



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
*German Cardiac Society***

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Telefon: +49 (0)211 600 692-0 Telefax: +49 (0)211 600 692-10
<http://www.dgk.org> E-mail: info@dgk.org

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V.**

zur öffentlichen Diskussion um die Neuen Oralen Antikoagulantien [NOAKs]

**Studien belegen Überlegenheit und Sicherheit, Kosten-Nutzen-Vergleich darf nicht
auf Therapiekosten reduziert werden**

C. Hamm, H. Darius, H. Schunkert, G. Ertl, K.-H. Kuck für den Vorstand der DGK

Viele Patienten mit Vorhofflimmern oder Thrombosen profitieren von einer medikamentösen Antikoagulation (Gerinnungshemmung / „Blutverdünnung“). Hierzu stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. In der öffentlichen Diskussion wurden zuletzt die möglichen Nebenwirkungen der neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) oder auch DOACs[#] oft einseitig und nicht auf der Basis der wissenschaftlichen Evidenz dargestellt. Dies hat zu einer erheblichen Verunsicherung unter Patienten, aber auch bei Ärzten, die sie verordnen beigetragen.

Die NOAKs stellen eine therapeutische Alternative zu Vitamin K Antagonisten (Marcumar, Phenprocoumon oder Warfarin) für die Langzeitantikoagulation von Patienten dar. Alle Medikamente, d.h. NOAKs sowie Vitamin K Antagonisten, die auf die Gerinnung einwirken („Blutverdünner“), können eine Blutungsneigung begünstigen. Aus medizinischer Sicht ist das Verhältnis des zu erwartenden Nutzens und der zu erwartenden Risiken abzuwägen. Im Falle der NOAKs wurden die Risiken zuletzt wiederholt diskutiert, ohne auf den relativen Nutzen dieser Medikamente und das entsprechende Risiko/Nutzen-Verhältnis bei den therapeutischen Alternativen (Marcumar) einzugehen. Eine Verunsicherung der betroffenen Patienten ist schon deshalb verantwortungslos, weil sie zu Therapieabbrüchen und damit einer Thrombose- oder Schlaganfallgefährdung führen kann.

Tatsächlich ist wissenschaftlich belegt, dass bei vielen Patientengruppen NOAKs im Vergleich zur bisherigen Therapie mit den Vitamin K Antagonisten (z.B. Marcumar) erheblich weniger Blutungen verursachen. Insbesondere die oftmals tödlichen Blutungen ins Gehirn wurden wiederholt unter NOAKs deutlich seltener als unter Marcumar beobachtet. Daher stellen diese Medikamente für viele Indikationen die von den medizinischen Fachgesellschaften und Leitlinien bevorzugt empfohlene Therapieform dar.

NOAKs sind eine neue Klasse der oralen Antikoagulantien, deren Wirkung auf der direkten Blockade eines einzelnen Gerinnungsfaktors beruht. Im Gegensatz dazu hemmen Vitamin K-Antagonisten die Synthese verschiedener Gerinnungsfaktoren. Die Wirkprinzipien der zugelassenen NOAKs beruhen auf der Antagonisierung des Faktors IIa (Thrombinantagonisten z.B. Dabigatranetexilat) oder der Faktors Xa (Rivaroxaban,

Apixaban oder Edoxaban*). Die Medikamente werden eingesetzt, um Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern, oder die Entstehung von Thrombosen und Embolien bei Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen zu verhindern. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit der Medikamente in der Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie sowie die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom gezeigt. In Tabelle 1 sind die in Deutschland zugelassenen Substanzen, Indikationen und die jeweils empfohlenen Dosierungen dargestellt.

Die Entwicklungsprämissen für diese neuen Substanzen waren die Erzielung einer spezifischen Gerinnungshemmung mit geringeren inter- und intraindividuellen Schwankungen als bei Vitamin K-Antagonisten, ohne Notwendigkeit zur regelmäßigen Messung zwecks Dosisadaptation, wie sie beispielsweise für Marcumar unverzichtbar ist. So ermöglichen die NOAKs eine individuell konstante Dosierung entweder einmal oder zweimal täglich in Abwesenheit relevanter Nahrungs- oder Arzneimittelinteraktionen. Für alle relevanten Indikationen liegen groß angelegte, randomisierte Studien mit mehr als 70.000 Patienten in exzellenter Qualität vor, wie sie bisher noch niemals für Anti-thrombotika durchgeführt wurden. Die Forderung nach einer Evidenz-basierten Medizin ist daher im Hinblick auf die Vertreter dieser Substanzklasse beispielhaft erfüllt worden.

Die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudien belegen die Wirksamkeit und bessere Sicherheit der Substanzen. Darüber hinaus war noch nie eine derartige Anzahl an Subgruppenanalysen mit ausreichend großen Patientenkollektiven durchgeführt worden, so dass auf dem Gebiet der neuen oralen Antikoagulantien eine einzigartige Datenfülle vorliegt. Dies steht in deutlichem Widerspruch zur geringen Datenbasis für Warfarin und der absolut unzureichenden Datenbasis zu dem in Deutschland verwendeten Phenprocoumon (Marcumar). Für Phenprocoumon sind zwar in der Roten Liste zahlreiche Kontraindikationen und Warnhinweise verzeichnet, aber es ist noch nicht einmal nachgewiesen, dass die Schlussfolgerungen aufgrund der Ergebnisse der Warfarinstudien für die therapeutische Effektivität des Phenprocoumons überhaupt gerechtfertigt sind.

Problematisch ist auch die unzureichend differenziert geführte Diskussion um die hohen Kosten der NOAKs. Arzneimittelbudgets, die nur die reinen Arzneimittelkosten im Blick haben und nicht die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem, sind kurzsichtig. Diese sektorale Sicht wird verstärkt durch Aufteilung der Kosten zwischen Krankenversicherungen (höhere Arzneimittelpreise) und zum Beispiel den Rentenversicherungsträgern, die von den Ersparnissen bei Reha Maßnahmen und in der dauerhaften Versorgung der invalidisierten Patienten nach Schlaganfall und insbesondere hämorrhagischem Schlaganfall profitieren. Gesteigerte Patientensicherheit erhöht nicht zwangsläufig die globalen Gesundheitskosten.

Schlussfolgerungen:

1. Wissenschaftliche Ergebnisse im Sinne einer „Evidenz-basierten Medizin“ sind ernst zu nehmen. Es liegt umfangreiche wissenschaftliche Evidenz für Nutzen und Sicherheit der NOAKs vor. Die Aufsichtsbehörden in den USA und Europas haben bisher keinerlei Maßnahmen zur Einschränkung der für Arzneimittel aus dieser Substanzklasse erteilten Indikationen getroffen. Auch in Rote-Hand-Briefen der Hersteller in Abstimmung mit dem BPharM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) wurden lediglich die bekannten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen betont, also versucht, Verschreibungsfehler der Ärzteschaft zu verhindern, was ausdrücklich die Zustimmung der DGK findet.

2. Die konsequente Anwendung von Leitlinien-empfohlenen Instrumenten der Risikoabschätzung anhand der individuellen Patientencharakteristika wird empfohlen. Dies gilt sowohl für die Abschätzung des Schlaganfallrisikos anhand des CHA₂DS₂VASc-Scores als auch für das Blutungsrisiko anhand des HAS-BLED-Score. Damit kann der Indikationsstellung für eine Antikoagulationstherapie als auch der Nicht-Verschreibung eines Blutverdünners (Gerrinnungshemmers) eine rationale Basis gegeben werden. Aus juristischen Gründen wäre in diesen Fällen auch eine Dokumentation der Beweggründe für die Therapie bzw. Nicht-Verschreibung dringend empfehlenswert.

3. Beipackzettel und wissenschaftliche Fachinformationen reflektieren umfassend Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen. So sind bei Einsatz der NOAKs regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion notwendig (z.B. ist bei Nierengesunden mindestens 1 x jährlich kalkulierte Kreatinin-clearance zu überprüfen).

Die Berücksichtigung der genannten Punkte sollte zu einem verantwortungsvollen Umgang mit den NOAKs beitragen, damit nach Evidenz-basierter Abschätzung des Thrombose-/Schlaganfallrisikos und der möglichen Behandlungskomplikationen (Blutungen, Akkumulation bei Niereninsuffizienz) der medizinische Fortschritt und der Vorteil der neuen Substanzen (effektivere und sicherere Therapie) möglichst vielen Patienten risikomindernd zugute kommen kann.

*Edoxaban ist für den Europäischen Markt noch nicht zugelassen

NOAKs : Neue Orale Antikoagulantien oder auch Nicht-Vitamin K-Antagonisten Orale Antikoagulantien oder auch DOACs = Direkte Orale Antikoagulantien

VKA: Vitamin K-Antagonisten

In Deutschland zugelassenen Indikationen und Dosierungen für verschiedene NOAKs (Stand 22.06.2014)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Perioperative Thromboseprophylaxe nach Knie- und Hüftgelenkersatz OP	220 mg 1 x/Tag	10 mg 1 x/Tag	2 x 2,5 mg/Tag
Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern	2 x 150 mg/Tag 2 x 110 mg/Tag	1 x 20 mg/Tag [1 x 15 mg/Tag]*	2 x 5 mg/Tag [2 x 2,5 mg/Tag] ¹
Therapie der tiefen Beinvenenthrombose/ Lungenembolie	2 x 150 mg/Tag [2 x 110 mg/Tag] ²	2 x 15 mg/Tag für die ersten 21 Tage 1 x 20 mg/Tag ab Tag	Keine Zulassung
Langzeitsekundärprävention der tiefen Venenthrombose/Lungenembolie	2 x 150 mg/Tag [2 x 110 mg/Tag] ²	1 x 20 mg/Tag	keine Zulassung

Tabelle 1

*: Rivaroxaban 1 x 15 mg/Tag bei Kreatinin Clearance ≤ 50 ml/min

¹: Apixaban 2 x 2,5 mg/Tag wenn 2 von 3 Kriterien erfüllt sind: Alter ≥ 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl

²: für Patienten ≥80 Jahre oder mit Verapamil Komedikation

Düsseldorf, 3. Juli 2014