

ORALE ANTIKOAGULANTIEN: DIE PROGRAMMIERTE KOSTEN- EXPLOSION

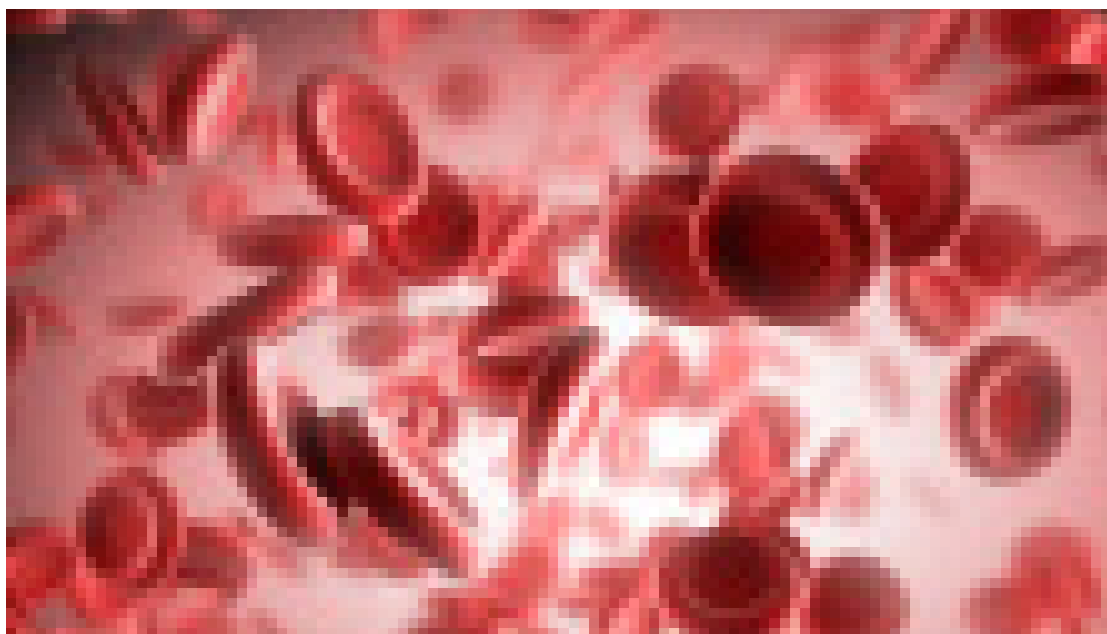
Sie wurden angekündigt wie ein neuer Heilsbringer und in den Medien entsprechend inszeniert – die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs). Die Fachzeitschriften waren schon voll des Lobes, bevor das erste neue Medikament für nicht-valvuläres Vorhofflimmern überhaupt auf dem Markt war. Manche Blätter berichteten sogar von einer Art Revolution. Die Rolle der Fachgesellschaften und der Leitlinien sollte aber kritisch hinterfragt werden.

Sachlich betrachtet ist es nämlich eher ernüchternd, was die Potenz der NOAKs gegenüber Marcumar betrifft. Die absolute Wirksamkeit liegt bei Dabigatran 0,69 Prozent, bei Rivaroxaban und Apixaban lediglich 0,3

muss zwischen 145 und 333 Personen ein Jahr lang mit NOAKs behandeln, um einen Schlaganfall oder eine Thromboembolie gegenüber Marcumar zu verhindern. Das ist eher nicht berauschend. Kennt man nun noch die Werte, über wel-

So schafften es die Patienten im Marcumar-Arm im Vergleich mit Dabigatran lediglich über 64 Prozent der Zeit im therapeutischen Range zu sein, bei ROCKET-AF, der Zulassungsstudie von Rivaroxaban, waren es gar nur 55 Pro-

Gerinnungshemmende Behandlungen gibt es mehrere. Bringen die neuen oralen Antikoagulantien den Patienten wirklich Vorteile?



beziehungsweise 0,33 Prozent über der von Marcumar. Die daraus errechnete Number needed to treat (NNT) liegt demnach zwischen 145 und 333 Patienten. Das heißt, man

chen Zeitraum die Patienten der Studien im Marcumar-Arm im erwünschten therapeutischen INR-Range von 2 bis 3 gelegen haben, ist das Bild noch enttäuschender.

zent, bei Apixaban in der ARISTOTLE-Studie 62 Prozent. Das heißt im Klartext aber auch, dass das minimale, aber signifikant bessere Ergebnis bei den geprüften Subs-

Risiko-Scores für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

CHA ₂ DS ₂ VASc Risikofaktoren	Punkte
Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Alter 65 – 74 Jahre	1
Schlaganfall oder TIA	2
Gefäßerkrankung (Myokardinfarkt, Katheterintervention, koronarer Bypass in der Anamnese, periphere Aortenstenose, Aorten-Plaques)	1
Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 1

CHADS ₂ Risikofaktoren	Punkte
Herzinsuffizienz in der Anamnese	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall, TIA oder andere Embolie in der Anamnese	2

Tabelle 2

Baseline patient characteristics			
Age, years	71,5 +/- 8,7 (mean +/- SD)	73 (65-78) [median (interquartile range)]	70 (63-76) [median (interquartile range)]
Male sex, %	63,6	61,3	64,5
CHADS ₂ (mean)	2,1	3,5	2,1

Tabelle 3

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2, OAC therapy with: <ul style="list-style-type: none"> ■ adjusted-dose VKA (INR 2–3); or ■ a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or ■ an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)d ... is recommended, unless contraindicated.	I	A	3, 4, 70, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC therapy with: <ul style="list-style-type: none"> ■ adjusted-dose VKA (INR 2–3); or ■ a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or ■ an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)d should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	Ila	A	33, 44

Tabelle 4

Quelle: ESC-Leitlinie 2012

tanzen vor allem darauf zurückzuführen ist, dass die Patienten trotz Studienbedingungen im Marcumar-Arm einfach zu schlecht eingestellt waren.

Hinzu kommen aber auch noch Beschränkungen der Patientenklientel, die für die Annahme eines kleinen Wirksamkeitsvorteils der NOAKs von entscheidender Bedeutung sind. So waren Patienten mit künstlichen Herzklappen, Patienten mit einem kürzlich erlittenen Schlaganfall, Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, einer Anämie oder Thrombozytopenie ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit einer Kreatininclearance von unter 30, einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung oder einer Lebererkrankung. Da man die Einschränkung der Nierenfunktion bei Dabigatran nicht beachtete, kam es auch zu Blutungen mit Todesfolge. Ein Antidot existiert bisher nicht, soll aber demnächst zur Verfügung stehen.

Gigantischer Preisunterschied

Dass die Marktdurchdringung nicht der Selbstläufer war, wie man ihn

sich vorgestellt hatte, ist somit leicht nachvollziehbar. Der Preis von durchschnittlich 3,30 Euro pro Tagesdosis ist gegenüber Marcumar fast 20mal so hoch – eine weitere enorme Hürde. Würden in Bayern nur die Hälfte aller Marcumar-Patienten auf ein NOAK umgestellt, bedeutete das Mehrkosten von fast 80 Millionen Euro im Jahr!

Interessant ist zu beobachten, welche Mechanismen ins Spiel kamen, um den Umsatz dieser überbewerteten Substanzen doch noch entsprechend zu steigern. Man setzte gekonnt auf die Macht von Leitlinien. Wie ein „deus ex machina“ erschien die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) just zu der Zeit, als sich noch niemand so recht mit den neuen oralen Antikoagulantien anfreunden konnte. Bereits an diesem Punkt erschienen als First-line-Therapie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern – neben den Vitamin-K-Antagonisten – schon drei neue Substanzen, von denen eine, nämlich Apixaban, in dieser Indikation in Deutschland noch gar nicht zugelassen war. Aber die Leitlinie empfahl sie dennoch, ohne Kenntnis der Langzeitwirkung und

ohne Einschränkung. So etwas hat es selten gegeben. Aber damit nicht genug! Das eigentlich Perfide an der Leitlinie nimmt man im ersten Durchlesen gar nicht wahr: Es wurde flugs ein Algorithmus zum Auffinden der geeigneten Patienten gewählt, der in den Studien überhaupt nicht verwendet wurde (Abbildung 1). Dieser sorgt aber für eine wunderbare Häufung derjenigen Patienten, die „nach Leitlinie“ einer Antikoagulation bedürfen. Die Leitlinien verwenden den sogenannten CHA₂DS₂-VASc-Score (Tabelle 1), einen Score mit bis zu neun Punkten, der hilft, das Risiko eines Schlaganfalles bei Vorhofflimmern abzuschätzen. Es ist ja keinesfalls so, dass dieser Score nicht dazu taugen würde, ganz im Gegenteil. Aber in den drei zitierten Zulassungsstudien wurden die Patienten nach einem ganz anderen Score ausgewählt, nämlich dem CHADS₂-Score. Und dieser endet eben schon bei sechs Punkten (Tabelle 2). Die in die drei Studien eingeschlossenen Patienten hatten einen mittleren CHADS₂-Score zwischen 2,1 und 3,5 (Tabelle 3).

Jonglieren mit zwei unterschiedlichen Scores

Die Erweiterung des CHADS₂-Scores bezieht weitere Risikofaktoren mit ein beziehungsweise bewertet sie anders: Alter 65 bis 74 Jahre, weibliches Geschlecht und Gefäßerkrankungen werden zusätzlich aufgenommen. Zudem wird ein Alter von über 75 Jahren wie ein Schlaganfall oder eine TIA in der Anamnese mit zwei Punkten gewichtet. Dieser Score ist mit dem Akronym CHA₂DS₂-VASc bezeichnet. Beide Scores haben insgesamt eine ähnliche Fähigkeit, Schlaganfälle vorherzusagen. Der CHA₂DS₂-VASc-Score diskriminiert für einen Bereich, der einem CHADS₂-Score von 0 bis 1 ent-

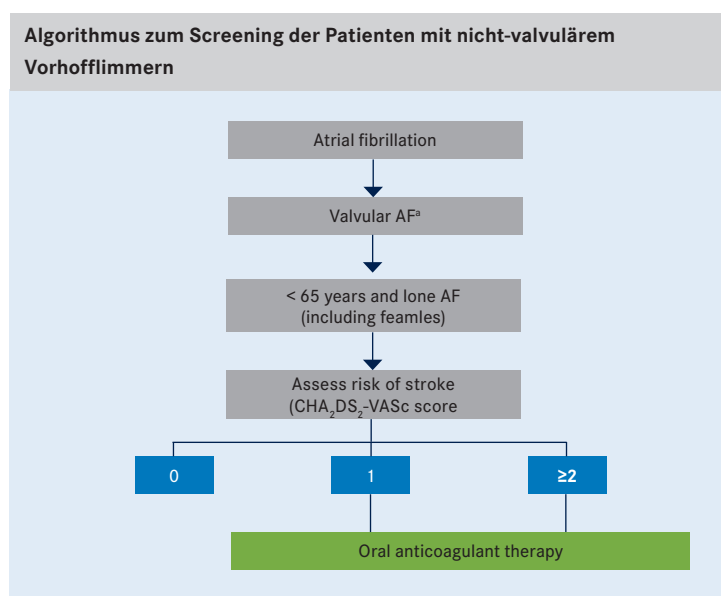
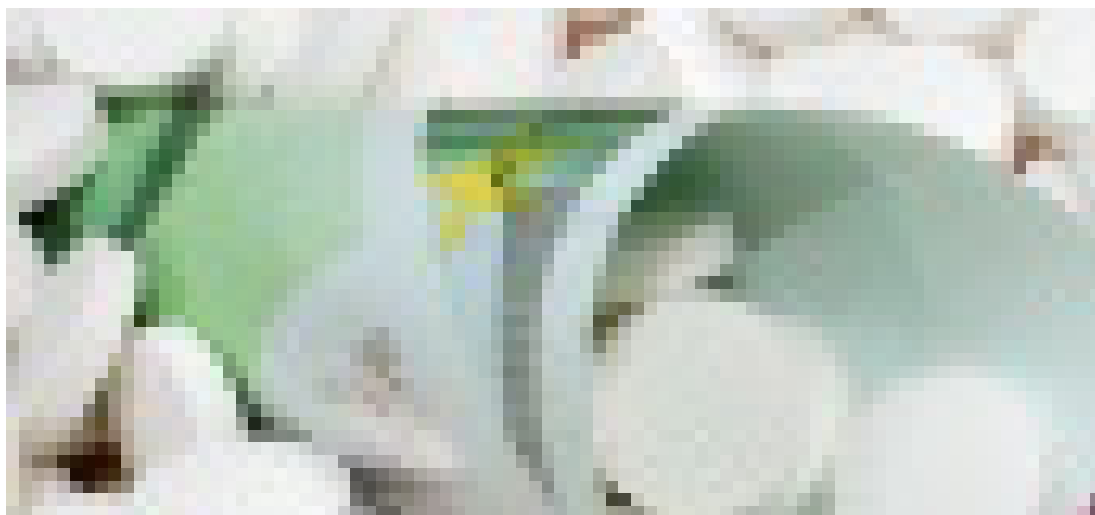


Abbildung 1

Quelle: ESC-Leitlinien 2012



Allein im Freistaat entstünden Mehrkosten von 80 Millionen Euro pro Jahr, wenn nur die Hälfte aller Marcumar-Patienten auf die neuen oralen Antikoagulantien umgestellt würden.

spricht, das Risiko jedoch genauer: In den Validierungsstudien entsprach ein CHA_2DS_2-VASc -Score von 4 genauso wie ein $CHADS_2$ -Score von 2 einem jährlichen Schlaganfallrisiko von vier Prozent.

Würde die Interventionsschwelle für eine orale Antikoagulation wie bisher beibehalten, ergäbe sich bei Anwendung des CHA_2DS_2-VASc -Scores statt des $CHADS_2$ -Scores eine deutliche Erweiterung der Patientengruppe, für die eine Antikoagulation empfohlen werden müsste – bei einer Schwelle von zwei Punkten beispielsweise eine Verdoppelung.

Doch das Update der ESC-Leitlinien geht noch weiter und empfiehlt eine orale Antikoagulation bereits für alle Patienten mit einem CHA_2DS_2-VASc -Score von 1 oder höher, mit Ausnahme für Frauen, die allein wegen des Geschlechts einen Punktwert von 1 erreichen (Tabelle 4). Nach aktuellen Daten einer großen schwedischen Kohorte müssten dann etwa 90 Prozent aller Patienten mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation erhalten. Diese Klientel wurde aber in den Studien überhaupt nicht systematisch geprüft. Ob eine derartige Herabsetzung der Interventions-

grenzen mehr nützt als schadet, ist bislang nicht untersucht. Man kann aber beispielsweise aus den Subgruppen der ARISTOTLE-Studie durchaus ersehen, dass die Wirksamkeit von Apixaban in den Gruppen mit einem $CHADS_2$ -Score von 1 und 2 nicht signifikant besser war als die von Marcumar, da das Konfidenzintervall im Forest-Plot die Nulllinie schneidet. Erst ab einem $CHADS_2$ -Score von 3 und größer wird das Ergebnis signifikant.

Leitlinie mit zweifelhaftem Wert

Der wissenschaftliche Stellenwert der ESC-Leitlinie kann durchaus unterschiedlich beurteilt werden, vor allem, wenn man die Interessenkonflikte am Ende der Leitlinie betrachtet. Erst im Jahre 2010 wurde das Antiarrhythmikum Dronedaron in den ESC-Leitlinien mit dem höchsten Grad (I, A) und als First-line-Behandlung zur Rhythmuskontrolle bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern empfohlen. Wie bekannt, kamen in der Folgezeit erhebliche Sicherheitsbedenken zu dieser Substanz auf, sodass die ESC 2012 in einem Update dieser Leitlinien (die sich nun ausführlich den Vorzügen der NOAKs widmen) Dronedaron nur noch als „moderat effektiv“ bezeichnet

und in bemerkenswerter Weise feststellt, dass die Sicherheit wichtiger sei als die Wirksamkeit.

Vielleicht hat man deshalb bei den NOAKs eine Rückfallebene eingebaut, die leicht übersehen werden kann. Der Einsatz der NOAKs wird nämlich mit folgendem Hinweis empfohlen: „On this basis, this guideline now recommends them (gemeint sind die NOAKs) as broadly preferable to VKA in the vast majority of patients with non-valvular AF, when used as studied in the clinical trials performed so far“.

Also doch so, wie in den Studien – dann sorgt der neue Score aber wirklich nur für Verwirrung! Mit evidenzbasiertem Vorgehen hat das wenig zu tun. Das Leid mit den Leitlinien und eine damit verbundene Kostenexplosion sind damit vorprogrammiert.

Johann Fischaleck (KVB)

Das Quellen- und Literaturverzeichnis zu diesem Artikel finden Sie unter www.kvb.de in der Rubrik *Presse/Publikationen/KVB FORUM/Literaturverzeichnis*.