen Patienten). Die Prävalenz des DM2 liegt bei Frauen höher als bei Männern, jedoch gibt es mehr Männer mit DM2 (Wild et al., 2004). Die Zunahme ist nicht zuletzt dem wachsenden Ernährungswohlstand in der westlichen Welt geschuldet. Ein Überfluss an hochkalorischer, jederzeit zugänglicher Nahrung und ein zunehmendes Bewegungs- und Ausgleichssportdefizit begünstigen den Ausbruch und das Fortschreiten eines DM2.

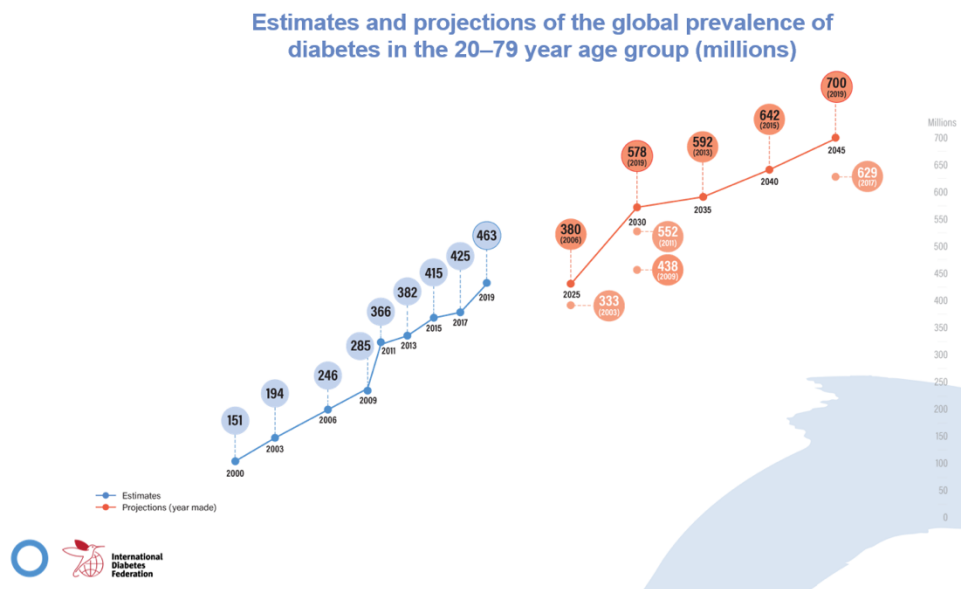


Abb. 2: International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas ninth edition 2019 (2019) Estimates and projections of the global prevalence of diabetes in the 20-79 year age group [Internet]. Last updated 11/2019 [zitiert am 14.02.2020]. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources>

Number of people (20-79 years) with diabetes globally and by IDF Region

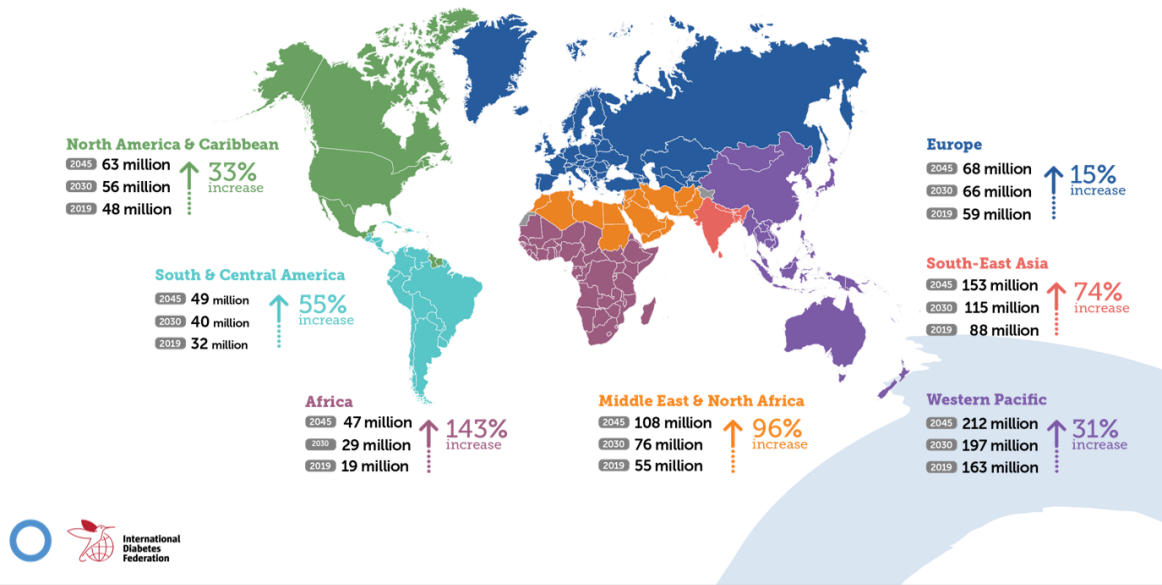


Abb. 3: International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas ninth edition 2019 (2019) Number of people (20-79 years) with diabetes globally and by IDF Region [Internet]. Last updated 11/2019 [zitiert am 14.02.2020]. URL:

<https://www.diabetesatlas.org/en/resources>

2.1.4. Diagnostik

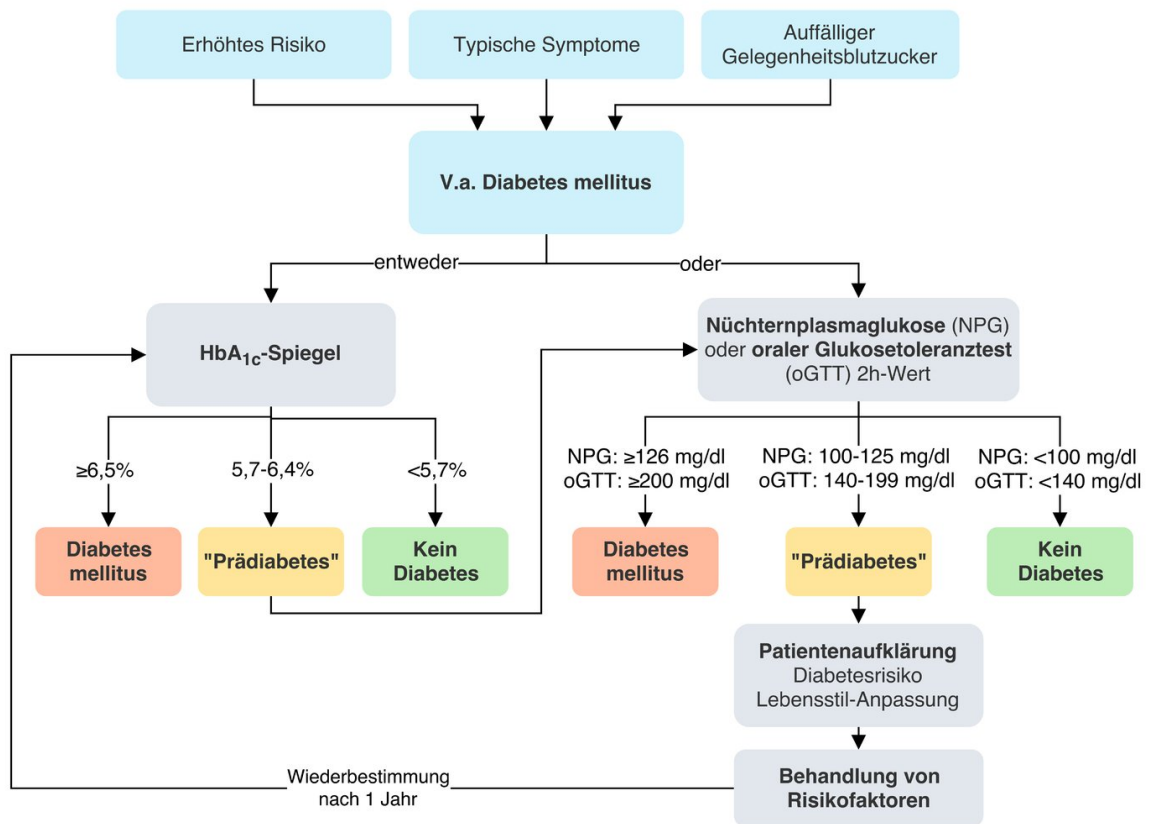


Abb 4: AMBOSS GmbH (2019) Therapie-Stufenschema für Typ-2-Diabetiker, Kapitel: Diabetes mellitus, [Internet]. Last updated 22.11.2019 [zitiert am 02.12.2019]. URL:

<https://www.amboss.com/de/library#xid=3g0SE2&anker=Z206684328d43bdbe4a41b4993a8b8261>

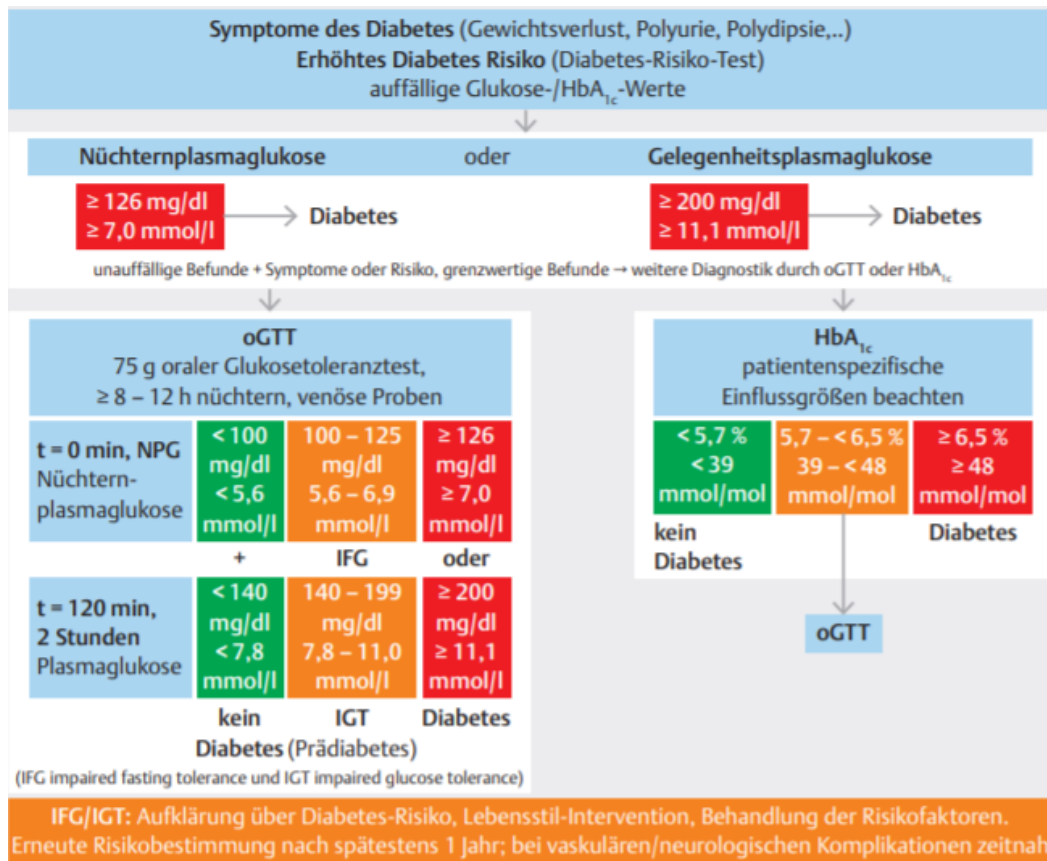


Abb. 5: Symptome des Diabetes und erhöhtes Diabetes Risiko (Landgraf et al., 2019)

Die Diagnostik eines DM2 muss nicht immer symptombedingt erfolgen. Oft werden Patienten auch im Rahmen von Routineuntersuchungen aufgrund einer gestörten Nüchternglukose (normal <100) oder einem erhöhten HbA1C Spiegel (normal <5,7 mmol/L) auffällig. Ein auffällig hoher Glukosewert im Urin kann ebenfalls Anlass einer weiterführenden DM Diagnostik sein. Die Nierenschwelle der Glukose liegt normalerweise bei 150-180 mg/dL. Wird diese Schwelle überschritten, ist die Niere nicht mehr in der Lage die Glukose komplett zu resorbieren und beginnt diese mit dem Urin auszuscheiden. Geschieht dies über einen längeren Zeitraum, werden die Patienten meist aufgrund von gehäuft auftretenden Harnwegsinfektionen beim Hausarzt vorstellig (Wilke et al., 2015). Im Urin kann im Verlauf ebenfalls eine Mikroalbumie als ungefährer Marker für kardiovaskuläre Risikofaktoren gemessen werden (Gæde et al., 2016). Zu den klassischen Symptomen des DM2 die zu einer Diagnostik führen, zählen z.B. Leistungsminderung, Müdigkeit, Polyurie, Wadenkrämpfe, Pruritus, Sehstörungen und bei absolutem Insulinmangel Gewichtsabnahme. Der derzeitige Goldstandard der Diagnostik ist die Messung der Nüchternblutglukose im venösen Plasma. Hier ist eine Lagerung auf Eis und eine

rasche Zentrifugation der Blutprobe erforderlich (<30 Minuten), um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Ist eine Messung erst nach >30 Minuten möglich, müssen dem Plasma Stoffe zur Inhibition der Glykolyse wie z.B. Citrat und Fluorid (Fluorid alleine ist nicht ausreichend) hinzugefügt werden (Kerner, Brückel, and German Diabetes Association, 2014). Dieser Wert ist genauso aussagekräftig in Hinsicht auf die Entwicklung einer Mikroangiopathie wie der 2 Stunden Wert des oralen Glukosetoleranztests (OGTT). Beim OGTT wird zunächst die Nüchternglukose bestimmt. Zwei Stunden nach Einnahme von 75 g Glukose wird erneut eine Messung der Blutglukose durchgeführt. Liegt der Wert des Nüchternblutzuckers bei <100 mg/dL, kann ein DM2 sicher ausgeschlossen werden. Ebenso bei einem 2 Stunden Wert von <200 mg/dL. Liegt der Patient nüchtern in einem Bereich zwischen 100 – 125 mg/dL bzw. bei einem 2 Stunden Wert zwischen 140 – 199 mg/dL, spricht man vom Stadium des Prädiabetes. In diesem Stadium sollte eine intensive Aufklärung des Patienten über die möglichen Risiken erfolgen und eine Umstellung der Ernährung und des Lebensstils erfolgen. Im Bereich des Nüchternblutzuckers von >126 mg/dL oder einem 2 Stunden Wert von >200 mg/dL kann die Diagnose eines DM2 gestellt werden und es muss mit einer Therapie begonnen werden, um Komplikationen und Spätfolgen zu verhindern oder möglichst lange hinauszuzögern. Der HbA1C ist als Marker zur Diagnose des DM2 geeignet. Als Verlaufsparemeter ist er ebenfalls gut geeignet. Bei stabiler Stoffwechsellage sollte alle 3-6 Monate eine Kontrolle des Nüchternblutzuckers, des HbA1C und des angepassten Medikamentenplans erfolgen. Beim Insulin dependend Diabetes mellitus (IDDM) sollten ebenfalls die Injektionsstellen der Patienten auf Infektionen oder Entzündungen kontrolliert werden (Kerner, Brückel, and German Diabetes Association, 2014). Die folgenden Kontrollen sollten einmal im Jahr erfolgen:

Kontrolle der Parameter des metabolischen Syndroms wie Blutdruck, Gewicht, Bauchumfang und Lipidprofil. Kardiologische Vorsorgeuntersuchung zur Vorbeugung der arteriosklerotischen Komplikationen wie Pulsstatus, Ankle-Brachial-Index, EKG (ggf. Langzeit-EKG und Belastungs-EKG) und Echokardiographie. Kontrolle des Fußstatus zur Vorbeugung des diabetischen Fußsyndroms mit Inspektion, Pulsstatus und Stimmgabeltest. Nephrologische Kontrolle zur Vorbeugung der diabetischen Nephropathie mit Kontrolle der GFR, Kreatinin, der Elektrolyte und einer Urinuntersuchung. Zur Vorbeugung der diabetischen Retinopathie ist eine Untersuchung des Augenhintergrundes angezeigt (Grant et al., n.d.).

2.1.5. Verwendete Medikation zur DM2-Therapie

OAD:

Biguanide: Metformin

Wirkung: Als einziger Wirkstoff setzt Metformin direkt an der Insulinresistenz an. Seine Wirkung entfaltet es hauptsächlich durch die Kombination von glukosesenkenden Effekten und einer erhöhten durch Insulin stimulierten Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel. Die Insulinsensivität des Skelettmuskels wird dabei ohne die Erhöhung des tatsächlichen Insulinspiegels erreicht. Der Blutzuckerspiegel wird effektiv durch eine Hemmung der Glukoneogenese und Hemmung der Glukogenolyse erreicht. Ein anderer Angriffspunkt von Metformin liegt in der insulinunabhängigen Verringerung der Oxidation von Fettsäuren. So wird die Imbalance im Glukose-Fettsäure-Zyklus verringert. Die Kombination der Wirkansätze führt bei dauerhafter Therapie zu einem Absinken der Insulinkonzentration. Metformin fördert zudem die anabolen Effekte des Insulins im Fettgewebe. Einer Progredienz von Adipositas wird allerdings durch höheren Glukoseumsatz und die niedrigere Insulinkonzentration entgegengewirkt (Tripathi and Srivastava).

Kontraindikationen: Niereninsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, schwere Leerfunktionsstörungen, Zustände die zu einer Gewebshypoxie prädisponieren, konsumierende Erkrankungen, Reduktionskost, Fasten, akute schwere Erkrankung, Schwangerschaft, vor und nach Operationen, 48h vor und nach Kontrastmittelgabe, Alkoholismus.

Dosierung: 1-2 x 500 – 1000 mg/d nach den Mahlzeiten (Tripathi and Srivastava).

Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid, Glimepirid, Gliquidon

Wirkung: Sulfonylharnstoffe (SH) finden besonders bei nicht übermäßig adipösen Patienten Anwendung. Ihre Wirkung entfalten sie durch die direkte Hemmung des ATP-sensitiven Kaliumkanals der Betazellen des Pankreas. Daraus lässt sich ableiten, dass eine effektive Therapie mit SH nur bei ausreichender Restfunktion der Betazellen gegeben ist. Eine Gefahr besteht jedoch im recht großen Risiko einer Hypoglykämie bei älteren oder niereninsuffizienten Patienten. Zusätzlich verstärkt werden kann eine durch SH induzierte Hypoglykämie durch Arzneimittelwechselwirkungen mit z.B. Alkohol, Aspirin, Oxidaseinhibitoren und Phenylbutazon (Tripathi and Srivastava, n.d.).

Kontraindikationen: Typ-1-Diabetes, Schwangerschaft, Leber- und Niereninsuffizienz, diabetische Stoffwechselentgleisung, diabetische Gangrän.

Dosierung: Glibenclamid 1,75-10,5 mg/d; Glimepirid 1-4 mg/d

Alpha-Glukosidaseinhibitoren: Acarbose, Miglitol

Wirkung: Alpha-Glukosidaseinhibitoren (AGH) hemmen kompetitiv die im Bürstensaum des Dünndarms vorkommende Alpha-Glukosidase, welche für den Abbau von Di- und Polysacchariden zuständig ist. Durch die kompetitive Hemmung können weniger Kohlenhydrate aus dem Darm aufgenommen werden, was eine postprandiale Hyperglykämie verhindert. Eine indirekte Besserung der Insulinresistenz erfolgt durch die verminderte Ausschüttung von Insulin und die erniedrigte Glukotoxizität (Tripathi and Srivastava, n.d.).

Nebenwirkungen: Dosisabhängig Flatulenz, Meteorismus, Leberenzymhöhung u.a.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Alter <18 Jahre, chronische Darmerkrankungen u.a.

Dosierung: Einschleichend dosieren: Max. 3 x 50 mg/d.

Thiazolidindione (Glitazone): Canagliflozin

Thiazolidindione (TZD) sind das molekulare Target des Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptors-Gamma (PPAR- γ). Bei PPAR- γ handelt es sich um einen Liganden-aktivierten Transkriptionsfaktor, welcher bei Aktivierung die Transkription von bestimmten insulinsensitiven Genen erhöht. Allerdings liegen hier noch keine Langzeitergebnisse vor. Die beste Wirkung entfalten TZD in Kombination mit einem anderen OAD, z.B. Metformin. Aufgrund einer bislang erhöhten Rate von insbesondere kardiovaskulären Risikofaktoren, erhöhter Frakturgefahr und einem erhöhten Risiko von Blasenkrebs (Tang et al., 2018), spielen die TZD in Deutschland noch eine untergeordnete Rolle (Tripathi and Srivastava, n.d.).

DPP4-Inhibitoren (Gliptine): Sitagliptin, Saxagliptin

Wirkung: Hauptwirkmechanismus ist die Hemmung der DPP-4, die für den Abbau des Glukagon-like-Peptid 1 (GLP-1) verantwortlich ist. Der erhöhte GLP-1 Spiegel bewirkt dann eine Hemmung der Glukagonsekretion bei gleichzeitiger Stimulation der Insulinsekretion. Da die Inkretinwirkung glukoseabhängig ist, ist das Risiko einer

Hypoglykämie nur bei Anwendung zusammen mit einem weiteren OAD erhöht (Herold et al., 2019).

Nebenwirkungen: Infekte, gastrointestinale Störungen, Hyperlipasämien, selten Pankreatitis u.a.

Kontraindikationen: Niereninsuffizienz (wenn keine Dosisanpassung), Leberinsuffizienz

Dosierung: Sitagliptin 1 x 100 mg/d, Saxagliptin 1 x 5 mg/d.

Bei der Therapie des DM2 finden verschiedene Insuline Anwendung:

► **Tab. 1** Insulinarten – Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen (mit Daten aus [16]).

	Wirkung				
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel	Referenzen
Humaninsuline					
NPH-Insulin	1–2 h	6–7 h	14 h	2 × täglich	[17, 18]
Normalinsulin	30–60 min	3 h	8 h	0–30 min vor den Mahlzeiten	[19]
Mischinsulin NPH (70)/Normal (30)	30–60 min	3–3,5 h	14 h	vor Frühstück und Abendessen	[20, 21]
Insulinanaloga					
Degludec	1–2 h ¹	8–14 h geringes Maximum	>42 h	1 × täglich	[22–24]
Detemir	1 h	7–9 h	19–26 h	1 oder 2 × täglich	[18, 25, 26]
Glargin U100	1 h	8–12 h	20–27 h	1 oder 2 × täglich	[25–27]
Glargin U300	1–6 h ¹	12–16 h geringes Maximum	30–32 h	1 × täglich	[27, 28]
Aspart	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[29, 30]
Glulisin	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[19]
Lispro	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[31]
Faster Aspart	15 min	120 min	4 h	unmittelbar vor den Mahlzeiten	[29]
Mischinsulin protamin, Aspart (70)/Aspart (30); protamin, Lispro (70), Lispro (30)	20–25 min	2–3 h	10–14 h	0–15 min vor Frühstück und Abendessen	[30–33]
Kombinationsinsulin Degludec (70)/Aspart (30)	20–25 min	2–3 h	>30 h	0–15 min vor einer oder vor zwei Hauptmahlzeiten	[34, 35]

¹ Unter Steady-State-Bedingungen ist aufgrund der langen Wirkdauer und des flachen Wirkprofils der Zeitpunkt des Wirkeintritts von geringer klinischer Relevanz.

Abb. 6: Insulinarten – Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen (Landgraf et al., 2019)

Normalinsulin/Altinsulin: Standardinsulin mit einem Wirkeintritt nach ca. 15 – 30 Minuten und einer Wirkdauer bis zu 8h. Kann als einziges Insulin intravenös verabreicht werden.

Schnell- und kurzwirksame Insuline (Lispro, Aspart, Glulisin): Wirkeintritt nach 5 – 15 Minuten, Wirkdauer ca. 2 – 3 Stunden. Rasche Resorption durch unmittelbaren Zerfall in einzelne Insulinmoleküle.

Verzögerungsinsuline (NPH, Glargin, Detemir): Wirkeintritt nach 1 – 4 Stunden und eine Wirkdauer bis zu 24 Stunden (Freissmuth et al., 2016).

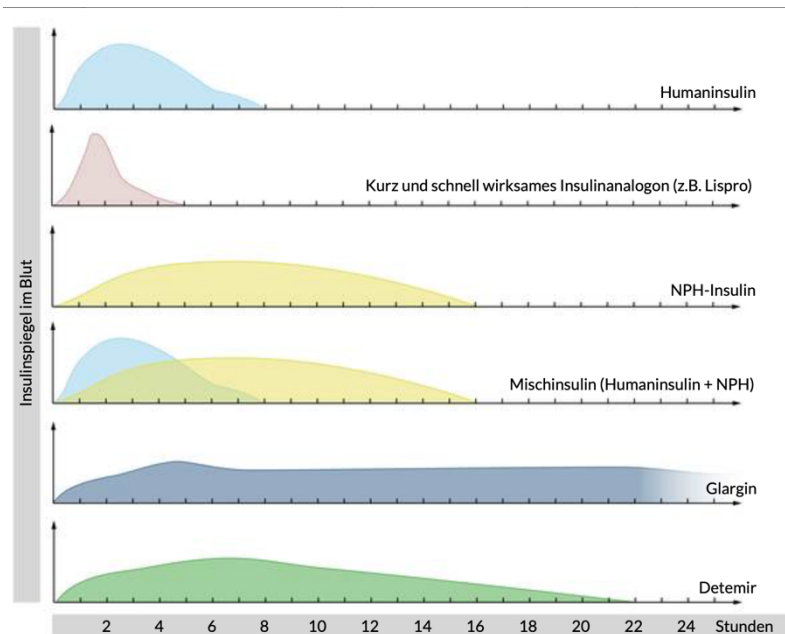


Abb. 7: AMBOSS GmbH (2019) *Insulintypen: Wirkungsdauer und -verlauf*, Kapitel: *Insuline*, [Internet]. Last updated 11.11.2019 [zitiert am 02.12.2019]. URL: <https://www.amboss.com/de/library#xid=Gm0BSg&anker=Z9f9bd1a83be14cff5df0a9b232d98fce>

Zur Therapie des DM2 haben sich verschiedene Insulinschemata etabliert, die im Rahmen des unten erläuterten Therapiestufenschemas zum Einsatz kommen.

„Konventionelle Insulintherapie: Feste Insulindosierungen morgens und abends, entsprechend auch feste Vorgaben zur Nahrungsaufnahme.

Intensivierte Insulintherapie: Es wird versucht, einen nahezu physiologischen Glukosestoffwechsel mit Blutzuckerwerten um 100 mg/dL zu erreichen. Postprandial sollten die Werte bei <140 mg/dL liegen.

Basal unterstützte orale Therapie:

Erweiterung der oralen antidiabetischen Therapie um ein langwirksames Insulin. Bei DM2 als Vorstufe oder Alternative zur konventionellen bzw. intensivierten Insulintherapie.

Supplementäre Insulintherapie:

Gabe von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga zu den Hauptmahlzeiten, zusätzlich zur sonstigen Therapie mit Antidiabetika.“ (AMBOSS GmbH (2019) Diabetes mellitus: Insulintherapie [Internet]. Last updated 22.11.2019 [zitiert am 02.12.2019].

URL:

<https://www.amboss.com/de/library#xid=3g0SE2&anker=Z206684328d43bdbe4a41b4993a8b8261>)

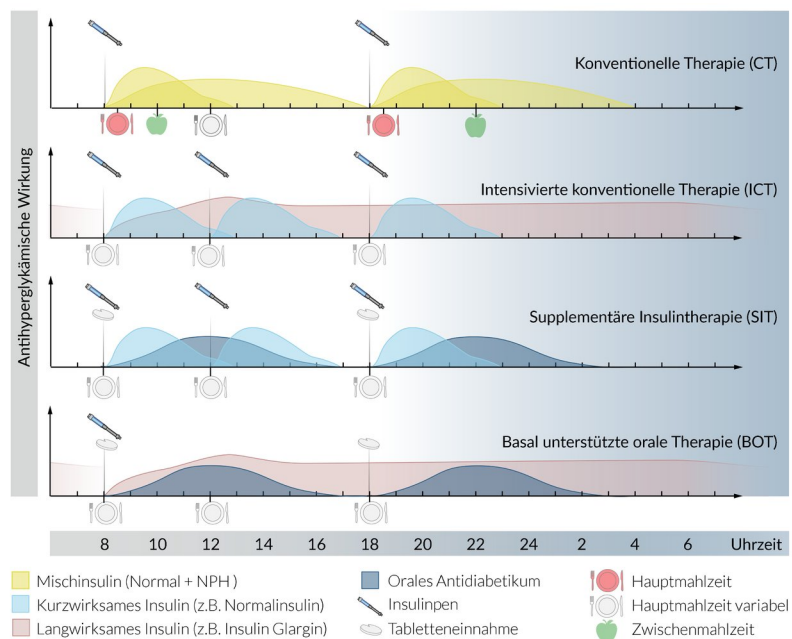


Abb. 8: AMBOSS GmbH (2019) Therapie-Stufenschema für Typ-2-Diabetiker, Kapitel: Diabetes mellitus, [Internet]. Last updated 22.11.2019 [zitiert am 02.12.2019]. URL: <https://www.amboss.com/de/library#xid=3g0SE2&anker=810Oeh>

2.1.6. Therapie-Stufenschema

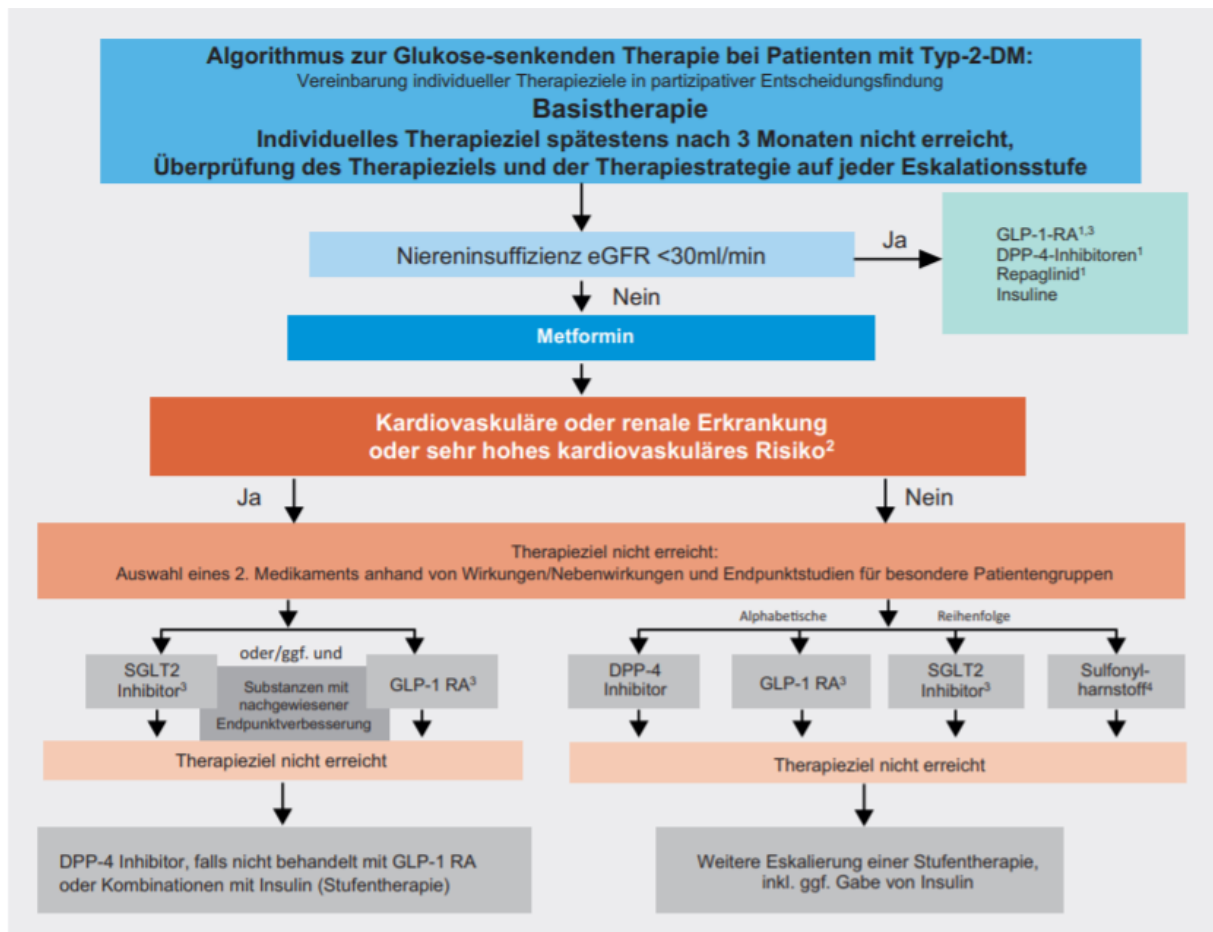


Abb. 9: Algorithmus zur Glukose-senkenden Therapie bei Patienten mit DM2 (Landgraf et al., 2019)

Bei der Therapie des DM2 handelt es sich um ein Stufenschema, welches bei Ausbleiben des anhand des HbA1C-Zielwerts festgelegten Therapieerfolgs immer weiter eskaliert werden kann (Cheisson et al., 2018). Zunächst einmal muss diagnostisch abgewogen werden, ob ein Therapieerfolg anhand der Basistherapie bestehend aus Lifestylemodifikation mit Ernährungsumstellung, Gewichtsverlust, ggf. Tabakentwöhnung und einer Schulung ausreichen. Sollte dies nicht möglich oder medizinisch nicht vertretbar sein, erfolgt eine erste Eskalation. Diese besteht aus den Maßnahmen der Basistherapie ergänzt durch ein OAD, z.B. Metformin als Mittel der ersten Wahl. Bei Unverträglichkeit oder einer Niereninsuffizienz mit eGFR <30ml/min kann bei mäßiger Ausprägung einer Adipositas auf z.B. Sulfonylharnstoffe zurückgegriffen werden (Tripathi and Srivastava, n.d.). Führt auch diese Therapiestufe nach 3 – 6 Monaten nicht zum angestrebten HbA1C-Zielwert, erfolgt eine weitere Eskalation. In Abhängigkeit vom Vorhandensein einer kardiovaskulären / renalen Erkrankung oder einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko erfolgt eine jeweils

angepasste Therapie. Liegen die o.g. Risikofaktoren nicht vor, kann man auf die Wirkstoffgruppen DPP-4 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptor-Agonisten, SGLT-2 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe zurückgreifen. Liegen die o.g. Risikofaktoren vor, sollte bevorzugt auf die Wirkstoffgruppen der SGLT-2 Inhibitoren und der GLP-1 Rezeptor-Agonisten eskaliert werden. Als Beispiel für die SGLT-2 Inhibitoren wird hier Empagliflozin betrachtet. Empagliflozin zeigt im Rahmen der EMPA-REG Studie einen deutlichen Vorteil für Patienten mit DM2 und kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF). Hier zeigt sich in der EMPA-REG Studie eine signifikante Verbesserung der Herzphysiologie, eine Senkung des RR, eine Verbesserung der Aortencompliance und eine Verbesserung der ventrikulären arteriellen Kopplung (Pham and Chilton, 2017). Als Beispiel für einen GLP-1 Rezeptor-Agonisten dient hier Liraglutid. Liraglutid weist bei der Behandlung des DM2 ebenfalls eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität, dem nicht tödlichen Myokardinfarkt und dem nicht tödlichen Schlaganfall im Vergleich mit Placebo auf (Marso et al., 2016). Ein weiteres Beispiel stellt das neuere Semaglutid da. Im Vergleich zu Liraglutid muss dies nur einmal die Woche statt täglich gespritzt werden, was einen Vorteil in der Patientencompliance mit sich bringt. Neben einem sehr deutlichen Gewichtsverlust, zeigt sich unter Semaglutid eine signifikante Reduktion der schweren kardiovaskulären Komplikationen im Vergleich zu Placebo (Leiter et al., 2019). Erreicht auch dieses Schema nach 3 – 6 Monaten nicht den gewünschten Erfolg beim Erreichen des HbA1C Zielwerts, bleibt eine weitere an die Risikofaktoren angepasste Eskalation des Stufenschemas und ggf. die Kombination mit einem Insulin.

2.1.7. Komplikationen

Der DM2 zeichnet sich durch eine Vielzahl von möglichen Komplikationen aus. Man unterscheidet akute von chronischen Komplikationen. Eine akute Komplikation stellt das hyperosmolare Koma bei Entgleisung des Glukosestoffwechsels da. Die beim DM2 noch vorhandene Restsekretion von Insulin verhindert im Vergleich zum ketoazidotischen Koma des Diabetes mellitus Typ 1 die Lipolyse und die Ketonkörperbildung. Die Hyperglykämie induziert eine osmotische Diurese die zu starkem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust sowie zu Hypovolämie führen kann. Symptome des hyperosmolaren Komats bei DM2 sind u.a. Polyurie, orthostatische Hypotension und eine Vielzahl von neurologischen Symptomen (getrübter

Bewusstseinszustand bis zum Koma, Lethargie, Anfälle). Weiterhin haben DM2 Patienten ein höheres Risiko zur Entwicklung eines VHF (Nieuwlaat et al., 2005; Zoni-Berisso et al., 2013). DM2 ist die am häufigste Komorbidität bei VHF (Huxley et al., 2011a; b). In zahlreichen Studien konnte DM2 als starker unabhängiger Prädiktor für einen Schlaganfall bei VHF Patienten identifiziert werden (The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, 2007).

2.2. Orale Antikoagulation mit VKA

2.2.1. Pharmakodynamik

VKA / Cumarinderivate besitzen eine Strukturähnlichkeit zu Vitamin K. Durch diese Ähnlichkeit wirken sie als kompetitive Inhibitoren der Vitamin K-Epoxid-Reduktase (VKORC1). Durch die Inhibition der VKORC kommt es zu einem vermehrten Anfall von Vitamin K-Epoxid und einer Abnahme der aktiven reduzierten Form von Vitamin K (Chen et al., 2018). Dadurch können in der Leber aufgrund der fehlenden γ -Carboxylierung nur inaktive Formen der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und S gebildet werden. Ohne die γ -Carboxylierung sind die Faktoren nicht in der Lage, eine Ca^{2+} abhängige Bindung an die negativ geladenen Phospholipidoberflächen im Rahmen der sekundären Hämostase einzugehen. Der Eingriff der VKA in den Vitamin K-Zyklus beeinflusst jedoch nicht die bereits gebildeten und korrekt carboxylierten Faktoren, weshalb der maximale antikoagulatorische Effekt nach der ersten Einnahme von VKA von der biologischen Halbwertszeit der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren abhängt und erst nach ein bis zwei Tagen einsetzt. Die Plasmahalbwertszeit der Vitamin K abhängigen Faktoren liegt bei ca. 6-50 Stunden. Hingegen hat das antikoagulatorisch wirksame Protein-C nur eine Halbwertszeit von ca. 6 Stunden (Griffin, Zlokovic and Mosnier, 2012). So erklärt sich das zu Anfang einer Therapie mit VKA zunächst erhöhte Thromboserisiko, da durch das schnelle Absinken des Protein-C eine antikoagulatorische Komponente gegenüber den noch vorhandenen aktiven Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren besteht. Um diesem Effekt vorzubeugen, muss am Beginn einer jeden VKA Therapie, ein schnell wirkendes Antikoagulanz wie Heparin parallel verabreicht werden, um die verzögerte antikoagulatorische Wirkung der VKA zu kompensieren (Freissmuth et al., 2016).

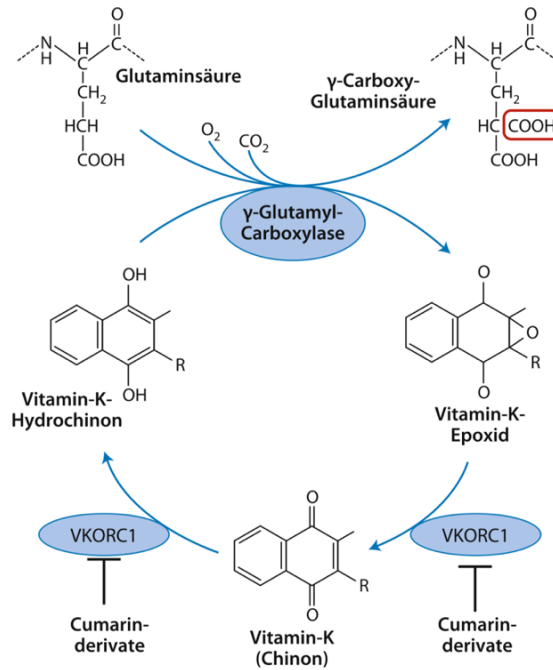


Abb. 10: Vitamin K-Zyklus (Freissmuth et al., 2016)

2.2.2. Pharmakokinetik

„Phenprocoumon und Warfarin werden rasch und nahezu vollständig nach oraler Gabe resorbiert und zu > 90% an Plasmaproteine gebunden. Cumarinderivate werden durch CYP-Enzyme (vor allem CYP2C9) in der Leber metabolisiert und zum überwiegenden Teil nach Glukuronidierung renal ausgeschieden. Phenprocoumon besitzt eine Plasmahalbwertszeit von 6 Tagen, Warfarin von ca. 40 Stunden. Daraus ergibt sich eine Wirkdauer von 6–10 Tagen für Phenprocoumon und von 2–6 Tagen für Warfarin.“ (Freissmuth et al., 2016)

2.2.3. Therapie und Versorgungssysteme

Die Therapieindikation für VKA ist gegeben, wenn eine dauerhafte Herabsenkung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes notwendig ist. Dies ist z.B. der Fall bei der Prophylaxe von venösen Thrombosen oder der Lungenembolie (Groetzinger et al., 2018), sowie zur Prävention von Komplikationen bei Vorhofflimmern (VHF), Herzklappenersatz (Roberts, Razooqi and Quinn, 2017; Olson et al., 2018), Kardiomyopathien oder hereditären Thrombophilien. Zielbereich der Antikoagulation ist ein INR im Bereich zwischen 2,0 und 3,0. Eine Ausnahme stellen hier schwere, rezidivierende

Thrombembolien oder Herzklappenersatz mit Klappen der ersten Generation da. Hier ist eventuell ein INR zwischen 3,0 und 4,5 erforderlich (Freissmuth et al., 2016). Zur Überwachung der Antikoagulationstherapie mit VKA stehen verschiedene Modelle zur Verfügung. Das in Deutschland am häufigsten gebrauchte Modell ist die Überwachung durch einen Allgemeinmediziner, Facharzt oder eine ambulante Klinik. Eine gezielte Schulung der betroffenen Patienten mit dem Ziel des Patientenselbstmanagements ist ebenfalls möglich. Ziel hierbei ist die selbstständige Überwachung und Messung der Gerinnungsparameter und ggf. notwendige Dosisanpassung durch den Patienten. Als dritte Möglichkeit existiert die in Deutschland weniger gebräuchliche Betreuung der Patienten durch einen spezialisierten Gerinnungsdienst, der an ein spezialisiertes Zentrum angeschlossen ist. Der Dienst besteht aus speziell geschultem und ausgebildetem Personal. Im Rahmen der thrombEVAL-Studie wurde dieses Modell testweise angewandt.

2.2.4. Unerwünschte Wirkungen

Blutungen zählen aufgrund der starken antikoagulatorischen Wirkung der VKA zu den häufigsten Nebenwirkungen (Hansen et al., 2018; Ujeyl et al., 2018). Das Blutungsrisiko steigt bei einer Überdosierung der VKA stark an. Diese muss nicht immer aus einer übermäßigen Einnahme der Präparate durch den Patienten entstehen, sondern kann auch das Resultat aus einer Medikamentenwechselwirkung mit anderen Pharmaka sein. Besonders Patienten mit einer genetischen Variante des Enzyms CYP2C9 und der VKORC1 haben eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber VKA, was zu einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen führen kann. Die häufigste Blutungslokalisierung liegt im Gastrointestinaltrakt und den ableitenden Harnwegen. Besonders in den ersten Tagen einer Therapie, kann es zum Auftreten einer seltenen Komplikation kommen, den sogenannten Cumarinnekrosen der Haut und des Unterhautfettgewebes (0,01% – 0,1%) (Fred, 2017). Diese treten besonders in Gebieten mit ausgeprägtem subkutanem Fettgewebe wie z.B. am Bauch, Mammae, Gesäß oder Oberschenkeln auf. Als Warnzeichen gelten hier Rötungen und Schmerzen innerhalb der ersten Behandlungstage. Zurückzuführen ist dies auf die anfängliche Hyperkoagulabilität aufgrund des zunächst rasch abfallenden Protein-C. Zu den häufigeren, jedoch reversiblen Nebenwirkungen zählen z.B. eine passagere Erhöhung der Transaminasen (Prochaska et al., 2015), Haarausfall (Watras, Patel and

Arya, 2016) und Beschwerden des Magen-Darm- Traktes. Aufgrund ihrer Plazentagängigkeit sind VKA während der kompletten Schwangerschaft kontraindiziert, da sie sonst Embryopathien oder Entwicklungsstörungen auslösen können (Yurdakök, 2012). Auch nach der Geburt kann Phenprocoumon eine Blutungskomplikation beim Säugling hervorrufen, da es in die Muttermilch übergeht. Beim Auftreten nur leichter Blutungen wie beispielsweise am Zahnfleisch, reicht eine Pause der Medikation als Therapie meist aus. Bei schwereren aber noch nicht lebensbedrohlichen Blutungen, muss dem Patienten Vitamin K1 (Phytomenadion) verabreicht werden (oral oder intravenös). Bei lebensbedrohlichen Blutungen ist eine umgehende Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren angezeigt (Freissmuth et al., 2016).

2.2.5. Kontraindikationen / Interaktionen

Wie oben bereits erläutert, sind VKA in der kompletten Schwangerschaft und bei erhöhter Blutungsneigung kontraindiziert. Tritt bei Therapie nur ein verminderter Effekt der VKA auf, kann dies auf einer Resorptionsstörung durch gleichzeitige Gabe von Colestyramin beruhen. Ein beschleunigter Abbau der VKA kann durch eine Medikation hervorgerufen werden, die die hepatische Enzymexpression induziert (z.B. Barbiturate, Rifampicin, Phenytoin, Alkohol). Eine besonders Vitamin K reiche Ernährung (z.B. Spinat und Kohl) kann die Wirkung der VKA ebenfalls herabsetzen (Violi et al., 2016). Im Gegenzug kann eine besonders Vitamin K arme Ernährung die Wirkung verstärken. Enzyminhibitoren wie Cimetidin, Amiodaron, Erythromycin, Metronidazol usw. können die Biotransformation von VKA in der Leber hemmen. Ebenfalls wurde bei gleichzeitiger Gabe von VKA und Statinen über eine Verstärkung der Wirkung berichtet (Andrus, 2004). Durch parallele Gabe von anderen Antikoaluganzen, Thrombozytenaggregationshemmern und nichtsteroidalen Antiphlogistika kann die Blutungsneigung unter VKA zusätzlich gesteigert werden (Freissmuth et al., 2016).

2.2.6. Kontrolle der Therapie

Da die VKA über eine lange Halbwertszeit und eine geringe therapeutische Breite verfügen, bedürfen sie einer stetigen Kontrolle, da es sonst schnell zum Über- oder Unterschreiten des gewünschten antikoagulatorischen Effektes kommen kann. Als

Maß hierfür dient der International-Normalized-Ratio (INR). Beim INR handelt es sich um einen international einheitlichen Wert zur Darstellung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung, da zur Messung der Gerinnung unterschiedliche Thromboplastine verwendet werden. Beim INR setzt man die Gerinnungszeit in Relation zu der eines Normalplasmas und errechnet ihn durch Teilen der Thromboplastinzeit (TPZ) des Patientenplasmas durch die TPZ eines Normalplasmas potenziert das Ergebnis mit dem International-Sensitivity-Index (ISI). Dieser setzt die Sensivität des TPZ-Reagenz in Beziehung zu einem international einheitlichem Standard (Luxembourg, Krause and Lindhoff-Last, 2007). Zeitweise wird auch noch die ältere, nicht international einheitliche Thromboplastinzeit (PT oder Quick-Wert) zur Messung der antikoagulatorischen Wirkung der VKA herangezogen. Beim Quick bestimmt man nach der Zugabe von Ca^{2+} und Gewebethromboplastin die Gerinnungsdauer eines Citratplasmas. Das Gewebethromboplastin wird aus verschiedenen Geweben und Spezies gewonnen und stellt den notwendigen Tissue-Faktor (Faktor III), der in Anwesenheit von Ca^{2+} dazu benötigt wird, die Gerinnungskaskade unter Beteiligung der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren anzustoßen. Die Prothromninzeit stellt dabei die Gerinnungszeit da (Favaloro, 2017). Beim Quick Wert wurde die dann gemessene Gerinnungszeit in Prozent zum Normalwert ausgedrückt. Da allerdings die verschiedenen Anbieter und Labore unterschiedlich zusammengesetzte Gewebethromboplastin-Präparate aus verschiedenen Organen und Spezies verwenden, ist ein universeller Vergleich nicht möglich. Um diesen Umstand auszuschließen, wurde der INR eingeführt (Freissmuth et al., 2016).

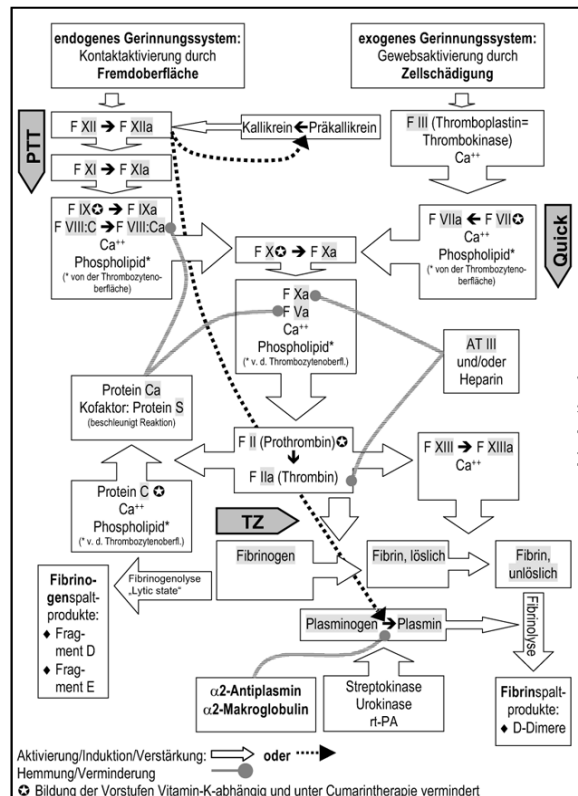


Abb. 11: Dr. Olav Hagemann, Laborlexikon.de (2019) Gerinnung und Fibrinolyse [Internet]. Last updated 11/2019 [zitiert am 30.11.2019]. URL: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/11-Gerinnung_und_Fibrinolyse.htm

2.2.7. Qualität der oralen Antikoagulation

Die Qualität der oralen Antikoagulation lässt sich am besten über die Time in therapeutic range (TTR) als Surrogatmarker bestimmen (Caldeira et al., 2015). Bei einem Surrogatmarker handelt es sich in klinischen Studien um einen Messwert, dessen Beeinflussung die therapeutische Wirkung einer Therapie anzeigt. Dazu muss allerdings ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Surrogatmarker und der Response vorhanden sein. Sinnvoll ist die Anwendung dann, wenn eine kurzfristige Veränderung des Surrogatmarkers eine langfristige therapeutische Wirkung anzeigt (Jaehde, 2020). Um die TTR und die Zeit außerhalb des Zielbereichs messen zu können, benötigt man eine aussagekräftige Methode zur vergleichbaren Berechnung dieser Werte. In vielen Arbeiten zu diesem Thema hat sich die lineare Interpolationsmethode nach Rosendaal als verlässliche Methode erwiesen (Rosendaal et al., 1993). Bei der Methode wird angenommen, dass der Verlauf der INR unter Therapie linear ist. Bezieht man nun die Häufigkeit und die Ergebnisse der INR Messungen mit ein, kann man die Zeit berechnen, in der sich ein Patient innerhalb und/oder außerhalb des angestrebten INR-Zielbereichs befunden hat. Steigt der INR eines Patienten beispielsweise innerhalb von 30 Tagen von 2,5 auf 3,5 bei einem

Zielbereich von 2,0 – 3,0 an, befand sich der Patient ca. 50% der Zeit im therapeutischen Bereich. Ein exakter internationaler Vergleich der Qualität der Antikoagulation ist allerdings schwierig, da sich in Deutschland das langwirksame Phenprocoumon im Gegensatz zum international bevorzugten kurzwirksamen Warfarin durchgesetzt hat (Ulrich et al., 2014). Die Qualität der Antikoagulation wird weiterhin neben dem eingesetzten VKA von der Art des begleitenden Versorgungssystems beeinflusst.

Ein Beispiel stellt die Cluster-randomisierte PICANT Studie des Zentrums für Allgemeinmedizin der Goethe Universität in Frankfurt am Main da. Hier wurde die TTR von insgesamt 688 Patienten unter VKA Therapie verglichen. 344 Patienten wurden in eine Gruppe mit Best Practice (BP) Modell (Case Management der Praxen, engmaschiges Monitoring, Schulung des Praxispersonals, Schulung des Arztes und Bereitstellung von Infomaterial für die Patienten) randomisiert, die restlichen 344 führten Ihre gewohnte Therapie fort. Der INR Zielbereich lag hier für 98,5% der Patienten bei 2,0 – 3,0. Im Verlauf von 24 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die TTR der BP Gruppe lag bei 75,1% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 74,3% ($p=0,670$) (Mertens et al., 2019).

In der 2178 Patienten umfassenden spanischen FANTASIA Studie wurden die Patienten mit Vorhofflimmern von Allgemeinmedizinern und Hämatologen betreut. 1648 der Patienten wurden mit VKA behandelt. Hier zeigte sich bei 55% der Patienten eine schlechte Qualität der Antikoagulation mit einer TTR <70%. Besonders auffällig war hier eine signifikant schlechtere Qualität der Antikoagulation bei DM2, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und einem hohen SAME-TT 2 R 2 score [sex female, age < 60years, medical history (more than two co-morbidities), treatment (interacting drugs), tobacco use (doubled), and race (doubled)] (Esteve-Pastor et al., 2018).

Einen direkten Vergleich zwischen einem Patientenkollektiv mit regulärer Betreuung durch einen Hausarzt und einem Patientenkollektiv, welches in INR-Selbstmanagement geschult wurde, stellt die prospektive, randomisierte und monozentrische ESCAT Studie da. Über einen Zeitraum von drei Jahren wurden hier 1200 Patienten untersucht. Der INR-Zielbereich wurde zwischen 2,5 – und 4,5 festgelegt. Die Patienten der Selbstmanagementgruppe lagen zu 80% im INR-Zielbereich, die regulär durch den Hausarzt kontrollierte Gruppe erreichte nur 65%.

Bemerkenswert war bei der Studie, dass der INR der Selbstmanagement Gruppe im Durchschnitt ca. 5-mal häufiger gemessen wurde als bei der Hausarztgruppe, was maßgeblich zu einer besseren Qualität der Therapie der Selbstmanagementgruppe beitrug (Körtke et al., 2001). Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban gehören zu den direkten Faktor-Xa-Inhibitoren. Faktor Xa stellt das Schlüsselenzym der extrinsischen und intrinsischen Gerinnungskaskade da. Eine gute Nierenfunktion ist bei diesen Präparaten nicht so obligat wie bei Dabigatran, da nur ein Teil der Elimination über die Niere stattfindet (Mavrakanas et al., 2017).

2.2.8. Alternativen zur Therapie mit VKA

Als Alternativen zu den VKA stehen verschiedene Präparate zur Verfügung. Zum einen die parenteral angewendeten Heparine (unfraktioniert und fraktioniert) oder der selektive Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux. Zum anderen die neue Generation der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) (Harbrecht, 2011). Heparine wirken über eine Bindung an den Proteaseinhibitor Antithrombin III. Der gebildete Komplex ist in der Lage die Gerinnungsfaktoren II, IX, X, XI und XII zu binden und vermindert so deren Wirkung (Schwartz, 1990). Die DOAK's umfassen zwei verschiedene Wirkstoffgruppen. Dabigatran wirkt nach der Umwandlung des Prodrugs Dabigatran-Etexilat in der Leber durch eine direkte Hemmung von Thrombin, was zu einer Inhibition der Fibrinbildung führt. Eine gute Nierenfunktion ist für die Einnahme von Dabigatran obligat, da es über die Nieren ausgeschieden wird (Sié, 2016). Eine Metaanalyse von Bai et al. konnte nachweisen, dass Rivaroxaban im Vergleich zu Dabigatran kein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle oder thrombembolische Ereignisse aufweist (Hazard ratio 1,02). Im Vergleich der beiden zu Warfarin, zeigte sich jedoch eine klare Überlegenheit der DOAK's gegenüber Warfarin (Hazard ratio 0,75). Beim Auftreten von major Blutungen ist Rivaroxaban Dabigatran unterlegen (Hazard ratio 1,38). Hier konnte zusammenfassend keine Überlegenheit gegenüber Warfarin festgestellt werden (Hazard ratio 0,99). Rivaroxaban weist weiterhin im Vergleich zu Dabigatran eine höhere Gesamtmortalität und ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen auf. Beim Myokardinfarkt und intrakraniellen Blutungsereignissen unterscheiden sich Rivaroxaban und Dabigatran nicht. Vergleicht man diese Komplikationen mit Warfarin, zeigt sich ein gleichbleibendes Risiko für jegliche Blutungen, Gesamtmortalität und Myokardinfarkten. Ein höheres Risiko unter Warfarin

resultiert hingegen für gastrointestinale Blutungen und ein niedrigeres Risiko für intrakranielle Blutungen (Bai et al., 2017).

Ein weiterer Vertreter der DOAK's im Vergleich zu VKA ist Edoxaban. Edoxaban zeigt im Vergleich zu VKA eine ähnliche Wirksamkeit auf die Gerinnung. Eine Beeinträchtigung des Behandlungseffekts von Edoxaban durch DM2 wird nicht beobachtet. Unabhängig davon ob die Patienten an DM2 erkrankt waren oder nicht, konnte eine signifikante Verringerung der kardiovaskulären Mortalität (Major Blutungen und kardiovaskulärer Tod) erreicht werden (Plitt A, Ruff CT, Goudev A, et al., 2020). Ein weiteres NOAK ist Apixaban. Bei Apixaban weisen die DM2 Patienten eine ähnliche Rate an MI's, eine niedrigere Rate an systemischen Embolien und eine niedrigere kardiovaskuläre- und Gesamtmortalität als Patienten ohne DM2 auf. Wechselwirkungen zwischen DM2 und Apixaban vs. VKA zeigen sich bei den Raten für major Blutungen und klinisch relevanter nicht-major Blutungen, jedoch nicht bei der Gesamtheit der Blutungen. Patienten ohne DM2 weisen niedrigere Blutungsraten auf (Ezekowitz et al., 2014).

2.3. Einflüsse des Diabetes mellitus Typ 2 auf die Hämostase

2.3.1. Einflüsse von DM2 auf die Thrombozytenfunktion

Patienten mit DM2 haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Hess, 2015). Die Rate der Myokardinfarkte z.B. ist bei Diabetikern in etwa so hoch wie bei Nichtdiabetikern mit einem Event in der Vorgeschichte (Haffner et al., 1998). Als Ursache hierfür wurden lange atherosklerotische Läsionen als Auslöser angesehen (Russell, 1999). Aktuellere Studien hingegen belegen, dass sowohl Veränderungen des Myokards als auch Veränderungen des Blutkreislaufs beim DM2 Patienten einen Einfluss auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen haben.

Zu den Veränderungen am Myokard zählen u.a. Insulinresistenz und erhöhter Sauerstoffbedarf des Myokards, Mikroangiopathie, endotheliale Dysfunktion und Neuropathie. Alle diese Faktoren können einzeln oder in Kombination miteinander das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei DM2 Patienten begünstigen.

Die Veränderungen des Blutes zeigen sich auf Ebene der Thrombozyten und des plasmatischen Gerinnungssystems. Neben Veränderungen der Thrombozytenfunktion und Hyperkoagulierbarkeit des Blutes können auch eine verlängerte Fibrinolyse und

vermehrte Entzündungsmediatoren bei DM2 Patienten zum vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führen (Hess, 2015).

Auf der Ebene der Thrombozyten zeigen sich die Veränderungen bei DM2 durch eine gesteigerte Aktivität und Aktivierbarkeit der Thrombozyten im Allgemeinen und besonders bei Hyperglykämie. Die zur Thrombozytenaggregation notwendige Stimulus-Schwelle ist bei Diabetikern deutlich gesenkt (Hess, 2015). Der Grund hierfür liegt in Störungen auf Ebene von metabolischen Störungen bei DM2, oxidativem Stress und vorliegender endothelialer Dysfunktion. Bei Hyperglykämie im Rahmen des DM2 ist die Schwelle zur Aktivierung der Thrombozyten besonders niedrig. Weiterhin ist das oft schon vorgeschädigte Endothel bei Hyperglykämie nicht mehr in der Lage, ausreichend viel Stickstoffmonooxyd (NO) als hochpotenten Vasodilatator zu bilden. Stattdessen werden größere Mengen Superoxid gebildet (Ferroni et al., 2004). Ein weiterer Einflussfaktor auf die gesteigerte Aktivität der Thrombozyten ist die gesteigerte Ca²⁺ Mobilisierung aus den Blutplättchen. Die resultierenden erhöhten intrazellulären Calciumspiegel tragen in einem circulus vitiosus erneut zur Aktivierung weiterer Thrombozyten bei (Li, Woo and Bose, n.d.). Die Insulinsensitivität der Thrombozyten ist ebenfalls erniedrigt, was über verschiedene Signalkaskaden die Hemmung der cAMP Bildung im Thrombozyten beeinträchtigt. Die Hemmung der cAMP Synthese führt physiologisch zu einer verminderten Thrombozytenaktivität, weshalb eine Beeinträchtigung der Hemmung ebenfalls zu einer erhöhten Adhäsion, Aggregation und gerinnungsfördernden Aktivitäten der Thrombozyten führt (Ferreira et al., 2004, 2006). Singer et al. konnten nachweisen, dass eine intensive Kontrolle des Blutzuckers mit einer Senkung des HbA1c von 9,4 % auf 8,1 % zu keiner signifikanten Verbesserung oder Normalisierung der Thrombozytenfunktion beitragen konnte. Dies legt den Schluss nahe, dass die Hyperglykämie unabhängig von ihrer Ausprägung zu einer dauerhaften und ausgeprägten Thrombozytenfunktionsstörung beiträgt (Singer et al., 2014).

Veränderungen im Fettstoffwechsel der DM2 Patienten können ebenfalls zum erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen beitragen. Erhöhte Triglycerid- und LDL-Spiegel in Kombination mit niedrigen HDL-Spiegeln wie sie bei DM2 Patienten oft vorkommen, führen zu einer Veränderung der Membranfluidität und Wechselwirkungen mit dem intrazellulären System der Thrombozyten. Die Änderungen der Membranfluidität resultieren aus der Wechselwirkung von glykierten LDL-Molekülen mit intrazellulären Vorgängen der Thrombozyten. Die Glykierung der

LDL-Moleküle wiederum resultiert aus der Modulation des physiologischen LDL durch oxidativen Stress, welchem DM2 Patienten vermehrt ausgesetzt sind (Ferretti et al., n.d.; Ferroni et al., 2004).

Wie weiter oben bereits erwähnt, kann auch eine epitheliale Dysfunktion bei DM2 Patienten Einfluss auf die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse nehmen. Der Einfluss des geschädigten Epithels findet ebenfalls über eine Veränderung der Thrombozytenfunktion statt. Physiologisches Endothel setzt Vasodilatoren (NO und Prostacyclin) frei. Bei epithelialer Dysfunktion ist die Expression der Vasodilatoren eingeschränkt. Oxidativer Stress, nicht-enzymatische Glykierung, erhöhte Aktivität des Polyolwegs und Aktivierung der Proteinkinase C führen bei Hyperglykämie zu einer vermehrten Expression von Entzündungsmediatoren und Thrombozytenadhäsionsmolekülen (De Vriese et al., 2000; Hess, 2015).

2.3.2. Einflüsse von DM2 auf die exogene und endogene Gerinnungskaskade

Die regelrechte Ausbildung von Fibringerinnseln und eine ausgeglichene Fibrinolyse sind Voraussetzung für eine suffiziente plasmatische Gerinnung. Veränderungen in der Fibringerinnselstruktur oder eine Beeinträchtigung der Fibrinolyse, tragen maßgeblich zum Risiko von atherosklerotischen Ereignissen bei (Collet et al., 2006). Thromboplastin (Faktor III = FIII) ist der maßgebliche Aktivator des exogenen Gerinnungssystems (Siehe hierzu auch Abb. 6 auf Seite 3). Bei DM2 Patienten werden höhere Konzentrationen von FIII gemessen, was in einer gesteigerten Aktivität des Gerinnungssystems und einer erhöhten Gefahr für kardiovaskuläre Ereignisse resultiert (Boden et al., 2007). Quelle der erhöhten FIII Konzentration kann das bei den oft adipösen DM2 Patienten vorhandene Fettgewebe sein. Weitere Quellen sind eine erhöhte Bildung von FIII bei Hyperglykämie, oder eine gesteigerte Bildung von FIII unter der Anwesenheit von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) oder „Advanced glycation end products“ (AGE's) (Breitenstein, Tanner and Lüscher, 2010; Samad, Pandey and Loskutoff, 1998).

An physiologischen Thrombozyten führt die Bindung von Insulin zu einer Hemmung der FIII Synthese. Bei DM2 ist die Sensitivität des verantwortlichen Rezeptors hingegen verringert, was zu einer höheren Synthese und Freisetzung von FIII führt (Gerrits et al., 2010).

Ein weiterer Weg zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnung führt neben dem eben genannten exogenen Weg über den endogenen Weg. An der Aktivierung des endogenen Weges ist maßgeblich der Faktor VIII (FVIII) beteiligt. FVIII benötigt zur Stabilisierung den Von-Willebrand-Faktor (VWF). VWF fördert neben der Stabilisierung von FVIII ebenfalls die Thrombozytenadhäsion. Bei DM2 Patienten konnte eine erhöhte Konzentration von VWF und FVIII unabhängig voneinander nachgewiesen werden (Frankel et al., 2008; Kistorp et al., 2008).

Ein weiterer Faktor, der bei DM2 Patienten zu einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Ereignissen führen kann, ist ein erhöhter Fibrinogenspiegel. Fibrinogen bildet in der Endstrecke der Gerinnungskaskade das vernetzte Fibringerinnsel. Die Struktur dieses Gerinnsels und dessen Fähigkeit durch Fibrinolyse abgebaut zu werden, ist eng an einen stabilen Fibrinogenspiegel gekoppelt.

Im Rahmen einer Entzündung mit elevierten IL-6, IL-1 und Tumornekrosefaktor- α Spiegeln wie sie bei DM2 Patienten häufig vorkommt, kommt es zur reaktiven Bildung von Akute-Phase-Proteinen, zu denen auch das Fibrinogen gehört.

Weiteren Einfluss auf die Gerinnselstruktur hat neben dem Fibrinogenspiegel auch die Glykierung des Fibrinogens. Wird Fibrinogen im Rahmen einer Hyperglykämie glykiert, vernetzt es sich im Vergleich zum physiologischen Zustand zu einem starrerem und engerem Fibrinnetzwerk (Lütjens et al., 1985; Dunn, Ariëns and Grant, 2005). Diese starren Fibringerinnsel erhöhen das Risiko eines Myokardinfarkts (Collet et al., 2006). Eine suffiziente Blutzuckerkontrolle können die Glykierung des Fibrinogens und somit die Struktur der Fibringerinnsel normalisieren (Pieters et al., 2008).

Eine weitere wichtige Rolle in der Stabilisierung der Fibringerinnsel spielt der Gerinnungsfaktor XIII (FXIII). FXIII vernetzt Fibrinmoleküle und baut antifibrinolytische Proteine in das Fibringerinnsel ein. Weiterhin schützt der FXIII-A Val34-Leu-Polymorphismus vor einem Myokardinfarkt (Hess, 2015). Bei DM2 Patienten sind die FXIII Spiegel ohne Einfluss auf die Vernetzungsqualität erhöht (JI and RI, 2000).

DM2 hat ebenfalls Einfluss auf die Fibrinolyse. Der Fibrinolyse dient dem Körper als Werkzeug zum Abbau von Fibringerinnseln und somit zur Aufrechterhaltung eines Gerinnungs- und Lysegleichgewichts. Wichtigster Faktor der Fibrinolyse ist das Plasmin, welches durch Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) oder Urokinase aus Plasminogen gebildet wird. Wie weiter oben bereits erwähnt, erhöht der Einbau von glykierten Fibrin- und Fibrinogenmolekülen in das Gerinnsel die Resistenz gegen die

Lyse durch Plasmin (Lütjens et al., 1985). Als wichtigster Inhibitor der Fibrinolyse ist bei DM2 Patienten ebenfalls der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI) erhöht (Hess, 2015). PAI bildet Komplexe mit t-PA und Urokinase, bevor Plasminogen zu Plasmin aktiviert werden kann. Ursache der vermehrten PAI Bildung sind DM2 typische Faktoren wie Zytokine bei Entzündungen, (exogenes) Insulin, LDL und freie Fettsäuren. Des weiteren wird PAI von Fettgewebe und den Makrophagen adipöser Menschen exprimiert (Loskutoff and Samad, 1998).

2.3.3. Auswirkungen von Entzündungsprozessen bei DM2 auf das Gerinnungssystem

Entzündungen können selbst bei niedriggradigen Entzündungsvorgängen die Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigen oder gar fördern (Jha et al., 2018). Endothelschädigung mit verminderter NO-Freisetzung und eingeschränkter Endothelfunktion können die Thrombozytenfunktion beeinflussen. Von Entzündungszellen exprimierte Zytokine führen zu einer vermehrten Freisetzung von FIII, welcher die prothrombotischen Eigenschaften des Gerinnsels fördert. Auch das Fettgewebe von adipösen DM2 Patienten exprimiert vermehrt Zytokine. Die hohen Zytokinkonzentrationen erhöhen die Fibrinogenspiegel und fördern zusammen mit dem vermehrt gebildeten PAI das prothrombotische Milieu (Alzahrani and Ajjan, 2010; Hess, 2015).

2.3.4. Auswirkungen von DM2 auf das Komplementsystem

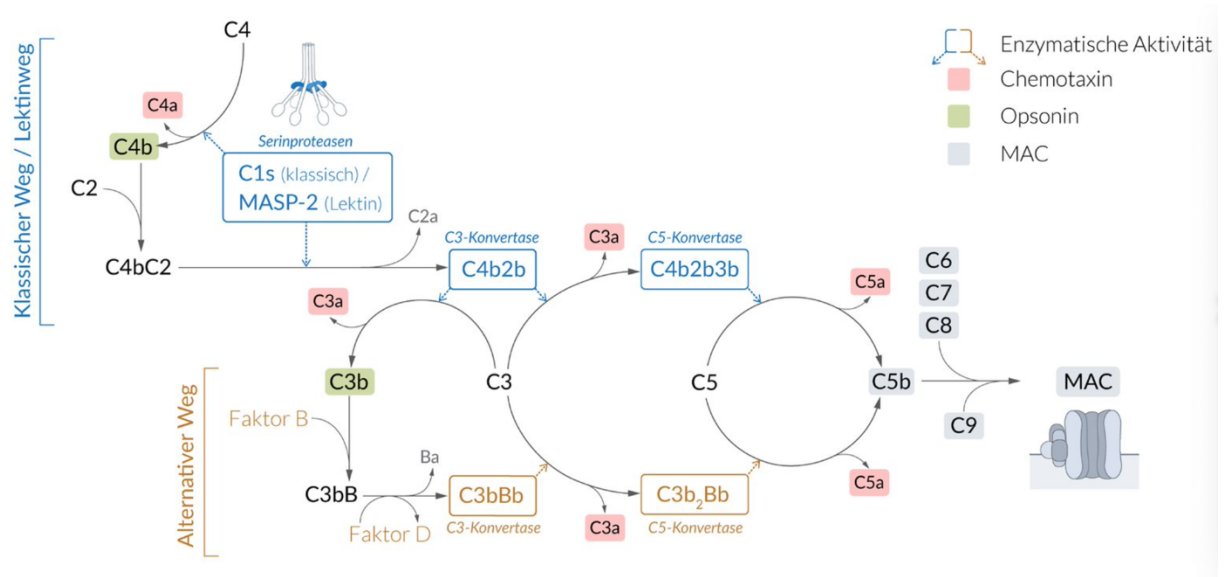


Abb. 12: AMBOSS GmbH (2020) Die Komplementkaskade, Kapitel: Unspezifisches Immunsystem, [Internet]. Last updated 28.11.2019 [zitiert am 06.01.2020]. URL: [\(JI and RI, 2000\)](#)

Neben den Zytokinen kann bei einer Entzündung auch das Komplementsystem mit dem Gerinnungssystem interagieren. Die Aktivierung der bis zu 30 beteiligten Komponenten erfolgt über den klassischen-, den Lektin- oder den alternativen Weg. Resultat all dieser Wege ist die Aktivierung des Faktors C3 und C5. Diese aktivieren die gemeinsame Endstrecke, bestehend aus C5b und C6-9, welche den Membranangriffskomplex initiieren (Hess, 2015).

Thrombozyten haben einen Komplementrezeptor und tragen mehrere Komponenten der Komplementkaskade auf ihrer Oberfläche. Somit wird nach Aktivierung der Thrombozyten durch Adenosinmonophosphat, Adrenalin, Arachidonsäure, Thrombin oder einer Scherbelastung, ebenfalls eine Komplementkaskade ausgelöst (Peerschke, Yin and Ghebrehiwet, 2010). Auf der anderen Seite ist es ebenfalls möglich, dass gewisse Komplementfaktoren Thrombozyten aktivieren können. Hierzu zählen unter anderem C3a und C5a (Martel et al., 2011; Polley and Nachman, 1983). Bei DM2 sind sowohl Komplementplasmaspiegel als auch Komplementaktivierungsprodukte erhöht (Engstrom et al., 2005). Ob dies jedoch die Thrombozytenfunktion direkt beeinflusst, ist noch ungeklärt (Hess, 2015). Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen DM2 und erhöhten C3-Plasmaspiegeln und verlängerter Lyse des Gerinnsels bestätigt werden (Hess et al., 2014; Schroeder et al., 2010).

2.4. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist, auf Grundlage der im Rahmen der thrombEVAL-Studie gewonnenen Daten eine bessere Aussage zu der Qualität der Antikoagulation mit VKA bei Patienten mit DM2 treffen zu können. Hierbei soll ein besonderes Augenmerk auf die verschiedenen Komplikationen und deren Auftreten bei Diabetikern im Vergleich zu nicht Diabetikern gelegt werden. Der Einfluss zwischen den verschiedenen Therapieschemata bei DM2 (Insulin und OAD/Diät/Lifestyle) soll ebenfalls auf seinen Einfluss auf die Qualität der Antikoagulation untersucht werden. Deshalb wird im Folgenden auch zwischen Insulin abhängigen Diabetikern (IDDM), nicht Insulin abhängigen Diabetikern (NIDDM) und Patienten, die nur durch eine Diät behandelt werden im Kollektiv der DM2 Patienten unterschieden.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

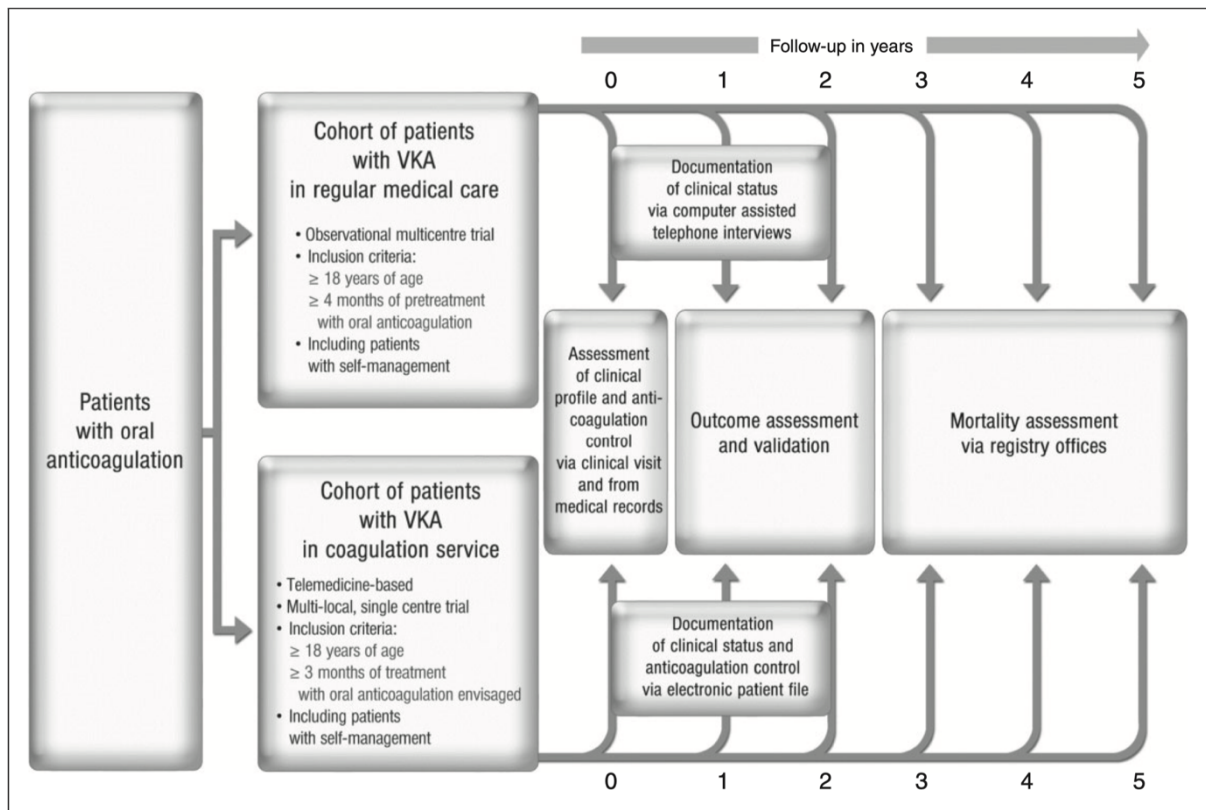


Abb. 13: Study-flow der ThrombEval-Studie (Prochaska et al., 2019)

Die thrombEVAL-Studie ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungs- und Kohortenstudie (Prochaska et al., 2015). Ziel der Studie ist die Evaluation der Qualität der Behandlung mit VKA, vornehmlich mit dem in Deutschland am gebräuchlichsten Phenprocoumon. Besonderes Augenmerk liegt hier auf der Qualität der Antikoagulation mit VKA bei Patienten mit DM2.

In der Studie wurden zwei verschiedene Gruppen beobachtet. Eine multizentrische Kohortengruppe mit Patienten, die eine Behandlung mit VKA im Rahmen der Regelversorgung erhalten haben. In dieser Gruppe erfolgte die Behandlung entweder bei einem niedergelassenen Allgemeinmediziner, einem Facharzt oder in einer Ambulanz.

Die zweite Gruppe bestand aus einer monozentrischen Patientenkohorte, die von einem spezialisierten Gerinnungsdienst im Rahmen Ihrer VKA Therapie betreut wurden.

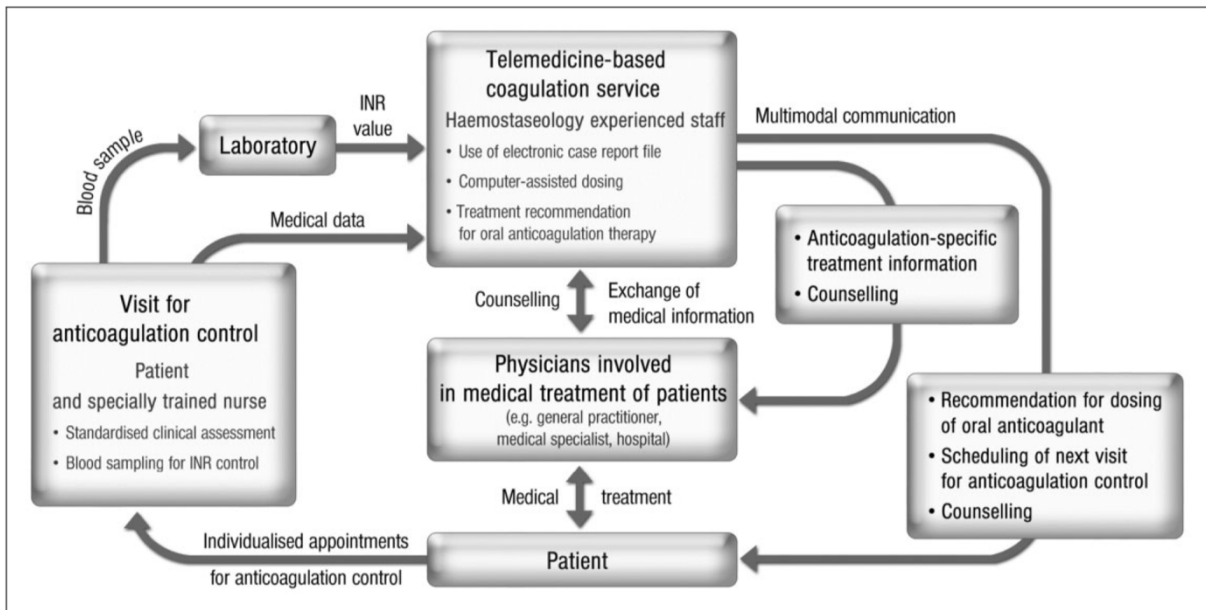


Abb. 14: Arbeitsweise des spezialisierten Gerinnungsdienstes (Prochaska et al., 2015)

Die Patientenkohorte, denen die Betreuung im Rahmen der Regelversorgung zuteil wurde, wurde in Rheinland-Pfalz in 21 Studienzentren in Krankenhäusern behandelt. Die Erfassung der Qualität der VKA Therapie zu Beginn der Studie erfolgte durch die Auswertung der Antikoagulationsausweise. Ein Follow-up erfolgte nach 1 und 2 Jahren. Die Daten wurden hierbei im Rahmen eines Computer-assistierten-Telefoninterviews (CATI) erfasst und validiert. Hierbei wurden die Daten von den Mitarbeitern der Studie nur dokumentiert, ein Eingriff in die medizinische Behandlung erfolgte nicht. Hierbei waren die CATIs der erste Schritt bei der Erfassung des klinischen Outcomes. Nachfolgend wurden die berichteten Endpunkte anhand von Quelldaten überprüft und bewertet. So erfolgte die Endpunktvalidierung. Weiterhin erfolgte ein Screening von Krankenhausinformationssystemen, um den Bias durch nicht berichtete Endpunkte zu minimieren. Die Erfassung der Studiendaten aus der Gruppe, die durch den Gerinnungsdienst betreut wurden, erfolgte durch das Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH) in Mainz. Der spezialisierte Gerinnungsdienst kam in der Region Rheinhessen zum Einsatz und war dafür verantwortlich, die VKA Therapie der Patienten mit speziell geschultem Personal zu überwachen und zu optimieren. Die im Verlauf der Studie notwendige Dokumentation der Daten zum klinischen Status und ggf. auftretenden Komplikationen, sowie die zur Informationsgewinnung notwendigen Blutentnahmen wurden von hämostaseologisch geschultem Personal vorgenommen. Im Gerinnungsdienst erfolgte die Dokumentation der Daten in einer elektronischen Patientenakte, die alle relevanten medizinischen

Daten der Patienten enthielt. Zugriff zu dieser Patientenakte hatten alle involvierten Personen wie Ärzte, Mitarbeiter des Gerinnungsdienstes und Patienten über eine gesicherte Internetverbindung.

Mit den Informationen der digitalen Akte, war eine exakte Anpassung der VKA Gabe an den vorgegebenen INR-Zielbereich gewährleistet. Über eine standardisierte Datenerfassung erfolgte zu Beginn der Studie die Aufnahme aller relevanter Daten zu den Patienten. Hierzu gehörten die regulären INR-Kontrollen, detaillierte klinische Informationen und Informationen über gegebenenfalls durch die VKA-Therapie entstandenen Komplikationen oder unerwünschte Wirkungen. Die durch Blutuntersuchungen gewonnenen INR-Werte, konnten von den die Untersuchungen durchführenden Laboren eigenständig und direkt in die elektronische Patientenakte übertragen werden. Die Einbindung eines digitalen Dosierungs-Algorithmus in der digitalen Patientenakte erlaubte es dem Personal des Gerinnungsdienstes, die individuelle VKA Dosierung festzulegen und direkt den nächsten Kontrolltermin zur Überprüfung der OAK-Therapie festzulegen.

Im Rahmen des Gerinnungsdienstes konnte bei Bedarf und nach medizinischer Indikation auch ein Selbstmanagement der VKA durch den Patienten erfolgen. Diese Möglichkeit war den Patienten durch Zugang zu ihren eigenen digitalen Patientenakten mit Dosierungsschemata und INR-Werten gegeben. Um zusätzliche Informationen über die Qualität und den Verlauf der VKA-Therapie der Patienten im Gerinnungsdienst zu erhalten, wurden die Patienten umfassend befragt. Zu diesen Befragungen zählten ein Mini-Mental-Status-Test, ein Fragebogen zu Alkoholgenuss und ein Fragebogen zur Lebensqualität unter VKA-Therapie nach 3 Monaten. Nach 6 und 15 Monaten erfolgte im Rahmen eines auf einem Fragebogen basierenden Interviews die Evaluation der Zufriedenheit der Patienten bezüglich ihrer VKA-Therapie. Im dritten, vierten und fünften Jahr erfolgte jeweils über die Einwohnermeldeämter die Erhebung der Mortalität (Prochaska et al., 2015).

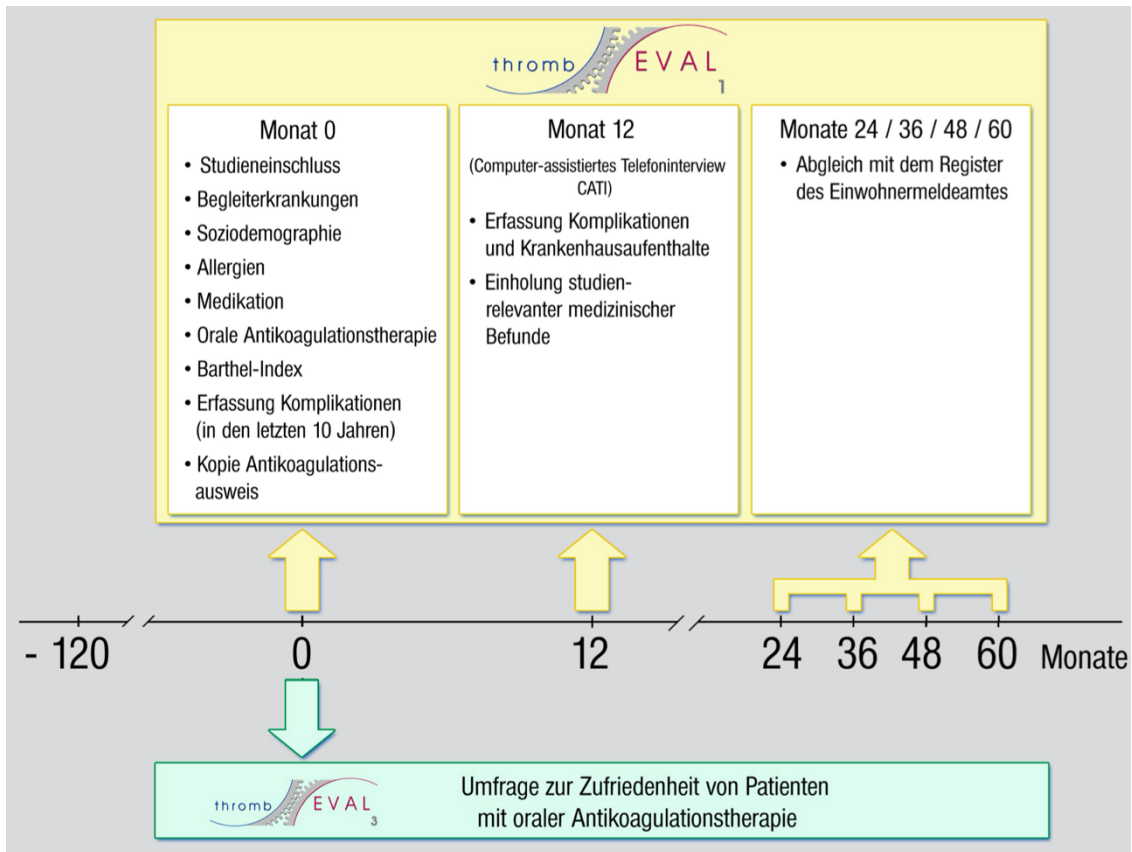


Abb. 15: Ablauf der Evaluation der thrombEVAL-Studie (Prochaska et al., 2015)

3.1.1. Studienziele

Die thrombEVAL-Studie sollte primär neue Erkenntnisse zur Qualität der oralen Antikoagulation mit VKA liefern. Unterschieden wurde hier zwischen Patienten mit Betreuung im Rahmen der Regelversorgung, mit Betreuung durch einen spezialisierten Gerinnungsdienst und der Vergleich dieser beiden Gruppen miteinander. Die sekundären Ziele der thrombEVAL-Studie waren vielfältig um einen möglichst großen Wissensertrag aus den gewonnenen Daten zu gewinnen:

- Ein Augenmerk lag auf der Untersuchung von bestimmten Untergruppen mit individuellem klinischem Status, verschiedenen Behandlungsindikationen und unterschiedlichen Begleiterkrankungen wie z.B. DM2.
- Der soziodemografische und ökologische Einfluss auf die Qualität der Therapie.
- Einfluss von verschiedenen Behandlungsarten auf die Therapiequalität wie z.B. Selbstmanagement, Betreuung durch den spezialisierten

Gerinnungsdienst, Hausbesuche durch Ärzte oder Besuche bei niedergelassenen Kollegen und Ambulanzen.

- Der Einfluss der VKA-Therapie auf die mentale Gesundheit und die allgemeine Lebensqualität der Patienten.

Diese Punkte wurden, wenn möglich mit besonderer Beachtung des Alters und des Geschlechts in Hinsicht auf die Auswirkungen und die Risikoabschätzung hin untersucht. Da ein spezialisierter Gerinnungsdienst im Rahmen der thrombEVAL-Studie in Deutschland eine Ausnahme darstellt und noch nicht zur Regelversorgung gehört, wurde auch die Wirtschaftlichkeit und Kosteneffektivität eines solchen Dienstes beurteilt (Eggebrecht et al., 2021).

3.1.2. Endpunkte der Studie

Die Qualitätsanalyse der VKA-Therapie anhand des Surrogatmarkers TTR stellte in der thrombEVAL-Studie den kurzfristigen primären Endpunkt.

Die Qualität der Antikoagulation mit VKA bei Patienten mit DM2. Die Hospitalisierungsrate der Patienten stellte in der thrombEVAL-Studie den mittelfristigen primären Endpunkt. Tod, major- und minor-Blutungen (Definition siehe 3.2.), Schlaganfall, Myokardinfarkt, pulmonale Embolie und systemische Embolie stellten in Hinsicht auf den klinischen Nutzen den langfristigen primären Endpunkt.

Mittel- und längerfristige Analysen der individuellen Komponenten der primären Endpunkte ergaben die sekundären Endpunkte der Studie (Schmitz, 2017). Weiterhin wurden auch die folgenden Punkte zu den sekundären Endpunkten gezählt:

- Mentale Erkrankungen und Komorbiditäten
- Die Zufriedenheit und Veränderung der Zufriedenheit der Beteiligten
- Hospitalisierung welche mit der VKA-Therapie assoziiert ist
- Schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse
- Intra- und extrakranialer Schlaganfall
- Minor-Blutungen
- Vaskulär verursachter Tod
- Hämorrhagischer und ischämischer, nicht behindernder und fataler Schlaganfall.

3.1.3. Studienpopulation und Studienstichproben

Die Rekrutierung der Patienten aus der Gruppe der Regelversorgung erfolgte ausschließlich aus Krankenhäusern in Rheinland-Pfalz. Dabei handelte es sich um folgende Krankenhäuser:

- Bundeswehrzentral Krankenhaus in Koblenz
- Diakonie Krankenhaus Bad Kreuznach
- Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer
- Geriatriische Fachklinik Rheinhessen-Nahe
- Heilig-Geist-Hospital Bingen am Rhein
- Hunsrück-Klinik Simmern
- Katholisches Klinikum Mainz – Standort St. Hildegardis (Geriatric und Innere Medizin)
- Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen Trier
- Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier
- Krankenhaus St. Marienwörth Bad Kreuznach
- Rhein-Mosel-Fachklinik Andernach
- St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen
- St. Vincentius-Krankenhaus Speyer
- Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern
- Marienkrankenhaus Klinikum Hetzelstift Neustadt an der Weinstraße
- Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied
- Marienhaus Klinikum Bitburg
- Katholisches Klinikum Mainz – Standort Vincenz Klinikum (Innere Medizin)

Es wurden 2011 Patienten in die thrombEVAL-Studie eingeschlossen. Im Osten von Rheinland-Pfalz war der spezialisierte Gerinnungsdienst tätig. Die Rekrutierung von 760 Patienten und deren Registrierung für die thrombEVAL-Studie wurde von Ärzten des spezialisierten Gerinnungsdienstes durchgeführt.

Für die Zulassung der Patienten zur Studie, spielte die Indikation für eine VKA-Therapie solange sie medizinisch indiziert war keine Rolle. Voraussetzungen für die Aufnahme in die Studie war die Volljährigkeit (18 Jahre), eine schriftliche Einverständniserklärung und die geistige Fähigkeit, den Umfang und die

Konsequenzen der Studienteilnahme voll zu erfassen. Bei Patienten, die unter einer gesetzlichen Betreuung standen, war eine unterschriebene Einverständniserklärung des Betreuers und ein amtlicher Nachweis notwendig.

Für die Aufnahme in die Patientengruppe mit Regelversorgung war eine seit mindestens vier Monaten laufende Therapie mit VKA Voraussetzung, diese konnte auch im Selbstmanagement erfolgen. Für die Aufnahme in die Patientengruppe mit Betreuung durch den spezialisierten Gerinnungsdienst hingegen, war nur eine VKA-Therapie von mindestens drei Monaten notwendig, diese konnte auch im Selbstmanagement erfolgen. Die Ausschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- Kontraindikation gegen OAK mit VKA
- Schwangerschaft
- Bekannte Hypersensibilität für VKA
- Eine Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Alter unter 18 Jahren.

Eine zusätzliche Medikation oder der Grund einer Hospitalisierung der Patienten spielten für den Einschluss in die Studie keine Rolle (Prochaska et al., 2015).

3.1.4. Eingangs- und Follow-up Untersuchung

Eine Dokumentation der klinischen Daten der Patienten in Hinsicht auf medizinische Vorgeschichte, thrombembolische Ereignisse, Blutungen und die Einstellung der VKA-Therapie erfolgten nach Studieneinschluss auf Grundlage eines Fragebogen-basierenden, standardisierten Interviews. Zusätzlich wurde eine vollständige Kopie des Antikoagulationspasses mit Angaben zu INR-Werten mit Datum und Dosierungsschemata angefertigt. Maßgeblicher Inhalt des Interviews war:

- Detaillierte medizinische Vorgeschichte
- Medikamenten- und Allergianamnese
- Behandlungssituation bei Studieneinschluss
- Vorgeschichte der VKA assoziierten Komplikationen und unerwünschten Wirkungen
- Speziellere Behandlungs-Charakteristika für die VKA-Therapie
- Barthel Index
- Soziodemografische und ökonomische Faktoren
- Fragebogen über Erfahrungen und zur Zufriedenheit der Patienten in Bezug auf die VKA-Therapie durchgeführt.

Die Durchführung der Follow-up Untersuchungen in der Kohorte der medizinischen Regelversorgung erfolgte mittels CATI. Hierbei wurden u.a. die folgenden Daten erhoben:

- Medikation
- Klinische Charakteristika /Neu aufgetretene Erkrankungen/Risikofaktoren)
- Antikoagulations-assoziierten Komplikationen
- Hospitalisierung
- MI
- Schlaganfall
- VTE
- Tod.

Die Daten wurden durch geschultes Personal in ein elektronisches Dokumentationssystem mit prädefinierten Plausibilitätskriterien nach Standard-Operating.Procedure (SOP) erfasst. Nachfolgend erfolgte eine umfassende

Datenkontrolle auf Vollständigkeit und Plausibilität durch eine zentrale Datenmanagementeinheit (Prochaska et al., 2015).

3.1.5. Ausführung der Studie

Die thrombEVAL-Studie (Registrierung: www.clicicaltrials.gov; NCT01809015) ist eine prospektive, akademisch geführte, multi-zentrische Beobachtungsstudie; der Sponsor der Studie ist die Universitätsmedizin Mainz. Das Studienprogramm wurde von einem akademischen Leitungsausschuss konzipiert und geführt. Studienkoordination, Datenbank-Management und Analysen wurden zentral vom Centrum für Thrombose und Hämostase geführt. Das positive Votum der Ethikkommission von Rheinland-Pfalz (Referenz: 837.407.10.7415/7416) sowie des zuständigen Datenschutzbeauftragten wurde vor Initiierung der Studie eingeholt. Alle Studienteilnehmer gaben vor der Aufnahme in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme ab. Das interdisziplinäre Zentrum Klinischer Studien (IZKS) in Mainz führte das Studienmonitoring durch.

3.1.6. Datenerfassung, -verarbeitung und Qualitätskontrolle

Die Gewinnung der Daten erfolgte multimodal: Zur Verfügung standen Computer-assistierte telefonische Interviews sowie Web- und Klientenversionen der elektronischen Fallakten. In der Regelversorgungskohorte wurden Fragebögen und eCRE lokal auf Laptops gespeichert und an das Hauptstudienzentrum durch Monitoring transferiert. Die Erhebung des Vitalstatus erfolgte neben den CATIs durch regelmäßige Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern. Um eine möglichst große räumliche Unabhängigkeit der Datenerhebung zu gewährleisten, waren die Studienzentren mit Laptops ausgestattet. Somit waren auch Erhebungen direkt am Patientenbett möglich. Das Monitoring der Studie wurde durch das IZKS Mainz als unabhängiges Institut zur Sicherstellung von Qualität und Korrektheit der Studiendurchführung durchgeführt. Sämtliche Aufzeichnungen und Dokumentationen auf Papier wurden nachfolgend mittels Doppeleingabe digitalisiert. Antikoagulationspässe und die elektronische Patientenakte erlaubten eine hochwertige Dokumentation der INR-Werte. Die TTR wurde als Maßstab für die Qualität der Antikoagulation herangezogen und nach der Methode nach Rosendaal berechnet (Rosendaal et al., 1993). Das Zeitintervall der Eindosierung und

diskontinuierlich dokumentierte Behandlungen wurden bei der Berechnung der TTR berücksichtigt. Vor der Datenanalyse wurden alle Daten einer Qualitäts- und Plausibilitätsprüfung unterzogen (Prochaska et al., 2015).

3.1.7. Einwilligung, ethische Aspekte und Datenschutz

Vor Studienbeginn wurde das positive Votum der Ethikkommission (Referenz: 837.407.10.7415/7416) der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und der lokalen Datenschutzbeauftragten für alle Standorte eingeholt. Vor Beginn der Studie mussten alle eingeschlossenen Teilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung unterschreiben. Zur Qualitätssicherung erfolgte im Rahmen der Monitorierung durch das IZKS Mainz eine Kontrolle der Einverständniserklärung an allen Studienzentren aus Vollständigkeit und Korrektheit. (Prochaska et al., 2015).

3.2. Definition Blutungsereignisse

Eine major Blutung wurde mit den folgenden Kriterien definiert, von denen mindestens eines erfüllt sein musste:

- Tod durch Blutung
- Hirnblutung
- Spinale Blutung
- Augenblutung ohne komplette Erholung (bleibende Beeinträchtigung des Sehvermögens)
- Perikardiale Blutung
- Gelenkblutung
- Retroperitoneale Blutung
- Intramuskuläre Blutung mit Operation (Kompartmentsyndrom)
- Hb-Abfall von >2 Blutkonzentraten/Erythrozytenkonzentraten
- Operation oder Intensivstation infolge einer Blutung

Als minor-Blutungen hingegen werden alle Blutungen definiert, die diese Kriterien nicht erfüllen (Prochaska et al., 2015). Die Definition der Blutungsereignisse erfolgte in Anlehnung an die publizierten Kriterien der RE-LY-Studie (Ezekowitz et al., 2009).

3.3. Charlson-Komorbidityindex

Der Charlson-Komorbidityindex wurde verwendet, um ein Maß für das Vorkommen von Komorbidityen im Sinne einer Quantifizierung vorzunehmen. Der Index bewertet jede Begleiterkrankung mit Punkten und stellt dabei eine Assoziation zum damit verbundenen Mortalitätsrisiko her (Schmitz, 2017). Ein Punkt wird jeweils vergeben für:

- Myokardinfarkt
- Kardiomyopathie
- pAVK
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Demenz
- Chronische Lungenerkrankungen
- Kollagenose
- Ulcus des Magens oder des Duodenums
- Leichte Lebererkrankungen
- Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)

Zwei Punkte werden vergeben für:

- Hemiparese oder-plegie
- Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankungen
- Diabetes mellitus mit Endorganschäden
- Tumorerkrankungen
- Leukämie
- Lymphom

Drei Punkte für:

- Mäßig schwere und schwere Lebererkrankungen

Sechs Punkte für:

- Metastasierung eines soliden Tumors
- AIDS.

3.4. Barthel-Index

Der Barthel Index ist ein anerkanntes Instrument zur Erfassung von Fähigkeiten des alltäglichen Lebens. Speziell wird hier ein Augenmerk auf Hygiene, Mobilität und die Nahrungsaufnahme gelegt. In den Index einbezogen werden die Fähigkeiten:

- Essen und Trinken
- Baden/Duschen
- Körperpflege
- An- und Ausziehen, umziehen
- Stuhlkontrolle / Harnkontrolle / Benutzung der Toilette
- Bett-/Stuhltransfer
- Mobilität und Treppensteigen

Hier werden jeweils 0, 5, 10 oder 15 Punkte vergeben. Maximal können 100 Punkte erreicht werden (Schmitz, 2017).

3.5. Statistische Analyse

Die Patientenkohorte der Gruppe mit Regelversorgung wurde über einen Zeitraum von 24 Monaten rekrutiert und mit nicht-disjunkt 2011 Patienten und disjunkt 1558 Patienten geplant. Die Patientenkohorte der Gruppe mit spezialisiertem Gerinnungsdienst wurde ebenfalls über 24 Monate rekrutiert, hierbei wurde eine Gruppengröße von ca. 760 Patienten angestrebt. Die statistische Analyse der generierten Daten ist innerhalb der thrombEVAL-Studie explorativer Natur. Die Planung gestaltete sich wie folgt:

Eine erste Analyse der Daten erfolgte, nachdem ca. 50% der angestrebten Teilnehmerzahl rekrutiert wurde. Weitere Analysen erfolgten nach der Hälfte des 1-Jahres Follow-up, nach komplettem Abschluss der Follow-up, nach komplettem 2-Jahres-Follow-up. Ebenso nach Beendigung der Mortalitätsstatistiken nach drei, vier und fünf Jahren (Prochaska et al., 2015).

3.6. Statistische Methoden

Als verlässlicher Marker für die Qualität der Antikoagulation der Surrogatmarker TTR. Zur Beurteilung des Einflusses des DM2 auf die Qualität der Antikoagulation mit VKA, wurden multivariable lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Diese sollten Faktoren wie das Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) wie arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, Raucherstatus, Herzinsuffizienz, DM2, Adipositas und Dyslipidämie adjustieren.

Annähernd normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden mit dem T-Test verglichen. Dies fand z.B. bei multipler Medikation oder dem Charlson-Komorbiditätsindex Anwendung. Da bei einer hohen Anzahl von Medikamenten oder einer hohen Anzahl von Erkrankungen im Charlson-Komorbiditätsindex und der daraus resultierenden Charakteristik der Skala der Median nicht so aussagekräftig wie der Mittelwert ist, wurden hier die Mittelwerte angegeben und mit dem T-Test statt mit dem Median verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich von schief verteilten kontinuierlichen Variablen herangezogen. Bei zum Teil schief verteilten TTR Werten, wurde ein nichtparametrischer Test angewandt. Der exakte Fisher-Test fand bei dichotomen und kategorialen Variablen Anwendung. Als Beispiel kann man hier die Indikation zur oralen Antikoagulation bei den Patienten nennen. Der Ratio-Test für zwei Raten fand Anwendung bei Poisson-verteilten Werten wie z.B. der Anzahl an Komplikationen. Hier galt: $1000 * [\text{Anzahl an Ereignissen (N1)} / \text{Zeit in Jahren (N2)}] = \text{Rate pro 1000 Patientenjahren}$. Für die explorative Datenanalyse wurden p-Werte zur Interpretation der Stärke der Assoziationen herangezogen und verwendet. Als Grenze wurde hier der Wert 0,05 angelegt. Somit galten Werte $<0,05$ als relevante Assoziation. Die Analysen wurden allesamt mit folgendem Programm durchgeführt: R Version 2.14.1 (2011-12-22; <http://www.r-project.org>) (Prochaska et al., 2015).

3.7. INR als Surrogatmarker

Als Surrogatmarker für die Analyse der Qualität der Antikoagulation mit VKA bei DM2 wurde der INR herangezogen. Die Patientenkohorte mit Regelversorgung wurde weiter aufgeteilt in eine Gruppe mit DM2 und in eine Gruppe ohne DM2. Dies ermöglichte eine Erfassung der TTR und der Zeit außerhalb des therapeutischen Zielbereichs in Anhängigkeit vom Vorhandensein eines DM2. Hier erfolgte die Berechnung der TTR nach der bereits beschriebenen linearen Interpolationsmethode nach Rosendaal (Rosendaal et al., 1993). Die INR Werte wurden mehrfach dokumentiert. Zum einen schriftlich in den Antikoagulationspässen und zum anderen in doppelter Ausführung in die Studiendatenbank. Durch die doppelte Eintragung konnte eine hohe Qualität der digitalen Daten sichergestellt werden. Eine nachträgliche Schätzung der INR-Werte ermöglichte eine Einteilung in „reguläre“ und „stabil eingestellte“ Patienten, um eine Berechnung und Stratifizierung der TTR-Werte zu ermöglichen. Die Klassifizierung „regulär“ traf auf Patienten zu, die sich mindestens einmal mit ihrem INR-Wert außerhalb des therapeutischen Zielbereichs befanden. Als „stabil eingestellt“ galten Patienten, die mindestens 28 Tage mit VKA behandelt wurden und dabei eine Messung von drei aufeinanderfolgenden INR-Werten im therapeutischen Zielbereich aufweisen konnten (Prochaska et al., 2015).

3.8. Übersicht über die verwendeten Medikamente

- **Insuline und Insulinanaloga – A10A**
 - A10AB - Insuline und Insulinanaloga, Injektionspräparate, kurz wirkend
 - A10AC - Insuline und Insulinanaloga, Injektionspräparate, mittellang wirkend
 - A10AD - Insuline und Insulinanaloga, Injektionspräparate, Kombination aus schnell und mittellang wirkend
 - A10AE - Insuline und Insulinanaloga, Injektionspräparate, lang wirkend
 - A10AF - Insuline und Insulinanaloga, Injektionspräparate, Inhalationspräparate
 -
- **Blutzuckersenkende Medikamente außer Insulin – A10B**
 - A10BA - Biguanide
 - A10BB - Sulfonamide Harnstoffderivate
 - A10BC - Heterocyclische Sulfonamide
 - A10BD - Kombinationen verschiedener Antidiabetika
 - A10BF - Alpha Glukosidase Hemmer
 - A10BG - Thiazolidindione (Glitazone)
 - A10BH - DPP4 Inhibitoren
 - A10BX - Andere blutzuckersenkende Medikamente außer Insulin

- Andere Antidiabetika – A10X

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung des Studienkollektivs

4.1.1. Allgemeine Daten zu Geschlecht, Alter, BMI und den DM2 Subtypen

Bezogen auf die Daten der thrombEVAL-Studie, zeigt sich ein DM2 bei 0% der unter 40 Jahre alten untersuchten Patienten. Bereits 10 Jahre später zeigt sich hingegen ein Anteil von ca. 16% bis hin zu einem Anteil von ca. 34% bei den 70-79 Jahre alten Patienten. Nur ca. 13% der eingeschlossenen Patienten behandeln den DM2 durch Diät und Lifestylemodifikation. Ca. 39% erhalten ein OAD, ohne auf Insulinsubstitution angewiesen zu sein. 48% der DM2 Patienten sind auf die Substitution eines Insulins (mit oder ohne Kombination mit OAD's) angewiesen.

In die thrombEVAL-Studie wurden insgesamt 2011 Patienten aufgenommen. Bei 1986 Patienten lagen die Informationen zum Diabetes-Status vor, dies entsprach 98,8%. Bei 1986 der eingeschlossenen Patienten handelte es sich um Patienten mit verfügbaren Daten zu DM2. 62,2% (n=1235) der Patienten waren männlichen Geschlechts (Sex). Das mediane Alter der Patienten lag bei allen Patienten bei 73 Jahren. Das Alter der Patienten mit und ohne DM2 unterschied sich um ein Jahr, es lag bei DM2 Patienten bei 74 und nicht DM2 Patienten bei 73 Jahren. 30,1% (n=598) der eingeschlossenen Patienten waren an DM2 (alle Subtypen) erkrankt. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei allen Patienten bei 27,6 kg/m². Hier bestand ein signifikanter Unterschied (p<0,0001) zwischen den Patienten mit DM2 bei denen der BMI bei 29,1 kg/m² lag und den Patienten ohne DM2, bei denen der BMI

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
Sex (Men)	62.2% (1235)	61.5% (854)	63.7% (381)	0.36
Age [y]	73.0 (66.0/79.0)	73.0 (63.0/79.0)	74.0 (69.0/80.0)	<0.0001
BMI [kg/m ²]	27.6 (24.7/31.1)	26.9 (24.3/30.1)	29.1 (26.0/33.0)	<0.0001

bei 26,9 kg/m² lag.

Tabelle 1: Übersicht über Alter, Geschlecht und den BMI des Patientenkollektivs. Die Daten zeigen die Werte als median und mit Interquartilsabstand (1. Quartil/3.Quartil), relative und absolute Häufigkeit.

Die Patienten wurden nach den verschiedenen Subtypen des DM2 aufgeteilt:

- Patienten mit Behandlung im Rahmen einer Diät (Diet)
- Nicht Insulin abhängige Typ II Diabetiker (NIDDM)
- Insulin abhängige Typ II Diabetiker (IDDM)

Das DM2 Patientenkollektiv wurde zu 13,2% (n=79) mit diätetischen Maßnahmen behandelt, 38,8% (n=232) der DM2 Patienten wurden ohne Insulin mit OAD behandelt und 48,0% (n=287) der DM2 Patienten wurden mit einem Insulin behandelt. Es nahmen mehr männliche als weibliche Patienten an der Studie teil (381 vs. 217). Von den männlichen Patienten wurden 5,7% (n=34) diätetisch behandelt, 26,8% (n=160) waren NIDDM Patienten und 31,3% (n=187) IDDM Patienten. Bei den Frauen wurden 7,5% (n=45) diätetisch behandelt, 12% (n=72) waren NIDDM Patienten und 16,7% (100) waren IDDM Patienten. Bei den Männern war somit der Anteil der NIDDM mit 26,8% höher als bei den Frauen mit nur 12%. Ebenso verhielt es sich mit den IDDM Patienten. Hier waren auch mehr Männer (31,3%) in der Behandlungsgruppe als Frauen (16,7%). Dafür war bei den Frauen der Anteil der Patientinnen mit diätetischer Therapie höher verglichen mit den Männern (7,5% vs. 5,7%).

Sex					
Diabetes	Type II - Diet	Type II - NIDDM	Type II - IDDM	Total	
Women	7.5% (45)	12.0% (72)	16.7% (100)	36.3% (217)	
Men	5.7% (34)	26.8% (160)	31.3% (187)	63.7% (381)	
Total	13.2% (79)	38.8% (232)	48.0% (287)	100.0% (598)	

Tabelle 2: Übersicht nach Geschlechtern über die Aufteilung der verschiedenen DM2 Subtypen im Patientenkollektiv. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

4.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) im Patientenkollektiv

Im gesamten Patientenkollektiv stellte die arterielle Hypertonie (Hypertension) den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktor mit 79,1% (n=1571) da. Knapp über die Hälfte der untersuchten Patienten litt an einer Dyslipidämie (Dyslipidemia) mit 51,9%. Knapp ein Drittel der Patienten litt an einer relevanten Adipositas (Obesity) mit 30,6%. Bei diesen CVRF konnte ein signifikanter Unterschied (p jeweils <0,0001) zwischen Patienten mit DM2 und ohne DM2 festgestellt werden (DM2 vs. non DM2): Arterielle Hypertonie 87,5% vs. 75,6%, Dyslipidämie 62,9% vs. 47,2% und Adipositas 43,0% vs. 25,3%. Bei den restlichen untersuchten CVRF, Rauchen (Smoking) und einer familiären Anamnese für Schlaganfall und Myokardinfarkt (FH für MI/Stroke), konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne DM2 festgestellt werden.

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
Hypertension (yes)	79.1% (1571)	75.6% (1048)	87.5% (523)	<0.0001
Dyslipidemia (yes)	51.9% (1030)	47.2% (654)	62.9% (376)	<0.0001
FH of MI/Stroke (yes)	38.1% (757)	38.0% (527)	38.5% (230)	0.88
Obesity (yes)	30.6% (608)	25.3% (351)	43.0% (257)	<0.0001
Smoking (currently) (yes)	6.6% (132)	7.1% (99)	5.5% (33)	0.20

Tabelle 3: Kardiovaskuläres Risikoprofil des Patientenkollektivs stratifiziert nach dem Vorliegen eines DM2. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

4.3. Komorbiditäten im Patientenkollektiv

Bei den Komorbiditäten wurde zwischen den kardiovaskulären Komorbiditäten Koronare Herzkrankheit [KHK], Myokardinfarkt [MI, Myocardial infarction], Herzinsuffizienz [HI, Heart Failure], peripherer arterieller Verschlusskrankheit [pAVK, PAD], Vorhofflimmern [VHF, Atrial fibrillation] und Schlaganfall/transitorischer ischämischer Attacke [TIA, Stroke/TIA] und den nicht kardiovaskulären Komorbiditäten Chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], chronischem Nierenleiden [CKD], Lebererkrankungen [LD, Liver disease], Schlafapnoe-Syndrom [Sleep apnea], Autoimmunerkrankungen [Autoimmun disease], Neoplasien [Neoplasm] und einer Ärztlich diagnostizierten Depression [ADD] unterschieden. Alle kardiovaskulären Komorbiditäten zeigten in ihrem Auftreten einen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern.

Die mit Abstand häufigste kardiovaskuläre Komorbidität im gesamten Patientenkollektiv war das VHF mit 72,8% (n=1436). Mit einem $p < 0,0059$ konnte hier ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit DM2 (77,0%, n=459) und Patienten ohne DM2 (71,0%, n=977) gezeigt werden. Zweithäufigste kardiovaskuläre Komorbidität war mit 41,4% (n=806) die Herzinsuffizienz, dritthäufigste mit 39,8% (n=762) die KHK.

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
Comorbidity				
KHK (yes)	39.8% (762)	35.1% (470)	50.9% (292)	<0.0001
Myocardial infarction (yes)	20.0% (395)	17.2% (237)	26.5% (158)	<0.0001
Heart Failure (yes)	41.4% (806)	38.6% (527)	47.7% (279)	0.00025
PAD (yes)	20.5% (398)	16.7% (228)	29.4% (170)	<0.0001
Atrial fibrillation (yes)	72.8% (1436)	71.0% (977)	77.0% (459)	0.0059
Stroke/TIA (yes)	17.4% (344)	15.5% (215)	21.6% (129)	0.0015

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Komorbiditäten des gesamten Patientenkollektivs stratifiziert nach dem Vorliegen eines DM2. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

Schlüsselt man die kardiovaskulären Komorbiditäten weiter nach den Geschlechtern auf, zeigte sich, dass die KHK (48,1%) bei Männern als zweithäufigste kardiovaskuläre Komorbidität auftrat, gefolgt von der Herzinsuffizienz (42,5%). Bei Frauen hingegen war die Herzinsuffizienz (39,4%) deutlich häufiger als die KHK (26,0%).

Ein uneinheitlicheres Bild lieferten auf das gesamte Patientenkollektiv gesehen die nicht kardiovaskulären Komorbiditäten. Während sich bei der CKD als häufigste nicht kardiovaskuläre Komorbidität (22,3%, n=439) ein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und nicht Diabetikern nachweisen lässt, konnte bei den restlichen nicht kardiovaskulären Erkrankungen kein Unterschied im Auftreten der Komorbiditäten zwischen den beiden Gruppen aufgezeigt werden. Zweithäufigste nicht kardiovaskuläre Erkrankung war die COPD (21,1%), dritthäufigste die Neoplasie mit 17,9%.

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
COPD (yes)	21.1% (416)	20.1% (276)	23.7% (140)	0.081
CKD (yes)	22.3% (439)	18.5% (255)	30.9% (184)	<0.0001
Liver disease (yes)	5.5% (109)	4.9% (67)	7.1% (42)	0.054
Sleep apnea (yes)	9.5% (181)	8.4% (112)	12.1% (69)	0.017
Autoimmun disease (yes)	8.5% (166)	8.3% (114)	8.7% (52)	0.79
Neoplasm (yes)	17.9% (350)	18.9% (258)	15.5% (92)	0.083
Ärtzl. diag. Depression (yes)	8.7% (173)	9.0% (125)	8.1% (48)	0.54

Tabelle 5: Nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten des gesamten Patientenkollektivs stratifiziert nach dem Vorliegen eines DM2.

Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

Auch bei den nicht kardiovaskulären Komorbiditäten ließen sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Häufigkeit des Auftretens feststellen. So war mit 23,6% die CKD bei Männern die häufigste, COPD mit 21,6% die zweithäufigste und die Neoplasie mit 17,7% die dritthäufigste nicht kardiovaskuläre Komorbidität. Bei den Frauen hingegen war die COPD mit 20,4% vor der CKD mit 20,1% die häufigste Komorbidität, die dritthäufigste war hier ebenfalls die Neoplasie mit 18,2%.

A

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
CVRF				
Hypertension (yes)	78.5% (969)	74.4% (635)	87.7% (334)	<0.0001
Dyslipidemia (yes)	54.5% (672)	49.7% (424)	65.1% (248)	<0.0001
FH of MI/Stroke (yes)	36.2% (447)	34.9% (298)	39.1% (149)	0.16
Obesity (yes)	30.6% (378)	24.8% (212)	43.6% (166)	<0.0001
Smoking (currently) (yes)	8.9% (110)	9.6% (82)	7.3% (28)	0.23
Comorbidity				
KHK (yes)	48.2% (575)	43.0% (357)	59.9% (218)	<0.0001
Myocardial infarction (yes)	24.8% (304)	22.2% (188)	30.6% (116)	0.0021
Heart Failure (yes)	42.5% (516)	40.1% (338)	48.0% (178)	0.012
PAD (yes)	23.9% (289)	19.4% (163)	34.3% (126)	<0.0001
Atrial fibrillation (yes)	72.2% (886)	70.5% (598)	76.0% (288)	0.053
Stroke/TIA (yes)	19.0% (234)	16.4% (139)	25.0% (95)	0.00052
COPD (yes)	21.6% (265)	20.0% (170)	25.3% (95)	0.042
CKD (yes)	23.6% (289)	20.0% (169)	31.6% (120)	<0.0001
Liver disease (yes)	5.6% (68)	4.1% (35)	8.7% (33)	0.0018
Sleep apnea (yes)	12.1% (143)	10.7% (88)	15.2% (55)	0.033
Autoimmun disease (yes)	5.7% (70)	6.0% (51)	5.0% (19)	0.51
Neoplasm (yes)	17.7% (215)	18.4% (154)	16.1% (61)	0.37
Ärztl. diag. Depression (yes)	5.9% (73)	5.6% (48)	6.6% (25)	0.51

B

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
CVRF				
Hypertension (yes)	80.3% (602)	77.5% (413)	87.1% (189)	0.0024
Dyslipidemia (yes)	47.7% (358)	43.1% (230)	59.0% (128)	<0.0001
FH of MI/Stroke (yes)	41.3% (310)	42.9% (229)	37.3% (81)	0.17
Obesity (yes)	30.7% (230)	26.1% (139)	41.9% (91)	<0.0001
Smoking (currently) (yes)	2.9% (22)	3.2% (17)	2.3% (5)	0.64
Comorbidity				
KHK (yes)	26.0% (187)	22.2% (113)	35.2% (74)	0.00038
Myocardial infarction (yes)	12.2% (91)	9.2% (49)	19.4% (42)	0.00020
Heart Failure (yes)	39.4% (290)	36.2% (189)	47.2% (101)	0.0062
PAD (yes)	14.9% (109)	12.5% (65)	20.8% (44)	0.0058
Atrial fibrillation (yes)	73.8% (550)	71.8% (379)	78.8% (171)	0.054
Stroke/TIA (yes)	14.7% (110)	14.3% (76)	15.7% (34)	0.65
COPD (yes)	20.4% (151)	20.1% (106)	20.9% (45)	0.84
CKD (yes)	20.1% (150)	16.2% (86)	29.6% (64)	<0.0001
Liver disease (yes)	5.5% (41)	6.0% (32)	4.2% (9)	0.38
Sleep apnea (yes)	5.3% (38)	4.7% (24)	6.7% (14)	0.28
Autoimmun disease (yes)	13.0% (96)	12.1% (63)	15.3% (33)	0.23
Neoplasm (yes)	18.2% (135)	19.7% (104)	14.4% (31)	0.094
Ärztl. diag. Depression (yes)	13.4% (100)	14.5% (77)	10.6% (23)	0.19

Tabellen 5 und 6: Nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten aufgeschlüsselt nach MÄNNERN A und FRAUEN B, stratifiziert nach dem Vorliegen eines DM2. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

4.4. Medikation in den einzelnen Subtypen

Medikamente der Gruppe A10X wurden im Rahmen der thrombEVAL-Studie nicht verwendet.

Das Kollektiv der nicht durch eine alleinige Diät behandelten DM2 Patienten wurde je nach Subgruppe mit verschiedenen Medikamenten behandelt. 92,6% der NIDDM Patienten wurde mit Medikamenten aus der Gruppe A10B (siehe oben) behandelt. Bei 30% der IDDM Patienten fand eine Kombinationstherapie aus Medikamenten der Gruppe A10A und Medikamenten der Gruppe A10B statt. In der Gruppe der NIDDM Patienten fanden die Biguanide (A10BA) mit 63,3% die häufigste Anwendung. Bei Unverträglichkeiten oder als alternative Therapiemaßnahme wurden die Sulfonamid-Harnstoffderivate (A10BB) als zweithäufigste Medikation mit 21,8% eingesetzt. Bei Patienten der IDDM Gruppe, die mit Kombinationen aus A10A und A10B therapiert wurden, findet sich ebenfalls diese Verteilung mit 17,8% A10BA und 5,2% A10BB. Am wenigsten Anwendung in der Gruppe der NIDDM Patienten fanden die Glitazone (A10BG) mit 0,9%.

Variable	All (598)	Type II - Diet (79)	Type II - NIDDM (232)	Type II - IDDM (287)
A10B				
A10B (yes)	50.2% (298/594)	0% (0/78)	92.6% (212/229)	30.0% (86/287)
A10BA (yes)	33.0% (196/594)	0% (0/78)	63.3% (145/229)	17.8% (51/287)
A10BB (yes)	10.9% (65/594)	0% (0/78)	21.8% (50/229)	5.2% (15/287)
A10BC (yes)	0% (0/594)	0% (0/78)	0% (0/229)	0% (0/287)
A10BD (yes)	4.0% (24/594)	0% (0/78)	6.6% (15/229)	3.1% (9/287)
A10BF (yes)	1.2% (7/594)	0% (0/78)	1.7% (4/229)	1.0% (3/287)
A10BG (yes)	0.5% (3/594)	0% (0/78)	0.9% (2/229)	0.3% (1/287)
A10BH (yes)	5.4% (32/594)	0% (0/78)	8.3% (19/229)	4.5% (13/287)
A10BX (yes)	3.9% (23/594)	0% (0/78)	7.4% (17/229)	2.1% (6/287)

Tabelle 7: Medikation der Gruppe A10B aufgeschlüsselt nach den einzelnen Präparaten und deren Einsatz in den Patientenuntergruppen. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit. A10BA – Biguanide, A10BB - Sulfonamide Harnstoffderivate, A10BC - Heterocyclische Sulfonamide, A10BD - Kombinationen verschiedener Antidiabetika, A10BF - Alpha Glukosidase Hemmer, A10BG - Thiazolidindione (Glitazone), A10BH - DPP4 Inhibitoren, A10BX - Andere blutzuckersenkende Medikamente außer Insulin

In der Gruppe der IDDM Patienten wurden zu 100% die Präparate der Gruppe A10A eingesetzt. Mit 35,9% fanden hier die kurzwirksamen Insuline der Gruppe A10AB Anwendung (Details zur Wirkung und Insulinschemata können Kapitel 2.1.5. und 2.1.6. der Einleitung entnommen werden. Knapp ein Viertel der Patienten der IDDM Gruppe wendeten lang wirksame Insulinpräparate an (21,6%). Mittellang wirkende Insuline wurden von 16,4% angewendet. Kombinationsanwendungen aus kurz- und mittellang wirkenden Präparaten fanden nur bei 5,9% Anwendung. Die Gruppe A10AF wurde nicht eingesetzt. Das am häufigsten verwendete Kombinationspräparat zur Insulintherapie war mit 17,8% A10BA, gefolgt von A10BB mit 5,2%.

Variable	All (598)	Type II - Diet (79)	Type II - NIDDM (232)	Type II - IDDM (287)
A10A				
A10A (yes)	48.3% (287/594)	0% (0/78)	0% (0/229)	100.0% (287/287)
A10AB (yes)	17.3% (103/594)	0% (0/78)	0% (0/229)	35.9% (103/287)
A10AC (yes)	7.9% (47/594)	0% (0/78)	0% (0/229)	16.4% (47/287)
A10AD (yes)	2.9% (17/594)	0% (0/78)	0% (0/229)	5.9% (17/287)
A10AE (yes)	10.4% (62/594)	0% (0/78)	0% (0/229)	21.6% (62/287)
A10AF (yes)	0% (0/594)	0% (0/78)	0% (0/229)	0% (0/287)

Tabelle 8: Medikation der Gruppe A10A aufgeschlüsselt nach den einzelnen Präparaten und deren Einsatz in den Patientenuntergruppen. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

4.5. Betreuung der Therapie mit VKA

Die Betreuung der Patienten im Rahmen der Studie fand entweder beim Facharzt, Allgemeinmediziner oder im Rahmen von Selbstmanagement statt. 85,5% der Patienten besuchten einen Arzt. Davon wurden 68% beim Allgemeinmediziner und 32% beim Facharzt vorstellig. 14,5% führten die Messungen selbst durch.

	1	2	3	4	5
Sex					
Selfmanagement		physician	self measurement	Total	
Diabetes (no)		85.5% (1182)	14.5% (201)	100.0% (1383)	
Diabetes (yes)		88.6% (529)	11.4% (68)	100.0% (597)	

Tabelle 9: Verteilung der Patienten auf Betreuung durch einen Arzt oder im Selbstmanagement. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

	1	2	3	4	5
Betreuung in [%]			Diabetes (no)	Diabetes (yes)	Total
GP			68.1% (944)	67.1% (401)	67.8% (1345)
Specialist			31.9% (443)	32.9% (197)	32.2% (640)
Total			100.0% (1387)	100.0% (598)	100.0% (1985)

Tabelle 9: Verteilung der Patienten auf Betreuung durch einen Allgemeinmediziner oder Facharzt. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

Die DM2 Patienten hatten im Charlson – Komorbiditätsindex signifikant höhere Werte als nicht Diabetiker. Hier lagen die DM2 Patienten bei ca. 7,33 Punkten, nicht Diabetiker bei ca. 5,2 Punkten. Beim Barthel Index hatten die nicht Diabetiker signifikant niedrigere Werte als nicht Diabetiker. Hier lagen DM2 Patienten bei einem Wert von ca. 91,34, nicht Diabetiker hingegen bei ca. 93,72. Beim Barthel Index lagen signifikante Unterschiede in den Bereichen Hygiene und einer normalen Mobilitätseinschränkung. In den Bereichen Essen und einer schweren Mobilitätseinschränkung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
Barthel-index				
Bl: any disability (yes)	34.9% (692)	30.7% (425)	44.6% (267)	<0.0001
Eating: severe disability (yes)	2.4% (37)	2.4% (26)	2.4% (11)	1.00
Hygiene: any disability (yes)	9.6% (147)	7.5% (80)	14.4% (67)	<0.0001
Mobility: severe disability (yes)	4.4% (68)	3.9% (42)	5.6% (26)	0.18
Eating: any disability (yes)	4.8% (74)	4.4% (47)	5.8% (27)	0.25
Mobility: any disability (yes)	22.7% (348)	18.7% (199)	32.0% (149)	<0.0001
Charlson-Index				
Charlson	5.86±2.34	5.25±2.19	7.28±2.03	<0.0001
Barthel-Index	91.85±17.77	92.67±17.24	89.97±18.82	0.0027

Tabelle 10: Charlson – Komorbiditätsindex der Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines DM2. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

Die Behandlungsdauer wurde zum einen im Rahmen einer Befragung und aus den Daten des Gerinnungsausweises erhoben. Aus beiden Erhebungen geht hervor, dass nicht Diabetiker eine mehr als doppelt so lange Therapie erhalten haben als DM2 Patienten.

Die Messabstände der INR Werte unterschieden sich um ca. einen Tag und sind damit vergleichbar. Deutlichere Unterschiede ließen sich bei den verfügbaren INR Messwerten feststellen. Hier lagen bei den nicht Diabetikern mehr als 2,5-mal so viele Messergebnisse (21333) wie bei den DM2 Patienten (8367) vor. Gerinnungspässe haben bei ca. 85% der DM2 Patienten und ca. 83% der nicht Diabetiker vor. Diese Daten ermöglichten bei ca. 79% der DM2 Patienten und ca. 82% der nicht Diabetiker eine zuverlässige Bestimmung der pTTR.

Variable	Diabetes (yes) (598)	Diabetes (no) (1388)	p value
1 Duration of treatment [days] aus Befragung	1136878	2679230	
2 Duration of treatment [days] aus Ausweisen	177443	407172	
3 Messabstände INR	17.92 (12.21/27.71)	16.06 (9.98/25.00)	0.00049
4 Anzahl INR values	8367	21333	
5 Anticoagulation-pass available	82.94% (496)	85.45% (1186)	0.15
6 pTTR berechenbar	79.44% (394)	81.96% (972)	0.073

Tabelle 11: Daten zur Dokumentation der INR Werte, den INR Messabständen, der Behandlungsdauer, dem Vorliegen eines Gerinnungspasses und der Berechenbarkeit der pTTR. *Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.*

4.6. Indikationen zur VKA Therapie

Im Gesamtkollektiv war mit Abstand das VHF die häufigste Therapieindikation mit einem signifikant höheren Auftreten bei DM2 Patienten (DM2 71% vs. Nicht DM2 64%). Ebenfalls war eine periphere Bypass-Operation bei pAVK im Kollektiv der DM2 Patienten signifikant häufiger als Indikationsstellung vorhanden als bei nicht Diabetikern (11% vs. 6%). Alle anderen Indikationen wie das Herzklappenvitium (11% vs. 7%), Lungenarterienembolie (9% vs. 4,5%) und venöse Thrombose (7% vs. 4,5%) traten bei nicht Diabetikern signifikant häufiger auf als bei den DM2 Patienten.

Variable	All (1986)	Diabetes (no) (1388)	Diabetes (yes) (598)	p
1 Herzklappenvitium (yes)	9.7% (192/1986)	10.9% (151/1388)	6.9% (41/598)	0.0049
2 Lungenarterienembolie (yes)	7.7% (153/1986)	9.1% (126/1388)	4.5% (27/598)	0.00033
3 Thrombose (yes)	6.2% (123/1986)	6.9% (96/1388)	4.5% (27/598)	0.043
4 VHF (yes)	66.4% (1318/1986)	64.3% (892/1388)	71.2% (426/598)	0.0027
5 Periphere Bypassoperation (yes)	7.7% (152/1986)	6.1% (85/1388)	11.2% (67/598)	0.00015
6 Sonstiges (yes)	5.0% (100/1986)	5.7% (79/1388)	3.5% (21/598)	0.044

Tabelle 12: Indikationen zur VKA Therapie stratifiziert nach dem Vorliegen eines DM2. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

4.7. Zeit im therapeutischen Bereich

Für die Variable pTTR wird hier sowohl der Mittelwert (Standardabweichung) als auch der Median (1.Quartil/3.Quartil) angegeben. Da die pTTR in den meisten Fällen schiefverteilt ist, sollte der Median bevorzugt werden. Den Mittelwert anzugeben ist allerdings in der Literatur nicht unüblich, daher ist dieser hier mitaufgeführt.

Im gesamten Studienkollektiv betrug die mediane pTTR 68,78% (50,00/84,98). Der Anteil der pTTR bei DM2 Patienten betrug 66,53% (46,83/81,90). Bei nicht Diabetikern hingegen betrug die mediane pTTR 70,42% (51,74/85,75).

Variable	All (1366)	Diabetes (no) (972)	Diabetes (yes) (394)	p
pTTR [%]	68.78 (50.00/84.98)	70.42 (51.74/85.75)	66.53 (46.83/81.90)	0.010

Tabelle 13: Zeit im therapeutischen Bereich im gesamten Studienkollektiv. Die Daten zeigen die Mediane mit Interquartilsabstand

Bei den Geschlechtern zeigte sich die Aufteilung wie folgt:

- Männer:
 - pTTR gesamt: 68,91% (50,72/85,66)
 - pTTR DM2: 66,76% (46,97/82,44)
 - pTTR non DM2: 70,84% (52,53/86,36)

Variable	All (846)	Diabetes (no) (592)	Diabetes (yes) (254)	p
pTTR [%]	68.91 (50.72/85.66)	70.84 (52.53/86.36)	66.76 (46.97/82.44)	0.032

Tabelle 14: Zeit im therapeutischen Bereich, Männer. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

- Frauen:
 - pTTR gesamt: 67,73% (48,76/83,59)
 - pTTR DM2: 63,99% (46,81/81,02)
 - pTTR non DM2: 69,35% (50,40/84,81)

Variable	All (520)	Diabetes (no) (380)	Diabetes (yes) (140)	p
pTTR [%]	67.73 (48.76/83.59)	69.35 (50.40/84.81)	63.99 (46.81/81.02)	0.15

Tabelle 15: Zeit im therapeutischen Bereich, Frauen. Die Daten zeigen Mediane mit Interquartilsabstand

Die pTTR wurde weiterhin in die verschiedenen DM2 Subtypen aufgeteilt. Die Ergebnisse sind der Übersicht halber der untenstehenden Tabelle zu entnehmen. Es lässt sich jedoch feststellen, dass sowohl bei Männern als auch Frauen mit einem NIDDM DM2 die höchste pTTR hatten (Männer: 65,8%, Frauen: 68,8). Die pTTR von DM2 Patienten, die mit einer Diät behandelt wurden lag geringfügig niedriger (Männer: 64,9%, Frauen: 67,6%). Die kürzeste pTTR wiesen geschlechterübergreifend die IDDM DM2 Patienten auf (Men: 61,7%, Women: 63,9%).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Subtypes											
	Mean (SD)			Median (Q1/Q3)			N				
Gender	Women	Men	Total	Women	Men	Total	Women	Men	Total		
Type II - Diet	65.3 (23.8)	64.4 (23.0)	64.9 (23.2)	72.7 (47.2/83.9)	67.1 (54.8/79.0)	67.6 (49.7/82.2)	31	25	56		
Type II - NIDDM	63.4 (20.5)	67.0 (24.9)	65.8 (23.5)	63.0 (46.0/81.9)	69.4 (48.8/87.8)	68.8 (48.2/83.4)	49	99	148		
Type II - IDDM	60.7 (25.2)	62.2 (24.2)	61.7 (24.5)	64.0 (45.5/75.7)	63.9 (43.4/81.4)	63.9 (43.6/80.4)	60	130	190		

Tabelle 16: Zeit im therapeutischen Bereich, Männer und Frauen stratifiziert nach DM2 Subtypen. Die Daten zeigen Mediane mit Interquartilsabstand

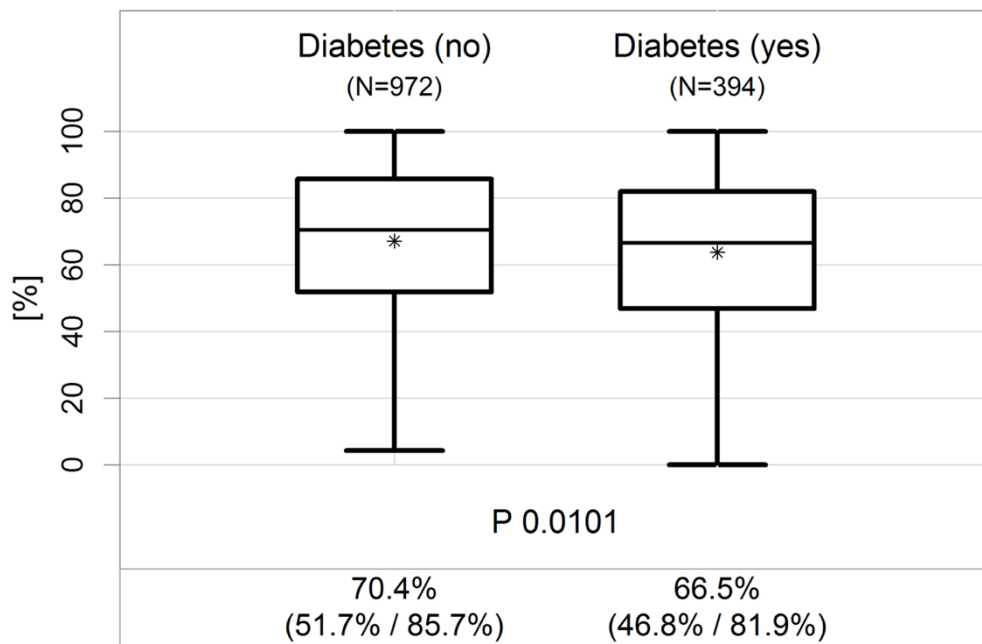


Abb. 16: Zeit im therapeutischen Zielbereich in Abhängigkeit vom DM2 Status der Probanden. N steht für die absolute Probandenzahl. P steht für den p-Wert. Die Daten zeigen die Werte als Median und mit Interquartilsabstand (1.Quartil/3.Quartil).

Es wurde weiterhin festgestellt, dass die Art der Betreuung der VKA Therapie sehr starken Einfluss auf die pTTR hat. DM2 Patienten, die von einem Arzt betreut wurden, lagen in 62,9% der Zeit im therapeutischen Zielbereich. Nicht Diabetiker lagen unter ärztlicher Kontrolle bei 67,4%.

Die Patienten, die ihre Messungen im Selbstmanagement durchführten, wiesen eine deutlich höhere pTTR auf. Hier lagen die DM2 Patienten bei 80,7% und die nicht Diabetiker bei 77,9%.

	1	2	3	4	5	6	7	8
	Mean (SD)		Median (Q1/Q3)		N			
pTTR [%]	Diabetes (no)	Diabetes (yes)	Diabetes (no)	Diabetes (yes)	Diabetes (no)	Diabetes (yes)	Diabetes (no)	Diabetes (yes)
physician	65.3 (24.0)	61.3 (23.6)	67.4 (49.8/83.8)	62.9 (44.5/78.9)	830	346		
self measurement	77.9 (21.2)	80.7 (19.8)	84.7 (66.3/94.2)	85.1 (68.9/100)	139	48		

Tabelle 17: Zeit im therapeutischen Bereich in Abhängigkeit von der Art der Betreuung. Die Daten zeigen die Häufigkeit der betroffenen Personen in relativer und absoluter Häufigkeit.

4.8. Zeit außerhalb des therapeutischen Bereichs

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, zeigte sich, dass die Patienten mit DM2 im Median etwa 1,5 Prozentpunkte oberhalb des therapeutischen Zielbereichs lagen. Unterhalb des therapeutischen Zielbereichs lagen die DM2 Patienten ebenfalls etwa 1,5 Prozentpunkte häufiger als die nicht Diabetiker.

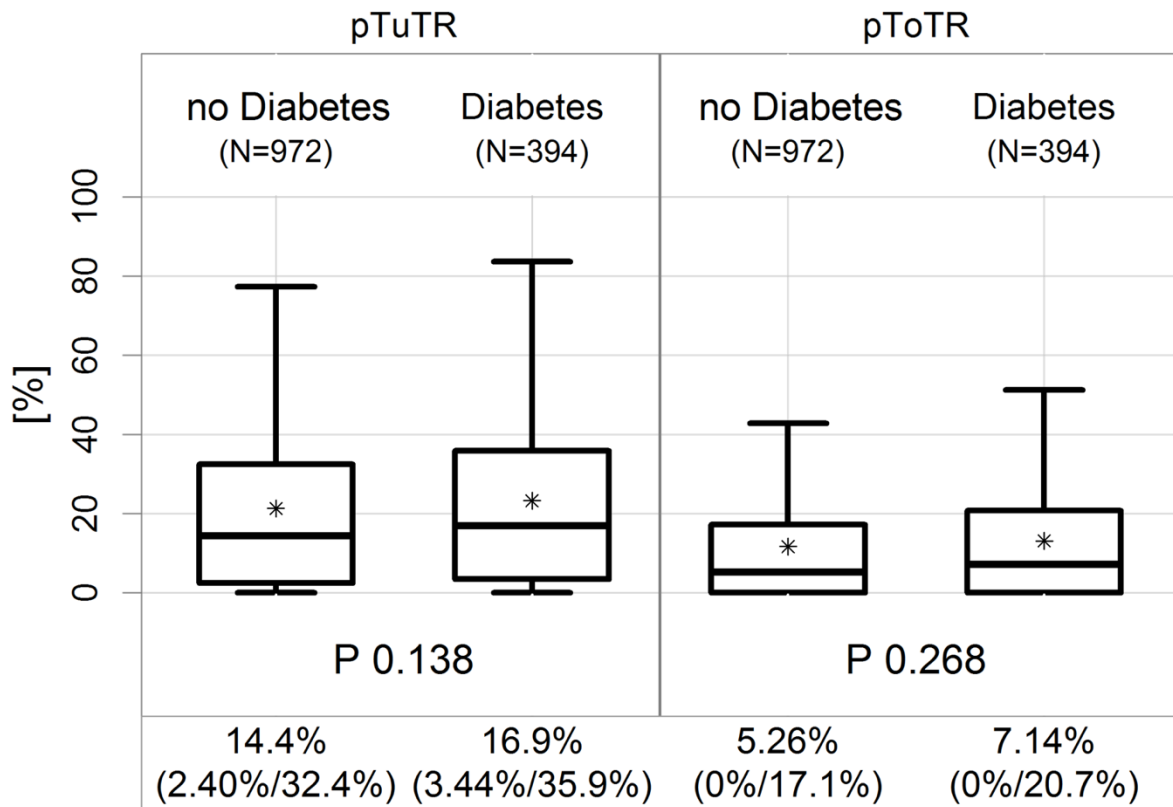


Abb. 17: Zeit außerhalb des therapeutischen Zielbereichs in Abhängigkeit vom DM2 Status der Probanden. N steht für die absolute Probandenzahl. P steht für den p-Wert. Die Daten zeigen die Werte als Median und mit Interquartilsabstand (1.Quartil/3.Quartil).

	1	2	3	4	5	6	7	
			Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	Min	Max	N	
pToTR [%]	Women	12.6	(17.1)	6.55	(0/18.2)	0	100	520
	Men	11.7	(16.2)	5.01	(0/17.6)	0	100	846
	Total	12.1	(16.6)	5.62	(0/17.7)	0	100	1366
pTuTR [%]	Women	22.7	(22.9)	16.1	(3.90/34.4)	0	100	520
	Men	21.3	(22.8)	14.4	(1.59/33.1)	0	100	846
	Total	21.8	(22.8)	15.4	(2.77/33.8)	0	100	1366

Tabelle 18: Zeit außerhalb des therapeutischen Bereichs bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. Die Daten zeigen Mediane mit Interquartilsabstand

	1	2	3	4	5	6	7
		Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	Min	Max	N	
pToTR [%]	Women	14.8 (18.3)	8.71 (0/22.2)	0	94.1	140	
	Men	12.1 (16.5)	5.66 (0/20.1)	0	85.3	254	
	Total	13.1 (17.1)	7.14 (0/20.7)	0	94.1	394	
pTuTR [%]	Women	22.5 (21.9)	15.9 (4.15/34.8)	0	87.9	140	
	Men	23.6 (23.8)	17.4 (3.41/36.6)	0	100	254	
	Total	23.2 (23.1)	16.9 (3.44/35.9)	0	100	394	

Tabelle 19: Zeit außerhalb des therapeutischen Bereichs bezogen auf DM2 Patienten.

Vergleicht man die pTTR der beiden Subgruppen der DM2 Patienten (NIDDM und IDDM) in Hinsicht auf die Medikation mit Antidiabetika außer Insulin betrachtet werden. In der Gruppe der NIDDM DM2 Patienten zeigte sich, dass Patienten mit der Medikation A10BX (Schlüssel der Medikation siehe S. 43) eine signifikant niedrigere pTTR mit 35,92% (34,35%/60,11%) im Vergleich zu Patienten mit einer anderen Medikation aufwiesen 69,29% (49,71%/83,54%).

Variable	All (203)	no (193)	yes (10)	p
pTTR [%]	68.51 (48.73/83.34)	69.29 (49.71/83.54)	35.92 (34.35/60.11)	0.0052

Tabelle 20: Zeit im therapeutischen Bereich, NIDDM DM2 Patienten mit A10BX Einnahme.

Außerdem wurde eine multivariable, lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Diese sollte den Zusammenhang zwischen den NIDDM DM2 Patienten mit A10BX Einnahme und der pTTR nach der Adjustierung für Geschlecht, Alter und CVRF aufzeigen. Hypertension und MI zeigten sich hier als unabhängige Faktoren, die mit einer relevanten Assoziation die TTR beeinflusst haben. Hypertension β -0,32 (-10,12/-9,48) und MI β -1,01 (-7,69/5,67). Exemplarisch steht der β Wert von -1,011 bei MI dafür, dass unabhängig von den Faktoren, die im Model adjustiert wurden, im Durchschnitt bei den NIDDM DM2 Patienten der Anteil der pTTR um 1,01 Prozentpunkte niedriger war als bei den restlichen Patienten.

	Estimate	L 95% CI	U 95% CI	p	N (yes)/N Total
Age [10-years]	-0.597	-4.657	3.463	0.77	203/203
Gender (Men)	2.468	-4.104	9.041	0.46	123/203
Obesity (yes)	1.668	-5.388	8.723	0.64	71/203
Hypertension (yes)	-0.322	-10.118	9.475	0.95	178/203
Dyslipidemia (yes)	0.312	-6.355	6.980	0.93	129/203
FH of MI (yes)	-1.011	-7.690	5.667	0.77	84/203
Smoking (current)	8.734	-6.796	24.264	0.27	10/203
A10BX	-21.782	-36.404	-7.160	0.0039	10/203

Tabelle 21: Assoziation zwischen der pTTR bei NIDDM DM2 Patienten unter Adjustierung der klassischen CVRF, Alter und Geschlecht. Multivariables lineares Regressionsmodell. Die β Koeffizienten sind für alle Variablen im Modell adjustiert.

In der Subgruppe der IDDM DM2 Patienten ließ sich diese Tatsache hingegen bei der Einnahme von A10BB nachweisen. Hier zeigte sich mit 62,72% (43,29%/77,65%) eine signifikant niedrigere pTTR im Vergleich zu den restlichen Patienten mit 81,74% (58,92%/100,00%).

Variable	All (190)	no (180)	yes (10)	p
pTTR [%]	63.87 (43.63/80.42)	62.72 (43.29/77.65)	81.74 (58.92/100.00)	0.030

Tabelle 22: Zeit im therapeutischen Bereich, IDDM DM2 Patienten mit A10BB Einnahme.

Die hier ebenfalls durchgeführte multivariable, lineare Regressionsanalyse zeigte, dass bei den IDDM DM2 Patienten mit A10BB Einnahme die pTTR bei Hypertonie um 6,95, bei MI um 0,79 und bei Rauchern um 3,69 Prozentpunkte niedriger lag als bei den restlichen Patienten.

	Estimate	L 95% CI	U 95% CI	p	N (yes)/N Total
Age [10-years]	-2.153	-6.494	2.189	0.33	190/190
Gender (Men)	-0.041	-7.787	7.706	0.99	130/190
Obesity (yes)	0.965	-6.319	8.249	0.80	90/190
Hypertension (yes)	-6.949	-18.042	4.145	0.22	168/190
Dyslipidemia (yes)	2.782	-4.728	10.292	0.47	121/190
FH of MI (yes)	-0.793	-8.353	6.767	0.84	72/190
Smoking (current)	-3.687	-23.240	15.865	0.71	7/190
A10BB	18.249	2.140	34.357	0.028	10/190

Tabelle 23: Assoziation zwischen der pTTR bei IDDM DM2 Patienten unter Adjustierung der klassischen CVRF, Alter und Geschlecht. Multivariables lineares Regressionsmodell. Die β Koeffizienten sind für alle Variablen im Modell adjustiert.

4.9. Komplikationen

Im Rahmen der Studie wurden Hospitalisierung, thrombembolische Ereignisse und Blutungen (Major- und Minorblutungen) untersucht. Auf das gesamte DM2 Patientenkollektiv verglichen mit den restlichen Patienten, lag die Rate für eine Hospitalisierung bei DM2 Patienten bei 88,64.

Die Rate ist so zu verstehen, dass bei einer Beobachtung von 100 Patienten über ein Jahr durchschnittlich 88,64 Patienten hospitalisiert würden. (Anzahl der Events / Summe der Patiententage) * (100*365.25). Die Rate Ratios können auch als Risk Ratios bezeichnet werden. Nicht Diabetiker wiesen hier eine Rate von nur 67,69 auf und wurden somit signifikant seltener hospitalisiert.

Unterteilt man die Patienten weiter nach den beiden oben genannten OAK Schemata (Therapie und Medikation), zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede in den Hospitalisationsraten. DM2 Patienten unter OAK Therapie wiesen eine Hospitalisationsrate von 75,99 im Vergleich zu nicht Diabetikern mit 57,39 auf. In der Gruppe der OAK Medikation, wiesen die DM2 Patienten eine Hospitalisierungsrate von 26,36 im Vergleich zu 20,16 bei den nicht Diabetikern auf.

- Unter OAK Therapie: Alle Events unter Therapie mit OAK (Bridging eingeschlossen in der CS und der RMC Gruppe für alle die zur Zeit des Events Marcumar eingenommen haben + pausiert + unbekannt)
- Unter OAK Medikation: Alle Events unter OAK Medikation (Bei RMC nur Events, bei denen aus dem Arztbrief bekannt war, dass Marcumar eingenommen wurde.)

	N: Diabetes (yes)	N: Diabetes (no)	Events: Diabetes (yes)	Events: Diabetes (no)	Rate: Diabetes (yes)	Rate: Diabetes (no)	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p- value	Overall rate
Hospitalization (all)	466	1074	918	1716	88.64	67.69	1.31	1.21	1.42	<0.001	73.77
Hospitalization (under OAC therapy)	466	1074	787	1455	75.99	57.39	1.32	1.21	1.45	<0.001	62.79
Hospitalization (under OAC medication)	466	1074	273	511	26.36	20.16	1.31	1.12	1.52	<0.001	21.96

Tabelle 24: Anzahl der Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. CI steht für Confidenzintervall, der untere und der obere Confidenzintervall ist angegeben.

In Hinsicht auf andere Embolien zeigte sich, dass die DM2 Patienten in der Gesamtheit keine signifikant höhere Rate für das Auftreten von anderen Embolien aufwiesen, 5,41 vs. 3,83 (p=0,051). Unterteilt man die DM2 Patienten jedoch wieder in eine OAK Therapie- und OAK Medikationsgruppe, zeigte sich nur in der OAK Therapiegruppe ein signifikanter Unterschied in der Rate für thrombembolische Ereignisse mit 4,64 vs. 2,84. In der OAK Medikationsgruppe konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der MI zeigte als einzige Komplikation in der OAK Therapiegruppe eine

signifikant höhere Rate bei den DM2 Patienten mit 1,83 im Vergleich zu den nicht Diabetikern mit 0,47. Für die Ereignisse Lungenembolie (PE), tiefe Venenthrombose (DVT) und Stroke/TIA konnte kein signifikanter Unterschied in der Rate festgestellt werden.

	N: Diabetes (yes)	N: Diabetes (no)	Events: Diabetes (yes)	Events: Diabetes (no)	Rate: Diabetes (yes)	Rate: Diabetes (no)	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p- value	Overall rate
Thromb. event (all)	466	1074	56	97	5.41	3.83	1.41	1.00	1.98	0.051	4.28
Thromb. event (under OAC therapy)	466	1074	48	72	4.64	2.84	1.63	1.11	2.38	0.013	3.36
Thromb. event (under OAC medication)	466	1074	31	58	2.99	2.29	1.31	0.82	2.06	0.27	2.49
Stroke/TIA (under OAC therapy)	466	1074	16	28	1.55	1.10	1.40	0.71	2.68	0.36	1.23
Myocardial infarction (under OAC therapy)	466	1074	19	12	1.83	0.47	3.88	1.79	8.76	<0.001	0.87
DVT or PE (under OAC therapy)	466	1074	12	28	1.16	1.10	1.05	0.49	2.13	1.00	1.12
DVT (under OAC therapy)	466	1074	8	21	0.77	0.83	0.93	0.36	2.19	1.00	0.81
PE (under OAC therapy)	466	1074	4	7	0.39	0.28	1.40	0.30	5.50	0.80	0.31

Tabelle 25: Anzahl der thrombembolischen Ereignisse pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Thrombembolische Ereignisse umfassten Schlaganfall/TIA, MI, PE, DVT und andere Embolien. CI steht für Confidenzintervall, der untere und der obere Confidenzintervall ist angegeben.

Bei den Blutungskomplikationen zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Raten von Major-Blutungen in der OAK Therapie- und OAK Medikationsgruppe, der Gesamtheit von Blutungsereignissen in beiden Gruppen und gastrointestinalen Blutungen in der OAK Therapiegruppe. Bei den major-Blutungen hatten DM2 Patienten in der OAK Therapiegruppe eine Rate von 7,05 vs. 4,85 bei nicht Diabetikern. In der OAK Medikationsgruppe lag der Unterschied bei 5,12 vs. 3,23 zwischen DM2 Patienten und nicht Diabetikern. In der Gesamtheit der Blutungsereignisse lagen die Unterschiede in der OAK Therapiegruppe bei 11,68 vs. 8,64 und in der OAK Medikationsgruppe bei 8,30 vs. 6,23.

Die gastrointestinalen Blutungen in der OAK Therapiegruppe unterschieden sich zwischen DM2 Patienten und nicht Diabetikern mit 3,86 vs. 2,33. Klinisch relevante Non-major-Blutungen und lebensbedrohliche Blutungen zeigten keine signifikanten Unterschiede der Raten zwischen DM2 Patienten und nicht Diabetikern.

	N: Diabetes (yes)	N: Diabetes (no)	Events: Diabetes (yes)	Events: Diabetes (no)	Rate: Diabetes (yes)	Rate: Diabetes (no)	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p-value	Overall rate
Major bleeding (RELY, All)	466	1074	88	152	8.50	6.00	1.42	1.08	1.85	0.012	6.72
Major bleeding (RELY, under OAC therapy)	466	1074	73	123	7.05	4.85	1.45	1.07	1.96	0.016	5.49
Major bleeding (RELY, under OAC medication)	466	1074	53	82	5.12	3.23	1.58	1.10	2.26	0.013	3.78
Clinically rel. non-major bleeding (RELY, All)	466	1074	52	110	5.02	4.34	1.16	0.82	1.62	0.43	4.54
Clinically rel. non-major bleeding (RELY, under OAC therapy)	466	1074	48	94	4.64	3.71	1.25	0.86	1.79	0.24	3.98
Clinically rel. non-major bleeding (RELY, under OAC medication)	466	1074	33	75	3.19	2.96	1.08	0.69	1.64	0.79	3.02
Any bleeding event (All, RELY)	466	1074	140	264	13.52	10.41	1.30	1.05	1.60	0.016	11.31
Any bleeding event (All, RELY, under OAC therapy)	466	1074	121	219	11.68	8.64	1.35	1.07	1.70	0.010	9.52
Any bleeding event (All, RELY, under OAC medication)	466	1074	86	158	8.30	6.23	1.33	1.01	1.74	0.040	6.83
Life threat. bleeding (under OAC therapy)	466	1074	50	88	4.83	3.47	1.39	0.96	1.99	0.080	3.86
Gastrointestinal bleed. (under OAC therapy)	466	1074	40	59	3.86	2.33	1.66	1.08	2.52	0.020	2.77

Tabelle 26: Anzahl der Blutungsereignisse pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Die Blutungsereignisse wurden entsprechend der RELY-Studie definiert. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

Die Todesraten zwischen DM2 Patienten und nicht Diabetikern unter VKA Therapie wiesen einen signifikanten Unterschied auf. Bei DM2 Patienten lag die Todesrate bei 13,52 im Vergleich zu 9,35 bei nicht Diabetikern.

	N: Diabetes (yes)	N: Diabetes (no)	Events: Diabetes (yes)	Events: Diabetes (no)	Rate: Diabetes (yes)	Rate: Diabetes (no)	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p-value	Overall rate
Deaths	466	1074	140	237	13.52	9.35	1.45	1.16	1.79	<0.001	10.56

Tabelle 27: Sterberaten pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

Bei den Blutungslokalisationen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Variable	All (1986)	Diabetes (yes) (598)	Diabetes (no) (1388)	p
1 Augenblutung (1)	1.0% (9/912)	0.3% (1/296)	1.3% (8/616)	0.29
2 Gastrointestinalblutung (1)	10.1% (92/912)	11.8% (35/296)	9.3% (57/616)	0.24
3 Gelenkeinblutung (1)	0.4% (4/912)	0.7% (2/296)	0.3% (2/616)	0.60
4 Hämatom (1)	11.8% (108/912)	10.8% (32/296)	12.3% (76/616)	0.58
5 Hirnblutung (1)	1.6% (15/912)	1.4% (4/296)	1.8% (11/616)	0.78
6 Intramuskuläre Blutung (1)	0.7% (6/912)	0.7% (2/296)	0.6% (4/616)	1.00
7 Lungenblutung (1)	1.2% (11/912)	0.7% (2/296)	1.5% (9/616)	0.52
8 Muskelblutung ohne OP (1)	1.0% (9/912)	1.4% (4/296)	0.8% (5/616)	0.48
9 Nasenblutung (1)	3.6% (33/912)	4.4% (13/296)	3.2% (20/616)	0.45
10 Pericardiale Blutung (Herzbeutel) (1)	0.2% (2/912)	0% (0/296)	0.3% (2/616)	1.00
11 Retroperitoneale Blutung (1)	0.8% (7/912)	1.0% (3/296)	0.6% (4/616)	0.69
12 Sonstige Blutung (1)	0.8% (7/912)	0.7% (2/296)	0.8% (5/616)	1.00
13 Urogenitalblutung (1)	4.3% (39/912)	5.4% (16/296)	3.7% (23/616)	0.29
14 Zahnfleischblutung (1)	0.4% (4/912)	0.7% (2/296)	0.3% (2/616)	0.60

Tabelle 28: Lokalisation der Blutungsereignisse pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Die Blutungsereignisse wurden entsprechend der RELY-Studie definiert. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

Eine Unterscheidung der DM2 Subgruppen NIDDM und IDDM fand ebenfalls in Hinsicht auf die Hospitalisierung, thrombembolischen Ereignisse, Blutungen, Todesraten und Blutungslokalisationen statt.

Bei der Hospitalisierung wiesen die IDDM DM2 Patienten signifikant höhere Hospitalisierungsraten im Vergleich zu den NIDDM DM2 Patienten auf. In der OAK Therapiegruppe wiesen die IDDM DM2 Patienten eine mit 89,44 höhere Rate im Vergleich zur Rate der NIDDM DM2 Patienten mit 63,94 auf. In der OAK Medikationsgruppe lagen die Raten bei 29,81 bei IDDM DM2 Patienten im Vergleich zu 23,27 bei NIDDM DM2 Patienten.

	N: Type II - IDDM	N: Type II - NIDDM	Events: Type II - IDDM	Events: Type II - NIDDM	Rate: Type II - IDDM	Rate: Type II - NIDDM	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p- value	Overall rate
Hospitalization (all)	228	238	515	403	105.16	73.83	1.42	1.25	1.63	<0.001	73.77
Hospitalization (under OAC therapy)	228	238	438	349	89.44	63.94	1.40	1.21	1.61	<0.001	62.79
Hospitalization (under OAC medication)	228	238	146	127	29.81	23.27	1.28	1.00	1.64	0.047	21.96

Tabelle 29: Anzahl der Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Verglichen wurden hier die Subtypen IDDM und NIDDM. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

Bei den thrombembolischen Ereignisraten konnte bei keinem der beobachteten Ereignisse ein signifikanter Unterschied zwischen IDDM DM2 Patienten und NIDDM DM2 Patienten festgestellt werden.

	N: Type II - IDDM	N: Type II - NIDDM	Events: Type II - IDDM	Events: Type II - NIDDM	Rate: Type II - IDDM	Rate: Type II - NIDDM	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p- value	Overall rate
Thromb. event (all)	228	238	31	25	6.33	4.58	1.38	0.79	2.44	0.28	4.28
Thromb. event (under OAC therapy)	228	238	24	24	4.90	4.40	1.11	0.61	2.05	0.82	3.36
Thromb. event (under OAC medication)	228	238	15	16	3.06	2.93	1.04	0.48	2.26	1.00	2.49
Stroke/TIA (under OAC therapy)	228	238	7	9	1.43	1.65	0.87	0.27	2.62	0.98	1.23
Myocardial infarction (under OAC therapy)	228	238	8	11	1.63	2.02	0.81	0.28	2.21	0.83	0.87
DVT or PE (under OAC therapy)	228	238	8	4	1.63	0.73	2.23	0.60	10.12	0.29	1.12
DVT (under OAC therapy)	228	238	4	4	0.82	0.73	1.11	0.21	5.98	1.00	0.81
PE (under OAC therapy)	228	238	4	0	0.82	0	Inf	0.74	Inf	0.10	0.31

Tabelle 30: Anzahl der thrombembolischen Ereignisse pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Verglichen wurden hier die Subtypen IDDM und NIDDM. Thrombembolische Ereignisse umfassten Schlaganfall/TIA, MI, PE, DVT und andere Embolien. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

Bei den Blutungsereignissen konnte ebenfalls bei keiner der beobachteten Blutungen ein signifikanter Unterschied zwischen IDDM DM2 Patienten und NIDDM DM2 Patienten festgestellt werden.

	N: Type II - IDDM	N: Type II - NIDDM	Events: Type II - IDDM	Events: Type II - NIDDM	Rate: Type II - IDDM	Rate: Type II - NIDDM	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p- value	Overall rate
Major bleeding (RELY, All)	228	238	42	46	8.58	8.43	1.02	0.65	1.58	1.00	6.72
Major bleeding (RELY, under OAC therapy)	228	238	32	41	6.53	7.51	0.87	0.53	1.42	0.64	5.49
Major bleeding (RELY, under OAC medication)	228	238	20	33	4.08	6.05	0.68	0.37	1.21	0.21	3.78
Clinically rel. non-major bleeding (RELY, All)	228	238	29	23	5.92	4.21	1.41	0.79	2.54	0.28	4.54
Clinically rel. non-major bleeding (RELY, under OAC therapy)	228	238	27	21	5.51	3.85	1.43	0.78	2.67	0.27	3.98
Clinically rel. non-major bleeding (RELY, under OAC medication)	228	238	17	16	3.47	2.93	1.18	0.56	2.50	0.75	3.02
Any bleeding event (All, RELY)	228	238	71	69	14.50	12.64	1.15	0.81	1.62	0.47	11.31
Any bleeding event (All, RELY, under OAC therapy)	228	238	59	62	12.05	11.36	1.06	0.73	1.54	0.81	9.52
Any bleeding event (All, RELY, under OAC medication)	228	238	37	49	7.56	8.98	0.84	0.53	1.32	0.49	6.83
Life threat. bleeding (under OAC therapy)	228	238	21	29	4.29	5.31	0.81	0.44	1.47	0.54	3.86
Gastrointestinal bleed. (under OAC therapy)	228	238	18	22	3.68	4.03	0.91	0.46	1.78	0.90	2.77

Tabelle 31: Anzahl der Blutungsereignisse pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Verglichen wurden hier die Subtypen IDDM und NIDDM. Die Blutungsereignisse wurden entsprechend der RELY-Studie definiert. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

Bei den Todesraten hingegen wiesen die IDDM DM2 Patienten eine mit 17,97 signifikant höhere Todesrate auf als die NIDDM DM2 Patienten mit 9,53.

	N: Type II - IDDM	N: Type II - NIDDM	Events: Type II - IDDM	Events: Type II - NIDDM	Rate: Type II - IDDM	Rate: Type II - NIDDM	RateRatio	L95% CI	U95% CI	p- value	Overall rate
Deaths	228	238	88	52	17.97	9.53	1.89	1.32	2.71	<0.001	10.56

Tabelle 32: Sterberaten pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Verglichen wurden hier die Subtypen IDDM und NIDDM. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

Bei den Blutungslokalisationen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Raten der Subtypen festgestellt werden.

Variable	All (598)	Type II - IDDM (287)	Type II - NIDDM (311)	p
1 Augenblutung (1)	0.3% (1/296)	0% (0/149)	0.7% (1/147)	0.50
2 Gastrointestinalblutung (1)	11.8% (35/296)	10.1% (15/149)	13.6% (20/147)	0.37
3 Gelenkeinblutung (1)	0.7% (2/296)	0.7% (1/149)	0.7% (1/147)	1.00
4 Hämatom (1)	10.8% (32/296)	11.4% (17/149)	10.2% (15/147)	0.85
5 Hirnblutung (1)	1.4% (4/296)	2.0% (3/149)	0.7% (1/147)	0.62
6 Intramuskuläre Blutung (1)	0.7% (2/296)	1.3% (2/149)	0% (0/147)	0.50
7 Lungenblutung (1)	0.7% (2/296)	0% (0/149)	1.4% (2/147)	0.25
8 Muskelblutung ohne OP (1)	1.4% (4/296)	2.0% (3/149)	0.7% (1/147)	0.62
9 Nasenblutung (1)	4.4% (13/296)	6.0% (9/149)	2.7% (4/147)	0.26
10 Pericardiale Blutung (Herzbeutel) (0)	100% (296/296)	100% (149/149)	100% (147/147)	1.00
11 Retroperitoneale Blutung (1)	1.0% (3/296)	1.3% (2/149)	0.7% (1/147)	1.00
12 Sonstige Blutung (1)	0.7% (2/296)	0.7% (1/149)	0.7% (1/147)	1.00
13 Urogenitalblutung (1)	5.4% (16/296)	6.7% (10/149)	4.1% (6/147)	0.44
14 Zahnfleischblutung (1)	0.7% (2/296)	0.7% (1/149)	0.7% (1/147)	1.00

Tabelle 33: Lokalisation der Blutungsereignisse pro 100 Patientenjahren unter VKA Therapie. Verglichen wurden die Subtypen IDDM und NIDDM. Die Blutungsereignisse wurden entsprechend der RELY-Studie definiert. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben.

5. Diskussion

Ziel dieser Dissertation war es, neue Aussagen zur Qualität der Antikoagulation mit VKA bei Patienten mit DM2 zu gewinnen. Obwohl VKA seit vielen Jahren erfolgreich zur Gerinnungshemmung eingesetzt werden, existieren nur begrenzte Daten zur Qualität der Antikoagulation bei DM2 Patienten. Hier trifft die thrombEVAL-Studie als eine der ersten großen Studien ihrer Art neue Aussagen.

Aus den Studienergebnissen können neue Aussagen zur Qualität, den Komplikationen (insbesondere in Hinsicht auf das kardiovaskuläre System) und der Effektivität der Behandlung mit VKA auch in Hinsicht auf das Setting der Behandlung bei Patienten mit DM2 getroffen werden.

Von den 2011 aufgenommenen Patienten, war bei 1986 Patienten ein DM2 diagnostiziert. Dieses Patientenkollektiv wurde nach einer umfangreichen Datensammlung in die Studie eingeschlossen und nahm zum überwiegenden Teil den VKA Phenprocoumon ein. Im internationalen Vergleich kommt das VKA Warfarin deutlich häufiger vor als das in Deutschland gebräuchliche Phenprocoumon. Aus diesem Grund finden sich im Folgenden und in der Literatur deutlich mehr Daten zur TTR für Warfarin.

Die DM2 Patienten waren zu 63,7% männlichen Geschlechts und im Durchschnitt ein Jahr älter als die Patienten ohne DM2. Die DM2 Patienten wiesen ein signifikant höheres Vorkommen von CVRF auf. Ebenfalls lagen die DM2 Patienten mit einer pTTR von 66,53% signifikant kürzer im therapeutischen INR Zielbereich als die Patienten ohne DM2 mit 70,42%. Auch innerhalb der DM2 Subtypen unterschied sich die Zeit im Zielbereich. Hier lagen die Patienten mit NIDDM mit 65,8% am längsten, Patienten mit IDDM mit 61,7% am kürzesten im therapeutischen INR Zielbereich. Außerhalb des Zielbereichs lagen die Patienten häufiger unter dem INR Zielbereich von 2,0 – 3,0 als darüber. Auch die Art der Betreuung der VKA Therapie hatte Einfluss auf den Therapieerfolg. DM2 Patienten lagen mit 80,7% in der Selbstmessung länger im Zielbereich als Patienten beim Hausarzt.

Als umfangreiches Beispiel zu anderen Arbeiten, kann die große RE-LY Studie angeführt werden (Brambatti et al., 2015). Designet war die RE-LY Studie als eine multizentrische, prospektive, open-label, randomisierte Phase 3 Studie mit verblindeter Evaluation von allen Outcomes (PROBE Design). In der RE-LY wurde die

zweimal tägliche Gabe von Dabigatran mit der täglichen Gabe von Warfarin zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit NVAf und mindestens einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall verglichen. Es wurde darauf geachtet, ein ausgeglichenes Verhältnis von OAK naiven und OAK erfahrenen Patienten einzuschließen. Die 18,113 Patienten aus 967 Zentren aus 44 Ländern wurden im Dezember 2007 rekrutiert. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines zentralen Randomisierungsservices durch ein interaktives voice-response System. Die Dosis von Dabigatran betrug 110 oder 150 mg in identischen Kapseln. Die zur Warfarin Gruppe randomisierten Patienten erhielten identische 1, 3 oder 5 mg Tabletten. Patienten die schon zu Beginn der Studie auf Warfarin eingestellt waren, mussten die Einnahme pausieren und erst bei einem INR <2 (randomisiert zu Dabigatran) oder <3 (randomisiert zu Warfarin) beginnen. Alle anderen Patienten begannen die Einnahme am Tag des Beobachtungsstarts. Die Dosis von Dabigatran wurde bis zum Ende der Studie beibehalten. Warfarin wurde nach einem vorgegebenen Schema verabreicht. Die Warfarin Gruppe wurde in einem 4 Wochen Intervall INR Kontrollen unterzogen. Die TTR wurde nach der Methode von Rosendaal berechnet. Die komplette Studienpopulation wurde monatlichen Laboruntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion unterzogen. Veränderungen der Leberfunktion egal ob unter Warfarin oder Dabigatran wurden als „alert status“ 1, 2 oder 3 je nach Schwere der Störung klassifiziert.

Als Wirksamkeitsvariable wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie definiert. Zur primären Wirksamkeitsanalyse wurde das Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich der Behandlung als Faktor im Modell herangezogen. Zur Bewertung der Nichtunterlegenheit von Dabigatran zu Warfarin wurden die Hazard-Ratio und ihre Konfidenzgrenzen bestimmt. Die Nullhypothese lautete: Dass das Gefährdungsverhältnis von Dabigatran gegenüber Warfarin größer oder gleich der angegebenen Nichtunterlegenheitsspanne $\delta = 1,46$ beträgt. Die alternative Hypothese lautete, dass das Hazard-Ratio von Dabigatran gegenüber Warfarin $<1,46$ beträgt. Die nicht-Minderwertigkeitsspanne wurde basierend auf der Risikominderung berechnet, die in den sechs placebokontrollierten Warfarin-Studien beobachtet wurde. Es bewahrt 50% der Vorteile der VKA vs. Kontrolltherapie, basierend auf der unteren Grenze des 95% -Konfidenzintervalls (CI) des VKA-Effekts. Die Obergrenze des 95% CI des Gefährdungsverhältnisses von Dabigatran gegenüber Warfarin wurde mit der nicht-Minderwertigkeitsspanne für die Nicht-

Minderwertigkeitstests verglichen. Da zwei Dosen Dabigatran mit einer Dosis Warfarin verglichen werden mussten, wurde das Hochberg-Verfahren 15 angewendet, um mehrere Vergleiche zu berücksichtigen. Die Studie hatte eine Power von 84%, um auf eine Nichtunterlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin bei einem Alpha von 0,025 (einseitig) zu schließen.

Nach der Randomisierung erfolgten nach 14 Tagen, einem Monat, 3 Monaten und danach alle 3 Monate während des ersten Jahres und alle 4 Monate nach dem ersten Jahr Befragungen der Patienten. Die Mindestbeobachtungszeit betrug 12 Monate.

In die RE-LY wurden 18.113 Patienten mit VHF und einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall eingeschlossen. Ziel der hier betrachteten Subgruppenanalyse der RE-LY Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin bei DM2 Patienten darzustellen. Als Outcome wurde hier die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien zwischen den beiden Patientengruppen beobachtet. Einschlusskriterien waren nicht valvuläres VHF und mindestens einer der folgenden Risikofaktoren: Vorheriger Schlaganfall, TIA, linksventrikuläre Dysfunktion (NYHA II oder höher), Alter >75 Jahre (Oder Alter >65 Jahre mit DM2, KHK oder art. Hypertonie in der Vorgeschichte). Ausschlusskriterien waren: Schwere Herzklappenpathologie, ein Schlaganfall in den letzten 14 Tagen, schwerer Schlaganfall in den letzten 6 Monaten jede Erkrankung die das Blutungsrisiko erhöht, Kreatinin Clearance <30ml/min, Lebererkrankungen und Schwangerschaft (Ezekowitz et al., 2009). 4221 (23,3%) der Patienten litten unter DM2. Die Patienten mit DM2 waren jünger (70,9 vs. 71,7 Jahre) und wiesen signifikant häufiger CVRF (Hypertension, KHK, pAVK) auf (Connolly et al., 2009). In der RE-LY Studie lag die TTR genau wie bei der thrombEVAL-Studie im INR Zielbereich von 2.0 – 3.0. Die TTR der DM2 Patienten betrug 65% (Vergleich thrombEVAL-Studie 66,53%) im Vergleich zu Patienten ohne DM2 mit 68% (Vergleich thrombEVAL-Studie 70,42%). In Hinsicht auf Komplikationen konnten in den drei randomisierten Armen der RE-LY Studie folgende Ergebnisse dargestellt werden:

Eine systemische Embolie erlitten 1,9% der DM2 Patienten pro Jahr im Vergleich zu 1,3% der Patienten ohne DM2 pro Jahr (HR 1.40 (1.16,1.69)). Einen Ischämischen Schlaganfall erlitten 1,5% der DM2 Patienten vs. 1,0% ohne DM2 (HR 1.45 (1.18,1.79)). Einen hämorrhagischen Schlaganfall erlitten 0,2% der Patienten mit und ohne DM2 (HR 1.21 (0.72, 2.05)). Verstorben waren 5,1% der DM2 Patienten vs. 3,5% ohne DM2 (HR 1.49 (1.33,1.67)). Eine major-Blutung erlitten 4,2% der DM2 Patienten

vs. 3,0% ohne DM2 (HR 1.44 (1.27,1.63)). Zuletzt wurde die intrakranielle Blutung beobachtet. Diese trat bei 0,55% der DM2 Patienten vs. 0,4% ohne DM2 auf (HR 1.20 (0.84,1.71)). Somit konnte für alle Komplikationen außer dem hämorrhagischen Schlaganfall und der intrakraniellen Blutung ein signifikanter Zusammenhang zum DM2 als Risikofaktor hergestellt werden (Brambatti et al., 2015).

Auch in der thrombEVAL-Studie lagen die Raten für Schlaganfall, major-Blutung, Hirnblutung und der Todesrate in der Gruppe der DM2 Patienten höher als in der Gruppe der Patienten ohne DM2.

Die TTR der Patienten der thrombEVAL-Studie lag deutlich höher als die TTR der RE-LY Studie. Als Grund hierfür könnte man den oben bereits dargestellten Unterschied in der Auswahl des VKA anführen. RE-LY Warfarin vs. thrombEVAL-Studie Phenprocoumon. Ein weiterer Unterschied findet sich in den Einschlusskriterien der beiden Studien. Die Gruppe der in der thrombEVAL-Studie eingeschlossenen Patienten war viel breiter, da jede Indikation zur Einnahme eines OAK eingeschlossen wurde. Bei der RE-LY beschränkten sich die Einschlusskriterien für ein OAK auf ein vorhandenes VHF.

Vergleicht man nun die beiden Therapieansätze Warfarin vs. 110mg/150mg Dabigatran, zeigten sich die folgenden Ergebnisse:

Wenn man die Ergebnisse bei Patienten mit DM2 in Hinsicht auf die Behandlungsgruppen betrachtet, betrug die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien in der Warfaringruppe 2,35% pro Jahr, verglichen mit 1,46% pro Jahr in der Gruppe die mit 150 mg Dabigatran behandelt wurde (HR 0,61: 95% CI, 0,41 bis 0,91) und 1,76% pro Jahr in der Gruppe die mit 110 mg Dabigatran behandelt wurde (HR 0,74: 95% CI, 0,51 bis 1,07).

Es gab keine signifikante Wechselwirkung für das primäre Ergebnis zwischen Warfarin vs. Dabigatran und dem Vorhandensein von DM2 (p-Wert für Wechselwirkung = 0,24 für Dabigatran 110 mg; p-Wert für Wechselwirkung = 0,76 für Dabigatran 150 mg). Zwischen den Dabigatrangruppen und der Warfaringruppe wurden keine signifikanten Unterschiede in der Rate des vaskulären Todes und der Gesamtmortalität festgestellt. Major-Blutungen traten bei einer ähnlichen Anzahl von Patienten sowohl in der Dabigatrangruppe als auch in der Warfaringruppe auf. Die Anzahl der Patienten mit DM2 bei denen intrakranielle Blutungen auftraten war jedoch bei Patienten, die mit 110 mg Dabigatran behandelt wurden, signifikant niedriger und bei Patienten die mit 150 mg Dabigatran behandelt wurden, zahlenmäßig niedriger als bei Patienten die

Warfarin erhielten. Ähnliche Ergebnisse zeigten nach Anpassung der Baseline (Connolly et al., 2010, 2009). Zusammenfassend lässt sich zu RE-LY also sagen, dass ähnlich wie bei der thrombEVAL-Studie das VHF bei Patienten mit DM2 deutlich häufiger vorkam (77% vs. 71%) und somit das Risiko für thrombembolische Ereignisse und Todesfälle erhöht war. Thrombembolische Ereignisse und Todesfälle kamen bei DM2 Patienten in der RE-LY Studie unabhängig von der Wahl des Therapeutikums deutlich häufiger vor als bei Patienten, die nicht an DM2 litten.

Trotzdem konnte Dabigatran bei den DM2 Patienten eine größere Reduktion des absoluten Risikos bei thrombembolischen Ereignissen nachweisen als Warfarin. Somit konnte im Rahmen der RE-LY Studie eher eine Empfehlung für Dabigatran für Hochrisikountergruppen der DM2 Patienten mit Vorhofflimmern ausgesprochen werden.

Die Ergebnisse der RE-LY zeigten trotz der Anwendung von Antikoaganzien eine erhöhte Rate von Schlaganfällen, systemischen Embolien und Todesfällen bei DM2 Patienten, was vor allem auf das generell höhere Vorkommen von Komorbiditäten bei DM2 Patienten zurückzuführen ist. Dazu zählen unter anderem Hypertonie, Adipositas, Atherosklerose (durch Dyslipidämie im Rahmen der Adipositas und dem MS), Embolien und dem ischämischen Hirninfarkt (Jørgensen et al., 1994; Megherbi et al., 2003; Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies, 2010). Auch in der thrombEVAL-Studie zeigten die DM2 Patienten ein signifikant häufigeres Vorkommen dieser Komorbiditäten. Beim hämorrhagischen Schlaganfall konnte kein Unterschied im Risiko nachgewiesen werden, obwohl frühere Studien dies belegten (Carr, 2001). Major Blutungen hingegen zeigten bei DM2 ein deutlich häufigeres Auftreten (Royall, 2002)(Mu, n.d.)(Beyth, Quinn and Landefeld, n.d.). Unklar blieb jedoch auch nach den Ergebnissen der RE-LY Studie weiterhin, warum DM2 Patienten unter Warfarin eine schlechtere TTR aufwiesen als Patienten ohne DM2. Die zugrunde liegenden Mechanismen für diese Tatsache bleiben weiterhin unklar (Witt et al., 2009). Die absolute Risikoreduktion für DM2 Patienten unter Antikoagulation für Schlaganfälle und systemische Embolien war unter Dabigatran aufgrund des generell höheren Risikos höher. Hier lag leider kein Vergleich zum Warfarin vor. Es wurde jedoch angegeben, dass Dabigatran hier einen wirtschaftlichen Vorteil zu Warfarin habe, da die regelmäßigen INR/Quick Kontrollen entfallen (Freeman et al., 2011). Ein möglicher Grund für die aufgezeigten Unterschiede, könnten die unterschiedlichen in den

Studien genutzten Cumarinpräparate sein. In der RE-LY wurde Warfarin verwendet. In der thrombEVAL-Studie hingegen Phenprocoumon. Außerdem unterschieden sich die Einschlusskriterien der Studien. In der RE-LY Studie wurden nur Patienten, die unter einem VHF litten, eingeschlossen. Die thrombEVAL-Studie hingegen schloss Patienten mit jeder Indikation zur OAK ein.

Ein weiterer guter Vergleich der gewonnenen Daten konnte mit der ebenfalls sehr großen ROCKET AF-Studie (RAFS) getroffen werden. In die RAFS wurden 14,264 Patienten aufgenommen. Von diesen litten 5695 Patienten (40%) unter DM2. Betrachtet wurden hier die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban bei Patienten mit DM2 und nonvalvulärem VHF (Bansilal et al., 2015; Shah and Patel, 2017). Hierbei handelte es sich um eine multizentrische, internationale, doppelt verblindete, nicht-Minderwertigkeitsstudie. Es nahmen 1178 Standorte in 45 Ländern an der Studie teil. Die primäre Hypothese lautete, dass Rivaroxaban Warfarin zur Vorbeugung von Schlaganfall oder systemischen Embolien nicht unterlegen ist. Die Vorgabe war, dass die Analyse in der Per-Protokoll-Population durchgeführt wird, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhielten, keine schwerwiegende Protokollverletzung aufwiesen und auf Ereignisse hin beobachtet wurden, während sie ein Studienmedikament erhielten oder innerhalb dieser Studie zwei Tage nach dem Absetzen (Patel et al., 2011; Bai et al., 2017). In der RAFS wurde eine tägliche Dosis von Rivaroxaban 20mg (15mg täglich bei Patienten mit einem Kreatinin-Clearance von 30 – 49 ml/min) mit einer angepassten Dosis Warfarin (INR Zielbereich ebenfalls 2.0 – 3.0) bei Patienten mit einem nichtvalvulärem VHF, Patienten mit einem im EKG dokumentierten VHF und einem moderaten bis hohem Schlaganfallrisiko verglichen wurden. Die Diagnose des DM2 wurde entweder auf Grundlage einer vorhergehenden Dokumentation des DM2 oder einer Therapie mit einem den Glukosespiegel im Blut senkenden Medikament gestellt. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers und des HbA1c Wertes wurden nicht systematisch erfasst. Hier war der Vergleich mit der thrombEVAL-Studie besonders interessant, da mit 5695 DM2 Patienten in der RAFS rund 10x so viele DM2 Patienten untersucht wurden wie im Rahmen der thrombEVAL-Studie. In beiden Studien wies die Gruppe der DM2 Patienten ein signifikant höheres Vorhandensein von art. Hypertonie, erhöhtem BMI, HI, COPD. In der RAFS nutzten die DM2 Patienten ebenfalls häufiger einen Betablocker, Calciumkanal-Antagonisten, Diuretika und Angiotensin-Inhibitoren.

Interessant war auch, dass sowohl in der RAFS als auch in der thrombEVAL-Studie das Schlaganfall/TIA Risiko bei DM2 Patienten nicht signifikant erhöht war (thrombEVAL-Studie: 1,55 mit DM2 vs. 1,10 ohne DM2; $p=0.36$) (siehe Tabelle 34). Ebenfalls unterschied sich die Behandlung der DM2 Patienten sehr stark zwischen den beiden Studien. In der RAFS wurden 25,5% diätetisch, 16,5% mit einem Insulin und 58% mit einem oralen Antidiabetikum behandelt. In der thrombEVAL-Studie wurden nur 13,2% diätetisch, dafür aber 48% mit einem Insulin und nur 38,8% mit einem oralen Antidiabetikum behandelt (Bansilal et al., 2015). Auch die Verteilung der medikamentösen Behandlung des NIDDM wich zahlenmäßig teilweise in den Studien voneinander ab (RAFS vs. thrombEVAL-Studie): Thiazolidindione (5,7% vs. 0,9%), Biguanide (65,5% vs. 63,3%) und Sulfonamide Harnstoffderivate (55% vs. 21,8%).

	Diabetic patients			Nondiabetic patients			P value for interaction*
	Rivaroxaban events/100 pt-yrs (total events)	Warfarin events/100 pt-yrs (total events)	Rivaroxaban vs warfarin HR (95% CI)	Rivaroxaban events/100 pt-yrs (total events)	Warfarin events/100 pt-yrs (total events)	Rivaroxaban vs warfarin HR (95% CI)	
Efficacy outcomes							
Stroke or SE	1.74 (95)	2.14 (114)	0.82 (0.63-1.08)	2.12 (174)	2.32 (192)	0.92 (0.75-1.13)	.53
Ischemic stroke or SE	1.48 (81)	1.55 (83)	0.97 (0.72-1.32)	1.71 (141)	1.80 (150)	0.95 (0.76-1.20)	.91
Stroke/SE/vascular death	4.23 (224)	5.17 (267)	0.84 (0.70-1.00)	4.34 (348)	4.22 (342)	1.03 (0.89-1.19)	.081
Stroke/SE/vascular death/MI	5.15 (270)	6.26 (320)	0.84 (0.72-0.99)	4.88 (389)	4.83 (389)	1.01 (0.88-1.17)	.097
Stroke	1.61 (88)	2.05 (109)	0.80 (0.60-1.06)	2.01 (165)	2.07 (172)	0.97 (0.79-1.21)	.27
Ischemic stroke	1.35 (74)	1.45 (78)	0.94 (0.69-1.30)	1.60 (132)	1.56 (130)	1.03 (0.81-1.31)	.67
SE	0.14 (8)	0.11 (6)	1.37 (0.48-3.96)	0.14 (12)	0.25 (21)	0.58 (0.29-1.19)	.19
Vascular death	2.83 (152)	3.65 (192)	0.80 (0.64-0.99)	2.73 (223)	2.53 (209)	1.08 (0.89-1.30)	.037
MI	1.19 (65)	1.51 (81)	0.82 (0.59-1.14)	0.78 (65)	0.72 (61)	1.09 (0.77-1.54)	.25
Safety outcomes							
Major or NMCB bleeding	14.81 (582)	15.44 (596)	0.98 (0.88-1.10)	14.99 (893)	13.94 (853)	1.09 (0.99-1.20)	.17
Major bleeding	3.79 (165)	3.90 (169)	1.00 (0.81-1.24)	3.47 (230)	3.17 (217)	1.12 (0.93-1.35)	.43
Intracranial hemorrhage	0.50 (22)	0.82 (36)	0.62 (0.36-1.05)	0.49 (33)	0.69 (48)	0.72 (0.46-1.12)	.67
Hemorrhagic stroke	0.23 (10)	0.46 (20)	0.51 (0.24-1.09)	0.28 (19)	0.43 (30)	0.65 (0.37-1.16)	.61
Intraocular/retinal bleeding	0.14 (6)	0.25 (11)	0.53 (0.20-1.45)	0.16 (11)	0.19 (13)	0.89 (0.40-1.99)	.43

Abbreviations; pt-yrs, Patient-years; SE, systemic embolism.
* P value for interaction of diabetes and treatment.

Tabelle 34: Behandlungsvergleiche für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte bei Patienten mit und ohne DM2. CI steht für Konfidenzintervall, der untere und der obere Konfidenzintervall ist angegeben. (Bansilal et al., 2015)

Im Outcome konnten in der RAFS genau wie in der thrombEVAL-Studie signifikante Unterschiede im Auftreten von Komplikationen festgestellt werden. Ein MI trat in der RAFS (DM2 vorhanden vs. DM2 nicht vorhanden) mit einer Rate von 1,35 vs. 0,75 ($p<0.0001$). Dies deckt sich mit dem signifikant häufigeren Auftreten des MI im Rahmen der thrombEVAL-Studie. Ebenfalls signifikant häufiger trat der vaskuläre Tod in der RAFS auf mit einer Rate von 3,24 vs. 2,63 ($p<0.0001$).

Bei den Ergebnissen für thrombotische Ereignisse und major-Blutungen kamen die Studien jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Rate für thrombotische Ereignisse war in der RAFS in der DM2 niedriger als bei Patienten ohne DM2. In der thrombEVAL-Studie lag die Rate für dieses Ereignis mit einem p-Wert von 0.051 nur knapp unter dem Signifikanzniveau. Deutlicher war hier noch die Rate der major-

Blutungen. Diese traten in der RAFS ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. In der thrombEVAL-Studie hingegen, konnten mit einem p-Wert von 0.012 signifikant mehr major-Blutungen in der DM2 Gruppe verzeichnet werden (Bansilal et al., 2015).

Um die Prävalenz von Komorbiditäten nach einem Follow-up von 2 Jahren vorhersagen zu können, wurde in der RAFS eine COX-Regressionsmodellierung durchgeführt. Diese kam zu dem Ergebnis, dass die DM2 Gruppe ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für eine vaskuläre Erkrankung, ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für einen MI, ein 1,2-fach erhöhtes Risiko für eine major -Blutung, ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall und ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Blutung haben.

Ein deutlicher Vorteil von Rivaroxaban in Hinsicht auf primary events, ischämischen Schlaganfall, thrombotische Ereignisse, major-Blutungen und intrakranielle Blutungen konnte im Vergleich zu Warfarin nicht dargestellt werden. Hier waren die Raten stets ähnlich zu den Warfarin Kontrollgruppen.

Die RAFS geht somit mit den Ergebnissen einer Unteranalyse der der RE-LY Studie überein, dass der DM2 Status die relative Sicherheit und Wirksamkeit von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin nicht zu beeinflussen scheint. Eine konkrete Antwort auf die Frage, warum der DM2 das Schlaganfallrisiko unabhängig von anderen etablierten Risikofaktoren erhöht, konnte auch im Rahmen der RAFS nicht gefunden werden. Es wurde jedoch die Theorie postuliert, dass ein hyperkoagulierbares Milieu, welches durch erhöhte Spiegel an Gewebefibrinolyse-Aktivatoren und FVIII-Aktivität und verringerten Fibrinabbau vermittelt wird, dafür verantwortlich sein könne (Varughese et al., 2005).

Betrachtete man die beiden Studien auf die TTR, war zu sehen, dass die TTR in der RAFS deutlich unter der der Patienten in der thrombEVAL-Studie lag. Diese Erkenntnis ließ sich am ehesten dadurch erklären, dass in die RAFS Hochrisiko Patienten ein- und in der thrombEVAL-Studie ausgeschlossen wurden. Auch der weitaus größere Umfang der RAFS war ein Grund für die niedrige TTR. Die vielen eingeschlossenen Länder, wiesen nicht alle einen deutschen Gesundheitssystem Standard auf. Erneut unterschieden sich in der RAFS die eingesetzten VKA mit Warfarin und Phenprocoumon. Auch wurden in der RAFS wie in der RE-LY Studie nur Patienten mit einem VHF eingeschlossen. In der thrombEVAL-Studie alle Indikationen zur OAK. Ein

VHF lag in der thrombEVAL-Studie nur bei ca. 2/3 der Patienten als Vorerkrankung vor.

Ein weiteres Beispiel zum Vergleich der Ergebnisse war die ARISTOTLE Studie (ARS).

Als Wirksamkeitsendpunkt der ARS dienten Schlaganfall (egal ob ischämisch oder hämorrhagisch), oder systemische Embolie. Als primäres Sicherheitsergebnis wurde eine nach der International Society of Thrombosis and Haemostasis definierte major-Blutung verwendet. Diese definiert die major-Blutung wie folgt:

„Grundsätzlich muss eine Definition schwerer Blutungen auf objektiven Kriterien beruhen, und schwere Blutungen führen zum Tod, sind lebensbedrohlich, verursachen chronische Folgen oder verbrauchen wichtige Ressourcen im Gesundheitswesen. Vor diesem Hintergrund empfiehlt der Unterausschuss zur Kontrolle der Antikoagulation die folgenden Kriterien für schwere Blutungen bei nicht-chirurgischen Patienten:

1. Tödliche Blutung und / oder
2. Symptomatische Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ, wie z.B. intrakraniell, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär oder perikardial oder intramuskulär mit Kompartiment-Syndrom und / oder
3. Blutungen, die einen Abfall des Hämoglobinspiegels um 20 g/L oder 1,24 mmol/L oder mehr verursachen oder zur Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Vollblut oder roter Blutkörperchen führt.“ (Schulman, Kearon, 2005).

Ein Ausschuss für klinische Ereignisse beurteilte alle primären und sekundären Ergebnisse nach vorgegebenen Kriterien. Die Blutungsstelle wurde allerdings nach dem Ort des Auftretens klassifiziert. Die mittlere (25. Und 75. Perzentil) Zeit im therapeutischen Bereich wurde für Patienten denen Warfarin zugeteilt wurde nach der linearen Interpolationsmethode für Patienten mit und ohne Diabetes berechnet (Rosendaal et al., 1993). Alle eingeschlossenen Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab und alle Untersuchungsorte wurden durch ein Ethikkomitee genehmigt (Ezekowitz et al., 2015).

Der Diabetesstatus der Patienten hab die untersuchten Grundcharakteristika vor. Durch nichtparametrische (Wilcoxon) Tests wurden kontinuierliche Variablen getestet. Die Variablen wurden als Mediane, 25. Und 75. Perzentile mit Vergleichen zwischen den einzelnen Gruppen dargestellt. Als Mittelwert und Standardabweichung wurden die Werte für CHA2DS2-VASc und HAS-BLED Scores unter Verwendung von t-Tests

verglichen. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz dargestellt und gegebenenfalls durch χ^2 -Tests oder exakte Fisher-Tests verglichen.

Alle randomisierten Patienten und alle Ergebnisse von der Randomisierung bis zum Stichtag der Wirksamkeit wurden als primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte analysiert. Analysen der Blutungsereignisse fanden direkt unter Behandlung statt, einschließlich aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Hierbei wurden alle Blutungsereignisse vom Erhalt des Studienmedikaments bis zwei Tage nach der letzten Dosis beobachtet.

Event-Raten wurden pro 100 Patientenjahre im follow-up berichtet. Hazard ratios (95% Konfidenzintervalle CI) die Apixaban mit Warfarin verglichen, wurden aus Cox-propotional- hazard-models abgeleitet. Wie schon erwähnt, wurden die Behandlungseffekte nach Diabetesstatus verglichen und zusätzlich Wechselwirkungen zum Modell hinzugefügt. Signifikante Wechselwirkungen wurden ab einem p von 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Hierzu wurden explorative Analysen durchgeführt, um Merkmale im Zusammenhang mit dem Diabetesstatus zu identifizieren, die die statistisch signifikanten Wechselwirkungen verursachen konnten. Als Anpassungsvariablen wurden Variablen, die entweder mit dem Diabetes selbst oder dem Endpunkt assoziiert waren in ein multivariablen Modell zusammen mit den wechselseitigen Wechselwirkungen mit der randomisierten Behandlung aufgenommen (Ezekowitz et al., 2015).

In der Studie wurden insgesamt 18.201 Patienten eingeschlossen, von denen 4547 (24,9%) Patienten an DM2 litten (Granger et al., 2011). Ziel der Studie war es, das klinische Outcome von VHF Patienten mit und ohne DM2 im Rahmen der „Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial“ zu untersuchen. Einschlusskriterien waren hier das Vorliegen von VHF oder Vorhofflattern und mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Symptomatischer Schub einer Herzinsuffizienz innerhalb der letzte drei Monate oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $<40\%$, medikamentös behandelte art. Hypertonie, Alter >75 Jahre, DM2 und vorhergehender Schlaganfall, TIA und systemische Embolie. Ausschlusskriterien waren: VHF durch reversible Ursachen, klinisch relevante Mitralklappenstenose, Erhöhtes Blutungsrisiko, persistierende unkontrollierte Hypertonie, aktive infektiöse Endokarditis, geplanter größerer chirurgischer Eingriff, geplante Vorhofablation, vorhergehende Behandlung mit ASS oder Clopidogrel, schwerwiegende Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von <1

Jahr, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Schlaganfall in den letzten 7 Tagen, Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin Clearance <25ml/min, ALT oder AST mehr als doppelt erhöht, Thrombozyten <100.000/mm³ HB <9 mg/dl und Unfähigkeit zur Teilnahme an der INR Kontrolle (Lopes et al., 2010). Die DM2 Patienten der ARS waren im Durchschnitt jünger (69 vs. 70 Jahre), litten häufiger an einer KHK (39 vs. 31%), einer renalen Dysfunktion (60 vs. 52%), einem höheren CHA2DS2-VASc (2,0 vs. 1,9) und einem höheren HAS-BLED-Score (1,9 vs. 1,7).

Hier zeigten sich erste Unterschiede zur thrombEVAL-Studie. Hier waren die DM2 Patienten älter (74 vs. 73 Jahre). Die restlichen CVRF kamen in der thrombEVAL-Studie wie auch bei der ARS im Kollektiv der DM2 Patienten häufiger vor.

Die KHK trat im Rahmen der thrombEVAL-Studie mit 50,9% in der DM2 deutlich häufiger vor als bei den Patienten ohne DM2 mit 35,1%. Die renale Dysfunktion war bei DM2 Patienten 30,9% ebenfalls signifikant häufiger vorhanden als bei den Patienten ohne DM2 mit 18,5%. Der mittlere Blutzuckerspiegel lag bei den DM2 Patienten bei 141 mg/dl versus 101 mg/dl. Von den 4547 DM2 Patienten erhielten 3492 (76,8%) Patienten der ARS eine medikamentöse DM2 Therapie. Diese umfasste:

- Metformin (50,1%)
- Sulfonylharnstoffe (19,3%)
- Insulin (18,1%)
- Sitagliptin (2,8%)
- Thiazolidinedione (5,8%)
- Andere hypoglykämische Medikationen (20,7%)

Es wurden in der ARS keine Unterschiede in der Diabetes Medikation zwischen der Apixaban und Warfarin Gruppe gemacht.

Die Verteilung ähnelte den eingesetzten Medikamenten in der thrombEVAL-Studie:

- Metformin (63,3% der NIDDM vs. 17,8% IDDM)
- Sulfonylharnstoffe (21,8% NIDDM vs, 5,2% IDDM)
- Insulin
 - Kurz wirkend (48,3%)
 - Mittellang wirkend (7,9%)
 - Kombination aus schnell und mittellang (2,9%)
 - Lang wirkend (10,4%)
- Sitagliptin (8,3% NIDDM vs. 4,5% IDDM)
- Thiazolidinedione (0,9% NIDDM vs. 0,3% IDDM)
- Andere hypoglykämische Medikationen (7,4% NIDDM vs. 2,1% IDDM)

Bemerkenswert war hier die häufigere Anordnung der in Deutschland recht unüblichen Glitazonen in der ARS. In Deutschland ist aktuell nur das Präparat Pioglitazon zugelassen. Die Sicherheit dieses Medikaments ist sehr umstritten, da eine erhöhte Rate an Blasenkrebs in verschiedenen Studien und Metaanalysen nachgewiesen wurde (Tang et al., 2018). Im Rahmen der DREAM Studie wurden jedoch signifikante Verbesserungen der Funktion von noch funktionsfähigen Betazellen nachgewiesen, weshalb das Medikament in anderen Teilen der Welt häufiger Verwendung findet als in Deutschland (Hanley et al., 2010; Nanjan et al., 2018).

Als Ergebnis zeigte sich in der ARS zwischen der DM2 und nicht DM2 Gruppe eine vergleichbare TTR bezogen auf den INR (65,2% vs. 66,2%). Hier war in der thrombEVAL-Studie ein größerer Unterschied zu beobachten. Die pTTR bei DM2 Patienten lag hier bei 66,53 und bei Patienten ohne DM2 bei 70,42. In der ARS zeigte sich ion der Gruppe der DM2 Patienten ebenfalls eine höhere Abbrtuchrate in der Einnahme des randomisierten Studienmedikaments (27,9% vs. 25,8%). Weiter aufgeschlüsselt nach Medikament, setzten 23,1% der DM2 Patienten Apixaban ab und 24,7% der nicht DM2 Patienten setzten Warfarin ab. Hierzu lagen bei der thrombEVAL-Studie leider keine vergleichbaren Daten vor.

Im Folgenden wurden in der ARS die Ergebnisse zu Hyperlipidämie und arterieller Hypertonie weiter über die Einnahme von Statinen und dem Zielblutdruck festgestellt. Hier kann nur ein indirekter Vergleich zur thrombEVAL-Studie erfolgen, da in der

thrombEVAL-Studie nur die Ereignisse Hypertonie und Hyperlipidämie ohne einen Zielblutdruck oder Statineinnahme definiert wurden.

Zu Beginn der ARS Studie nahmen 55,2% der DM2 Patienten ein Statin ein. Nach einem Jahr waren es 56,2%. Von den 1844 Patienten, die zu Beginn der ARS kein Statin einnahmen, begannen im Verlauf 130 (7,5%) mit der Einnahme eines Statins. In der thrombEVAL-Studie 62,9% der DM2 Patienten und 47,2% der nicht DM2 Patienten.

In der ARS lag der mittlere systolische und diastolische Blutdruck (RR) als Baseline zu Beginn bei 130/80 für DM2 Patienten. Dieser wurde von 28,9% (n=1047) der DM2 Patienten zu Studienbeginn auch erreicht. Der Ziel RR konnte von 58,1% (n=608) DM2 Patienten gehalten werden, 41,9% (n=439) der DM2 Patienten lagen nach einem Jahr follow-up über dem Baseline RR von 130/80. Von den 2661 DM2 Patienten, die zu Beginn der ARS über dem Baseline RR lagen, blieben im Verlauf 1950 (73,3%) über dem gewünschten Baseline RR. Nur 711 (26,7%) konnten den Baseline RR innerhalb eines Jahres erreichen. Im Rahmen der thrombEVAL-Studie litten 87,5% der DM2 Patienten und nur 75,6% der nicht DM2 Patienten an Hypertonie (Ezekowitz et al., 2015).

Bei DM2 Patienten mit einer pAVK oder KHK nahmen zu Beginn der ARS 81,1% der DM2 Patienten einen ACE-Hemmer oder ARB ein. Nach einem Jahr follow-up waren es noch 80,4%. In der thrombEVAL-Studie litten 29,4% der DM2 Patienten an einer pAVK vs. 16,7% der nicht DM2 Patienten. An einer KHK litten im Rahmen der thrombEVAL-Studie 50,9% der DM2 Patienten vs. 35,1% der nicht DM2 Patienten.

In der ARS zeigte sich für DM2 Patienten, die mit Apixaban behandelt wurden, eine niedrige Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien (HR 0,746; 95% CI 0,672-1,017) und ebenfalls eine niedrigere Rate an MI (HR 1,019; 95% CI 0,622-1,1,670) als die Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden. Die Patienten ohne DM2 hatten für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie eine HR von 0,809 (95% CI 0,654-1,000) und für den MI eine HR von 0,889 (95% CI; 0,744-1,062).

In der thrombEVAL-Studie erlitten 16 der 466 beobachteten DM2 Patienten unter Marcumar einen Schlaganfall/TIA. Dies ergab eine RateRatio von 1,40 und 95% CI 0,71-2,68. Einen MI erlitten 19 der 466 beobachteten DM2 Patienten. Dies ergab eine RateRatio von 3,88 und 95% CI 1,79-8,76.

Weiterhin wurde in der ARS das Auftreten von intrakraniellen Blutungen bei DM2 Patienten und Patienten ohne DM2 beobachtet. Als Ergebnis zeigte sich hier eine

erhebliche Verringerung der intrakraniellen Blutungen bei DM2 Patienten unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin (HR 0,489 mit DM2 vs. HS 0,398 ohne DM2).

In der thrombEVAL-Studie traten nur sehr wenige intrakranielle Blutungen auf. Bei den DM2 Patienten trat bei 1,4% eine intrakranielle Blutung auf. Bei den Patienten ohne DM2 trat die intrakranielle Blutung sogar mit 1,8% häufiger auf.

In Hinsicht auf Blutungsereignisse ergab die ARS die Folgenden Ergebnisse:

In der gesamten Patientenpopulation war die Rate an ISTH major-Blutungen unter Apixaban weniger häufig als unter Warfarin. Allerdings war die Senkung des Risikos für major-Blutungen bei DM2 Patienten nicht signifikant (Apixaban Rate 3,01 Blutungen / 100 Patientenjahren vs. warfarin Rate 3,13 Blutungen / 100 Patientenjahren; HR 0,961; 95% CI 0,740-1,247). Die Patienten ohne DM2 profitierten jedoch signifikant von der Einnahme von Apixaban in Hinsicht auf das Auftreten von major-Blutungen (1,85 Blutungen / 100 Patientenjahren) vergleichen mit Warfarin (3,08 Blutungen / 100 Patientenjahren; HR 0,603; 95% CI 0,509-0,715). Der Unterschied in den Vorteilen von Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei DM2 Patienten war statistisch signifikant $p=0,0034$. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Werte bei klinisch relevanter non-major-Blutung $p=0,0009$.

In der thrombEVAL-Studie zeigten sich die Daten für die major-Blutung wie folgt:

Zu unterscheiden ist hier zunächst die OAK Therapie von der OAK Medikation.

OAK Therapie: Alle Events unter Therapie mit OAK (Bridging eingeschlossen in CS und bei RMC alle die Marcumar eingenommen haben zur Zeit des Events).

OAK Medikation: Alle Events unter OAK Medikation (bei RMC nur Events, bei denen bekannt, dass Marcumar eingenommen wurde aus Arztbrief). In Hinsicht auf die major-

Blutung wurden 466 Patienten mit DM2 und 1074 Patienten ohne DM2 beobachtet.

Eine major-Blutung unter OAK Therapie erlitten 73 Patienten mit und 123 Patienten ohne DM2. Dies ergab eine RateRatio von 1,45 und ein 95% CI von 1,07-1,96;

$p=0,016$. Bei den Patienten unter OAK Medikation erlitten 53 der Patienten mit und 82

der Patienten ohne DM2 eine major-Blutung. Dies ergab eine RateRatio von 1,58 und

ein 95% CI von 1,10-2,26; $p=0,013$. Somit kann man sagen, dass in Bezug auf die TE

nur ein unwesentlicher Unterschied zur thrombEVAL-Studie in der ARS vorlag. Ein

größerer Unterschied lag bei den major-Blutungen vor, diese kamen in der

thrombEVAL-Studie deutlich häufiger vor.

Table 2 Association between randomized treatment and efficacy and safety endpoint by diabetic status

	Diabetes			No diabetes			P-value*
	Apixaban rate (n)	Warfarin rate (n)	HR (95% CI)	Apixaban rate (n)	Warfarin rate (n)	HR (95% CI)	
Efficacy endpoints							
Stroke or systemic embolism	1.39 (57)	1.86 (75)	0.746 (0.529–1.053)	1.23 (155)	1.51 (190)	0.809 (0.654–1.000)	0.7064
Death from any cause	3.90 (164)	4.71 (196)	0.827 (0.672–1.017)	3.40 (439)	3.69 (473)	0.922 (0.810–1.050)	0.3844
Cardiovascular death	1.88 (79)	2.12 (88)	0.888 (0.655–1.203)	1.77 (229)	1.99 (256)	0.889 (0.744–1.062)	0.9995
Myocardial infarction	0.78 (32)	0.76 (31)	1.019 (0.622–1.670)	0.46 (58)	0.56 (71)	0.812 (0.574–1.149)	0.4588
Intra-cranial haemorrhage	0.34 (13)	0.70 (26)	0.489 (0.251–0.951)	0.33 (39)	0.84 (96)	0.398 (0.275–0.578)	0.5998
Safety endpoints							
ISTH major bleeding	3.01 (112)	3.13 (114)	0.961 (0.740–1.247)	1.85 (215)	3.08 (348)	0.603 (0.509–0.715)	0.0034
ISTH CRNM bleeding	2.12 (79)	2.49 (90)	0.855 (0.632–1.156)	2.07 (239)	3.16 (354)	0.658 (0.558–0.775)	0.1392
ISTH major or CRNM bleeding	5.03 (184)	5.53 (197)	0.912 (0.746–1.115)	3.76 (429)	6.17 (680)	0.612 (0.542–0.690)	0.0009
TIMI major bleeding	1.22 (46)	1.66 (61)	0.736 (0.502–1.079)	0.87 (102)	1.71 (195)	0.511 (0.402–0.650)	0.1119
TIMI major or minor bleeding	2.16 (81)	2.40 (88)	0.901 (0.666–1.218)	1.36 (158)	2.48 (282)	0.547 (0.450–0.664)	0.0064
GUSTO severe bleeding	0.61 (23)	0.95 (35)	0.642 (0.379–1.086)	0.49 (57)	1.19 (137)	0.408 (0.299–0.555)	0.1444
GUSTO severe or moderate bleeding	1.89 (71)	2.43 (89)	0.776 (0.568–1.061)	1.10 (128)	2.09 (239)	0.524 (0.423–0.650)	0.0420
Any bleeding	20.03 (635)	28.22 (801)	0.727 (0.655–0.807)	17.45 (1721)	25.07 (2259)	0.710 (0.667–0.756)	0.7103

CI, confidence interval; CRNM, clinically relevant non-major; GUSTO, global use of strategies to open occluded arteries; HR, hazard ratio; ISTH, International Society of Thrombosis and Haemostasis; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

*P-value for the randomized treatment by diabetes status interaction. Rates are events per 100 patient-years.

Table 35: Assoziation zwischen randomisierter Behandlung und Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt nach Diabetesstatus (Ezekowitz et al., 2015).

Als letztes Vergleichsbeispiel möchte ich die ENGAGE AF-TIMI 48 Studie anbringen. In ihr wurde die Sicherheit und Effektivität von Edoxaban und Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und DM2 verglichen. ENGAGE AF - TIMI 48 ist eine randomisierte, multinationale, doppelblinde, doppel-dummy Studie mit Nicht-Minderwertigkeits-Design der Phase 3, das zwei Expositionsstrategien von Edoxaban mit Warfarin verglich.

Ungefähr 20.500 Patienten wurden randomisiert entweder einer Gruppe mit einer hohen Edoxaban-Dosis (60 mg täglich, angepasst an die Arzneimittelclearance), einer niedrigeren Edoxaban-Dosis (30 mg täglich, angepasst an die Arzneimittelclearance) oder Warfarin zugeordnet. Ziel war die Titration auf einen INR von 2-3. Die Edoxaban-Schemata sahen eine dynamische Dosisreduktion bei Patienten mit erwarteter erhöhter Arzneimittelexposition vor. Zu den Zulassungskriterien gehörten die elektrische Dokumentation des Vorhofflimmerns ≤ 12 Monate und ein CHA2DS2-VASc ≥ 2. Die Randomisierung wurde anhand des CHA2DS2-VASc und der erwarteten Arzneimittelexposition geschichtet. Das Hauptziel bestand darin, festzustellen, ob Edoxaban Warfarin zur Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischen Embolien nicht unterlegen ist. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die modifizierte Angabe der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase für starke Blutungen. Die

Rekrutierung begann im November 2008. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate (Ruff et al., 2010).

In der Studie wurde als primäres Sicherheits- bzw. Wirksamkeitsergebnis das Auftreten von major-Blutungen, ischämischem Schlaganfall, TIA und systemischen Embolien festgelegt. Ausgewählt wurden 557 VHF Patienten mit DM2, die zu einer Behandlung mit Edoxaban (n=230) oder Warfarin (n=327) randomisiert wurden. Nach einer propensity-score-matching Analyse, wurden jedoch nur 135 Edoxaban und 135 Warfarin Empfänger mit ähnlichen klinischen Merkmalen bewertet.

Die Nachbeobachtungszeit belief sich auf 27 +/- 3 Monate. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem follow-up <360 Tagen (n=37) oder VKA Patienten mit einer TTR <70% (n=65).

Drei Patienten aus der Edoxaban Gruppe und 5 Patienten aus der VKA Gruppe erlitten während des follow-up ein thrombembolisches Ereignis. Die Inzidenzrate für thrombembolische Ereignisse belief sich in der Edoxabangruppe auf 1,1 pro 100 Personenjahren vs. 1,9 pro 100 Personenjahren in der VKA Gruppe (HR: 0,59; 95% CI 0,14-2,52 p=0,48). In der thrombEVAL-Studie wurden in Hinsicht auf die TE 466 Patienten mit DM2 und 1074 Patienten ohne DM2 beobachtet. Eine TE unter OAK Therapie erlitten 48 Patienten mit und 72 Patienten ohne DM2. Dies ergab eine RateRatio von 1,63 und ein 95% CI von 1,11-2,38; p=0,051. Bei den Patienten unter OAK Medikation erlitten 31 der Patienten mit und 58 der Patienten ohne DM2 ein TE. Dies ergab eine RateRatio von 1,31 und ein 95% CI von 0,82-2,06; p=0,27.

Die major-Blutung trat in der ENGAGE Studie bei insgesamt 10 Patienten auf. 3 davon aus der Edoxaban-, 7 aus der Warfarin Gruppe. Dies ergab eine Inzidenzrate der major-Blutung von 1,2 pro 100 Personenjahren in der Edoxaban Gruppe vs. 2,7 pro 100 Personenjahren in der Warfarin Gruppe (HR 0,43; 95% CI 0,05-5,54 p=0,56).

Im Vergleich dazu zeigte die thrombEVAL-Studie in Hinsicht auf die major-Blutung folgendes: Es wurden 466 Patienten mit DM2 und 1074 Patienten ohne DM2 beobachtet. Eine major-Blutung unter OAK Therapie erlitten 73 Patienten mit und 123 Patienten ohne DM2. Dies ergab eine RateRatio von 1,45 und ein 95% CI von 1,07-1,96; p=0,016. Bei den Patienten unter OAK Medikation erlitten 53 der Patienten mit und 82 der Patienten ohne DM2 eine major-Blutung. Dies ergab eine RateRatio von 1,58 und ein 95% CI von 1,10-2,26; p=0,013.

Zwei Patienten verstarben in der ENGAGE Studie während des follow-up. Jeweils einer aus der Edoxaban und einer aus der Warfarin Gruppe. Beide starben in

Verbindung mit einem malignen Tumorgeschehen. 19 Patienten erlitten im Verlauf der ENGAGE Studie eine klinisch relevante non-major-Blutung. Hierbei waren 8 Patienten aus der Edoxaban Gruppe und 11 Patienten aus der Warfarin Gruppe. Dabei lag die Inzidenzrate in der Edoxabangruppe bei klinisch relevanter non-major-Blutung bei 3,0 pro 100 Personenjahren vs. 4,8 pro 100 Personenjahren in der Warfaringruppe (HR 0,71; 95% CI 0,28-1,82 p=0,48).

Im Vergleich hierzu stellte sich die klinisch relevante non-major-Blutung in der thrombEVAL-Studie wie folgt dar:

In Hinsicht auf die klinisch relevante non-major-Blutung wurden 466 Patienten mit DM2 und 1074 Patienten ohne DM2 beobachtet. Eine klinisch relevante non-major-Blutung unter OAK Therapie erlitten 48 Patienten mit und 94 Patienten ohne DM2. Dies ergab eine RateRatio von 1,25 und ein 95% CI von 0,86-1,79; p=24. Bei den Patienten unter OAK Medikation erlitten 33 der Patienten mit und 75 der Patienten ohne DM2 eine klinisch relevante non-major-Blutung. Dies ergab eine RateRatio von 1,08 und ein 95% CI von 0,69-1,64; p=0,013.

Auf Grundlage der Daten der ENGAGE Studie wurde die Insulintherapie als unabhängiger Prädiktor für das Vorkommen einer TE identifiziert (HR 1,76; p=0,004). In der thrombEVAL-Studie konnte der Faktor einer Insulintherapie des DM2 nur im Rahmen der OAC Therapie als signifikanter Faktor identifiziert werden. Von 228 IDDM DM2 Patienten und 1074 nicht DM2 Patienten, erlitten im Rahmen einer OAK Therapie 24 Patienten ein TE und 72 Patienten ohne DM2. Dies ergab eine RateRatio von 1,73 und einer 95% CI von 1,04-2,77; p=0,035. Im Rahmen der OAK Medikation hingegen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Insulintherapie und einem TE festgestellt werden. Hier erlitten von 228 IDDM DM2 Patienten nur 15 Patienten mit DM2 ein TE und 58 Patienten ohne DM2 ein TE. Dies entsprach eine RateRatio von 1,34 und einer 95% CI von 0,70-2,39; p=0,39. Weiterhin wurde die begleitende Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern als unabhängiger Prädiktor für eine major-Blutung identifiziert (HR 2,41; p=0,001). Hier konnte kein Vergleich zur thrombEVAL-Studie gezogen werden.

Die ENGAGE Studie reihte sich somit in die Erkenntnisse der zuvor genannten Studien mit der Erkenntnis ein, dass Patienten mit DM2 einem erhöhten Risiko von thrombembolischen Ereignissen unterliegen. Als auslösender Faktor hierfür wurde die durch Hyperglykämie induzierte endotheliale Dysfunktion und die damit zusammenhängende erhöhte Anfälligkeit für Atherosklerose angesehen. Weiterhin

wurde durch die ENGAGE Studie der Beweis gestützt, dass DM2 kein Risikoprädiktor für Blutungen bei VHF zu sein scheint. Dieses Erkenntnis erlangte man aus der kaum erhöhten Rate von major-Blutungen in der Population der DM2 Patienten unter OAK Therapie.

Weiterhin zeigte eine kürzlich erfolgte Subanalyse der ENGAGE Studie an der unter anderem 7624 Patienten mit DM2 in der Anamnese teilnahmen, dass Edoxaban eine vergleichbare Effektivität zu Warfarin in Hinsicht auf die Reduktion von Blutungen und kardiovaskulärer Mortalität aufwies, unabhängig vom Diabetesstatus.

Weiterhin zeigte die ENGAGE, dass DM2 Patienten unter Edoxaban sowohl eine Verringerung der thromboembolischen Ereignisse als auch der schwerwiegenden Blutungsereignisse, einschließlich der intrakraniellen Blutung aufwiesen. Eingeschränkt wurde die ENGAGE Studie maßgeblich durch die kurze Nachbeobachtungszeit und die geringe Anzahl von Endpunktereignissen (Ezekowitz et al., 2015; Steffel et al., 2016; Qamar et al., 2019; Ruff et al., 2010).

Ein wesentlicher Unterschied der ARS, der RE-LY und ROCKET AF Studie zur thrombEVAL-Studie lag in der Betreuung der Patienten. In den o.g. Studien erfolgte die OAK im Rahmen einer Studie und dem dazugehörigen Setting. Die thrombEVAL-Studie im Gegenzug beobachtete der Versorgung der Patienten mit OAK im Rahmen der medizinischen Regelversorgung. Dies machte einen Unterschied, der in einer großen Metaanalyse dargestellt wurde. Im Rahmen dieser Analyse wurden größtenteils Patienten unter Warfarin Einnahme beobachtet. Hier zeigte sich, dass die TTR im Rahmen der medizinischen Regelversorgung verglichen zur Einnahme in einem Studiensetting im Schnitt niedriger ist (van Walraven et al. 2006). Dort wurde eine durchschnittliche TTR von 63,6% ermittelt. Bessere Werte konnten im Rahmen von randomisierten Studien mit 66,4% ermittelt werden. Als Beispiel für Warfarin einnehmende Patienten kann hier die SPORTIF III Studie genannt werden. Diese beobachtete die Schlaganfall Prophylaxe bei Patienten mit VHF. Eingeschlossen wurden hier 3410 Patienten, von denen die TTR der Warfarin einnehmenden Patienten 66% betrug (Albers, 2004). Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie mit 369 Patienten im NEJM konnte eine TTR von 69% vorweisen (Kearon et al., 2003). Verglichen mit diesen Beispielen lagen Patienten im Rahmen eines Gerinnungsdienstes häufiger unterhalb der Zielbereiche. Dies zeigte auch eine Studie, welche 7445 Patienten umfasste und eine Warfarintherapie im Rahmen einer

Antikoagulationsklinik beobachtete. Hier lag die TTR nur bei 62,5% (Go, Hylek and Chang, 2004). Im Rahmen der o.g. Metaanalyse von van Walraven konnte im Rahmen der medizinischen Regelversorgung nur eine mittlere TTR von 56,7% erreicht werden (van Walraven et al. 2006). In der thrombEVAL-Studie hingegen konnte für DM2 Patienten mit 66,53% eine sehr viel höhere TTR im Rahmen der medizinischen Regelversorgung erreicht werden. Erklärt werden kann dies erneut durch die Nutzung von Phenprocoumon anstatt von Warfarin. Diese Behauptung wird weiter von einer 519 Patienten umfassenden Kohortenstudie untermauert, welche die Patienten im Selbstmanagement bei der OAK Therapie beobachtete. Hier lag die TTR von Patienten die Phenprocoumon einnahmen bei 74%, die Patienten die Warfarin einnahmen, erreichten nur eine TTR von 70,2% (Jensen et al., 2009). Die Erklärung für diese Ergebnisse kann in der Pharmakokinetik von den beiden Präparaten gefunden werden. Warfarin weist eine Halbwertszeit von 2-60 Stunden auf. Phenprocoumon hingegen eine HWZ von bis zu 160 Stunden (Pisters and Lip, 2013). Durch diese lange HWZ erreichen Phenprocoumon ein stabileres Plasmaniveau des Wirkstoffs und können so den Zielbereich der TTR unkomplizierter länger einhalten. Als weitere Erklärung für die bessere TTR von Phenprocoumon kann eine genetische Variante unter den Patienten herangezogen werden. Ein Polymorphismus des CYP2C2-Allels ist mit einer verzögerten Stabilisierung der OAK assoziiert. Dieser Effekt ist bei Phenprocoumon im Vergleich zu Warfarin um einiges weniger stark ausgeprägt (Beinema et al., 2008).

In der thrombEVAL-Studie wurde neben der medizinischen Regelversorgung auch noch das Selbstmanagement beobachtet. Bei 11,4% der DM2 Population wurde diese Art der Überwachung angewendet. Auf die DM2 Subgruppen aufgeschlüsselt, befanden sich 10,2% der Diät Gruppe, 10,8% der NIDDM und 12,2% der IDDM Gruppe in der Selbstmanagement Gruppe der OAK Überwachung. Die Ergebnisse der TTR waren mehr als überzeugend. Unter den Selbstmanagement DM2 Patienten befanden sich 85,13% im therapeutischen Zielbereich. Im Selbstmanagement erfolgte eine Kontrolle der INR Werte im wöchentlichen Turnus, was eine höhere Frequenz als in der ärztlichen Überwachung war und somit zu dem guten Ergebnis beigetragen hat. Dieses patientenzentrierte Vorgehen fördert zusätzlich die Compliance, die Zufriedenheit und senkt als Nebeneffekt das Auftreten von TE (Mertens et al., 2019; Vacas et al., 2001; van den Besselaar, 2000).

Um überhaupt am Selbstmanagement teilnehmen zu dürfen, müssen sich DM2 Patienten und alle anderen Patienten die eine OAK Therapie benötigen, in Deutschland einer Schulung unterziehen. Im Rahmen dieser Schulung, lernen die Patienten mehr über ihre Erkrankung und das genaue Vorgehen bei der Messung und deren Bedeutung für ihre Gesundheit. Dies steigert zusätzlich die Compliance und somit die TTR. Zusätzlich lernen die Patienten etwas über die Nebenwirkungen, pharmakologische Eigenschaften und den Einsatz ihres Therapeutikums (Deutscher Ärzteverlag, 2013).

Betrachtet man die Ergebnisse der thrombEVAL-Studie in Hinsicht auf die Zeit außerhalb der TTR, zeigte sich, dass die Zeit unterhalb des therapeutischen Bereichs (TuTTR) höher war als die Zeit oberhalb des therapeutischen Bereichs (ToTTR). Die Zeit TuTTR lag bei im Median bei 16,9 (3,44/35,9) und die ToTTR lag im Median bei 7,14 (0/20,7).

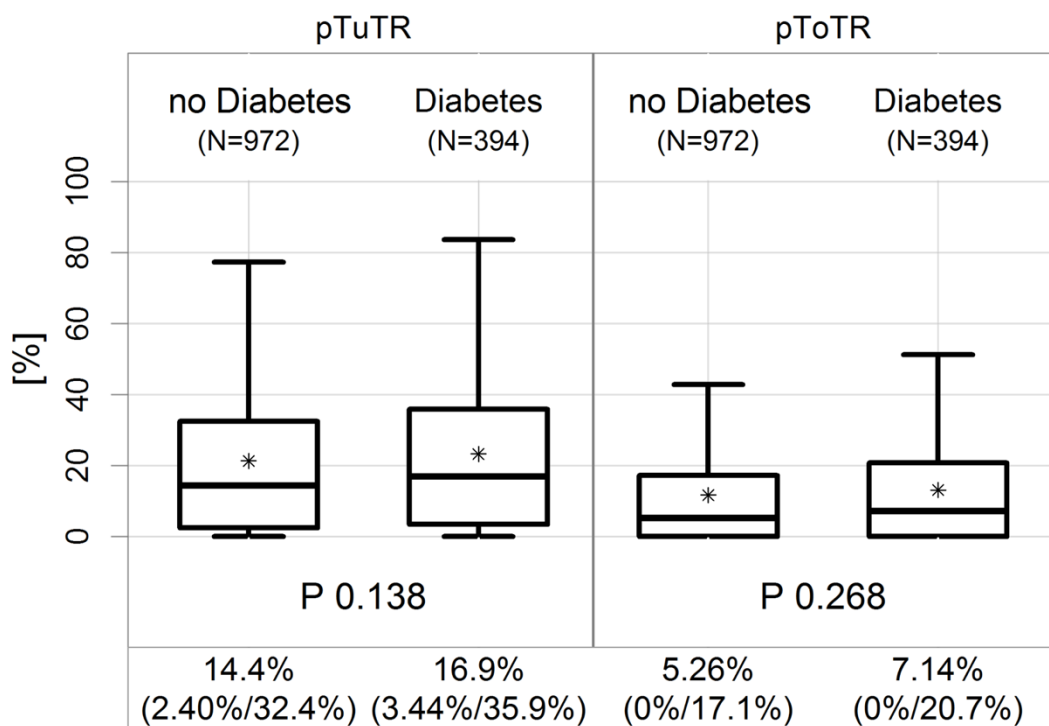


Abb. 18: Zeit außerhalb des therapeutischen Zielbereichs in Abhängigkeit vom DM2 Status der Probanden. N steht für die absolute Probandenzahl. P steht für den p-Wert. Die Daten zeigen die Werte als Median und mit Interquartilsabstand (1.Quartil/3.Quartil).

Untermuert wurden diese Ergebnisse von der AFFRIM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, NEJM) Studie (Wyse, Wldo et al, 2002). Hierbei handelte es sich um eine randomisierte und multizentrische Studie, in die 4060

Patienten mit VHF und einem hohen Risiko für einen Schlaganfall aufgenommen wurden. 1424 Der Patienten litten unter DM2. Eine Subanalyse dieser Patientengruppe konnte aufzeigen, dass ein DM2 signifikant häufiger zu einer Zeit außerhalb der TTR und genauer zu einer TuTTR führten (Wyse, Wido et al, 2002). Interessant sind im Vergleich zur thrombEVAL-Studie jedoch die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2005. Diese behauptete, dass kein Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle und der Qualität einer Antikoagulation mit Warfarin bestehe (Johnson et al., 2005). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass bei DM2 Patienten, die eine Warfarin OAK erhielten, kein Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel (repräsentiert durch den HbA1c) und dem INR bestanden. Untersuchungen zeigten, dass DM2 Patienten ein erhöhtes Risiko für TE aufgrund von Gefäßerkrankungen im Zusammenhang mit dem DM2 aufwiesen und daher eine Indikation für eine subtherapeutische Antikoagulation bestand. Darüber hinaus hatten Berichte aus anderen Untersuchungen gezeigt, dass Diät-, Medikations- und andere Patientenfaktoren die Antikoagulationskontrolle beeinflussten. Es wurde versucht, einige dieser Faktoren zu berücksichtigen, indem die Beziehung zwischen der Zeit im therapeutischen INR Zielbereich und dem HbA1c $\geq 8,0$ untersucht wurde und selbst bei Anpassung dieser Faktoren keine Assoziation bestand. Die Studie war allerdings nicht ohne Einschränkungen. Der retrospektive Charakter dieser Untersuchung schloss die Bewertung anderer Faktoren (z.B. Änderungen des Gesundheitszustands, Rasse / ethnische Zugehörigkeit) aus, die die Blutzuckerkontrolle und / oder die INR Kontrolle beeinflusst haben könnten. Aufgrund der großen Stichprobengröße, des kleinen Korrelationskoeffizienten und der Ergebnisse der multivariaten Analyse war es aber unwahrscheinlich, dass die Anpassung um zusätzliche Faktoren die Ergebnisse erheblich verändert hätte (Johnson et al., 2005).

Ein weiterer Punkt, der die Qualität der Antikoagulation im Rahmen der thrombEVAL-Studie signifikant beeinflusste, war das Alter und der BMI. Die DM2 Patienten, die eine OAK Therapie erhielten, waren im Schnitt ein Jahr älter als die Patienten ohne DM2 (73 vs. 74 Jahre; $p < 0,0001$). Der BMI der DM2 Patienten war ebenfalls höher als der der Patienten ohne DM2 (29,1 vs. 26,9; $p < 0,0001$). Die Ernährung der Patienten hatte ebenfalls einen Einfluss auf die Qualität der Antikoagulation. Eine Vitamin K arme Diät kann die INR Werte erhöhen. Eine Diät mit viel Zufuhr von Vitamin K kann den INR

jedoch senken. So kann eine Zufuhr oder eine Abstinenz von Vitamin K in der Ernährung die Wirkung von VKA gehemmt werden (Wells, 1994).

Da es sich beim DM2 um eine Erkrankung handelt, die neben der Diät auch medikamentös behandelt werden kann und mit zahlreichen Komorbiditäten vergesellschaftet ist, kann es bei DM2 schnell zu einer Multimedikation (Polypharmazie) kommen. Eine Vielzahl an Medikamenten neben dem OAK kann die Qualität der Antikoagulation beeinflussen. Generell wird über eine Polypharmazie bei einer gleichzeitigen Einnahme von fünf unterschiedlichen Medikamenten gesprochen. Eine einheitliche Definition existiert jedoch nicht. Weiterhin kann man eine große (>5) und eine kleine Polypharmazie (2-4) unterscheiden (Bjerrum et al., 1997). Das Risiko für eine gesteigerte Wirkung von Phenprocoumon wird durch die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten mit einer hohen Plasmaeiweißbindung erhöht, das Phenprocoumon selbst über eine hohe Eiweißbindung verfügt. So kann der INR ungewollt steigen (Haustein, 1999). Ein anderer wohlbekannter Faktor für Arzneimittelwechselwirkungen ist das CYP System. Im Fall von Phenprocoumon besonders das CYP2C9 und CYP3A4 System (Fachinformation Marcumar, 2012). Ein prominentes Beispiel welches mit diesem System interagiert ist Simvastatin. Simvastatin wird als Statin häufig von DM2 Patienten eingenommen und interagiert mit CYP3A4 was zu einer verstärkten Wirkung von Phenprocoumon führen kann (MSD SHARP Fachinfo Zocor, 2015). Ein Beispiel für ein Medikament welches zur Abschwächung der Wirkung von Phenprocoumon führen kann ist Metformin. Metformin gilt als etablierte Basistherapie für DM2 Patienten mit NIDDM und wird dementsprechend häufig eingenommen (Wijnen et al., 2014). Zwei weitere Beispiele für eine Abschwächung des Effekts von Phenprocoumon sind Digitalis und Diuretika (Fachinformation Marcumar, 2012). Ein weiterer Risikofaktor der Polypharmazie ist die besonders im hohen Alter sinkende Compliance bei der Einnahme von mehreren verschiedenen Präparaten. So kann es zu Über- oder Unterdosierungen kommen (Cline et al., 1999). Als Beispiele der Thematik können zwei US-amerikanische Studien angeführt werden. Bei der ersten wurde das Verschreiben von Medikamenten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus beobachtet. Ergebnis war hier, dass nicht nur die Anzahl der Medikamente von 6,8 auf 7,5 anstieg, sondern sich auch die Dosen der Medikation und die Kosten erhöhten (Masoudi et al., 2005). Zurückgeführt wurde der Sachverhalt auf einen Anstieg an Komorbiditäten im beobachteten Zeitraum. Die

zweite Studie beobachtete die durchschnittliche Einnahme von 6,4 Medikamenten zwischen 2003 und 2008 (Wong et al., 2011).

Zum Schluss möchte ich noch auf Limitationen der thrombEVAL-Studie eingehen. Mit der ARS, RE-LY, ENGAGE und ROCKET AF Studie wurde die thrombEVAL-Studie in dieser Arbeit mit zahlreichen Studien verglichen, die ein in Bezug auf Rasse und Ethnien sehr breites Patientenkollektiv eingeschlossen haben. In der thrombEVAL-Studie kamen jedoch vor allem Kaukasier mit europäischen Wurzeln vor. So können die Ergebnisse nur schwer auf andere Rassen und Ethnien übertragen werden. Ein Einschlusskriterium war das vollendete 18. Lebensjahr, was Daten von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ausschließt.

Weiterhin war ein Kriterium, dass die Probanden den Inhalt der Studie verstehen mussten und in der Lage waren, ihre Zustimmung zu erteilen. Dieser Umstand schließt Personen aus, die der deutschen Sprache nicht mächtig sind. Außerdem werden Personen mit kognitiven Einschränkungen ebenfalls ausgeschlossen. Dieser Umstand hat das Patientenkollektiv gegenüber der Gesamtbevölkerung entsprechend verzerrt. Eine weitere Einschränkung stellte die Erfassung der Daten mittels eines Fragebogens basierten, standardisierten Interviews dar. Dies hat teilweise subjektive Daten ergeben. Die Erfassung der Daten erfolgte durch Ärzte oder Studienärzte, welche Zugang zu den Patientenakten hatten. Weiterhin wurde die Plausibilität der Daten anhand einer computerassistierten Analyse geprüft.

Aus Kosten- und organisatorischen Gründen wurde auf eine eigentlich überlegene Datenerfassung per Untersuchung und Labordaten verzichtet. Mögliche Verzerrungen durch die Befragung durch einen Interviewer konnten ebenfalls nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Gestaltung des Fragebogens, die Art des Interviewers, und die Fragen selbst können ebenfalls zu einer Antwortenverzerrung in Form eines Response Bias führen.

Es wurde ebenfalls keine Definition der häufig vorkommenden CVRF nach denen die Patienten befragt wurden gegeben, was aber bei einem Großteil der klinischen Studien der Fall ist. Um diesen Faktor abzufangen, hatten die Ärzte und Studienärzte Zugriff zu den Patientendaten und Krankenakten.

Eine Einschränkung der Hochrechnung des Studienergebnisses kann durch Stichprobenverzerrungen (selection bias) durch die Auswahl der Teilnehmer und Überlebensverzerrungen (survival bias) trotz der Beobachtungsnatur, dem breiten

Spektrum der Einschlusskriterien und dem multizentrischen Design der Studie entstehen.

6. Zusammenfassung

Der DM2 stellt in Deutschland eine besonders im gehobenen Alter weit verbreitete und zunehmende Krankheit dar. So spielen neben Auslösern im Lifestyle und der Ernährung der Patienten genauso genetische Faktoren eine Schlüsselrolle.

Somit stellt der DM2 eine große Belastung und Risiko für unser Gesundheitssystem da. Patienten mit einem DM2 weisen zudem ein höheres Risiko für TE und Blutungen auf, wenn sie unter einer OAK Therapie stehen.

Ziel dieser Dissertation war es, die Qualität der Antikoagulation bei Patienten mit DM2 und seinen Subtypen im Vergleich zu Patienten ohne DM2 darzustellen, die entweder im Selbstmanagement ihre Therapie kontrollierten oder im Rahmen der medizinischen Regel Versorgung betreut wurden.

Die 2011 Patienten die an der thrombEVAL-Studie teilgenommen haben, wurden zum größten Teil schon seit mehr als 4 Monaten mit dem VKA Phenprocoumon behandelt. Zur Datenerhebung wurde ein Fragebogen basiertes, standardisiertes Interview durchgeführt. 30,1% der untersuchten Patienten litten an einem DM2. Darunter gehörten 13,2% der diätetisch behandelten Subgruppe an, 38,8% der Subgruppe NIDDM und 48,0% der Subgruppe IDDM an. Die TTR lag bei DM2 Patienten im Mittel bei 66,53% und bei Patienten ohne DM2 bei 70,42%; $p=0,010$. Im Median war die TTR in der Subgruppe der IDDM DM2 Patienten mit 63,9 (43,6/80,4) am niedrigsten. Gefolgt von der Subgruppe der Diät DM2 Patienten mit 67,6 (49,7/82,2) und der Subgruppen der NIDDM DM2 Patienten mit 68,8 (48,2/83,4). Alle Subgruppen befanden sich außerhalb des therapeutischen Bereichs mehr im TuTTR (15,4 (2,77/33,8)) als in der ToTTR (5,62 (0/17,7)).

Das Kollektiv der DM2 Patienten war im Durchschnitt ein Jahr älter als die Patienten ohne DM2. Somit wiesen die DM2 abgesehen von Neoplasien und einer ärztlichen diagnostizierten Depression eine höhere Anzahl von CVRF und Komorbiditäten auf. Besonders ausgeprägt war dieser Umstand bei der Dyslipidämie (62,9% vs. 47,2%), Fettleibigkeit (43,0% vs. 25,3%) und der KHK (50,9% vs. 35,1%).

Der DM2 konnte als unabhängiger Risikofaktor für eine niedrige TTR identifiziert werden.

Um die Qualität der Antikoagulation bei Patienten mit DM2 zu verbessern, muss besondere Rücksicht auf die Bedürfnisse der einzelnen Subgruppen genommen werden. Hierzu zählt besonders eine mögliche Reduktion der Polypharmazie, welche die Compliance senkt und durch Arzneimittelinteraktionen die Wirkung von VKA verändern kann.

Weiterhin sollte das bereits in Deutschland integrierte Regime unterstützt werden, den VKA Phenprocoumon aufgrund seiner längeren HWS vor Warfarin zu bevorzugen. Dies erhöht die Compliance, stabilisiert den Plasmaspiegel der Medikation und führt zu einer besseren TTR.

Eine weitere Verbesserung der Qualität der Antikoagulation könnte durch eine stärkere Etablierung des Selbstmanagement und eine bessere Schulung der DM2 Patienten entstehen. Eine Bessere Schulung sollte auch in Hinsicht auf die Ernährung der DM2 Patienten etabliert werden, da der Gehalt von Vitamin K in der Nahrung direkten Einfluss auf die Qualität der Antikoagulation nimmt.

Ebenfalls können die Erkenntnisse aus der thrombEVAL-Studie ebenfalls wichtige Erkenntnisse zur Therapie mit NOAKS liefern, für die kein etabliertes Testsystem zur Gerinnungskontrolle vorliegt.

Es werden in Zukunft weitere Untersuchungen nötig sein, um die Erkenntnisse der thrombEVAL-Studie in Hinsicht auf die niedrige Qualität der Antikoagulation bei DM2 weiter zu untermauern.

7. Literaturverzeichnis

Albers, G.W., 2004. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Pooled Analysis of SPORTIF III and V Trials. *THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE*, 10(14), p.12.

Alzahrani, S. and Ajjan, R., 2010. Review article: Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 7(4), pp.260–273.

Andrus, M.R., 2004. Oral Anticoagulant Drug Interactions with Statins: Case Report of Fluvastatin and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*, 24(2), pp.285–290.

Anon 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. 375, p.8.

Bai, Y., Deng, H., Shantsila, A. and Lip, G.Y.H., 2017. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Stroke*, 48(4), pp.970–976.

Bansilal, S., Bloomgarden, Z., Halperin, J.L., Hellkamp, A.S., Lokhnygina, Y., Patel, M.R., Becker, R.C., Breithardt, G., Hacke, W., Hankey, G.J., Nessel, C.C., Singer, D.E., Berkowitz, S.D., Piccini, J.P., Mahaffey, K.W. and Fox, K.A.A., 2015. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *American Heart Journal*, 170(4), pp.675-682.e8.

Barnett, R., 2018. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10117), p.195.

Beinema, M., Brouwers, J.R.B.J., Schalekamp, T. and Wilffert, B., 2008. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thrombosis and Haemostasis*, 100(6), pp.1052–1057.

van den Besselaar, A.M.H.P., 2000. A Comparison of INRs Determined with a Whole Blood Prothrombin Time Device and two International Reference Preparations for Thromboplastin. *Thrombosis and Haemostasis*, 84(09), pp.410–412.

Beyth, R.J., Quinn, L.M. and Landefeld, C.S., n.d. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. p.9.

Bishay, Hr., 2016. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. p.6.

Bjerrum, L., Rosholm, J.U., Hallas, J. and Kragstrup, J., 1997. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 53(1), pp.7–11.

Boden, G., Vaidyula, V.R., Homko, C., Cheung, P. and Rao, A.K., 2007. Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity and Thrombin Generation in Patients with Type 2 Diabetes: Effects of Insulin and Glucose. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(11), pp.4352–4358.

Brambatti, M., Darius, H., Oldgren, J., Clemens, A., Noack, H.H., Brueckmann, M., Yusuf, S., Wallentin, L., Ezekowitz, M.D., Connolly, S.J. and Healey, J.S., 2015. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *International Journal of Cardiology*, 196, pp.127–131.

Breitenstein, A., Tanner, F.C. and Lüscher, T.F., 2010. Tissue Factor and Cardiovascular Disease: *Circulation Journal*, 74(1), pp.3–12.

Caldeira, D., Cruz, I., Morgado, G., Stuart, B., Gomes, A.C., Martins, C., João, I. and Pereira, H., 2015. Is the time in therapeutic range using the ratio of tests equivalent to the Rosendaal method? *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 26(8), pp.972–976.

Carr, M.E., 2001. Diabetes mellitus A hypercoagulable state\$. *Journal of Diabetes and Its Complications*, p.11.

Cheisson, G., Jacqueminet, S., Cosson, E., Ichai, C., Leguerrier, A.-M., Nicolescu-Catargi, B., Ouattara, A., Tauveron, I., Valensi, P. and Benhamou, D., 2018. Perioperative management of adult diabetic patients. Review of hyperglycaemia: definitions and pathophysiology. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 37, pp.S5–S8.

Chen, X., Jin, D.-Y., Stafford, D.W. and Tie, J.-K., 2018. Evaluation of oral anticoagulants with vitamin K epoxide reductase in its native milieu. *Blood*, 132(18), pp.1974–1984.

Cline, C.M.J., Björck-Linné, A.K., Israelsson, B.Y.A., Willenheimer, R.B. and Erhardt, L.R., 1999. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 1(2), pp.145–149.

Collet, J.P., Allali, Y., Lesty, C., Tanguy, M.L., Silvain, J., Ankri, A., Blanchet, B., Dumaine, R., Gianetti, J., Payot, L., Weisel, J.W. and Montalescot, G., 2006. Altered Fibrin Architecture Is Associated With Hypofibrinolysis and Premature Coronary Atherothrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(11), pp.2567–2573.

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. and Wallentin, L., 2009. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), pp.1139–1151.

Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Reilly, P.A. and Wallentin, L., 2010. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *New England Journal of Medicine*, 363(19), pp.1875–1876.

De Vriese, A.S., Verbeuren, T.J., Van de Voorde, J., Lameire, N.H. and Vanhoutte, P.M., 2000. Endothelial dysfunction in diabetes. *British Journal of Pharmacology*, 130(5), pp.963–974.

Dunn, E.J., Ariëns, R.A.S. and Grant, P.J., 2005. The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia*, 48(6), pp.1198–1206.

Eggebrecht, L., Ludolph, P., Göbel, S., Panova-Noeva, M., Arnold, N., Nagler, M., Bickel, C., Lauterbach, M., Hardt, R., Cate, H. ten, Lackner, K.J., Espinola-Klein, C., Münzel, T., Prochaska, J.H. and Wild, P.S., 2021. Cost saving analysis of specialized, eHealth-based management of patients receiving oral anticoagulation therapy: Results from the thrombEVAL study. *Scientific Reports*, 11(1), p.2577.

Engstrom, G., Hedblad, B., Eriksson, K.-F., Janzon, L. and Lindgarde, F., 2005. Complement C3 Is a Risk Factor for the Development of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes*, 54(2), pp.570–575.

Esteve-Pastor, M.A., Rivera-Caravaca, J.M., Roldán-Rabadán, I., Roldán, V., Muñiz, J., Raña-Míguez, P., Ruiz-Ortiz, M., Cequier, Á., Bertomeu-Martínez, V., Badimón, L., Anguita, M., . Lip, G.Y.H., Marín, F., and FANTASIIA Investigators, 2018. Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in 'real-world' patients with atrial fibrillation: a report from the prospective multicentre FANTASIIA registry. *EP Europace*, 20(9), pp.1435–1441.

Ezekowitz, J.A., Lewis, B., Lopes, R., Wojdyla, D., McMurray, J., Hanna, M., Atar, D., Bahit, M., Keltai, M., Lopez-Sendon, J., Pais, P., Ruzyllo, W., Wallentin, L. and Alexander, J., 2014. APIXABAN COMPARED WITH WARFARIN IN PATIENTS WITH DIABETES AND NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN THE ARISTOTLE TRIAL. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(12), p.A372.

Ezekowitz, J.A., Lewis, B.S., Lopes, R.D., Wojdyla, D.M., McMurray, J.J.V., Hanna, M., Atar, D., Cecilia Bahit, M., Keltai, M., Lopez-Sendon, J.L., Pais, P., Ruzyllo, W., Wallentin, L., Granger, C.B. and Alexander, J.H., 2015. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1(2), pp.86–94.

Ezekowitz, M.D., Connolly, S., Parekh, A., Reilly, P.A., Varrone, J., Wang, S., Oldgren, J., Themeles, E., Wallentin, L. and Yusuf, S., 2009. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American Heart Journal*, 157(5), pp.805-810.e2.

Favaloro, E.J., 2017. Optimizing the Verification of Mean Normal Prothrombin Time (MNPT) and International Sensitivity Index (ISI) for Accurate Conversion of Prothrombin Time (PT) to International Normalized Ratio (INR). In: E.J. Favaloro and G. Lippi, eds. *Hemostasis and Thrombosis*, Methods in Molecular Biology. [online] New York, NY: Springer New York. pp.59–74. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7196-1_4> [Accessed 4 Sep. 2020].
Ferreira, I.A., Eybrechts, K.L., Mocking, A.I.M., Kroner, C. and Akkerman, J.-W.N., 2004. IRS-1 Mediates Inhibition of Ca²⁺ Mobilization by Insulin via the Inhibitory G-protein G_i. *Journal of Biological Chemistry*, 279(5), pp.3254–3264.

Ferreira, I.A., Mocking, A.I.M., Feijge, M.A.H., Gorter, G., van Haeften, T.W., Heemskerk, J.W.M. and Akkerman, J.-W.N., 2006. Platelet Inhibition by Insulin Is

Absent in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(2), pp.417–422.

Ferretti, G., Rabini, R.A., Bacchetti, T., Vignini, A., Salvolini, E., Ravaglia, F., Curatola, G. and Mazzanti, L., n.d. Glycated Low Density Lipoproteins Modify Platelet Properties: A Compositional and Functional Study. p.5.

Ferroni, P., Basili, S., Falco, A. and Davi, G., 2004. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(8), pp.1282–1291.

Frankel, D.S., Meigs, J.B., Massaro, J.M., Wilson, P.W.F., O'Donnell, C.J., D'Agostino, R.B. and Toftler, G.H., 2008. Von Willebrand Factor, Type 2 Diabetes Mellitus, and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study. *Circulation*, 118(24), pp.2533–2539.

Fred, H.L., 2017. Skin Necrosis Induced by Coumarin Congeners. *Texas Heart Institute Journal*, 44(4), pp.233–236.

Freeman, J.V., Zhu, R.P., Owens, D.K., Garber, A.M., Hutton, D.W., Go, A.S., Wang, P.J. and Turakhia, M.P., 2011. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 154(1), p.1.

Gæde, P., Oellgaard, J., Carstensen, B., Rossing, P., Lund-Andersen, H., Parving, H.-H. and Pedersen, O., 2016. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*, 59(11), pp.2298–2307.

Gerrits, A.J., Koekman, C.A., van Haften, T.W. and Akkerman, J.W.N., 2010. Platelet Tissue Factor Synthesis in Type 2 Diabetic Patients Is Resistant to Inhibition by Insulin. *Diabetes*, 59(6), pp.1487–1495.

Go, A.S., Hylek, E.M. and Chang, Y., 2004. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. how well do randomized trials translate into clinical practice? *ACC Current Journal Review*, 13(3), p.63.

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. and Wallentin, L., 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), pp.981–992.

Griffin, J.H., Zlokovic, B.V. and Mosnier, L.O., 2012. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways. *International Journal of Hematology*, 95(4), pp.333–345.

Groetzing, L.M., Miller, T.J., Rivosecchi, R.M., Smith, R.E., Gladwin, M.T. and Rivera-Lebron, B.N., 2018. Apixaban or Rivaroxaban Versus Warfarin for Treatment of Submassive Pulmonary Embolism After Catheter-Directed Thrombolysis. *Clinical*

and *Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(6), pp.908–913.

Haffner, S.M., Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K. and Laakso, M., 1998. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 339(4), pp.229–234.

Hanley, A.J., Zinman, B., Sheridan, P., Yusuf, S., Gerstein, H.C., and for the Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) Investigators, 2010. Effect of Rosiglitazone and Ramipril on β -Cell Function in People With Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose: The DREAM trial. *Diabetes Care*, 33(3), pp.608–613.

Hansen, P.W., Sehested, T.S.G., Fosbøl, E.L., Torp-Pedersen, C., Køber, L., Andersson, C. and Gislason, G.H., 2018. Trends in warfarin use and its associations with thromboembolic and bleeding rates in a population with atrial fibrillation between 1996 and 2011. *PLOS ONE*, 13(3), p.e0194295.

Harbrecht, U., 2011. Old and new anticoagulants. *Hämostaseologie*, 31(01), pp.21–27.

Haustein, K.-O., 1999. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Oral Anticoagulants, Especially Phenprocoumon. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 25(01), pp.5–11.

Hess, K., 2015. The vulnerable blood: Coagulation and clot structure in diabetes mellitus. *Hämostaseologie*, 35(01), pp.25–33.

Hess, K., Alzahrani, S.H., Price, J.F., Strachan, M.W., Oxley, N., King, R., Gamlen, T., Schroeder, V., Baxter, P.D. and Ajjan, R.A., 2014. Hypofibrinolysis in type 2 diabetes: the role of the inflammatory pathway and complement C3. *Diabetologia*, 57(8), pp.1737–1741.

Huxley, R.R., Filion, K.B., Konety, S. and Alonso, A., 2011a. Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 108(1), pp.56–62.

Huxley, R.R., Lopez, F.L., Folsom, A.R., Agarwal, S.K., Loehr, L.R., Soliman, E.Z., Maclellan, R., Konety, S. and Alonso, A., 2011b. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 123(14), pp.1501–1508.

Jensen, C.F., Christensen, T.D., Maegaard, M. and Hasenkam, J.M., 2009. Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: warfarin versus phenprocoumon. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 28(3), pp.276–281.

Jha, J.C., Ho, F., Dan, C. and Jandeleit-Dahm, K., 2018. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Clinical Science*, 132(16), pp.1811–1836.

Jl, D. and RI, S., 2000. Bilateral Diabetic Infarction of the Anterior Tibial Muscle. *DIABETES CARE*, 23(5), p.17.

Johnson, S.G., Witt, D.M., Delate, T. and Sadler, M.A., 2005. An Examination of the Association Between Therapeutic Anticoagulation Control and Glycemic Control for Patients with Diabetes on Oral Anticoagulation Therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 19(3), pp.209–212.

Jørgensen, H., Nakayama, H., Raaschou, H.O. and Olsen, T.S., 1994. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 25(10), pp.1977–1984.

Kearon, C., Wells, P., Dolan, S., Demers, C. and Gent, M., 2003. Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*, p.9.

Kerner, W., Brückel, J., and German Diabetes Association, 2014. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 122(7), pp.384–386.

Kistorp, C., Chong, A.Y., Gustafsson, F., Galatius, S., Raymond, I., Faber, J., Lip, G.Y.H. and Hildebrandt, P., 2008. Biomarkers of endothelial dysfunction are elevated and related to prognosis in chronic heart failure patients with diabetes but not in those without diabetes. *European Journal of Heart Failure*, 10(4), pp.380–387.

Koren, S., DiPilato, L.M., Emmett, M.J., Shearin, A.L., Chu, Q., Monks, B. and Birnbaum, M.J., 2015. The role of mouse Akt2 in insulin-dependent suppression of adipocyte lipolysis in vivo. *Diabetologia*, 58(5), pp.1063–1070.

Körtke, H., Minami, K., Breymann, T., Seifert, D., Baraktaris, A., Wagner, O., Kleikamp, G., El-Banayosy, A., Mirow, N. and Körfer, R., 2001. [INR Self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial)]. *Zeitschrift Fur Kardiologie*, 90(Suppl 6), pp.118–124.

Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A.L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H., Müller-Wieland, D., Nauck, M.A., Reuter, H.-M. and Siegel, E., 2019. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 14(S 02), pp.S167–S187.

Leiter, L.A., Bain, S.C., Hramiak, I., Jódar, E., Madsbad, S., Gondolf, T., Hansen, T., Holst, I. and Lingvay, I., 2019. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), p.73.

Li, Y., Woo, V. and Bose, R., n.d. Platelet hyperactivity and abnormal Ca²⁺ homeostasis in diabetes mellitus. p.10.

- Lopes, R.D., Alexander, J.H., Al-Khatib, S.M., Ansell, J., Diaz, R., Easton, J.D., Gersh, B.J., Granger, C.B., Hanna, M., Horowitz, J., Hylek, E.M., McMurray, J.J.V., Verheugt, F.W.A. and Wallentin, L., 2010. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *American Heart Journal*, 159(3), pp.331–339.
- Loskutoff, D.J. and Samad, F., 1998. The Adipocyte and Hemostatic Balance in Obesity: Studies of PAI-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(1), pp.1–6.
- Lütjens, A., te Velde, A.A., v. d. Veen, E.A. and v. d. Meer, J., 1985. Glycosylation of human fibrinogen in vivo. *Diabetologia*, 28(2), pp.87–89.
- Luxembourg, B., Krause, M. and Lindhoff-Last, E., 2007. Basiswissen Gerinnungslabor. *Deutsches Ärzteblatt*, p.11.
- Marso, S.P., Daniels, G.H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J.F.E., Nauck, M.A., Nissen, S.E., Pocock, S., Poulter, N.R., Ravn, L.S., Steinberg, W.M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R.M. and Buse, J.B., 2016. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), pp.311–322.
- Martel, C., Cointe, S., Maurice, P., Matar, S., Ghitescu, M., Thérroux, P. and Bonnefoy, A., 2011. Requirements for Membrane Attack Complex Formation and Anaphylatoxins Binding to Collagen-Activated Platelets. *PLoS ONE*, 6(4), p.e18812.
- Masoudi, F.A., Baillie, C.A., Wang, Y., Bradford, W.D., Steiner, J.F., Havranek, E.P., Foody, J.M. and Krumholz, H.M., 2005. The Complexity and Cost of Drug Regimens of Older Patients Hospitalized With Heart Failure in the United States, 1998-2001. *Archives of Internal Medicine*, 165(18), p.2069.
- Mavrakanas, T.A., Samer, C.F., Nessim, S.J., Frisch, G. and Lipman, M.L., 2017. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(7), pp.2241–2248.
- Mayer, J.P., Zhang, F. and DiMarchi, R.D., 2007. Insulin structure and function. *Biopolymers*, 88(5), pp.687–713.
- Megherbi, S.-E., Milan, C., Minier, D., Couvreur, G., Osseby, G.-V., Tilling, K., Di Carlo, A., Inzitari, D., Wolfe, C.D.A., Moreau, T. and Giroud, M., 2003. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke: Data From the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*, 34(3), pp.688–694.
- Mertens, C., Siebenhofer, A., Berghold, A., Pregartner, G., Ulrich, L.-R., Mergenthal, K., Kemperdick, B., Schulz-Rothe, S., Rauck, S., Harder, S., Gerlach, F.M. and Petersen, J.J., 2019. Differences in the quality of oral anticoagulation therapy with vitamin K antagonists in German GP practices – results of the cluster-randomized PICANT trial (Primary Care Management for Optimized Antithrombotic Treatment). *BMC Health Services Research*, 19(1), p.539.

Mu, A., n.d. Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Risk of Bleeding. *Thromb Haemost*, p.6.

Nanjan, M.J., Mohammed, M., Prashantha Kumar, B.R. and Chandrasekar, M.J.N., 2018. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic Chemistry*, 77, pp.548–567.

Nieuwlaat, R., Capucci, A., Camm, A.J., Olsson, S.B., Andresen, D., Davies, D.W., Cobbe, S., Breithardt, G., Le Heuzey, J.-Y., Prins, M.H., Lévy, S. and Crijns, H.J.G.M., 2005. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. *European Heart Journal*, 26(22), pp.2422–2434.

Olson, L.M., Nei, A.M., Joyce, D.L., Ou, N.N., Dierkhising, R.A. and Nei, S.D., 2018. Comparison of Warfarin Requirements in Post-cardiac Surgery Patients: Valve Replacement Versus Non-valve Replacement. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 18(3), pp.223–229.

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., and the ROCKET AF Steering Committee, 2011. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), pp.883–891.

Peerschke, E.I., Yin, W. and Ghebrehiwet, B., 2010. Complement activation on platelets: Implications for vascular inflammation and thrombosis. *Molecular Immunology*, 47(13), pp.2170–2175.

Pham, S.V. and Chilton, R.J., 2017. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *The American Journal of Cardiology*, 120(1), pp.S53–S58.

Pieters, M., Covic, N., van der Westhuizen, F., Nagaswami, C., Baras, Y., Loots, D., Jerling, J., Elgar, D., Edmondson, K., van Zyl, D., Rheeder, P. and Weisel, J., 2008. Glycaemic control improves fibrin network characteristics in type 2 diabetes – A purified fibrinogen model. *Thrombosis and Haemostasis*, 99(04), pp.691–700.

Pisters, R. and Lip, G.Y.H., 2013. Safety and Efficacy of New Anticoagulants in Patients with Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*, 10(1), pp.18–25.

Polley, M.J. and Nachman, R.L., 1983. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg. *The Journal of Experimental Medicine*, 158(2), pp.603–615.

Prochaska, J.H., Coldewey, M., Göbel, S., Keller, K., Hendelmeier, M., Konstantinides, S., Münzel, T., Wild, P.S., and for the thrombEVAL Study Group, 2015. Evaluation of oral anticoagulation therapy: Rationale and design of the thrombEVAL study programme. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(5), pp.622–628.

Prochaska, J.H., Hausner, C., Nagler, M., Göbel, S., Eggebrecht, L., Panova-Noeva, M., Arnold, N., Lauterbach, M., Bickel, C., Michal, M., Hardt, R., Espinola-Klein, C., Lackner, K.J., Münzel, T. and Wild, P.S., 2019. Subtherapeutic Anticoagulation

Control under Treatment with Vitamin K-Antagonists—Data from a Specialized Coagulation Service. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(08), pp.1347–1357.

Qamar, A., Antman, E.M., Ruff, C.T., Nordio, F., Murphy, S.A., Grip, L.T., Greenberger, N.J., Yin, O.Q.P., Choi, Y., Lanz, H.J., Mercuri, M.F., Braunwald, E. and Giugliano, R.P., 2019. Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and History of Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(2), pp.179–189.

Roberts, G., Razooqi, R. and Quinn, S., 2017. Comparing Usual Care With a Warfarin Initiation Protocol After Mechanical Heart Valve Replacement. *Annals of Pharmacotherapy*, 51(3), pp.219–225.

Rosendaal, F.R., Cannegieter, S.C., van der Meer, F.J.M. and Briët, E., 1993. A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, 69(03), pp.236–239.

Royall, D.R., 2002. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence. *Stroke*, 33(9), pp.2147–2148.

Ruff, C.T., Giugliano, R.P., Antman, E.M., Crugnale, S.E., Bocanegra, T., Mercuri, M., Hanyok, J., Patel, I., Shi, M., Salazar, D., McCabe, C.H. and Braunwald, E., 2010. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF–TIMI 48). *American Heart Journal*, 160(4), pp.635–641.e2.

Russell, R., 1999. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*, p.12.

Samad, F., Pandey, M. and Loskutoff, D.J., 1998. Tissue factor gene expression in the adipose tissues of obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(13), pp.7591–7596.

Schroeder, V., Carter, A.M., Dunne, J., Mansfield, M.W. and Grant, P.J., 2010. Proinflammatory and hypofibrinolytic phenotype in healthy first-degree relatives of patients with Type 2 diabetes: Letters to the Editor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(9), pp.2080–2082.

Schulman, S., Kearon, C., and the SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, 2005. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(4), pp.692–694.

Schwartz, B.S., 1990. Heparin: What Is It? How Does It Work? *Clinical Cardiology*, 13(S6), p.VI-12-VI–15.

Shah, R. and Patel, M.R., 2017. Primary and key secondary results from the ROCKET AF trial, and their implications on clinical practice. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(3), pp.105–120.

Sherling, D.H., Perumareddi, P. and Hennekens, C.H., 2017. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), pp.365–367.

Sié, P., 2016. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. *Drug Design, Development and Therapy*, p.1683.

Singer, J., Weissler Snir, A., Leshem-Lev, D., Rigler, M., Kornowski, R. and Lev, E.I., 2014. Effect of intensive glycemic control on platelet reactivity in patients with long-standing uncontrolled diabetes.pdf. *Thrombosis Research*, 134, pp.121–124.

Steffel, J., Giugliano, R.P., Braunwald, E., Murphy, S.A., Mercuri, M., Choi, Y., Aylward, P., White, H., Zamorano, J.L., Antman, E.M. and Ruff, C.T., 2016. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(11), pp.1169–1178.

Tang, H., Shi, W., Fu, S., Wang, T., Zhai, S., Song, Y. and Han, J., 2018. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*, 7(4), pp.1070–1080.

Tao, Z., Shi, A. and Zhao, J., 2015. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 73(1), pp.181–185.

The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, 2007. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurology*, 69(6), pp.546–554.

Tripathi, B.K. and Srivastava, A.K., n.d. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monit*, p.18.

Ujeyl, M., Köster, I., Wille, H., Stammschulte, T., Hein, R., Harder, S., Gundert-Remy, U., Bleek, J., Ihle, P., Schröder, H., Schillinger, G., Zawinell, A. and Schubert, I., 2018. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(10), pp.1317–1325.

Ulrich, L.-R., Mergenthal, K., Petersen, J.J., Roehl, I., Rauck, S., Kemperdick, B., Schulz-Rothe, S., Berghold, A. and Siebenhofer, A., 2014. Anticoagulant treatment in German family practices - screening results from a cluster randomized controlled trial. *BMC family practice*, 15, p.170.

Vacas, M., Fernández, M.A., Martínez-Brotos, F., Lafuente, P.J., Ripoll, F., Alvarez, C. and Iriarte, J.A., 2001. Comparative Study of a Portable Prothrombin Time Monitor Employing Three Different Systems in Oral Anticoagulant Units. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 31(1), pp.18–25.

- Varughese, G.I., Patel, J.V., Tomson, J. and Lip, G.Y.H., 2005. The prothrombotic risk of diabetes mellitus in atrial fibrillation and heart failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(12), pp.2811–2813.
- Violi, F., Lip, G.Y., Pignatelli, P. and Pastori, D., 2016. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? *Medicine*, 95(10), p.e2895.
- Wahren, J. and Larsson, C., 2015. C-peptide: New findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 107(3), pp.309–319.
- Watras, M.M., Patel, J.P. and Arya, R., 2016. Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. *Drugs - Real World Outcomes*, 3(1), pp.1–6.
- Wells, P.S., 1994. Interactions of Warfarin with Drugs and Food. *Annals of Internal Medicine*, 121(9), p.676.
- Wijnen, J.C.F., van de Riet, I.R., Lijfering, W.M. and van der Meer, F.J.M., 2014. Metformin use decreases the anticoagulant effect of phenprocoumon. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 12(6), pp.887–890.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), pp.1047–1053.
- Wilke, T., Boettger, B., Berg, B., Groth, A., Mueller, S., Botteman, M., Yu, S., Fuchs, A. and Maywald, U., 2015. Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: An analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29(8), pp.1015–1023.
- Witt, D.M., Delate, T., Clark, N.P., Martell, C., Tran, T., Crowther, M.A., Garcia, D.A., Ageno, W. and Hylek, E.M., 2009. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood*, 114(5), pp.952–956.
- Wong, C.Y., Chaudhry, S.I., Desai, M.M. and Krumholz, H.M., 2011. Trends in Comorbidity, Disability, and Polypharmacy in Heart Failure. *The American Journal of Medicine*, 124(2), pp.136–143.
- Yurdakök, M., 2012. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 54(3), p.10.
- Zoni-Berisso, M., Filippi, A., Landolina, M., Brignoli, O., D'Ambrosio, G., Maglia, G., Grimaldi, M. and Ermini, G., 2013. Frequency, Patient Characteristics, Treatment Strategies, and Resource Usage of Atrial Fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] Study). *The American Journal of Cardiology*, 111(5), pp.705–711.
- Offermanns S (2016). Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase. In: Freissmuth et al., Hrsg. Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg: Springer 460-463, 646-666

Deuss U (2016). Diabetes mellitus. In: Herold et al., Hrsg. Innere Medizin. Köln: Herold 726-754

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de ; [cited: 28.11.2019]; DOI: 10.6101/AZQ/000213).