

Eine kleine Prise NOAK?

Laut dem Arzneiverordnungsreport 2022 (<https://doi.org/10.1007/978-3-662-66303-5>) liegt der Anteil der nicht-Vitamin-K-Antikoagulanzen (NOAK) an allen Verordnungen von Antikoagulanzen inzwischen bei 83,2% (Apixaban mit 37,5% an erster Stelle). Kostenmäßig entspricht der Anteil der drei Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban (Dabigatran spielt bei den Verordnungszahlen kaum noch eine Rolle) mit 2,37 Mrd. € jährlich 94,05% aller NOAK-Verordnungen.

Bei dieser marktbeherrschenden Position fällt die Vielzahl so genannter "Real-world-Untersuchungen" auf. Derartige retrospektive Beobachtungsstudien auf der Basis von Sekundärdatenanalysen sind sehr anfällig für Verzerrungen; kausale Zusammenhänge können - im Gegensatz zu kontrollierten Studien oder RCTs - nicht hergestellt werden.

Solche Versorgungsdaten liegen auch aus Deutschland vor (hier wurde nicht mit Warfarin, sondern mit Phenprocoumon verglichen):

- In einer Analyse der Verordnungsdaten von 837.430 gesetzlich versicherten Pat*innen (<http://tinyurl.com/mvd8p3tw>), die NOAK oder Phenprocoumon bekamen, fand sich unter NOAK im Vergleich zu Phenprocoumon ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfall (HR 1,32; CI 1,29-1,35), jedoch ein niedrigeres Risiko für Blutungen (HR 0,89; CI 0,88-0,90). Unter Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban war das Schlaganfall-Risiko erhöht, nicht jedoch unter Edoxaban (für Letzteres lagen allerdings erst wenige Verordnungsdaten vor). Das Blutungsrisiko lag unter Dabigatran, Apixaban und Edoxaban niedriger, nicht jedoch unter Rivaroxaban. **Bei der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern sollte Rivaroxaban also nicht zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse verwendet werden.**
- In einer weiteren deutschen Analyse von Verordnungsdaten (<http://tinyurl.com/4pttk98s>) wurden knapp 94.000 gesetzlich Krankenversicherte untersucht, die bei Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation neu begonnen hatten. Jeweils gut 20.000 Personen bekamen Phenprocoumon bzw. niedrig dosierte NOAK. Unter niedrig dosiertem NOAK kam es im Vergleich zu Phenprocoumon um relativ 29% mehr zu thromboembolischen Ereignissen (95%-CI 1,13-1,48, p<0,01) und um relativ 52% häufiger zu Todesfällen (95%-CI 1,41-1,63, p<0,01). Blutungen waren nicht signifikant seltener (HR 0,89; 95%-CI 0,79-1,00, p=0,051). In einer gesonderten Auswertung war nur Apixaban bei den thromboembolischen Ereignissen dem Phenprocoumon signifikant unter- und hinsichtlich der Blutungsrate überlegen.

Ist Apixaban innerhalb der NOAK also über- oder unterlegen? Schwer zu sagen, denn in der Studie wurde nicht zwischen „on-label-“ (z.B. nach Studienlage nur 2x2,5 mg Apixaban bei einem alten Menschen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion) und „off-label-Verordnung“ in niedriger Dosis unterschieden – dies wäre mit einer Auswertung von Routine-Daten auch nicht möglich.

Bei einer vergleichenden Betrachtung der Zulassungsstudien (randomisierte, kontrollierte Studien) zu den NOAK ARISTOTLE (<http://tinyurl.com/2sbufwjx>), ENGAGE-AF (<http://tinyurl.com/3j4u46et>), RE-LY (<http://tinyurl.com/3s36jujk>) und ROCKET AF (<http://tinyurl.com/ytd42ypy>) scheinen die Ergebnisse für Apixaban bei der Indikation Vorhofflimmern unter den NOAK am günstigsten, was sich auch in den höchsten Verordnungszahlen unter allen oralen Antikoagulanzen zeigt.

Wie erklärt es sich, dass ausgerechnet das mit Blick auf die randomisierten Studien überlegen erscheinende Apixaban in der „real-world-Untersuchung“ hinsichtlich der Schlaganfall-Rate so viel schlechter abschneidet als Phenprocoumon? (in <http://tinyurl.com/mvd8p3tw> relativ 52% mehr Schlaganfälle unter Apixaban als unter Phenprocoumon – HR 1,52; 95%-CI 1,46-1,58)

Wird Apixaban in der Annahme, damit bei den oft älteren Patient*innen Blutungs-Komplikationen vermeiden zu können, evtl. unterdosiert?

Eine Metaanalyse aus den genannten Zulassungs-Studien (<http://tinyurl.com/5fzkp89x>) mit insgesamt 43.050 Patient*innen hatte bei einer neu begonnenen Antikoagulation mit NOAK eine niedrigere Mortalität (RR 0,90; CI 0,84-0,97) im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin gezeigt. Waren bereits mit Warfarin Behandelte auf eine niedrigere Dosis NOAK umgestellt worden (in diesem Fall „on-label“), sank die Rate großer Blutungen (RR 0,61; CI 0,40-0,91, p=0,02), und zugleich blieb die Sterblichkeit niedriger (RR 0,86; CI 0,75-0,99; p=0,04). Dieses Resultat würde eigentlich für NOAK in niedriger Dosis sprechen. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patient*innen, die „on-label“ niedrige dosierte NOAK bekommen hatten, war allerdings so klein, dass keine gesicherten Schlüsse aus dieser Metaanalyse gezogen werden können. Zudem war die Qualität der Antikoagulation in den Warfarin-Kontroll-Gruppen der eingeschlossenen Studien so schlecht, dass allein dadurch die scheinbare Überlegenheit der NOAK erklärbar sein könnte (s.u.).

In den Fachinformationen finden wir nachfolgende Empfehlungen zu Dosisreduktion:

NOAK in Standard-Dosierung	Kriterium zur Dosisreduktion	Reduzierte Dosis
Dabigatran 2x150 mg/d	eGFR <50 ml/min Alter > 80 Jahre Co-Medikation mit Verapamil	2x110 mg/d
Rivaroxaban 20 mg/d	eGFR < 50 ml/d	15 mg/d
Apixaban 2x5 mg/d	Mindestens 2 der 3 Kriterien: - Alter über 80 Jahre - Gewicht <60 kg - Kreatinin >1,5 mg/dl	2x2,5 mg/d
Edoxaban 60 mg/d	eGFR < 50 ml/min	30 mg/d

Ich muss gestehen, dass auch ich mir die Dosisreduktions-Kriterien von Apixaban nicht ordentlich angesehen und sie gedanklich auf das Alter über 80 Jahre reduziert hatte. Möglicherweise resultiert aus einer ähnlichen Fehleinschätzung auch anderer Kolleg*innen das schlechte Abschneiden der in den randomisierten Studien eigentlich besseren Substanz Apixaban.

Aber vielleicht hat das schlechtere Abschneiden der NOAK zur Insult-Prävention bei Patient*innen mit Vorhofflimmern auch noch einen anderen Grund: Bereits in den genannten vier Zulassungsstudien war aufgefallen, dass die NOAK nur dann einen Vorteil vor der Vergleichssubstanz Warfarin zeigten, wenn in der Warfarin-Gruppe die INR-Einstellung (gemessen mit der TTR – time in therapeutic range) schlecht war (<http://tinyurl.com/34esxkaj> und <http://tinyurl.com/47ujx8ye>). Im internationalen Vergleich lag die INR-Einstellung in Deutschland in den beiden genannten Studien aber gar nicht so schlecht. Zudem: Ganz sicher wissen wir nicht, ob man das international gebräuchlichere Warfarin tatsächlich mit dem hierzulande bevorzugten Phenprocoumon gleichsetzen kann.

International wurde das Abschneiden von NOAK in niedriger Dosis in diversen Kohortenstudien untersucht. In einer dänischen Untersuchung (<http://tinyurl.com/38rusu64>) gab es z.B. unter niedrig dosiertem Apixaban relativ 19% mehr Schlaganfälle als unter Warfarin (absolut 4,8% vs. 3,7% unter Warfarin), ohne dass es weniger Blutungen gegeben hätte. Nur im Vergleich zu Standard-Dosierungen von NOAK traten unter reduzierten Dosen weniger Blutungen auf <http://tinyurl.com/3mwrnf9r>. In einer weiteren dänischen Studie (<http://tinyurl.com/yx8789cd>) wurden alle rund 60.000 dänischen Patient*innen untersucht, die bei Vorhofflimmern neu oral antikoaguliert worden waren. Hinsichtlich

ischämischer Schlaganfälle fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen NOAK und Warfarin, Mortalität und Blutungsrisiko waren unter NOAK allerdings niedriger.

In einer großen Metaanalyse von Beobachtungs-Studien (<http://tinyurl.com/2sny4ft>) hatte eine niedrige NOAK-Dosis weder einen Effekt hinsichtlich der Verhütung von Schlaganfällen noch hinsichtlich der Vermeidung größerer Blutungen, war aber mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert (HR 1,28; 95%-CI 1,10-1,49, p=0,006).

Eine niedrige Dosierung von NOAK (z.B. Apixaban 2x2,5 mg/d, nur wegen des Alters reduziert) war in einer metaanalytischen Auswertung von 15 Beobachtungsstudien (<https://tinyurl.com/32s67zap>) im Vergleich mit einer Standarddosis mit mehr Schlaganfällen (RR 1,09; 1,02-1,16) und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert (RR 1,29; 1,10-1,52).

In einer britischen Kohorte (<http://tinyurl.com/pyc9w8cf>) wurde differenziert, ob eine erniedrigte NOAK-Dosis „on-label“ oder „off-label“ eingesetzt worden war. Hierbei war die Sterblichkeit bei der „off-label-Unterdosis“ deutlich höher als in der Standard-Dosis (10,12 vs. 3,72/100 Personen-Jahre - HR 1,34; 1,12-1,62).

Eine Metaanalyse aus drei randomisierten Studien (<http://tinyurl.com/9fr5mxa5>) mit 46.499 eingeschlossenen Patient*innen zeigte sogar höhere jährliche Raten von Schlaganfällen und größeren Blutungen bei einer im Vergleich zum Standard niedrigen Dosierung der eingesetzten NOAK (2,7 vs. 1,6% und 4,35 vs. 2,87%). Diese Dosis-Reduktion war aber in Übereinstimmung mit den Zulassungs-Bedingungen erfolgt – ein Vorteil der NOAK vor VKA blieb auch mit der niedrigen Dosis erhalten, wenn diese Dosis „on-label“ war.

- ⇒ **Insgesamt können wir schlussfolgern: WENN wir NOAK bei Vorhofflimmern einsetzen, sollten wir NUR DANN eine reduzierte Dosis verwenden, wenn die Kriterien der Fachinformation erfüllt sind.**
- ⇒ **Wenn NOAK, ist weiterhin Apixaban in Standard-Dosis zu bevorzugen.**

Wir sollten eine Antikoagulation bei Vorhofflimmern nie beginnen, ohne unsere Patient*innen ausreichend informiert und uns gemeinsam mit ihnen für oder gegen eine Antikoagulation entscheiden. Dabei sollte auch diskutiert und entschieden werden, ob wir VKA oder NOAK präferieren und schließlich auch, ob die Dosierung – regelhaft – normal oder reduziert erfolgen sollte.

Haben wir und unsere Patient*innen Zweifel, sollten wir nicht antikoagulieren.

Am schlechtesten scheint (nach aktuellem Stand der Studien) eine „off-label“-Unterdosierung: sie hat keine Vorteile, sondern eher Nachteile.

Ob diese Schlussfolgerung auch für Edoxaban gilt, bin ich mir allerdings nicht ganz sicher. Eine japanische randomisiert kontrollierte Studie (<http://tinyurl.com/ykexrk8>) untersuchte bei über 80-Jährigen eine sehr niedrige Dosis von 15 mg Edoxaban (empfohlene Tagesdosis bei normaler Nierenfunktion 60 mg). Unter dieser Dosis kam es bei 2,3% zu Schlaganfällen/systemischen Embolien im Vergleich zu 6,7% unter Placebo/Jahr (HR 0,34; 0,19-0,61, p<0,001). Größere Blutungen waren allerdings numerisch, nicht statistisch häufiger (3,3 vs. 1,8%/Jahr, HR 1,87; 0,90-3,89, p=0,09). An der Gesamtsterblichkeit änderte sich durch Edoxaban nichts (9,9 vs. 10,2%). Die Studie verglich mit Placebo statt mit anderen oralen Antikoagulanzen. Die US-amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA hatten eine mittlere Dosis von 30 mg Edoxaban nicht zugelassen.

- Es gibt aus meiner Sicht gute Gründe dafür, trotz des erhöhten Kontroll-Aufwandes für das Praxis-Team und für die Diskussionen mit den Patient*innen (die nicht selten verunsichert

sind, weil die Kliniken fast durchgängig NOAK empfehlen), weiterhin Phenprocoumon zu bevorzugen.

Argument meinen Patient*innen gegenüber: „Würden Sie sich in ein Auto ohne Tacho setzen?“

Auf die Situation antikoagulierter Patient*innen bezogen: wenn es unter Phenprocoumon zu einer Blutung kommt, können Sie die INR kontrollieren und ggfs. gegensteuern. Diese Möglichkeit wäre bei Verwendung von NOAK so extrem aufwändig, dass sie für die allgemeine Versorgung bislang nicht umsetzbar ist.

- Wenn Sie sich unsicher sind, ob Sie bei Vorhofflimmern überhaupt eine Antikoagulation beginnen sollten, kann ich Ihnen raten, Mitglied der arriba-Genossenschaft zu werden: www.arriba-hausarzt.de. Mit einer einmaligen Einlage von 350 € (ÄiW 175 €) und einem jährlichen Beitrag von 128,40 € (ÄiW 96,30 €) können Sie u.a. das Modul VHF nutzen (<https://arriba-genossenschaft.de/uploads/files/arriba-Broschuere-VHF.pdf>).
- Die Bedeutung dieses Moduls wird deutlich, wenn man bedenkt, dass die Entscheidung für oder gegen eine orale Antikoagulation sehr schwerwiegend ist und einer echten Wahl zwischen zwei gleichwertigen Optionen für die Patient*innen entspricht.

Ich danke Ildikó Gágyor, Johannes Hauswaldt, Marco Roos und Hans Wille dafür, dass sie geholfen haben, Fehler in diesem Beitrag aufspüren und zu streichen.

Dr. med. Günther Egidi

Nachträge zu vorigen Benefit-Beiträgen:

Im November 2022 hatte ich einen Benefit-Beitrag zum Für und Wider eines (Device-gestützten) Screenings auf Vorhofflimmern verfasst.

Jetzt wurde unter Leitung deutscher Autor*innen eine europäische randomisierte Studie veröffentlicht. (Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with Edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. N Engl J Med 2023;389:1167-1179)

Darin erhielten über 65-jährige Personen mit Vorhofflimmern von mindestens 6 Minuten (real bis zu 24 Stunden) Dauer sowie mindestens einem zusätzlichem Risikofaktor für Schlaganfall und bereits liegender kardialer Sonde (Schrittmacher, ICD...) Edoxaban oder Placebo. Die Studie wurde nach 21 Monaten vorzeitig wegen Sicherheitsbedenken beendet. Der primäre Sammelpunkt aus Tod, Schlaganfall und sonstigen Embolien ereignete sich unter Edoxaban zwar numerisch etwas seltener (3,2 vs. 4,0%/Jahr (HR 0,81; 0,60-1,08; p=0,15). Dafür wurde der Sicherheitsendpunkt Gesamtsterblichkeit plus größere Blutungen signifikant häufiger registriert (5,9 vs. 4,5%; HR 1,31; 95%-CI 1,02-1,67, p=0,03).

⇒ **Es kann weiterhin nicht empfohlen werden, auf Grundlage eines kurzzeitig auftretenden, asymptomatischen Vorhofflimmerns eine Antikoagulationsbehandlung zu beginnen.**

In meinem Benefit-Beitrag vom Dezember 2022 hatte ich mich mit dem Für und Wider eines Koloskopie-Screenings beschäftigt.

Im letzten Jahr erschien in der US-amerikanischen Zeitschrift Journal of the American Board of Family Medicine ein systematischer Review zur Häufigkeit schwerer Schäden durch Screening-Koloskopien (<http://tinyurl.com/bdvwsspp>). In sechs Kohorten-Studien zu 467.139 Koloskopien fanden sich 16-36 schwere Blutungen und ca. 8 Perforationen bei 10.000 Koloskopien. Beides zusammengerechnet

ergibt das eine schwere Komplikation bei einer von 223-417 Koloskopien – eine Zahl, die wir für unsere Beratung verwenden können.

Und zu guter Letzt noch eine gute Nachricht: schon in der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur diabetischen Nephropathie von 2010 hatte die DEGAM ein Sondervotum gegen die Bestimmung des Mikroalbumins eingelegt.

Jahrelanges Engagement von DEGAM-nahen Wissenschaftler*innen beim Gemeinsamen Bundesausschuss hat jetzt zum Erfolg geführt: die aktuelle DMP-Richtlinie (<https://www.g-ba.de/richtlinien/83/>) sieht in ihrer Anlage 8 nicht mehr die Bestimmung des Mikroalbumins im Rahmen des DMP Typ-2-Diabetes vor.