

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Graw

Antikoagulantien-assoziierte Todesfälle
Eine Auswertung Münchner
Todesbescheinigungen im Zeitraum
von April bis September 2014

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maximilian Malik Englmaier
aus
München
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Graw
Mitberichterstatter: PD Dr. Sybille Kraus

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Sabine Gleich

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2023

*Gewidmet meiner Familie
Und meiner Frau Nicole*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Antikoagulantien einschließlich ihres Wirkmechanismus</i>	2
1.1.1	Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine):	2
1.1.2	Heparin	2
1.1.3	Thrombozytenaggregationshemmer	3
1.1.4	Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)	3
1.2	<i>Indikationen zur Antikoagulation</i>	4
1.2.1	Akutes Koronarsyndrom und koronare Herzkrankheit	4
1.2.2	Phlebothrombose	5
1.2.3	Lungenembolie	6
1.2.4	Zerebraler ischämischer Insult	7
1.2.5	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	8
1.2.6	Vorhofflimmern	8
1.3	<i>Mögliche Komplikationen einer Antikoagulantien-Therapie</i>	9
1.4	<i>Kontraindikationen und Gegenanzeigen zur Antikoagulantien-Therapie gemäß Fachinformationen der Arzneimittelhersteller</i>	13
1.4.1	Marcumar	13
1.4.2	Heparin	13
1.4.3	Acetylsalicylsäure	14
1.4.4	Clopidogrel	14
1.4.5	Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)	14
1.4.6	Lyse-Therapie	14
2	Konzept und Zielsetzung	16
3	Material und Methoden	17
3.1	<i>Literaturrecherche</i>	17
3.2	<i>Fallrekrutierung und Festlegung des Zielkollektivs</i>	17
3.3	<i>Durchführung der Dateneingabe</i>	18
3.4	<i>Sicherstellung der Datenqualität</i>	18
3.5	<i>Auswertung</i>	18
3.6	<i>Genehmigung der Dateneingabe und Sicherstellung des Datenschutzes</i>	19
4	Ergebnisse	20

4.1	<i>Allgemeine Charakteristika</i>	20
4.1.1	<i>Eingesetzte Arzneistoffe</i>	21
4.1.2	<i>Indikationen und Kontraindikationen für eine Antikoagulantien-Therapie bzw. Lyse-Therapie im Zielkollektiv</i>	22
4.2	<i>Verteilung der Sterbeorte und Todesarten in Ziel- und Gesamtkollektiv</i>	22
4.3	<i>Sterbeorte in Ziel- und Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von den attestierten Todesarten</i>	23
4.4	<i>Todesursachen in Ziel- und Gesamtkollektiv</i>	24
4.5	<i>Angestrebte und durchgeführte Obduktionen in Ziel- und Gesamtkollektiv</i>	27
4.6	<i>Unfallkategorien und Unfallereignisse in Ziel- und Gesamtkollektiv</i>	29
4.7	<i>Falsch bescheinigter natürlicher Tod in Ziel- und Gesamtkollektiv</i>	30
4.8	<i>Marcumarassoziierte Todesfälle im Zielkollektiv</i>	30
4.9	<i>Todesfälle im Zusammenhang mit vom leichenschauenden Arzt nicht konkret genannten Antikoagulantien</i>	31
4.10	<i>Todesfälle im Zusammenhang mit einer Lyse-Therapie</i>	32
4.11	<i>Todesfälle im Zusammenhang mit DOAK</i>	33
4.12	<i>Todesfälle im Zusammenhang mit einer Kombinations-Therapie</i>	33
4.13	<i>Sterbefälle wahrscheinlich antikoagulierter Personen</i>	34
4.13.1	<i>Todesursachen bei wahrscheinlich antikoagulierten Todesfällen</i>	34
4.13.2	<i>Blutungsassoziierte Sterbefälle bei aufgrund ihrer Grunderkrankung wahrscheinlich antikoagulierten Fällen</i>	35
5	Diskussion	36
5.1	<i>Allgemeine Charakteristika in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv</i>	36
5.2	<i>Indikation bzw. Kontraindikation zur Antikoagulantien-Therapie Todesbescheinigungen</i>	37
5.3	<i>Qualitätsmängel ausgestellter Todesbescheinigungen</i>	37
5.4	<i>Sterbeorte in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv</i>	38
5.5	<i>Bescheinigte Todesursachen unter Ia bzw. Ic in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv</i>	40
5.6	<i>Attestierte Todesarten in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv</i>	41
5.7	<i>Obduktionen in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv</i>	42
5.8	<i>Unfallassoziierte Todesfälle in Ziel- und Gesamtkollektiv</i>	44
5.9	<i>Todesfälle im Zusammenhang mit einer Marcumar-Therapie</i>	45
5.10	<i>Todesfälle im Zusammenhang mit einem vom leichenschauenden Arzt nicht konkret genannten Antikoagulans bzw. einer Therapie mit DOAK</i>	46

5.11	<i>Todesfälle im Rahmen einer systemischen Lyse-Therapie</i>	48
5.12	<i>Todesfälle im Rahmen einer ASS- oder Kombinations-Therapie</i>	49
5.13	<i>Todesfälle, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Antikoagulation wahrscheinlich ist</i>	50
5.14	<i>Limitationen</i>	52
5.15	<i>Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse</i>	53
5.16	<i>Ausblick</i>	54
6	Zusammenfassung	55
7	Literaturverzeichnis	56
8	Anhang	72
8.1	<i>Anhang 1: Todesbescheinigung, amtliches Muster für Bayern (Bayerische Landesärztekammer 2003)</i>	72
8.2	<i>Anhang 2: Eingabeschlüssel</i>	76
8.3	<i>Anhang 3: Erweiterter Eingabeschlüssel für antikoagulantien-assoziierte Todesfälle</i>	77
8.4	<i>Anhang 4: CHA2DS2-Score</i>	78
8.5	<i>Anhang 5: Abkürzungsverzeichnis</i>	79
8.6	<i>Anhang 6: Tabellenverzeichnis</i>	81
8.7	<i>Anhang 7: Abbildungsverzeichnis</i>	82
9	Anlagen	83
9.1	<i>Danksagung</i>	83
9.2	<i>Publikationsliste</i>	84
9.3	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	85

Einleitung

1 Einleitung

Der klinische Nutzen der Antikoagulantientherapie in Prävention und Therapie zahlreicher Krankheiten ist heutzutage unbestritten. So ist die Antikoagulantiengabe bei Notfallindikationen, wie zum Beispiel in der Therapie des akuten Koronarsyndroms gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DKG) essentieller Bestandteil der initialen Therapie und auch der Sekundärprophylaxe (Hamm, Bassand et al. 2011). Dem therapeutischen Nutzen der oralen Antikoagulantien stand seit ihrer Entdeckung Anfang bzw. Mitte des 20. Jahrhunderts ihr Risiko entgegen. Bereits in den 1920er wurde bei Rindern in Nordamerika nach dem Verzehr von großen Mengen Süßklee als Heu das Auftreten einer „Bluterkrankheit“ beschrieben, wobei als ursächliches Agens hierfür Dicumarol isoliert wurde (Stahmann, Huebner et al. 1941, Wardrop and Keeling 2008, Lim 2017). Heutige Fachinformationen der Arzneimittelhersteller bewerten das schwerwiegende Risiko einer intrakraniellen Blutung oder auch das Risiko einer gastrointestinalen Blutung unter Marcumareinnahme mit 0,1% bis 1% (MEDA Pharma GmbH&Co.KG 2015). Neben Marcumar ist auch Aspirin ein weitverbreitet eingesetztes Antikoagulans, insbesondere in der Sekundärprophylaxe eines ischämischen Schlaganfalls, wobei nach einer Studie aus dem Jahr 2017 eine niedrigdosierte Aspirin-Einnahme nicht mit einer erhöhten Rate an intrakraniellen Blutungen assoziiert ist (Cea Soriano, Gaist et al. 2017, AWMF). Zusätzlich zu den seit Langem bekannten Antikoagulantien wurden in den letzten Jahren durch Entwicklung und Forschung direkte Antikoagulantien, sogenannte DOAK, in die Therapie eingeführt. Deren Blutungsrisiko wird gemäß Herstellerangaben für Rivaroxaban mit einem ähnlich hohen Risiko für intrakranielle Blutungen von 0,1% - 1% angegeben (European Medicines Agency EMA 2009, Einstein-PE-Investigators 2012, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AkdÄ 2013). Eine Studie aus dem Jahr 2016, in der Patienten aufgrund von Vorhofflimmern mit DOAK zur Prävention eines Schlaganfalls behandelt wurden, legt nahe, dass sie ein ähnliches oder sogar geringeres Risiko für eine intrakranielle Blutung im Vergleich zu Warfarin aufweisen (Yao, Abraham et al. 2016). Ebenso zeigt auch eine aktuelle prospektiv durchgeführte Studie aus dem Jahr 2020, dass die Krankenhausmortalität infolge von Vitamin-K-assoziierten Blutungen gegenüber

Einleitung

direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) erhöht ist (Lindhoff-Last, Herrmann et al. 2020).

Um den oben genannten Sachverhalten weiterführende Abklärung folgen zu lassen, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine statistisch-deskriptive Auswertung aller Münchner Todesbescheinigungen (TB) im Zeitraum von April-September des Jahres 2014 mit speziellem Fokus auf Antikoagulantien-assoziierte Todesfälle.

1.1 Antikoagulantien einschließlich ihres Wirkmechanismus

1.1.1 Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine):

Zur Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten, den sogenannten Cumarinen, gehören Marcumar und Warfarin (Lang-Roth 2011). Die antikoagulatorische Wirkung des Marcumars beruht auf der kompetitiven Hemmung der Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Im Detail hemmen Cumarine dabei kompetitiv die Vitamin-K-Epoxid-Reductase sowie die Vitamin-K-Chinon-Reduktase, was zu einer Unterbrechung des Vitamin-K-Epoxid Zyklus führt (Aktories 2009). Dadurch werden von der Leber inaktive Vorstufen der Gerinnungsfaktoren synthetisiert, denen die Gamma-Carboxyglutaminsäure-Reste fehlen (Aktories 2009, Lang-Roth 2011). Diese „unbrauchbaren“ Vorstufen der Gerinnungsfaktoren können ihre koagulatorische Wirkung nicht gezielt entfalten. Dies erklärt auch den verzögerten Wirkeintritt von Marcumar, da es erst eine gewisse Zeit benötigt, diese „inaktiven“ oder „unbrauchbaren“ Vorstufen herzustellen (Aktories 2009, Lang-Roth 2011). Ein Gegenspieler der Cumarine ist der Wirkstoff Vitamin K1 (Handelsname: Konaktion®), welcher in der Leber zur Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X beiträgt (Lang-Roth 2011).

1.1.2 Heparin

Heparin ist ein Mucopolysaccharid, bestehend aus sulfatiertem D-Glucosamin und D-Glucuronsäure. Hier wird zwischen niedermolekularem, fraktioniertem und unfraktioniertem Heparin differenziert. Der Wirkmechanismus von Heparin beruht bei unfraktioniertem Heparin auf seiner Aktivierung von ATII (Antithrombin II), dessen inhibitorische Wirkung auf Faktor IIa bei unfraktioniertem Heparin noch durch die Bindung an die Exosite 2 des Faktor IIa verstärkt wird. Insbesondere

Einleitung

niedermolekularen Heparinen ist diese Wirkung nicht gegeben, weil diese ebenfalls ATII aktivieren, welches anschließend Faktor Xa inaktiviert. Durch Protamin kann die gerinnungsfördernde Wirkung von Heparin durch die Bildung eines inaktiven Komplexes mit Heparin gehemmt werden (Lang-Roth 2011).

1.1.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS) gehört zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer (Aktories 2009). Der Wirkmechanismus von ASS beruht auf der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase und damit der Inhibition der thrombozytären Thromboxan (TXA₂)-Synthese (Lang-Roth 2011).

Eine weitere Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer bilden dabei die ADP-abhängig vermittelten Thrombozytenaggregationshemmer, zu denen Clopidogrel oder Prasugrel zählen (Lang-Roth 2011). Durch die Hemmung der P2Y₁-Rezeptoren wird hierbei die Inhibition der Gerinnungskaskade in der primären Blutstillung vermittelt (Lang-Roth 2011).

Weitere Thrombozytenaggregationshemmer sind Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid, deren Wirkmechanismus über die Hemmung des Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptors vermittelt wird (Lang-Roth 2011).

Dipyridamol, Trepidil und Cilostazol sind weitere Vertreter der Thrombozytenaggregationshemmer, deren Wirkmechanismus auf einer Verstärkung der aggregationshemmenden Adenosineffekte, einer Hemmung der Phosphodiesterasen PDE I-IV bzw. auf der Hemmung der Phosphodiesterase PDE III beruht (Lang-Roth 2011).

1.1.4 Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Dabigatran bzw. Rivaroxaban gehören zu den sog. „neuen oralen Antikoagulantien“ und zu den selektiven Inhibitoren. Dabigatran ist dabei ein selektiver, reversibler Thrombininhibitor und Rivaroxaban ein selektiver, direkter Faktor Xa Inhibitor (Lang-Roth 2011).

Einleitung

1.2 Indikationen zur Antikoagulation

Im Folgenden werden die häufigsten Indikationen zur Antikoagulation untergliedert nach akut therapeutischen und prophylaktischen Indikationen dargestellt.

1.2.1 Akutes Koronarsyndrom und koronare Herzkrankheit

1.2.1.1 Akutes Koronarsyndrom

Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung des akuten Koronarsyndroms beruht auf Antikoagulation und antithrombotischer Wirkung der eingesetzten Arzneistoffe (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). So wird gemäß den europäischen und deutschen Leitlinien eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern durch Acetylsalicylsäure, P2Y₁₂-Inhibitoren und Glykoprotein II/IIIa-Inhibitoren empfohlen (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). Gemäß dieser Leitlinien wird eine Initialtherapie mit 150-300 mg ASS sowie eine Erhaltungstherapie mit 75-100 mg ASS täglich, kombiniert mit einem P2Y₁₂-Inhibitor wie zum Beispiel Clopidogrel in einer Startdosis von 600 mg bzw. 75 mg täglich empfohlen (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). Bezüglich der Initialdosis der Clopidogrel-Gabe zeigt eine Studie aus dem Jahr 2005, dass oberhalb einer Dosierung von 600 mg Clopidogrel kein weiterer klinischer Nutzen gegeben ist (von Beckerath, Taubert et al. 2005).

Zusätzlich sehen die Leitlinien weitere Arzneistoffgaben in Form einer Heparin-Therapie bzw. die Verabreichung von DOAKs wie zum Beispiel Dabigatran oder Rivaroxaban vor (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2013 zeigt, dass die Kombination einer Anti-Plättchen-Hemmung mit einer Antikoagulation zwar mit einer moderaten Reduktion erneuter kardiovaskulärer Ereignisse, aber einem erheblichen Anstieg des Risikos für Blutungen einhergeht (Oldgren, Wallentin et al. 2013).

1.2.1.2 Therapie der koronaren Herzerkrankung

In der Dauertherapie der koronaren Herzerkrankung (KHK) wird ASS in einer Dosierung von 75-100 mg zusammen mit P2Y₁₂-Inhibitoren für mindestens 12 Monate

Einleitung

empfohlen (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). Zusätzlich wird hierzu bei Hochrisiko-Patienten gemäß den Leitlinien eine Therapie mit Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren empfohlen (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). Eine im New England Journal of Medicine NEJM publizierte Studie zeigte, dass durch die Gabe eines P2Y12-Inhibitors wie Ticagrelor ein Jahr nach stattgehabtem Myokardinfarkt eine signifikante Reduzierung für einen erneuten Myokardinfarkt, kardiovaskulärem Tod oder Schlaganfall erreicht wird, dies jedoch mit einem erhöhten Risiko für Blutungen erkaufte wird (Bonaca, Bhatt et al. 2015). Eine im Jahr 2007 veröffentlichte Studie untermauert hierbei die Relevanz einer dualen Plättchenhemmung mittels Clopidogrel und Aspirin, da gezeigt wurde, dass Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt signifikant weniger kardiovaskuläre Todesereignisse oder Myokardinfarkte gegenüber der Kontrollgruppe bei alleiniger Therapie mit Aspirin erlitten (Bhatt, Flather et al. 2007).

1.2.2 Phlebothrombose

Eine entscheidende Rolle kommt der Antikoagulation in der Therapie einer Thrombose der tiefen Beinvenen zu. Ohne Thrombembolie-Prophylaxe beträgt die Inzidenz im Krankenhaus erworbener Phlebothrombosen 10-40% bei internistischen bzw. allgemeinchirurgischen Patienten und 40-80% bei größeren orthopädischen Eingriffen (Lang-Roth 2011). Eine Studie aus dem Jahr 2000 zeigte, dass ein Krankenhausaufenthalt, vorangegangene Operationen und Unfälle, bösartige Neubildungen, eine laufende Chemotherapie, neurologische Erkrankungen mit Paresen, zentralvenöse Katheter oder Schrittmacher, variköse Venen und oberflächliche Venenthrombosen unabhängige und wichtige Risikofaktoren für das Entstehen einer venösen Thrombembolie sind (Heit, Silverstein et al. 2000). Zur Therapie der Phlebothrombose wird nach der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die bevorzugte Gabe von niedermolekularem Heparin gegenüber unfraktioniertem Heparin empfohlen (AWMF 2015). In einer Studie aus dem Jahr 2001 von Koch *et al.* wird dieser Umstand untermauert (Koch, Ziegler et al. 2001). Eine aktuellere Studie aus dem Jahr 2018 zeigt darüber hinaus, dass niedermolekulare Heparine auch eine fibrinolytische Wirkung aufweisen und zur Rekanalisation der okkludierten Vene beitragen können (Poredos, Poredos et al. 2018).

Einleitung

1.2.2.1 Akuttherapie

In der Akuttherapie wird die Therapie mittels niedermolekularem Heparin nach subkutaner Gabe oder die Gabe von Fondaparinux empfohlen (Lang-Roth 2011). Bei bestehender hochgradiger Niereninsuffizienz wird die Gabe von unfraktioniertem Heparin empfohlen (Lang-Roth 2011).

Bei Patienten mit einer vorbekannten heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) wird gemäß den Leitlinien der AWMF sowie auch nach *Roth et al.* eine Therapie mit Danaparoid empfohlen (Lang-Roth 2011, AWMF 2015).

1.2.2.2 Sekundärprophylaxe

Die Sekundärprophylaxe beinhaltet eine Erhaltungstherapie über mindestens 3 Monate mit Vitamin-K-Antagonisten bis zu einem Ziel-INR von 2,0-3,0 (Lang-Roth 2011).

Als neue alternative Option stehen auch DOAK (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) zur Verfügung. Gemäß einer Studie aus dem *The New England Journal of Medicine (NEJM)* aus dem Jahr 2010 zeigt Rivaroxaban eine ähnliche Wirkung in der Therapie der venösen Thrombembolie wie eine konventionelle Therapie bei ähnlichem Risikoprofil (*The EINSTEIN Investigator* 2010)

1.2.2.3 Prävention einer Thrombose

Eine Studie aus dem Jahr 2019, die die Effizienz von Apixaban im Vergleich zu niedermolekularem Heparin bei älteren Patienten in der Prävention und Therapie einer tiefen Venenthrombose nach stattgehabter Knie-Endoprothetik verglich, kam zu dem Ergebnis, dass Apixaban gegenüber niedermolekularem Heparin weniger Nebenwirkungen aufwies und sicherer in der Anwendung ist (Jiang, Meng et al. 2019).

1.2.3 Lungenembolie

Als Komplikation einer Phlebothrombose kann es zu einer Lungenarterienembolie kommen, die in Anlehnung an eine ältere Studie aus dem Jahr 1995 insbesondere bei hospitalisierten Patienten in ca. 1% der Fälle auftritt (Stein and Henry 1995). In Anlehnung an eine Publikation aus dem Jahr 2016 ist vor dem Hintergrund einer besonders hohen Letalität innerhalb der ersten Stunden nach dem Auftreten einer

Einleitung

Lungenembolie die unverzügliche Einleitung einer rationalen Therapie von entscheidender Bedeutung für die weitere Prognose (Hecker, Sommer et al. 2016). Neben basistherapeutischen Maßnahmen mittels Sauerstoffgabe, Immobilisation, Oberkörperhochlagerung und schonendem Patiententransport beinhaltet die Therapie der Lungenarterienembolie die Antikoagulation, welche nach risikoadaptierten Kriterien eskaliert werden sollte (AWMF 2015).

Bei Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko wird eine Antikoagulation mittels niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux empfohlen (AWMF 2015).

Bei Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko stellt sich die Indikation zur systemischen Lysetherapie mittels Streptokinase, Urokinase oder rekombinantem Gewebe-Plasminogenaktivator (The NINDS t-PA Stroke Study Group 1995, AWMF 2015).

1.2.4 Zerebraler ischämischer Insult

1.2.4.1 Akute Phase

Neben allgemeinen Therapieempfehlungen wie Gabe von Sauerstoff, kontinuierlicher Überwachung von EKG, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Körpertemperatur und Blutzucker wird gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei einem akuten Schlaganfall innerhalb eines 4 Stunden Zeitfensters die sofortige intravenöse Thrombolyse mittels rt-PA (Alteplase) empfohlen (Hacke, Kaste et al. 2008, Wahlgren, Ahmed et al. 2008, Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Die Empfehlung beruht insbesondere auf einer im NEJM 2008 publizierten Studie, die die Therapie von 821 Patienten mittels Alteplase bzw. Placebo im Setting eines akuten Schlaganfalls innerhalb von 3,5 bis 4 Stunden verglich und zu dem Ergebnis kam, dass durch die Gabe von Alteplase eine signifikante Verbesserung der Symptome erreicht werden konnte (Hacke, Kaste et al. 2008). Die Ergebnisse dieser Studie wurden durch weitere Studien bestätigt (Wahlgren, Ahmed et al. 2007).

1.2.4.2 Sekundärprophylaxe

Bei Patienten nach stattgehabtem ischämischen Insult oder transitorisch ischämischer Attacke (TIA) soll innerhalb von 48 Stunden die Dauer-Therapie mittels ASS in einer Dosierung von 100 mg oder alternativ mittels einer Kombination von ASS in 25 mg, retardiertem Dipyridamol in 200 mg und Clopidogrel in 75 mg erfolgen (AWMF). In einer Studie aus dem NEJM aus dem Jahr 2018 zeigte sich, dass Rivaroxaban

Einleitung

gegenüber Aspirin nach stattgehabtem embolischen Insult keinen Vorteil zeigt (Hart, Sharma et al.).

1.2.5 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Auch in der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ist die Antikoagulation, insbesondere mittels Thrombozytenaggregationshemmern, ein wesentlicher Baustein und wird in Anlehnung an die 2012 in CHEST publizierten Richtlinien mittels Aspirin in einer Dosierung von 75mg bzw. 100 mg bereits bei asymptomatischen Patienten empfohlen (Alonso-Coello, Bellmunt et al. 2012).

Ab dem Stadium IIb besteht eine relative Indikation zur perkutanen transluminalen Angioplastie (Subic, Cermakova et al.) bzw. ab Stadium III und IV eine absolute Indikation ggf. auch zur Bypass-Versorgung (Lang-Roth 2011). Insbesondere nach erfolgter katheterbasierter Revaskularisation soll eine Anschlusstherapie mittels Clopidogrel und ASS erfolgen (Herold 2014). Eine randomisierte Doppel-Blind Studie aus dem Jahr 2018 zeigte, dass eine niedrig dosierte Rivaroxaban-Therapie in Kombination mit Aspirin gegenüber einer alleinigen Therapie mittels Aspirin neben der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse insbesondere auch Extremitätenverschlüsse signifikant reduziert (Anand, Bosch et al. 2018).

1.2.6 Vorhofflimmern

Die Therapie des Vorhofflimmerns beinhaltet gemäß der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in Anlehnung an den CHA₂DS₂-VASc-Score eine stadienadaptierte orale Antikoagulation zur Schlaganfall-Prophylaxe (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2016, Kirchhof, Benussi et al. 2016). Eine tabellarische Übersicht des CHA₂DS₂-VASc-Scores kann dem Anhang 4 entnommen werden. Es wird zur Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation mittels DOAKs (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) gegenüber der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt, sofern die Patienten keine mittelgradige bis schwere Mitralklappenstenose oder einen mechanischen Aortenklappenersatz besitzen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2016, Kirchhof, Benussi et al. 2016). Die Empfehlung dafür wird aus der RE-LY Studie abgeleitet, die in einer prospektiven Studie mit 18113 Patienten mit Vorhofflimmern über 2 Jahre die

Einleitung

Therapie mit Dabigatran gegenüber Warfarin zur Vermeidung eines Schlaganfalls verglichen und zu dem Erkenntnis kam, dass unter Therapie mit Dabigatran bei gleichbleibendem Risiko für einen Schlaganfall eine niedrigere Rate an schweren Blutungen auftrat (Connolly, Ezekowitz et al. 2009). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine ähnlich groß angelegte Studie mit 18201 Patienten aus dem Jahr 2011, die ebenfalls die Schlaganfall-Prävention bzw. das Risiko schwerer Blutungen von Apixaban und Warfarin verglich und zu dem Ergebnis kam, dass Apixaban Warfarin sowohl in der Prävention von Schlaganfällen als auch hinsichtlich des Risikos schwerer Blutungen überlegen war (Granger, Alexander et al. 2011). Mit Rivaroxaban wurde eine ähnliche Studie durchgeführt. Auch wurde die Wirksamkeit in der Schlaganfall-Prävention mit dem Risiko schwerer Blutungen von Rivaroxaban mit Warfarin verglichen. Das Ergebnis war, dass zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Komplikationen bestand und Rivaroxaban gegenüber Warfarin in der Schlaganfall-Prävention nicht überlegen war (Patel, Mahaffey et al. 2011). Bei Patienten mit schwerer Mitralklappenstenose oder mechanischem Aortenklappenersatz wird allerdings weiterhin die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2016, Kirchhof, Benussi et al. 2016). Eine neuere Studie aus dem Jahr 2019 scheint allerdings darauf hinzudeuten, dass die Ergebnisse auch unter Therapie mit DOAK bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen und Vorhofflimmern mit denen einer Vitamin-K-Antagonisten Therapie vergleichbar sind (de Souza Lima Bitar, Neto et al. 2019). Eine alleinige Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS und Clopidogrel wird nicht empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2016, Kirchhof, Benussi et al. 2016). Auch in Hinblick auf eine therapeutische Pulmonalvenen-Isolation in der Therapie des Vorhofflimmerns weist eine Studie aus dem Jahr 2018 auf die Notwendigkeit der periprozeduralen Antikoagulation hin, wobei hierbei die Gabe von DOAKs mit einer geringeren Inzidenz eines Schlaganfalls bzw. einer Hirnblutung assoziiert ist als wenn Vitamin-K-Antagonisten verabreicht werden (Cardoso, Knijnik et al.).

1.3 Mögliche Komplikationen einer Antikoagulantien-Therapie

Einleitung

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die in den Fachinformationen genannten Häufigkeiten von Komplikationen / Nebenwirkungen der klinisch am häufigsten eingesetzten Antikoagulantien dargestellt.

Tabelle 1: Häufigkeiten der Komplikationen eingesetzter Antikoagulantien

Antikoagulans	Komplikationen	Häufigkeit
Marcumar (MEDA Pharma GmbH&Co.KG 2015)		
	Blutungen im Bereich der Bauchspeicheldrüse und der Nebenniere	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Blutungen im Bereich des Rückenmarks und Gehirns	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Hämatome nach Verletzungen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
	Epistaxis	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
	Zahnfleischbluten	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
	Blutungen im Bereich von Gelenken und/oder Muskeln	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Hämaturie einschließlich Mikrohämaturie	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Heparin (ratiopharm 2017)		
	Blutungen insbesondere aus der Haut, Schleimhäuten, Wunden, Magen-Darm-Trakt und Urogenitaltrakt	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
	Erniedrigte Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie Typ I) ohne Beteiligung von Antikörpern, ohne Thrombose	Häufig (bis zu $1/10$)
	Gewebsreaktionen an der Einstichstelle (Verhärtungen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Blutergüsse)	Häufig (Bis zu $1/10$)
Acetylsalicylsäure (AbZ Pharma 2017)		
	Geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Bereich (Mikroblutungen)	Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)
	Gastrointestinale Ulzera, die sehr selten zur Perforation führen können. Gastrointestinale Entzündungen. Gastrointestinale Blutungen.	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $< 1/100$)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wie z.B. cerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien.	Selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$) bis sehr selten ($< 1/10.000$)
Clopidogrel (SANOFI 2015)		
	Intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel / Benommenheit	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Einleitung

Antikoagulans	Komplikationen	Häufigkeit
	Hämatome	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
	Epistaxis	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
	Gastrointestinale Blutungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie	Sehr häufig ($\geq 1/10$)
	Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni, Gastritis, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
DOAK Dabigatran (Boehringer Ingelheim 2011)		
	Anämie	Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)
	Hämoglobin vermindert / Thrombozytopenie	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Überempfindlichkeit, Hautausschlag und Pruritus	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Intrakranielle Blutungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Hämatome oder Blutungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Nasenbluten	Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)
	Hämoptyse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie und Übelkeit	Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)
	Rektale Blutung, Hämorrhoidale Blutung, Gastrointestinale Ulzera, Gastroösophagitis und Gastroösophageale Refluxkrankheit	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Hautblutung	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
	Hämarthrose	Selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$)
	Urogenitale Blutung und Hämaturie	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Rivaroxaban (Bayer Pharma AG 2008)		
	Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten	Häufig (Bis zu 1/10)
	Blutung in ein Auge (einschl. Blutung in die Bindehaut)	Häufig (Bis zu 1/10)
	Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)	Häufig (Bis zu 1/10)
	Bluthusten	Häufig (Bis zu 1/10)
	Blutungen aus oder unter der Haut	Häufig (Bis zu 1/10)
	Blutung nach einer Operation	Häufig (Bis zu 1/10)
	Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde	Häufig (Bis zu 1/10)
	Schwellung von Gliedmaßen	Häufig (Bis zu 1/10)

Einleitung

Antikoagulans	Komplikationen	Häufigkeit
	Schmerzen in den Gliedmaßen	Häufig (Bis zu 1/10)
	Fieber	Häufig (Bis zu 1/10)
	Nierenfunktionseinschränkung	Häufig (Bis zu 1/10)
	Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
	Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
	Ohnmacht	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
	Unwohlsein	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
	Mundtrockenheit	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
	Allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
rt-PA(Alteplase) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG 2014)		
	Intrazerebrale Blutung bei Behandlung des ischämischen Schlaganfalls	Sehr häufig (≥1/10)
	Intrazerebrale Blutungen bei der Behandlung des akuten Herzinfarkts und akuter Lungenembolie. Blutungen im Bereich des Rachens Gastrointestinale Blutungen (z. B. Magenblutungen, Magenulkus-Blutungen, rektale Blutungen, Hämatemesis, Meläna, Blutungen im Mund, Zahnfleischblutungen) Ekchymosen Urogenitale Blutungen (z. B. Hämaturie, Blutungen der Harnwege) Blutungen im Bereich der Injektionsstelle (Blutungen im Bereich der Punktionsstelle, Hämatome/Blutungen im Bereich der Kathetereinstichstelle)	Häufig (Bis zu 1/10)
	Blutungen im Bereich der Lunge (z. B. Hämoptyse, Hämatothorax, Blutungen im Bereich des Respirationstrakts) Nasenbluten Blutungen im Bereich des Ohres	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
	Blutungen im Bereich des Auges Hämoperikard Retroperitoneale Blutungen (z. B. retroperitoneale Hämatome)	Selten (≥1/10.000 und <1/1.000)

Einleitung

1.4 Kontraindikationen und Gegenanzeigen zur Antikoagulantien-Therapie gemäß Fachinformationen der Arzneimittelhersteller

Gemäß den Fachinformationen gibt es für bestimmte Antikoagulantien eine Reihe von Kontraindikationen zur Verordnung. Nachfolgend sollen kurz die wichtigsten Gegenanzeigen für die in unserer Studie untersuchten Antikoagulantien genannt werden.

1.4.1 Marcumar

So besteht gemäß den Fachinformationen eine Kontraindikation zur Marcumar-Therapie bei bestehenden Allergien, bei Erkrankungen, die das Blutungsrisiko erhöhen und bei Erkrankungen mit Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems wie z. B. frischem apoplektischem Insult, Endokarditis, Perikarditis, Hirnarterienaneurysma, dissezierendem Aortenaneurysma, Ulzera im Magen-Darm-Trakt, nach Operationen am Auge, bei Retinopathien mit Blutungsrisiko, bei Traumata oder chirurgischen Eingriffen am Zentralnervensystem, bei fortgeschrittener Arteriosklerose, bei fixierter und behandlungsrefraktärer Hypertonie mit Blutdruckwerten $>200/105$ mmHg, bei kaverner Lungen tuberkulose, nach urologischen Operationen solange Blutungsneigung im Sinne einer Makrohämaturie besteht, bei ausgedehnten offenen Wunden und in der Schwangerschaft (MEDA Pharma GmbH&Co.KG 2015).

Des Weiteren wird von Seiten der Herstellerangaben vor der Marcumar-Therapie eine besondere Nutzen-Risiko-Erwägung des verordnenden Arztes bei Anfallsleiden, chronischem Alkoholismus, bei Nephrolithiasis, bei mangelnder Compliance und während der Stillzeit empfohlen (MEDA Pharma GmbH&Co.KG 2015).

1.4.2 Heparin

Laut Herstellerangabe besteht eine Kontraindikation zur Therapie mit Heparin bei Allergien, bei bestehender Thrombozytopenie (Typ II), bei bekannten Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, bei Erkrankungen, bei denen der Verdacht auf eine Schädigung des Gefäßsystems besteht, bei drohender Fehlgeburt, wenn rückenmarksnahe Narkosen oder eine Lumbalpunktion durchgeführt werden sollen. (ratiopharm 2017).

Einleitung

1.4.3 Acetylsalicylsäure

Gemäß Fachinformationen darf ASS nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, bei Asthmaanfällen in der Vergangenheit, bei akuten Magen- und Darm-Geschwüren (gastrointestinale Ulzera), bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese), bei Leber- und Nierenversagen, bei schwerer nicht eingestellter Herzinsuffizienz, bei gleichzeitiger Behandlung mit Methotrexat sowie in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft in einer Dosierung oberhalb von 150 mg (AbZ Pharma 2017).

1.4.4 Clopidogrel

Es bestehen Gegenanzeigen für die Therapie mit Clopidogrel bei bestehenden Allergien gegen den Wirkstoff, bei schweren Leberfunktionsstörungen und bei akuten pathologischen Blutungen wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen (SANOFI 2015).

1.4.5 Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Gemäß Fachinformationen besteht eine Kontraindikation zur Therapie mit Rivaroxaban bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, bei akuter klinisch relevanter Blutung, bei Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen, bei spontaner oder pharmakologisch bedingter Einschränkung der Hämostase, bei Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus.

1.4.6 Lyse-Therapie

Eine Kontraindikation zur Therapie mit Actilyse besteht bei hämorrhagischer Diathese, Blutgerinnungsstörungen innerhalb der letzten 6 Monate, bei Behandlung unter wirksamer oraler Antikoagulantien-Gabe, bei manifester oder zurückliegender lebensbedrohlicher Blutung, bei bestehender anamnestisch bekannter intrakranieller

Einleitung

Blutung oder Verdacht darauf, bei Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung oder Zustand nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, Schädigung des Nervensystems in der Anamnese (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder spinale Operation), kurz zurückliegender traumatischer externer Herzmassage, Entbindung, kurz zurückliegender Punktion eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes (Z.B. Vena subclavia, Vena jugularis), unkontrollierbarer schwerer arterieller Hypertonie, bakterielle Endokarditis, akute Pankreatitis, nachgewiesenen ulzerativen Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt innerhalb der vergangenen 3 Monate, Ösophagusvarizen, Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko, schwerer Lebererkrankung einschließlich Leberversagen und Zirrhose, Pfortaderhochdruck und aktiver Hepatitis, größeren Operationen oder schweren Traumen innerhalb der vergangenen 3 Monate. Zusätzlich bei akutem Herzinfarkt jeder hämorrhagische Schlaganfall oder Schlaganfall unbekanntes Ursprungs oder anamnestisch bekannter ischämischer Schlaganfall oder transiente Ischämie Attacke in den letzten 6 Monaten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG 2014).

Konzept und Zielsetzung

2 Konzept und Zielsetzung

Mittels der vorliegenden Arbeit sollen ausgewählte Fragen in Hinblick auf Antikoagulantien-assoziierte Todesfälle genauer untersucht werden.

1. Wie verteilen sich Geschlecht, Sterbealter und Sterbeort bei den Antikoagulantien-assoziierten Todesfällen (Zielkollektiv) und im Gesamtkollektiv?
2. Wie ist die Häufigkeitsverteilung der in den Todesbescheinigungen genannten Todesarten, der Todesursachen und durchgeführter Obduktionen im Zielkollektiv bzw. im Gesamtkollektiv? Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen?
3. Gibt es Unterschiede in Hinblick auf die Unfallkategorien bei Zielkollektiv bzw. Gesamtkollektiv? Welche Unfälle sind am häufigsten?
4. Welche Antikoagulantien werden am häufigsten bei Antikoagulantien-assoziierten Todesfällen genannt?
5. Wie hoch ist der Anteil an wahrscheinlich antikoagulierten Todesfällen?

Material und Methoden

3 Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit wurde mittels der webbasierten Metadatenbank PubMed und der Internet-Suchmaschine Google Scholar durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe waren „Warfarin and death“, „Clopidogrel and death“, „Heparin and death“, „anticoagulant and death“ und „intracranial hemorrhage AND associated AND Warfarin“. Weiterhin wurde zur Anfertigung der vorliegenden Arbeit publizierte Fachliteratur insbesondere der Physiologie, der Pharmakologie und der Inneren Medizin verwendet sowie auch auf die Leitlinien der DGK und der DGN zurückgegriffen. Ferner erfolgte eine systematische Sichtung der Fachinformationen der Arzneimittelhersteller bzgl. der verwendeten Antikoagulantien.

3.2 Fallrekrutierung und Festlegung des Zielkollektivs

In diese retrospektive Datenerhebung flossen alle im Zeitraum der Monate April bis einschließlich September des Jahres 2014 ausgestellten 6183 Todesbescheinigungen aus dem Stadtgebiet der Landeshauptstadt und kreisfreien Stadt München ein. Diese entsprechen dem Gesamtkollektiv. Dem Zielkollektiv wurden alle Antikoagulantien-assoziierten Todesfälle des oben genannten Zeitraumes zugeordnet. Das Zielkollektiv ist als Untergruppe des Gesamtkollektivs zu verstehen.

In einem weiteren Schritt erfolgte nach der Rekrutierung der Antikoagulantien-assoziierten Todesfälle die Rekrutierung der Todesfälle, in denen aufgrund der beschriebenen Grunderkrankung eine Antikoagulation wahrscheinlich erfolgte. Hierzu wurden alle eingeschlossenen Todesbescheinigungen auf gemäß Leitlinien relevante Grunderkrankungen geprüft wie zum Beispiel (z. B.) Myokardinfarkt, Zustand nach (Z. n.) Apoplex, Lungenarterienembolie, Vorhofflimmern, Z. n. Klappenersatz sowie Z. n. Thrombose durchsucht und in Hinblick auf blutungsassoziierte Todesfälle durchsucht, welche gesondert ausgewertet wurden. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der Obduktionsberichte des Zielkollektivs.

Material und Methoden

3.3 Durchführung der Dateneingabe

Alle Todesbescheinigungen wurden anschließend anhand einer tabellarisch vorgegebenen Eingabemaske (siehe Anhang 2) anonymisiert und nummerisch aufsteigend mittels Microsoft Excel 2011 vollständig eingegeben. Im Folgenden wird nur auf die für diese Arbeit erhobenen und ausgewerteten Parameter eingegangen. Diese Parameter waren Geschlecht, Sterbealter, Todesart, Sterbeort, leichenschauender Arzt, Durchführung einer Obduktion und Obduktionsart (klinisch-pathologisch, gerichtlich). Zusätzlich erfolgte die Eingabe der angegebenen Todesursachen analog der 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) Kodierung. Des Weiteren wurde eingegeben, ob vom leichenschauenden Arzt ein Unfallereignis genannt wurde, ob es sich um einen Suizid handelte bzw. ob Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod (NNT) oder ungeklärten Tod (UT) aufgeführt wurden. Erfasst wurden Angaben zu den Ursachen äußerer Schädigung, bei Vergiftung das Mittel und die Unfallkategorie (wie z. B. Verkehrsunfall, häuslicher Unfall). Für das Zielkollektiv wurde erhoben, welches Antikoagulans vermerkt war, um welches es sich handelte und welche todesursächliche Komplikation der Therapie (z. B. intrakranielle Blutung) vom leichenschauenden Arzt vermutet wurde. Der Codeplan inkl. hinterlegter Antikoagulantien und Blutungsquelle kann im Anhang Tabelle 2 entnommen werden.

3.4 Sicherstellung der Datenqualität

Nach Abschluss der Dateneingabe erfolgte die Überprüfung des eingegebenen Datensatzes auf Vollständigkeit und Korrektheit.

Hierfür wurde der xls-Datensatz gefiltert und ggf. leer gebliebene bzw. falsch eingegebene Positionen wurden korrigiert. Die Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfung erfolgte durch den Autor und wurde gefolgt von einer anschließenden Korrektur der Daten.

3.5 Auswertung

Alle TBs wurden nach Antikoagulantien-assoziierten Todesfällen durchsucht und Fälle, in denen ein Antikoagulans als todesursächlich angegeben wurde, flossen konsekutiv in das Zielkollektiv ein. Zusätzlich wurden alle Fälle in denen eine

Material und Methoden

todesursächliche Erkrankung vorlag, welche eine Antikoagulation wahrscheinlich machte, gesondert erfasst.

Die hierdurch gewonnenen Daten wurden unter Verwendung von Microsoft Excel 2011 sowie des Statistikprogramms SPSS Statistics der Firma IBM (Version 26) deskriptiv ausgewertet. Im Zuge der deskriptiven Datenauswertung wurden für metrische Variablen der Mittelwert und für kategoriale Variablen absolute Häufigkeiten und Prozentangaben ermittelt. Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen wurde auf eine weitergehende statistische Analyse verzichtet.

3.6 Genehmigung der Dateneingabe und Sicherstellung des Datenschutzes

Vor Beginn der Studie erteilte die zuständige Behörde (Regierung von Oberbayern) mit Schreiben vom 03.12.2014 die Genehmigung zur Durchführung dieser Untersuchung. Die Arbeit ist aus einer Kooperation des Instituts für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Referat für Gesundheit und Umwelt der Landeshauptstadt München entstanden. Insgesamt waren acht Doktoranden beteiligt, die einen jeweiligen eigenen chronologisch aufeinanderfolgenden Zeitraum untersuchten und eigene Fragestellungen bearbeiteten. Die gewonnenen Daten konnten nach der quartalsweisen Sichtung und der standardisierten Eingabe in elektronischer Form zu einem Gesamtdatensatz zusammengeführt werden.

Es wurde vom Doktoranden nicht nur eine Doktorandenvereinbarung geschlossen, sondern auch eine Schweigepflichtserklärung vor Einsichtnahme in die Todesbescheinigungen mit dem Referat für Gesundheit und Umwelt der Stadt München (RGU) unterzeichnet. Zusätzlich wurde durch das RGU vorgegeben, dass alle Todesbescheinigungen ausschließlich vor Ort gesichtet werden dürften. Ebenso erfolgte die Dateneingabe dort vor Ort. Ferner erfolgte auch eine Genehmigung der Staatsanwaltschaft München I in die Einsichtnahme der Obduktionsberichte zur wissenschaftlichen anonymisierten Auswertung.

Ergebnisse

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Charakteristika

Im Untersuchungszeitraum verstarben insgesamt 6183 Personen, diese entsprechen dem Gesamtkollektiv (100%). Bei 2181 Fällen (35%) war aufgrund der in den Todesbescheinigungen genannten Grunderkrankung eine Antikoagulantien-Therapie wahrscheinlich. Dem Zielkollektiv konnten 57 Fälle (0,9%) zugeordnet werden.

Im Zielkollektiv waren 23 Verstorbene weiblich (40,4%) und 34 männlich (59,6%). Von den 6183 Fällen des Gesamtkollektivs (100%) waren 3135 Verstorbene weiblich (50,7%) und 3048 männlich (49,3%). Das durchschnittliche Sterbealter lag im Zielkollektiv bei 78 Jahren und im Gesamtkollektiv bei rund 75 Jahren. Details können der nachfolgenden Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Geschlechts- und Altersverteilung von Ziel- und Gesamtkollektiv

Parameter	Zielkollektiv N = 57 (100%)	Gesamtkollektiv N = 6183 (100%)
Geschlecht		
weiblich	23 (40,4%)	3135 (50,7%)
männlich	34 (59,6%)	3048 (49,3%)
Alter		
Mittelwert	78	75,51
Median	80	78,00
Standardabweichung	9,5	20,6

Die meisten Verstorbenen waren im Gesamt- wie auch im Zielkollektiv der Altersklasse der Hochbetagten zuzurechnen (43,9% im Zielkollektiv bzw. 30,5% im Gesamtkollektiv). Am zweithäufigsten war die Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen vertreten (32% im Zielkollektiv und ca. 26% im Gesamtkollektiv). Die Verteilung der Altersgruppen in beiden Kollektiven kann Abbildung 1 entnommen werden.

Ergebnisse

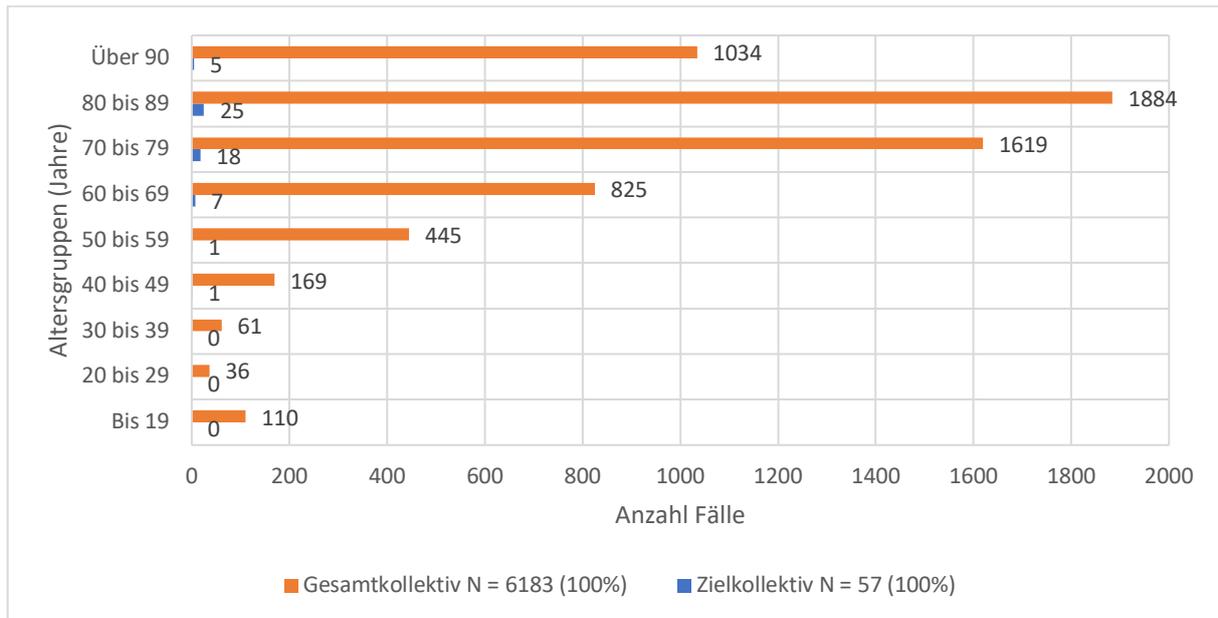


Abbildung 1: Altersverteilung im Ziel- und Gesamtkollektiv

4.1.1 Eingesetzte Arzneistoffe

Abbildung 3 kann entnommen werden, dass Marcumar im Zielkollektiv am häufigsten (22 Fälle, 38,6%) als Antikoagulans angegeben wurde. Am zweithäufigsten (18 Fälle, 31,6%) wurde vom LS ein Todesfall unter Antikoagulation mit einem nicht konkret genannten Arzneistoff benannt. Am dritthäufigsten wurde eine Lyse-Therapie in fünf Fällen (8,8%) genannt, wobei ein konkreter Wirkstoff nicht genannt wurde. Am seltensten war eine Therapie mit Faktor Xa Hemmern bzw. einer Kombinations-Therapie mit vier Fällen (7,0%).

Ergebnisse

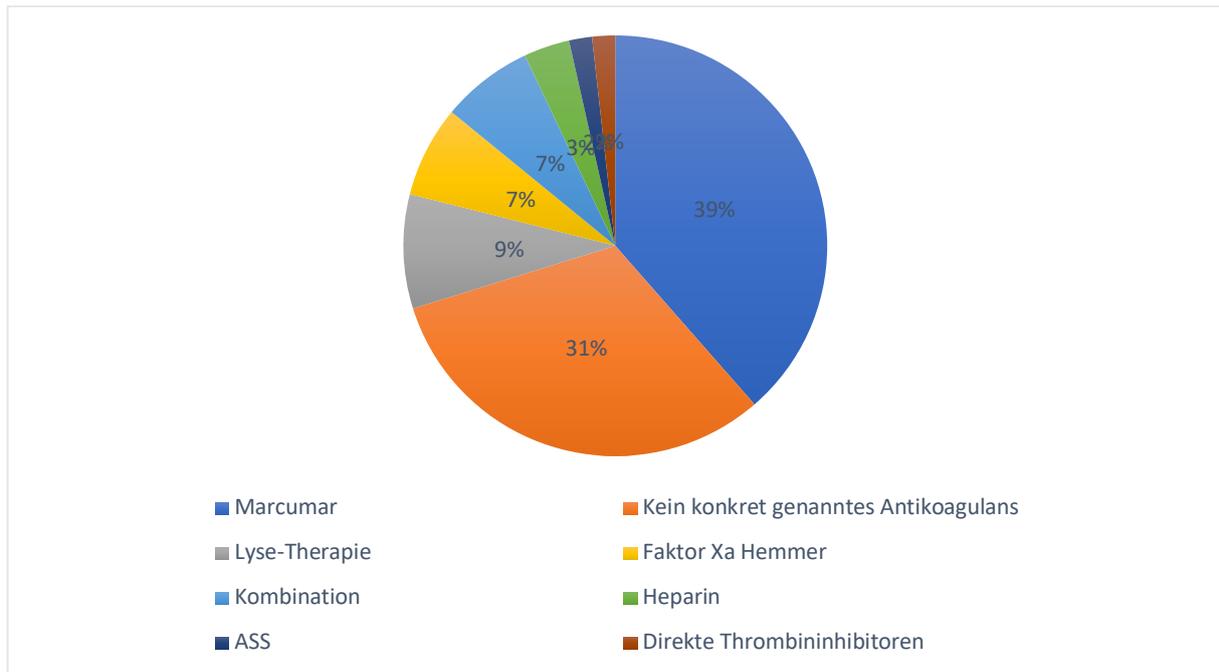


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung angegebener Arzneistoffe

4.1.2 Indikationen und Kontraindikationen für eine Antikoagulantien-Therapie bzw. Lyse-Therapie im Zielkollektiv

In 46 Fällen (80%) konnte die Indikation zur Antikoagulantien-Therapie nachvollzogen werden und in 11 Fällen (20%) konnte diese anhand der vorliegenden Angaben nicht nachvollzogen werden. Hinweise für absolute Kontraindikationen konnten in fünf Fällen nachgewiesen werden: Jeweils zwei Fälle bei bestehender dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und jeweils ein Fall bei gestörter Gerinnung bei Leberzirrhose sowie bei einem Lymphom bzw. einem intrakraniellen Tumor. In sechs Fällen ergaben sich Hinweise für relative Kontraindikationen: Drei Fälle mit einer Demenz, ein Fall mit rezidivierenden Synkopen und rezidivierenden Magen- und Dünndarmulzera, ein Fall mit Epilepsie und ein Fall mit chronischer Alkoholkrankheit mit rezidivierenden fokalen Anfällen.

4.2 Verteilung der Sterbeorte und Todesarten in Ziel- und Gesamtkollektiv

In beiden Kollektiven war der Sterbeort Krankenhaus mit 91,2% im Zielkollektiv bzw. 59,4 % im Gesamtkollektiv am häufigsten vertreten. Im Zielkollektiv verstarben mit

Ergebnisse

71,2% auch mehr als doppelt so viele Personen auf Intensivstationen als im Gesamtkollektiv (34,9%). Innerhalb des Zielkollektivs machten Altenheime mit 5,3% den zweithäufigsten Sterbeort aus. Am zweithäufigsten verstarben die Patienten im Gesamtkollektiv in Privatadressen mit ca. 22,9%. In beiden Kollektiven wurde als Todesart am häufigsten ein natürlicher Tod (NT) mit 61,4% im Zielkollektiv und mit 83,9% im Gesamtkollektiv angegeben. Im Zielkollektiv attestierte der LS bei 26,3% eine UT und bei 12,3 % eine NNT. Im Gesamtkollektiv attestierte der LS bei 10,6% eine UT und bei 4,6% eine NNT. Details können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Beschreibung von Ziel- und Gesamtkollektiv

Parameter	Zielkollektiv N = 57 (100%)	Gesamtkollektiv N = 6183 (100%)
Sterbeorte		
Altenheim	3 (5,3%)	877 (14,2%)
Krankenhaus	52 (91,2%)	3670 (59,4%)
<i>Intensivstation</i>	37 (71,2%)	1279 (34,9%)
<i>Allgemeinstation</i>	10 (19,2%)	1343 (36,6%)
<i>Krankenhaus o. n. A.</i>	2 (3,8%)	363 (9,9%)
<i>Palliativstation</i>	2 (3,8%)	551 (15,0%)
<i>Notaufnahme</i>	1 (1,9%)	105 (2,9%)
<i>Operationssaal</i>	0 (0%)	29 (0,8%)
Privatadresse	2 (3,5%)	1418 (22,9%)
Öffentlicher Raum	0 (0,0%)	59 (1,0%)
Hospiz	0 (0,0%)	159 (2,6%)
Todesarten		
Natürlicher Tod (NT)	35 (61,4%)	5185 (83,9%)
Nicht natürlicher Tod (Hamm, Bassand et al.)	7 (12,3%)	300 (4,9%)
Ungeklärt (UT)	15 (26,3%)	698 (11,3%)

4.3 Sterbeorte in Ziel- und Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von den attestierten Todesarten

Tabelle 4 können die Sterbeorte bei attestierter NT entnommen werden. Am häufigsten zeigt sich der Sterbeort Krankenhaus mit 94,3% im Zielkollektiv bzw. mit 63,0% im Gesamtkollektiv. In Altenheimen verstarben 2,9% im Zielkollektiv bzw. 16,6% im Gesamtkollektiv. An Privatadressen verstarben 2,9% im Zielkollektiv bzw. 17,3% im Gesamtkollektiv.

Tabelle 4: Verteilung Sterbeorte in Ziel- und Gesamtkollektiv bei attestierter natürlicher Todesart

Natürlicher Tod: Sterbeorte	Zielkollektiv N = 35 (100%)	Gesamtkollektiv N = 5185 (100%)
Krankenhaus	33 (94,3%)	3269 (63%)
Privatadresse	1 (2,9%)	898 (17,3%)

Ergebnisse

Natürlicher Tod: Sterbeorte	Zielkollektiv N = 35 (100%)	Gesamtkollektiv N = 5185 (100%)
Altenheim	1 (2,9%)	859 (16,6%)
Hospiz	0	159 (3,1%)
Öffentlicher Raum	0	0

Die Verteilung der Sterbeorte bei attestiertem UT kann Tabelle 5 entnommen werden. Alle Personen des Zielkollektivs verstarben im Krankenhaus Hingegen 42,8% des Gesamtkollektivs.

Tabelle 5: Verteilung Sterbeorte in Ziel- und Gesamtkollektiv bei ungeklärter Todesart

Ungeklärter Tod: Sterbeorte	Zielkollektiv N = 15 (100%)	Gesamtkollektiv N = 698 (100%)
Altenheim	0	10 (1,4%)
Krankenhaus	15 (100%)	299 (42,8%)
Privatadresse	0	372 (53,3%)
Öffentlicher Raum	0	17 (2,4%)
Hospiz	0	0

An einem NNT verstarben in Altenheimen 28,6% des Zielkollektivs und 2,7% des Gesamtkollektivs. Infolge eines NNT verstarben in Krankenhäusern 57,1% des Zielkollektivs und 34% des Gesamtkollektivs und an Privatadressen 14,3% des Zielkollektivs und 49,3% des Gesamtkollektivs. Im öffentlichen Raum verstarben 0% des Zielkollektivs und 14,0% des Gesamtkollektivs. Eine detaillierte Übersicht liefert Tabelle 6.

Tabelle 6: Verteilung Sterbeorte im Ziel- und Gesamtkollektiv bei attestierter nicht natürlicher Todesart

Wenn nicht natürlicher Tod: Sterbeorte	Zielkollektiv N = 7 (100%)	Gesamtkollektiv N = 300 (100%)
Altenheim	2 (28,6%)	8 (2,7%)
Krankenhaus	4 (57,1%)	102 (34,0%)
Privatadresse	1 (14,3%)	148 (49,3%)
Öffentlicher Raum	0	42 (14,0%)
Hospiz	0	0

4.4 Todesursachen in Ziel- und Gesamtkollektiv

In Tabelle 7 werden die unter 1a genannten unmittelbaren Todesursachen in Ziel- und Gesamtkollektiv aufgeführt. Am häufigsten zeigen sich hierbei im Zielkollektiv die analog der 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) unter I00-I99 kodierten Todesursachen (Krankheiten des Kreislaufsystems) mit 42,1%. Demgegenüber ist im

Ergebnisse

Gesamtkollektiv als häufigste Todesursache mit 26,5% R95-R99 (sonstige ungenau bezeichnete Todesursachen oder unbekannte Todesursachen) genannt. Am zweithäufigsten erscheint im Zielkollektiv als Todesursache G00-H95 (Krankheiten des Nervensystems) mit ca. 21,1% und im Gesamtkollektiv am zweithäufigsten I00-I99 (Krankheiten des Kreislaufsystems).

Tabelle 7: Todesursachen Ia im Ziel- und Gesamtkollektiv

Todesursachen Ia analog ICD-10*	Zielkollektiv N = 57	Gesamtkollektiv N = 6183
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	3 (5,3%)	359 (5,8%)
C00-C97 Bösartige Neubildungen	0 (0,0%)	283 (4,6%)
D50-D89 KH d. Blutes, blutbild. Org., best. Störungen	1 (1,8%)	16 (0,3%)
E00-E90 Endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh.	0 (0,0%)	34 (0,5%)
F00-F99 Psychische und Verhaltensstörungen	0 (0,0%)	2 (0,0%)
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane	12 (21,1%)	210 (3,4%)
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	24 (42,1%)	1141 (18,5%)
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	2 (3,5%)	900 (14,6%)
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	1 (1,8%)	338 (5,5%)
M00-M99 KH d. Muskel-Skelett-Syst. U. d. Bindegewebes	0 (0,0%)	1 (0,0%)
N00-N99 Krankheiten des Urogenitalsystems	0 (0,0%)	302 (4,9%)
O00-O99 Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	0 (0,0%)	5 (0,1%)
P00-P96 Best. Zust. D. i. Ursprung i. d. Perinatalp. Haben	0 (0,0%)	48 (0,8%)
Q00-Q99 Angeb.Fehlbild., Deformit. U. Chromosomenanom.	0 (0,0%)	8 (0,1%)
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	7 (12,3%)	1637 (26,5%)
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	2 (3,5%)	115 (1,9%)
Endzustände	5 (8,8%)	784 (12,7%)
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme		

In Tabelle 8 sind die bei den Verstorbenen genannten Grunderkrankungen in Ziel- und Gesamtkollektiv aufgeführt. Die drei am häufigsten angegebenen Grunderkrankungen waren analog ICD-10 im Zielkollektiv unter I00-I99 (Krankheiten des Kreislaufsystems) mit 54,4 %, unter V01-Y98 (Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität) mit 28,1 % und infolge R95-R99 ungenau bezeichneter Todesursachen mit 8,8% genannt. Die drei am häufigsten angegebenen Grunderkrankungen im Gesamtkollektiv waren analog

Ergebnisse

ICD-10 unter I00-I99 (Krankheiten des Kreislaufsystems) mit 28,9%, unter C00-C97 (Bösartige Neubildungen) mit 26,8% und infolge R95-R99 ungenau bezeichneter Todesursachen mit 16,1%.

Tabelle 8: Grunderkrankungen (Ic) im Ziel- und Gesamtkollektiv

Grunderkrankungen (Ic) analog ICD10*	Zielkollektiv N = 57	Gesamtkollektiv N = 6183
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	1 (1,8%)	107 (1,7%)
C00-C97 Bösartige Neubildungen	1 (1,8%)	1659 (26,8%)
D50-D89 KH d. Blutes, blutbild. Org., best. Störungen	0 (0,0%)	31 (0,5%)
E00-E90 Endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh.	0 (0,0%)	85 (1,4%)
F00-F99 Psychische und Verhaltensstörungen	0 (0,0%)	75 (1,2%)
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane	1 (1,8%)	304 (4,9%)
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	31 (54,4%)	1786 (28,9%)
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	0 (0,0%)	343 (5,5%)
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	2 (3,5%)	262 (4,2%)
M00-M99 Kh d. Muskel-Skelett-Syst. U. d. Bindegewebes	0 (0,0%)	24 (0,4%)
N00-N99 Krankheiten des Urogenitalsystems	0 (0,0%)	165 (2,7%)
O00-O99 Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	0 (0,0%)	8 (0,1%)
P00-P96 Best. Zust. D. i. Ursprung i. d. Perinatalp. Haben	0 (0,0%)	28 (0,5%)
Q00-Q99 Angeb.Fehlbild., Deformit. U. Chromosomenanom.	0 (0,0%)	42 (0,7%)
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	5 (8,8%)	993 (16,1%)
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	16 (28,1%)	245 (4,0%)
Endzustände	0 (0,0%)	26 (0,4%)
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme		

Eine Übersicht über die todesursächlichen Blutungsquellen im Zielkollektiv kann Abbildung 3 entnommen werden.

Ergebnisse

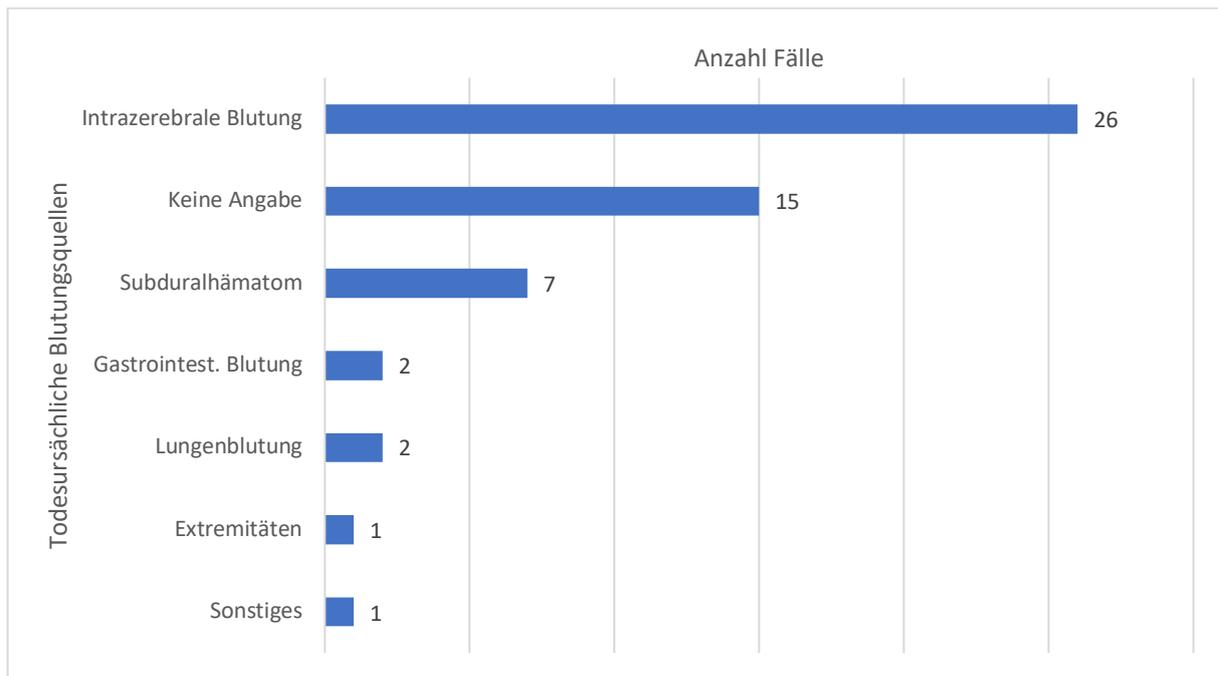


Abbildung 3: Blutungsquellen im Zielkollektiv

4.5 Angestrebte und durchgeführte Obduktionen in Ziel- und Gesamtkollektiv

Eine Obduktion wurde vom Leichenschauer in 12 Fällen (21%) im Zielkollektiv und in 1022 Fällen (16,5%) im Gesamtkollektiv angestrebt. Tatsächlich durchgeführt wurden die Obduktionen bei 7 Fällen im Zielkollektiv (12,3%) bzw. bei 589 Fällen (9,5%) im Gesamtkollektiv. Alle Obduktionen des Zielkollektivs fanden im Institut für Rechtsmedizin der Universität München statt. Eine Übersicht kann der unten angefügten Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Angestrebte und durchgeführte Obduktionen im Ziel- und Gesamtkollektiv

Obduktion angestrebt	Zielkollektiv N = 57 (100%)	Gesamtkollektiv N = 6183 (100%)
ja	12 (21%)	1022 (16,5%)
nein	44 (77,2%)	5060 (81,8%)
Keine Angabe	1 (1,8%)	101 (1,6%)
Obduktionsart		
Rechtsmedizinische Obduktion	7 (12,3%)	512 (8,3%)
Pathologische Obduktion	0 (0%)	77 (1,2%)
Keine Obduktion durchgeführt	50 (87,7%)	5594 (90,5%)

Ergebnisse

Die obduzierten Sterbefälle waren mit 5 Fällen überwiegend männlich. Abbildung 4 kann entnommen werden, dass insbesondere Hochbetagte obduziert wurden. In 4 von 7 Fällen erfolgte die Obduktion zum Ausschluss eines Behandlungsfehlervorwurfs, in 2 Fällen zum Ausschluss einer Gewalteinwirkung von dritter Hand und in einem Fall aufgrund der Frage nach Rettbarkeit bei verzögerter Alarmierung des Notarztes. Am häufigsten wurde kein konkreter Wirkstoff genannt. Am zweithäufigsten erfolgte eine Antikoagulation mittels Marcumar. Die Indikation zur Antikoagulation konnte in 5 Fällen nachvollzogen werden, in 3 Fällen ergaben sich relative Kontraindikationen. Die Obduktionsergebnisse bestätigten in sechs der sieben Fälle einen Zusammenhang mit einer Antikoagulantien-assoziierten Blutung, wobei diese in vier Fällen unmittelbar todesursächlich und in zwei Fällen morphologisch feststellbar war. In den meisten Fällen ergab sich eine gute klinische Übereinstimmung der inneren bzw. äußeren Leichenschau. Eine detaillierte Übersicht kann Abbildung 4 entnommen werden.

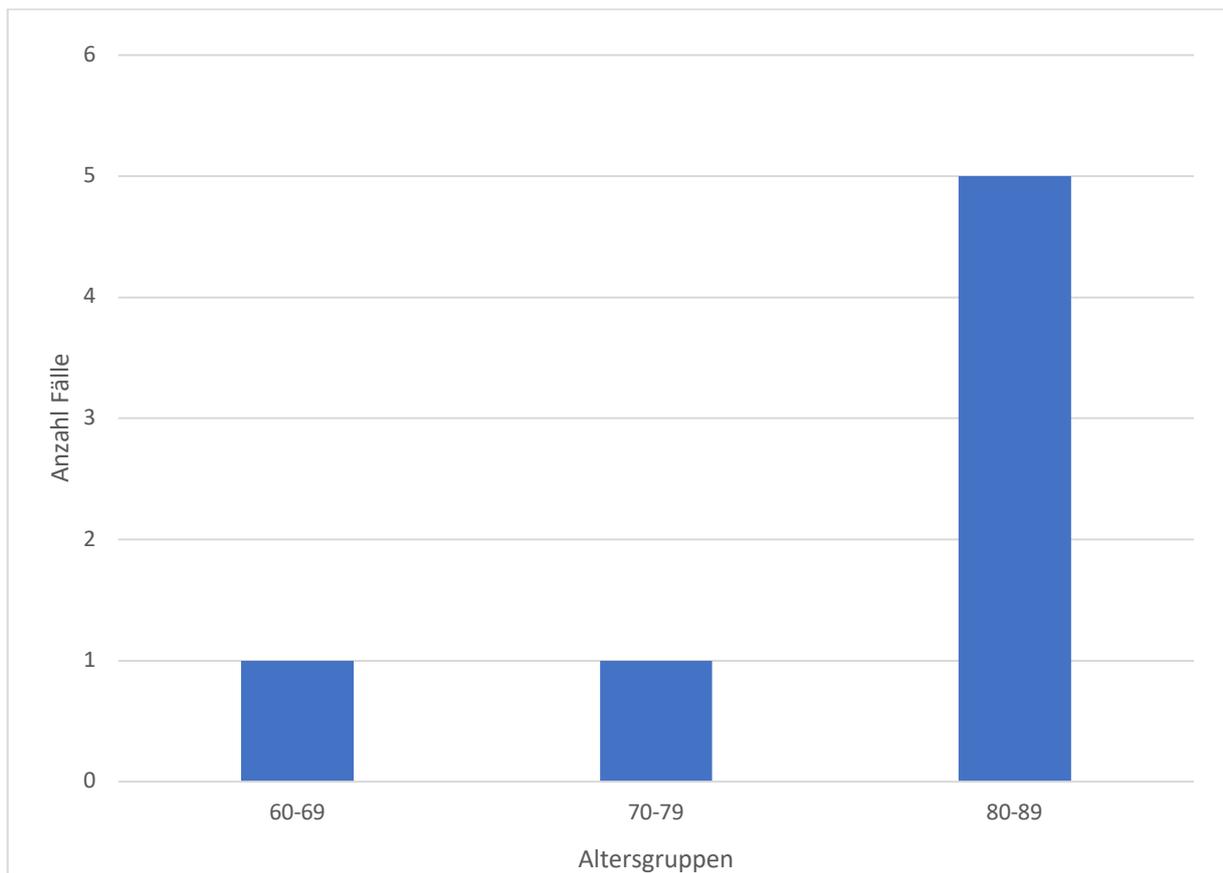


Abbildung 4: Altersverteilung Obduktionsfälle im Zielkollektiv

Ergebnisse

4.6 Unfallkategorien und Unfallereignisse in Ziel- und Gesamtkollektiv

Bei den Angaben der Todesbescheinigungen zeigt sich ein mit 12,3% deutlich höherer Anteil von häuslichen Unfällen innerhalb des Zielkollektivs verglichen mit dem Gesamtkollektiv (1,4%). Bei den meisten Verstorbenen wurde jedoch keine Angabe zur Unfallkategorie gemacht. Eine detaillierte Übersicht liefert Tabelle 10.

Tabelle 10: Verteilung der Unfallkategorien in Ziel- und Gesamtkollektiv

Unfallkategorie	Zielkollektiv N = 57 (100%)	Gesamtkollektiv N = 6183 (100%)
Keine Angabe	50 (87,7%)	6044 (97,8%)
Häuslicher Unfall	7 (12,3%)	88 (1,4%)
Verkehrsunfall	0 (0,0%)	32 (0,5%)
Sonstiger Unfall	0 (0,0%)	18 (0,3%)
Arbeitsunfall	0 (0,0%)	1 (0,02%)

Auch Angaben zu einem stattgehabten Unfallereignis wurden in den meisten Todesbescheinigungen nicht gemacht. Die häufigste genannte Komplikation eines Unfallereignisses waren Stürze mit Hirnblutung im Zielkollektiv (28,1%). Eine detaillierte Übersicht liefert Tabelle 11.

Tabelle 11: Verteilung der genannten Unfallereignisse in Ziel- und Gesamtkollektiv

Falls Unfallereignis genannt	Zielkollektiv N = 57	Gesamtkollektiv N = 6183
Keine Angabe	39 (68,4%)	5869 (94,9%)
Sturz mit Fraktur / Luxation Extremitäten	0 (0,0%)	64 (1,0%)
Sturz mit Hirnblutung	16 (28,1%)	63 (1,0%)
Aspiration	0 (0,0%)	58 (0,9%)
Sturz sonstige Verletzung	1 (1,8%)	45 (0,7%)
Verkehrsunfall	0 (0,0%)	35 (0,6%)
Verbrennung / Verbrühung	0 (0,0%)	10 (0,2%)
Ärztliche Maßnahmen	0 (0,0%)	10 (0,2%)
Sturz Polytrauma	0 (0,0%)	8 (0,1%)
Ertrinken	0 (0,0%)	4 (0,1%)
Intoxikation	0 (0,0%)	4 (0,1%)
Sturz mit Beckentrauma	0 (0,0%)	3 (0,0%)
Bolustod	0 (0,0%)	3 (0,0%)
Thoraxtrauma	1 (1,8%)	2 (0,0%)
Ersticken	0 (0,0%)	2 (0,0%)
Arbeitsunfall / Berufskrankheit	0 (0,0%)	2 (0,0%)
Unterkühlung	0 (0,0%)	1 (0,0%)

Ergebnisse

4.7 Falsch bescheinigter natürlicher Tod in Ziel- und Gesamtkollektiv

Im Zielkollektiv war bei drei Sturzereignissen mit Hirnblutung unter Antikoagulation vom leichenschauenden Arzt fälschlicherweise ein NT bescheinigt worden. Im Gesamtkollektiv wurde bei 85 Fällen (1,6%) ein NT bescheinigt, obwohl gleichzeitig ein Unfallereignis genannt wurde. Davon wurde in 15 Fällen (2,9%) ein Sturz mit Hirnblutung angegeben, in 7 Fällen (1,4%) ein Sturz mit Fraktur, in 2 Fällen (0,4%) ein Sturz mit Beckentrauma, in 3 Fällen (0,6%) ein Sturz mit sonstiger Verletzung, in einem Fall (0,02%) ein Bolustod, in 51 Fällen (1%) eine Aspiration, in einem Fall ein Verkehrsunfall (0,02%) und in 5 Fällen (0,1%) ärztliche Maßnahmen.

4.8 Marcumarassoziierte Todesfälle im Zielkollektiv

Bei den 22 Fällen, die mit einer Marcumar-Einnahme assoziiert waren, wurden als häufigste unmittelbare Todesursache Krankheiten des Kreislaufsystems angegeben, davon in 11 Fällen (50%) eine intrakranielle Blutung. Eine detaillierte Darstellung der Todesursachen kann Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Unmittelbare Todesursachen (Ia) unter Marcumar im Zielkollektiv

Unmittelbare Todesursachen (Ia) unter Marcumar analog ICD-10*	N = 22
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	1
D50-D89 KH d. Blutes, blutbild. Org., best. Störungen	1
Endzustände	2
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane	3
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems, davon	12
Intrakranielle Blutung	9
SAB	2
Lungenembolie	1
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	1
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	1
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	1
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

Bei drei der insgesamt 22 Fälle (14%) wurde eine Marcumar-Therapie trotz bestehender relativer Kontraindikationen (Demenz und rezidivierende Stürze in der Vorgeschichte) angewandt.

Die in der Kausalkette angegebenen, dem Sterben zugrunde liegenden Erkrankungen (Grunderkrankung Ic) zeigt Tabelle 13. Am häufigsten waren Krankheiten des Kreislaufsystems mit 12 Fällen (54,5%). In fünf Fällen wurden äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität angegeben. In drei Fällen wurden sonstige ungenau

Ergebnisse

bezeichnete Todesursachen genannt und in jeweils einem Fall eine Erkrankung des Nervensystems beziehungsweise des Verdauungssystems.

Tabelle 13: Grunderkrankungen Ic unter Marcumar im Zielkollektiv

Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter Marcumar analog ICD-10*	N = 22
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane	1 (4,5%)
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	12 (54,5%)
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	1 (4,5%)
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	3 (13,6%)
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	5 (22,7%)
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

4.9 Todesfälle im Zusammenhang mit vom leichenschauenden Arzt nicht konkret genannten Antikoagulantien

Bei 18 Todesfällen (31,6%) wurde vom leichenschauenden Arzt das Antikoagulans nicht konkret genannt. Die in diesen Fällen vom leichenschauenden Arzt genannten unmittelbaren Todesursachen (Ia) können Tabelle 14 entnommen werden.

Am häufigsten zeigten sich Herzkreislauferkrankungen in sechs Fällen, am zweithäufigsten wurden Erkrankungen des Nervensystems in fünf Fällen genannt.

Tabelle 14: Unmittelbare Todesursachen (Ia) bei nicht konkret genanntem Antikoagulans

Unmittelbare Todesursachen (Ia) bei einem vom leichenschauenden Arzt nicht konkret genannten Antikoagulans analog ICD-10*	N = 18
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	1
Endzustände	2
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane, davon	5
Sonstige	5
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems, davon	6
Intrakranielle Blutung	6
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	1
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	3
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

In der nachfolgenden Tabelle 15 werden die todesursächlichen Grunderkrankungen (Ic) detailliert dargestellt. In 10 Fällen wurde hierbei eine Krankheit des Kreislaufsystems angegeben, in sieben Fällen wurde ein Sturzereignis genannt.

Tabelle 15: Grunderkrankungen (Ic) bei nicht konkret genannter Wirkstoffangabe

Grunderkrankungen (Ic) unter nicht konkret genannter Wirkstoffangabe analog ICD-10*	N = 18
C00-C97 Bösartige Neubildungen	1
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems, davon	10
Herzklappenerkrankung	1
SAB	1
Intrakranielle Blutung	2
Sonstige	6

Ergebnisse

Grunderkrankungen (Ic) unter nicht konkret genannter Wirkstoffangabe analog ICD-10*	N = 18
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität Stürze	7
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

4.10 Todesfälle im Zusammenhang mit einer Lyse-Therapie

Unter Lyse-Therapie verstarben insgesamt fünf Personen mit den unter Tabelle 16 genannten Todesursachen. Es zeigt sich mit drei Fällen ein überwiegender Anteil an intrakraniellen Blutungen. In jeweils einem Fall wurde eine sonstige Erkrankung des Nervensystems bzw. ein Endzustand genannt.

Tabelle 16: Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter Lyse-Therapie

Unmittelbare Todesursachen Ia der Todesfälle unter Lyse-Therapie analog ICD-10*	N = 5
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane Sonstige	1
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems Intrakranielle Blutung	3
Endzustände Sonstige	1
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

Die unmittelbar dem Sterben zugrunde liegende Erkrankung aufgrund derer die Lyse-Therapie durchgeführt wurde, lässt sich Tabelle 17 entnehmen. In vier Fällen erfolgte die Lyse-Therapie bei einem Apoplex und in einem Fall infolge eines Myokardinfarkts.

Tabelle 17: Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter Lyse-Therapie

Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter Lyse-Therapie analog ICD-10*	N = 5
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems, davon Apoplex Myokardinfarkt	5 4 1
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

Ergebnisse

4.11 Todesfälle im Zusammenhang mit DOAK

Bei vier Fällen zeigte sich als unmittelbare Todesursache eine intrakranielle Blutung bei Einsatz von DOAK. Detaillierte Informationen liefert Tabelle 18.

Tabelle 18: Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter DOAK

Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter DOAK analog ICD-10*	N = 5
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems Intrakranielle Blutung	4
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems unter DOAK-Therapie Sonstige	1
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

Wie aus Tabelle 19 ersichtlich, zeigte sich in drei Fällen eine Krankheit des Kreislaufsystems als Grunderkrankung und in jeweils einem Fall eine äußere Ursache von Morbidität und Mortalität bzw. eine sonstige ungenau bezeichnete und unbekannte Todesursache.

Tabelle 19: Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter DOAK

Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter DOAK analog ICD-10*	N = 5
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	3
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	1
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	1
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

4.12 Todesfälle im Zusammenhang mit einer Kombinations-Therapie

In zwei Fällen zeigten sich als unmittelbare Todesursache Krankheiten des Nervensystems. In jeweils einem Fall im Rahmen einer sonstigen Infektion bzw. infolge einer Herzinsuffizienz.

Tabelle 20: Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter Kombinations-Therapie

Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter Kombinations-Therapie analog ICD-10*	N = 4
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten Sonstige	1
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane sonstige	2
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems Herzinsuffizienz	1
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

Tabelle 21 zeigt detailliert die todesursächliche Grunderkrankung aufgrund derer die Kombinations-Therapie durchgeführt wurde. In einem Fall wurde eine intrakranielle

Ergebnisse

Blutung als Grunderkrankung genannt, in einem weiteren Fall ein bestehendes Ulcus ventriculi bzw. duodeni. In der Hälfte der Fälle wird ein Sturz als todesursächliche Grunderkrankung bzw. als todesursächliches Grundereignis genannt.

Tabelle 21: Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter Kombinations-Therapie

Grunderkrankungen Ic) der Todesfälle unter Kombinations-Therapie analog ICD-10*	N = 4
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems Intrakranielle Blutung	1
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems Ulcus ventr., duodeni etc	1
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität Stürze	2
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

4.13 Sterbefälle wahrscheinlich antikoagulierter Personen

4.13.1 Todesursachen bei wahrscheinlich antikoagulierten Todesfällen

In 760 Fällen der 2181 Fälle (35%) der wahrscheinlich antikoagulierten Todesfälle wurde als Todesursache Ia eine Krankheit des Kreislaufsystems angegeben, am zweithäufigsten mit 412 Fällen (18,9%) eine ungenau definierte oder unbekannte Todesursache. In 297 Fällen (13,6%) wurde eine Erkrankung des Atmungssystems und in 294 Fällen (13,5%) ein Endzustand als unmittelbare Todesursache genannt.

Tabelle 22: Unmittelbare Todesursachen (Ia) bei wahrscheinlicher Antikoagulation

Unmittelbare Todesursachen (Ia) analog ICD-10*	Antikoagulation wahrscheinlich N = 2181
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	114 (5,2%)
C00-C97 Bösartige Neubildungen	50 (2,3%)
D50-D89 KH d. Blutes, blutbild. Org., best. Störungen	4 (0,2%)
E00-E90 Endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh.	4 (0,2%)
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane	58 (2,6%)
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	760 (35%)
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	297 (13,6%)
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	62 (2,8%)
N00-N99 Krankheiten des Urogenitalsystems	112 (5,1%)
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	412 (18,9%)
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	14 (0,6%)
Endzustände	294 (13,5%)
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

In 1228 Fällen der 2181 Fälle (56,3%) wurde als zugrundeliegende Erkrankung unter Ic eine Krankheit des Kreislaufsystems genannt, in 243 Fällen (11,1%) eine bösartige

Ergebnisse

Neubildung, in 198 Fällen (9,1%) sonstige ungenau bzw. unbekannte Todesursachen und in 122 Fällen (5,6%) eine Erkrankung des Atmungssystems unter Ic angegeben.

Tabelle 23: Grunderkrankungen (Ic) bei wahrscheinlicher Antikoagulation

Grunderkrankungen (Ic) analog ICD-10*	Antikoagulation wahrscheinlich N = 2181
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	29 (1,3%)
C00-C97 Bösartige Neubildungen	243 (11,1%)
D50-D89 KH d. Blutes, blutbild. Org., best. Störungen	13 (0,6%)
E00-E90 Endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh.	46 (2,1%)
F00-F99 Psychische und Verhaltensstörungen	27 (1,3%)
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane	78 (3,6%)
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	1228 (56,3%)
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	122 (5,6%)
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	67 (3,1%)
M00-M99 KH d. Muskel-Skelett-Syst. U. d. Bindegewebes	13 (0,6%)
N00-N99 Krankheiten des Urogenitalsystems	65 (3%)
O00-O99 Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	1 (0,0%)
Q00-Q99 Angeb.Fehlbild., Deformit. U. Chromosomenanom.	1 (0,0%)
R95-R99 Sonst. Ungenau bez. U. unbek. Todesursachen	198 (9,1%)
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	45 (2,1%)
Endzustände	5 (0,3%)
*10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

4.13.2 Blutungsassoziierte Sterbefälle bei aufgrund ihrer Grunderkrankung wahrscheinlich antikoagulierten Fällen

Bei 31 der 2180 Fälle (1,4%), die aufgrund ihrer Grunderkrankung wahrscheinlich eine Antikoagulation erhielten, wurde eine Blutung als todesursächlich eingestuft. In 15 dieser 31 Fälle (48,3%) wurde eine intrakranielle Blutung, in 10 Fällen (32,3%) eine gastrointestinale Blutung, in drei Fällen (9,7%) eine Blutung unklarer Genese, in zwei Fällen (6,5%) ein Subduralhämatom und in einem Fall (3,2%) eine Ösophagusvarizenblutung als todesursächlich angegeben.

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Charakteristika in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv

Innerhalb des Zielkollektivs zeigt sich mit etwa 59,6% ein höherer Anteil an männlichen Verstorbenen. Im Gesamtkollektiv war das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen. Ein gering erhöhter Anteil an männlichen Verstorbenen ist innerhalb des Zielkollektivs insofern nicht überraschend, als dass Krankheiten des Kreislaufsystems einen erhöhten Anteil der todesursächlichen Diagnosen innerhalb des Zielkollektivs darstellen. Auch eine Studie aus dem Jahr 2017 scheint den erhöhten Anteil von männlichen und an kardiovaskulären Erkrankungen Verstorbenen zu unterstützen. In dieser retrospektiven Studie, welche die Todesraten anhand von kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfall im Zeitraum von 1980 bis 2010 unter Anlehnung an die Datenbank der WHO untersuchte, zeigte sich, dass zwar die Todesrate an diesen Erkrankungen im genannten Zeitraum in beiden Geschlechtern abnahm, aber dennoch ein erhöhter Anteil an männlichen Verstorbenen aufgrund dieser Erkrankungen besteht (Bots, Peters et al. 2017). Des Weiteren zeigte auch eine Studie aus dem Jahr 2018, in der Warfarin (Marcumar) mit direkten oralen Antikoagulantien in der Therapie des Vorhofflimmerns verglichen wurde, dass die Gesamtmortalität und das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Frauen im Vergleich niedriger war (Law, Lau et al. 2018).

Das Durchschnittsalter der Verstorbenen des Zielkollektivs war um ca. 2,5 Jahre höher als das des Gesamtkollektivs. Das Ergebnis ist nicht verwunderlich, so steigt doch in Hinblick auf das zunehmende Alter die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen wie zum Beispiel dem Vorhofflimmern, welches leitliniengerecht mittels einer Antikoagulation zu therapieren ist. Eine groß angelegte Studie aus dem Jahr 2006 zeigte, dass die Prävalenz des Vorhofflimmerns mit zunehmenden Alter von ca. 0,7% im Alter von 55-59 Jahre bis auf 17,8% im Alter über 85 Jahren ansteigt (Heeringa, van der Kuip et al. 2006). Eine weitere groß angelegte Studie aus Norwegen, die die Ätiologie von Schlaganfällen untersuchte, zeigte, dass insbesondere ältere Patienten an kardioembolischen Schlaganfällen erkrankten und untermauert hierbei auch unsere Daten, dass es sich um ein älteres Patientenkollektiv handelt (Nacu, Fromm et al. 2016). Zusätzlich zeigt sich auch mit zunehmendem Alter ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen. Eine Studie aus dem Jahr 2011 untermauert diesen Umstand, in der neben anderen Risikofaktoren auch das Alter als entscheidender Faktor für die

Diskussion

Entstehung von chronischen Kreislauferkrankungen genannt wird (Dhingra and Vasan 2012).

5.2 Indikation bzw. Kontraindikation zur Antikoagulantien-Therapie Todesbescheinigungen

Die generelle Indikation zur Antikoagulantien-Therapie erfolgte in Anlehnung der zum Zeitpunkt der Erstellung der Dissertation geltenden Leitlinien in ca. 80% der Fälle leitliniengerecht. In zwei Fällen des Zielkollektivs erfolgte eine Antikoagulation trotz bestehender absoluter Kontraindikation bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Neuere Studienergebnisse aus dem Jahr 2021 deuteten auf ein erhöhtes Risiko fataler Blutungen bei Dialyse-Patienten im Rahmen einer Warfarin-Therapie hin (Königsbrügge, Meisel et al. 2021). Auch Studienergebnisse aus dem Jahr 2007 deuteten auf ein signifikant erhöhtes Risiko an Blutungskomplikationen bei Antikoagulation trotz dialysepflichtiger Niereninsuffizienz hin und weisen hierbei auf die erhöhte Bedeutung der Einzelfallentscheidung hin (Elliott, Zimmerman et al. 2007). Insbesondere auch bei Hochbetagten, die den größten Teil des Zielkollektivs darstellen, kommt der Einzelfallbeurteilung des behandelnden Arztes somit ebenfalls eine erhebliche Rolle zu. Eine Studie aus dem Jahr 2018 zeigte, dass bei höherem Alter eine Warfarin-Therapie mit einem erhöhten Risiko an Blutungen assoziiert ist (Shendre, Parmar et al. 2018). Auch bei bestehender Demenz bzw. rezidivierenden Stürzen in der Vorgeschichte erfolgte im untersuchten Kollektiv bei drei Fällen eine Antikoagulation trotz dieser relativen Kontraindikation. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 wies hierbei auf das erhöhte Blutungs-Risiko unter Warfarin hin (Fanning, Ryan-Atwood et al. 2018). Auch in diesem Zusammenhang spielt die Einzelfallentscheidung des behandelnden Arztes wohl eine große Rolle.

5.3 Qualitätsmängel ausgestellter Todesbescheinigungen

Obwohl in der Mehrzahl der Fälle die Antikoagulation schlüssig nachvollziehbar und gemäß den Leitlinien auch indiziert war, ist dennoch in ca. 20% der Fälle die Indikation zur Antikoagulantien-Therapie anhand der vorliegenden Angaben aus der TB nicht nachvollziehbar, da keine entsprechenden Eintragungen durch den Leichenschauer erfolgten. Studienergebnisse aus dem Jahr 2015 weisen auf die Qualitätsmängel in der Dokumentation in der TB in bis zu 7% der Fälle hin (Gleich, Schweitzer et al. 2015).

Diskussion

Auch Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2017 deuten auf einen hohen Anteil von Fehlern bei der Ausstellung der TB hin, unter anderem in der Dokumentation der Kausalkette (Zack, Kaden et al. 2017). Ferner wurde im Rahmen unserer Erhebung im Zielkollektiv in knapp 10% der Fälle fälschlicherweise ein NT bescheinigt, obwohl gleichzeitig ein Sturzereignis genannt wurde. Daten aus der Literatur zeigen hierbei eine niedrigere Rate. Eine aktuelle Untersuchung aus München kommt bei Sturzereignissen und fälschlicherweise bescheinigtem NT auf eine Häufigkeit von 2,8% (Gleich, Peschel et al. 2022). Infolge auch der unsorgfältigen Dokumentation in der TB wurde in der zweithäufigsten Gruppe des Zielkollektivs kein konkreter Wirkstoff der Antikoagulation genannt. Die Qualitätsmängel in der Dokumentation der TB fanden auch ihren Niederschlag in dem geringen Anteil an Antikoagulantien-assoziierten Todesfällen, die aufgrund der genannten Todesursachen und der genannten Grunderkrankungen höher gewesen sein mussten. Eine genauere Angabe der Wirkstoffe würde hierbei die Datenqualität maßgeblich verbessern.

5.4 Sterbeorte in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv

Deutlich mehr Personen des Zielkollektivs verstarben in Krankenhäusern und dort insbesondere auf Intensivstationen. Eine 2015 publizierte Studie zur Verteilung der Sterbeorte, welche den Zeitraum von 2001 bis 2011 in der Region Westfalen-Lippe ausgewertet hat, zeigte, dass innerhalb des beschriebenen Zeitraums über 50% im Krankenhaus verstarben und nur jeder vierte Todesfall im häuslichen Umfeld erfolgte (Dasch, Blum et al. 2015). Auch eine Studie, die die Sterbeorte in Deutschland im Jahr 2000 bis 2009 untersuchte, zeigte eine deutliche Zunahme der Sterbefälle innerhalb Krankenhäuser in diesem Zeitraum (Sauer, Müller et al. 2015). Ebenso lässt sich international dieser Trend anhand einer Studie aus dem Jahr 2020, welche Todesbescheinigungen aus den Jahren 1999-2010 aus Trinidad und Tobago untersuchte, bestätigen (Jennings, Chambaere et al. 2020). Diese Daten stehen in gutem Einklang mit den aus unserer Studie gewonnenen Erkenntnissen, dass die meisten Personen in Krankenhäusern verstarben. Innerhalb des Zielkollektivs zeigte sich am häufigsten ein Todesfall in Intensivstationen mit ca. 71% der Fälle im Vergleich zu 35% im Gesamtkollektiv. Insbesondere aufgrund der älteren Population innerhalb des Zielkollektivs erscheint dieser Umstand nicht überraschend. Eine große retrospektive Studie aus dem Jahr 2019, die die Hospitalisation im Zeitraum von 2007

Diskussion

bis 2015 untersuchte, zeigte hierbei ebenfalls, dass insbesondere unter der älteren Bevölkerung der Anteil der Verstorbenen und insbesondere der älteren innerhalb der Intensivstationen erhöht war (Fleischmann-Struzek, Mikolajetz et al. 2019). Vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden zum Tode führenden Erkrankungen zeigten sich beim Zielkollektiv am häufigsten Krankheiten des Kreislaufsystems und hierbei insbesondere an Hirnblutungen, welche in Anlehnung an die Richtlinien der American Heart Association (AHA) eine Behandlung und Überwachung der Patienten auf der Intensivstation erfordert und den erhöhten Anteil an Todesfällen innerhalb des Zielkollektivs dort erklären könnte. (Hemphill, Greenberg et al. 2015). Eine Studie aus dem Jahr 2013 zeigte, dass der Anteil an intensivpflichtigen Patienten im Zeitraum von 2002 und 2009 um ca. 48 % zugenommen hat, was gemäß den Autoren auch an dem höheren Alter der Patienten lag und in gutem Einklang zu unseren Beobachtungen steht, da auch im Zielkollektiv die Hochbetagten die größte Altersgruppe darstellen (Mullins, Goyal M Fau - Pines et al.). Eine Studie aus dem Jahr 2006 sieht hierbei auch einen signifikanten Anstieg in der Hospitalisation der Hochbetagten auf Intensivstationen (Seferian and Afessa 2006). Zu ähnlichen Erkenntnissen kommt auch eine Studie aus dem Jahr 2009, die zeigte, dass der Anteil der Hochbetagten auf Intensivstationen auch aufgrund von Komorbiditäten im Untersuchungszeitraum deutlich zunahm (Bagshaw, Webb et al. 2009).

Im Gegensatz hierzu zeigt sich innerhalb der Krankenhaus-Todesfälle des Gesamtkollektivs am dritthäufigsten ein Sterbefall in Palliativstationen mit 551 Fällen (15%) gegenüber lediglich zwei Fällen (3,8%) innerhalb des Zielkollektivs. Die Diskrepanz der Sterbefälle innerhalb der Palliativstation scheint sich in Hinblick auf die zugrundeliegenden Grund- / Erkrankungen der Todesfälle erklären zu können. So wurde in 1659 Fällen (26,8%) eine bösartige Grunderkrankung innerhalb des Gesamtkollektivs vom LS angegeben, wohingegen dies lediglich in 1 Fall (1,8%) innerhalb des Zielkollektivs angegeben wurde. Aktuelle Daten des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zeigen ähnliche Ergebnisse wonach bösartige Neubildungen die zweithäufigste Todesursache Deutschlands ausmachen und sich diese Angaben mit unseren Erkenntnissen decken (Statistisches Bundesamt DESTATIS 2020). Dies wäre ein möglicher Erklärungsansatz für die Unterschiede in den Krankenhaus-Todesfällen.

Diskussion

5.5 Bescheinigte Todesursachen unter 1a bzw. 1c in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv

Im Zielkollektiv stellten Erkrankungen des Herz-Kreislaufs-Systems die häufigsten, Erkrankungen des Nervensystems die zweithäufigsten dar und ungenau bescheinigte Todesursachen die dritthäufigsten unmittelbaren Todesursachen dar. Die Häufigkeit der in dieser Studie erhobenen Zahlen zu Krankheiten des Herz- und Kreislaufsystems bzw. des Nervensystems im Zielkollektiv ist sicherlich auch dem Umstand geschuldet, dass im Rahmen unserer Erhebung intrakranielle Blutungen als auch deren Komplikationen den Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems bzw. des Nervensystems zugerechnet wurden (siehe hierzu den im Anhang hinterlegten Schlüssel). Am häufigsten wurde mit 36 Fällen von 57 Fällen des Zielkollektivs (63,1%) eine intrakranielle Blutung als unmittelbare Todesursache angegeben.

Im Gesamtkollektiv hingegen wurden sonstige oder ungenau beschriebene Todesursache“ als häufigste unmittelbare Todesursache (1a) angegeben. Die zweithäufigste Gruppe im Gesamtkollektiv stellen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems dar. Dies ist auch in Kenntnis der bekannten Literatur bzw. unter Berücksichtigung der Angaben des statistischen Bundesamtes wenig überraschend. Einer Auswertung der Todesursachen des Jahres 2015 aus dem Jahr 2017 zufolge stellen hierbei die chronisch ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz die häufigsten Todesursachen in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt DESTATIS 2017). Auch neuere Daten aus den Jahren 2018 bzw. 2019 zeigen, dass Herz-Kreislaufferkrankungen weiterhin die häufigsten Todesursachen sowohl in Deutschland als auch in den Vereinigten Staaten von Amerika ausmachen (Statistisches Bundesamt DESTATIS 2019, Xu JQ 2020). Auch Daten der WHO zeigen, dass kardiovaskuläre Grunderkrankungen verantwortlich sind für die Nummer 1 der weltweiten Todesfälle mit einem Gesamtanteil von ca. 31% (WHO 2017). Ähnliche Ergebnisse zeigen Daten aus den USA aus dem Jahr 2020 vom Center of Disease Control and Prevention (CDC), wonach Herzkreislaufferkrankungen gefolgt von Krebserkrankungen die häufigste Todesursache darstellen (Center of Disease Control and Prevention 2020).

Auch bei Betrachtung der Grunderkrankungen (1c) spiegeln sich in unserem kleineren Kollektiv ähnliche Ergebnisse aus dem Ziel- bzw. dem Gesamtkollektiv wider, wobei Herzkreislaufferkrankungen die häufigste Grunderkrankung im Zielkollektiv

Diskussion

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems mit 28,9% und bösartige Neubildungen mit 54,4% die zweithäufigste Grunderkrankung im Gesamtkollektiv darstellen.

Es verwundert bei genauer Betrachtung des Zielkollektivs wenig, dass am häufigsten Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems sowohl als unmittelbare Todesursachen als auch als Grunderkrankungen genannt werden, da Herz-Kreislauf-Erkrankungen häufig eine Indikation für eine Antikoagulation darstellen und gerade die Antikoagulation das Zielkollektiv definiert. Der hohe Anteil an ungenau definierten Todesursachen im Gesamtkollektiv ist in Kenntnis der Literatur kein neues Phänomen. So zeigen Daten einer Dissertation aus dem Jahr 2013 der Stadt München, dass ungenau bezeichnete Todesursachen in diesem Betrachtungszeitraum am -häufigsten vom LS unter Todesursachen la angegeben wurden Todesursache darstellten (Krause, Graw et al. 2022).

5.6 Attestierte Todesarten in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv

Unsere Daten machen deutlich, dass sowohl im Zielkollektiv als auch im Gesamtkollektiv am häufigsten ein NT bescheinigt wurde. Gemäß Definition wird ein NT als ein Todesfall infolge einer krankhaften Ursache definiert, der völlig unabhängig von rechtlich bedeutsamen äußeren Faktoren eingetreten ist (Madea 2006). Aufgrund der am häufigsten genannten Grunderkrankung unter Ic im Rahmen von Erkrankungen des Kreislaufsystems scheint es wenig verwunderlich, dass zwischen beiden Kollektiven hierbei kein großer Unterschied zu finden ist. Allerdings ergab die Analyse der 57 Fälle des Zielkollektivs, dass in drei Fällen ein Todesfall infolge eines Sturzereignisses fälschlicherweise als natürlich bescheinigt wurde. Daten aus einer Studie aus dem Jahr 2014 scheinen diesen Umstand anhand von retrospektiven Obduktionsanalysen von Altenheimbewohnern zu bestärken, da diese sogar in bis zu 10% der Fälle eine als fälschlicherweise natürlich angegebene Todesart nachwiesen (Germerott, Vogel et al. 2014). Retrospektiv gewonnene Daten im Rahmen einer Krematoriumsleichenschau von der gleichen Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2012 scheinen sogar auf einen höheren Anteil von bis zu 14% hinzudeuten (Germerott, Todt et al. 2012). Aktuelle Daten aus einer retrospektiven Analyse der Todesbescheinigungen der Stadt München aus dem Zeitraum der Jahre 2010-2013 ergeben einen Anteil von 0,25% falsch als natürlich ausgestellter Todesbescheinigungen (Gleich, Viehöver et al. 2017).

Diskussion

Im Zielkollektiv wurde eine UT bei 15 von 57 Fällen (26,3%) bestätigt und eine NNT in 7 von 57 Fällen (12,3%) attestiert. Der Analyse der Todesbescheinigungen zufolge ging diesen in der Mehrzahl der Fälle ein Sturzereignis voraus. Ältere Daten aus dem Jahr 2000 zufolge sind Sturzfolgen die Hauptursache unfallbedingter Todesfälle in den Vereinigten Staaten bei Personen über 65 Jahren (Fuller 2000). Auch aktuelle Daten des statistischen Bundesamtes legen nahe, dass die Häufigkeit häuslicher Unfälle mit zunehmenden Alter ansteigt und ihren Höchststand bei den Hochbetagten zeigt (Statistisches Bundesamt DESTATIS 2021). Eine Studie aus dem Jahr 2017 zeigte zudem, dass in ca. 83% der Fälle eines NNT diesem ein Unfallereignis vorausging (Timur, Tasar et al. 2017). Somit stehen unsere Ergebnisse in gutem Einklang mit den Ergebnissen der Literaturrecherche. Erstaunlich hoch war auch der Anteil an NNT bei Sterbefällen in Altenheimen, welcher innerhalb des Zielkollektivs 28,6% gegenüber 2,7% im Gesamtkollektiv betrug. Daten aus einer retrospektiven großen multizentrischen Studie scheinen zu einem ähnlichen Ergebnis zu kommen, indem sie bei Altenheimbewohnern den Sturz als häufigste nicht natürliche Todesursache beschrieben (Lindner, Omalu et al. 2007). Auch eine großangelegte aktuellere Studie aus dem Jahr 2015 zeigte, dass Stürze mit knapp 90% der Fälle am häufigsten bei Altenheimbewohnern beobachtet wurden (Ibrahim, Murphy et al. 2015).

5.7 Obduktionen in Ziel- bzw. Gesamtkollektiv

Entsprechend einer älteren Studie aus dem Jahr 2002 beträgt die Obduktionsrate in Deutschland bundesweit über alle rechtsmedizinischen Institute ca. 2% (Brinkmann, Du Chesne et al. 2002). Neuere Studien aus Deutschland aus dem Jahr 2010 geben eine Obduktionsrate von ca. 5% an (Madea and Rothschild 2010). Im Rahmen unserer Erhebung wurde für das Gesamtkollektiv eine Obduktionsrate von rund 9% und für das Zielkollektiv von rund 12,3% erhoben. Eine insgesamt geringe Obduktionsrate könnte auch durch ein höheres Alter im Ziel- und Gesamtkollektiv erklärt werden, da bereits in älteren Studien gezeigt wurde, dass die Obduktionsrate bei höherem Alter der Verstorbenen sank. So weisen bereits Studien aus dem Jahr 1983 auf eine geringere Obduktionsrate bei älteren Verstorbenen hin (Ahronheim, Bernholz et al. 1983), ebenso auch neuere retrospektive Studien aus dem Jahr 2001 (Gruszecki, Edwards et al. 2004). Erstaunlich ist in Hinblick auf das Zielkollektiv auch der geringe Anteil an Obduktionen von Altenheimbewohnern. Innerhalb des Zielkollektivs wurden sieben

Diskussion

Obduktionen in der Rechtsmedizin durchgeführt, wobei lediglich in einem Fall ein Altenheimbewohner obduziert wurde. Dies ist angesichts der bestehenden Antikoagulation und insbesondere der Multimorbidität und des Alters der Patienten erstaunlich. Der Vergleich der gewonnenen Daten mit der Literatur scheint diese Erkenntnisse jedoch zu untermauern. So zeigen Daten aus den Vereinigten Staaten aus dem Jahr 1997 bereits, dass die Obduktionsrate bei Altenheimbewohnern 3 bis 10 fach niedriger ist als bei gleichaltrigen häuslichen Sterbefällen (Nemetz, Leibson et al. 1997). Auch neuere Studien aus dem Jahr 2007 zeigen, dass die Obduktionsquote von Altenheimbewohnern bei unter einem Prozent liegt (Lindner, Omalu et al. 2007). Alle Obduktionen des Zielkollektivs erfolgten im Institut für Rechtsmedizin der Universität München. In den meisten Fällen ergab sich bei unserem relativ kleinen Kollektiv eine gute Übereinstimmung der inneren und äußeren Leichenschau. Daten aus der Literatur legen allerdings bei Betrachtung größerer Kollektive und bestimmter Diagnosen deutliche Diskrepanzen nahe (Stevanovic, Tucakovic et al. 1986). So zeigt auch eine Dissertation aus dem Jahr 2022, dass insbesondere Lungenembolien im Rahmen der äußeren Leichenschau häufig nicht diagnostiziert werden (Stäbler 2022). Ein möglicher Erklärungsansatz könnte auch in der unzureichenden Qualität der Durchführung der ärztlichen Leichenschau begründet sein. Ein Blick in die Literatur zeigt, dass die unzureichende Qualität der Durchführung der Leichenschau ebenfalls ein großes Problem darstellt (Vennemann, Du Chesne et al. 2001). Zusätzlich weist ein Artikel aus dem Jahr 2009 darauf hin, dass die alleinige äußere Leichenschau in ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist (Große Perdekamp, Pollak et al. 2009). Auch eine Studie aus dem Jahr 2006 legt die Notwendigkeit einer Obduktion insbesondere bei geriatrischen Patienten nahe (Aalten, Samson et al. 2006). Diese Ergebnisse untermauern die Notwendigkeit der Durchführung einer Obduktion insbesondere in Hinblick auf das höhere Alter der Verstorbenen im Zielkollektiv. In diesem Zusammenhang ist auch die geplante Einführung einer verpflichtenden zweiten Leichenschau vor Kremation ausdrücklich zu begrüßen und hervorzuheben (Schäffer, Gleich et al. 2021). Wie unsere Ergebnisse belegen, spielen pathologische Obduktionen so gut wie keine Rolle mehr. Bereits ein Artikel aus dem Jahr 2003 weist auf diese Entwicklung hin und liefert auch mögliche Erklärungsansätze wie zum Beispiel der fehlenden Akzeptanz in der Bevölkerung (Schwarze and Pawlitschko 2003). Auch eine Erhebung aus dem Jahr 2004 aus Australien zeigt den Rückgang der pathologischen Obduktionszahlen ähnlich zu unseren Ergebnissen (Royal College

Diskussion

of Pathologists of Australasia Autopsy Working Party 2004). Gerade vor dem Hintergrund einer älteren und kränkeren Population ist allerdings die Obduktion zur genaueren Analyse der Todesumstände unerlässlich. Daten aus dem Jahr 2013 bestätigen die Notwendigkeit der Durchführung einer Obduktion insbesondere bei schwer kranken Patienten, indem sie große Unterschiede zwischen den klinischen Diagnosen und den Obduktionsergebnissen dokumentierten (Khawaja, Khalil et al. 2013).

5.8 Unfallassozierte Todesfälle in Ziel- und Gesamtkollektiv

Unfallassozierte Todesfälle mit intrakraniellen Blutungen kommen innerhalb des Zielkollektivs mit einem 28-fach höheren Anteil im Vergleich zum Gesamtkollektiv vor. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür, wäre, dass sich innerhalb des Zielkollektivs ein erhöhter Anteil von Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen befand. Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2018 über den Zeitraum von 2005 bis 2011, die das Sturzrisiko bei 3477 Patienten betrachtete, welche aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung in ärztlicher Behandlung waren, zeigte, dass diese ein deutliches erhöhtes Sturzrisiko aufgewiesen haben (Manemann, Chamberlain et al.). Des Weiteren ist der Anteil der älteren Patienten und Hochbetagten innerhalb des Zielkollektivs im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit 43,9% deutlich höher. Nach einer Studie aus dem Universitätsklinikum Dresden aus dem Jahr 2017, in der die stationären Aufenthalte aus den Jahren 2012 und 2013 untersucht wurden, zeigte sich, dass ältere und schwer vorerkrankte Menschen ein erhöhtes Sturzrisiko aufwiesen (Jacobi, Petzold et al.). Auch zeigte sich in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 nach Analyse von 5088 Patienten, die im Zeitraum von 01/2003 bis 12/2013 einen Sturz in Bodenhöhe erlitten, dass die Todesrate mit zunehmendem Alter signifikant anstieg (Bhattacharya, Maung et al. 2016). Eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigte, dass bis zu 1/3 der Hochbetagten nach einem Sturzereignis innerhalb eines Jahres erneut in die Notaufnahme eingewiesen wurden oder innerhalb eines Jahres verstarben (Liu, Obermeyer et al. 2015). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021 aus Brasilien zeigte zudem, dass sturzbedingte Todesfälle bei älteren Personen (über 60 Jahren) sich auf bis zu 31% belaufen (Monteiro, Vieira et al. 2021). Die Aussagen dieser Studien scheinen hierbei auch unsere Angaben zu untermauern, dass es gerade innerhalb der älteren Population von Menschen zu einem dramatischen

Diskussion

Anstieg an sturzbedingten Todesfällen kommt. Interessanterweise zeigte sich auch in Anlehnung an eine weitere Studie aus dem Jahr 2014 ein ähnliches Ergebnis in der sich infolge eines bodennahen Sturzes ein deutlich erhöhter Anteil von Todesfällen insbesondere in Hinblick auf ältere Patienten zeigte (Ayoung-Chee, McIntyre et al. 2014).

5.9 Todesfälle im Zusammenhang mit einer Marcumar-Therapie

Innerhalb des Zielkollektivs stellten Marcumar-assoziierte Todesfälle mit etwas über einem Drittel der Fälle die häufigste Gruppe dar. Bei 14 dieser Fälle wurde als unmittelbare Todesursache eine intrakranielle Blutung oder deren Folge im Sinne einer sonstigen neurologischen Komplikation analog ICD-10 angegeben. Ein erhöhter Anteil intrakranieller Blutungen unter Marcumar-Therapie findet sich auch in der Literatur. So zeigte eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2018, welche 114311 Patienten im Zeitraum von 2013 bis 2016, die infolge einer intrakraniellen Blutung in ein Krankenhaus eingeliefert wurden, dass in ca. 10% der Fälle eine Therapie mit Warfarin vorausging (Inohara, Xian et al. 2018). Auch eine weitere Studie aus dem Jahr 2016 macht dieses Phänomen deutlich. Hier wurden 31951 US-Veteranen aufgrund ihres Vorhofflimmerns mittels Warfarin über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet und als Ergebnis ein signifikant erhöhter Anteil an intrakraniellen Blutungen insbesondere nach Traumata festgestellt (Dodson, Petrone et al. 2016). In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2007 wurden die Rate der Todesfälle und die Behinderungen infolge von Warfarin-assoziierten Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern in einer großen Kohorte von 13599 Erwachsenen untersucht. Das Ergebnis war, dass unter den antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern 90% der Todesfälle durch intrakranielle Blutungen verursacht wurden (Fang, Go et al. 2007). In den Herstellerangaben wird das Risiko für eine Blutung im Bereich des Gehirns mit 0,1-1% angegeben, wobei sich anhand unserer Daten ein Anteil mit 0,2% ein doppelt so hoher Anteil ergibt.

Interessanterweise zeigt sich jedoch aufgrund unserer Daten auch, dass bei den Marcumar-assoziierten Todesfällen lediglich in drei Fällen ein Sturzgeschehen ausschlaggebend für eine todesursächliche intrakranielle Blutung war und somit unfallbedingte Todesfälle nicht überwogen. Aufgrund der weiten Verbreitung von Marcumar in der klinischen Praxis hätte der Autor mit einem wesentlich höheren Anteil

Diskussion

an intrakraniellen Blutungen nach Stürzen, insbesondere nach Marcumar-Einnahme, gerechnet. Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2017, die über 30 Monate verlief und speziell das Risiko einer intrakraniellen Blutung nach Stürzen bei antikoagulierten Patienten untersuchte, zeigte bei einem Gesamtanteil von 33 sturzbedingten intrakraniellen Blutungen lediglich drei Fälle in denen eine alleinige Warfarin-Therapie des Patienten beschrieben wurde (Ganetsky, Lopez et al. 2017).

Des Weiteren zeigten unsere Ergebnisse, dass bei drei Fällen des Zielkollektivs eine Therapie mit Marcumar erfolgte, obwohl diese gemäß den Herstellerangaben bei rezidivierender Sturzneigung und bekannter Demenz relativ kontraindiziert gewesen war. Eine Studie aus dem Jahr 2018, die über den Zeitraum von 2007 bis 2014 in Schweden retrospektiv Patienten mit Demenz und Vorhofflimmern analysierte, zeigte, dass eine Therapie mit Warfarin mit einer lediglich gering erhöhten Rate an allen Blutungskomplikationen und einer nicht signifikant erhöhten Rate an nicht traumatischen intrakraniellen Blutungen einherging (Subic, Cermakova et al. 2018). Auch eine Studie aus dem Jahr 2017 scheint die Fortführung einer Warfarin-Therapie nach Neu-Diagnose einer Demenz zu unterstützen, wobei hierbei gezeigt wurde, dass das Absetzen der Warfarin-Therapie mit einer erhöhten Rate an Schlaganfällen und Todesfällen einher ging (Orkaby, Ozonoff et al. 2017). Allerdings wird durch die genannten Studien die Sturzneigung, welche auch als Kontraindikation genannt wird, nicht berücksichtigt.

5.10 Todesfälle im Zusammenhang mit einem vom leichenschauenden Arzt nicht konkret genannten Antikoagulans bzw. einer Therapie mit DOAK

Am zweithäufigsten waren Todesfälle, in denen vom leichenschauenden Arzt kein konkretes Antikoagulans genannt worden ist. Bei annähernd der Hälfte dieser Fälle wurde Vorhofflimmern als eine der Grunderkrankungen genannt. Im Rahmen der bekannten Leitlinien-Therapie ist somit davon auszugehen, dass entweder Marcumar oder ein DOAK verordnet wurde.

Möglicherweise ist der relativ geringe Anteil an Verstorbenen unter Einnahme von DOAK innerhalb des Zielkollektivs mit knapp 10% zum einen dem geringeren Blutungsrisiko der Substanzen als auch der insgesamt geringeren Verordnung geschuldet. Eine Studie der BARMER GEK Versicherung aus dem Jahr 2016 zur Kosten-Nutzen-Bewertung der DOAK zeigt, dass deren Anteil innerhalb der

Diskussion

Wirkstoffgruppe der Antikoagulantien zwar seit 2010 bis 2014 stetig anstieg, im Verhältnis jedoch lediglich halb so viel ausmachte wie der der Vitamin-K-Antagonisten (BARMER GEK 2016). Auch eine Publikation des Zentralinstituts der kassenärztlichen Versorgung in Deutschland aus dem Jahr 2019 zeigte, dass im Betrachtungszeitraum unserer Erhebung Vitamin-K-Antagonisten gegenüber DOAKs bevorzugt rezeptiert wurden (Paschke LM 2019). Lediglich zwei der fünf DOAK-Therapie Fälle starben infolge einer intrakraniellen Blutung. Ähnliche Ergebnisse spiegeln sich auch in der Literatur wider. So zeigt sich in einer Studie aus dem Jahr 2017, die sich mit sturzbedingten intrakraniellen Blutungen unter Dabigatran-Therapie befasste, dass in einem von insgesamt 33 eingeschlossenen Patienten eine intrakranielle Blutung auftrat, was einem Prozentsatz von lediglich 3% entspricht (Chenoweth, Johnson et al. 2017). Ein ähnlich niedriger Anteil an intrakraniellen Blutungen wurde in einer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2017 festgestellt. Diese verglich die Sicherheit von Apixaban in der Therapie des Vorhofflimmerns mit der Therapie mit Warfarin und gelangte zu dem Ergebnis, dass infolge der Apixaban-Therapie mit einem signifikant niedrigeren Anteil von intrakraniellen Blutungen (0,33% pro Jahr) im Vergleich zur Warfarin-Therapie (0,80% pro Jahr) zu rechnen ist (Lopes, Guimaraes et al. 2017). Interessanterweise zeigten sich auch im Vergleich der Wirkstoffe Unterschiede. In vier von fünf beschriebenen Fällen zeigte sich ein Todesfall infolge einer Rivaroxaban-Therapie gegenüber lediglich in einem Fall infolge einer Argatroban-Therapie, welches einen ähnlichen pharmakologischen Effekt wie Dabigatran besitzt. Zwei der beschriebenen Todesfälle infolge einer Therapie mit Rivaroxaban führten eine intrakranielle Blutung nach einem Sturzereignis unter Vorhofflimmern als todesursächliche Diagnosen an. Eine im Jahr 2017 publizierte Studie scheint diesen Umstand zu untermauern, da diese eine signifikant erhöhte Todesrate bei Patienten unter Rivaroxaban-Therapie im Vergleich zur Dabigatran-Therapie bei bekanntem Vorhofflimmern zeigte (Lai, Chen et al. 2017). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangt auch eine Studie aus dem Jahr 2009, die eine Therapie des Vorhofflimmerns mittels Dabigatran mit der Therapie mit Warfarin verglich, wobei sich zeigte, dass es infolge der Dabigatran-Therapie zu einem signifikant niedrigerem Anteil an Blutungskomplikationen im Vergleich zur Warfarin-Therapie bei gleichem Therapieeffekt kam (Connolly, Ezekowitz et al. 2009). Auch eine großangelegte Studie aus dem Jahr 2016, welche die Sicherheit und Effektivität der DOAK mit der von Warfarin verglich, kam zu dem Ergebnis, dass Dabigatran im Vergleich zu

Diskussion

Rivaroxaban mit einem niedrigeren Risiko für eine intrakranielle Blutung assoziiert ist (Yao, Abraham et al. 2016). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2019 kam zu dem Ergebnis, dass eine Dabigatran-Therapie mit einem niedrigeren Anteil an intrakraniellen Blutungskomplikationen im Vergleich zur Rivaroxaban-Therapie assoziiert ist (Villines, Ahmad et al. 2019). Die Ergebnisse der Literaturstellen spiegeln demnach auch sehr gut die Ergebnisse unserer Untersuchung wider, wenngleich die Fallzahlen in der Literatur deutlich größer sind. Ähnlich den Ergebnissen der Literatur zeigte unsere Erhebung, dass infolge einer Dabigatran-Therapie im Vergleich zu Rivaroxaban ein geringeres Risiko für eine intrakranielle Blutung besteht.

5.11 Todesfälle im Rahmen einer systemischen Lyse-Therapie

Infolge einer Lyse-Therapie fanden sich ebenso wie bei den DOAKs fünf Sterbefälle und somit ca. 10% des Zielkollektivs. In 60 % der Fälle zeigte sich als unmittelbare Todesursache eine intrakranielle Blutung als Todesursache. Die Therapie war leitliniengerecht durchgeführt. Bereits in einer Studie aus dem Jahr 1995 wird die systemische Lyse-Therapie im Rahmen eines akuten Schlaganfalls ausdrücklich empfohlen, wenngleich das Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung innerhalb der ersten 36 Stunden mit 6,4 % beschrieben wurde (The NINDS t-PA Stroke Study Group 1995). Eine weitere Studie aus dem Jahr 1997 zeigte ebenfalls ein Risiko von ca. 6% für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung nach stattgehabter Lyse-Therapie eines ischämischen Schlaganfalls (The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997). Eine neuere Studie aus dem Jahr 2015 gab jedoch das Risiko einer symptomatischen intrakraniellen Blutung nach stattgehabter Lyse-Therapie mit ca. 3,3 % an (Yaghi, Boehme et al. 2015). Auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird trotz dieses Restrisikos jedoch ausdrücklich die Durchführung einer Lyse-Therapie im Setting eines akuten ischämischen Insults innerhalb der ersten 4,5 Stunden empfohlen (AWMF 2012). Inwiefern es sich bei unseren Lyse-assoziierten Sterbefällen um eine indizierte Therapie handelte, lässt sich anhand unserer Daten bzw. der Angaben aus den Todesbescheinigungen nicht objektiv nachvollziehbar überprüfen.

In einem Fall erfolgte die Lyse-Therapie im Setting einer protrahierten Reanimation infolge eines akuten ST-Hebungsinfarktes (STEMI) in der Notaufnahme. Auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wird unter diesen

Diskussion

Voraussetzungen, wenn eine perkutane Koronar-intervention nicht innerhalb von 120 Minuten möglich ist, die sofortige Fibrinolyse empfohlen (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). Die genauen Umstände des Versterbens dieses Patienten, welche die Möglichkeit einer sofortigen Koronarintervention unterbunden, entzieht sich aufgrund der hinterlegten Daten unserer Kenntnis. Es existieren allerdings Daten die, die sofortige Thrombolyse im Setting der Akuttherapie des ST-Hebungsinfarktes untermauern. Eine retrospektive Studie der Berliner Charité aus dem Jahr 2008, welche 53 Patienten im Setting eines akuten Herzstillstands mittels Thrombolyse behandelten, zeigte, dass immerhin in knapp der Hälfte der Fälle (45%) ein Therapieerfolg erzielt werden konnte und die Patienten das Krankenhaus in hervorragendem Zustand verließen (Arntz, Wenzel et al. 2008). Diese Daten scheinen darauf hinzudeuten, dass die Therapie des Patienten leitliniengerecht erfolgte.

5.12 Todesfälle im Rahmen einer ASS- oder Kombinations-Therapie

Ein überraschendes Ergebnis war, dass es so gut wie keine Todesfälle gibt, welche mit der alleinigen Einnahme von ASS assoziiert waren. Lediglich ein Todesfall konnte auf eine bakterielle Superinfektion eines Hämatoms mit konsekutivem Multiorganversagen infolge einer ASS-Therapie zurückgeführt werden. Gemäß den Herstellerangaben beträgt das Risiko eines Hämatoms infolge einer ASS-Therapie 1/10.000 bis 1/1.000 (AbZ Pharma 2017). Angesichts der weiten Verbreitung der ASS-Einnahme, wie sie sich aus den Fachinformationen zum Beispiel in der Prophylaxe eines ischämischen Schlaganfalls oder in der Sekundärtherapie nach stattgehabter Koronarintervention erschließt, spricht die Tatsache, dass lediglich ein Todesfall in einem Gesamtkollektiv von 6183 Verstorbenen auf eine Folge dieses Thrombozytenaggregationshemmers zurückzuführen ist, für die relative Sicherheit dieser Therapieform (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012, AWMF 2020). Die sehr geringe Anzahl spiegelt auch das Ergebnis einer bereits in der Einleitung genannten Studie aus dem Jahr 2017 wider, wonach eine niedrig-dosierte Aspirin-Therapie nicht mit einer erhöhten Rate an intrakraniellen Blutungen assoziiert ist (Cea Soriano, Gaist et al. 2017). Auch in einer anderen Studie aus dem Jahr 2014, in der Patienten nach stattgehabtem Sturzereignis hinsichtlich ihrer Mortalität untersucht wurden, zeigte sich in Hinblick auf die Sterblichkeit kein Unterschied in den definierten Gruppen hinsichtlich einer bestehenden Antikoagulation (Ahmed, Soroush A Fau - Kuo et al.). Vor dem Hintergrund der weit verbreiteten

Diskussion

Notwendigkeit der niedrig-dosierten Aspirin-Therapie insbesondere in der Sekundärprophylaxe eines ischämischen Schlaganfalls oder in der Therapie nach stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis scheint die Aussage, dass mit dieser Therapie kein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert ist und der geringe Anteil der genannten Komplikationen innerhalb unserer Daten dennoch sehr überraschend (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012, AWMF).

Einen Teil der unter ASS-Therapie verstorbenen Personen machen auch Patienten aus, die mit einer Kombination mehrerer antikoagulatorischer Wirkstoffe behandelt wurden. Unter drei Fällen gab es nur einen Sterbefall, der im Rahmen einer dualen Plättchenhemmung leitliniengerecht behandelt wurde, was auch für die Sicherheit der leitliniengerechten Therapie spricht. Die genannten Todesfälle ereigneten sich in diesem Zusammenhang nach stattgehabtem Sturz mit nachfolgender intrakranieller Blutung bzw. einer Sepsis infolge eines Subduralhämatoms. Der mit drei Fällen geringe Anteil an todesursächlichen Blutungen infolge eines Sturzes unter bestehender Anti-Plättchen Therapie scheint sich mit den Ergebnissen in der Literatur zu decken. In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde der Unterschied zwischen einer Anti-Plättchenhemmung, wie sie durch die o. g. Kombinations-Therapie durchgeführt wurde bzw. durch eine direkte Antikoagulation in Hinblick auf eine sturzbedingte Hirnblutung betrachtet. Es wurde deutlich, dass im Allgemeinen ein geringes Risiko für eine traumatische Hirnblutung besteht und dass es zwischen der Gruppe der Anti-Plättchen-Hemmung und der direkten Antikoagulation keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Häufigkeit einer Hirnblutung gab (Ganetsky, Lopez et al. 2017).

5.13 Todesfälle, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Antikoagulation wahrscheinlich ist

In etwas mehr als einem Drittel des Gesamtkollektives (35%) wurde in der Kausalkette eine Erkrankung angegeben, welche eine leitliniengerechte Antikoagulantien-Therapie wahrscheinlich machte, die jedoch im Totenschein nicht aufgeführt wurde. Im Rahmen der Auswertung wurde diese Untergruppe gesondert betrachtet. Bei dieser wurde in 1,6% der Fälle eine Blutung als todesursächlich angegeben. Dies deutet darauf hin, dass der Anteil an Antikoagulantien-assoziierten Todesfällen höher zu sein scheint, als in den Fachinformationen der Herstellerangaben angegeben wird.

Diskussion

In vielen Fällen wurde beschrieben, dass die Patienten an einer 3-Gefäß-KHK (3G-KHK) erkrankt waren, welche unter anderem mittels Stent-Versorgung versorgt wurde. Gemäß der genannten Leitlinien besteht hierbei die Indikation zur Antikoagulation mittels Acetylsalicylsäure lebenslänglich und für eine 12-monatige Gabe von Clopidogrel (Hamm, Bassand et al. 2011, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). In der Literatur wird zwar die Dauer der Clopidogrel-Gabe bezüglich des Outcomes kontrovers gesehen, wie eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigt, die die 6-monatige Gabe mit einer 12-monatigen Gabe von Clopidogrel bei Patienten mit drug-eluting Stents nach akutem Koronarsyndrom untersuchte (Schulz-Schüpke, Byrne et al. 2015). Die lebenslange Gabe von Aspirin wird jedoch gemäß Leitlinien empfohlen, da bereits eine ältere Studie aus dem Jahr 1988 zeigte, dass durch die Gabe von Aspirin das erneute Risiko für einen Myokardinfarkt bei Patienten signifikant reduziert werden kann (ISIS-2 1988). Unter Annahme einer leitliniengerechten Therapie ist daher davon auszugehen, dass der weit überwiegende Anteil der Verstorbenen, welche eine 3G-KHK hatten, zumindest eine Antikoagulation mit Aspirin erhielten und somit die Zahl der Antikoagulantien-assoziierten Todesfälle mit hoher Wahrscheinlichkeit größer ist als die Anzahl im Zielkollektiv. In vielen Fällen wurde auch Vorhofflimmern angegeben, welches – sofern keine Ablation erfolgte - leitliniengerecht bei einem bestehenden Schlaganfall-Risiko ab einem CHA₂DS₂-VASc Score von zwei ebenfalls mittels einer Antikoagulation behandelt wird (Camm, Lip et al. 2012, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2012). Die Notwendigkeit einer Therapie des Vorhofflimmerns wird dabei durch mehrere Studien untermauert, wobei zwei exemplarisch genannt werden sollen. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2007 mit 28044 Teilnehmern konnte gezeigt werden, dass eine dosisadaptierte Therapie mit Warfarin zu einer 60% Reduktion des Schlaganfall-Risikos führte (Hart, Pearce et al. 2007). Zusätzlich deutet auch eine Meta-Analyse mit 41411 Teilnehmern, die 2014 in Lancet publiziert wurde, darauf hin, dass die sogenannten neueren Antikoagulantien ein günstiges Nutzen- zu Risikoprofil in der Therapie des Vorhofflimmerns mit einer signifikanten Reduktion der Schlaganfall-Häufigkeit und der Sterblichkeit bei vergleichbaren Blutungsnebenwirkungen wie Warfarin aufwiesen (Ruff, Giugliano et al. 2014). Selbst wenn anzunehmen ist, dass in einigen Fällen auch eine Pulmonalvenenisolation zur Therapie des Vorhofflimmerns erfolgte, erscheint es unter Annahme einer leitliniengerechten Therapie dennoch wahrscheinlich, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern eine Antikoagulation erhielt und somit das Zielkollektiv

Diskussion

insgesamt größer sein müsste als von uns ermittelt. Die voraussichtlich falsch zu niedrigen Zahlen sind auf eine unzureichende Qualität der TB zurückzuführen, für die Todesursachenstatistik relevante Informationen wurden vom LS offenbar nicht eingetragen. Diese Problematik wird auch anhand einer Untersuchung der Todesbescheinigungen der Stadt München aus dem Jahr 2015 untermauert, die auf die unzureichende Qualität der gemachten Angaben unter anderem in Hinblick auf die unvollständigen Angaben bzw. eine nicht plausible Kausalkette hinweist (Gleich, Schweitzer et al. 2015).

5.14 Limitationen

Als Limitation unserer Untersuchung ist zum einen das Studiendesign zu nennen, da es sich um eine retrospektive Datenerhebung der Todesbescheinigungen mit einem relativ kurzen Untersuchungszeitraum von 6 Monaten handelt. Die vorgestellten Daten wurden direkt aus den Todesbescheinigungen erhoben, d. h. deren Qualität hängt maßgeblich von den Angaben der leichenschauenden Ärzte ab. Dem Autor war es somit nicht möglich, alle Todesumstände der Verstorbenen genau zu prüfen, da keine Patientenunterlagen, Arztbriefe usw.) zur Einsicht zur Verfügung standen. Limitierend waren auch die teilweise ungenauen Angaben zu den eingesetzten Antikoagulantien: bei der die zweitgrößten Gruppe der Antikoagulantien-assoziierten Todesfälle waren weder der Wirkstoff noch der Handelsname des eingesetzten Präparates konkret benannt worden. Somit bleibt eine gewisse Unschärfe bei der erhobenen Häufigkeit der Antikoagulantien-assoziierten Todesfälle. Von einer genaueren Angabe der LS hätte die Datenqualität sicherlich profitiert und zu einer noch besseren Analyse der Häufigkeiten der eingesetzten todesursächlichen Antikoagulantien beigetragen. Des Weiteren ist auch zu beachten, dass es sich bei den Todesbescheinigungen um eine handschriftlich ausgefüllte Urkunde handelt, wobei die handschriftlichen Angaben der leichenschauenden Ärzte nicht immer zweifelsfrei zu identifizieren sind. Dies hat sicherlich auch zu einer geringen Schmälerung der Datenqualität beigetragen. In einigen Fällen ist auch von ungenauen Angaben der Todesursachen unter Ia-Ic auszugehen, die wiederum zu einer Minderung der Datenqualität beiträgt. Eine detailliertere Angabe der Todesursachen würde hierbei insbesondere im betreffenden Zielkollektiv zu einer besseren Datenbasis beitragen.

5.15 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung wurden 6183 Todesbescheinigungen der Stadt München im Sterbezeitraum von April bis einschließlich September 2014 in Hinblick auf Antikoagulantien-assoziierte Todesfälle untersucht.

Hiervon verstarben 57 Patienten infolge einer gesicherten Komplikation einer Therapie mit Antikoagulantien, entsprechend 1% aller Sterbefälle.

Bei einem Drittel dieser Fälle waren intrakranielle Blutungen die Todesursache. Diese waren zu einem Drittel durch Stürze verursacht worden.

Der am häufigsten bei Antikoagulantien-assoziierten Sterbefällen genannte Arzneistoff war Marcumar. Eine Marcumartherapie erfolgte bei drei Sterbefällen trotz bestehender relativer Kontraindikation (Sturzneigung) für diese Therapieform. Bei all diesen Fällen war ein Sturz mit Hirnblutung todesursächlich.

Am zweithäufigsten wurde bei 18 Todesfällen des Zielkollektivs das eingesetzte Antikoagulans nicht konkret genannt. In 3 Fällen des Zielkollektivs wurde durch den LS ein NT bescheinigt, obwohl es sich um einen NNT infolge eines Sturzes handelte. Diese Angaben untermauern, die Qualitätsmängel in den TBs.

Die neueren direkten Antikoagulantien (DOAK) wurden in knapp 9% der Fälle als todesursächlich angegeben, Aspirin lediglich bei einem Fall im Rahmen einer Kombinations-Therapie mit Clopidogrel.

Insgesamt zeigte sich im Zielkollektiv ein erhöhter Anteil an hochbetagten Verstorbenen, welche auch überwiegend in Krankenhäusern und dort auf Intensivstationen verstarben.

In 20% der Fälle des Zielkollektivs bestand eine relative oder absolute Kontraindikation für eine Antikoagulantien-Therapie. In fünf Fällen des Zielkollektivs bestanden absolute Kontraindikationen für eine Antikoagulantien-Therapie (zwei Fälle bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, ein Fall bei gestörter Gerinnung bei Leberzirrhose bzw. jeweils ein Fall bei einem Lymphom bzw. einem intrakraniellen Tumor). Diese Ergebnisse weisen auf die große Bedeutung der ärztlichen Einzelfallentscheidung bei der Verordnung dieser Arzneistoffe hin.

Alle Obduktionen im Zielkollektiv erfolgten im Institut für Rechtsmedizin der Universität München. Klinisch-pathologische Obduktionen spielten im Zielkollektiv keine Rolle.

Diskussion

Weitere 31 Patienten, welche aufgrund ihrer Vorerkrankungen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Antikoagulation erhalten haben, verstarben an einer Blutung. Der tatsächliche Anteil an Antikoagulantien-assoziierten Sterbefällen dürfte um gut das Doppelte höher, also bei ca. 2% liegen und damit deutlich höher als bei den Fachinformationen der Hersteller aufgeführt,

5.16 Ausblick

In Anbetracht der Definition des Zielkollektivs als Bestandteil des Gesamtkollektivs wäre ein direkter Vergleich mit einer weiteren Kontrollgruppe, die aus nicht-antikoagulierten, allerdings blutungsassoziierten Todesfällen besteht, interessant. Insbesondere auch ein Vergleich bezüglich der Sturzereignisse in einer Kontrollgruppe und in der Antikoagulantien-Gruppe wäre in Hinblick auf die vor allem betroffene ältere Population interessant. Diese Erkenntnisse könnten Ärzten möglicherweise in Zukunft die Entscheidung für oder wider eine Antikoagulantien-Therapie erleichtern, indem sie eine noch genauere Risiko-Stratifizierung zuließen.

Weitere Untersuchungen könnten allerdings auch dazu dienen, die relativ große Gruppe an Todesfällen mit unbekanntem Antikoagulantien noch genauer evaluieren zu können, um noch genauere Aussagen über die Risiken der einzelnen Antikoagulantien treffen zu können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen auch in eine wissenschaftliche Publikation münden, um die Bedeutung der untersuchten Thematik darzustellen und in das Bewusstsein der behandelnden Ärzte zu rücken. Außerdem soll nochmals auf die Bedeutung einer vollständig und korrekt ausgestellten Todesbescheinigung als Grundlage für eine solide Todesursachenstatistik hingewiesen werden.

6 Zusammenfassung

Das vom leichenschauenden Arzt am häufigsten genannte todesassoziierte Antikoagulans war Marcumar, welches am häufigsten mit tödlich verlaufenden Hirnblutungen assoziiert war. An Komplikationen der DOAK-Therapie verstarben verhältnismäßig weniger, allerdings ebenso viele Menschen wie an einer Lyse-Therapie. Ein hoher Anteil an todesursächlichen Antikoagulantien wurde bedauerlicherweise vom Leichenschauer nicht konkret benannt. Antikoagulantien-assoziierte Todesfälle unter ASS spielten in unserer Untersuchung keine große Rolle. Insbesondere Hochbetagte haben ein erhöhtes Risiko an Blutungskomplikationen und somit kommt der Einzelfallentscheidung des Arztes eine erhebliche Rolle zu.

7 Literaturverzeichnis

Aalten, C. M., M. M. Samson and P. A. Jansen (2006). "Diagnostic errors; the need to have autopsies." Neth J Med **64**(6): 186-190.

AbZ Pharma. (2017). "ASS-Fachinformation AbZ 100 mg Tabletten." Retrieved 01-20, 2022, from <https://www.abz.de/assets/products/de/label/ASS-AbZ%20100%20mg%20TAH%20Tabletten.pdf?pzn=11481824>.

Ahmed, N., Y. H. Soroush A Fau - Kuo, J. M. Kuo Yh Fau - Davis and J. M. Davis "Risk associated with traumatic intracranial bleed and outcome in patients following a fall from a standing position." (1863-9941 (Electronic)).

Ahronheim, J. C., A. S. Bernholc and W. D. Clark (1983). "Age trends in autopsy rates. Striking decline in late life." Jama **250**(9): 1182-1186.

Aktories, F., Hofmann, Starke (2009). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsevier GmbH.

Alonso-Coello, P., S. Bellmunt, C. McGorrian, S. S. Anand, R. Guzman, M. H. Criqui, E. A. Akl, P. O. Vandvik, M. G. Lansberg, G. H. Guyatt and F. A. Spencer (2012). "Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest **141**(2 Suppl): e669S-e690S.

Anand, S. S., J. Bosch, J. W. Eikelboom, S. J. Connolly, R. Diaz, P. Widimsky, V. Aboyans, M. Alings, A. K. Kakkar, K. Keltai, A. P. Maggioni, B. S. Lewis, S. Störk, J. Zhu, P. Lopez-Jaramillo, M. O'Donnell, P. J. Commerford, D. Vinereanu, N. Pogossova, L. Ryden, K. A. A. Fox, D. L. Bhatt, F. Misselwitz, J. D. Varigos, T. Vanassche, A. A. Avezum, E. Chen, K. Branch, D. P. Leong, S. I. Bangdiwala, R. G. Hart and S. Yusuf (2018). "Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet **391**(10117): 219-229.

Arntz, H. R., V. Wenzel, R. Dissmann, A. Marschalk, J. Breckwoldt and D. Muller (2008). "Out-of-hospital thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients

with high likelihood of ST-elevation myocardial infarction." Resuscitation **76**(2): 180-184.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AkdÄ. (2013, 10.07.2013). "Neue Arzneimittel." Retrieved 01-15, 2022, from <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201310-Xarelto.pdf>.

AWMF. (2012). "Akuttherapie des ischmischen Schlaganfalls 2012." Retrieved 01/15, 2022, from https://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_22_2012_akuttherapie_des_ischaemischen_schlaganfalls.pdf.

AWMF. (2015). "Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie." Retrieved 01-15, 2022, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf.

AWMF. (2015). "S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombembolie (VTE)." Retrieved 01-15, 2022, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf.

AWMF. (2020). "Sekunärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke." Retrieved 01-15, 2022, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133k_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02-abgelaufen.pdf.

Ayoung-Chee, P., L. McIntyre, B. E. Ebel, C. D. Mack, W. McCormick and R. V. Maier (2014). "Long-term outcomes of ground-level falls in the elderly." J Trauma Acute Care Surg **76**(2): 498-503; discussion 503.

Bagshaw, S. M., S. A. Webb, A. Delaney, C. George, D. Pilcher, G. K. Hart and R. Bellomo (2009). "Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis." Crit Care **13**(2): R45.

BARMER GEK. (2016). "Gesundheitswesen aktuell 2016 Beiträge und Analysen Kosten-Nutzen-Bewertung der neuen oralen Antikoagulanzen." Retrieved 01-15, 2022, from

<https://www.barmer.de/blob/69762/5cc791c73eb4afa7ac363789479f8111/data/gwa-2016-seite-232-257-effizienz-arzneimittelpreise.pdf>.

Bayer Pharma AG. (2008). Retrieved 06/05, 2022, from https://www.medikamente-per-klick.de/images/ecommerce/10/94/10948987_2013-08_de_o.pdf.

Bayerische Landesärztekammer. (2003). "Freistaat Bayern Todesbescheinigung." Retrieved 07-24, 2021, from http://www.blaek.de/pdf_rechtliches/extra/todesbe.pdf.

Bhatt, D. L., M. D. Flather, W. Hacke, P. B. Berger, H. R. Black, W. E. Boden, P. Cacoub, E. A. Cohen, M. A. Creager, J. D. Easton, C. W. Hamm, G. J. Hankey, S. C. Johnston, K. H. Mak, J. L. Mas, G. Montalescot, T. A. Pearson, P. G. Steg, S. R. Steinhubl, M. A. Weber, L. Fabry-Ribaud, T. Hu, E. J. Topol and K. A. Fox (2007). "Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial." *J Am Coll Cardiol* **49**(19): 1982-1988.

Bhattacharya, B., A. Maung, K. Schuster and K. A. Davis (2016). "The older they are the harder they fall: Injury patterns and outcomes by age after ground level falls." *Injury* **47**(9): 1955-1959.

Boehringer Ingelheim. (2011). "Pradaxa-Fachinformation." Retrieved 01-15, 2022, from http://drwerner.webseiten.cc/fileadmin/Dokumente/PDF-Dokumente/Pradaxa_Fachinformation.pdf.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG. (2014). "Fachinformation Actilyse." Retrieved 12-06, 2022, from https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/71835.pdf.

Bonaca, M. P., D. L. Bhatt, M. Cohen, P. G. Steg, R. F. Storey, E. C. Jensen, G. Magnani, S. Bansilal, M. P. Fish, K. Im, O. Bengtsson, T. Oude Ophuis, A. Budaj, P. Theroux, M. Ruda, C. Hamm, S. Goto, J. Spinar, J. C. Nicolau, R. G. Kiss, S. A. Murphy, S. D. Wiviott, P. Held, E. Braunwald and M. S. Sabatine (2015). "Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction." *N Engl J Med* **372**(19): 1791-1800.

Bots, S. H., S. A. E. Peters and M. Woodward (2017). "Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010." *BMJ Glob Health* **2**(2): e000298.

Brinkmann, B., A. Du Chesne and B. Vennemann (2002). "Aktuelle Daten zur Obduktionsrate in Deutschland." Deutsche Medizinische Wochenschrift - DEUT MED WOCHENSCHR **127**: 791-795.

Camm, A. J., G. Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, D. Atar, S. H. Hohnloser, G. Hindricks and P. Kirchhof (2012). "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association." Eur Heart J **33**(21): 2719-2747.

Cardoso, R., L. Knijnik, A. Bhonsale, J. Miller, G. Nasi, M. Rivera, V. Blumer and H. Calkins "An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation." (1556-3871 (Electronic)).

Cea Soriano, L., D. Gaist, M. Soriano-Gabarro, S. Bromley and L. A. Garcia Rodriguez (2017). "Low-dose aspirin and risk of intracranial bleeds: An observational study in UK general practice." Neurology **89**(22): 2280-2287.

Center of Disease Control and Prevention. (2020). "Mortality in the United States,." Retrieved 01-01-2023, 2023, from <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db427.htm>.

Chenoweth, J. A., M. A. Johnson, L. Shook, M. E. Sutter, D. K. Nishijima and J. F. Holmes (2017). "Prevalence of Intracranial Hemorrhage after Blunt Head Trauma in Patients on Pre-injury Dabigatran." West J Emerg Med **18**(5): 794-799.

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

Dasch, B., K. Blum, P. Gude and C. Bausewein (2015). "Sterbeorte." Dtsch Arztebl International **112**(29-30): 496-504.

de Souza Lima Bitar, Y., M. G. Neto, J. A. L. Filho, L. V. Pereira, K. S. O. Travassos, K. M. Akrami, L. Roever and A. R. Duraes (2019). "Comparison of the New Oral

Anticoagulants and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis." Drugs R D **19**(2): 117-126.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. (2012). "Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern." Retrieved 07-31, 2022, from https://leitlinien.dgk.org/files/Pocket_Leitlinien_Vorhofflimmern_Update2013.pdf.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. (2012). "Pocket-Leitlinie Akutes Koronarsyndrom NSTEMI-ACS." Retrieved 01-15, 2022, from https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinie_Akutes_Koronarsyndrom_NSTEMI-ACS.pdf.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. (2012). "Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit persistierender ST-Streckenhebung." Retrieved 01-15, 2022, from https://leitlinien.dgk.org/files/PL_STEMI_Internet_13.pdf.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. (2016). "Management von Vorhofflimmern." Retrieved 01-15, 2022, from https://leitlinien.dgk.org/files/21_2016_pocket_leitlinien_vorhofflimmern.pdf.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). "Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls."

Dhingra, R. and R. S. Vasan (2012). "Age as a risk factor." Med Clin North Am **96**(1): 87-91.

Dodson, J. A., A. Petrone, D. R. Gagnon, M. E. Tinetti, H. M. Krumholz and J. M. Gaziano (2016). "Incidence and Determinants of Traumatic Intracranial Bleeding Among Older Veterans Receiving Warfarin for Atrial Fibrillation." JAMA Cardiology **1**(1): 65-72. doi:10.1001/jamacardio.2016.0011

Einstein-PE-Investigators (2012). "Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism." New England Journal of Medicine **366**(14): 1287-1297.

Elliott, M. J., D. Zimmerman and R. M. Holden (2007). "Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates." Am J Kidney Dis **50**(3): 433-440.

European Medicines Agency EMA (2009). Xarelto: EPAR Product Information, European Medicines Agency: 337.

Fang, M. C., A. S. Go, Y. Chang, E. M. Hylek, L. E. Henault, N. G. Jensvold and D. E. Singer (2007). "Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages." The American journal of medicine **120**(8): 700-705.

Fanning, L., T. E. Ryan-Atwood, J. S. Bell, A. Meretoja, K. P. McNamara, P. Dārziņš, I. C. K. Wong and J. Ilomäki (2018). "Prevalence, Safety, and Effectiveness of Oral Anticoagulant Use in People with and without Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis." J Alzheimers Dis **65**(2): 489-517.

Fleischmann-Struzek, C., A. Mikolajetz, K. Reinhart, R. J. Curtis, U. Haase, D. Thomas-Rüddel, U. Dennler and C. S. Hartog (2019). "Hospitalization and Intensive Therapy at the End of Life." Deutsches Arzteblatt international **116**(39): 653-660.

Fuller, G. F. (2000). "Falls in the elderly." Am Fam Physician **61**(7): 2159-2168, 2173-2154.

Ganetsky, M., G. Lopez, T. Coreanu, V. Novack, S. Horng, N. I. Shapiro and K. A. Bauer (2017). "Risk of Intracranial Hemorrhage in Ground-level Fall With Antiplatelet or Anticoagulant Agents." Acad Emerg Med **24**(10): 1258-1266.

Germerott, T., M. Todt, S. Bode-Jänisch, K. Albrecht and D. Breitmeier (2012). "[Post-mortem examination prior to cremation--an instrument to verify the quality of medical post-mortems and uncover non-natural deaths?]." Arch Kriminol **230**(1-2): 13-23.

Germerott, T., R. Vogel, M. Todt and D. Breitmeier (2014). "Todesfälle im Altenheim." Rechtsmedizin **24**(5): 387-392.

Gleich, S., O. Peschel, M. Graw and A. Beyerlein (2022). "Welche Auswirkungen zeigen unterschiedliche Sterbeorte betagter Menschen?" Rechtsmedizin.

Gleich, S., S. Schweitzer, S. Kraus and M. Graw (2015). "Ärztliche Leichenschau." Rechtsmedizin **25**(6): 523-530.

Gleich, S., S. Viehöver, P. Stäbler, M. Graw and S. Kraus (2017). "Falsch bescheinigter natürlicher Tod nach ärztlicher Leichenschau." Rechtsmedizin **27**(1): 2-7.

Granger, C. B., J. H. Alexander, J. J. McMurray, R. D. Lopes, E. M. Hylek, M. Hanna, H. R. Al-Khalidi, J. Ansell, D. Atar, A. Avezum, M. C. Bahit, R. Diaz, J. D. Easton, J. A. Ezekowitz, G. Flaker, D. Garcia, M. Geraldes, B. J. Gersh, S. Golitsyn, S. Goto, A. G. Hermosillo, S. H. Hohnloser, J. Horowitz, P. Mohan, P. Jansky, B. S. Lewis, J. L. Lopez-Sendon, P. Pais, A. Parkhomenko, F. W. Verheugt, J. Zhu and L. Wallentin (2011). "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **365**(11): 981-992.

Große Perdekamp, M., S. Pollak, M. Bohnert and A. Thierauf (2009). "Äußere Leichenschau." Rechtsmedizin **19**(6): 413-417.

Gruszecki, A. C., J. Edwards, R. E. Powers and G. G. Davis (2004). "Investigation of elderly deaths in nursing homes by the medical examiner over a year." Am J Forensic Med Pathol **25**(3): 209-212.

Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Dávalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren and D. Toni (2008). "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." N Engl J Med **359**(13): 1317-1329.

Hamm, C. W., J. P. Bassand, S. Agewall, J. Bax, E. Boersma, H. Bueno, P. Caso, D. Dudek, S. Gielen, K. Huber, M. Ohman, M. C. Petrie, F. Sonntag, M. S. Uva, R. F. Storey, W. Wijns and D. Zahger (2011). "ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **32**(23): 2999-3054.

Hart, R. G., L. A. Pearce and M. I. Aguilar (2007). "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation." Ann Intern Med **146**(12): 857-867.

Hart, R. G., M. Sharma, H. Mundl, S. A.-O. Kasner, S. I. Bangdiwala, S. D. Berkowitz, B. Swaminathan, P. Lavados, Y. Wang, Y. Wang, A. Dávalos, N. Shamalov, R. Mikulik, L. Cunha, A. Lindgren, A. Arauz, W. Lang, A. Czlonkowska, J. Eckstein, R. J. Gagliardi, P. Amarenco, S. F. Ameriso, T. Tatlisumak, R. Veltkamp, G. J. Hankey, D. Toni, D. Berczki, S. Uchiyama, G. Ntaios, B. W. Yoon, R. Brouns, M. Endres, K. W. Muir, N. Bornstein, S. Ozturk, M. J. O'Donnell, M. M. De Vries Basson, G. Pare, C. Pater, B.

Kirsch, P. Sheridan, G. Peters, J. I. Weitz, W. F. Peacock, A. Shoamanesh, O. R. Benavente, C. Joyner, E. Themeles and S. J. Connolly "Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source." (1533-4406 (Electronic)).

Hecker, M., N. Sommer, A. Hecker, D. Bandorski, M. A. Weigand, G. A. Krombach, E. Mayer and D. Walmrath (2016). "[Pulmonary embolism]." Med Klin Intensivmed Notfmed **111**(2): 163-175; quiz 176-167.

Heeringa, J., D. A. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. Stricker, T. Stijnen, G. Y. Lip and J. C. Witteman (2006). "Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study." Eur Heart J **27**(8): 949-953.

Heit, J. A., M. D. Silverstein, D. N. Mohr, T. M. Petterson, W. M. O'Fallon and L. J. Melton, 3rd (2000). "Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study." Arch Intern Med **160**(6): 809-815.

Hemphill, J. C., 3rd, S. M. Greenberg, C. S. Anderson, K. Becker, B. R. Bendok, M. Cushman, G. L. Fung, J. N. Goldstein, R. L. Macdonald, P. H. Mitchell, P. A. Scott, M. H. Selim and D. Woo (2015). "Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." Stroke **46**(7): 2032-2060.

Herold, D. G. (2014). Innere Medizin. Köln, Dr. med. Gerd Herold.

Ibrahim, J. E., B. J. Murphy, L. Bugeja and D. Ranson (2015). "Nature and Extent of External-Cause Deaths of Nursing Home Residents in Victoria, Australia." Journal of the American Geriatrics Society **63**(5): 954-962.

Inohara, T., Y. Xian, L. Liang, R. A. Matsouaka, J. L. Saver, E. E. Smith, L. H. Schwamm, M. J. Reeves, A. F. Hernandez, D. L. Bhatt, E. D. Peterson and G. C. Fonarow (2018). "Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality." JAMA **319**(5): 463-473.

ISIS-2 (1988). "Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group." Lancet **2**(8607): 349-360.

Jacobi, L., T. Petzold, A. Hanel, M. Albrecht, M. Eberlein-Gonska and J. Schmitt "[Epidemiology and prediction of the risk of falling in patients in acute care settings: Analysis of routine data from a university hospital]." (2212-0289 (Electronic)).

Jennings, N., K. Chambaere, L. Deliens and J. Cohen (2020). "Trends in place of death in a small developing country: a population-level study using death certificate data." J Epidemiol Community Health **74**(7): 580-585.

Jiang, H., J. Meng, T. Guo, J. N. Zhao, Y. C. Wang, J. Wang, Y. Qiu and H. Ding (2019). "Comparison of Apixaban and Low Molecular Weight Heparin in Preventing Deep Venous Thrombosis after Total Knee Arthroplasty in Older Adults." Yonsei Med J **60**(7): 626-632.

Khawaja, O., M. Khalil, O. Zmeili and A. O. Soubani (2013). "Major discrepancies between clinical and postmortem diagnoses in critically ill cancer patients: Is autopsy still useful?" Avicenna journal of medicine **3**(3): 63-67.

Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte and P. Vardas (2016). "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS." Eur Heart J **37**(38): 2893-2962.

Koch, A., S. Ziegler, H. Breitschwerdt and N. Victor (2001). "Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin in Thrombosis Prophylaxis: Meta-Analysis Based on Original Patient Data." Thrombosis Research **102**(4): 295-309.

Königsbrügge, O., H. Meisel, A. Beyer, S. Schmaldienst, R. Klauser-Braun, M. Lorenz, M. Auinger, J. Kletzmayer, M. Hecking, W. C. Winkelmayr, I. Lang, I. Pabinger, M. Säemann and C. Ay (2021). "Anticoagulation use and the risk of stroke and major bleeding in patients on hemodialysis: From the VIVALDI, a population-based prospective cohort study." J Thromb Haemost **19**(12): 2984-2996.

Krause, M., M. Graw and S. Gleich (2022). "Sterbefälle mit unbekannter oder ungenau bezeichneter Todesursache – attestierte Todesarten und durchgeführte Obduktionen." Rechtsmedizin **32**(6): 435-443.

Lai, C. L., H. M. Chen, M. T. Liao, T. T. Lin and K. A. Chan (2017). "Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients." J Am Heart Assoc **6**(4).

Lang-Roth, T. K. R. (2011). Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Köln, Dr. Thomas Karow.

Law, S. W. Y., W. C. Y. Lau, I. C. K. Wong, G. Y. H. Lip, M. T. Mok, C. W. Siu and E. W. Chan (2018). "Sex-Based Differences in Outcomes of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation." J Am Coll Cardiol **72**(3): 271-282.

Lim, G. B. (2017). "Warfarin: from rat poison to clinical use." Nature Reviews Cardiology.

Lindhoff-Last, E., E. Herrmann, S. Lindau, S. Konstantinides, O. Grottke, U. Nowak-Goettl, J. Lucks, B. Zydek, C. von Heymann, I. Birschmann, A. S, mnig, J. Beyer-Westendorf, S. Schellong, P. Meybohm and A. Greinacher (2020). "Severe hemorrhage associated with oral anticoagulantsóa prospective observational study of the clinical course during treatment with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants." Dtsch Arztebl International **117**(18): 312-319.

Lindner, J. L., B. I. Omalu, A. M. Buhari, A. Shakir, L. Rozin and C. H. Wecht (2007). "Nursing home deaths which fall under the jurisdiction of the coroner: an 11-year retrospective study." Am J Forensic Med Pathol **28**(4): 292-298.

Liu, S. W., Z. Obermeyer, Y. Chang and K. N. Shankar (2015). "Frequency of ED revisits and death among older adults after a fall." Am J Emerg Med **33**(8): 1012-1018.

Lopes, R. D., P. O. Guimaraes, B. J. Kolls, D. M. Wojdyla, C. D. Bushnell, M. Hanna, J. D. Easton, L. Thomas, L. Wallentin, S. M. Al-Khatib, C. Held, E. S. P. Gabriel Melo de Barros, J. H. Alexander, C. B. Granger and H. C. Diener (2017). "Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy." Blood **129**(22): 2980-2987.

Madea, B. (2006). Die ärztliche Leichenschau, Springer Medizin Verlag.

Madea, B. and M. Rothschild (2010). "frztliche Leichenschau." Dtsch Arztebl International **107**(33): 575-588.

Manemann, S. M., A. M. Chamberlain, C. M. Boyd, D. M. Miller, K. L. Poe, A. Cheville, S. A. Weston, E. E. Koepsell, R. Jiang and V. L. Roger "Fall Risk and Outcomes Among Patients Hospitalized With Cardiovascular Disease in the Community." (1941-7705 (Electronic)).

MEDA Pharma GmbH&Co.KG. (2015, Mai 2015). "Fachinformation Marcumar." Retrieved 01-15, 2022, from https://www.marcumar.de/fileadmin/media/Fachpublikum/Fachinformation_Marcumar.pdf.

Monteiro, Y. C. M., M. Vieira, P. V. O. Vitorino, S. J. Queiroz, G. M. Policena and A. Souza (2021). "Trend of fall-related mortality among the elderly." Rev Esc Enferm USP **55**: e20200069.

Mullins, P. M., J. M. Goyal M Fau - Pines and J. M. Pines "National growth in intensive care unit admissions from emergency departments in the United States from 2002 to 2009." (1553-2712 (Electronic)).

Nacu, A., A. Fromm, K. M. Sand, U. Waje-Andreassen, L. Thomassen and H. Naess (2016). "Age dependency of ischaemic stroke subtypes and vascular risk factors in western Norway: the Bergen Norwegian Stroke Cooperation Study." Acta Neurol Scand **133**(3): 202-207.

Nemetz, P. N., C. Leibson, J. M. Naessens, M. Beard, E. Tangalos and L. T. Kurland (1997). "Determinants of the Autopsy Decision: A Statistical Analysis." American Journal of Clinical Pathology **108**(2): 175-183.

Oldgren, J., L. Wallentin, J. H. Alexander, S. James, B. Jönelid, G. Steg and J. Sundström (2013). "New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis." Eur Heart J **34**(22): 1670-1680.

Orkaby, A. R., A. Ozonoff, J. I. Reisman, D. R. Miller, S. Zhao and A. J. Rose (2017). "Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis." J Am Geriatr Soc **65**(2): 249-256.

Paschke LM, K. K., Schulz M (2019). "Orale Antikoagulation." Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland.

Patel, M. R., K. W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D. E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J. L. Halperin, G. J. Hankey, J. P. Piccini, R. C. Becker, C. C. Nessel, J. F. Paolini, S. D. Berkowitz, K. A. Fox and R. M. Califf (2011). "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation." N Engl J Med **365**(10): 883-891.

Poredos, P., P. Poredos and M. K. Jezovnik (2018). "Heparin promotes recanalization of venous thrombotic occlusions." Int Angiol **37**(4): 261-268.

ratiopharm. (2017). "Heparin-Fachinformation." Retrieved 01-15, 2022, from <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Heparin-Natrium7%20500-ratiopharm%20FS.pdf?pzn=4395656>.

Royal College of Pathologists of Australasia Autopsy Working Party (2004). "The decline of the hospital autopsy: a safety and quality issue for healthcare in Australia." Med J Aust **180**(6): 281-285.

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

SANOFI. (2015, September 2015). "Fachinformation Plavix 75 mg Filmtabletten." Retrieved 01-15, 2022, from <https://mein.sanofi.de/produkte/Plavix/Downloads?id=2caf054a-ae52-4a1b-9cfa-c41470b26be1>.

Sauer, S., R. Müller and H. Rothgang (2015). "[Institutionalised dying in Germany. Trends in place of death distribution: home, hospitals and nursing homes]." Z Gerontol Geriatr **48**(2): 169-175.

Schäffer, B., S. Gleich and M. Graw (2021). "Rechtsreport." Rechtsmedizin.

Schulz-Schüpke, S., R. A. Byrne, J. M. Ten Berg, F. J. Neumann, Y. Han, T. Adriaenssens, R. Tölg, M. Seyfarth, M. Maeng, B. Zrenner, C. Jacobshagen, H. Mudra, E. von Hodenberg, J. Wöhrle, D. J. Angiolillo, B. von Merzljak, N. Rifatov, S. Kufner, T. Morath, A. Feuchtenberger, T. Ibrahim, P. W. Janssen, C. Valina, Y. Li, W. Desmet, M. Abdel-Wahab, K. Tiroch, C. Hengstenberg, I. Bernlochner, M. Fischer, H. Schunkert,

K. L. Laugwitz, A. Schömig, J. Mehilli and A. Kastrati (2015). "ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting." Eur Heart J **36**(20): 1252-1263.

Schwarze, E.-W. and J. Pawlitschko (2003). "Autopsie in Deutschland: Derzeitiger Stand, Gründe für den Rückgang der Obduktionszahlen und deren Folgen." Dtsch Arztebl International **100**(43): A-2802.

Seferian, E. G. and B. Afessa (2006). "Adult intensive care unit use at the end of life: a population-based study." Mayo Clin Proc **81**(7): 896-901.

Shendre, A., G. M. Parmar, C. Dillon, T. M. Beasley and N. A. Limdi (2018). "Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage." Pharmacotherapy **38**(6): 588-596.

Stäbler, P. J. A. (2022). Leichenschau und Obduktion in München Dissertation, LMU München.

Stahmann, M. A., C. F. Huebner and K. P. Link (1941). "Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. 5. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent." Journal of Biological Chemistry **138**: 513-527.

Statistisches Bundesamt DESTATIS. (2017, 19.01.2017). "Todesursachen in Deutschland." Retrieved 01-15, 2022, from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile.

Statistisches Bundesamt DESTATIS. (2019). "Todesursachen in Deutschland." from <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleQualitaetSeparatAN&levelindex=1&levelid=1611504128694&downloadname=23211-0002#abreadcrumb>.

Statistisches Bundesamt DESTATIS. (2020). "Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2019." Retrieved 03/14/2021, 2021, from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html.

Statistisches Bundesamt DESTATIS. (2021, 04.11.2021). "Anzahl der Gestorbenen nach Unfallkategorien." Retrieved 04-19, 2022, from <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-unfaelle.html>.

Stein, P. D. and J. W. Henry (1995). "Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy." Chest **108**(4): 978-981.

Stevanovic, G., G. Tucakovic, R. Dotlic and V. Kanjuh (1986). "Correlation of clinical diagnoses with autopsy findings: A retrospective study of 2,145 consecutive autopsies." Human Pathology **17**(12): 1225-1230.

Subic, A., P. Cermakova, D. Religa, S. Han, M. von Euler, I. Kåreholt, K. Johnell, J. Fastbom, L. Bognandi, B. Winblad, M. G. Kramberger, M. Eriksdotter and S. Garcia-Ptacek (2018). "Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry." Journal of Alzheimer's disease : JAD **61**(3): 1119-1128.

The EINSTEIN Investigator (2010). "Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism." New England Journal of Medicine **363**(26): 2499-2510.

The NINDS t-PA Stroke Study Group (1995). "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke." N Engl J Med **333**(24): 1581-1587.

The NINDS t-PA Stroke Study Group (1997). "Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group." Stroke **28**(11): 2109-2118.

Timur, O., P. T. Tasar, M. G. Ulusoy, A. Irez, F. Yildirim, D. N. Binici, S. Sahin and A. N. Kok (2017). "Autopsies in the elderly: Erzurum study." J Forensic Leg Med **52**: 143-147.

Vennemann, B., A. Du Chesne and B. Brinkmann (2001). "Die Praxis der ärztlichen Leichenschau." Dtsch Med Wochenschr **126**(24): 712-716.

Villines, T. C., A. Ahmad, M. Petrini, W. Tang, A. Evans, T. Rush, D. Thompson, K. Oh and E. Schwartzman (2019). "Comparative safety and effectiveness of dabigatran vs. rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective

study from a large healthcare system." Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother **5**(2): 80-90.

von Beckerath, N., D. Taubert, G. Pogatsa-Murray, E. Schömig, A. Kastrati and A. Schömig (2005). "Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial." Circulation **112**(19): 2946-2950.

Wahlgren, N., N. Ahmed, A. Davalos, G. A. Ford, M. Grond, W. Hacke, M. G. Hennerici, M. Kaste, S. Kuelkens, V. Larrue, K. R. Lees, R. O. Roine, L. Soinne, D. Toni and G. Vanhooren (2007). "Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study." Lancet **369**(9558): 275-282.

Wahlgren, N., N. Ahmed, A. Dávalos, W. Hacke, M. Millán, K. Muir, R. O. Roine, D. Toni and K. R. Lees (2008). "Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study." Lancet **372**(9646): 1303-1309.

Wardrop, D. and D. Keeling (2008). "The story of the discovery of heparin and warfarin." Br J Haematol **141**(6): 757-763.

WHO. (2017, 17 May 2017). "Cardiovascular diseases (CVDs)." Retrieved 01-15, 2022, from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

Xu JQ, M. S., Kochanek KD, Arias E (2020). Mortality in the United States, 2018, NCHS Data Brief. **no 355**.

Yaghi, S., A. K. Boehme, J. Dibu, C. R. Leon Guerrero, S. Ali, S. Martin-Schild, K. A. Sands, A. R. Noorian, C. A. Blum, S. Chaudhary, L. H. Schwamm, D. S. Liebeskind, R. S. Marshall and J. Z. Willey (2015). "Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study." JAMA Neurol **72**(12): 1451-1457.

Yao, X., N. S. Abraham, L. R. Sangaralingham, M. F. Bellolio, R. D. McBane, N. D. Shah and P. A. Noseworthy (2016). "Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation." J Am Heart Assoc **5**(6).

Zack, F., A. Kaden, S. Riepenhausen, D. Rentsch, R. Kegler and A. Buettner (2017).
"Fehler bei der Ausstellung der Todesbescheinigung." Rechtsmedizin: 1-12.

8 Anhang

8.1 Anhang 1: Todesbescheinigung, amtliches Muster für Bayern (Bayerische Landesärztekammer 2003)

An das zuständige Standesamt	Todesbescheinigung – Nicht-vertraulicher Teil –	(weiß)
Personalangaben		
Name ggf. Geburtsname, Vorname		Standesamt
Straße, Hausnummer		Wird vom Standesamt ausgefüllt
PLZ, Wohnort, Landkreis		Sterbefall beurkundet, Sterbebuch-Nr.
Geburtsdatum: Tag Monat Jahr		Eintragung vorgemerkt, Vormerkliste-Nr.
Geburtsort		
Sterbezeitpunkt, ggf. Datum der Leichenauffindung: Tag Monat Jahr Uhrzeit: Stunden Minuten		Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
ACHTUNG! VOR WEITEREM AUSFÜLLEN BITTE DIESE SEITE ABTRENNEN!		
Identifikation		
<input type="checkbox"/> Aufgrund eigener Kenntnis	<input type="checkbox"/> Nach Einsicht in den Personalausweis/Reisepass	<input type="checkbox"/> Nach Angaben von Angehörigen/Dritten
<input type="checkbox"/> nicht möglich		
Ort und Zeitpunkt des Todes		
<input type="checkbox"/> Sterbeort	Straße, Hausnummer (Name des Krankenhauses o.ä.)	
<input type="checkbox"/> Auffindungsort, falls nicht Sterbeort	PLZ, Ort, Landkreis	
Sterbezeitpunkt: Tag Monat Jahr Uhrzeit: Stunden Minuten	<input type="checkbox"/> Nach eigenen Feststellungen	<input type="checkbox"/> Nach Angaben von Angehörigen/Dritten
Falls Sterbezeitpunkt unbekannt bzw. tot aufgefunden	Zeitpunkt der Auffindung der Leiche: Tag Monat Jahr Uhrzeit: Stunden Minuten	
Warnhinweise		
<input type="checkbox"/> Herzschrittmacher		
<input type="checkbox"/> Infektionsgefahr (Schutzmaßnahmen nach § 7 Bayerischer Bestattungsverordnung erforderlich)		
<input type="checkbox"/> Sonstiges (z.B. Tatbestand gem. § 16 e ChemG)		
Todesart		
<input type="checkbox"/> Natürlicher Tod	<input type="checkbox"/> Todesart ungeklärt	<input type="checkbox"/> Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod
Zusatzangaben bei Totgeborenen <small>Totgeborene oder in der Geburt gestorbene Leibesfrüchte von mindestens 500 g</small>		
<input type="checkbox"/> Als tote Leibesfrucht geboren	<input type="checkbox"/> In der Geburt verstorben	Gewicht der Leibesfrucht: g
Ärztliche Bescheinigung		
Auf Grund der von mir sorgfältig und an der unbekleideten Leiche durchgeführten Untersuchung bescheinige ich hiermit den Tod und die oben genannten Angaben.		
Ort, Datum und Zeitpunkt der Leichenschau	Unterschrift und Stempel der Ärztin/des Arztes	

Abbildung 5: Nicht vertraulicher Teil des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung

Blatt 1: Gesundheitsamt		Todesbescheinigung – Vertraulicher Teil 1 –		(gelb)
Personalangaben				
Name ggf. Geburtsname, Vorname		Wird vom Standesamt ausgefüllt	Standesamt	
Straße, Hausnummer			Sterbefall beurkundet, Sterbebuch-Nr.	
PLZ, Wohnort, Landkreis			Eintragung vorgemerkt, Vormerkliste-Nr.	
Geburtsdatum Tag Monat Jahr		Geburtsort		
Sterbezeitpunkt, ggf. Datum der Leichenauffindung Tag Monat Jahr Uhrzeit: Stunden Minuten		Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich		
Zuletzt behandelnde(r) Ärztin / Arzt				
Name und Telefonnummer der/des behandelnden Ärztin/Arztes oder Krankenhaus, Straße, Hausnummer, PLZ, Ort				
Sichere Zeichen des Todes				
<input type="checkbox"/> Totenstarre <input type="checkbox"/> Totenflecke <input type="checkbox"/> Fäulnis <input type="checkbox"/> Verletzungen, die nicht mit dem Leben vereinbar sind <input type="checkbox"/> Hirntod				
Reanimationsbehandlung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Reanimation passager erfolgreich (Wiedereinsetzen der Herzaktivität): <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Todesart				
<input type="checkbox"/> natürlicher Tod <input type="checkbox"/> Todesart ungeklärt <input type="checkbox"/> Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod				
Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod				
<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <input type="checkbox"/> weitere Angaben siehe vertraulicher Teil 2				
Todesursache / Klinischer Befund				
<i>Bitte nur eine Todesursache pro Feld, nicht Endzustände wie Atemstillstand, Herz-Kreislaufversagen, Kachexie usw. eintragen</i>				
I. Unmittelbar zum Tode führende Krankheit			a) unmittelbare Todesursache	Zeitdauer zwischen Beginn der Krankheit und Tod
Vorangegangene Ursachen			b) als Folge von	ICD-Code
Krankheiten, die die unmittelbare Todesursache unter a) herbeigeführt haben, mit der ursprünglichen Ursache (Grundleiden) an letzter Stelle			c) als Folge von (Grundleiden)	
II. Andere wesentliche Krankheiten				
Obduktion angestrebt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
Angaben zur Todesursache und zu Begleiterkrankungen (Epikrise)				
<div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div> <input type="checkbox"/> weitere Angaben siehe vertraulicher Teil 2				
Weitere Angaben zur Klassifikation der Todesursache				
Z.B. bei Unfall, Vergiftung, Gewalteinwirkung, Selbsttötung sowie bei Komplikationen medizinischer Behandlung		Äußere Ursache der Schädigung (Angaben über den Hergang)		ICD-Code
Unfallkategorie (bitte nur eine Untergruppe ankreuzen)		Bei Vergiftung: Angabe des Mittels		
<input type="checkbox"/> Schulunfall (ohne Wegeunfall)		<input type="checkbox"/> Arbeits- oder Dienstunfall (ohne Wegeunfall)		<input type="checkbox"/> Verkehrsunfall
<input type="checkbox"/> häuslicher Unfall		<input type="checkbox"/> Sport- oder Spielunfall (nicht in Haus oder Schule)		<input type="checkbox"/> Sonstiger Unfall
Bei Kindern unter einem Jahr sowie bei Totgeburten		Mehrlingsgeburt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Länge bei Geburt	cm Geburtsgewicht
Bei Neugeborenen, die innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben sind		<input type="checkbox"/> Frühgeburt in der	Schwangerschaftswoche	Stunden <input type="checkbox"/> unbekannt
Bei Frauen		Liegt eine Schwangerschaft vor? <input type="checkbox"/> ja, im		-ten Monat <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
		Erfolgte in den letzten 42 Tagen eine Entbindung, eine Interruptio, ein Abort oder eine Extrauterin gravidität?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
		Erfolgte zwischen dem 43. Tag und dem Beginn des letzten Jahres vor Todeseintritt eine Entbindung, eine Interruptio, ein Abort oder eine Extrauterin gravidität?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
Ärztliche Bescheinigung				
Auf Grund der von mir sorgfältig und an der unbedeckten Leiche durchgeführten Untersuchung bescheinige ich hiermit den Tod und die oben genannten Angaben.				
Ort, Datum und Zeitpunkt der Leichenschau		Unterschrift und Stempel der Ärztin/des Arztes		

Abbildung 6: Vertraulicher Teil des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung

Blatt 1: Für die Leichenschau	Vorläufige Todesbescheinigung	(weiß)
Personalangaben		
Name ggf. Geburtsname, Vorname		Nicht zur Vorlage beim Standesamt
Straße, Hausnummer		
PLZ, Wohnort, Landkreis		
Geburtsdatum Tag Monat Jahr		Geburtsort
Sterbezeitpunkt, ggf. Datum der Leichenauffindung Tag Monat Jahr Uhrzeit: Stunden Minuten		Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Identifikation		
<input type="checkbox"/> Aufgrund eigener Kenntnis <input type="checkbox"/> Nach Einsicht in den Personalausweis/Reisepass <input type="checkbox"/> Nach Angaben von Angehörigen/Dritten <input type="checkbox"/> nicht möglich		
Sichere Zeichen des Todes		
<input type="checkbox"/> Totenstarre <input type="checkbox"/> Totenflecke <input type="checkbox"/> Fäulnis <input type="checkbox"/> Verletzungen, die nicht mit dem Leben vereinbar sind <input type="checkbox"/> Hirntod		
Reanimationsbehandlung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Reanimation passager erfolgreich (Wiedereinsetzen der Herzfähigkeit): <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Ort und Zeitpunkt des Todes		
<input type="checkbox"/> Sterbeort <input type="checkbox"/> Auffindungsort, falls nicht Sterbeort		Straße, Hausnummer (Name des Krankenhauses o.ä.) PLZ, Ort, Landkreis
Sterbezeitpunkt: Tag Monat Jahr Uhrzeit: Stunden Minuten		<input type="checkbox"/> Nach eigenen Feststellungen <input type="checkbox"/> Nach Angaben von Angehörigen/Dritten
Falls Sterbezeitpunkt unbekannt bzw. tot aufgefunden		Zeitpunkt der Auffindung der Leiche: Tag Monat Jahr Uhrzeit: Stunden Minuten
Hinweis:		
<p>Nach § 3 Abs. 4 Bayerische Bestattungsverordnung kann sich die Ärztin/der Arzt auf die Ausstellung dieser vorläufigen Todesbescheinigung nur dann beschränken, wenn sie/er für die Behandlung von Notfällen eingeteilt ist (Notärztin/Notarzt, Notfallärztin/Notfallarzt), die verstorbene Person vorher nicht behandelt hat und sichergestellt ist, dass die/der behandelnde Ärztin/Arzt oder eine/ein andere/r Ärztin/Arzt die noch fehlenden Feststellungen treffen wird. Die/Der die vorläufige Todesbescheinigung ausstellende Ärztin/Arzt sollte die Person, die die Leichenschau veranlasst hat darauf hinweisen, unverzüglich eine/n weitere/n Ärztin/Arzt zur Vornahme der vollständigen Leichenschau zu benachrichtigen.</p> <p>Ergeben sich Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod, ist die Todesart ungeklärt oder wurde die Leiche eines Unbekannten aufgefunden, so ist auch die/der für die Behandlung von Notfällen eingeteilte Ärztin/Arzt verpflichtet, unverzüglich die Polizei zu verständigen und ihr die vorläufige Todesbescheinigung zuzuleiten.</p>		
Die		
vollständige Leichenschau		
<p>durch eine/n andere/n Ärztin/Arzt als die/den Not- bzw. Notfallärztin/arzt ist unverzüglich zu veranlassen, zur Nachtzeit jedoch nur, wenn Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod vorliegen.</p>		
Ort, Datum und Zeitpunkt der Todesfeststellung		Unterschrift und Stempel der Notärztin/des Notarztes

Abbildung 7: Vorläufige Todesbescheinigung des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung

Format: DIN A 5 quer
(rosa)

Obduktionsschein

Blatt 1: Gesundheitsamt

Personalangaben

Name ggf. Geburtsname, Vorname		Wird vom Gesundheitsamt ausgefüllt	Standesamt
Straße, Hausnummer			Sterbefall beurkundet, Sterbebuch-Nr.
PLZ, Wohnort, Landkreis			Eintragung vorgemerkt, Vormerkliste-Nr.
Geburtsdatum	Tag Monat Jahr	Geburtsort	
Sterbezeitpunkt, ggf. Datum der Leichenauffindung	Tag Monat Jahr	Uhrzeit: Stunden Minuten	Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich

Im Rahmen der äußeren Leichenschau festgestellte Todesursache/Klinischer Befund werden bestätigt
 Im Rahmen der äußeren Leichenschau festgestellte Todesursache/Klinischer Befund werden **nicht** bestätigt
 Im Rahmen der äußeren Leichenschau erfolgten keine Angaben zu Todesursache/Klinischer Befund

Falls Todesursache/Klinischer Befund nicht bestätigt werden bzw. keine Angaben erfolgten:
Todesursache/Klinischer Befund
Bitte nur eine Todesursache pro Feld, nicht Endzustände wie Atemstillstand, Herz-Kreislaufversagen, Kachexie usw. eintragen

	Zeiddauer zwischen Beginn der Krankheit und Tod	ICD-Code
I. Unmittelbar zum Tode führende Krankheit	a) unmittelbare Todesursache	
Vorangegangene Ursachen Krankheiten, die die unmittelbare Todesursache (unter a) herbeigeführt haben, mit der ursprünglichen Ursache (Grundleiden) an letzter Stelle	b) als Folge von	
	c) als Folge von (Grundleiden)	
II. Andere wesentliche Krankheiten		

Ort und Datum der Obduktion

Unterschrift und Stempel der Obduzentin/ des Obduzenten

Abbildung 8: Obduktionsschein des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung

8.2 Anhang 2: Eingabeschlüssel

Variable	Verschlüsselung
Fallnummer	1,2,3,4, etc
Jahr	2013, 2014
Heimnummer	gemäß Schlüssel
Geschlecht	1= weiblich, 2= weiblich
Alter	numerisch, 999= keine Angabe oder keine sinnvolle Angabe
Sterbemonat	1= Januar, 2= Februar etc.
Sterbedatum	1 bis 31
Sterbetag	1= Montag, 2= Dienstag, 3= ... 7= Sonntag
Sterbezeit	Bsp: 7.07 Uhr, 7.00; 7.08 Uhr, 7.15 etc.; 7.00; 7.15; 7.30; 7.45
Auffindungszeit	siehe Sterbezeit
Sterbe-/Auffindungszeit	1= nur Sterbezeit, 2= nur Auffindungszeit, 3= Sterbezeit und Auffindungszeit, 4= nur Sterbezeitraum, 5= Sterbezeitraum und Auffindungszeit, 99= keine Angabe
Zeitraum zwischen Sterbezeitpunkt und Leichenschau	siehe Sterbezeit
Falls Zeitraum	Anzahl der Stunden, die Zeitraum umfasst, 999= Angabe eines nicht sinnvollen Zeitraumes, z.B. negativ
Zeitraum, erster Zeitpunkt	Bsp: 7.07 Uhr, 7.00; 7.08 Uhr, 7.15 etc.; 7.00; 7.15; 7.30; 7.45
Zeitraum zwischen Auffindungszeit und Leichenschau, bzw. Ende Sterbezeitraum und Ls	Angabe in Std. siehe Sterbezeit
Angaben zu 2. Leichenschau	1= ja, 2= nein
Todesart	1= natürlicher Tod (NT), 2= ungeklärter Tod (UT), 3= nicht natürlicher Tod (NT), 99= keine Angabe
Identifikation	1= aufgrund eigener Kenntnis, 2= Einsicht in Ausweis, 3= n.A. Angehörige/Dritte, 4= nicht möglich, 99= keine Angabe
Sterbeort	1= Altenheim, 2= Krankenhaus (KH, auch Überwachungsstationen, IMC, Stroke, Chest Pain Units etc.), 3= KH Allgemeinstation, 4= KH ohne nähere Angaben, 5= Privatadresse, 6= öffentlicher Raum, 7= Hospiz, 8= Palliativstation, 9= Notaufnahme, 10= Operationssaal, 11= JVA, 12= Praxis, 99= keine Angabe
Wenn Sterbeort KH	gemäß Schlüssel
Warnhinweise	1= Herzschrittmacher, 2= Infektionsgefahr, 3= Sonstiges, 4= Herzschrittmacher und Infektionsgefahr, 5=Herzschrittmacher+Infektionsgefahr+Sonstiges, 99= keine Angaben
Falls Infektion	1= MRSA, 2= ESBL/MRGN, 3= Clostridium diff., 4= Noro-/Rotaviren, 5= Tuberkulose, 6= Hepatitis B, 7= Hepatitis C, 8= HIV, 9= VRE, 10= multibakterielle Infektion, 11= multivirale Infektion, 12= E. coli Spezies, 13= Pseudomonas, 14= Streptococcus spec., 15= CMV, 16= Influenza(virus), 17= Aspergillus spp., 18= Burkholderia cepacia, 19= Pilzinfektion, nicht näher bezeichnet, 20= EBV, 21= Hepatitis A, 22= Tuberkulose + Clostridium difficile, 23 = Staph. aureus (ohne weitere Angaben) 24= Pneumocystis j., 25= Pneumocystis + CMV, 26 = Candida (spec.), 27 Klebsiella (spec.), 28 Yersinia (spec.), 29 Prionen (Creutzfeldt-Jakob), 30= HSV, 31= Acinetobacter, 32 Clost. diff. + Norovirus, 33= Poliovirus, ((34= Pneumokokken (Strep. pneumoniae) zu: 14)), 35= Treponema spec., 36 = Enterokokken, 37= Legionellen, 38= Clostridien + Hep C, 39 = Proteus (spec.), 40= Salmonella spec., 41= Borrelien, 42= Adenovirus, 43= Coronavirus, 99= kein konkreter Erreger genannt, ggfs. Weiterführen des Schlüssels
Angaben zu Infektion	1= nur im nicht vertraulichen Teil, 2= nur im vertraulichen Teil, 3= in beiden
Leichenschauender Arzt	1= niedergelassener Arzt, 2= Krankenhausarzt, 3= Leichenschauendienst, 4= Notarzt, 5= Rechtsmedizin, 6= SAPV 99= nicht identifizierbar (z.B. schlecht lesendlich)
Zuletzt behandelnder Arzt	1= niedergelassener Arzt, 2= leichenschauender Arzt selber, 3= KH-Arzt, 4= keiner Kategorie zu zuordnen, 6= JVA, 99= keine Angaben
Obduktion durchgeführt	1=ja, 2=nein
Obduktionsart	1= rechtsmedizinische Obduktion, 2= pathologische Obduktion, 99= keine Angabe
Falls Section Sectionsnummer:	Sectionsnummer, 77= keine Sectionsnummer (diese Fälle and Dr. Kraus)
Übereinstimmung äußere / innere Leichenschau	1= ja, 2= nein, 3= pathologisch-anatomisch nicht nachweisbare Todesursache, 99=keine Angabe in der TB, 77= kein Obduktionsschein vorliegend / Obduktionsschein gänzlich leer
Ermittlungen gemäß §17 durchgeführt	1=ja, 2=nein
Sichere Todeszeichen	1= Totenstarre, 2= Totenflecke, 3= Fäulnis, 4= nicht mit Leben vereinbaren Verletzungen, 5= Hirntod, 6= Starre/Flecke, 7= Starre/Fäulnis, 8= Starre/Flecken/Fäulnis, 9= Fäulnis/Flecke, 10=Starre/Flecken/Hirntod 11=Starre/Flecken/Verletzung, nicht mit Leben vereinbar, 12= Starre / Hirntod, 13 = Flecken / Verletzungen, die ..., 14 = Flecken / Hirntod, ggfs. Schlüssel weiterarbeiten (RS)
Reanimation	1= ja, 2= nein, 99= keine Angaben
Reanimation erfolgreich	1= ja, 2= nein, 99= keine Angaben
Anhaltspunkte für nicht natürlichen Tod	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
Kausalkette	
la	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
lb	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
lc	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
ll	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
Schlüssel zu la	
A00-B99 Best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	1=Tuberkulose und Folgekrankheiten; 2=Meningokokkeninfektion; 3=Virushepatitis; 4= HIV Krankheit; 5= sonstige
C00-C97 Bösartige Neubildungen	1= Lippe, Mundhöhle, Pharynx; 2= Ösophagus; 3= Magen; 4= Dickdarm; 5=Rektum, Anus; Sigmoid; 6= Leber, Gallie, Pankreas; 7= Larynx, Trachea; 8= Bronchien, Lunge; 9= Melanome und sonstige BN der Haut; 10= Mamma; 11= Genital- und Harnorgane; 13= Lymphatisches und blutbildendes System 14= ZNS; 15= sonstige
D50-D89 KH d. Blutes, blutbild. Org., best. Störungen	1= Anämie; 2=Thrombopenie 3= Koagulopathie; 4= Methämoglobinämie; 5= sonstige
E00-E90 Endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechsellkrankh.	1= Diabetes mell.; 2=Hyperthyreose/thyreotoxische Krise; 3=sonstige
F00-F99 Psychische und Verhaltensstörungen	1=durch Alkohol; 2= durch andere psychot. Substanzen, 3= sonstige
G00-H95 Krankheiten d. Nervensystems u. d. Sinnesorgane	1=Alzheimer; 2= Demenz; 3= Depression; 4= neurodegenerative Erkrankungen; 5= Meningitis; 6= sonstige
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	1= art. Hypertonie; 2= pulmonale Hypertonie; 3=Herzinsuffizienz; 4= Myokardinfarkt 5= ischämische Herzerkrankung; 6= Herzklappenerkrankung; 7= Apoplex; 8= SAB; 9= intracerebrale Blutung; 10= pAVK; 11= Aortenerkrankungen; 12= Lungenembolie; 13=sonstige
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	1= COPD; 2=Pneumonie; 3=Asthma br.; 4=Grippe; 5= sonstiges
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	1= Ulcus ventr./duodeni etc; 2=Alkohol. Leberkh./ chron. Hepatitis/Leberfibr.+ zirrrose; 3=sonstige Leberkrankheiten; 4= sonstiges
M00-M99 Kh d. Muskel-Skelett-Syst. u. d. Bindegewebes	1= chron Polyarthritis; 2=Kollagenose; 3= sonstige
N00-N99 Krankheiten des Urogenitalsystems	1= akute Niereninsuffizienz; 2= chron. Niereninsuffizienz; 3= sonstiges
O00-O99 Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	1=HELLP; 2=Entbindungsfolgen; 3= sonstige
P00-P96 Best. Zust. d. i. Ursprung i. d. Perinatalp. haben	1= Infektionen; 2=Entbindungskomplikationen; 3=toxische Einfüsse; 4= sonstige
Q00-Q99 Angeb.Fehlbild., Deformit. u. Chromosomenanom.	1= Fehlbildung Nervensystem; 2= Fehlbildungen Kreislaufsystem; 3= Chromosomenaberration; 4= sonstige
R95-R99 Sonst. ungenau bez. u. unbek. Todesursachen	1= plötzl. Kindstod;2=unbek. Todesursache; 3=ungenau bezeichnete Todesursache
V01-Y98 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	1=Transportmittelunfälle;2=Ertrinken und Untergehen;3=Stürze;4= Exposition gegenüber Rauch, Feuer; Flammen; 5= sonstige Unfälle einschl. Spätfolgen; 6=tätlicher Angriff; 7=Suizid; 8= Komplikationen ärztl. Behandlung; 9= sonstige
Endzustände	1=Atemstillstand; 2= Herz-Kreislaufversagen; 3= Asystolie; 4= sonstige
Falls Unfallereignis genannt	1= Sturz mit Himblutung, 2= Sturz mit Fraktur/Luxation Extremitäten, 3= Sturz mit Beckentrauma, 4= Thoraxtrauma, 5 = Sturz Polytrauma, 6 = Sturz sonstige Verletzung, 7= Verbrennung/Verbrühung, 8= Verätzung Atemwege/oberer Verdauungstrakt, 9= Bolustod, 10= Aspiration, 11= Unterkühlung, 12= Verkehrsunfall, 13= Ärztliche Maßnahmen, 14= Ertrinken, 15 = Ersticken, 16 = Intoxikation, 17= Arbeitsunfall/Berufskrankheit, ggfs. Schlüssel weiterarbeiten (RS)
Falls Suizid	1= Sprung aus Höhe, 2= Strangulation/Erhängen, 3= Intoxikation Medikamente, 4= Intoxikation andere, 5= Schuss, 6= Ersticken, 7= Tod durch Fahrzeuge, 8= scharfe Gewalt, ggfs. Schlüssel weiterarbeiten (RS)
Falls Tötung	falls ja, RS
Anhaltspunkte für NNT obwohl NT bescheinigt	1= ja, 2= nein, 99= keine Angaben
Obduktion angestrebt?	1= ja, 2= nein, 99= keine Angaben
Epikrise	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
Weitere Angaben zu Klassifikation der Todesursache	
Äußere Ursache der Schädigung	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
Bei Vergiftung: Mittel	Übernahme Volltext, 99= keine Angaben
Unfallkategorie	1= häuslicher Unfall, 2= Sportunfall, 3= Verkehrsunfall, 4= sonstiger Unfall, 5 = Arbeitsunfall, 6= Schulunfall, 99= keine Angabe
Formalitäten	
Stempel	1= ja, 2= nein, 3= Stempel handschriftlich (Name, Adresse)
Unterschrift	1= leserlich, 2= nicht leserlich, 99= keine Angabe
Bei KH-Leichen	1= Stempel KH & Unterschrift leserlich, 2= Stempel KH & Unterschrift nicht leserlich, 3= kein Stempel, Unterschrift nicht lesbar, 4= Stempel und keine Unterschrift, 5=kein Stempel, Unterschrift lesbar, 6= Stempel nicht lesbar, Unterschrift lesbar, 8= Stempel nicht lesbar Unterschrift nicht lesbar
Angaben zu Patientenverfügung?	1= ja, 2= nein, 99= keine Angaben
Angaben, ob Todeseintritt erwartet?	1= ja, 2= nein, 99= keine Angaben
Angaben, ob palliative Situation	1= ja, 2= nein, 99= keine Angaben

Abbildung 9: Eingabeschlüssel

8.3 Anhang 3: Erweiterter Eingabeschlüssel für antikoagulantien-assoziierte Todesfälle

Antikoagulantientherapie ja / nein	Antikoagulation	1 = ja, 2 = nein
Angewendetes Antikoagulans	Angewendetes Antikoagulans	1 = Marcumar, 2 = ASS, 3 = sonstige Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogrel), 4 = Lyse, 5 = Heparin, 6 = Direkte Thrombininhibitoren (Dabigatran), 7 = Faktor Xa Hemmer (Rivaroxaban), 8 = Kombination, 99 = Keine Angabe
Ursprungsort der Blutung	Ursprungsort der Blutung	1 = Subdurales Hämatom, 2 = Intrazerebrale Blutung, 3 = GI-Blutung, 4 = sonstige Blutung, 5 = Keine Angabe / keine nachweisbare Blutung, 6 = Subduralhämatom + SAB, 7 = Extremitäten, 8 = Lungenblutung, 9 = SAB, 10 = SDH + EDH
Antikoagulantientherapie im Rahmen der Grundkrankheit wahrscheinlich	Antikoagulation aufgrund Vorerkrankungen wahrscheinlich	1=Vorhofflimmern, 2=KHK und oder Z. n. Stentimplantation / Dilatation und oder Z.n. Myokardinfarkt 3=Z. n. Aortenklappenersatz, 4=Z. n. Mitralklappenersatz, 5=Z. n. Carotis-TEA, 6=Z. n. EVAR / OVAR Aorta 7=Z. n. PTA / Stenting Extremitäten, 8 = pAVK + KHK, 9 = Vorhofflimmern + KHK, 10 = KHK + Aortenklappenstenose / -ersatz, 11 = Thromboseprophylaxe, 12 = pAVK, 13 = VHF und PAVK, 14 = KHK + VHF + PAVK, 15 = VHF + KHK + Z. n. AKE, 16 = Apoplex bzw. Z.n. Apoplex, 17 = Lungenembolie, 18 = Apoplex und pAVK, 19 = Apoplex und KHK, 20 = Apoplex und TVT bzw. Lungenembolie, 21 = Apoplex und VHF, 22 = AKE + MKE + TKR, 23 = AKE + MKE, 24 = KHK + Z.n. Apoplex + VHF, 25 = Pfortaderthrombose, 99 = sonstige

Abbildung 10: Erweiterter Eingabeschlüssel für antikoagulantien-assoziierte Todesfälle

8.4 Anhang 4: CHA2DS2-Score

CHA2DS2-VASc-Score	Punkte
Herzinsuffizienz Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz oder objektiver Nachweis für verminderte LVEF	+1
Hypertonie Ruhe-Blutdruck >140/90 mmHg bei mindestens 2 Messungen oder aktuelle antihypertensive Therapie	+1
Alter 75 Jahre oder älter	+2
Diabetes mellitus Nüchtern-Blutzucker >125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	+1
Früherer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder Thrombembolie	+2
Gefäßerkrankung Früherer Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder aortale Plaque	+1
Alter 65–74 Jahre	+1
Geschlechtskategorie (weiblich)	+1

Abbildung 11: CHA2DS2-Score nach (Lang-Roth 2011)

8.5 Anhang 5: Abkürzungsverzeichnis

3

3G-KHK 3-Gefäß-KHK

A

AHA American Heart Association

ASS Acetylsalicylsäure

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

C

CDC.....Center of Disease Control and Prevention

D

DGK *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie*, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

DGN..... Deutschen Gesellschaft für Neurologie, *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*

DKG Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

DOAK..... Direkte orale Antikoagulantien

I

ICD-10 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

INR.....International Normalized Ratio

K

KHK.....Koronare Herzerkrankung

L

LS.....Leichenschauer

N

NEJMThe New England Journal of Medicine

NT..... Natürlicher Tod

P

pAVK.....peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

T

TB. Todesbescheinigung

TIA Transitorisch ischämischen Attacke

Z

z.B. zum Beispiel

Z.n. Zustand nach

8.6 Anhang 6: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeiten der Komplikationen eingesetzter Antikoagulantien	10
Tabelle 2: Geschlechts- und Altersverteilung von Ziel- und Gesamtkollektiv	20
Tabelle 3: Beschreibung von Ziel- und Gesamtkollektiv.....	23
Tabelle 4: Verteilung Sterbeorte in Ziel- und Gesamtkollektiv bei attestierter natürlicher Todesart.....	23
Tabelle 5: Verteilung Sterbeorte in Ziel- und Gesamtkollektiv bei ungeklärter Todesart	24
Tabelle 6: Verteilung Sterbeorte im Ziel- und Gesamtkollektiv bei attestierter nicht natürlicher Todesart	24
Tabelle 7: Todesursachen Ia im Ziel- und Gesamtkollektiv	25
Tabelle 8: Grunderkrankungen (Ic) im Ziel- und Gesamtkollektiv	26
Tabelle 9: Angestrebte und durchgeführte Obduktionen im Ziel- und Gesamtkollektiv	27
Tabelle 10: Verteilung der Unfallkategorien in Ziel- und Gesamtkollektiv.....	29
Tabelle 11: Verteilung der genannten Unfallereignisse in Ziel- und Gesamtkollektiv.....	29
Tabelle 12: Unmittelbare Todesursachen (Ia) unter Marcumar im Zielkollektiv.....	30
Tabelle 13: Grunderkrankungen Ic unter Marcumar im Zielkollektiv	31
Tabelle 14: Unmittelbare Todesursachen (Ia) bei nicht konkret genanntem Antikoagulans ...	31
Tabelle 15: Grunderkrankungen (Ic) bei nicht konkret genannter Wirkstoffangabe	31
Tabelle 16: Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter Lyse-Therapie	32
Tabelle 17: Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter Lyse-Therapie	32
Tabelle 18: Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter DOAK.....	33
Tabelle 19: Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter DOAK.....	33
Tabelle 20: Unmittelbare Todesursachen (Ia) der Todesfälle unter Kombinations-Therapie ..	33
Tabelle 21: Grunderkrankungen (Ic) der Todesfälle unter Kombinations-Therapie	34
Tabelle 22: Unmittelbare Todesursachen (Ia) bei wahrscheinlicher Antikoagulation	34
Tabelle 23: Grunderkrankungen (Ic) bei wahrscheinlicher Antikoagulation	35

8.7 Anhang 7: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung im Ziel- und Gesamtkollektiv	21
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung angegebener Arzneistoffe.....	22
Abbildung 3: Blutungsquellen im Zielkollektiv	27
Abbildung 4: Altersverteilung Obduktionsfälle im Zielkollektiv	28
Abbildung 5: Nicht vertraulicher Teil des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung	72
Abbildung 6: Vertraulicher Teil des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung	73
Abbildung 7: Vorläufige Todesbescheinigung des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung	74
Abbildung 8: Obduktionsschein des amtlichen Musters der bayerischen Todesbescheinigung	75
Abbildung 9: Eingabeschlüssel	76
Abbildung 10: Erweiterter Eingabeschlüssel für antikoagulantien-assoziierte Todesfälle	77
Abbildung 11: CHA2DS2-Score nach (Lang-Roth 2011).....	78

9 Anlagen

9.1 Danksagung

Ich möchte mich vielmals herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Graw für die Ermöglichung der Promotion an seinem Institut und die Vergabe des Themas an mich bedanken. Durch die Bearbeitung dieser Fragestellung ist mein Blick auf die Antikoagulation im Rahmen der ärztlichen Tätigkeit nachhaltig beeinflusst worden.

Ein ganz besonders großer und herzlicher Dank gebührt meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. habil. Sabine Gleich für die stetige und hervorragende Unterstützung und Korrektur der Manuskripte im Rahmen der Erstellung dieser Dissertation. Durch ihre unermüdliche, stets professionelle Unterstützung und extrem große Geduld ist mir die Erstellung dieser Arbeit erst gelungen.

Herzlichen Dank auch an Frau Teipel vom RGU München, die mir stets beratend in der Dokumentation der Todesbescheinigungen zur Seite stand.

Ein großer Dank gebührt auch Frau Schubert und Frau Gleixner vom RGU München für das Heraussuchen der Todesbescheinigungen.

Zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Frau Nicole sowie meinen Eltern und meiner gesamten Familie bedanken, welche immer unterstützend zur Seite standen und mich während der Erstellung dieser Doktorarbeit stets motivierend begleiteten.

9.2 Publikationsliste

Gleich, S., Englmaier, M., Peschel, O. *et al.* Antikoagulanzenassoziierte Sterbefälle. *Rechtsmedizin* (2023). <https://doi.org/10.1007/s00194-023-00616-1>

Jungmann F, Ziegelmayr S, Lohoefer FK, Metz S, Müller-Leisse C, Englmaier M, Makowski MR, Kaissis GA, Braren RF. Algorithmic transparency and interpretability measures improve radiologists' performance in BI-RADS 4 classification. *Eur Radiol.* 2023 Mar;33(3):1844-1851. doi: 10.1007/s00330-022-09165-9. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282311; PMCID: PMC9935738.

Imhoff FB, Funke V, Muench LN, Sauter A, Englmaier M, Woertler K, Imhoff AB, Feucht MJ. Correction to: The complexity of bony malalignment in patellofemoral disorders: femoral and tibial torsion, trochlear dysplasia, TT-TG distance, and frontal mechanical axis correlate with each other. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Mar;28(3):905. doi: 10.1007/s00167-019-05564-6. Erratum for: *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Mar;28(3):897-904. PMID: 31227864.

Nadjiri J, Zschka AL, Straeter AS, Sauter A, Englmaier M, Weis F, Laugwitz KL, Rummeny EJ, Pfeiffer D, Rasper M. Evaluation of a shortened cardiac MRI protocol for left ventricular examinations: diagnostic performance of T1-mapping and myocardial function analysis. *BMC Med Imaging.* 2019 Jul 24;19(1):57. doi: 10.1186/s12880-019-0358-9. PMID: 31340756; PMCID: PMC6657063.

Format:

M. Englmaier, D. Sasse, D. Pfeiffer, M. Kotnik, L. Lin, H. J. Lamb, J. Conradsen, J. Fløtten, N. Wieberneit. Inter-rater variability in the assessment of positioning quality in chest x-ray images. EPOS Paper ECR 2020. DOI: 10.26044/ecr2020/C-05601.
DOI-Link: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2020/C-05601>

9.3 Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Englmaier, Maximilian Malik

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Antikoagulantien-assoziierte Todesfälle – Eine Auswertung Münchner
Todesbescheinigungen im Zeitraum von April bis September 2014**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 28.10.2023

Ort, Datum

Maximilian Malik Englmaier

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

