

Lucas Wirbka  
Dr. sc. hum.

**Adhärenz bei kardiovaskulären Arzneimitteln in der Post-Hospitalphase: Assoziation mit klinischen Endpunkten und Vorhersage künftiger Adhärenz von direkten oralen Antikoagulantien in Abrechnungsdaten deutscher Krankenkassen**

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

Non-Adhärenz und Non-Persistenz stellen ein großes generelles Problem für den Therapieerfolg von Arzneimitteltherapien dar, da ohne eine korrekte Anwendung kein Arzneimittel seine Wirkung entfalten kann. Neben der Therapieeinstellung im ambulanten Umfeld werden viele medikamentöse Behandlungen im Krankenhaus nach einem sogenannten Index-Ereignis wie einem Myokardinfarkt begonnen oder es kommt zur stationären Einstellung einer chronischen Therapie nach der Exazerbation einer Grunderkrankung. Die auf die Entlassung folgende Post-Hospitalphase stellt für die häufig multimorbiden Risikopatienten eine Zeit besonderer Vulnerabilität dar. Diese zumeist komplexen Patienten verlassen die engmaschige Betreuung der Klinik und finden sich in einer weit weniger strukturiert betreuten ambulanten Versorgung mit ihren oft neuen Diagnosen und ganz neuen oder veränderter Medikation wieder. Oftmals sind die Patienten hier unsicher und mitunter unerfahren im Umgang mit ihrer neuen Medikation oder Erkrankung. Dies kann dazu führen, dass die direkt nach Entlassung noch meist hohe Adhärenz im Laufe des ersten Jahres erheblich abnimmt. Sinkende Adhärenz ist besonders kritisch bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien, da Vorhofflimmern ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen ist. Daher war das Ziel dieser Arbeit, ein Prädiktionsmodell für Patienten mit Vorhofflimmern zu entwickeln, das mithilfe von Daten aus der Zeit vor dem Krankenhaus Risiken für Non-Adhärenz und/oder Non-Persistenz zum verordneten direkten oralen Antikoagulans (in der Post-Hospitalphase) bereits am Tag der Entlassung abschätzen kann. In einer ersten Teilstudie wurde die Verknüpfung zwischen der berechneten Adhärenz und klinischen Endpunkten in deutschen Sekundärdaten verifiziert. In hospitalisierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden Adhärenz-Schätzer zu wichtigen sekundärprophylaktischen Medikamentenklassen (Beta-Blocker, Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren und Statine) berechnet. Im Anschluss an eine Rückwärtsselektion der Kandidaten-Prädiktoren wurde das Least-Absolute-Shrinkage-and-Selection-Operator-Verfahren zur Entwicklung eines regularisierten logistischen Regressionsmodelles unter Integration von Interaktionstermen aus den Adhärenzvariablen verwendet, wobei als Endpunkt eine Rehospitalisierung wegen Myokardinfarkt innerhalb von 180 Tagen nach Entlassung war. Zusammengefasst zeigte sich

ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Adhärenz und dem betrachteten klinischen Endpunkt, ein additiver Effekt aller in den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel bei der Verhinderung von Rehospitalisierungen sowie eine Verbesserung der diskriminativen Eigenschaften des Modelles durch Integration von Adhärenzvariablen.

In einer zweiten Teilstudie wurde ein Grenzwert für eine minimal notwendige Adhärenz zu direkten oralen Antikoagulantien (Rivaroxaban oder Apixaban) zur effektiven Verhinderung von Schlaganfällen in Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern empirisch ermittelt. In einem ersten Schritt wurde die Adhärenz der Patienten in Form der Proportion-of-Days-Covered berechnet. Um die Dosis-Wirkungsbeziehung zu analysieren und einen Grenzwert für eine optimale Adhärenz abzuleiten, wurde ein Time-to-Event-Ansatz mit kontinuierlichen Proportion-of-Days-Covered-Schätzungen in Cox-Proportional-Hazards-Modellen für das Schlaganfallrisiko angewendet. Die so ermittelten Schlaganfallwahrscheinlichkeiten wurden anschließend als abhängige Variable in Dosis-Wirkungsanalysen (4-fach-logistische Modelle) mit Adhärenz als unabhängiger Variable verwendet. Aus diesen Dosis-Wirkungsanalysen wurde abschließend der PDC-Wert, der 80 % des maximalen Effekts auslöst, als Grenzwert der minimalen Adhärenz berechnet. Daraus ergab sich ein Grenzwert von 0,78 für Rivaroxaban und 0,80 für Apixaban.

In der dritten Teilstudie wurde ein Modell zur Vorhersage von Non-Adhärenz und Non-Persistenz zu einem verordneten direkten oralen Antikoagulans nach einer Hospitalisierung in Patienten mit Vorhofflimmern erstellt. Das untersuchte binäre Outcome war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Non-Persistenz ( $\geq 90$  Gap-Days) und Non-Adhärenz (Apixaban PDC  $\leq 0,8$ ; Rivaroxaban PDC  $\leq 0,78$ ) zu dem entsprechenden direkten oralen Antikoagulans. Die betrachteten Kandidaten-Prädiktoren stammten aus der Literatur und wurden um Adhärenz-Schätzer aus der Zeit vor der Hospitalisierung erweitert. Zur Entwicklung eines regularisierten logistischen Regressionsmodells wurde das Least-Absolute-Shrinkage-and-Selection-Operator-Verfahren in einem Split-Sample-Ansatz (1/3 Testdaten; 2/3 Trainingsdaten) verwendet. Das erstellte Modell zeigte eine gute Unterscheidungsfähigkeit (c-Statistik: 0,764), wobei die Adhärenz zu Langzeitmedikamenten vor dem Krankenhausaufenthalt zu den stärksten Prädiktoren des Modells zählte.

Mit diesem Modell ist es möglich zum entsprechenden DOAK potentiell non-adhärente und/oder non-persistente Patienten nach einer Hospitalisierung aufgrund von Vorhofflimmern bereits am Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus zu identifizieren, worauf aufbauend die Adhärenz des entsprechenden Patienten durch Interventionen erhöht und somit schlussendlich Schlaganfälle vermieden werden könnten.