

Christine Johanna Brockmüller
Dr. med.

Epidemiologie von Unter-/Überversorgung mit Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern unter Mitberücksichtigung von Arzneimittelinteraktionen – eine umfassende Analyse der Medikationsdaten des prospektiven ARENA-Registers der Rhein-Neckar-Region

Fach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter-Emil Haefeli

Die Wahl der individuell optimalen Dosis direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK) stellt einen zentralen Aspekt in der Thromboembolieprophylaxe bei Patient*innen mit Vorhofflimmern (VHF) dar. Obwohl DOAK inzwischen seit einigen Jahren Erstlinientherapie für diese Indikation sind, sind *Off-Label*-Dosierungen einer der häufigsten Fehler in der DOAK-Anwendung. Insbesondere die *Off-Label*-Reduktion der DOAK-Dosis zeigt dabei eine hohe Prävalenz. Die Gründe, die die Verschreiber*innen zu dieser Entscheidung bewegen, sind aktuell nicht ausreichend bekannt, und bisherige Studien zeigten widersprüchliche Resultate. Als mögliche Ursachen wurden in der Vergangenheit Unsicherheiten bezüglich der Erfüllung der Dosisanpassungskriterien durch die jeweiligen Patient*innen identifiziert, wobei hier sowohl akzidentelle als auch intentionelle Ursachen in Frage kommen. Besonders können hierzu Arzneimittelinteraktionen und das Vorliegen von Komorbiditäten, die Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik der DOAK beeinflussen, beitragen. Insbesondere Arzneimittelinteraktionen der DOAK sind in epidemiologischen Studien bislang kaum untersucht und bezüglich ihrer Effekte ausgewertet worden. Überdies können auch nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel („Over-the-Counter-Präparate“) und auch Nahrungsergänzungsmittel relevante Arzneimittelinteraktionen verursachen, wurden aber bislang kaum in entsprechenden Analysen betrachtet. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war somit zunächst die Evaluation von Arzneimittelinteraktionen in der Medikation von VHF-Patient*innen mit einem besonderen Fokus auf Arzneimittelinteraktionen, die die therapeutische Antikoagulation beeinflussen, sowie die Anwendung nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel. Weiterhin sollten Prävalenzen von *Off-Label*-DOAK-Dosierungen in einer deutschen Kohorte von VHF-Patient*innen quantifiziert, assoziierte Faktoren identifiziert und Prädiktionsmodelle zur Vorhersage von DOAK-Unterdosierungen errechnet werden.

Als Datengrundlage wurde die ARENA-Studie genutzt, ein prospektiv erhobener Registerdatensatz mit Informationen von über zweitausend Patient*innen mit VHF und detailliert erfassten Medikationsdaten (unter Nutzung der Pharmazentralnummer), wobei die Datengrundlage zunächst sorgfältig bereinigt und unter Anwendung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystems (ATC-System) konsolidiert wurde. Die Auswertung der Arzneimittelinteraktionen erfolgte unter Nutzung zweier Clinical-Decision-Support-Systeme (easyDOAC als Zusammenfassung offizieller Empfehlungen der Fachinformationen der DOAK; AiDKlinik® als Maßstab des aktuellen

Forschungsstands bezüglich des Arzneimittelinteraktionspotenzials einer Vielzahl von Inhaltsstoffen).

Arzneimittelinteraktionen, die die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik eines DOAK betrafen, konnten unter Anwendung von easyDOAC bei etwa 23 % der Patient*innen detektiert werden, wobei die überwiegende Mehrzahl dieser Interaktionen potentiell zu einer Erhöhung von DOAK-Exposition und/oder Blutungsrisiko führten und bei Dabigatran-Therapie in deutlich höherer Prävalenz auftraten. Arzneimittelinteraktionen in der sonstigen Medikation konnten unter Nutzung von AiDKlinik® bei etwa 81 % der DOAK-Patient*innen identifiziert werden.

Die Prävalenz der Therapie mit *Off-Label*-DOAK-Dosierungen lag im Mittel bei 19 %, wobei 15 % auf reduzierte Dosierungen trotz Qualifikation zur Standarddosis und 4 % auf Standarddosierung trotz Erfüllung der Dosisreduktionskriterien entfielen. Im Vergleich der einzelnen DOAK-Substanzen lagen die Prävalenzen für *Off-Label*-Dosisreduktion zwischen 19 % (Dabigatran) und 7 % (Edoxaban), für den *Off-Label*-Einsatz der Standarddosis zwischen 6 % (Edoxaban) und 2 % (Apixaban). Prädiktionsmodelle zur Vorhersage des Vorliegens einer *Off-Label*-Dosisreduktion wurden sowohl für die Gesamtgruppe der DOAK-Patient*innen als auch (aufgrund der differierenden Dosisreduktionskriterien) für die einzelnen Substanzen errechnet. Als Kandidatenprädiktoren wurden insbesondere nach dem ATC-System kategorisierte Medikationsgruppen sowie klinische und psychosoziale Basisdaten inklusive verbreiteter Scores einbezogen. Prominente Prädiktoren für eine *Off-Label*-Dosisreduktion waren v. a. die Anzahl der detektierten DOAK-Arzneimittelinteraktionen (gemäß easyDOAC), die gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und ein höheres Blutungsrisiko gemäß HAS-BLED-Score. Als prädiktiv für das Vorliegen einer bestimmungsgemäßen DOAK-Dosis zeigten sich insbesondere die Einnahme von Mineralstoffpräparaten (vornehmlich Magnesium), die Rekrutierung während eines Arztbesuchs spezifisch zur Therapie des VHF sowie eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemäß EQ-5D-5L-Score).

Die vorliegende Arbeit konnte die Relevanz medikationsbezogener Parameter, insb. bezüglich der konkomitanten Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und DOAK-Arzneimittelinteraktionen, für die Wahl der Dosis in der Antikoagulation bei Patient*innen mit VHF aufweisen. In diesem Zusammenhang konnten zudem häufige Wirkstoffkombinationen, die Arzneimittelinteraktionen verursachen, identifiziert werden. Es konnten sowohl Hinweise auf akzidentelle, als auch auf intentionelle *Off-Label*-Therapie detektiert werden. In dieser Arbeit konnten Risikofaktoren für Fehlverschreibungen identifiziert werden, wodurch gefährdete Patient*innen identifiziert, Interventionen eingeleitet und somit ein Beitrag zur Optimierung der Schlaganfallprophylaxe bei Patient*innen mit VHF geleistet werden könnte.