

# NOAK: ENGMASCHIGE FÜHRUNG NOTWENDIG?



Zu den bekannten – in unserer Artikelserie bereits wiederholt behandelten – Arzneimittelwirkstoffgruppen mit hohem Risiko für das Auftreten von Wechselwirkungen zählen einerseits die sogenannten Neuen Oralen Antikoagulantien (NOAK) und andererseits Antiarrhythmika. Da beide Gruppen zur Behandlung kardialer beziehungsweise vaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden, ergeben sich häufig Überlappungen. Patienten bekommen demnach sehr häufig Substanzen aus beiden Wirkstoffgruppen verordnet. Der folgende Artikel liefert ein Update zur aktuellen Forschungslage.

**G**emäß einer aktuell veröffentlichten Übersichtsarbeit zur Analyse von Medikationsfehlern stellt bereits der Einsatz von Antikoagulantien für sich allein genommen ein erhöhtes Risiko dar.[1] In einer bevölkerungsbasierten schwedischen Registerauswertung waren Blutungen durch Antikoagulantien die häufigste schwerwiegende Arzneimittelinteraktion.[2]

Als interaktionsgefährdendes Arzneimittel ist Amiodaron gut bekannt. In Wechselwirkung mit Antikoagulantien besteht ein Blutungsrisiko zusätzlich zu dem durch die not-

wendige Antikoagulation ohnehin schon bestehenden.

Im dritten Quartal des vergangenen Jahres haben bayerische Vertragsärzte die Diagnose „Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Blutung“ (ICD-10 K21.0, 2, 4, 6) bei 10,6 Prozent aller NOAK und 9,4 Prozent aller Vitamin K-Antagonisten Patienten (VKA) gestellt. Bei denjenigen Patienten, die zusätzlich eine Amiodaron-Verordnung in demselben Quartal erhielten, war dies unter der Kombination mit einem NOAK bei 11,3 Prozent und in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten bei 9,8 Pro-

zent der Patienten der Fall. Ein analoges Bild ergab sich für die zweithäufigste der durch uns untersuchten Blutungsdiagnosen „Hämaturie“, R31. Unter der Antikoagulans-Monotherapie wiesen nur 0,06 Prozent der NOAK- und 0,04 Prozent der Vitamin K-Antagonisten-Patienten Blut im Urin auf. Bei Komedikation mit Amiodaron mehren sich die Hämaturie-Diagnosen: NOAK-Anwender: 1,9 Prozent der Patienten, Vitamin K-Antagonisten Anwender: 1,8 Prozent der Patienten.

Die Art dieser Darstellung birgt die Problematik, dass keine gesicherte Kausalität hergestellt werden kann und auch keine Rückschlüsse im Hinblick auf eine zeitliche Abfolge bezüglich Diagnose und Arzneimitteltherapie möglich sind. Unsere Daten scheinen aber Annahmen der Literatur [3] zu bestätigen, dass das Blutungsrisiko, das unter Antikoagulation ohnehin besteht, zusammen mit dem Wirkstoff Amiodaron mutmaßlich über eine Hemmung des p-Glykoproteins weiter ansteigt. Zwar hat man sich im Falle von Apixaban auch schon

Dargestellt sind die Patientenanteile für die drei häufigsten kodierten der untersuchten Blutungsdiagnosen im dritten Quartal 2017. Mit Ausnahme der Blutung infolge von Gastritis/Duodenitis zeigen die Werte unter Kombinationsbehandlung höhere Patientenanteile und damit häufigere Diagnosestellung der jeweiligen Blutung an.

**Patientenanteile für die drei häufigsten Blutungsdiagnosen**

Blutungsart (ICD 10) aufgrund	Anteil Patienten mit Diagnose an Arzneimittelpatienten in Prozent			
	NOAK	NOAK + Amiodaron	Vitamin K-Antagonist	Vitamin K-Antagonist + Amiodaron
Reflux (K21.0, 2, 4, 6)	10,6	11,3	9,4	9,8
Gastritis/Duodenitis (K29.0, 2, 4, 6)	1,2	1,3	1,1	0,7
Hämaturie (R31)	0,06	1,9	0,04	1,8

Tabelle 1

Quelle: KVB

bemüht, durch eine post-hoc Auswertung der Zulassungsstudie Aristotle nachzuweisen, dass die Kombination mit Amiodaron im Hinblick auf Blutungen unproblematisch ist.[4] Dass sich jedoch die in kontrollierten klinischen Studien erhobenen Befunde nicht zwangsläufig in der Realversorgung gleichermaßen abbilden lassen, hat eine jüngst veröffentlichte Versichertendatenanalyse deutscher Allgemeiner Ortskrankenkassen [5] gezeigt, über die wir nachfolgend aufgrund ihrer bemerkenswerten Befunde ausführlich berichten wollen.

**Methode**

Im Zeitraum zwischen 1. Januar 2010 und 30. Juni 2014 wurden alle Patienten der AOK Bayern, der AOK Baden-Württemberg sowie der AOK Plus (die zusammen 11,1 Millionen Versicherte zählen) in eine Studie eingeschlossen, wenn sie mindestens eine stationär oder mindestens zwei ambulant erfasste Vorhofflimmern-Diagnosen und mindestens eine Verordnung eines Antikoagulans (NOAK oder VKA) erhalten hatten. Hatte ein Patient über ein halbes Jahr (180 Tage) keine weitere Verordnung erhalten oder bekam er anstelle des zuerst verordneten NOAK ein anderes NOAK verschrieben, so wurde er ab diesem Zeitpunkt wieder ausgeschlossen. Im Mittel betrug die Nachbeobachtung zirka ein Jahr. Die Patienten mussten im Jahr vor der ersten Verordnung einen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score größer 1 aufweisen. Die Kohortenvergleiche wurden mittels „propensity score matched“-Methode vorgenommen. Das heißt, möglichst viele bekannte Variablen, die einen Einfluss auf das Schlaganfall- und Blutungsrisiko haben können, wie beispielsweise das Alter und das Geschlecht oder auch Komorbiditäten (Charlson Comorbidity Index) fanden Berück-

sichtigung, indem Patienten mit möglichst gleich großem Risiko verglichen wurden und im Hinblick auf die Endpunkte vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Medikation untersucht wurden. Im vorliegenden Fall fanden über 30 mögliche Störfaktoren Berücksichtigung.

**Ergebnisse**

Um für jeden Patienten mit einer bestimmten Risikokonstellation einen Partner mit annähernd identischer Ausgangslage zuzuordnen, wurden aus knapp 180.000 Patienten zwei Vergleichskohorten mit jeweils 37.439 Patienten gebildet. Hervorgehoben werden muss, dass über 50 Prozent der NOAK-Kohorte über den gesamten Beobachtungszeitraum nur die niedrige Dosis verordnet bekommen hat: Apixaban zweimal täglich 2,5 mg anstelle von zweimal täglich 5 mg; Dabigatran zweimal täglich 110 mg oder 75 mg anstelle von zweimal täglich 150 mg; Rivaroxaban einmal täglich 15 mg oder 10 mg anstelle von einmal täglich 20 mg. Diese Niedrigdosis-Unterkohorte war mit 80,7 Jahren etwas älter als die gesamte NOAK-Kohorte mit 78,2 Jahren. Von der Unterkohorte hatte wiederum nur

knapp die Hälfte der Patienten eine Niereneinschränkung dokumentiert.

Ungefähr 20 Prozent der NOAK-Patienten und zirka jeder zweite VKA-Patient bekam innerhalb von 180 Tagen keine zweite Verordnung ausgestellt oder löste diese nicht ein.

Für die Endpunkte „Tod jeder Ursache“, „ischämischer Schlaganfall“, „Schlaganfall nicht näher bezeichnet“, „transitorische ischämische Attacke (TIA)“, „Myokardinfarkt“, „arterielle Embolie“, „schwere Blutungen“ und drei hieraus zusammengesetzten Endpunkten wurden durch die NOAK signifikant mehr Ereignisse gemeldet als unter Vitamin K-Antagonisten (99 Prozent Phenprocoumon). Einzig für den Endpunkt hämorrhagische Schlaganfälle fand sich kein Unterschied zwischen den Kohorten. Die Ergebnisse der Einzelsubstanzen mit den dazugehörigen VKA-Patienten bestätigten die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte. Für den zusammengesetzten Sicherheitsendpunkt aus Blutungshirninfarkten und schweren Blutungen fand sich nur für Rivaroxaban ein signifikant schlechteres Abschnei-

Ergebnisse des Kohortenvergleichs NOAK/VKA in Bezug auf die Einzelendpunkte			
Art des Endpunktes	Ereignisse pro 100 Patientenjahre		
	NOAK-Kohorte n = 37.439	VKA-Kohorte n = 37.439	Verhältnis der Ereignisraten (95 % KI, p-Wert) NOAK vs. VKA
Tod jeder Ursache	11,28	9,23	1,22 (1,17-1,28; p<0,001)
ischämischer Insult	2,18	1,15	1,90 (1,69-2,15; p<0,001)
Insult, nicht näher bezeichnet	0,11	0,05	2,04 (1,16-3,70; p<0,001)
TIA	0,99	0,65	1,52 (1,29-1,79; p<0,001)
Myokardinfarkt	1,33	1,06	1,26 (1,10-1,45; p<0,001)
arterielle Embolie	0,39	0,22	1,75 (1,32-2,32; p<0,001)
Blutungsinsult	0,47	0,50	0,94 (0,76-1,17; p=0,573)
schwere Blutungen	2,47	1,29	1,92 (1,71-2,15; p<0,001)

Tabelle 2

Quelle: KVB

Gekürzte Darstellung der Ergebnisse des Kohortenvergleichs NOAK/VKA in Bezug auf die Einzelendpunkte. Die drei zusammengesetzten Endpunkte fassen Einzelendpunkte unterschiedlich kombiniert zusammen und kamen einheitlich zu einem signifikant schlechteren Ergebnis der NOAK-Kohorte.

den gegenüber Vitamin K-Antagonisten. Apixaban und Dabigatran ergaben hier zum VKA ein gleichwertiges Ergebnis.

### Diskussion

Die Tatsache, dass jeder zweite VKA-Patient nicht ausreichend für eine langfristige Therapie gewonnen werden konnte, deckt eine befürchtete Unterversorgung auf, der durch Aufklärung und Motivation im Arzt-Patienten-Kontakt begegnet werden sollte. Dass hierbei die Wahl eines NOAK anstelle einer klassischen VKA-Therapie den richtigen Ausweg darstellt, mag anhand der vorliegenden Daten aus zahlreichen Gründen bezweifelt werden. Zunächst ist die Tatsache, dass auch jeder fünfte NOAK-Patient kein zweites Rezept abholte, nicht ermutigend. Auch wenn hierbei die Patienten miterfasst sind, die auf ein anderes NOAK wechselten, kann es für diesen Wechsel im Patienten vorliegende Gründe wie unerwünschte Arzneimittelwirkungen gegeben haben. Ein ängstliches Ausweichen auf eine geringere Dosierung scheint anhand dieser Daten keine gute Lösung zu sein. Dieser Befund deckt sich mit einer aktuell veröffentlichten britischen prospektiven Kohortenstudie für alle Apixaban- und Rivaroxaban-Patienten mit der geringeren Dosierung im Vergleich zu Warfarin, die zu einer signifikant höheren Sterblichkeit jeglicher Ursache kam, obwohl für Apixaban eine signifikant geringere Häufigkeit größerer Blutungen gemeldet wurde. [6] Eine dänische Registerauswertung mit Vorhofflimmern-Patienten [7], die ausschließlich die jeweils hohe Standarddosis der NOAK erhielten, kam zwar nicht zu einem schlechteren, aber auch nicht zu einem eindeutig besseren Ergebnis der NOAK gegenüber VKA. Diese Ergebnisse stehen im krassen Gegensatz zu der Behauptung, eine Ver-

sorgung mit VKA anstelle der „modernen“ NOAK käme einer Körperverletzung nahe.

Skepsis sei erlaubt, ob jeder Patient tatsächlich für eine NOAK-Therapie geeignet ist. Es liegt nahe, zu vermuten, dass die mangelnde Therapieadhärenz von Patienten gegenüber einer VKA-Therapie mit regelmäßigen Messungen durch eine NOAK-Therapie nicht verbessert wird. Ein Patient, dem die Notwendigkeit einer dauerhaften Medikamenteneinnahme nicht eindringlich bewusst ist, wird die Einnahme seiner Medikation eher flexibel gestalten. Dass jedoch die NOAK sowohl in guter wie in schlechter Ausprägung stark wirksame Substanzen auf die Blutgerinnung sind, zeigen die in der geschilderten Studie gewonnenen Daten. Aus Sorge vor schweren, potenziell tödlichen Blutungen den Patienten mit einer NOAK-Verordnung nach Hause zu schicken, kann ebenfalls die gefürchteten Ergebnisse bringen. Es erstaunt umso mehr, dass Vitamin K-Antagonisten beziehungsweise vielmehr Phenprocoumon hier besser abschnitt, obwohl wiederholt berichtet wird, dass die INR-Einstellung unter VKA auch in Europa nicht optimal sei. Wieviel mehr müssten Phenprocoumon-Patienten erst dann profitieren, wenn „deren Zeit im therapeutischen Bereich“ (TTR – Time in Therapeutic Range) durch regelmäßige INR-Anpassungen optimiert würde? Oder anders herum: Wenn NOAK selbst bei schlechter INR-Einstellung im VKA-Arm hinter den Erwartungen zurückbleiben, wo bleibt dann der Benefit der vielfach teureren Substanzen?

Auch die Annahme, dass bekannte Wechselwirkungen zwischen Vitamin K-Antagonisten und weiteren, zwingend erforderlichen Arzneimitteln unter einer Kombination mit einem NOAK ausbleiben, scheint sich nicht zu bewahrheiten. Patien-

ten mit einem hierdurch noch zusätzlich gesteigerten Blutungsrisiko ließen sich durch engmaschige Kontrollen vielleicht besser steuern. Bekanntermaßen fehlen Messparameter, die hierfür bei NOAK geeignet wären. Dies hat auch die sonst so NOAK-freundliche Europäische Heart Rhythm Association erkannt. Sie hat im März 2018 einen Praxisleitfaden [8] herausgegeben, der einen sehr viel ausführlicheren NOAK-Patientenausweis fordert und in naher Zukunft ankündigt, in dem mehr Patientendaten dokumentiert werden sollen und der gemeinsam von Erst- und Folgeverordner gepflegt werden soll. Einen Monat nach der Erstverordnung – und in Abhängigkeit von individuellen Faktoren danach auch monatlich oder bis zu sechsmonatlich – soll der Patient sich wieder vorstellen. NOAK-Patienten, die sich lästige Arztbesuche ersparen wollen, werden verstimmt sein. Eines der Hauptmarketinginstrumente der NOAK-Lawine läuft damit ins Leere.

### Fazit

Wenn sich der durch klinische Studien apostrophierte marginale medizinische Zusatznutzen in der Realversorgung nicht abbilden lässt beziehungsweise sogar möglicherweise hinter den VKA zurückbleibt, dann muss auch die Frage nach der Wirtschaftlichkeit gestellt werden. Unsere bayerischen Arzneimitteldaten belegen, dass das Wirkstoffziel Antikoagulantien hauptsächlich für die Gefährdung der Gesamtzieleerreichung ist. Damit steht eine globale Regressbefreiung aller bayerischen Vertragsärzte infrage. Bitte bedenken Sie auch dies bei den Patienten, die aus medizinischer Beurteilung heraus einer oralen Antikoagulation bedürfen.

*Dr. rer. nat. Kerstin Behnke (KVB)*

- [1] Assiri G. A. et al., *BMJ open* 2018, 8: e019101. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019101
- [2] Holm J. et al., *Eur J Clin Pharmacol* 2014, 70 (11): 1375-1383.
- [3] Chang S.-H. et al., *JAMA* 2017, 318 (13): 1250-59
- [4] Flaker G. et al., *J Am Coll Cardiol* 2014, 64 (15): 1541-50
- [5] Müller S. et al., *Pragmat Obs Res* 2018, 9:1-10
- [6] Vinogradova Y. et al., *BMJ* 2018, 362:k2505
- [7] Bjerregaard T. et al., *BMJ* 2016, 353: i3189
- [8] Steffel J. et al., *Eur Heart J* 2018, 39 (16): 1330-1393.