

# STUDIENLAGE ZU NOAKS – EIN UPDATE

Sind die vier derzeit zugelassenen neuen oralen Antikoaganzien (NOAKs) den Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) wirklich überlegen? Für welche Patienten mit Vorhofflimmern ist eine **Umstellung** empfehlenswert? Geht es vielleicht doch nicht immer ohne Therapiekontrolle? Hier die Antworten eines kritischen Pharmakologen.



**EXPERTE**  
IM GESPRÄCH



**Dr. med. Hans Wille** ist Facharzt für Innere Medizin und Klinische Pharmakologie und leitender Oberarzt am Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen. Er ist ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

hämorrhagisch) und systemischem embolischen Ereignis definiert. Hier erwiesen sich alle NOAKs als nicht unterlegen. Signifikant war die Verringerung des primären Endpunkts nur unter der 150-mg-Dosis von Dabigatran sowie unter Apixaban. Bemerkenswert ist, dass die Zahl intrakranieller Blutungen unter den NOAKs durchgehend nur etwa halb so hoch war wie in den Warfarin-Armen. Allerdings sind die Unterschiede absolut betrachtet nur gering.

**?** **Heißt das, dass der in einigen Studienarmen beobachtete Vorteil der NOAKs bei der Zahl der Schlaganfälle nicht auf der Verhinderung embolischer Hirninfarkte, sondern auf der geringeren Rate intrakranieller Blutungskomplikationen beruht?**

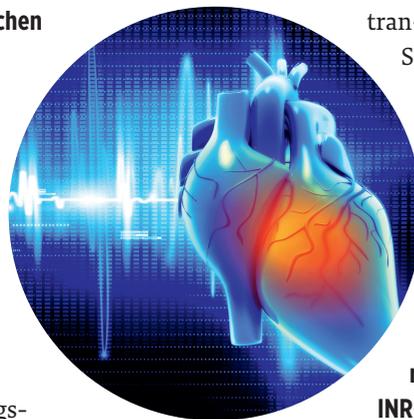
**Wille:** Die Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern hat primär das Ziel, ischämische Insulte zu verhüten. In den NOAK-Studien konnte nur die hohe Dabigatran-Dosis diese Ereignisse im Vergleich zu Warfarin signifikant verringern. Im Studienarm mit der niedrigen Dabigatran-Dosis und den anderen Studien beruhte eine Verringerung der Schlaganfälle tatsächlich nur auf der geringeren Rate hämorrhagischer Schlaganfälle.

**?** **Die Zulassung von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban stützt sich jeweils auf nur eine große klinische Multicenter-Studie. Belegt wurde darin für jede Substanz einzeln die Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem VKA Warfarin. Gibt es inzwischen eine breitere Evidenzbasis?**

**Wille:** Bislang liegen keine Studien vor, in denen die Ergebnisse der Zulassungsstudien auf Reproduzierbarkeit geprüft wurden. Auch Head-to-head-Vergleiche zwischen den einzelnen Vertretern der neuen Wirkstoffklasse gibt es nicht. Die Zulassungsstudien weisen zwar keine gravierenden methodischen Mängel auf, aber man darf nicht außer Acht lassen, dass Dabigatran offen mit Warfarin verglichen wurde. Die Frage ist jedoch bei allen vier Studien, inwieweit die Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar sind.

**?** **Wie haben die NOAKs im Vergleich zu Warfarin abgeschnitten?**

**Wille:** Als primärer Endpunkt war die Kombination aus Insult (ischämisch oder



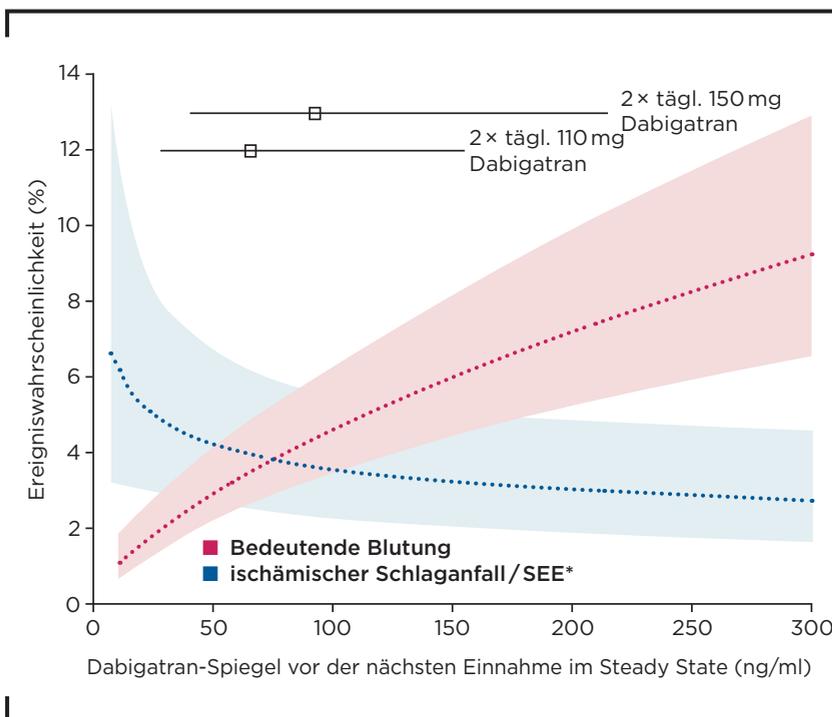
**?** **Ein Kritikpunkt an den NOAK-Studien ist die mäßige Qualität der INR-Einstellung in den Warfarin-Armen. Könnte das erklären, warum unter Warfarin mehr intrazerebrale Blutungen auftraten?**

**Wille:** Als Standard für eine gute Therapieführung mit VKAs gilt eine mediane TTR von mindestens 70 Prozent. TTR steht für Time in Therapeutic Range, also die Zeit, in der der INR-Wert im Zielkorridor zwischen 2 und 3 liegt. Tatsächlich wurden unter Warfarin in den NOAK-Studien nur mediane TTR-Werte zwischen 58 und 68 Prozent erreicht. Aus Registerstudien wie AURICU-

Hausarzt Medizin

LA oder PREFER in AF weiß man, dass in der Praxis TTR-Werte über 70 Prozent möglich sind. Man kann zwar Registerstudien nicht mit Zulassungsstudien vergleichen, aber Registerdaten weisen darauf hin, dass bei guter INR-Kontrolle mit VKAs ähnlich niedrige Raten an schweren Blutungen und auch intrazerebralen Blutungen möglich sind wie unter NOAKs (Tab. 1).

**Abb. 1: Blutspiegel, Schlaganfallschutz und Blutungsrisiko am Beispiel Dabigatran**



**Zu Abb. 1:** Wahrscheinlichkeit bedeutender Blutungsereignisse und ischämischer Schlaganfälle/SEE\* in Abhängigkeit von der Dabigatran-Plasmakonzentration. Die beiden horizontalen Linien oben in der Grafik zeigen die Spannweite zwischen der 10. und der 90. Perzentile an, die Quadrate markieren den Medianwert.

\* SEE = systemisches embolisches Ereignis · Quelle: RE-LY-Studie

**?** In welcher Größenordnung liegen die Vorteile, die sich für NOAKs ergeben haben, wenn man sie in absoluten Zahlen ausdrückt? Wie viele Patienten mussten ein Jahr lang behandelt werden, um einen primären Endpunkt oder eine Hirnblutung zu verhindern?

**Wille:** Die NNT, also die Number Needed to Treat, um einen primären Endpunkt zu verhindern, betrug für zweimal täglich 150 mg Dabigatran rund 170. Mit Apixaban mussten sogar etwa 300 Patienten ein Jahr behandelt werden, um eine Person vor einem Endpunktereignis zu bewahren. Um eine Hirnblutung

zu verhindern, mussten mit Rivaroxaban etwa 500 Patienten ein Jahr lang behandelt werden, mit den anderen Substanzen jeweils etwa 200.

**?** Als großer Vorteil für die Praxis wird angesehen, dass unter Therapie mit NOAKs keine Kontrollen des Gerinnungsstatus bzw. von Blutspiegeln nötig sind. Ist das aus pharmakologischer Sicht sinnvoll?

**Wille:** In der Zulassungsstudie für Dabigatran wurden bei einem Teil der Patienten die Plasmaspiegel gemessen. Dabei stellte man eine außerordentlich große interindividuelle Schwankungsbreite fest. So lag die Konzentration unter zweimal täglich 150 mg bei der 90. Perzentile etwa um den Faktor fünf höher als der Spiegel bei der 10. Perzentile. Wie die Originalgrafik aus einer Folgeauswertung der RE-LY-Studie zeigt (Abb. 1) zeigt, erreichte die Abnahme der primären Endpunkte (blauer Bereich) zu höheren Plasmaspiegeln hin sehr schnell ein Plateau, während die Zahl der Blutungen (roter Bereich) deutlich stieg. Dieser scherenartige Verlauf ist auch für die INR-Werte unter VKAs beschrieben. Die für Dabigatran ermittelten Kurvenverläufe legen nahe, dass sich durch Überwachen der Wirkspiegel bzw. eines geeigneten Gerinnungsparameters das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diesen Wirkstoff verbessern ließe.

**?** Gibt es inzwischen Studien zur Frage, ob bei KHK-Patienten, die wegen Vorhofflimmerns ein NOAK erhalten, auf ASS verzichtet werden kann? Wie sieht es mit der dualen Plättchenhemmung nach Stent-Einlage aus, wenn zusätzlich ein NOAK genommen wird?

**Wille:** Wenn mit VKAs behandelt wird, ist gut belegt, dass man bei stabilen KHK-Patienten auf ASS verzichten kann. Ob auch unter NOAKs auf ASS verzichtet werden darf, ist nicht ausreichend geprüft. Ebenso wenig gibt es belastbare Evidenz dafür, dass nach Einlegen eines Stents die NOAKs genauso eingesetzt werden können wie ein VKA. Ich halte es für riskant, wenn aus den Erkenntnissen mit VKAs einfache Analogieschlüsse für NOAKs gezogen werden.

**?** In jeder Praxis gibt es Patienten, die sich trotz guter Compliance schwer auf VKAs einstellen lassen. Sind NOAKs für sie eine Alternative?

**Wille:** Es erscheint plausibel, solche Patienten auf NOAKs umzustellen. Aber auch hierfür fehlt die Evidenz, denn bislang gibt es keine Studie, die gezeigt hätte, dass genau diese Patienten unter NOAKs besser fahren. Eine plausible, aber ebenso wenig evidenzbasierte Alternative zu VKAs sind NOAKs, wenn keine INR-Kontrollen durchführbar sind oder absolute Kontraindikationen für VKAs vorliegen.

**?** Wie lässt sich die Einstellung auf VKAs, Stichwort TTR, in der Praxis optimieren?

**Wille:** Das gelingt u. a. mit der Selbstmessung der INR-Werte, die allerdings nur für 10 bis 20 Prozent der Patienten praktikabel ist. Ferner kann eine besser strukturierte Versorgung

**Tab. 1: Insult- und Blutungsraten bei Patienten mit Vorhofflimmern\***

	INSULT & SEE	BLUTUNG	HIRNBLUTUNG
Warfarin in AURICULA	1,54	2,18	0,38
Dabigatran 150 mg	1,11	3,11	0,30
Dabigatran 110 mg	1,53	2,71	0,23
Rivaroxaban	2,10	3,6	0,5
Apixaban	1,27	2,13	0,33
Edoxaban	1,57	2,75	0,39
Warfarin-Arme in den NOAK-Studien	1,6 – 2,4	3,1 – 3,4	0,7 – 0,8

alle Werte in Prozent/Jahr

\* im schwedischen AURICULA-Register und in den NOAK-Studien.

Die Time in Therapeutic Range (TTR) betrug in AURICULA 77,9 Prozent.

Quelle: Nach Sjögren V., et al.: Safety and efficacy of well managed warfarin.

A report from the Swedish quality register Auricula.

Thrombosis and Haemostasis 2015; 113, 1370-1377

der antikoagulierten Patienten die TTR sicherlich steigern. So führt eine computergestützte Berechnung der VKA-Dosis anhand von Algorithmen zu einer besseren Einstellung als die bei uns verbreitete manuelle Anpassung. Schließlich müsste die Therapie mit VKAs durch eine höhere Vergütung gefördert werden. Eine VKA-Therapie ist eben aufwendiger als die Verordnung eines NOAKs.

Das Gespräch führte Dr. med. Ulrich Scharmer.

**VIAGRA®**

Mehr sexuelles Selbstvertrauen...

...für Ihre Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED).



Unterstützend zu Ihrem Beratungsgespräch  
Unsere interaktive Patientenhomepage mit Informationen rund um das Thema Erektile Dysfunktion.



www.mann-info.de

- Viagra ermöglicht eine optimale Erektionshärte (vollkommen hart und steif)<sup>1</sup>
- Viagra wird von Männern mit ED generell gut vertragen<sup>2</sup>
- Viagra bietet seit mehr als 17 Jahren bewährte Qualität

**Quellen:**

- King R et al. Correlations between increased erectile hardness and improvements in emotional well-being and satisfaction outcomes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction Int J Impot Res 2007; 19(4): 398-406.
- Giuliano F et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract 2010; 64(2): 240-255.

**VIAGRA® 25 mg/ 50 mg/ 100 mg Filmtabletten;** Wirkstoff: Sildenafil; **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Filmtbl. enthält Sildenafilcitrat entsprechend 25 mg, 50 mg od. 100 mg Sildenafil. **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). **Anwendungsgebiete:** VIAGRA wird zur Behandl. v. erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. VIAGRA kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. Sildenafil od. einen d. sonst. Bestandteile; gleichzeitige Behandl. mit Nitraten od. Stickstoffmonoxid-Donatoren in jeder Form; Begeleittherapie mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat; Männer, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. schwere Herz-Kreislauf-Erkrank. wie instab. Angina pect. od. schw. Herzinsuff.); Pat. mit einer nicht arterit. anterioren ischäm. Optikusneuropathie (NAION) in d. Anamnese; schwere Leberinsuff., Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg); kürzlich erlittener Schlaganfall od. Herzinfarkt; bekannte erblich bedingte degenerat. Retinaerkrank. wie Retinitis pigmentosa. Für Frauen u. Pat. unter 18 Jahren nicht indiziert. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschm. Häufig: Schwindel; Veränd. d. Farbsehens (Chloropsie, Chromatopsie, Zyanopsie, Erythroopsie und Xanthopsie), Sehstör., verschw. Sehen; Flush, Hitzewallung; verstopfte Nase; Übelkeit, Dyspepsie. **Gegenlicht:** Rhinitis; Überempfindlichk.; Somnolenz, Hypästhesie; Tränenflussstör. (trock. Auge, Erkrank. d. Tränenapp., Tränensekretion verstärk.), Augenschmerzen, Photophobie, Photopsie, okuläre Hyperämie, visuell. Leuchten, Konjunktivitis; Vertigo, Tinnitus; Tachykardie, Palpitat.; Hypertonie, Hypotonie; Epistaxis, Sinus-Sekretstauung; gastroösophageale Refluxerkrank., Erbrechen, Schmerz. i. Oberbauch, trockener Mund; Ausschlag; Myalgie, Schmerz. i. d. Extremität.; Hämaturie; Brustschm., Müdigk., Wärmegefühl; erhöhte Herzfrequenz. **Selten:** Schlaganfall, transitor. ischäm. Attacke, Krampfanfall, rezidiv. Krampfanfälle, Synkope; nicht arterit. anteriore ischäm. Optikusneuropathie (NAION), retinaler Gefäßverschluss, Netzhautblutung, arteriosklerot. Retinopathie, Erkrank. d. Retina, Glaukom, Gesichtsfelddefekt, Doppeltsehen, Sehschärfe vermind., Myopie, Asthenopie, Mouches volantes, Iriserkrank., Mydriasis, Farbsäume, Augenödem, Schwell. d. Auges, Augenerkrank., Bindehauthyperämie, Augenreiz., anomale Sinnesempfind. des Auges, Augenlidödem, Skleraverfärb.; Taubheit; plötzl. Herztod, Herzinfarkt, ventrik. Arrhythmie, Vorhofflimmern, instab. Angina pect.; Engegefühl d. Halses, Nasenödeme, trock. Nasenschleimhaut; orale Hypästhesie; Stevens-Johnson-Syndrom, tox.-epider. Nekrolyse; Penisblutung, Priapismus, Hämatospermie, prolong. Erektion.; Reizbark. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** PFIZER Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA PFE GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Juni 2016.



www.pfizermed.de