

Verordnung von NOAK: Nachdenken und abwägen!

Die neuen oralen Antikoaganzien (NOAK) sind zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei der Therapie tiefer Venenthrombosen und pulmonaler Embolien etwa gleich effektiv wie Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Unter einer Behandlung mit NOAK kommt es um 50% seltener zu intrazerebralen Blutungen. Der absolute Unterschied in der Häufigkeit intrazerebraler Blutungen ist jedoch klein: nach einer Metaanalyse der vier großen randomisierten kontrollierten Studien (= RCT; RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) zwischen NOAK und VKA beträgt er nur 0,4% pro Jahr (1). Daraus ergibt sich eine "Number needed to treat" (NNT) von 250 bezogen auf ein Behandlungsjahr (1). In diesem Behandlungsjahr werden nach einer weiteren Metaanalyse von 12 RCT mit über 57.000 Teilnehmern etwa 10 der 250 Patienten eine Major-Blutung (4%) und 25 eine Non-Major-, aber klinisch relevante Blutung erleben (10%; vgl. 2). Neueste Registerdaten von über 9.000 Medicare-Patienten aus den USA sind beunruhigend. Demnach gibt es unter Dabigatran im Vergleich zu VKA häufiger Blutungskomplikationen (32,7% vs. 26,5% innerhalb eines Jahres). Insbesondere die Major-Blutungen wurden in diesem "Real-World-Register" um 52% häufiger dokumentiert (9% vs. 5,9%; 3). Chirurgen fürchten die Blutungen unter NOAK. Der Direktor einer großen herzchirurgischen Klinik bemerkte am Rande eines Symposiums: "NOAK sind ein Teufelszeug! Die Patienten bluten aus, und wir können nichts machen. Wir operieren erst, wenn das vier Tage weggelassen wurde. Mit VKA können wir umgehen, mit den NOAK nicht".

Das Management bedrohlicher Blutungen unter NOAK ist schwierig und beinhaltet u.a. die Gabe von Fremdeiweiß (Prothrombinkomplex, aktivierter Faktor VII, Erythrozytenkonzentrate), eine Belastung für das Immunsystem. Blutungen unter NOAK sind dosisabhängig. Post-hoc-Analysen der RE-LY-Population haben gezeigt, dass es starke interindividuelle Schwankungen der Dabigatran-Serumspiegel gibt (um 500%!), und zwar auch abhängig von Körpergewicht, Alter, Nierenfunktion und Geschlecht. Hohe Serumspiegel waren dabei signifikant mit Blutungskomplikationen assoziiert (4). Es ist nur eine Frage der Zeit, dass es auch für die anderen NOAK solche Daten gibt. Die ursprünglichen Beteuerungen der Hersteller, dass bei NOAK keine Gerinnungskontrollen mehr erforderlich sind, werden also auf Dauer nicht haltbar sein. Leider fehlt eine Studie zum Vergleich zwischen NOAK und VKA mit INR-Selbstmanagement. In den RCT lagen die INR-Messwerte nur bei 58-68% im therapeutischen Bereich, d.h. ein Drittel der Zeit waren die VKA-Patienten über- oder unterantikoaguliert (1). Es ist wahrscheinlich, dass die geringen klinischen Vorteile der NOAK kaum noch nachzuweisen sind, wenn sie mit einem guten VKA-INR-Management (> 70% im therapeutischen Bereich) verglichen werden. Auch ist die aktive Mitarbeit der Patienten bei einem Selbstmanagement der Antikoagulation als Vorteil anzusehen. Zudem wissen wir nicht, wie das Verhältnis zwischen gescreenten und randomisierten Patienten in den RCT mit den NOAK war. Bekannt ist, dass mehr als 25% der Patienten die Medikation während der Studien wieder abgesetzt haben, meist wegen Nebenwirkungen. Wenn man annimmt, dass in den NOAK-Studien etwa 25% der gescreenten

Patienten wegen fehlender Ein- oder bestehender Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt wurden und 25% die NOAK nicht vertragen, dann besteht bei 50% der Patienten mit Vorhofflimmern eine Wissenslücke.

All diesen Unsicherheiten zum Trotz haben die NOAK längst die Rezeptblöcke und somit den Markt erobert. Die Werbekampagne der Hersteller ist beispiellos. Es ist ihnen gelungen, ihre Produkte weit sicherer und überlegener darzustellen als dies der Realität entspricht. Besonders negativ fallen bei dieser Kampagne die medizinischen Experten auf, die eine zentrale Rolle bei der Vermarktung der NOAK spielen. Exemplarisch für die unzähligen Expertenstatements sei ein "österreichischer Konsensus" über den Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern genannt. In der aktuellen Wiener Klinischen Wochenschrift meinen 16 Experten aus sechs österreichischen Fachgesellschaften, dass NOAK nunmehr erste und VKA nur noch zweite Wahl bei Vorhofflimmern sind (5). Bedauert wird, dass ihren Empfehlungen, "die wahrscheinlich zu einer Abnahme von Schlaganfällen und entsprechenden Folgekosten führen würden", die Verschreibungsvorgaben in Österreich gegenüberstehen. Es wird also der Sozialversicherung indirekt der Vorwurf gemacht, durch die Reglementierung der Verschreibung von NOAK an vermeidbaren Schlaganfällen mit Schuld zu sein. Die "technische Durchführung dieses Konsensusmeetings und des nachfolgenden Abstimmungsprozesses" wurde von den Firmen Boehringer Ingelheim (Pradaxa[®]), Bayer (Xarelto[®]) und Pfizer (Eliquis[®]) organisiert und bezahlt. Darüber hinaus wurde offensichtlich ein medizinischer Ghostwriter eingesetzt (Firma Medical Dialogue) und dafür gesorgt, dass der Artikel frei genutzt, verteilt und reproduziert werden darf. Die Autoren deklarieren zwar, an dem Konsensus unentgeltlich mitgearbeitet zu haben, zugleich haben 14 der 16 Autoren umfangreiche finanzielle Verbindungen mit den Herstellern der NOAK, z.B. Honorare für Advisory Boards, Vorträge und Beraterverträge. Hier schwimmt, leider wie so oft, die Grenze zwischen Wissenschaft und Lobbyismus.

Wie wirksam das Marketing der Hersteller und die Äußerungen der inter(nationalen) Experten auf die Verschreiber sind, zeigen auch die Zahlen des Arzneiverordnungs-Reports 2014 (6). Im Jahr 2013 wurden zwar weniger VKA verschrieben als im Vorjahr (Rückgang von 389 Mio. DDD auf 369 Mio. DDD), gleichzeitig nahmen aber die Verordnungen der NOAK von 41 Mio. DDD auf 115 Mio. DDD zu. Das bedeutet, es wurden 2013 55 Mio. DDD orale Antikoagulanzen (OAK) mehr verordnet als im Jahr davor. Die Verordnungen von Rivaroxaban stiegen von 2012 bis 2013 besonders stark um 226,3% und verursachten Nettokosten von 279,3 Mio. €. Das ist Platz vier (!) der Arzneimittel mit den höchsten Nettokosten (6). Auch Zahlen der Salzburger Gebietskrankenkasse belegen, dass die NOAK-Verordnungen von rund 1.000 Verordnungen pro Quartal im Jahre 2012 auf 6.000 im 2. Quartal 2014 zugenommen haben. Im gleichen Zeitraum blieben die Verordnungen von VKA fast konstant: um die 4.000 pro Quartal. Seit 2012 haben sich also die Verordnungen von oralen Antikoagulanzen (OAK) mehr als verdoppelt (von 5.000 auf über 10.000 pro Quartal). Der NOAK-Anteil beträgt in Salzburg mittlerweile um 60%, die Kosten für OAK haben sich dadurch mehr als verfünffacht (7). Die Strategie der Hersteller ist zumindest in Salzburg voll aufgegangen. Die in der Werbung verbreitete Aussage, NOAK seien viel sicherer und einfacher zu handhaben als VKA (mit der Ausnahme bei Blutungen), hat dazu geführt, dass die Verordnungen für Antikoagulanzen erheblich zugenommen haben. Besonders in den Kliniken scheinen viele Hemmungen gefallen zu sein. Auf jede kurze Episode von

Vorhofflimmern wird nun vielerorts reflexhaft mit einer dauerhaften Antikoagulation reagiert. Während im Zeitalter der VKA noch sorgsam das Für (Nutzen) und Wider (Risiken) einer OAK-Behandlung abgewogen wurden, scheint dies heute kaum noch eine Rolle zu spielen. Die Patienten erhalten auch schon bei geringem Schlaganfallrisiko eine Antikoagulation. In einem dänischen Register mit über 12.000 neu antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern (8) betrug der mittlere CHADS₂-Score nur 1,16. Zum Vergleich: in den vier RCT zu NOAK lag dieser Score zwischen 2,1 und 3,5 (1).

Als Konsequenz der deutlich niedrigeren Verschreibungsschwelle besteht auch die Gefahr, dass nur wenig mehr Nutzen, aber deutlich mehr Schaden entsteht. Wenn durch Verharmlosung potenzieller Nebenwirkungen jetzt viele Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko ein NOAK erhalten, dürften wir künftig deutlich mehr Blutungskomplikationen sehen, ohne dass entsprechend mehr Schlaganfälle verhindert werden (vgl. Tab. 1). DER ARZNEIMITTELBRIEF ist überzeugt, dass die Indikationen für NOAK ebenso vorsichtig gestellt werden müssen wie für VKA. Das durch Werbung entstandene positive Image und die propagierte einfachere Handhabung dürfen nicht zu Überverordnung, mangelnder Aufmerksamkeit und dadurch zu mehr Medikationsfehlern führen.

Literatur

1. Ruff, C.T., et al.: Lancet 2013, **383**, 955. [Link zur Quelle](#) Vgl. AMB 2014, **48**, 41 [Link zur Quelle](#) . AMB 2014, **48**, 71. [Link zur Quelle](#)
2. Chai-Adisaksopha, C., et al.: Blood 2014, **124**, 2450. [Link zur Quelle](#)
3. Hernandez, I., et al.: JAMA Int. Med. 2014, online Nov. 3. [Link zur Quelle](#)
4. Reilly, P., et al. (RE-LY = **R**andomized **E**valuation of **L**ong-Term Anticoagulation Therap**Y**): J. Am. Coll. Cardiol. 2014, **63**, 321. [Link zur Quelle](#) Vgl. AMB 2010, **44**, 06b. [Link zur Quelle](#)
5. Pabinger, I., et al.: Wien. Klin. Wochenschr. 2014, 3. Okt. online, ahead of print. [Link zur Quelle](#)
6. Schwabe, U., und Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. S. 470. Vgl. AMB 2014, **48**, 78b. [Link zur Quelle](#)
7. Salzburger Gebietskrankenkasse (SGKK). Chefarzt Dr. Grüner, persönliche Mitteilung.
8. Larsen, T.B., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2013, **61**, 2264. [Link zur Quelle](#)
9. ESC-Guidelines Management of Atrial Fibrillation: Eur. Heart J. 2010, **31**, 2369. Erratum: Eur. Heart J. 2011, **32**, 1172. [Link zur Quelle](#)