

Datum: Juli 2014

Vitamin-K-Antagonisten (VKA*) oder neue orale Antikoagulantien (NOAK**) bei nicht valvulärem Vorhofflimmern?

Seit der Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) ist die therapeutische orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern bei Erwachsenen mit mindestens einem Risikofaktor*** in Deutschland Gegenstand intensiver Diskussionen. Dies ist auch angesichts der deutlichen Preisunterschiede im Vergleich zu den VKAs nicht überraschend. Als Hilfestellung bei Ihrer Therapieentscheidung möchten wir Ihnen Informationen zu häufig gestellten Fragen geben.

1. Sind VKAs noch Standard in der Antikoagulations-Therapie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern?

Sowohl einige amerikanische als auch britische und schottische Leitlinien gehen von einer Gleichwertigkeit von NOAKs und VKAs aus (1). In Deutschland gibt es allerdings eine eindeutige Empfehlung durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2). Als Standardtherapie empfiehlt die AkdÄ in ihrem Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ eine Therapie mit Phenprocoumon (2, 3). Die AkdÄ stützt diese Empfehlung auf die langjährige Anwendungserfahrung mit u.a. der Möglichkeit zur routinemäßigen Kontrolle des antikoagulatorischen Effektes, den vorhandenen Erfahrungen im Umgang mit Blutungsereignissen und dem vorhandenen Antidot. Auch zeigen die Zulassungsstudien zu den neuen Antikoagulantien bei Patienten mit einer guten INR-Einstellung keinen Wirksamkeitsvorteil (4). Daher sehen die AkdÄ (2, 5) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (6, 7) die Indikation für die neuen oralen Antikoagulantien nur in bestimmten patientenindividuellen klinischen Situationen.

*phenprocoumon- oder warfarinhaltige Präparate

**derzeit zugelassen: Eliquis® (Wirkstoff Apixaban), Pradaxa® (Wirkstoff Dabigatran) und Xarelto® (Wirkstoff Rivaroxaban)

*** für Details s. Fachinformationen der jeweiligen Präparate

2. Welche Orientierung hat der Arzt bei der Wahl zwischen verschiedenen NOAKs?

Die neuen Antikoagulantien müssen sowohl aus pharmakologischer Sicht wie auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur klinischen therapeutischen Wirksamkeit differenziert betrachtet werden. Grundsätzliche Limitationen aller neuen Substanzen sind fehlende Langzeitdaten, z. Zt. noch fehlende spezifische Antidota und die fehlende Möglichkeit zur individuellen Kontrolle des antikoagulatorischen Effektes in der Routineanalytik (8). Für Dabigatran gibt es mittlerweile publizierte Hinweise darauf, dass ein Plasmaspiegel-Monitoring für bestimmte Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis verbessern könnte (8).

Zwischen den NOAKs gibt es keine direkten Vergleichsstudien, alle sind in den großen Zulassungsstudien stets gegen Warfarin getestet worden. Für den Fall, dass ein NOAK statt eines VKA eingesetzt werden soll, haben wir als Orientierungshilfe in den folgenden Tabellen Ergebnisse zu den primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, pharmakokinetische Daten und Tagestherapiekosten aufgeführt (Tab. 1-3).

Tabelle 1: Studienergebnisse NOAKs – Thromboembolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (9)

	Dabigatran (RE-LY-Studie)	Rivaroxaban (ROCKET-AF-Studie)	Apixaban (ARISTOTLE)
Dosierung	2 x 110 und 2 x 150 mg/Tag	1 x 20 (15) mg/Tag	2 x 5 (2,5) mg/Tag
<i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</i>	<i>Schlaganfall und systemische Embolie</i>		
Ergebnisse	2 x 110 mg/Tag: Nichtunterlegenheit 2 x 150 mg/Tag: Überlegenheit	Nichtunterlegenheit	Überlegenheit
<i>Primärer Sicherheitsendpunkt</i>	<i>Schwere Blutung</i>	<i>Kombination von schweren und von klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen</i>	<i>Schwere Blutung</i>
Ergebnisse	2 x 110 mg/Tag: Überlegenheit 2 x 150 mg/Tag: Nichtunterlegenheit	Nichtunterlegenheit	Überlegenheit

Die Überlegenheit einzelner NOAKs gegenüber VKAs ist in den Studien stark abhängig von der Qualität der Einstellung mit VKAs. Liegen die INR-Werte in mehr als 65% der Zeit im therapeutischen Bereich, so zeigt beispielsweise Dabigatran keine Überlegenheit. Liegen die INR-Werte in mehr als 72% der Zeit im therapeutischen Bereich, ist Warfarin dem Dabigatran sogar überlegen (10). Analog interpretiert die EMA die Situation beim Apixaban (4).

Einen Stellenwert für NOAKs sehen AkdÄ und z. B. arznei-telegramm® übereinstimmend, wenn unter VKA keine gute INR-Einstellung möglich ist und/oder z. B. spezifische Kontraindikationen oder relevante Interaktionsrisiken vorliegen. Verschiedene Autoren sehen (1, 9) die kurze Halbwertszeit und die Einmalgabe von Rivaroxaban – bei Nichtunterlegenheit gegenüber VKA – als problematisch an, insbesondere bei Patienten mit einer möglicherweise schlechten Compliance (6). Auch die Eliminationswege sind zu beachten, insbesondere Dabigatran muss bei Nierenfunktionsstörungen mit besonderer Aufmerksamkeit verordnet werden und gegebenenfalls sind Dosisanpassungen notwendig.

Die nachfolgende Gegenüberstellung soll eine patientenindividuelle Therapie erleichtern (Tab. 2).

Tabelle 2: Orale Antikoagulantien – Substanzeigenschaften (modifiziert nach 9)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Prodrug	ja	nein	nein
Wirkmechanismus	direkte Thrombin-Hemmung	direkte Faktor-Xa-Hemmung	
Perorale Dosierung (mg/Tag)	2x110 und 2x150	1x20 (15)	2x5 (2,5)
Halbwertszeit (h)	14 bis 17	7 bis 11	8 bis 14
Eliminierung (%)	Faezes: 6 renal: 85	Faezes: 33 renal: 66	Faezes: 55 renal: 25

Wie bei den VKAs sind auch bei den drei NOAKs mögliche Interaktionen, Nieren- und Leberfunktion, Alter und Kontraindikationen zu beachten. Die AkdÄ hat darauf in einer Drug-Safety-Mail Ende 2013 ausdrücklich hingewiesen (11).

Tabelle 3: Orale Antikoagulantien – Kosten* (12)

Wirkstoff	Präparat	AVP	Kosten/DDD	Dosis/Tag	Kosten/Tag
Phenprocoumon	Marcumar® 98 ST	23,88 €	0,25 €	1x tägl.	0,09 € -
	z. B. PhenproAbZ 100 ST	17,89 €	0,17 €	0,5 - 1,5 Tbl.	0,36 €
Dabigatran	Pradaxa® 110mg 180 ST	295,45 €	3,28 €	2x tägl. 1Tbl.	3,28 €
	Pradaxa® 150mg 180 ST	295,45 €	2,41 €		
Rivaroxaban	Xarelto® 15mg 98 ST	320,74 €	2,18 €	1x tägl. 1 Tbl.	3,27 €
	Xarelto® 20mg 98 ST	320,74 €	1,64 €		
Apixaban	Eliquis® 2,5mg 60 ST	92,53 €	3,08 €	2x tägl. 1 Tbl.	3,08 €
	Eliquis® 5mg 200 ST	282,80 €	1,41 €		2,83 €

*Stand ifap 01.07.2014: Es werden die Preise des Original-Herstellers für die größte Packungsgröße in der jeweiligen Dosierung angegeben. Die Preisgestaltung der Hersteller führt zu Differenzen beim Vergleich von Kosten je DDD und tatsächlichen Kosten pro Tag.

3. Gibt es Hinweise zur Verordnung in der GKV?

Nur die Substanz Apixaban hat die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss durchlaufen. Im Ergebnis ist ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Indikation „nicht valvuläres Vorhofflimmern“ festgestellt worden (13). Das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung eines Arzneimittels bzw. der Beschluss ist somit Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie des G-BAs und damit vom Vertragsarzt zu beachten (13).

Nach einer vor Kurzem erfolgten Gesetzesänderung wird der Bestandsmarkt nicht mehr bewertet. Somit sind die beiden anderen Substanzen, Dabigatran und Rivaroxaban, aus der zuvor geplanten Bewertung herausgefallen. Sie sind aber weiterhin unverändert verordnungs- und erstattungsfähig (14).

Wenn die Therapie mit einem VKA nicht in Frage kommt, ist eine durch die Verordnung von neuen Antikoagulantien resultierende prüfrelevante Überschreitung des Richtgrößenvolumens bei der Verordnung eines Medikamentes mit Zusatznutzen besser zu begründen als bei anderen Substanzen (vgl. 14). Die gemeinsame Arbeitsgruppe empfiehlt Ihnen aber keine pauschale Umstellung bestehender Therapien. Hier ist in jedem Fall eine patientenindividuelle Abwägung notwendig (15).

Aufgrund der aktuellen Studienlage und der eindeutigen Empfehlung durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt Ihnen die gemeinsame Arbeitsgruppe, zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern vorrangig VKAs einzusetzen. Bei guter INR-Einstellung ist die Therapie mit den langjährig erprobten VKAs mindestens so sicher und wirksam wie die Therapie mit einem NOAK (2, 4, 5, 6, 7). Daher sollten NOAKs nur dann eingesetzt werden, wenn dem Erreichen einer guten INR-Einstellung mit VKAs patientenindividuelle Gründe entgegenstehen (2).

Mit freundlichen Grüßen
für die gemeinsame Arbeitsgruppe

Literaturverzeichnis

- 1) Übersicht zu nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen in: NEUE ORALE ANTIKOAGULANZIEN BEI VORHOFFLIMMERN – Ist Nichtverordnung ein Behandlungsfehler? a-t 2014; 45:13-4
- 2) Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Vers. 1.0; Sept. 2012
- 3) Antwort der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) auf die Kritik der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) am Leitfaden zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. (www.akdae.de; Zugriff: 5/2014). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/index.html>
- 4) European public assessment reports: Eliquis[®], Pradaxa[®], Xarelto[®]: (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125); Zugriff: 5/2014.
- 5) Neue Arzneimittel_2013_03_ Eliquis[®] (Apixaban) – neu zugelassene Indikation – .(<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201303-Eliquis.pdf>); Zugriff:5/2014.
- 6) Wirkstoff aktuell (2/2013): Rivaroxaban bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Rivaroxaban-VHF.pdf>); Zugriff: 5/2014.
- 7) Wirkstoff aktuell (1/2013): Dabigatranetexilat bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Dabigatranetexilat-VHF.pdf>); Zugriff :5/2014.
- 8) DABIGATRAN (PRADAXA) zur ANTIKOAGULATION BEI VORHOFFLIMMERN ... doch Monitoring notwendig? a-t 2014; 45: 3/14
- 9) Both C, Kojda G. Vorhofflimmern: Der Thromboembolie vorbeugen. (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=41567>); Zugriff:5/2014.
- 10) Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010, 376: 375 – 983
- 11) AKDAE Drug Safety Mail 2013-50. (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2013-50.html>); Zugriff:5/2014.
- 12) ifap Arznei aktuell, Datenstand: 01.07.2014
- 13) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Apixaban (neues Anwendungsgebiet) vom 20. Juni 2013; BAnz AT 01.08.2013 B4
- 14) Verordnung. Apixaban bei Vorhofflimmern. Nutzenbewertung und Preisverhandlung abgeschlossen. KV Kompakt 2/2014. (http://www.kvwl.de/mediathek/kompakt/2014_02.pdf); Zugriff:5/2014.
- 15) DEGAM, S1 Leitlinie Neue orale Antikoagulantien, Stand 9/2013, AWMF Registernr. 053/031

Ansprechpartner Verbände der Krankenkassen

Andreas Heeke, Tel. 0231 4193-10401/02

E-Mail: Andreas.Heeke@nw.aok.de

Ansprechpartner KVWL

Verordnungsmanagement, Tel.: 0231 9432-3941

E-Mail: Verordnungsmanagement@kvwl.de