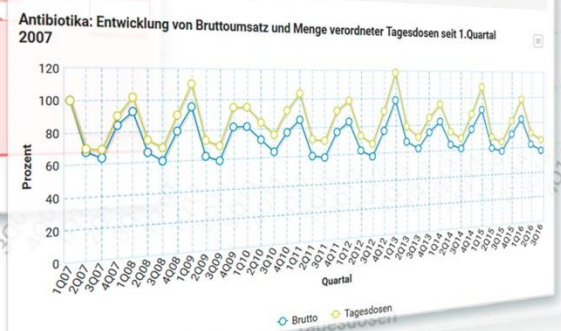


Rx-Trendbericht: Thema im Fokus



Orale Antikoagulantien

Autoren: Kerstin Klimke, Lena Paschke, Maïke Schulz

Berlin, 29.10.1019

Korrespondenz an:

Kerstin Klimke, kklimke@zi.de

Orale Antikoagulantien

Antikoagulantien werden zur Therapie und Prophylaxe von Thrombosen und Embolien eingesetzt. Im Gegensatz zu den ausschließlich parenteral applizierbaren Heparinen werden die Vitamin-K-Antagonisten sowie die direkt an Schlüsselpunkten der Blutgerinnungskaskade wirkenden oralen Antikoagulantien in Tablettenform eingenommen.

Indikation Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist das größte (kardiologische) Einsatzgebiet für orale Antikoagulantien [8]. Die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung tritt in den entwickelten Ländern bei der Allgemeinbevölkerung mit tendenziell zunehmender Prävalenz von 1,5 bis zwei Prozent auf [3]. Zwar ist das Alter in diesem Zusammenhang der wichtigste Risikofaktor, doch auch andere Faktoren wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Nikotinabusus erhöhen das Risiko deutlich. Das Lebenszeitsisiko, an VHF zu erkranken, beträgt circa 25 Prozent ab dem 40. Lebensjahr. Patienten mit VHF haben eine fünffach erhöhte Schlaganfall-Inzidenz sowie ein dreifach erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln [1]. Ursächlich hierfür ist einerseits ein veränderter Blutfluss in den Vorhöfen (bevorzugt im linken Herzhohr), wodurch sich leichter Thromben bilden können und andererseits die Tachykardie, die zu einer unökonomischen Belastung des Herzmuskels führt. Im Vergleich zu Menschen mit Sinusrhythmus führt dies fast zu einer Verdoppelung der Mortalität.

Therapieoptionen

Als Therapiestandard gilt die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA, auch als indirekt wirkende Antikoagulantien bezeichnet), die das Schlaganfallrisiko wirksam senken. Zwei Vertreter dieser auch Cumarine genannten Wirkstoffgruppe sind in Deutschland zugelassen: Das hierzulande weit überwiegend verwendete Phenprocoumon und das vor allem in den USA etablierte Warfarin. Die Zulassung von Phenprocoumon umfasst neben der Therapie und Prophylaxe von Thrombosen und Embolien auch die Langzeitbehandlung des Herzinfarktes bei erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen. Die geringe therapeutische Breite dieser Wirkstoffe und ihr hohes Interaktionspotential mit anderen Wirkstoffen und auch mit Nahrungsmitteln erfordern eine kontinuierliche Therapieüberwachung. Von einer guten Einstellung der Blutgerinnung hängen Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie ab. Als Antidot bei Blutungen steht Vitamin K zur Verfügung bzw. kann die Wirkung kurzfristig durch Gabe von Prothrombinkomplex-Präparaten korrigiert werden.

Seit 2011 gibt es weitere Optionen in der Indikation Prophylaxe von kardioembolischen Ereignissen bei VHF. Mittlerweile sind vier neue, direkt wirkende orale Antikoagulantien (DOAK) auf dem Markt: Dabigatran (direkter Thrombinhemmer) und die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban. Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten sind diese nur bei nichtvalvulärem (nv-, nicht durch Herzklappenerkrankung verursachtem) VHF zugelassen. Weitere Anwendungsgebiete sind die Primärprävention von thromboembolischen Ereignissen nach Hüft- oder Kniegelenkersatz (außer Edoxaban) und die Behandlung von tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien sowie die Prävention von Rezidiven. Rivaroxaban ist zusätzlich in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern auch für Patienten nach akutem Koronarsyndrom, mit koronarer Herzerkrankung oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit und hohem Risiko für ischämische Ereignisse zugelassen.

Bewertung

Alle neuen Wirkstoffe senkten in den Zulassungsstudien das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern ähnlich gut wie die VKA. Apixaban und die höhere Dosierung von Dabigatran (2x150mg/d) waren Warfarin leicht überlegen, der Vorteil war jedoch marginal [4,5].

Unter den DOAKs war jedoch bei den in die Studien eingeschlossenen Patienten das Risiko einer Hirnblutung unter der Therapie geringer. Ob diese Vorteile auch unter Alltagsbedingungen erreicht werden, ist jedoch unklar, da Studien mit Routinedaten ein durchaus uneinheitliches Bild hinsichtlich der Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen zeichnen. [6] So zeigte eine von der EMA beauftragte Beobachtungsstudie signifikant häufigere gastrointestinale Blutungsereignisse unter Rivaroxaban und Dabigatran. [7] Weiterführende Studien zu Ergebnissen im realen Therapiegeschehen sind daher angezeigt.

Da kein Therapie-Monitoring erforderlich ist, werden die DOAKs damit beworben, dass sie bei gleicher Wirksamkeit sicherer und einfacher zu handhaben seien. Eine regelmäßige Kontrolle des antikoagulatorischen Effekts soll bei den DOAKs zwar nicht notwendig sein, ist allerdings auch durch die in der Routine verfügbaren Tests nicht verlässlich möglich. Wegen der im Vergleich zu VKA kurzen Halbwertszeiten der DOAKs ist eine regelmäßige Einnahme der Arzneimittel besonders wichtig. Wie für VKA sind auch für DOAKs Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beschrieben. Klinisch relevante Interaktionen unter VKA lassen sich durch Bestimmung der INR erfassen. Auch unter diesem Aspekt fehlen für die DOAK einfach verfügbare Gerinnungstests. [2]

Entwicklung der Verordnungen bei den oralen Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien sind verbreitete Wirkstoffe in der ambulanten Versorgung. Über 90% der Verordnungen gehen auf Allgemeinmediziner und hausärztliche Internisten zurück.

Die Verordnungszahlen der DOAKs zeigen eine weiter ansteigende Tendenz und haben die VKAs bereits überholt, deren Verordnungen seit 2013 kontinuierlich abnehmen. Bei der Betrachtung der einzelnen DOAK-Wirkstoffe fällt auf, dass die Verordnungen von Dabigatran stagnieren, während die beiden neueren Substanzen Apixaban und Edoxaban weiter wachsen. Apixaban hat Rivaroxaban 2018 als verordnungsstärkstes DOAK abgelöst.

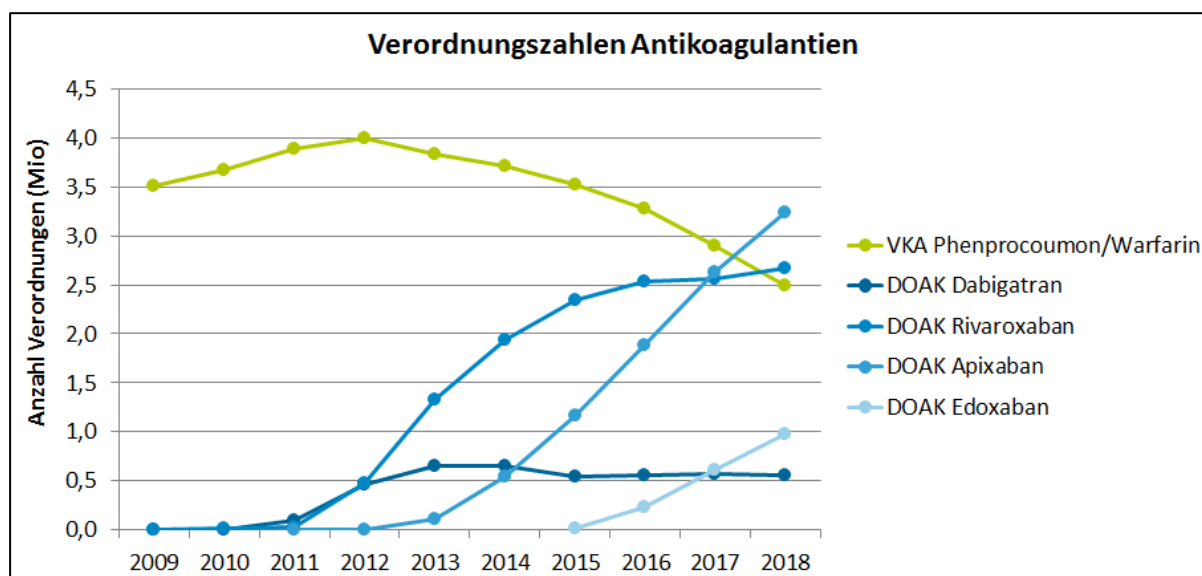


Abb. 1: Anzahl der Verordnungen von VKA (grün) und DOAKs (blau) in Deutschland (GKV), Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Insgesamt lässt sich feststellen, bedingt durch die Indikationsgebiete der oralen Antikoagulantien, dass die Patienten mit Verordnung vorwiegend über 70 Jahre alt sind und bei den höheren Altersgruppen die weiblichen Patienten überwiegen (siehe Abb.2).

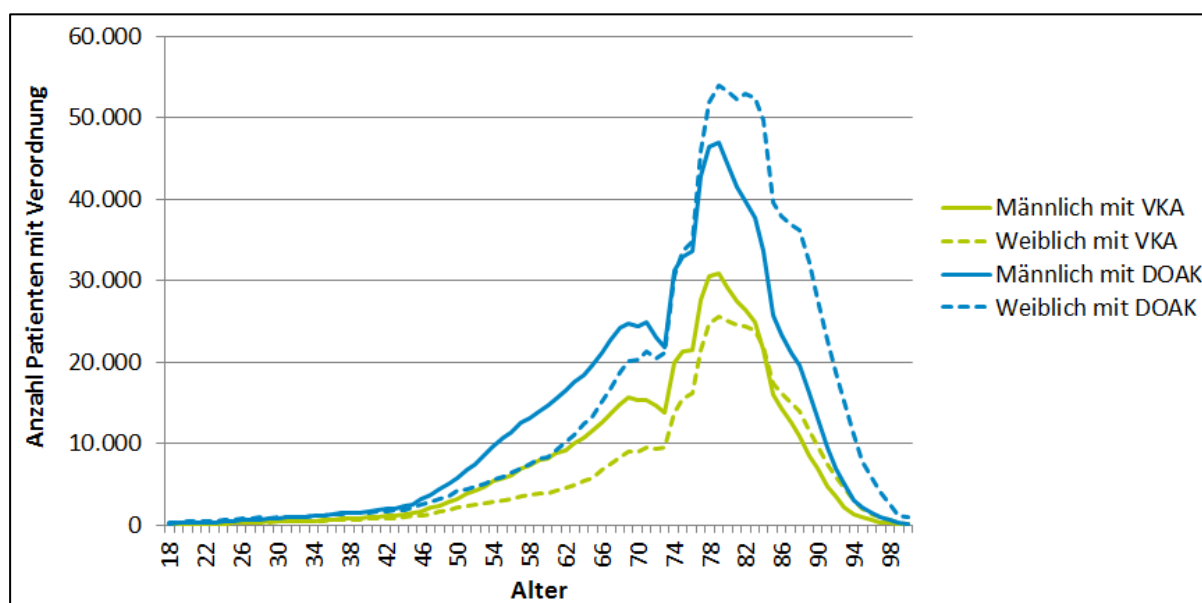


Abb. 2: Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten mit Verordnungen von VKA (grün) und DOAKs (blau) in Deutschland (GKV), Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Interessanterweise unterscheiden sich die Patientenpopulationen mit oraler Antikoagulation hinsichtlich des Alters sowohl zwischen Vitamin-K-Antagonisten und DOAKs als auch zwischen den unterschiedlichen DOAK-Wirkstoffen (siehe Tab.1), wobei sich der größte Altersunterschied zwischen Männern und Frauen bei Rivaroxaban zeigt. Die Substanz, die bei den durchschnittlich ältesten Patienten eingesetzt wird, ist Apixaban.

| Durchschnittliches Alter der Patienten mit Verordnung in 2018 | | |
|---|--------|--------|
| | Männer | Frauen |
| Warfarin | 64,2 | 64,8 |
| Phenprocoumon | 72,0 | 74,7 |
| Dabigatran | 74,4 | 78,3 |
| Rivaroxaban | 71,9 | 76,1 |
| Apixaban | 75,0 | 79,2 |
| Edoxaban | 74,2 | 78,1 |

Tab. 1: Durchschnittliches Alter der Patienten mit OAK-Verordnung im Jahr 2018 differenziert nach Geschlecht

Zusammenfassung

Bei guter Gerinnungseinstellung unter den VKA war der Vorteil der DOAKs in Bezug auf weniger Blutungsereignisse nicht mehr nachweisbar. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt deshalb in ihrem Leitfaden „Orale Antikoagulation“ - nicht zuletzt vor dem Hintergrund der um ein Vielfaches höheren Arzneimittelkosten:

Die Entscheidung für einen VKA wie Phenprocoumon oder ein DOAK sollte sich ebenso wie die Auswahl des DOAK nach Begleiterkrankungen, Komedikation und Präferenz des Patienten richten. VKA sollten weiterhin bevorzugt eingesetzt werden beispielsweise bei Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen, mit unsicherer Adhärenz oder deren INR mit einem Vitamin-K-Antagonisten stabil im therapeutischen Bereich liegt. [2]

Literatur:

- [1] Weidinger F, Hasun M: Vorhofflimmern, ÖAZ, 3, 10. Februar 2014, S. 24-38
https://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2014_Verlinkungen/StateVorhofflimmern.pdf
- [2] Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft : Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern
[HTTPS://WWW.AKDAE.DE/ARZNEIMITTELTHERAPIE/LF/PDF/OAKVHF.PDF](https://www.akdae.de/ARZNEIMITTELTHERAPIE/LF/PDF/OAKVHF.PDF)
- [3] Klein HH, Trappe HJ: Cardioversion in non-valvular atrial fibrillation. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 856–62. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0856
- [4] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151
- [5] Granger, CB et al.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-92
- [6] Eckert, N: Orale Antikoagulation: Wenn Studienergebnisse und die reale Welt divergieren. Dtsch Arztebl 2019; 116(9)
- [7] Gardarsdottir H: Characterising the risk of major bleeding in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: noninterventional study of patients taking Direct Oral Anticoagulants in the EU. EU PE&PV Research Network. EUPAS Register Nr: 16014 vom 6. Februar 2019.
- [8] Osterspey A, Zylka-Menhorn V: Neue Orale Antikoagulantien: Sehr potent, aber kostspielig; Dtsch Arztebl 2011; 108(47): A-2544 / B-2129 / C-2101
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/114203/Neue-Orale-Antikoagulantien-Sehr-potent-aber-kostspielig>