

## Für und Wider NOAKs (neue orale Antikoagulanzen)

**Neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) sind seit wenigen Jahren auf dem Markt und scheinen die orale Antikoagulation mit Marcumar oder anderen Vitamin K-Antagonisten (VKA) zu verdrängen. Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) wurden zugelassen zur Primärprophylaxe bei Hüft- und Knie-TEP, zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern (VHF) und Rivaroxaban auch zur Behandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien. Mit Apixaban (Eliquis®) ist ein weiterer direkter Inhibitor des Gerinnungsfaktors Xa ähnlich Rivaroxaban zugelassen worden.**

Innovative Medikamente wie die NOAKs haben ihren Preis. Ist der höhere Preis denn gerechtfertigt? Sind die NOAKs nicht nur besser handzuhaben, sondern bieten auch medizinische Vorteile gegenüber VKA? Oder hat sich die Marcumarisierung schlichtweg überlebt? Diese Fragen wurden während des 10. Regensburger Gerinnungsforums am 14.11.2013 diskutiert.

*Pro und Contra NOAKs wurden dabei bewusst sehr pointiert gegenübergestellt, weshalb die Darstellung im Detail nicht unbedingt die volle persönliche Meinung der Referenten widerspiegelt.*

### Wider NOAKs

Auch heutzutage spricht vieles für den Einsatz von **VKA**: Wir haben eine **jahrzehntelange Erfahrung** mit diesen Substanzen. Durch das regelmäßige Monitoring haben wir die **Compliance** unserer Patienten im Blick. Wird mal eine Tablette vergessen, **ist nicht mit einem sofortigen Wirkungsverlust zu rechnen**. Bei stabiler INR-Einstellung ist die Antikoagulation hocheffizient bei verhältnismäßig geringem Blutungsrisiko. Mit **PPSB** steht uns ein Mittel zur Verfügung, mit dem die Cumarinwirkung **sofort zu antagonisieren** ist. Die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind zwar zahlreich, aber auch bekannt und können bei der Verschreibung berücksichtigt werden (1). Der **Preis** ist **unschlagbar gering**.

Die NOAKs kosten ein Vielfaches. Bei einer durchschnittlichen Tagesdosis werden Euro 3,30 ausgegeben, was 20 Mal so viel ist wie die durch Marcumar verursachten Kosten. Fischaleck spricht von einer „programmierten Kostenexplosion“. „Würden in Bayern nur die Hälfte aller Marcumar-Patienten auf ein NOAK umgestellt, bedeutete das Mehrkosten von fast 80 Millionen Euro im Jahr!“ (2).

Sind **NOAKs** auch medizinisch die bessere Wahl? Profitiert der Patient wirklich immer von den neuen Substanzen? Die Zulassungsstudien EINSTEIN-DVT und PE dokumentierten **keine überlegene Effektivität gegenüber Warfarin**. Die gepoolte Analyse der beiden Phase III-Studien zeigte aber deutlich weniger schwere Blutungsereignisse unter Rivaroxaban (3). Auch unter anderen NOAKs wie z.B. Apixaban kommt es zu vergleichsweise weniger schweren Blutungen (4). Blutungen unter VKA stellen zweifelsohne ein ernsthaftes Problem dar, eine Reduktion der Blutungsrate wäre also hochwillkommen. So sind Warfarin-assoziierte Blutungen verantwortlich für 2-3% aller Hirnblutungen. Die Mortalitätsrate ist mit 52-60% erschreckend hoch (5). Von einer hohen Sterblichkeit sind insbesondere Patienten mit Erkrankungen wie Demenz, COLD und Niereninsuffizienz betroffen (6). Niereninsuffizienz wird als Kontraindikation für Marcumar geführt; mangels Alternativen (auch unter Heparin steigt dabei das Blutungsrisiko) waren wir lange Zeit darauf angewiesen, selbst bei eingeschränkter Niereninsuffizienz mit Marcumar zu behandeln. Bei einer INR zwischen 3,5 und 4,5 ist das Blutungsrisiko zehnmal so hoch. Ein Drittel aller zerebralen Blutungen

unter Vitamin-K-Antagonisten ereignen sich bei einer INR > 3,0. Eine suffiziente INR-Einstellung würde also das Blutungsrisiko deutlich reduzieren. Bei den Zulassungsstudien wie ROCKET-AF, EINSTEIN-DVT, PE (Rivaroxaban) befand sich die INR nur zu 55 bis 63%, bei RE-COVER, RE-LY (Dabigatran) zu 60 bis 64% und bei ARISTOTLE (Apixaban) zu 62% im therapeutischen Bereich (4, 7, 8, 9, 10, 11). **Eine bessere Einstellung dürfte vermutlich den Vorsprung der NOAKs im Hinblick auf das Blutungsrisiko zusammenschmelzen lassen.**

Ein Weg zu einer besseren Einstellung ist die Quickwert selbstkontrolle. Die Effektivität kann durch dieses Verfahren laut einer gepoolten Datenanalyse tatsächlich gesteigert werden, insbesondere bei jüngeren Patienten in einem Alter < 55 Jahren. Die Sicherheit war gegenüber der Testung in der Arztpraxis nicht zu verbessern. In die Untersuchung gingen aber Patienten nach künstlichem Herzklappenersatz ein. **Patienten, die nicht wegen künstlichen Herzklappen oder VHF behandelt werden, könnten evtl. von einer Selbsttestung profitieren:** Hier unterschied sich die Blutungsrate mit grenzwertiger Signifikanz, wobei die Zahl der untersuchten Patienten mit jeweils ca. 270 pro Gruppe nicht sehr hoch war (12).

Das Risiko für schwere Organblutungen unter VKA hängt in hohem Maße von bestimmten Prädiktoren ab: Fortgeschrittenes Alter wird in manchen Studien als ein Faktor genannt, in anderen wiederum nicht. Möglicherweise wirkten sich Confounder wie Comorbidität auf die Testergebnisse aus. Zu den Prädiktoren zählen frühere gastrointestinale Blutung und Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, etc. (13). Die gepoolte Analyse der EINSTEIN-Daten untersuchte Subgruppen der Studienpopulationen, die gerade im Hinblick auf genannte Prädiktoren sehr aufschlussreich sind. Unter „fragilen“ Patienten wurden Studienteilnehmer in einem Alter > 75 Jahre, mit einer Creatinin-Clearance von <50 ml/min und auch einem Körpergewicht von < 50 kg zusammengefasst. Fragile Patienten hatten unter NOAKs nicht weniger Thromboserezidive, jedoch deutlich weniger schwere Blutungen (Rivaroxaban-Tagesdosis in der Langzeitprophylaxe 20mg). Die Blutungsrate von „nicht-fragilen“ Patienten unterschied sich dagegen, ob nun Warfarin oder Rivaroxaban eingenommen wurde, nicht (!). **Patienten ohne irgendwelche anderen Erkrankungen profitieren also, gegenüber Marcumar, nicht von Rivaroxaban. Sie nehmen in einem ähnlichen Ausmaß Organblutungen in Kauf.**

*Patienten, die nicht hochbetagt und multimorbid sind, deren INR suffizient einzustellen ist, haben keinen entscheidenden Vorteil durch die NOAKs. Das sind z.B. Männer und Frauen mittleren Alters, die eine Venenthrombose oder Lungenembolie zu beklagen hatten. VKA stellen nach wie vor eine effektive und sichere, vor allem preisgünstige Behandlungsoption dar.*

» Christian M. Schambeck, München

## Pro NOAKs

VKA sind unbestritten wirksam, doch wo stehen wir mit diesen Substanzen im Alltag wirklich? Hier einige Denkanstöße:

Die **Umsetzung der oralen Antikoagulation mit VKA in der Praxis** ist nach wie vor **ungenügend**: Europäischen und US-Studien zufolge werden nur reichlich der Hälfte der Bedürftigen (55 bis 65%) auch tatsächlich VKA verschrieben (14, 15, 16). In Deutschland sind zwischen 20 und 42% der Patienten unterversorgt (17). 50% der Patienten brechen die Therapie in den ersten drei Jahren ab (18). Fasst man die Wirklichkeit der Vitamin K-Antagonisierung aller VHF-Patienten zusammen, so erhalten nur etwa die Hälfte ein Cumarinderivat (verbleiben 50%), etwa die Hälfte hiervon wird angemessen behandelt (verbleiben 25%), und nur wenige Patienten führen die Behandlung nach sechs Jahren noch fort. Es liegt auf der Hand, dass dringend effektivere, sicherere und praktischere Therapien benötigt werden. Neben den nicht abgedeckten Bedürfnissen einer VKA-Prophylaxe stellt sich die **Qualität der Antikoagulation** als das **nächst größere Problemfeld** dar: Von den VKA-geeigneten Patienten mit bekanntem VHF und bereits stattgehabter zerebraler Ischämie waren bei erneutem Apoplex nur 18% im INR-Zielbereich (19).

Ist die VKA-Therapie wirklich so einfach, wie es erscheinen mag? Bei meinen Umfragen unter Hausärzten bei up-to-date-Veranstaltungen zwischen 2011 und 2013 gaben ca. 30% der Kollegen an, dass sie am meisten **ständige INR-Kontrollen und Dosisanpassungen störten**, weitere 30-40% störten besonders die **Umstellungen vor Operationen/Interventionen**. Problematisch waren für je 20% Blutungskomplikationen und schlechte Compliance. Um den engen INR-Ziel-Korridor zu erreichen, sind **bei VKA-Patienten zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln** zu beachten. Allein die Einstellungsphase ist kompliziert. Nomogramme zur INR-Einstellung sind hier nur bedingt hilfreich (20). Dagegen ist die **Dosierung der NOAKs völlig unkompliziert**, entweder es werden 1 oder 2 Tabletten (Kapseln) genommen, eine Dosisanpassung ist nur bei ausgewählten Patientenkollektiven zu beachten.

Das Bridging vor Interventionen bei VKA-Patienten ist zwar gelebte Praxis (da im Falle einer VKA-Pausierung bis zur suffizienten Neueinstellung in der Regel 2-3 Wochen ohne Schutz vergehen würden), der Nutzen aber durchaus umstritten. Ob mit Heparin überbrückt wird oder nicht, verringert die Rate an Thromboembolien nicht signifikant (21). Das **Bridging mit niedermolekularem Heparin erhöht** jedoch das **Blutungsrisiko** für einfache Blutungen um das 5,6-Fache, für schwere Blutungen um das 3,6-Fache. Eine Überbrückung mit Heparin scheint vielleicht nur bei langen Pausen einer oralen Antikoagulation oder hohem Embolierisiko sinnvoll. **NOAKs** dagegen **erfordern** in der Regel **keinerlei Bridging**: 24-48 Stunden (selten länger) vor dem Eingriff wird pausiert, anschließend baldmöglichst wieder begonnen und etwa 3 Stunden später liegt der volle Schutz wieder vor (22).

Wie sieht es mit der Sicherheit der VKA-Behandlung aus? Eine schwankende INR erhöht immer das Risiko für Komplikationen. So betrug die Inzidenz schwerer Blutungskomplikationen in den ersten 30 Tagen einer VKA-Prophylaxe bei VHF 11,8% p.a., im 5-Jahres-Follow-up waren immerhin 8,7% aller Patienten betrof-

fen und 18,1% der schweren Blutungen verliefen tödlich (23). Die FDA erhielt 2011 annähernd 180.000 Berichte über schwere Medikamenten-Nebenwirkungen (davon gut 30.000 tödlich). Die Liste führte Warfarin an (24). Demgegenüber lässt sich die **Rate an Hirnblutungen unter NOAKs um 55% reduzieren** (25). Alle Phase III-Studien, ob mit Dabigatran, Rivaroxaban, Elixiban, etc. zeigen eine deutlich geringere Rate an schweren Blutungen.

Für die NOAKs gibt es noch keine echten Antidote, während **Notfälle unter VKA**, so eine weitläufige Ansicht, gut zu behandeln sind. VKA-Blutungskomplikationen sind im Alltag wesentlich häufiger als in Phase III-Studien: Schwere Blutungen treten zu 4,8% auf. Allein in Ostsachsen wurden 290 Patienten in nur einem Jahr wegen VKA-Blutungen hospitalisiert. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 7,6%, die 90-Tage-Mortalität 14,1% (6). **PPSB** wird im Mittel **erst 5 Stunden nach Blutungsbeginn gegeben** (26). Laut einer prospektiven Multizenterstudie mit 141 Patienten **nach VKA-assoziiierter Hirnblutung** war zwar bei 80% der Patienten binnen 60 min **nach PPSB die INR zu normalisieren**, die **Blutung nahm aber bei 45% der Patienten in der Folgezeit sogar zu** (5, 27). Zu bedenken ist auch, dass PPSB Faktor IX-kalibriert ist, weshalb die Zusammensetzung variiert. Die Folge sind häufig relative Überdosierungen und bei wiederholter Gabe Akkumulation prothrombotischer Faktoren. Nach PPSB ist mit 1-2% thromboembolischer Komplikationen zu rechnen, welche zur Sterblichkeit nach schweren VKA-Blutungen beitragen (28, 29).

*Was ist das Fazit aus den Phase III-Studien? Blutungen sind, wie nicht anders zu erwarten, auch unter NOAKs die häufigste Nebenwirkung. Die allgemeine Blutungsrate ist nicht niedriger als unter VKA. Gastrointestinale Blutungen können vielleicht sogar häufiger sein. Schwere Blutungen sind in der Regel aber unter NOAKs seltener und scheinen günstiger zu verlaufen als unter VKA. Hirnblutungen werden unter NOAKs um 50-70% gesenkt. Es treten weniger lebensbedrohliche Blutungen auf und die Mortalität schwerer NOAK-Blutungen scheint nach ersten Erfahrungsberichten unter der von schweren VKA-Blutungen zu liegen.*

Bleibt das Kostenargument: Ist die VKA-Prophylaxe wirklich so viel billiger? Unter sozioökonomischen Gesichtspunkten werden nicht nur die Kosten für das Medikament selbst herangezogen, Behandlungskosten infolge einer unerwünschten Nebenwirkung müssen ebenso in die Gesamtkalkulation eingehen, was beispielsweise in den USA sehr genau abgebildet werden kann. Die Krankenhauskosten einer Blutung unter VKA betragen ca. 10.800 US-Dollar (30). In den 12 Monaten nach VKA-Beginn bei VHF belaufen sich die Gesundheitskosten ohne Blutung auf ca. 24.100 US-Dollar, mit intrakranieller Blutung aber bereits auf 41.900 US-Dollar (31). Eine sozioökonomische Gegenüberstellung von VKA und NOAK wurde für Deutschland bislang nicht erarbeitet, aber **NOAKs dürften bei deutlicher reduzierter Rate und günstigerem Verlauf schwerer Blutungen einen Großteil ihrer Mehrkosten einsparen helfen**.

» Jan Beyer-Westendorf, Dresden

**Literatur unter [www.haemostasikum.de](http://www.haemostasikum.de) einzusehen.**

**Vielleicht ein Konsens: Nicht jeder stabil eingestellte VKA-Patient ohne nennenswerte Comorbidität sollte auf ein NOAK umgestellt werden, allerdings sollte man den „VKA-Verbleibern“ gegenüber schon aus haftungsrechtlichen Gründen einmal kurz die Vor- und Nachteile dieser neuen Therapiealternative ansprechen. Bei Neueinstellungen von Patienten mit VHF oder venöser Thrombose/Lungenembolie werden Arzt und Patient die schnelle und unkomplizierte Therapieeinleitung der NOAKs bald zu schätzen wissen.**

**Eine regelmäßige Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles einer Antikoagulation gehört für den „VKA-Verbleiber“ wie für den VKA- oder NOAK-Neueinsteiger grundsätzlich dazu und es bietet sich an, den Wegfall der INR-Kontrollen bei NOAK-Patienten dadurch compliancefördernd auszugleichen, die quartalsweise Neurezeptierung der NOAKs grundsätzlich mit einem kurzen Arztkontakt, der Frage nach Problemen, neuer Komorbidität und ggf. der Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion zu verbinden.**

## Referenzen

1. Nutescu et al. J Thromb Thrombolysis 2011;31:326-43.
2. KVB Forum 06/13 S. 20-23.
3. Prins et al. Thrombosis Journal 2013;11:21.
4. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.
5. Mittal et al. Curr Atheroscl Rep 2012;14:351-9.
6. Halbritter et al. JTH 2013;11:651-9.
7. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91.
8. The EINSTEIN investigators. N Engl J Med 2010;363:2499-510.
9. The EINSTEIN-PE investigators. N Engl J Med 2012;366:1287-97.
10. Schulman et al. N Engl J Med 2009;361:2342-52.
11. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
12. Heneghan et al. Lancet 2012;379:322-34.
13. Ageno et al. Chest 2012;141 (2)(suppl)e44S-e88S.
14. Birman-Deych E et al. Stroke 2006;37:1070-74.
15. Nieuwlaat et al. Eur Heart J 2008;29:1181-89.
16. Go et al. JAMA 2003;290:2685-92.
17. Zeymer et al. Klinikarzt 2012;41:6-10 (Ausgabe S 01).
18. Gallagher JTH 2008;6:1500-6.
19. Gladstone et al. Stroke 2009;40:235-40.
20. Kovacs et al. Ann Intern Med 2003;138:714-9.
21. Siegal et al. Circulation 2012;126:1630-9.
22. Beyer-Westendorf et al. Eur Heart J 2014; Jan 6.
23. Gomes CMAJ 2013;185:E121-7.
24. Lenzer et al. BMJ 2012;344:e3989.
25. Miller et al. Am J Cardiol 2012;110:453-60.
26. Toth et al. Blood Transfusion 2013;11:500-5.
27. Dowlathshahi et al Stroke 2012;43:1812-7.
28. Sorensen et al. Crit Care 2011;15:201.
29. Dentali et al. TH 2011;106:429-38.
30. Kim et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:731-6.
31. Ghate et al. J Manag Care Pharm 2011;17:672-84.