



Arzneimittel im Blickpunkt 49

Stand: 10. Oktober 2018

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ Verordnungsberatung@kvb.de ▪ www.kvb.de/verordnungen

■ Neue orale Antikoagulantien im Vergleich zu Phenprocoumon in der deutschen Realversorgung

Die Entwicklung der Versorgung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zeigt seit 2011 mit der Zulassung des ersten nicht-Vitamin K Antagonisten (VKA) Dabigatran ein stetiges Wachsen und eine Durchdringung des Arzneimittelmarktes. Die einschlägigen Zulassungsstudien der sogenannten „neuen oralen Antikoagulantien“ testeten diese gegen das Coumarin-Derivat Warfarin. In Deutschland wird anstelle von Warfarin Phenprocoumon eingesetzt, das eine wesentlich längere Halbwertszeit hat und die uneingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf deutsche Patienten schwierig macht. Anfang bis Mitte des Jahres 2018 wurden nun drei Registerstudien mit deutschen Versichertendaten veröffentlicht zu der Frage, wie Patienten mit nicht-Klappen-bedingtem Vorhofflimmern von den drei NOAK Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban im Vergleich zu Phenprocoumon profitieren. Die Autoren der drei dazugehörigen Veröffentlichungen unterscheiden sich genauso stark voneinander wie die Ergebnisse, die berichtet werden. Die vorliegende Ausgabe unserer Serie „Arzneimittel im Blickpunkt“ soll die drei Studien beschreiben und kritisch vergleichend interpretieren, da sich daraus zum Teil eklatante Unterschiede zu den Industrie-gesponserten Zulassungsstudien ergeben.

AOK-Studie Mueller et al.¹

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die im Jahr 2011 bis 2014 bei den Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) Baden-Württemberg, Bayern, Sachsen oder Thüringen bereits schon mindestens ein Jahr lang krankenversichert waren und mindestens eine Verordnung der Wirkstoffe Apixaban, Dabigatran, Phenprocoumon oder Rivaroxaban in einer öffentlichen Apotheke in Deutschland eingelöst haben, wurden über ein Jahr lang im Hinblick darauf beobachtet, ob sie gestorben sind oder einen Schlaganfall oder eine schwerwiegende Blutung erlitten haben (siehe Tabelle). Es wurden gleich große Patientengruppen von je

¹ Mueller S, Groth A, Spitzer SG, Schramm A, Pfaff A, Maywald U, Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset, Pragmat Obs Res. 2018 May 1; 9:1-10. doi: 10.2147/POR.S156521. eCollection 2018;

37.439 Patienten einander vergleichend gegenübergestellt, wobei die drei zu der Zeit verfügbaren NOAK in einer Gruppe zusammengefasst wurden. Für den direkten Vergleich zwischen Phenprocoumon und NOAK wurden Patientenpaare mit gleichen Merkmalen wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten gebildet (sog. Matching). Patienten wurden dann wieder aus der Beobachtung herausgenommen, wenn sie nach einem halben Jahr keine zweite oder darauffolgende Wirkstoff-identische Verordnung einlösten.

Fast jeder fünfte NOAK-Patient und knapp jeder zweite Coumarin-Patient brach die Studie innerhalb des ersten halben Jahres ab. Dennoch wurden Phenprocoumon-Patienten etwas länger als die NOAK-Patienten nachbeobachtet. Vor Bildung der Vergleichspaare waren die VKA-Patienten im Vergleich etwas jünger, hatten aber häufiger eine Komedikation mit Clopidogrel und/oder Heparin. Unter Therapie mit einem der neuen oralen Antikoagulantien starben mehr Patienten, traten mehr ischämische und nicht näher spezifizierte Schlaganfälle auf und wurden häufiger schwere Blutungen gemeldet. Nur im Hinblick auf Blutungshirnfarkte ergab sich im Vergleich kein Unterschied. Betrachtete man die einzelnen NOAK-Wirkstoffe separat mit dem jeweiligen Phenprocoumon-Partner, so kam man zu demselben schlechteren Ergebnis für die Wirksamkeit der NOAK. Das heißt, in der Wirksamkeit blieb es für Apixaban und Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon bei einem schlechteren Ergebnis. In den Sicherheitsaspekten schnitten diese beiden NOAK gleich gut ab wie Phenprocoumon. Rivaroxaban jedoch blieb bei Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Phenprocoumon unterlegen. Über die Hälfte der NOAK-Patienten erhielt eine herabgesetzte Dosis, wobei nur wiederum knapp die Hälfte von diesen eine Niereninsuffizienz-Diagnose hatte. Für die niedrigen NOAK-Dosen ergab sich dasselbe Ergebnis wie unter der Standarddosis.

Ujeyl et al.²

In diese größere Untersuchung unter Beteiligung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wurden bundesweit alle Patienten der AOKen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die in den Jahren 2012 bis 2014 schon mindestens zwei Jahre bei ihrer AOK versichert waren, eingeschlossen, sofern sie einen der Wirkstoffe Apixaban, Dabigatran, Phenprocoumon oder Rivaroxaban bekommen haben. Primär wurden alle Blutungen gezählt, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Sekundär wurde erfasst, wer einen ischämischen Schlaganfall erlitt und wer, egal aufgrund welcher Ursache, verstarb. Je 87.997 Patienten mit entweder einem NOAK oder Phenprocoumon wurden auch hier „gematcht“ in Paaren einan-

² Ujeyl M, Köster I, Wille H, Stammschulte T, Hein R, Harder S, Gundert-Remy U, Bleek J, Ihle P, Schröder H, Schillinger G, Zawinell A, Schubert I, Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation, Eur J Clin Pharmacol 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

der gegenüber gestellt und miteinander verglichen. Im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen Studie war hier nur eine Therapiepause von zwei Wochen erlaubt. Ansonsten wurde der Patient nicht weiter nachbeobachtet, also ausgeschlossen. Um zu ermitteln, ob ein Patient seine Medikation durchgängig einnahm, wurde die „Prescribed Daily Dose (PDD)“ ermittelt. Für die Hauptanalyse wurde die etwas weniger restriktive Definition einer PDD gewählt, nämlich die Hälfte der Definierten Tagesdosis (DDD) pro Patient und Tag. Bei dieser Bestimmung der Reichweite/Dauer der Verordnung wurden Bevorratung und weitere Therapiepausen nicht mit einbezogen, wohingegen für die strengere Sensitivitätsanalyse die DDD plus Bevorratung und Therapiepausen Berücksichtigung fand.

Es brachen hier ca. 30 % der NOAK-Patienten und ca. 20 % der Phenprocoumon-Patienten die Behandlung ab. Entsprechend ergab sich eine etwas längere Nachbeobachtungszeit von ca. 50 zusätzlichen Tagen für die Patienten mit dem Vitamin K Antagonisten (siehe Tabelle). Bevor die paarweise Zuordnung vorgenommen wurde, waren die NOAK-Patienten älter, häufiger weiblich und hatten anamnestisch mehr Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken (TIA) und Blutungen zu berichten. Sie bekamen häufiger Plättchenhemmer oder Heparin. Die Phenprocoumon-Patienten hatten zu einem größeren Anteil eine koronare Herzkrankheit, eine Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und einen Hypertonus. Auch wiesen sie weniger obere gastrointestinale Erkrankungen und vermutlich infolgedessen weniger Protonenpumpenhemmer (PPI) als Begleitmedikation auf. Die Ergebnisse werden durch die Autoren einzeln für jeden NOAK Wirkstoff ermittelt. Apixaban zeigte zwar gegenüber Phenprocoumonso weniger hospitalisierte Blutungen auf, dafür aber mehr ischämische Schlaganfälle. Unter Dabigatran erlitten die Patienten weniger Blutungen, die zur Krankenhauseinweisung führten und auch weniger Hirnblutungen, dafür aber mehr gastrointestinale (GI-)Blutungen. Rivaroxaban-Patienten hatten mehr GI-Blutungen, dafür weniger Hirnblutungen, verstarben aber häufiger. Diese Übersterblichkeit ließ sich nicht auf Blutungen oder ischämische Schlaganfälle zurückführen.

Hohnloser et al.³

Mit Unterstützung eines pharmazeutischen Unternehmens wurde eine Datenbasis, welche Krankenversichertendaten, hauptsächlich von Betriebs- und Innungskrankenkassen, des privaten Instituts für Gesundheitsforschung mit Sitz in Berlin, verwendet, erhoben. Patienten mit einer Diagnose für ein nicht-Klappen-bedingtes Vorhofflimmern, die in den Jahren 2013 bis 2015 einen der Wirkstoffe Apixaban, Dabigatran, Phenprocoumon oder Rivaroxaban erstma-

³ Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M, Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation, *Thromb Haemost.* 2018 Mar; 118 (3): 526-538. doi: 10.1160/TH17-10-0733.

lig verordnet bekommen hatten und bereits seit mindestens einem Jahr bei der Krankenkasse versichert waren, zulasten derer die Verschreibung eingelöst wurde, wurden ein Jahr lang im Hinblick auf Schlaganfälle, systemische Embolien und größere Blutungen nachbeobachtet. Für den Vergleich, für den kein Propensity Score Matching, sondern ein sog. Gradienten Boosting durchgeführt wurde, standen knapp 24.000 Phenprocoumon Anwender jeweils etwas über 22.000 Rivaroxaban, 10.000 Apixaban und 5.000 Dabigatran Patienten gegenüber.

Die NOAK Patienten waren häufiger männlich und jünger. Sie wiesen häufiger Schlaganfälle und TIA in der Vorgeschichte auf und konnten nur etwas kürzer nachbeobachtet werden. Die VKA Patienten hatten häufiger eine KHK, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Hypertonie und bekamen häufiger Diuretika und Amiodaron. Unter NOAK wurden weniger Schlaganfälle und systemische Embolien beobachtet. Im Einzelvergleich kam es unter Apixaban und Dabigatran seltener zu größeren Blutungen als unter Rivaroxaban bzw. unter Phenprocoumon. Unter Apixaban wurden weniger ischämische Insulte und seltener gastrointestinale Blutungen, unter Dabigatran weniger Todesfälle und unter Apixaban und Dabigatran weniger Hirnblutungen registriert. Unter Rivaroxaban traten häufiger GI-Blutungen auf. Bei den 28-51 % der Patienten mit herabgesetzter Dosis zeigten sich für Apixaban weniger Blutungshirnininfarkte sowie allgemein weniger Blutungen. Für Dabigatran fanden sich seltener größere Blutungen. Rivaroxaban Patienten erlitten seltener eine Hirnblutung, jedoch starben sie trotzdem häufiger.

Diskussion

Erstmals wurden Patientendaten aus Deutschland im direkten Vergleich dreier der vier bisher zugelassenen neuen oralen Antikoagulantien mit dem in Europa vorwiegend eingesetzten Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon veröffentlicht. Unterschiede in der Methodik ergeben sich in der Kohortengröße, dem Untersuchungszeitraum, der Definition der Endpunkte und der Statistik. Die Studie von Ujeyl et al. hatte die größte Population zur Verfügung und hätte in einer Metaanalyse damit das größte Gewicht. Die von der Firma Pfizer finanzierte Studie (Hohnloser et al.) wertete zu einem etwas späteren Zeitpunkt aus, zu dem in der Ärzteschaft schon erste Erfahrungen vorlagen, die die Therapieentscheidung mit beeinflusst haben können. Hier wurden wie in den Zulassungsstudien ischämische und hämorrhagische Insulte sowie systemische Embolien primär untersucht. Die auf AOK-Daten basierten Auswertungen fokussierten zusätzlich auf Todesfälle, jedweder Ursache und fassten Blutungsinsulte mit dem Sicherheitsendpunkt größerer Blutungen zusammen. Dieser Gewichtung mag zugrunde liegen, dass sich als Konsens herausgebildet hat, dass die Stärke der NOAK generell dort zu suchen ist, wo Blutungen drohen (ausgenommen gastrointestinale Blutungen) und dass durch Einbeziehung von Blutungsinfarkten in den Wirksamkeitsendpunkt eine

Schwäche bei ischämischen Ereignissen überdeckt werden könnte. Die Einbeziehung von Todesfällen dürfte Patienten und Ärzte vorrangig interessieren und hierin sind die Ergebnisse aufschlussreich. Übereinstimmend wird für den Wirkstoff Rivaroxaban (Xarelto®) ein schlechteres Ergebnis erzielt als für die Substanzen Apixaban oder Dabigatran. Eine Übersterblichkeit, die nicht ursächlich auf Schlaganfälle oder Blutungen zurückzuführen zu sein scheint, sticht hier hervor und beunruhigt. Die gastrointestinalen Blutungen sind auch zuvor bereits berichtet worden, sollen aber noch einmal eine Erinnerung daran sein, dass hier vulnerable Patienten mit diesem Antikoagulans eher nicht versorgt werden sollten. Die bisher überlegene Wirksamkeit von Apixaban ließ sich in den hier referierten Studien nicht durchgängig abbilden. Dennoch scheint es von den drei hier untersuchten NOAK, vorwiegend bei Blutungsgefahr von Patienten, die eindeutig nicht für eine klassische Phenprocoumon-Therapie infrage kommen, die sicherste Substanz zu sein. Das Ordnungsverhalten deutscher Ärzte, das sich in den vorliegenden Krankenkassendaten umfangreich abbildet, tendiert dahin, dass Patienten mit Schlaganfällen oder TIA und entsprechend höherem Risikoscore eher auf einen der neuen Wirkstoffe eingestellt werden, wohingegen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko eher mit einem Vitamin K-Antagonisten versorgt werden. Trotz intensiver Adjustierung verbleibt damit eine Gefahr von verzerrten Ergebnissen. Übereinstimmend muss jedoch davor gewarnt werden, bei Patienten mit Indikation aus Angst vor Blutungen auf die niedrige Dosis auszuweichen. Da dies jedoch in der Vergangenheit oft der Fall gewesen zu sein scheint, und dies zur Folge hatte, dass die Patienten wohl einem höheren ischämischen Schlaganfallrisiko ausgesetzt waren, soll als Konsequenz hier dafür geworben werden, die NOAKs indikationsgerecht einzusetzen und vor dem Einsatz der niedrigen NOAK Dosis zu prüfen, ob tatsächlich eine eingeschränkte Nierenfunktion und/oder andere Kumulationsrisiken im Patienten vorliegen. Das hohe Alter allein muss nicht zwangsläufig dafür sprechen.

Tabelle: retrospektive Kohortenstudien zum Vergleich NOAK versus Phenprocoumon im Hinblick auf Blutungen und Insulte bei in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Studie	Mueller et al. ¹	Ujeyl et al. ²	Hohnloser et al. ³
Zeitraum	2010-2014	2010-2014	2013-2015
Kohortengröße (Patienten je Arm)	74.878 (37.439)	175.994 (87.997); A: 4894, D: 23.654, R: 59.449	61.205 (A: 10.117, D: 5.120, R: 22.143, P: 23.823)
Datenbasis/Mio Versicherte	11,1	25	6,7
kein Antikoagulant 12/24 Monate vor Erstverordnung	Sensitivitätsanalyse 12 Monate frei	Einschlusskriterium 24 Monate frei	Ausschlusskriterium nicht 12 Monate frei

Studie	Mueller et al. ¹	Ujeyl et al. ²	Hohnloser et al. ³
geplante Nachbeobachtungszeit	1 Jahr	1 Jahr	1 Jahr
1° Wirksamkeitsendpunkt	Tod jeder Ursache, ischämischer Insult, Insult nicht näher bez., TIA, MI, arterielle Embolie	Ischämischer Infarkt, Tod jeder Ursache	Schlaganfall und systemische Embolie
1° Sicherheitsendpunkt	Blutungsinsult, schwere Blutungen	Alle Blutungen, die zur Hospitalisierung führen	größere Blutungen
Erlaubte Studienunterbrechung	180 Tage	14 Tage	30 Tage
Statistik	Propensity score matched Kohorten; IRR, HRR, aHRR	Propensity score matched Kohorten; aHRR mittels Cox Regressionsmodell	kein propensity score matching, sondern sog. Gradienten-Boosting; HR über Cox Modell
Studienabbrüche	NOAK: 19 %, P: 46 %	A: 33,2 %, D: 36,6 %, R: 30 %; P: 20,5 %	nicht berichtet
Komorbiditäten (vor Adjustierung)	NOAK: mehr Männer, älter; höherer CCI und CHA ₂ DS ₂ VASc; Score P: mehr Clopidogrel/Heparin	NOAK: mehr Frauen, älter, mehr Insulte/TIA/Blutungen zuvor, mehr Plättchenhemmer/Heparin; P: mehr KHK, Niereninsuffizienz, DM, Hypertonie	NOAK: mehr Männer, jünger, mehr Insulte/TIA; P: mehr KHK, DM, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Amiodaron, Diuretika
Ergebnisse (vs P)	NOAK: mehr Tod jeder Ursache, mehr ischämischer und nichtspez. Insult, Mehr TIA, MI, UE und schwere Blutungen; gleich viele Blutungsinfarkte wie unter P; dieselben Ergebnisse für jedes NOAK separat für die Wirksamkeit, für die Sicherheit nur für R	A: weniger Blutungen, aber mehr ischämische Insulte, D: weniger Blutungen, auch weniger Hirnblutungen, aber mehr GI-Blutungen, R: mehr GI-Blutungen, aber weniger Hirnblutungen sowie mehr Tod jeder Ursache	NOAK: weniger Insult/systemische Embolie, A und D weniger größere Blutungen als R und P, A weniger ischämische Insulte, D weniger Tod jeder Ursache, A und D weniger Hirnblutungen. A weniger GI-Blutungen, R mehr GI-Blutungen

Studie	Mueller et al. ¹	Ujeyl et al. ²	Hohnloser et al. ³
niedrige Dosis (alle Vergleiche gegen P)	über 50 % niedrige Dosis, hiervon nur knapp 50 % mit Niereninsuffizienz; dieselben, aber verstärkten Ergebnisse wie unter der Standarddosis: nur für Blutungsinfarkte kein Unterschied zwischen NOAK und P	nicht berichtet	37 % niedrige Dosis bei A, 51 % bei D und 28 % bei R.; A weniger Blutungsinsult und jede Art Blutung, D weniger größere Blutung, R weniger intracraniale Blutung und mehr Tod jeder Ursache

A: Apixaban, D: Dabigatran, R: Rivaroxaban, P: Phenprocoumon; CCI: Charlson Comorbidity Index, TIA: transitorische ischämische Attacke, MI: Myokardinfarkt, UE: unerwünschte Ereignisse; IRR: Incidence Rate Ratio: Inzidenzratenverhältnisse, Inzidenz: Neuerkrankungen pro Jahr, Inzidenzrate: Neuerkrankungen pro hundert Patientenjahre; (a) HRR: (adjustierte) Risikorateverhältnisse, CHA₂DS₂ VASc: Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos

Unsere Pharmakotherapieberater stehen Ihnen – **als Mitglied der KVB** - als Ansprechpartner zur Verfügung. Sie finden unsere Berater unter <http://www.kvb.de/service/kontakt-und-Beratung/praesenzberatung/verordnungen/>. Oder Sie hinterlassen uns über das Kontaktformular unter www.kvb.de/Beratung einen Rückrufwunsch.