

Aus der 1. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied)

Die Anwendung von Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern
in der kardiologischen Praxis -
eine retrospektive Analyse von 493 Patienten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des zahnmedizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Katherina Storz aus
Mannheim
2023

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Herr Prof (apl). Dr. med. Tim Süselbeck

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	1
1 Einleitung	2
1.1 Vorhofflimmern	2
1.1.1 Definition und Diagnose	2
1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	2
1.1.3 Symptome	3
1.1.4 Klassifikation	4
1.1.5 Komplikationen.....	5
1.1.6 Management von Patienten mit VHF	5
1.2 Apixaban (Eliquis®)	10
1.2.1 Indikation.....	10
1.2.2 Wirkmechanismus.....	10
1.2.3 Pharmakokinetik.....	11
1.2.4 Empfohlene Dosierung von Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei VHF	12
1.2.5 Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung	12
1.2.6 Kontraindikationen	12
1.3 Hintergrund der Dissertation	13
1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Zeitlicher Verlauf der Patientenerfassung	18
3.2 Charakteristika der Gesamtkohorte	19
3.2.1 Altersverteilung der Gesamtkohorte.....	21
3.2.2 Gewichtsverteilung der Gesamtkohorte	22
3.2.3 Kreatininwerte der Gesamtkohorte.....	23
3.2.4 Glomeruläre Filtrationsrate der Gesamtkohorte	24

3.3	Vergleich der Patienten mit 2 x 5 mg und 2 x 2,5 mg Apixaban.....	25
3.4	Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungs-gruppen	26
3.5	Patienteneigenschaften der vier unterschiedlichen Apixaban-Dosierungsgruppen	27
3.5.1	Vergleich der 2 x 2,5 mg unterdosierten Gruppe (UD) mit der 2 x 2,5 mg korrekt dosierten Gruppe (KD)	29
3.5.2	Vergleich der 2 x 2,5 mg unterdosierten Gruppe (UD) mit der 2 x 5 mg korrekt dosierten Gruppe (KD)	31
3.5.3	Alter der Apixaban-Dosierungsgruppen	33
3.5.4	Gewicht der Apixaban-Dosierungsgruppen.....	34
3.5.5	Kreatinin-Wert der Apixaban-Dosierungsgruppen.....	36
3.5.6	Die GFR der Apixaban-Dosierungsgruppen.....	38
4	Diskussion	40
4.1	Ergebnisse.....	40
4.2	Apixaban im klinischen Alltag	42
4.3	Ursachen der Fehldosierung.....	45
4.4	Hilfsmittel zur exakten Dosisfindung und Adhärenz.....	47
4.5	Studie in der ambulanten Regelversorgung und Ausblick	48
4.6	Limitationen	49
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	51
7	Lebenslauf	56
8	Danksagung	57

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: EKG mit Eindhoven-Ableitungen eines Vorhofflimmerns	2
Abb. 2: Wirkmechanismus von Apixaban in der Gerinnungskaskade	11
Abb. 3: Filemaker: Personendaten, Vitalparameter, Medikamente	16
Abb. 4: Filemaker: Medikationsplan	16
Abb.5.: Zeitlicher Verlauf der Patientenerfassung. Anzahl der im jeweiligen Jahr von 2013 bis 2020 erfassten Patienten	18
Abb. 6: Die Gesamtkohorte nach Patientenalter	21
Abb. 7: Einteilung der Gesamtkohorte nach Patientenkörpergewicht in Kilogramm.....	22
Abb. 8: Anzahl der Patienten aufgeteilt nach dem jeweils im Serum- gemessenen Kreatininwert in mg/dl.....	23
Abb. 9: Die Gesamt-Patientenkohorte aufgeteilt nach der glomerulären Filtrationsrate	24
Abb. 10: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen anteilig an der Gesamtkohorte von insgesamt 493 Patienten (KD: korrekt dosiert; UD: unterdosiert; ÜD: überdosiert).	26
Abb. 11: Darstellung des prozentualen Anteils der jeweiligen Dosierungs- gruppen in den unterschiedlichen Altersklassen.	33
Abb. 12: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen in den unterschiedlichen Gewichtsklassen.	34
Abb. 13: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen in Abhängigkeit vom Serum-Kreatininwert.....	36
Abb. 14: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen in Abhängigkeit vom ermittelten GFR-Wert.....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
KD	korrekt dosiert bzw. korrekte Dosierung
NOAK	neue orale Antikoagulantien
OAK	orale Antikoagulantien
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
QoL	Quality of Life
TVT	tiefe Venenthrombose
UD	unterdosiert bzw. Unterdosierung
ÜD	überdosiert bzw. Überdosierung
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K Antagonist

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	6
Tab. 2: Thromboembolie-Risiko ohne Antikoagulation nach Punktzahl im CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	7
Tab. 3: HAS-BLED-Score.....	7
Tab. 4: Eigenschaften der analysierten Gesamtkohorte.....	19
Tab. 5: Einteilung der Patienten nach der zweimal täglich eingenommenen Apixabandosierung	25
Tab. 6: Die Kohorte eingeteilt in 5 mg in korrekter Dosierung (KD) und überdosiert (ÜD.), sowie in 2,5 mg mit korrekter Dosierung (KD) und unterdosiert (UD) mit den jeweiligen Eigenschaften	27
Tab. 7: Vergleich und Untersuchung der unterschiedlichen Parameter als Einflussfaktor auf die Einteilung in die Dosierungsgruppe 2 x 2,5 mg UD und 2 x 2,5 mg KD	30
Tab. 8: Vergleich und Untersuchung der unterschiedlichen Parameter als Einflussfaktor auf die Einteilung in die Dosierungsgruppe 2 x 2,5 mg unterdosiert und 2 x 5 mg korrekt dosiert.	32

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition und Diagnose

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre (Tachy-)Arrhythmie mit unkoordinierter elektrischer Aktivierung des Vorhofs und folglich ineffektiver Vorhofkontraktion [1].

Zur Diagnose eines Vorhofflimmerns ist ein standardmäßiges 12 Kanal-EKG bzw. alternativ eine 1-Kanal-EKG-Ableitung ≥ 30 Sekunden notwendig, welches einen Rhythmus ohne erkennbare P-Wellen und unregelmäßige RR-Intervalle zeigt [2].



*Abb. 1: EKG mit Eindhoven-Ableitungen eines Vorhofflimmerns
Es zeigen sich unregelmäßige RR-Intervalle und keine erkennbaren P-Wellen*

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

In den westlichen Ländern wie USA, Europa und Australien liegt die geschätzte Prävalenz von Vorhofflimmern bei 1-4 % [3]. Weltweit leiden derzeit geschätzt 43,6 Millionen Menschen an Vorhofflimmern [2]. Die Prävalenz von Vorhofflimmern steigt mit dem Alter an, so dass 70 % der Patienten mit Vorhofflimmern älter als 65 Jahre sind [4]. Bei den über 85-Jährigen sind 24,2 % der Männer und 16,1 % der Frauen von Vorhofflimmern betroffen [5]. Jeder fünfte in den westlichen Ländern wird statistisch an einem Vorhofflimmern

erkranken, bei Vorliegen eines Risikofaktors für Vorhofflimmern sogar jeder dritte [6].

2010 lag die geschätzte absolute Prävalenz in der europäischen Union bei 8,8 Millionen bei den über 55-Jährigen [5]. Bei dem derzeit beobachtbaren weiteren Altern der Bevölkerung der Europäischen Union würde sich die Zahl 2060 auf 17,9 Millionen Menschen verdoppeln [5]. Auch in anderen bevölkerungsreichen Ländern wird die Anzahl der Menschen über 60 Jahre stark ansteigen, bspw. in China auf 460 Millionen Menschen und Indien auf mehr als 330 Millionen Menschen bis 2050 [3]. Es ist daher davon auszugehen, dass auch in diesen Regionen Vorhofflimmern eine zunehmende Rolle spielen wird [3].

Laut statistischem Bundesamt wurde bei den vollstationären Patienten in Deutschland Vorhofflimmern als Diagnose im Jahr 2016 mehr als zwei Millionen Mal verschlüsselt [7].

Da es sich beim Vorhofflimmern häufig um eine atriale Kardiomyopathie handelt, sind Erkrankungen, die zu einer Vorhofdilatation führen, als Risikofaktoren von entscheidender Bedeutung. Insbesondere Alter, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus führen über eine diastolische Funktionsstörung des Herzens zu einer Vorhofdehnung und damit zum Vorhofflimmern [8]. Weiterhin begünstigen eine koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankung das Auftreten von Vorhofflimmern. Lebensgewohnheiten wie Rauchen, vermehrter Alkoholgenuss, hyperkalorische Ernährung, körperliche Inaktivität oder Faktoren wie Hyperthyreose und männliches Geschlecht können die Inzidenz von Vorhofflimmern erhöhen [9, 10].

1.1.3 Symptome

Die Symptomatik bei Patienten mit Vorhofflimmern ist vielfältig [11, 12]. Einige Patienten sind völlig asymptomatisch (stumm), andere Patienten sind hochsymptomatisch und klagen über Palpitationen, Herzrasen, Dyspnoe, thorakales Engegefühl und Synkopen [12, 13]. Die Symptomatik kann im klinischen Verlauf jedoch variieren, insbesondere Patienten mit permanentem Vorhofflimmern weisen häufig keinerlei Symptome mehr auf [14].

1.1.4 Klassifikation

Die klassische Einteilung des Vorhofflimmerns bezieht sich auf die zeitliche Komponente, wie lange dieses schon vorliegt und wie schnell es terminiert wurde [2]:

- **Erstdiagnose Vorhofflimmern:** Bisher nicht diagnostiziert – unabhängig von der bisherigen Dauer oder Präsentation von VHF bedingten Symptomen
- **Paroxysmales Vorhofflimmern:** Terminiert spontan oder durch Intervention innerhalb von 7 Tagen nach Beginn
- **Persistierendes Vorhofflimmern:** Länger als 7 Tage anhaltendes Vorhofflimmern, unabhängig ob im Anschluss spontan oder durch Intervention terminiert
- **Lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern:** Anhaltendes Vorhofflimmern über mehr als 12 Monate vor der Entscheidung einer Rhythmuskontrolle
- **Permanentes Vorhofflimmern:** Vorhofflimmern, welches vom Patienten und Arzt akzeptiert wird

Aufgrund der Komplexität und der multiplen unterschiedlichen Faktoren, welche beim Vorhofflimmern berücksichtigt werden müssen und einen prognostischen Einfluss haben, wurde ein weiteres, das sog. 4S-AF-Schema (4S: Schlaganfallrisiko, Symptomlast, Schweregrad des VHF, Substrat-Schweregrad), zur Beurteilung des Vorhofflimmerns in den neuen Leitlinien des ESC und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eingeführt [1, 2].

Das 4S-AF-Schema dient dazu, die unterschiedlichen Dimensionen der Erkrankung Vorhofflimmern besser erfassen zu können. Das erste „S“, das *Schlaganfallrisiko*, kann mittels CHA₂DS₂-VASc-Score objektiviert werden. Zur Einschätzung der individuellen Belastung bzw. des *Symptom-Schweregrads* durch das Vorhofflimmern können die EHRA-Klassifikation oder „Quality of Life“ (QoL) - Fragebögen herangezogen werden. Der *Schweregrad des VHF* umfasst die zeitliche Komponente der Dauer und der Art des Auftretens des VHF. Die (kardiovaskulären-) Begleiterkrankungen werden über klinische Beurteilung und

weitere Kriterien wie Bildgebung und Biomarker als *Substratschweregrad* erfasst.

1.1.5 Komplikationen

Die schwerwiegendste Komplikation bei Vorhofflimmern ist das Auftreten von peripheren arteriellen Embolien, die bei Schlaganfällen auch tödlich verlaufen können [15, 16]. Es können aber auch periphere Embolien mit z.B. Verschluss einer Beinarterie auftreten [17]. Es sollte deshalb immer bei arteriellen Embolien ein Vorhofflimmern ausgeschlossen werden [18, 19].

Vorhofflimmern begünstigt weiterhin die Entstehung einer linksventrikulären Dysfunktion und Herzinsuffizienz [20]. Aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren koexistieren Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz häufig und können sich gegenseitig beschleunigen [21, 22]. Durch Schlaganfälle und andere noch nicht verstandene Mechanismen bei Vorhofflimmern kann eine kognitive Beeinträchtigung bzw. Demenz entstehen [23]. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung im Vergleich zu Patienten, welche nicht an Vorhofflimmern erkrankt sind [24]. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko liegt ebenfalls bei Vorhofflimmern vor [25, 26].

1.1.6 Management von Patienten mit VHF

Laut Leitlinien ist nach dem ganzheitlichen ABC-Pfad vorzugehen. Als Akronym steht ABC für „Atrial fibrillation Better Care“

- A – Antikoagulation bzw. Schlaganfall vermeiden
- B – bessere Symptombehandlung und
- C – Kardiovaskuläre und Komorbiditätsoptimierung [1].

1.1.6.1 „A“ – Antikoagulation

Durch die eingeschränkte atriale Kontraktilität bei VHF mit Frequenzen von größer 350/min und der damit einhergehenden verminderten Blutströmungsgeschwindigkeit bzw. Blutstase, sowie zusätzlich anderen prothrombotischen Faktoren kann es zur Bildung von Thromben im Vorhof kommen [27]. Diese Thromben können anschließend über die Blutbahn

weitergetragen werden und zu Embolien und Schlaganfällen führen. Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern gehen mit einer höheren Letalität, einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für weitere Schlaganfallereignisse und einem schlechteren klinischen Outcome einher als bei Schlaganfällen anderer Genese [28]. Das Risiko einen Schlaganfall bei VHF zu erleiden ist abhängig von weiteren Begleiterkrankung, sowie dem Alter des Patienten [29]. Diese identifizierten Risikofaktoren werden unter einem Punktescore zusammengefasst [29].

Der allgemein anerkannte und auch von den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlene Score zur Einschätzung für das Eintreten eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern ist der sog. CHA₂DS₂-VASc-Score (s. Tab. 1) [1, 2].

Akronym	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz/Mitralklappenvitien oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A ₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung, KHK, pAVK oder Aortenplaque	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	Sex Category: Weibliches Geschlecht	1

Tab. 1: CHA₂DS₂-VASc-Score (mit freundlicher Genehmigung der Amboss GmbH [30])

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Schlaganfallrisiko / Jahr
1	ca. 1%
2	ca. 2%
3	ca. 3%
4	ca. 4%
5	ca. 7%
6	ca. 10%

Tab. 2: Thromboembolie-Risiko ohne Antikoagulation nach Punktzahl im CHA₂DS₂-VASc-Score (mit freundlicher Genehmigung der Amboss GmbH [31])

Der CHA₂DS₂-VASc-Scores fasst die bislang identifizierten Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern zusammen. Anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores kann dann das Risiko einer Embolie bestimmt und die Indikation zur Antikoagulation gestellt werden, um die Thrombenbildung im Vorhof und das damit einhergehende Thromboembolierisiko zu senken. Eine Antikoagulation sollte bei Männern ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 und bei Frauen bei 2 erwogen werden [1]. Ab einem Score von 2 bei Männern und 3 bei Frauen wird eine Antikoagulation empfohlen [1].

Demgegenüber muss das Blutungsrisiko abgewogen werden, wofür zur klinischen Beurteilung der HAS-BLED-Score herangezogen wird (s. Tab. 3).

Akronym	Risikofaktoren	Punkte
H	Hypertonus	1
A	Abnorme Nieren- oder Leberfunktion	Je 1
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung (bek. Hämophilie)	1
L	Labile INR-Werte unter VKA	1
E	Alter >65 Jahren	1
D	Medikamente (NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmer) oder Alkoholabusus	Je 1

Tab. 3: HAS-BLED-Score

Ein hoher HAS-BLED-Score sollte jedoch nicht dazu führen keine Antikoagulation einzuleiten, sondern die modifizierbaren Blutungsrisikofaktoren zu behandeln und diese regelmäßig klinisch zu überprüfen [1].

Ein Vitamin K Antagonist wie Phenprocoumon (z.B. Marcumar) wird nur noch bei mechanischen Herzklappenprothesen sowie valvulärem VHF bei mittel-hochgradiger Mitralklappenstenose empfohlen [1]. Die Therapie sollte möglichst durch Eigenmessungen des Patienten überwacht werden.

Als Alternative kann bei Kontraindikationen gegen eine systemische Antikoagulation ein Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA-Okkluder) zur Schlaganfallprophylaxe erwogen werden.

1.1.6.2 „B“ – *Bessere Symptomkontrolle*

Zur Besserung eines symptomatischen Vorhofflimmerns stehen grundsätzlich zwei Therapieoptionen zur Verfügung – die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle.

Bei der Frequenzkontrolle wird initial versucht mittels medikamentöser Therapie – in erster Linie mit einem Betablocker oder Calcium-Antagonisten; als Zweit- bzw. Drittlinientherapie mit Digoxin/Digitoxin oder Amiodaron - eine Herzfrequenz von <110/min zu erreichen. Bei Versagen der medikamentösen Therapie bei der frequenzerhaltenden Therapie kann eine AV-Knotenablation mit ggf. anschließender Schrittmacherimplantation erwogen werden.

Bei der Rhythmuskontrolle ist das Ziel die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus. Diese kann entweder medikamentös mittels Antiarrhythmika oder durch eine EKG-getriggerte elektrische Kardioversion durchgeführt werden. Häufig wird bei symptomatischen VHF eine Katheterablation mit Isolation der Pulmonalvenen durchgeführt, um eine Rhythmuskontrolle zu erreichen. Auch nach initial erfolgreicher Rhythmuskontrolle wird häufig eine Antikoagulation bei gegebenem Schlaganfallrisiko empfohlen, da Rezidive von Vorhofflimmern nicht selten sind [1].

1.1.6.3 „C“ – *Kardiovaskuläre- und Komorbiditätsoptimierung*

Über die Häufigkeit des Vorkommens von Vorhofflimmern bestimmen weitere Faktoren wie Lebensstil, kardiale- und kardiovaskuläre Grunderkrankungen.

Über bestmögliche Einstellung dieser Komorbiditäten und Risikofaktoren kann sowohl das Auftreten von VHF, als auch die Symptomlast verringert werden, sowie bei erfolgreicher Kardioversion der Sinusrhythmus länger erhalten werden [2, 32].

1.2 Apixaban (Eliquis®)

Eliquis ist ein Medikament aus der Medikamentengruppe der sog. Direkten Oraln Antikoagulantien (DOAK), welches zur Antikoagulation bzw. Blutgerinnungshemmung eingesetzt wird. Viele Patienten bezeichnen das Medikament umgangssprachlich als Blutverdünner, welches aber nicht der Wirkungsweise entspricht (s. Abschnitt 1.2.2).

In der Zulassungsstudie 2011 zeigte sich bei Apixaban im Vergleich zu den bis dato als Goldstandard zur Antikoagulation bei VHF angewandten Vitamin-K-Antagonisten eine geringere Rate an ischämischen Schlaganfällen und arteriellen Embolien [33]. Auch bei den Nebenwirkungen war Apixaban den VKA aufgrund geringerer Raten an schweren Blutungen und hämorrhagischen Schlaganfällen überlegen [33].

Zur Gruppe der DOAK gehören neben Apixaban noch Dabigatran, Rivaroxaban und Edoxaban, welche zur Schlaganfallprophylaxe bei erhöhtem Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern eingesetzt werden können [2].

1.2.1 Indikation

Bei Vorhofflimmern mit einem Thromboembolie- bzw. Schlaganfallrisiko, welches mittels dem CHA₂DS₂-VASc-Score evaluiert wird, sollte ab einem Score von 1 bei Männern und von 2 bei Frauen eine Antikoagulation mittels Apixaban erwogen werden [1]. Ab einem Score von 2 bei Männern und 3 bei Frauen ist eine Antikoagulation empfohlen [2, 34].

Weitere Indikation für die Anwendung von Apixaban ist die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien, sowie die anschließende Prophylaxe [35]. Ebenso kann es zur TVT-Prophylaxe nach Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation eingesetzt werden.

1.2.2 Wirkmechanismus

Apixaban ist ein reversibler, direkter Inhibitor des aktiven Zentrums des Gerinnungsfaktors Xa und hemmt dadurch die Aktivität des Faktors Xa, sowie der Prothrombinase. Hierdurch wird die Bildung von Thrombin reduziert. Dadurch wirkt Apixaban der Entstehung von Thromben entgegen [34].

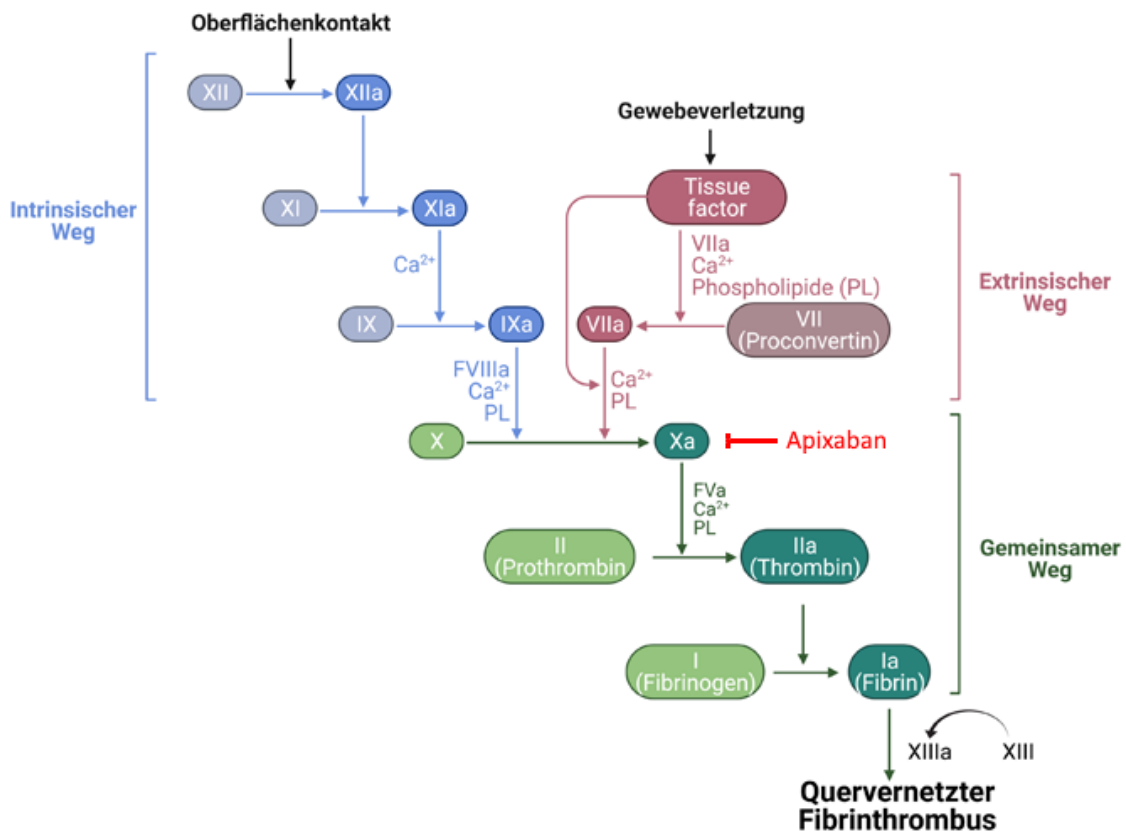


Abb. 2: Wirkmechanismus von Apixaban in der Gerinnungskaskade (Bild modifiziert mit freundlicher Genehmigung von www.gelbe-liste.de [36])

1.2.3 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosierungen bis zu 10 mg etwa 50%, die maximale Konzentration wird 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht [34].

Ausgeschieden wird Apixaban über mehrere Eliminationswege. 25% der verabreichten Dosis von Apixaban wird in metabolisierter Form wieder aufgefunden, ein großer Anteil davon in den Fäzes [34]. Renal werden etwa 27% des aufgenommenen Apixaban ausgeschieden. Bei abnehmender Nierenfunktion zeigt sich eine erhöhte Plasmakonzentration von Apixaban im Vergleich zu Personen mit normaler Kreatinin-Clearance [34]. Ältere Patienten (>65 Jahre) zeigten eine höhere Plasmakonzentration als jüngere Patienten [34]. Eine leichte und mäßige Leberfunktionsstörung zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und -dynamik von Apixaban.

1.2.4 Empfohlene Dosierung von Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei VHF

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban beträgt 5 mg zweimal täglich.

Bei Patienten mit zwei der folgenden Kriterien:

- Alter \geq 80 Jahren
- Körpergewicht \leq 60 kg
- Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l)

muss die orale Dosis von Apixaban auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden.

Bei einer GFR von 15-29 ml/min ist ebenfalls unabhängig von o.g. Kriterien eine Dosisreduktion auf 2,5 mg Apixaban zweimal täglich vorzunehmen.

Bei einer GFR von unter 15ml/min oder für dialysepflichtige Patienten wird die Einnahme von Apixaban aufgrund fehlender klinischer Erfahrung nicht empfohlen.

1.2.5 Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung

Zu den häufigen Nebenwirkungen von Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern zählen: Anämie, Hämatome, (okkulte) Blutungen, Hypotonie, Epistaxis, Hämaturie, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, sowie intra- oder postoperative Blutungen, wie Blutungen oder erhöhte Wundsekretion an der Inzisionsstelle bei Schnittoperationen, aber auch Blutungen oder Hämatome bei einer Gefäßpunktion [34].

1.2.6 Kontraindikationen

Kontraindikationen für die Einnahme von Apixaban sind akute Blutungen, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, Lebererkrankungen mit einhergehender Koagulopathie, klinische Situationen mit relevanten Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Blutung, sowie die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien [34].

1.3 Hintergrund der Dissertation

Die Zahl der Patienten, welche an einem Vorhofflimmern leiden, ist hoch und wird, wie in Abschnitt 1.1.2 dargelegt, aufgrund des demographischen Wandels weiter steigen. Eine wirkungsvolle Prophylaxe von ischämischen Schlaganfällen durch Antikoagulantien bei VHF ist sowohl für das individuelle Patientenwohl, als auch von volkswirtschaftlicher Bedeutung [37]. Im Jahr 2020 wurde Apixaban in Deutschland insgesamt über 4,4 Millionen mal rezeptiert [38].

Neuere Analysen zeigen, dass eine Unterdosierung mit Apixaban insbesondere bei älteren Patienten vorgenommen wird, obwohl die Reduktionskriterien nicht erfüllt sind [39]. Diese nicht empfohlene Dosierung von Apixaban zur Schlaganfallprophylaxe kann dazu führen, dass der Schutz vor Schlaganfällen nicht mehr ausreichend vorhanden ist [39].

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, die Apixabandosis zur Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern anhand der Dosierungsempfehlungen der Fachinformation im klinischen Alltag zu überprüfen. Eine reduzierte Dosis (2 x 2,5 mg) von Apixaban wird bei einem Alter ≥ 80 Jahren, einem Körpergewicht ≤ 60 kg und einem erhöhten Kreatininwert von $\geq 1,5$ mg/ml, wobei 2 von 3 Kriterien erfüllt sein müssen, empfohlen. Unabhängig davon wird auch bei Patienten mit einer GFR zwischen 15 und 29 ml/min eine Dosisreduktion auf 2 x 2,5 mg Apixaban empfohlen. Es wurden alle Patienten mit Vorhofflimmern unter Prophylaxe mit Apixaban der Kardiologischen Praxisklinik Ludwigshafen-Neustadt retrospektiv in dem Zeitraum 2013-2019 untersucht. Hierzu wurde die Datenbank der Praxis (Filemaker) benutzt, die lückenlos alle Patienten dokumentiert, die einmalig bzw. mehrmalig in der Praxis behandelt wurden.

Die Unterdosierung bzw. Überdosierung von Apixaban ist von großer klinischer Relevanz, da möglicherweise mehr Embolien im Vergleich zu der Zulassungsstudie bei falscher Dosierung auftreten. Des Weiteren können Alltagsstudien Hinweise darauf geben, welche Gründe für Falschdosierungen vorliegen.

2 Material und Methoden

Es wurden insgesamt alle Patienten untersucht, die in der Kardiologischen Praxisklinik Ludwigshafen Neustadt (KPL) im Zeitraum 2013 bis 2020 mit Apixaban aufgrund von Vorhofflimmern behandelt wurden. Die KPL bestand in dem Untersuchungszeitraum aus 5 selbstständigen Kardiologen, die unabhängig voneinander ihre Patienten behandelten. Insgesamt sieht jeder Kardiologe ca. 2500 Patienten im Jahr, wobei die Mehrzahl der Patienten regelmäßig die Praxis aufsuchen. Die KPL behandelt alle kardiologischen Krankheitsbilder und betreibt eigenständig ein Herzkatheterlabor und in Kooperation eine invasive Elektrophysiologie.

Alle Patienten werden in einem eigenständig konzipierten Computerprogramm (Filemaker) und Patienteninformationssystem (Omnis) geführt. In die Filemaker-Datenbank werden alle relevanten medizinischen Patientendaten eingetragen. Neben Personendaten und Vitalparameter wie Gewicht, Größe und Blutdruck, wird auch die Medikation bei Aufnahme genau dokumentiert und ärztlicherseits kontrolliert (s. Abb. 3 und Abb. 4). Auch alle technischen Untersuchungen werden in der Datenbank erfasst. Jeder Patient verfügt über eine mehrstellige Nummer, die eine anonymisierte Auswertung erlaubt. Jeder einzelne Besuch wird unter der gleichen Patientennummer dokumentiert. Zusätzlich wird ein typisches Patienteninformationssystem (Omnis) geführt, in dem unter der gleichen Nummer die erstellten Arztbriefe, Laborwerte und externen Befunde chronologisch dokumentiert werden. Die Kreatininwerte der untersuchten Patienten wurden in dem Patienteninformationssystem händisch gesucht, wobei immer der zeitnächste Kreatininwert zum Behandlungstag für die Auswertung verwendet wurde.

Alle Daten wurden ausschließlich retrospektiv aus den vorhandenen Datenbanken erfasst. Ein Ethikvotum zur retrospektiven Analyse wurde am 25.5.2020 durch die Ethikkommission II der Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg erteilt.

geb. [redacted] IDNr [redacted] / [redacted] Eingabe AD 6/8

Persönl. Daten/Medikation Risikofaktoren Vorerkrankungen Zusammenfassung

Größe 177 cm Gewicht 72 kg Geschlecht M Alter 84 J. BSA 1,89 m2
 Bauchumfang [] cm Hüftumfang [] cm BMI 23,0 kg/m2 THV []
 Blutdruck rechts 120 / 80 mmHg, links [] / [] mmHg S(O₂) 97 %

Röntgenkontrastmittel-Allergie? ("Jodallergie")
 andere Allergien und Unverträglichkeiten?

Medikamente Torasemid - 1 A Pharma® 10mg 30 Tbl. N1 / Torasemid 1 - 0 - 0 - 0, Eliquis 5mg 1 - 0 - 1 - 0, Pantoprazol STADA® 20 mg 28 msr. Tbl. N1 / Pantoprazol natrium-1,5-Wasser 1 - 0 - 0 - 0

Laborwerte?
 SM / ICD / CRT?

Beruf [] Schichtarbeit?

Termin 10:05 Modul/DMP

Abb. 3: Filemaker: Personendaten, Vitalparameter, Medikamente

geb. [redacted] IDNr [redacted] / [redacted] Arzt TS 1/1

aktuelle Medikation Empfehlung

Informationsquelle **lt. bundeseinheitlichem Medikationsplan** Medikation von iPad MediPlan Import von Medys

Medikament	1	0	0	0	Bemerkungen
1 Torasemid - 1 A Pharma® 10mg 30 Tbl. N1 /	1	0	0	0	
2 Eliquis 5mg	1	0	1	0	
3 Pantoprazol STADA® 20 mg 28 msr. Tbl. N1 /	1	0	0	0	bis 12.10.21
4 Rosuvastatin/Ezetimib ELPEN 20/10mg 100	1	0	0	0	
5 Ramipril - 1 A Pharma® 5mg 20 Tbl. N1 /	1	0	0	0	
6 Spironolacton STADA® 50mg 100 Tbl. N3 /	1	0	0	0	
7 Pregabalin Laurus 25 mg 100 Hartkapseln N3 /	1	0	2	0	
8 Pramipexol TAD® 0,18 mg 100 Tbl. N3 /	0	0	1	0	
9 Sertralin Bluefish 50mg 100 Filmtbl. N3 /	1	0	0	0	
10 TAMSULOSIN BASICS 0,4mg 100 Hartkaps.	1	0	0	0	
11 Allopurinol 100 - 1 A Pharma® 100 Tbl. N3 /	1	0	0	0	
12 Humalog 100 E./ml KwikPen kohlp. 5x3ml	5	7	4	0	
13 Lantus 100E/ml Emra Injektionslg. 5 Patr.	0	0	10	0	
14					
15					

weitere Medikamente []

Zusammenfassung Liste drucken Empfehlung erstellen

Zusammenfassung
 Torasemid - 1 A Pharma® 10mg 30 Tbl. N1 / Torasemid 1 - 0 - 0 - 0, Eliquis 5mg 1 - 0 - 1 - 0, Pantoprazol STADA® 20 mg 28 msr. Tbl. N1 / Pantoprazol natrium-1,5-Wasser 1 - 0 - 0 - 0 (bis 12.10.21), Rosuvastatin/Ezetimib ELPEN 20/10mg 100 Filmtbl N3 / Rosuvastatin hemicalcium/Ezetimib 1 - 0 - 0 - 0,

Abb. 4: Filemaker: Medikationsplan

2.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte über das Statistik-Programm „R“ [40]. Es wurde mittels logistischer Regression die Wahrscheinlichkeit für eine Unterdosierung mit Apixaban in Abhängigkeit von verschiedenen metrischen Variablen wie z.B. Alter, Kreatininwert, Gewicht und kategorialen Variablen wie Geschlecht geschätzt. Dafür wurde zum einen die Dosierungseinteilung 2 x 2,5 mg unterdosiert gegen die Dosierungseinteilung 2 x 2,5 mg korrekt dosiert verglichen und zum anderen die Dosierungseinteilung 2 x 2,5 mg unterdosiert gegen die Dosierungseinteilung 2 x 5 mg korrekt dosiert.

Da potenzielle Prädiktorvariablen teilweise lediglich Aggregate anderer Variablen darstellen (z.B. der GFR-Wert, welcher sich aus dem Kreatininwert, dem Alter und dem Geschlecht zusammensetzt oder der BMI, der sich aus Größe und Gewicht zusammensetzt), wurden diese Variablen in der Berechnung nicht berücksichtigt

3 Ergebnisse

3.1 Zeitlicher Verlauf der Patientenerfassung

Die Patienten wurden über die Jahre 2013 bis 2020 erfasst. Im Jahr 2013 wurden 6 (1,2 %) Patienten eingeschlossen. Im Jahr 2014 sind 40 (8,1 %), im Jahr 2015 45 (9,1 %) und im Jahr 2016 91 (18,4 %) Patienten erfasst worden. Die Zahl der Patienten, welche in die Studie aufgenommen wurden, erreichte im Jahr 2017 mit 122 (24,7 %) das Maximum. Im Verlauf der weiteren Jahre sank die Zahl der eingeschlossenen Patienten 2018 auf 76 (15,4 %), 2019 auf 65 (13,2 %) und schließlich 2020 auf 48 (9,7 %) Patienten.

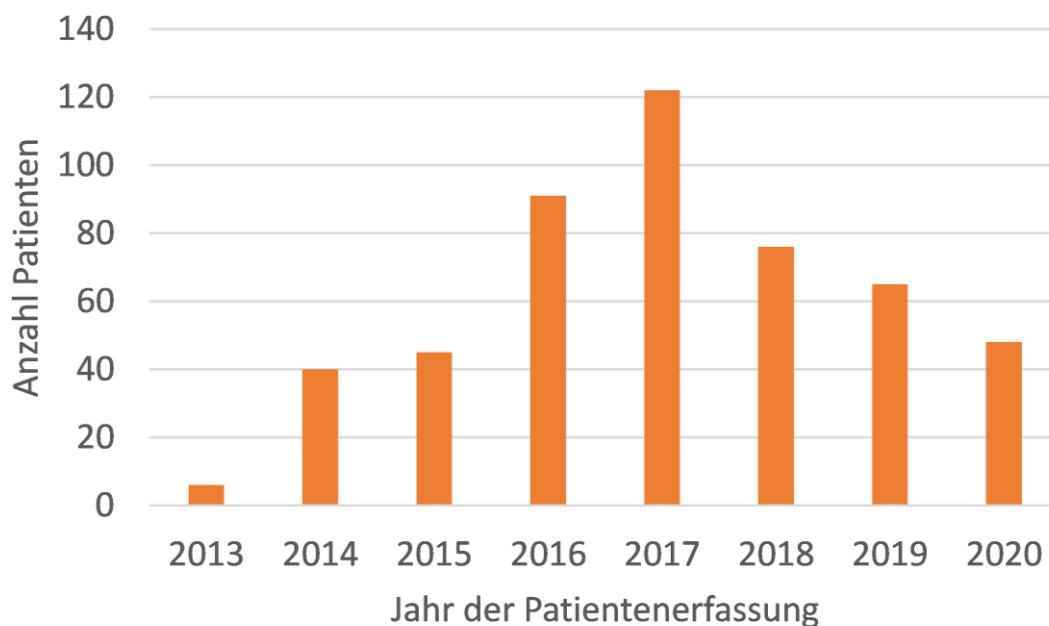


Abb.5.: Zeitlicher Verlauf der Patientenerfassung. Anzahl der im jeweiligen Jahr von 2013 bis 2020 erfassten Patienten

3.2 Charakteristika der Gesamtkohorte

Es wurden 2043 Arzt-Patienten-Kontakte bei 820 Patienten, im Durchschnitt 2,5 Kontakte pro Patient, mit Vorhofflimmern und Apixaban-Therapie im Zeitraum 2013 bis 2020 in der Datenbank dokumentiert. Bei 327 (39,8 %) Patienten lagen nicht ausreichend Informationen über Gewicht, Kreatininwert, GFR oder Alter für eine Dosierungseinteilung vor, sodass insgesamt 493 (60,1 %) Patienten in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen wurden.

Attribut	Mittelwert (\pm SD oder Anteil in %)
N	493
Männlich	264
Weiblich	229
Durchschnittsalter [Jahre]	73,0 (\pm 10,6)
Kreatinin [mg/dl]	1,11 (\pm 0,41)
GFR [ml/min]	65 (\pm 22)
Gewicht [kg]	81,8 (\pm 17,5)
BMI [kg/m ²]	28,5 (\pm 11,1)
Größe [cm]	170 (\pm 12)
Hypertonus	359 (72,8 %)
Hypercholesterinämie	145 (29,4 %)
Nikotinabusus (aktuell)	36 (7,3 %)
Nikotinabusus (früher)	181 (36,7 %)

Tab. 4: Eigenschaften der analysierten Gesamtkohorte

Die 493 Patienten mit Vorhofflimmern nahmen entweder zweimal täglich 2,5 mg oder zweimal täglich 5 mg Apixaban ein. Hiervon waren 264 Männer und 229 Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $73 \pm 10,6$ Jahre. Die Nierenfunktion wurde über das Serum-Kreatinin, welches im Schnitt $1,11 \pm 0,41$ mg/dl betrug, und die GFR, die bei 65 ± 22 ml/min lag, eingeschätzt. Die 493 Patienten wogen im Mittel $81,8 \pm 17,5$ kg bei einer Körpergröße von 170 ± 12 cm und einem BMI von $28,5 \pm 11,1$. Ein Hypertonus

war bei 359 (73 %) Patienten nachweisbar, ein erhöhtes Cholesterin bei 145 (29 %). Bei 181 (37 %) lag ein bekannter Nikotinabusus vor.

3.2.1 Altersverteilung der Gesamtkohorte

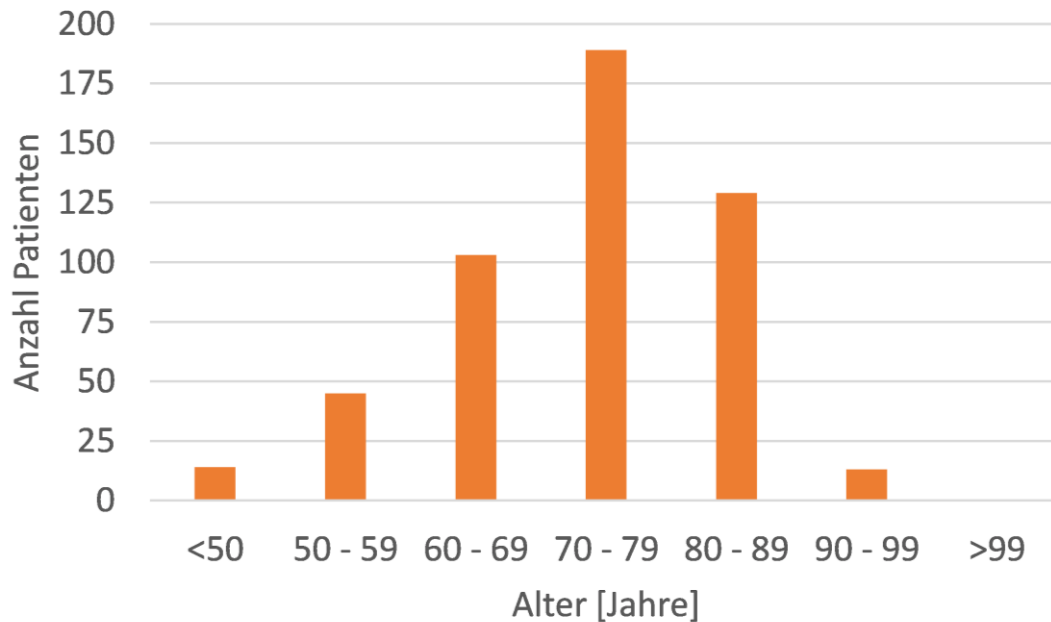


Abb. 6: Die Gesamtkohorte nach Patientenalter

Das Alter ist eines von drei Kriterien zur Einstellung der Apixabandosierung. Ein Alter von ≥ 80 Jahren ist zusammen mit einem weiteren zutreffenden Kriterium ausschlaggebend für eine Dosisreduktion von 5 mg Apixaban zweimal täglich auf 2,5 mg Apixaban zweimal täglich. Jünger als 50 Jahre waren 14 (2,8 %) der Patienten. Zwischen 50 und 59 Jahre alt waren 45 (9,1 %) und zwischen 60 und 69 Jahre 103 (20,9 %) Patienten. Im Altersabschnitt von 70 bis 79 Jahre befanden sich 189 (38,3 %) Patienten. In der darauffolgenden Lebensdekade zwischen 80 und 89 Jahren waren 129 (26,2 %) Patienten. Zwischen 90 und 99 Jahren waren 13 (2,6 %) Patienten. Über 100 Jahre alt war niemand aus der Kohorte.

3.2.2 Gewichtsverteilung der Gesamtkohorte

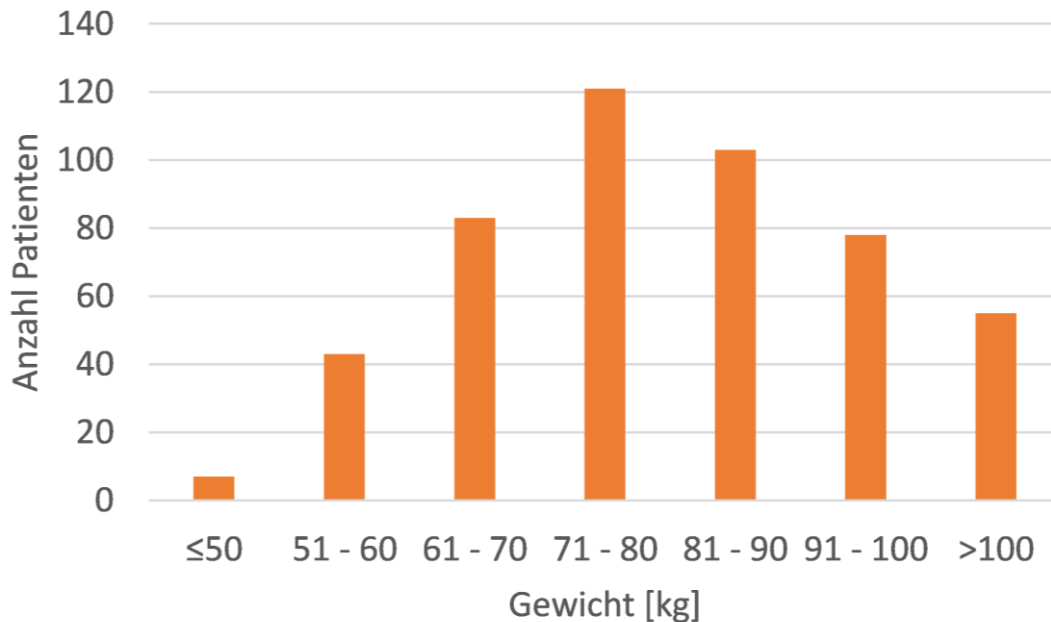


Abb. 7: Einteilung der Gesamtkohorte nach Patientenkörpergewicht in Kilogramm

Das Körpergewicht in Kilogramm ist eines von drei Kriterien zur Einstellung der Apixabandosierung. Bei einem Körpergewicht von ≤ 60 kg wird beim zusätzlichen Vorliegen eines anderen Kriteriums die Apixabandosierung reduziert.

Unter oder genau 50 Kilogramm wogen 7 (1,4 %) Patienten. Bei 43 (8,8 %) Patienten lag das Gewicht zwischen 51 und 60 kg und bei 83 (16,9 %) Patienten zwischen 61-70 kg. Ein Großteil der Patienten, genauer 121 (24,7 %), wog zwischen 71 und 80 kg. Ein Körpergewicht von 81-90 kg hatten zum Untersuchungszeitpunkt 103 (21,0 %) Patienten. Die nächsthöhere Gewichtskategorie zwischen 91 und 100 kg erreichten 78 (15,9 %) Patienten. Über 100 kg wogen 55 (11,2 %) Patienten.

3.2.3 Kreatininwerte der Gesamtkohorte

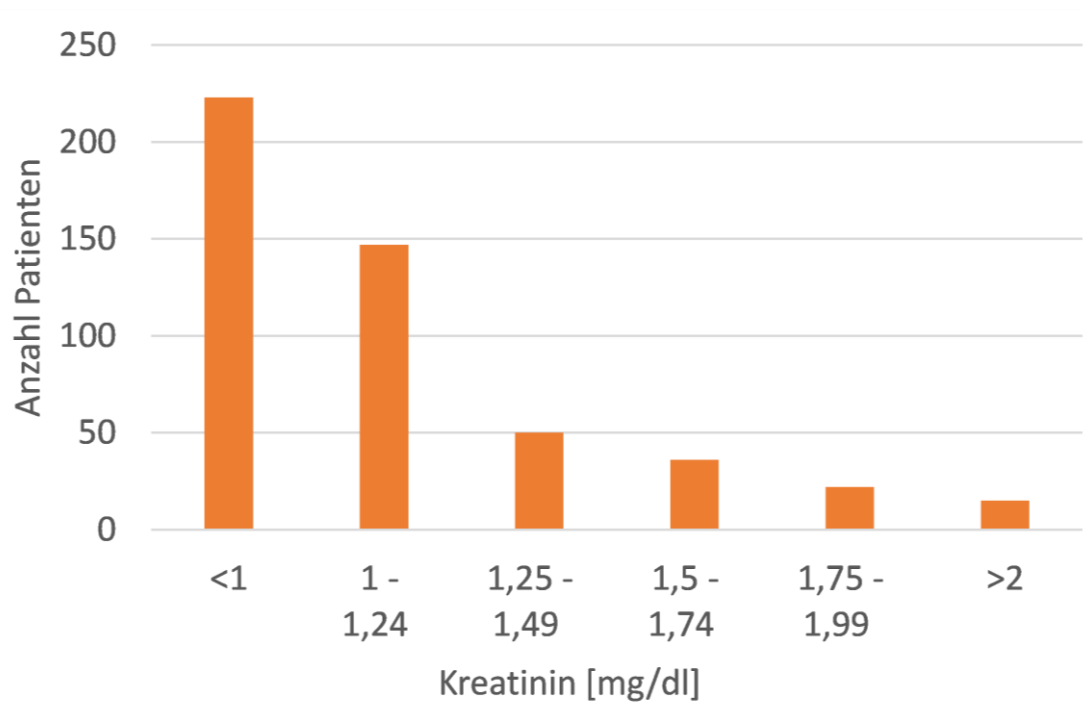


Abb. 8: Anzahl der Patienten aufgeteilt nach dem jeweils im Serum gemessenen Kreatininwert in mg/dl

Der Kreatininwert ist zusammen mit dem Gewicht und dem Alter einer von drei Parametern zur Einstellung der Apixabandosierung. Bei einem Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$) und einem weiteren zutreffenden Kriterium wird eine Dosisreduktion von Apixaban empfohlen.

In der Kohorte verfügten 223 (45,2 %) Patienten über einen Kreatininwert von unter 1,0 mg/dl. Ein Kreatininwert von zwischen 1,0 und 1,24 mg/dl war bei 147 (30 %) Patienten nachweisbar. 1,25 bis 1,49 mg/dl Kreatinin wurden bei 50 (10 %) Patienten im Serum gemessen. Bei 420 Patienten (85 %) von insgesamt 493 Patienten lag der Serumkreatininwert unter 1,5 mg/dl. Ein Kreatininwert zwischen 1,5 und 1,74 mg/dl ist bei 36 (7 %) Patienten ermittelt worden. Die Messwerte zwischen 1,75 und 1,99 mg/dl Kreatinin erreichten 22 (4 %) Patienten. Einen Kreatininwert von über 2 mg/dl im Serum zeigten 15 (3 %) Patienten, so dass bei insgesamt 73 (15 %) Patienten ein Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl gemessen werden konnte.

3.2.4 Glomeruläre Filtrationsrate der Gesamtkohorte

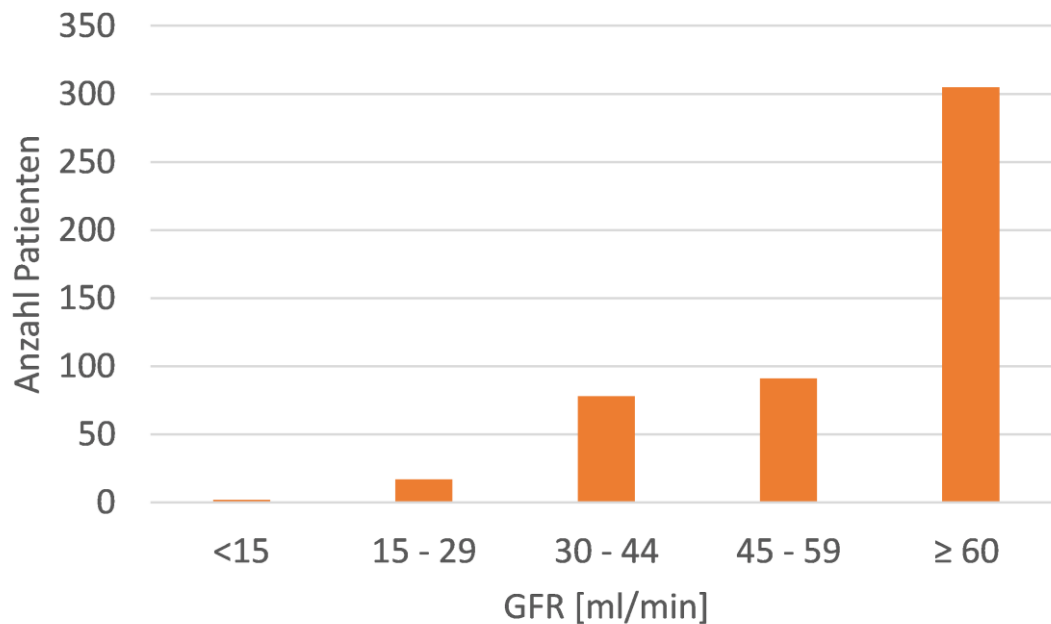


Abb. 9: Die Gesamt-Patientenkohorte aufgeteilt nach der glomerulären Filtrationsrate

Die GFR ist ein Einzel-Kriterium zur Dosierungseinstellung von Patienten. Bei einer GFR von 15-29 ml/min ist eine Dosisreduktion auf 2,5 mg Apixaban zweimal täglich empfohlen. Eine GFR von unter 15 ml/min lag bei 2 (0,4 %) Patienten vor. Eine Kreatininclearance von 15-29 ml/min hatten 17 (3,4 %) Patienten. Eine GFR von 30-44 ml/min war bei 78 (15,8 %) Patienten gemessen worden, eine GFR von 45-59 ml/min wiesen 91 Patienten (18,5%) auf. Die meisten der untersuchten Patienten, genauer 305 (61,8 %), verfügten über eine normale GFR von ≥ 60 ml/min.

3.3 Vergleich der Patienten mit 2 x 5 mg und 2 x 2,5 mg Apixaban

	2 x 5 mg Apixaban	2 x 2,5 mg Apixaban
N	346	147
Männlich	200 (57,8 %)	64 (43,5 %)
Weiblich	111 (32,2 %)	83 (56,5 %)
Durchschnittsalter [Jahre]	70,7 (\pm 10,2)	78,4 (\pm 9,9)
Kreatinin [mg/dl]	1,03 (\pm 0,30)	1,28 (\pm 0,55)
GFR [ml/min]	69 (\pm 20)	55 (\pm 22)
Gewicht [kg]	83,2 (\pm 17,4)	78,6 (\pm 17,6)
BMI [kg/m ²]	28,8 (\pm 12,8)	27,7 (\pm 5,7)
Größe [cm]	171 (\pm 13)	168 (\pm 9,4)
Hypertonus	243 (70,2 %)	116 (78,9 %)
Hypercholesterinämie	107 (30,9 %)	38 (25,9 %)
Nikotinabusus (aktuell)	26 (7,5 %)	10 (6,8 %)
Nikotinabusus (früher)	137 (39,6 %)	44 (29,9 %)

Tab. 5: Einteilung der Patienten nach der zweimal täglich eingenommenen Apixabandosierung

Von den insgesamt 493 Patienten nahmen 346 (70,2 %) 2 x 5 mg Apixaban und 147 (29,8 %) 2 x 2,5 mg Apixaban täglich ein. In der 2 x 5 mg Gruppe beträgt der Anteil der Männer 57,8 % (n=200). Dieser liegt höher als in der 2x2,5 mg Gruppe mit 43,5 % (n=64). Das Durchschnittsalter liegt in der 2 x 5 mg Gruppe niedriger bei 70,7 \pm 10,2 Jahre vs. 78,4 \pm 9,9 Jahre in der 2,5 mg Gruppe. Das Gewicht differiert im Schnitt um 4,6 kg, wobei die höher dosierte Gruppe das höhere Gewicht mit 83,2 \pm 17,4 kg aufweist. Die Nierenretentionsparameter sind in der 2 x 2,5 mg Gruppe mit 1,28 \pm 0,55 mg/dl Kreatinin höher, einhergehend mit einer geringeren GFR von 55 \pm 22 ml/min, im Vergleich zur höher dosierten Kohorte mit einem Kreatininwert von 1,03 \pm 0,30 mg/dl und einer GFR von 55 ml/min (\pm 22).

3.4 Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen

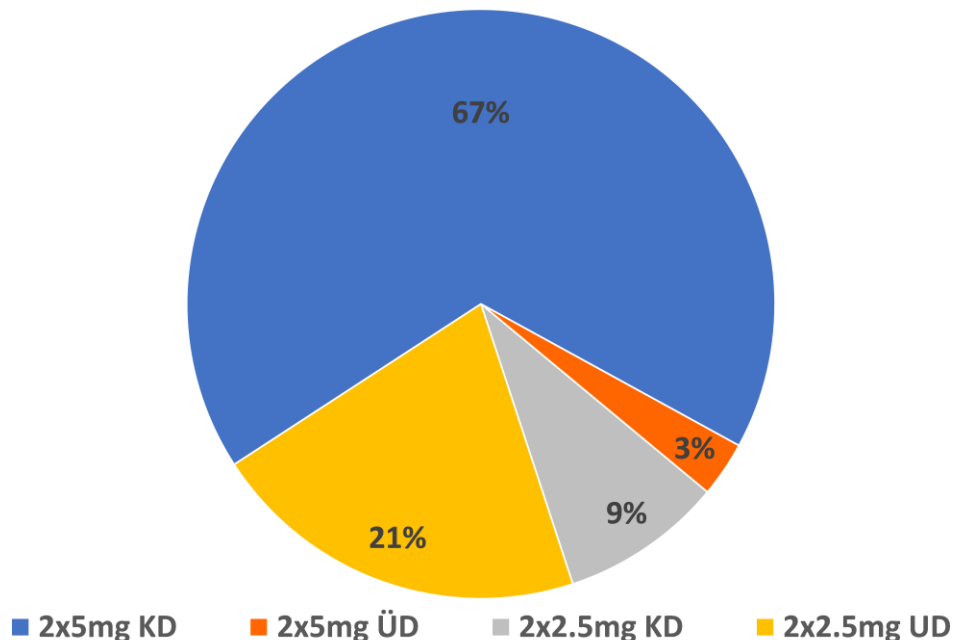


Abb. 10: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen anteilig an der Gesamtkohorte von insgesamt 493 Patienten (KD: korrekt dosiert; UD: unterdosiert; ÜD: überdosiert).

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban beträgt 5 mg zweimal täglich. Bei Patienten bei denen zwei der folgenden drei Kriterien zutreffen: Alter \geq 80 Jahren, Körpergewicht \leq 60 kg, Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) muss die orale Dosis von Apixaban auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Bei einer GFR von 15-29 ml/min ist ebenfalls unabhängig von o.g. Kriterien eine Dosisreduktion auf 2,5 mg Apixaban zweimal täglich vorzunehmen.

Von den 493 in der Studie untersuchten Patienten waren 67 % der Patienten mit einer Dosierung von 2 x 5 mg Apixaban und 9% mit einer Dosierung von 2 x 2,5 mg Apixaban korrekt eingestellt. Insgesamt erhielten 24 % der Patienten eine nicht korrekte Dosis, wobei ein großer Anteil der Patienten (21 %) mit 2 x 2,5 mg Apixaban von ärztlicher Seite unterdosiert und ein geringer Anteil von 3 % mit 2 x 5 mg Apixaban überdosiert war.

3.5 Patienteneigenschaften der vier unterschiedlichen Apixaban-Dosierungsgruppen

	2 x 5 mg KD	2 x 5 mg ÜD	2 x 2,5 mg KD	2 x 2,5 mg UD
N	331	15	44	103
Männlich	193	7	12	52
Weiblich	138	8	32	51
Durchschnittsalter [Jahre]	70,3 (± 10,0)	79,1 (± 10,1)	84,3 (± 6,7)	75,9 (± 9,9)
Kreatinin [mg/dl]	1,01 (± 0,27)	1,5 (± 0,54)	1,65 (± 0,75)	1,12 (± 0,33)
GFR [ml/min]	70,31 (± 19,6)	45,51 (± 23,3)	39,08 (± 22,3)	61,57 (± 18,9)
Gewicht [kg]	83,8 (± 17,3)	70,3 (± 15,4)	70,2 (±17,3)	82,2 (±16,5)
BMI [kg/m ²]	29,0 (± 13,0)	25,6(± 5,3)	26,0 (± 4,5)	28,5 (± 5,6)
Größe [cm]	172 (± 12)	159 (± 28)	164 (± 8)	170 (± 10)
Hypertonus	234 (70,7 %)	9 (60 %)	34 (77,2 %)	82 (79,6 %)
Hyper- cholesterinämie	104 (31,4 %)	3 (20 %)	11 (25 %)	27 (26,2 %)
Nikotinabusus (aktuell)	25 (7,6 %)	1 (6,66%)	0 (0%)	10 (9,7%)
Nikotinabusus (früher)	134 (40,5 %)	3 (20 %)	8 (18,2 %)	35 (35 %)

Tab. 6: Die Kohorte eingeteilt in 5 mg in korrekter Dosierung (KD) und überdosiert (ÜD.), sowie in 2,5 mg mit korrekter Dosierung (KD) und unterdosiert (UD) mit den jeweiligen Eigenschaften

Tab. 6 zeigt deskriptiv die vier verschiedenen Dosisgruppen mit richtiger und falscher Dosierung. 331 (67 %) Patienten erhielten eine korrekte Dosis (KD)

von 2 x 5 mg Apixaban. Eine Überdosierung (ÜD) mit 2 x 5 mg wurde nur bei 15 (3,0 %) Patienten verordnet. Von den 147 (30 %) Patienten, denen 2 x 2,5 mg Apixaban verordnet wurde, waren mit 103 mehr als die Hälfte unterdosiert (UD) und nur 44 Patienten mit 2 x 2,5 mg Apixaban korrekt dosiert.

Das Durchschnittsalter und der Kreatininwert ist in der Gruppe mit 2x2,5 mg in korrekter Dosierung erwartungsgemäß am höchsten mit $84,3 \pm 6,7$ Jahren und $1,65 \pm 0,75$ mg/dl. Die mit 2 x 2,5 mg Apixaban Unterdosierten sind im Schnitt mit $75,9 \pm 9,9$ Jahren älter und haben ein höheres Kreatinin von $1,12 \pm 0,33$ mg/dl im Vergleich zur Gruppe der mit 2 x 5 mg Apixaban in korrekter Dosis mit $70,3 \pm 10$ Lebensjahren und einem Kreatininwert von $1,01 \pm 0,27$ mg/dl. Beim Gewicht und dem Kreatininwert verhält es sich in umgekehrter Weise ähnlich. Die Gruppe 2 x 2,5 mg Apixaban in korrekter Dosierung verfügt mit 39 ± 22 ml/min über die niedrigste GFR und das niedrigste Gewicht mit $70,2 \pm 17,3$ kg im Vergleich. Die 2 x 2,5 mg UD haben ebenfalls eine niedrigere GFR $61,57 \pm 18,9$ ml/min aber ein ähnliches Durchschnittsgewicht mit $82,2 \pm 16,5$ kg im Vergleich zur 2 x 5 mg KD mit einer GFR von $70,3 \pm 19,6$ ml/min und einem Gewicht von $83,8 \pm 17,3$ kg.

3.5.1 Vergleich der 2 x 2,5 mg unterdosierten Gruppe (UD) mit der 2 x 2,5 mg korrekt dosierten Gruppe (KD)

	Apixaban 2 x 2,5 mg UD	Apixaban 2 x 2,5 mg KD	P-Wert
N	103	44	
Geschlecht			0,3
- Männlich	52 (50,5 %)	12 (27,3 %)	
- Weiblich	51 (49,5 %)	32 (72,7 %)	
Durchschnittsalter [Jahre]	75,9 (± 9,9)	84,3 (± 6,7)	< 0,01
[Anzahl Pat.]			
≥80 Jahre	40 (38,8 %)	40 (90,9 %)	
<80 Jahre	63 (61,2 %)	4 (9,1 %)	
Kreatinin [mg/dl]	1,12 (± 0,33)	1,65 (± 0,75)	< 0,001
[Anzahl Pat.]			
≥1,5mg/dl	13 (12,6 %)	27 (61,4 %)	
<1,5mg/dl	90 (87,4 %)	17 (38,6 %)	
Serumkreatinin			
GFR [ml/min]	61,57 (± 18,9)	39,08 (± 22,3)	
Gewicht [kg]	82,2 (±16,5)	70,2 (±17,3)	< 0,001
[Anzahl Pat.]			
>60 kg kg	98 (95,1 %)	25 (56,8 %)	
≤60kg kg	5 (4,9 %)	19 (43,2 %)	
BMI [kg/m ²]	28,5 (± 5,6)	26,0 (± 4,5)	
Größe [cm]	170 (± 10)	164 (± 8)	0,761
Hypertonus	82 (79,6 %)	34 (77,2 %)	0,99
Hyper- cholesterinämie	27 (26,2 %)	11 (25 %)	0,98
Nikotinabusus	10	0	0,99

(aktuell)	(9,7%)	(0%)	
Nikotinabusus	35	8	0,17
(früher)	(35 %)	(18,2 %)	

Tab. 7: Vergleich und Untersuchung der unterschiedlichen Parameter als Einflussfaktor auf die Einteilung in die Dosierungsgruppe 2 x 2,5 mg UD und 2 x 2,5 mg KD

Bei dem statistischen Vergleich der Patienteneigenschaften der Gruppen 2 x 2,5 mg UD und 2 x 2,5 mg KD ist die unterdosierte Gruppe mit 75,9 Jahren signifikant jünger als die korrekt dosierten Patienten mit 84,3 Jahren ($p < 0.01$). Bei der UD-Gruppe waren 38,8 % 80 Jahre oder älter, bei der KD-Gruppe lag der Anteil bei 90,9 %. Ebenfalls signifikant zeigte sich mit $p < 0,001$ ein deutlich niedrigeres Kreatinin von 1,12 mg/dl bei den unterdosierten Patienten im Vergleich mit 2 x 2,5 mg korrekt dosierten Gruppe mit 1,65 mg/dl, wobei der Anteil bei den Unterdosierten mit einem Serumkreatinin von über 1,5 mg/dl bei 12,6 % lag und bei den korrekt dosierten bei 61,4 %. Die GFR lag in der Gruppe der falsch mit 2 x 2,5 mg Apixaban eingestellten Patienten bei 61,5 ml/min und bei den richtig eingestellten bei 39,0 ml/min. Das Gewicht war bei den unterdosierten Patienten signifikant ($p < 0,001$) höher mit 82,2 kg als bei der korrekt dosierten 2 x 2,5 mg Apixaban-Gruppe mit im Schnitt 70,2 kg. Bei den Unterdosierten wogen 95,1 % über 60 kg, bei den korrekt Dosierte waren es 56,8 %.

Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die korrekte Verordnung. Der BMI lag mit 28,5 bei den Unterdosierten höher als bei der KD-Gruppe mit 26,0. Die mit 2 x 2,5 mg unterdosierte Gruppe war im Schnitt größer (170 cm) als die korrekt dosierten Patienten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,761$). Der Anteil an Patienten mit Hypertonus lag bei beiden Gruppen in einer ähnlichen Größenordnung (79,6% UD vs. 77,2% KD), ebenso wie einer Hypercholesterinämie (26,2% UD vs. 25% KD). Ein aktueller Nikotinabusus lag bei 9,7% der Unterdosierten und bei 0% der richtig mit 2 x 2,5 mg Apixaban dosierten Patienten vor.

3.5.2 Vergleich der 2 x 2,5 mg unterdosierten Gruppe (UD) mit der 2 x 5 mg korrekt dosierten Gruppe (KD)

	Apixaban 2 x 2,5 mg UD	Apixaban 2 x 5 mg KD	P-Wert
N	103	331	
Geschlecht			0,096
- Männlich	52 (50,5 %)	193 (58,3 %)	
- Weiblich	51 (49,5%)	138 (41,7 %)	
Durchschnittsalter [Jahre]	75,9 (± 9,9)	70,3 (± 10,0)	< 0,001
[Anzahl Pat]			
≥80 Jahre	40 (38,8 %)	51 (15,4 %)	
<80 Jahre	63 (61,2 %)	280 (84,6 %)	
Kreatinin [mg/dl]	1,12 (± 0,33)	1,01 (± 0,27)	< 0,001
[Anzahl Pat.]			
≥1,5mg/dl	13 (12,6 %)	23 (6,9 %)	
<1,5mg/dl	90 (87,4 %)	308 (93,1 %)	
Serumkreatinin			
GFR [ml/min]	61,57 (± 18,9)	70,31 (± 19,6)	
Gewicht [kg]	82,2 (±16,5)	83,8 (± 17,3)	0,62
[Anzahl Pat.]			
>60 kg kg	98 (95,1 %)	309 (93,4 %)	
≤60kg kg	5 (4,9 %)	19 (5,7 %)	
BMI [kg/m ²]	28,5 (± 5,6)	29,0 (± 13,0)	
Größe [cm]	170 (± 10)	172 (± 12)	0,67
Hypertonus	82 (79,6 %)	234 (70,7 %)	0,28
Hyper- cholesterinämie	27 (26,2 %)	104 (31,4 %)	0,2
Nikotinabusus	10	25	0,98

(aktuell)	(9,7%)	(7,6 %)	
Nikotinabusus (früher)	35 (35 %)	134 (40,5 %)	0,96

Tab. 8: Vergleich und Untersuchung der unterschiedlichen Parameter als Einflussfaktor auf die Einteilung in die Dosierungsgruppe 2 x 2,5 mg unterdosiert und 2 x 5 mg korrekt dosiert.

Die Patientengruppen mit 2 x 2,5 mg Apixaban Unterdosierung und 2 x 5 mg in korrekter Dosierung wurden anhand der jeweiligen erhobenen Parameter statistisch verglichen. Signifikant unterschiedlich zeigte sich das Alter ($p < 0,001$). Dieses betrug bei den 2 x 2,5 mg UD 75,9 Jahre und lag damit signifikant höher als bei 2 x 5 mg KD mit durchschnittlich 70,3 Jahren. Der Anteil der Patienten mit einem Alter von 80 Jahren oder mehr lag bei den Unterdosierten bei 38,8 % und bei den korrekt Dosierte bei 15,4 %. Der Serumkreatininwert lag bei der unterdosierten Gruppe mit 1,12 mg/dl statistisch signifikant höher als bei der 2 x 5 mg KD mit 1,01 mg/dl. Der Anteil an Patienten mit Serumkreatinin von größer 1,5 mg/dl lag bei 12,6 % bei den Unterdosierten und bei den korrekt dosierten bei 6,9 %. Die GFR lag in beiden Gruppen im Schnitt über 60ml/min (61,57 ml/min UD vs. 70,31 ml/min KD). Beim Gewicht, welches ebenfalls eines der Einteilungskriterien bei der Dosiseinstellung von Apixaban darstellt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. In der Gruppe der Unterdosierten waren 95,1 % der Patienten über 60 kg schwer, in der Gruppe der korrekt dosierten 93,4 %. Bei der Geschlechterteilung in eine der beiden Dosierungsgruppen zeigt sich eine nicht signifikante Tendenz ($p=0,096$) dazu, dass weibliche Patienten tendenziell eher unterdosiert werden. Die Durchschnittsgröße bei 2 x 2,5 mg UD betrug 170 cm und war nicht signifikant unterschiedlich zur Durchschnittsgröße der 2 x 5 mg KD mit 172 cm. Ein Hypertonus oder eine Hypercholesterinämie nahmen keinen Einfluss auf die Dosierungseinteilung der beiden Gruppen. Ob ein aktueller oder früher stattgefundenener Nikotinabusus bei den Patienten bestand, war ebenfalls ohne Wirkung auf die Dosierungseinteilung.

3.5.3 Alter der Apixaban-Dosierungsgruppen

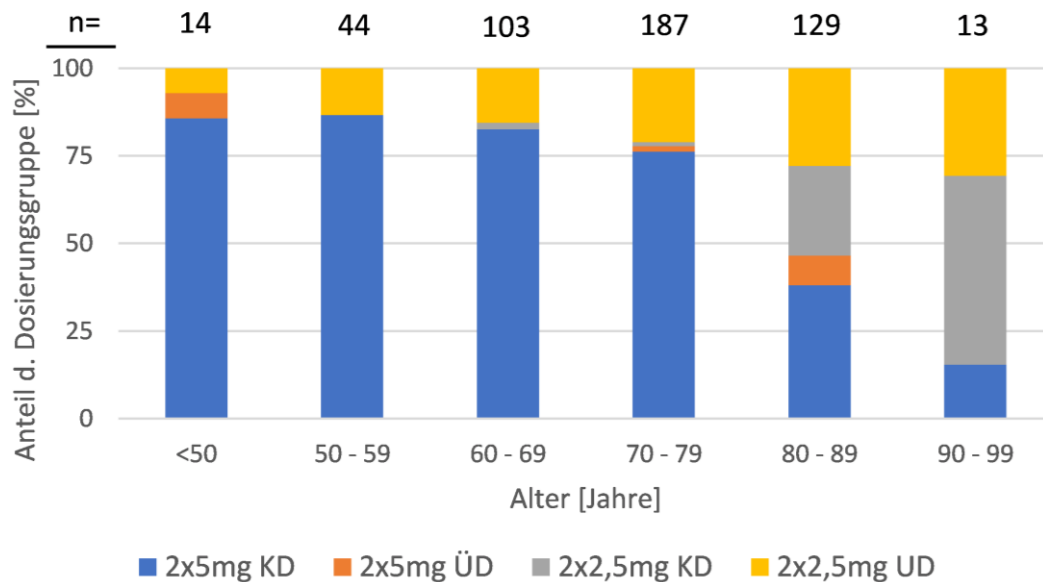


Abb. 11: Darstellung des prozentualen Anteils der jeweiligen Dosierungsgruppen in den unterschiedlichen Altersklassen. Die absoluten Patientenzahlen sind über den jeweiligen Balken als Zahl dargestellt.

Die graphische Darstellung zeigt die Dosierungen in den verschiedenen Altersklassen. Bei den unter 50-Jährigen liegt der Anteil der korrekt-dosierten Patienten (Apixaban 2 x 5 mg KD bzw. 2 x 2,5 mg KD) bei 86 % (n=12), bei den 50-59-Jährigen bei 87 % (n=39), bei den 60-69-Jährigen bei 84 % (n=87), bei den 70-79-Jährigen bei 77 % (n=146) und sinkt bei den 80-89-Jährigen auf 64 % (n=82) ab und liegt in der Altersklasse von 90-99 Jahren bei 69 % (n=9). Überdosierungen mit 2 x 5 mg Apixaban treten sowohl bei den unter 50-Jährigen mit 7 % (n=1), als auch bei den 70-79-Jährigen mit 1,6% (n=3) und den 80-89-Jährigen mit 8,5 % (n=11) auf. In den anderen Altersgruppen traten keine Überdosierungen auf.

Bei den unter 50-Jährigen liegt der Anteil der unterdosierten (Apixaban 2x2,5 mg UD) bei 7 % (n=1), bei den 50-59-Jährigen sind es 13 % (n=6). In dem Altersbereich zwischen 60 und 69 Jahren sind 16 % (n=16) unterdosiert, bei den 70-79-Jährigen 21 % (n=40), bei den 80-89-Jährigen 28 % (n=36) und in der Altersklasse von 90-99 Jahren 31 % (n=4).

3.5.4 Gewicht der Apixaban-Dosierungsgruppen

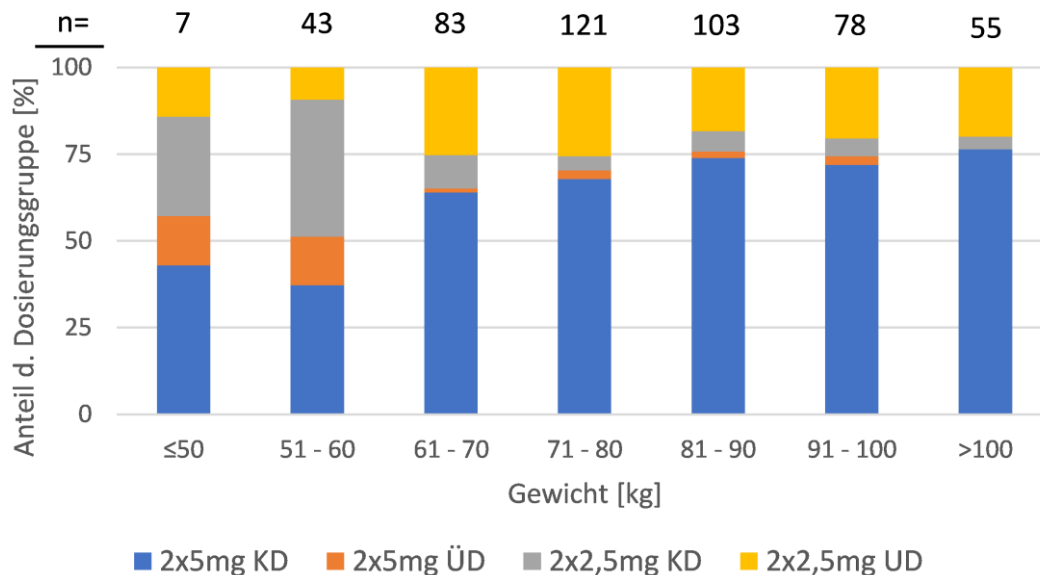


Abb. 12: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen in den unterschiedlichen Gewichtsklassen. Die absoluten Zahlen sind über den jeweiligen Balken als Zahl dargestellt.

Die Graphik zeigt die vier Dosierungsgruppen in den verschiedenen Gewichtsklassen. Bei den Patienten mit 50 Kilogramm Körpergewicht und weniger sind 14 % (n=1) der Patienten mit 2 x 5 mg Apixaban überdosiert. Überdosierungen nehmen anteilmäßig bei steigendem Gewicht ab und sind bei Patienten mit mehr als 100 kg Körpergewicht nicht mehr nachweisbar.

Die mit 2 x 5 mg KD liegen in der Gewichtsklasse von ≤ 50 kg anteilmäßig bei 43 % (n=3), in dem Bereich 51-60 kg bei 37 % (n=16), bei 61-70 kg bei 64 % (n=53). In den nachfolgenden höheren Gewichtsklassen ist der Anteil der 2 x 5 mg KD zunehmend bis auf maximal 76 % (n=42) bei den über 100 kg schweren Patienten. Die Gruppe der mit 2 x 2,5 mg KD sind bei den Patienten, welche ≤ 50 kg wiegen, mit 29 % (n=2) vertreten und bei den 51-60 kg schweren Patienten mit 40% (n=17). In den weiteren Gewichtsklassen ist der Anteil der 2 x 2,5 mg KD recht stabil bei 3-5 %. Die Patientengruppe mit 2 x 2,5 mg UD ist in dem Gewichtsbereich von unter 50 kg mit 14% (n=1) vertreten, im Bereich von 51-60 kg mit 9% (n=4) und im Bereich von 61-70 kg

mit 25% (n=21). In den weiteren Gewichtsklassen von 71-80 kg sind 26 % (n=31), von 81-90 kg sind 18 % (n=19), von 91-100 kg sind 21 % (n=16) und bei über 100 kg sind 20 % (n=11) mit 2 x 2,5 mg Apixaban unterdosiert.

3.5.5 Kreatinin-Wert der Apixaban-Dosierungsgruppen

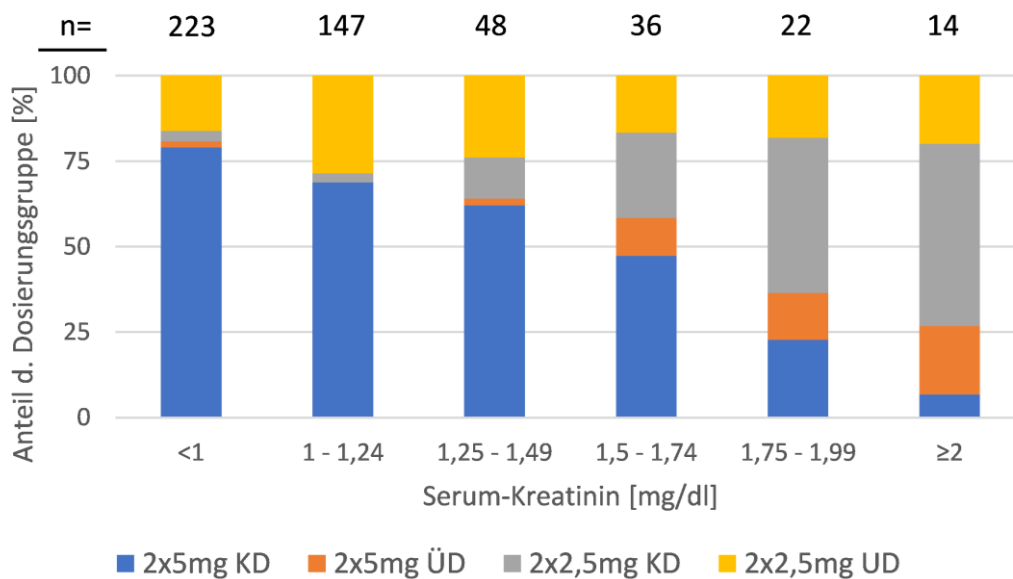


Abb. 13: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen in Abhängigkeit vom Serum-Kreatininwert. Die absoluten Zahlen sind über den jeweiligen Balken des Diagramms eingefügt.

Überdosierungen (2 x 5 mg Apixaban) zeigten sich bei niedrigen Kreatininwerten bis 1,24 mg/dl kaum (1,8 %, n=4). Bei steigenden Kreatininwerten nimmt der Anteil der Überdosierungen zu auf bis zu 14 % (n=3) bei 1,75-1,99 mg/dl und 20 % (n=3) bei Werten >2 mg/dl.

Die mit 2 x 5 mg Apixaban korrekt eingestellte Gruppe (KD) hatte die größten Anteile bei niedrigen Kreatininwerten, bis 79 % (n=176) bei <1 mg/dl. Der Anteil der 2 x 5 mg KD sinkt kontinuierlich mit zunehmenden Kreatinin-Spiegeln ab. Bei einem Kreatinin von 1,5-1,74 mg/dl waren noch 47 % (n=17) korrekt dosiert, bei Serumspiegeln über 2 mg/dl waren es nur noch 7 % (n=1). Die richtig dosierten Patienten mit 2 x 2,5mg Apixaban nehmen anteilmäßig bei steigenden Serumkreatininwerten kontinuierlich von 3 % (n=7) bei < 1 mg/dl, über 25 % (n=9) im Bereich von 1,5-1,74 mg/dl, auf 53 % (n=8) bei Serumspiegeln >2 mg/dl zu. Unterdosierungen (2 x 2,5 mg Apixaban) sind bei Serumkreatininspiegeln zwischen 1 und 1,24 mg/dl anteilmäßig und numerisch am häufigsten zu beobachten mit 29 % (n=42). Sie treten aber in allen

Kreatininbereichen auf. Am zweithäufigsten (n=36) bei den Patienten mit einem Kreatininwert < 1 mg/dl (16 %). Bei Serumkreatininwerten von 1,25-1,49 mg/dl sind 24 % der Patienten (n=12) unterdosiert. Bei weiter ansteigenden Kreatininwerten über 1,5 mg/dl liegt der Anteil der Unterdosierten bei 17-20 % (n=3-6).

3.5.6 Die GFR der Apixaban-Dosierungsgruppen

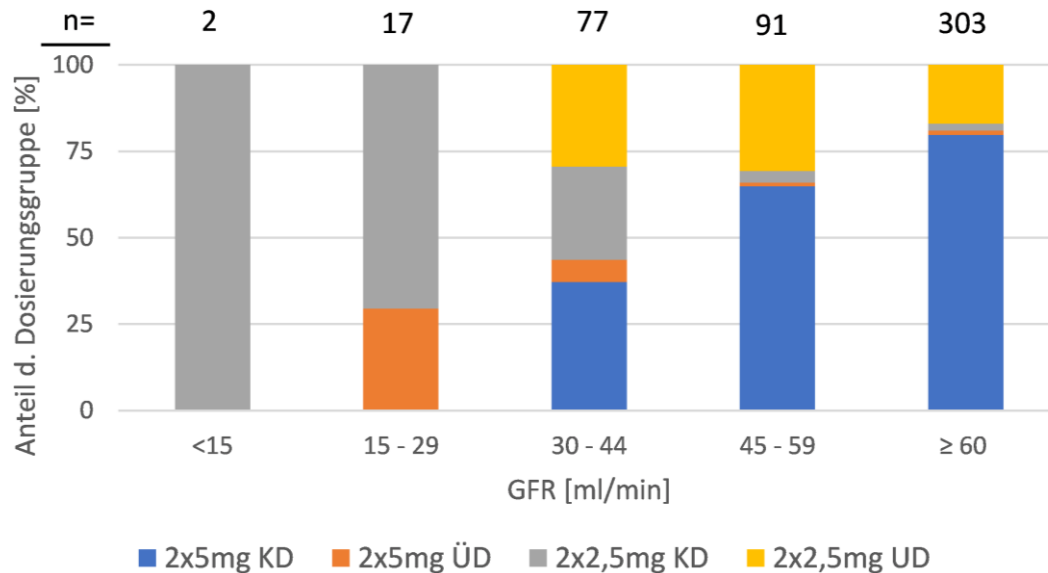


Abb. 14: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Dosierungsgruppen in Abhängigkeit vom ermittelten GFR-Wert. Die absoluten Zahlen sind über den jeweiligen Balken des Diagramms eingefügt.

In Abb. 14 werden die unterschiedlichen Dosierungsgruppen nach der glomerulären Filtrationsrate aufgeteilt dargestellt.

Überdosierungen (2 x 5 mg ÜD Apixaban) sind anteilmäßig am stärksten im GFR-Bereich von 15-29 ml/min mit 29 % (n=5) vertreten. Bei einer GFR unter 15 ml/min traten keine Überdosierungen auf. Bei GFR-Werten von 30-44 ml/min sind 6 % (n=5) überdosiert. Bei Werten über 45ml/min zeigen sich 1 % der Patienten überdosiert.

Je höher die GFR desto höher der Anteil der mit 2 x 5 mg Apixaban richtig eingestellten Gruppe. Bei einer GFR von 30-44ml/min sind 37% (n=29) korrekt mit 5 mg Apixaban dosiert. Der Anteil der 2 x 5 mg KD steigt auf 65 % (n=59) im GFR-Bereich von 45-59 ml/min und auf 80 % (n=243) bei einer GFR über 60 ml/min. Unter einer GFR von unter 30 ml/min ist definitionsgemäß nach Zulassungskriterien keine korrekte Dosierungseinstellung mit 5 mg Apixaban möglich.

Die Dosierungsgruppe mit richtig niedrigerer Apixabandosierung (2 x 2,5 mg KD) zeigte sich anteilmäßig am höchsten im niedrigen GFR von unter 15ml/min mit 100% (n=2) und bei einer GFR von 15-29ml/min mit 71% (n=12). Je höher die GFR lag, desto niedriger liegt der Anteil der mit 2 x 2,5 mg KD. Bei einer GFR von 60ml/min sind 2% der Patienten (n=6) richtig dosiert mit 2 x 2,5 mg Apixaban.

Unterdosierungen mit 2 x 2,5 mg Apixaban (2 x 2,5 mg UD) zeigten sich numerisch mit 52 Patienten (17%) am höchsten bei GFR-Werten von über 60ml/min. Im GFR-Bereich von 45-59ml waren 31% (n=28) und bei 30-44ml/min 30% (n=23) der Patienten mit 2 x 2,5 mg unterdosiert. Bei einer GFR von unter 30 ml/min ist definitionsgemäß keine Unterdosierung von 2,5 mg Apixaban möglich.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

Die vom Hersteller empfohlene Apixabandosis beträgt 2 x 5 mg pro Tag. Bei Zutreffen von mindestens zwei der folgenden Kriterien: Alter \geq 80 Jahre, Körpergewicht \leq 60 kg, Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l), ist eine Dosisreduktion auf 2,5 mg Apixaban zweimal täglich vorzunehmen. Ebenso wird unabhängig von den o.g. Kriterien bei einer GFR von unter 30 ml/min eine Dosisreduktion auf 2 x 2,5 mg Apixaban täglich empfohlen.

Die retrospektive Studie in einer kardiologischen Großpraxis zeigt, dass 70 % aller Patienten dort eine Apixabandosis von 2 x 5 mg und 30 % eine reduzierte Dosis von 2 x 2,5 mg Apixaban zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern erhalten.

Nach retrospektiver Analyse der Reduktionskriterien zeigt sich, dass 24 % aller Patienten mit Vorhofflimmern, die mit Apixaban behandelt werden, nicht die vom Hersteller empfohlene Dosis zur Embolieprophylaxe erhalten haben. 21% aller Patienten sind unterdosiert und nur ein kleiner Anteil (3 %) überdosiert. Von der Patientengruppe, die 2 x 2,5 mg Apixaban erhielten, haben 70 % eine zu niedrige Dosis erhalten. Somit wurde nur bei jedem 3. bis 4. Patienten, der 2 x 2,5 mg Apixaban einnimmt, die richtige Apixabandosis verordnet.

Im Vergleich der unterdosierten Patienten mit 2 x 2,5 mg und richtig dosierten Patienten mit 2 x 5 mg Apixaban, zeigt sich erwartungsgemäß ein signifikant niedriger Kreatininwert (1,12 mg/dl vs. 1,01 mg/dl, $p < 0.001$) und eine höheres Alter 75,9 vs. 70,3 Jahre, $p = 0,001$, wobei das Gewicht nicht unterschiedlich 82,2 kg vs. 83,9 kg, $p = 0,62$ war. Bei den unterdosierten Patienten hatten nur 12,6 % der Patienten einen Kreatininwert $> 1,5$ mg/dl, 4,9 % ein Gewicht < 60 kg und 38,8 % waren älter als 80 Jahre. Andere Parameter wie Geschlecht, Hypertonus, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Beim Vergleich der unterdosierten Gruppe mit der 2 x 2,5 mg richtig dosierten Gruppe sind die Unterdosierten signifikant jünger (75,9 Jahre vs. 84,3 Jahre)

und verfügen über signifikant niedrigere Kreatininwerte (1,12 mg/dl vs. 1,65 mg/dl). Betrachtet man die einzelnen Untergruppen zeigt sich, dass auch hier 87% der zu niedrig dosierten Patienten einen Kreatininwert $< 1,5$ mg/dl aufweisen und 61,2 % zu jung für eine Dosisreduktion sind. Noch auffälliger ist das Gewichtsreduktionskriterium, welches nur 4,9% der Patienten erreichen.

Das Alter scheint bei den vorgenommenen Dosisreduktionen eine wichtige Rolle gespielt zu haben, da sich eindrücklich die Zunahme des Anteils der Unterdosierten mit dem Alter zeigt (s. Abb. 11). Ebenfalls lässt sich feststellen, dass die 2 x 2,5 mg KD innerhalb der untersuchten Kohorte im Regelfall über 80 Jahre alt sind. In Abb. 12 ist nochmals konkordant zu den bereits oben diskutierten Daten die proportional gering vertretene Anzahl und Anteil der Unterdosierten bei den unter 60 kg schweren Patienten abzulesen.

Es konnten auch Fälle von Überdosierungen festgestellt werden, die aber mit 3% sehr selten auftreten. Statistische Analysen sind deshalb wenig sinnvoll und spielen damit im klinischen Alltag keine Rolle.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass von den Ärzten häufig eine zu niedrige Apixabandosis verordnet wird, obwohl die Dosisreduktionskriterien nicht erfüllt sind. Bei den Reduktionskriterien wird doppelt so häufig das Alter, als das Gewicht bzw. der Kreatininwert in der nicht korrekt dosierten Gruppe erreicht. So erhalten wahrscheinlich ältere Patienten eine niedrige Dosis, obwohl nicht gleichzeitig eine Niereninsuffizienz oder Untergewicht vorliegt. Dieses ist erstaunlich, da insbesondere das Gewicht des Patienten leicht ermittelt werden kann. Letztlich ist die genaue Aussage, welches Reduktionskriterium am wenigsten beachtet wurde spekulativ und kann aufgrund der verschiedenen Kombinationen der Reduktionskriterien durch die vorliegende Arbeit nicht geklärt werden.

4.2 Apixaban im klinischen Alltag

Die in dieser Studie hohe Prävalenz an, nach Zulassungskriterien, unterdosierten Patienten von 21 % zeigt sich auch in anderen Studien. In einer Studie des Herzzentrums Leipzig, die 596 Krankenhauspatienten mit nichtvalvulärem VHF untersuchten, waren 28,5 % (n=163) aller Patienten mit Apixaban unterdosiert [41]. Wobei in dieser Studie auch Patienten eingeschlossen wurden, welche in den letzten 6 Monaten eine TAVI (16,5 % der Patienten) oder PCI (10,7 %) erhalten hatten. Dabei standen 29,3 % der Kohorte unter singulärer und 2,1 % unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Der Anteil der Patienten, welche mit der reduzierten Dosis Apixaban behandelt wurden, lag insgesamt höher (47,1 % vs. 29,8 %). Dies ist wahrscheinlich auf die erhöhte Rate an gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung zurückzuführen.

Bei Yao et al. wurden 3713 Patienten mit VHF unter Apixaban aus administrativen US-amerikanischen Datenbanken analysiert. Hier waren 14,8 % (n=550) mit 2 x 2,5 mg Apixaban unterdosiert, wobei in dieser Studie 20 % (n=742) des Apixaban-Kollektivs mit 2 x 2,5 mg Apixaban behandelt wurden und die Parameter Gewicht, Patientenalter und GFR nicht als Parameter zur Dosisreduktion miteinbezogen worden sind, sondern nur das Serumkreatinin [39]. Steinberg et al. hat Datensätze von 2235 Apixaban-Patienten aus der ORBIT-AF II Studienkohorte untersucht. Es wurde eine Unterdosierungsrate von 11,8 % mit Apixaban gefunden, nach Maßgaben der FDA-Zulassung wurde dabei eine GFR von 15-30 ml/min zur Dosisreduktion nicht berücksichtigt [42].

In der aktuellen Registerstudie Apixaban in Atrial Fibrillation (APAF) aus dem Jahre 2020, welche die Nutzung von Apixaban in der deutschen Bevölkerung in „real life“ Bedingungen untersuchte, waren 22,3 % (n=301) aller mit Apixaban dosierten Patienten unterdosiert, wobei insgesamt 30,4 % (n=410) eine reduzierte Dosis von 2 x 2,5 mg Apixaban einnahmen [43]. In der Studie waren 73 % der mit 2 x 2,5 mg Apixabandosierung eingestellten Patienten unterdosiert, so dass nur jeder 4. Patient mit dieser Dosierung richtig eingestellt war [43]. Der in der Studie ermittelte HAS-BLED Score > 3 war in der unterdosierten Gruppe doppelt so häufig wie in der korrekt dosierten Gruppe,

was darauf hinweist, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko zu einer nicht indizierten Dosisreduktion führt. Die Patienten wurden zusätzlich bis zu einem Jahr nachbeobachtet. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Tod, Schlaganfall und klinisch relevanten Blutungen. Die Schlaganfallrate in der APAF-Studie war auch im Vergleich deutlich geringer als in den Zulassungsstudien.

Bei Yao et al. zeigt sich bei genauerer Analyse der im Appendix zur Verfügung gestellten Daten, dass von allen mit Apixaban eingestellten Patienten, 5,2 % (n=192) die korrekte Dosis von 2 x 2,5 mg Apixaban erhielten, jedoch 14,8 % (n=550) aller Patienten eine Unterdosierung einnehmen. Das bedeutet, dass 74,1 % der mit 2 x 2,5 mg dosierten Patienten unterdosiert waren, somit auch nur jeder 4. Patient mit einer 2 x 2,5 mg Dosierung die richtige Dosis erhielt.

Bei Buchholz et al. liegt der Anteil der Unterdosierten an allen mit 2 x 2,5 mg Apixaban Dosierte bei 62 %. Dies heißt nur knapp mehr als jeder 3. Patient ist korrekt mit 2 x 2,5mg eingestellt, ähnlich wie in den hier vorgestellten Daten. In einer kleinen US-Studie mit nur 28 Apixaban-Patienten, welche nach FDA-Zulassungskriterien prüfte, waren 9 von 10 Patienten mit 2,5 mg Apixaban unterdosiert [44]. In einer französischen Studie mit 1059 Apixaban-Patienten, von welchen 30,4% die niedrigere Dosis erhielten, zeigten sich ebenfalls ähnliche Zahlen [45]. 36,3 % der Patienten waren korrekt mit 2 x 2,5 mg Apixaban eingestellt, was ungefähr jedem 3. Patient entspricht. Auch hier wurde höheres Alter und erniedrigte Kreatininwerte als relevante Kriterien genannt, welche zur Dosisreduktion führten. In der französischen Studie wurden die Dosisreduktionskriterien gemäß der europäischen Zulassungskriterien angewandt.

Bei Steinberg et al. wird nicht separat nochmals aufgeführt, wie hoch der Anteil der korrekt mit 2,5 mg Apixaban eingestellten Patienten ist. Daher kann aus dieser Studie nicht beurteilt werden, wie hoch das Verhältnis zwischen korrekt und nicht korrekt mit 2,5 mg Apixaban dosierten Patienten liegt.

Die Rate an Überdosierungen von 3% in dieser Studie lag verglichen mit den anderen Studien auf sehr ähnlichem Niveau [39, 41, 42]

In der Buchholz Studie zeigten sich drei signifikante Einflussfaktoren auf die Dosierung von Apixaban: Alter, Gewicht und Serumkreatinin. Dies ist übereinstimmend mit der hier vorgestellten Studie bezüglich des Vergleichs der unterdosierten mit der 2,5 mg korrekt dosierten Gruppe. In der Buchholz-Studie ist jedoch nicht klar formuliert, ob nur die unterdosierte Gruppe mit der 2,5 mg Apixaban KD statistisch verglichen wurde oder auch ein Vergleich der unterdosierten mit der 5 mg Apixaban KD Gruppe stattfand.

Insgesamt zeigen alle Studien an verschiedenen Kollektiven, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit einer Dosis von 2 x 2,5 mg Apixaban die nötigen Reduktionskriterien zum Untersuchungszeitraum nicht erfüllen. Es handelt sich somit um ein klinisch relevantes und hochaktuelles Problem, da eine Unterdosierung zu einer nicht effektiven Embolieprophylaxe führen kann und Blutungen entsprechend der Zulassungsstudie damit nicht reduziert werden.

Die Frage, welches Risiko eine dauerhafte Unterdosierung für die Embolieprophylaxe birgt, kann von den bisherigen Studien nicht eindeutig beantwortet werden, da auch vermehrte Blutungen zu Schlaganfällen führen können.

Eine generell zu niedrige Dosierung von Apixaban mit 2 x 2,5 mg scheint aber im klinischen Alltag im Vergleich zu den zuvor standardmäßig genutzten Vitamin-K-Antagonisten einen (nicht signifikanten) Trend zu erhöhten thromboembolischen Ereignissen zu zeigen oder den Effekt gegenüber der Standard Apixaban Dosis zumindest einzubüßen, ohne das Blutungsrisiko signifikant zu senken [46, 47].

Bei Nielsen et al. wurde die 2 x 2,5 mg Apixaban-Dosisgabe nochmals anhand entweder einer eingeschränkten Nierenfunktion und/oder eines erhöhten Alters von 80 Jahren analysiert, was die Tendenz zu thromboembolischen Ereignissen in dieser Dosierung eher noch verstärkte [46]. Es wurde jedoch nicht anhand der offiziellen Zulassungskriterien die Anzahl der korrekt mit 2 x 2,5 mg dosierten Patienten ermittelt. Geht man daher davon aus, dass bei mindestens jedem zweiten Patienten die 2 x 2,5 mg Dosierung nicht korrekt angewendet wurde, kann man vermuten, dass diese Effekte ebenfalls auf eine Apixabanunterdosierung zurückzuführen sind. Gemäß der verallgemeinernden

Argumentation, dass sich generell bei der 2 x 2,5 mg Apixabandosierung viele Unterdosierte und daher vermehrt thromboembolische Ereignisse finden, sind in der Literatur auch widersprüchliche Daten zu finden, bei denen eine 2 x 2,5 mg Dosierung generell, ohne Prüfung des Anteils der Unterdosierten, teilweise klinisch keine Nachteile nachweisbar waren [48, 49]. Im Gegensatz dazu konnte Yao et al. einen signifikanten Effekt der Unterdosierung auf thromboembolische Ereignisse nachweisen [39].

Apixaban ist trotz der Problematik der komplexen Verschreibung der niedrigeren Dosierung weiterhin eine sehr gute Wahl bei Vorhofflimmern. Bei Yao et al. wurde auch die Mutmaßung geäußert, dass die Effekte der niedrigeren Dosierung auch deshalb überhaupt sichtbar waren, weil die thromboembolische Rate in der Standard-Dosis von Apixaban ausgesprochen niedrig waren [39]. Auch ist die Schlaganfallrate unter Apixaban in einigen Registerstudien im Vergleich zu den Zulassungsstudien trotz Fehldosierungen niedriger, was allerdings nicht ausschließt, dass eine korrekte Dosis von Apixaban nicht zu noch besseren Ergebnissen in der Schlaganfallsprophylaxe führen könnte [43].

4.3 Ursachen der Fehldosierung

Die bisher vorliegenden Daten zeigen, dass nur jeder 3. bis 4. Patient, der mit 2 x 2,5 mg Apixaban eingestellt ist, richtig dosiert ist. Der Hauptgrund für eine zu niedrige Dosis ist mutmaßlich das Überschätzen des Blutungsrisikos, obwohl dies kein Kriterium für eine Dosisreduktion darstellt. Aus den Registerstudien, die den klinischen Alltag der Patienten darstellen, ergeht somit die Empfehlung an die behandelnden Ärzte jeden Patienten mit der 2 x 2,5 mg Apixabandosierung kritisch auf die korrekte Einhaltung der Dosisreduktionskriterien zu überprüfen, um eine optimale Schlaganfall- bzw. Embolieprophylaxe zu gewährleisten [39].

Welche Faktoren genau behandelnde Ärzte dazu verleitet trotz fehlender Reduktionskriterien die niedrige Dosis zu wählen, kann durch die vorliegende Arbeit letztlich nicht geklärt werden. Es zeigt sich aber anhand der vorgestellten Daten, dass ein erhöhtes Lebensalter und erhöhtes Kreatinin häufiger mit einer

fälschlichen Dosisreduktion korreliert als ein geringes Gewicht. Das Gewicht liegt bei 95 % der unterdosierten Patienten bei über 60 kg.

Bei einer Niereninsuffizienz scheinen die Behandler in Bezug auf die 2 x 5 mg Dosierung mit Apixaban eher vorsichtig und greifen in Bezug auf die Zulassungskriterien zu früh auf die erniedrigte Dosis zurück. Möglicherweise wird auch eine niedrige Dosis als Testdosis verwendet, um das Blutungsrisiko besser abschätzen zu können, dann aber wird im Verlauf, obwohl keine Blutungen auftreten, die Dosis nicht gesteigert.

Dies scheint vor dem Hintergrund der manchmal knapp über dem offiziellen liegenden Grenzwert und klinisch teilweise schwankenden Kreatininwerten und damit einhergehenden schwankenden GFR-Werten verständlich, widerspricht aber eindeutig der Fachinformation, die im Gegensatz zu einer Leitlinie medizinisch verbindlich ist. Möglicherweise hat auch Dabigatran, welches als erstes NOAK 2010 eingeführt wurde, zur Vorsicht beigetragen, da es bei diesem Medikament schneller zu einer Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion kommt, so dass keine Zulassung bei einer GFR < 30ml/min besteht und eine Dosisreduktion schon bei einer GFR < 50ml/min erwogen werden sollte [50].

Den Behandlern mit Apixaban kann aber bei alleinigen grenzwertigen Kreatinin- und damit einhergehenden ebenfalls grenzwertigen GFR-Werten die Angst vor einem eintretenden Blutungsereignis genommen werden, da nur ein geringer Anteil von Apixaban (ca. 27%) renal eliminiert wird und der Einfluss einer Nierenfunktionseinschränkung auf die Apixabanplasmaspiegel deshalb moderat ist [51, 52]. Eine spezielle Analyse der ARISTOTELES Studie zeigte bei einer Kreatininclearance von 25-30 ml/min weiterhin ähnliche Plasmaspiegel und Blutungsreduktion mit Apixaban gegenüber Warfarin wie bei GFR-Werten > 30 ml/min [53]. In der Erstzulassung wurde von der FDA, im Vergleich zur EMA, erst ab einer GFR von unter 15 ml/min die Anwendung von Apixaban nicht mehr empfohlen [54].

Ein erhöhtes Alter allein ist bei korrekt angewandten Dosiskriterien mit Apixaban nicht signifikant mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [55, 56]. Daher sollte behandelnden Ärzten das alleinige Vorliegen eines erhöhten Alters

nicht dazu dienen die Dosis zu reduzieren. Dieses Phänomen der Nichtantikoagulation im höheren Alter wurde auch schon vor der NOAK-Ära beobachtet, da viele ältere Patienten häufig z.B. wegen Sturzneigung überhaupt nicht antikoaguliert wurden. Es konnte jedoch eindeutig nachgewiesen werden, dass die Embolieprophylaxe für hochbetagte Patienten wichtiger ist als das Blutungsrisiko durch häufige Stürze. [57, 58]

Das Gewicht scheint bei der Unterdosierung mit 2 x 2,5 mg Apixaban kaum beachtet zu werden, da sich das Gewicht im Vergleich zur 2 x 5 mg KD-Gruppe nicht signifikant unterschieden hat. Weitere Faktoren, welche die Entscheidung des Behandlers beeinflusst haben könnten, sind ein erhöhtes Blutungsrisiko bspw. quantifiziert anhand des HAS-BLED-Scores, die Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Score oder die Komedikation mit Plättchenhemmern. Diese Parameter wurden in dieser Studie nicht überprüft. Es ist aber anzumerken, dass die Normaldosis von Apixaban (2 x 5 mg) bei Komedikation mit einem Thrombozyten-aggregationshemmer nach PCI mittlerweile empfohlen wird und der HAS-BLED-Score nicht zur Dosisfindung herangezogen werden kann [59]. Die Augustus Studie wurde aber erst 2019 publiziert, so dass bis zu diesem Zeitpunkt eine Unsicherheit bzgl. der Kombinationstherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer bestand. Nur bei Steinberg et al. hatte der CHA₂DS₂-VASc-Score und ein Blutungsrisikostratifizierungsscore Einfluss auf die Entscheidung der Dosierungseinteilung der behandelnden Ärzte [42].

4.4 Hilfsmittel zur exakten Dosisfindung und Adhärenz

Für die Anwendung von DOAKs gibt es heute digitale Möglichkeiten zur Dosisfindung. Das Programm „easydoac.de“, ermittelt durch Eingabe der Indikation, sowie der verschiedenen Dosierungsparameter, die korrekt zu verwendende Dosierung nicht nur von Apixaban, sondern auch der anderen DOAKs. Gleichzeitig werden auch die komplexen Dosisempfehlungen bei Komedikation mit anderen Medikamenten wie z.B. Amiodaron ermittelt.

Neben der initialen Dosisfindung sollte eine regelmäßige Prüfung der aktuell bereits eingestellten Dosierung vorgenommen werden. Insbesondere bei Patienten, welche mit 2 x 2,5 mg Apixaban eingestellt sind, ergibt sich eine

Number needed to treat/check von zwei, um eine fehlerhafte Unterdosierung aufzudecken. Die Führung der mit Apixaban eingestellten Patienten kann durch Ausstellen eines Passes wie bspw. der EHRA NOAC Card vereinfacht werden. Hier werden die Basisdaten des Patienten, Indikation, Dosis, sowie Empfehlungen zur Nachbetreuung und eine Tabelle zur Eintragung von Terminen und Laborparametern des Patienten zur Verfügung gestellt. Dies sensibilisiert auch die Patienten dafür, welche Untersuchungen und Werte notwendig sind und kann ggf. die Compliance erhöhen. Eine regelmäßige Gewichtsdokumentation würde nicht nur in Bezug auf die Apixaban-Dosierung, sondern auch zur allgemeinen Gesundheitsvorsorge der Betroffenen einen Beitrag leisten. Für den Behandler selbst ist es jedoch vorteilhaft, sich in Bezug auf das Gewicht nicht nur auf die alleinige Aussage des Patienten zu verlassen, sondern selbst aktiv das Gewicht zu prüfen. Dies kann auch im Rahmen von regelmäßigen Blutentnahmen in bspw. 3- oder 6-monatigen Abständen zur Nierenfunktionsbestimmung durchgeführt werden. Auch der Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für Angerhörige der Heilberufe für Apixaban bietet eine übersichtliche hilfreiche Unterstützung zur Dosisfindung bzw. Überprüfung einer bereits vorgenommenen Dosierung.

4.5 Studie in der ambulanten Regelversorgung und Ausblick

Bei den bisher verfügbaren Registerstudien zu Apixaban handelt es sich entweder um multizentrische Studien (APAF) oder um monozentrische universitäre Studien aus der stationären Versorgung (Leipzig). Patientendaten aus der ambulanten Versorgung von kardiologischen Praxen sind nur teilweise in den Registerstudien abgebildet. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich erstmals um eine monozentrische Untersuchung der Regelversorgung in Ludwigshafen bzw. Vorderpfalz ausgehend von einem ambulanten Versorger. Hierbei konnte man sehr schnell auf eine Datenmenge zugreifen, die im Gegensatz zu Versicherungsdaten ärztlich validiert ist. Die hier erhobenen Daten machen es auch möglich, schnell individuelle Korrekturen der Behandlung vorzunehmen, da jeder einzelne Patient identifiziert werden kann. Es wäre deshalb sinnvoll auch die ambulante Regelversorgung in

Studienprojekte einzubeziehen bzw. zu unterstützen, um möglichst früh Fehlentwicklungen insbesondere in der medikamentösen Therapie zu detektieren.

4.6 Limitationen

Zu den Limitationen der vorliegenden Studie zählt zum einen, dass es sich um eine rein retrospektive Analyse von Patientendaten handelt. Es ist eine Momentaufnahme der Apixabandosierung bei Vorhofflimmern ohne definierte Endpunkte. Eine weitere Nachverfolgung der Patienten fand nicht statt, um weitere Ereignisse wie bspw. erhöhte Mortalitätsraten, thromboembolische oder Blutungs-Ereignisse zu erfassen. Die weitere Komedikation der Patienten wurde nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden Risiko-Scores zur Einschätzung des Blutungsrisikos wie der HAS-BLED-Score oder der CHA₂DS₂-VASc-Score zur Erfassung des Schlaganfallrisikos nicht erfasst. Die Laborparameter waren nicht unbedingt zeitgleich mit dem letzten Arztbesuch zur Dosierungseinstellung erhoben worden. Dieses Vorgehen mag der Realität durchaus nahekommen, schränkt aber die Aussagekraft zur korrekten Dosierung ein. Bei einem Teil der initial 820 Patienten mit Vorhofflimmern lagen nicht ausreichend Daten vor, sodass nur ein Teil (60,1 %) in die Studie miteingeschlossen werden konnten. Letztlich ergeben sich die meisten Limitationen durch das vorliegende Ethikvotum, welches eine retrospektive Analyse ohne Einwilligung des Patienten erlaubt, jedoch keine weitere prospektive Datenerhebung zulässt.

5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, die Apixabandosis zur Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern anhand der Dosierungsempfehlungen der Fachinformation im klinischen Alltag zu überprüfen. Die Unterdosierung bzw. Überdosierung von Apixaban ist von großer klinischer Relevanz, da möglicherweise mehr Embolien bei falscher Dosierung auftreten. Des Weiteren können Alltagsstudien Hinweise darauf liefern welche Gründe für Falschdosierungen vorliegen. Es wurden 493 Patienten mit Vorhofflimmern unter Prophylaxe mit Apixaban der Kardiologischen Praxisklinik Ludwigshafen-Neustadt retrospektiv in dem Zeitraum von 2013 bis 2019 untersucht. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden 67 % der Patienten mit 2 x 5 mg und 9 % mit 2 x 2,5 mg Apixaban in richtiger Dosierung behandelt. 24 % aller Patienten mit Vorhofflimmern hingegen wurden nicht mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis Apixaban zur Embolieprophylaxe behandelt. 21 % aller Patienten sind unterdosiert und nur ein kleiner Anteil (3 %) überdosiert. Von der Patientengruppe, die 2 x 2,5 mg Apixaban erhielten, haben 70 % eine zu niedrige Dosis erhalten. Somit wurde nur bei jedem 3. bis 4. Patienten, der 2 x 2,5 mg Apixaban einnimmt, die richtige Apixabandosis verordnet. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen „real life“ - Studien. Bei der statistischen Auswertung zeigten sich die von der Fachinformation empfohlenen Parameter (Alter, Kreatinin und Gewicht) signifikant unterschiedlich beim Vergleich der Unterdosierten mit den 2 x 2,5 mg Apixaban korrekt Dosierte. Die Unterdosierten waren jünger, schwerer und verfügten über bessere Nierenretentionsparameter. Im Vergleich der 2 x 5 mg Apixaban korrekt dosierten Patienten mit den Unterdosierten waren die Unterdosierten signifikant älter und hatten erhöhte Kreatininwerte. Beim Körpergewicht zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Die genauen Ursachen und Gründe für die vorgenommenen Fehldosierungen können nicht sicher aus dieser Studie abgeleitet werden. Es zeigt sich jedoch der überraschend hohe Anteil an Unterdosierten von 70 % in der 2 x 2,5 mg Apixabandosierung. Hieraus ergibt sich die Empfehlung bei diesen Patienten die Apixabandosis kritisch zu prüfen.

6 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2020). *ESC Pocket Guidelines. Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern.*
2. Hindricks, G., et al. (2020). *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.* Eur Heart J. 42(5): p. 373-498.
3. Rahman, F., et al. (2014). *Global epidemiology of atrial fibrillation.* Nat Rev Cardiol. 11(11): p. 639-54.
4. Zulkifly, H., et al. (2018). *Epidemiology of atrial fibrillation.* Int J Clin Pract. 72(3): p. e13070.
5. Krijthe, B.P., et al. (2013). *Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060.* Eur Heart J. 34(35): p. 2746-51.
6. Staerk, L., et al. (2018). *Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study.* Bmj. 361: p. k1453.
7. Statistisches Bundesamt (2017). *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern 2016.* Fachserie 12 Reihe 6.4.
8. Kornej, J., et al. (2020). *Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights.* Circulation research. 127(1): p. 4-20.
9. Shamloo, A.S., et al. (2019). *Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies.* Rom J Intern Med. 57(2): p. 99-109.
10. Andrade, J., et al. (2014). *The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms.* Circ Res. 114(9): p. 1453-68.
11. Gleason, K.T., et al. (2018). *Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review.* J Cardiovasc Nurs. 33(2): p. 137-143.
12. Siontis, K.C., et al. (2016). *Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications.* Heart Rhythm. 13(7): p. 1418-24.

13. Potpara, T.S., et al. (2013). *A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study*. *Int J Cardiol*. 168(5): p. 4744-9.
14. Rienstra, M., et al. (2012). *Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities*. *Circulation*. 125(23): p. 2933-43.
15. Pistoia, F., et al. (2016). *The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke*. *Cardiol Clin*. 34(2): p. 255-68.
16. Ceonodolea, A.D., et al. (2017). *Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries*. *Stroke Res Treat*. 2017: p. 8593207.
17. Wendelboe, A.M. and G.E. Raskob (2016). *Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects*. *Circ Res*. 118(9): p. 1340-7.
18. Lyaker, M.R., et al. (2013). *Arterial embolism*. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 3(1): p. 77-87.
19. Frost, L., et al. (2001). *Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation*. *Arch Intern Med*. 161(2): p. 272-6.
20. Wijesurendra, R.S. and B. Casadei (2015). *Atrial fibrillation: effects beyond the atrium?* *Cardiovasc Res*. 105(3): p. 238-47.
21. Gerd Herold und Mitarbeiter (2020). *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold.
22. Ziff, O.J., et al. (2018). *The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the United Kingdom ACALM registry*. *Int J Cardiol*. 252: p. 117-121.
23. Dagres, N., et al. (2018). *European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice?* *Europace*. 20(9): p. 1399-1421.
24. Kim, M.H., et al. (2011). *Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 4(3): p. 313-20.
25. Stewart, S., et al. (2002). *A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study*. *Am J Med*. 113(5): p. 359-64.
26. Wang, T.J., et al. (2003). *A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study*. *Jama*. 290(8): p. 1049-56.

27. Watson, T., et al. (2009). *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited*. *Lancet*. 373(9658): p. 155-66.
28. Lin, H.J., et al. (1996). *Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study*. *Stroke*. 27(10): p. 1760-4.
29. Jagadish, P.S. and R. Kabra (2019). *Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond the CHA(2)DS(2)-VASc Score*. *Curr Cardiol Rep*. 21(9): p. 95.
30. Amboss GmbH. (zuletzt aktualisiert: 01.11.2022). *Name der Illustration: CHA2DS2VASc-Score (Akronym), Kapitel: Vorhofflimmern*. Zugriffsdatum: 08.12.2022 um 06:41 Uhr, online unter: <https://next.amboss.com/de/article/GS0Baf?q=chads2score#Z026be453d96f681150528e9ba9626712>.
31. Amboss GmbH. (zuletzt aktualisiert: 01.11.2022). *Name der Illustration: Thromboembolie-Risiko ohne Antikoagulation, Kapitel: Vorhofflimmern*. Zugriffsdatum: 08.12.2022 um 06:30 Uhr, online unter: <https://next.amboss.com/de/article/GS0Baf?q=chads2score#Z026be453d96f681150528e9ba9626712>.
32. Rienstra, M., et al. (2018). *Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial*. *Eur Heart J*. 39(32): p. 2987-2996.
33. Granger, C.B., et al. (2011). *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. *New England Journal of Medicine*. 365(11): p. 981-992.
34. Bristol-Myers Squibb GmbH und Pfizer Pharma GmbH (2021). *Eliquis® 5mg Filmtablette*. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
35. European Medicine Agency (EMA) *Eliquis: European public assessment report (EPAR) - Product information*. Zugriffsdatum: 05.04.2022, online unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.
36. Gelbe Liste (zuletzt aktualisiert: 18.08.2021). *Abbildung Gerinnungskaskade*. Zugriffsdatum: 10.12.2022, online unter: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/direkte-orale-antikoagulantien-doak-noak>.
37. Andrew, N.E., et al. (2013). *The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made?* *Neuroepidemiology*. 40(4): p. 227-39.
38. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). *Eliquis Verordnungen*. Zugriffsdatum: 07.04.2022, online unter: <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?jsessionid=608C2EDB1B47B7906C1410E48C964836?0>.
39. Yao, X., et al. (2017). *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. 69(23): p. 2779-2790.

40. R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.r-project.org/>.
41. Buchholz, A., et al. (2018). *Initial apixaban dosing in patients with atrial fibrillation*. Clin Cardiol. 41(5): p. 671-676.
42. Steinberg, B.A., et al. (2016). *Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry*. J Am Coll Cardiol. 68(24): p. 2597-2604.
43. Zeymer, U., et al. (2020). *Use, Persistence, Efficacy, and Safety of Apixaban in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in Unselected Patients in Germany. Results of the Prospective Apixaban in Atrial Fibrillation (APAF) Registry*. Cardiol Ther. 9(2): p. 467-478.
44. Barra, M.E., et al. (2016). *Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy*. Am J Med. 129(11): p. 1198-1204.
45. Falissard, B., et al. (2019). *Apixaban for prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in France: The PAROS cross-sectional study of routine clinical practice*. Arch Cardiovasc Dis. 112(6-7): p. 400-409.
46. Nielsen, P.B., et al. (2017). *Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study*. Bmj. 356: p. j510.
47. Cho, M.S., et al. (2018). *Outcomes After Use of Standard- and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation*. Stroke: p. Strokeaha118023093.
48. Bang, O.Y., et al. (2020). *The risk of stroke/systemic embolism and major bleeding in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants compared to warfarin: Results from a real-world data analysis*. PLoS One. 15(11): p. e0242922.
49. Staerk, L., et al. (2018). *Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study*. J Intern Med. 283(1): p. 45-55.
50. European Medicine Agency (EMA) *Pradaxa : EPAR - Product Information*. Zugriffsdatum: 30.04.2022, online unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_de.pdf.
51. Byon, W., et al. (2019). *Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review*. Clin Pharmacokinet. 58(10): p. 1265-1279.
52. Chang, M., et al. (2016). *Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban*. J Clin Pharmacol. 56(5): p. 637-45.

53. Stanifer, J.W., et al. (2020). *Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease*. *Circulation*. 141(17): p. 1384-1392.
54. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Highlights of Prescribing Information*.
Zugriffsdatum: 03.08.2022, online unter:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf.
55. Chao, T.F., et al. (2018). *Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study*. *Circulation*. 138(1): p. 37-47.
56. Okada, M., et al. (2021). *Clinical Outcomes of Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation Receiving On-label Doses of Apixaban: J-ELD AF Registry Subanalysis*. *J Am Heart Assoc*. 10(15): p. e021224.
57. Sellers, M.B. and L.K. Newby (2011). *Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients*. *Am Heart J*. 161(2): p. 241-6.
58. Garwood, C.L. and T.L. Corbett (2008). *Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls*. *Ann Pharmacother*. 42(4): p. 523-32.
59. Windecker, S., et al. (2019). *Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial*. *Circulation*. 140(23): p. 1921-1932.

7 Lebenslauf

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank geht an Herr Prof (apl). Dr. med. Tim Süselbeck für die Möglichkeit die Dissertation bei ihm zu schreiben, sowie die wirklich großartige Betreuung und Unterstützung.

Dr. rer. soc. Franziska Bott danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der Statistik mittels des Programms „R“.

Meinem Ehemann und meiner ganzen Familie danke ich von ganzem Herzen für ihre tatkräftige Unterstützung und ihre Geduld während meiner Arbeit an der Dissertation.