

Kardiologie 2014 · 8:369–372  
DOI 10.1007/s12181-014-0611-y  
Online publiziert: 25. September 2014  
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -  
Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
- all rights reserved 2014

C.W. Hamm<sup>1</sup> · H. Darius<sup>2</sup> · H. Schunkert<sup>3</sup> · G. Ertl<sup>4</sup> · K.-H. Kuck<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH, Gießen

<sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Angiologie und Konservative Intensivmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Neukölln

<sup>3</sup> Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen im Erwachsenenalter,  
Deutsches Herzzentrum München, München

<sup>4</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

<sup>5</sup> Kardiologie, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

# Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. zur öffentlichen Diskussion um die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs)

## Studien belegen Überlegenheit und Sicherheit, Kosten-Nutzen-Vergleich darf nicht auf Therapiekosten reduziert werden

### Infobox

C. Hamm, H. Darius, H. Schunkert, G. Ertl,  
K.-H. Kuck für den Vorstand der DGK

Viele Patienten mit Vorhofflimmern oder Thrombosen profitieren von einer medikamentösen Antikoagulation (Gerinnungshemmung/„Blutverdünnung“). Hierzu stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. In der öffentlichen Diskussion wurden zuletzt die möglichen Nebenwirkungen der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) oder auch DOACs<sup>1</sup> oft einseitig und nicht auf der Basis der wissenschaftlichen Evidenz dargestellt. Dies hat zu einer erheblichen Ver-

unsicherung unter Patienten, aber auch bei Ärzten, die sie verordnen, beigetragen.

Die NOAKs stellen eine therapeutische Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar, Phenprocoumon oder Warfarin) für die Langzeitantikoagulation von Patienten dar. Alle Medikamente, d. h. NOAKs sowie Vitamin-K-Antagonisten, die auf die Gerinnung einwirken („Blutverdünner“), können eine Blutungsneigung begünstigen. Aus medizinischer Sicht ist das Verhältnis des zu erwartenden Nutzens und der zu erwartenden Risiken abzuwägen. Im Falle der NOAKs wurden die Risiken zuletzt wiederholt diskutiert, ohne auf den relativen Nutzen dieser Medikamente und das entsprechende Risiko/Nutzen-Verhältnis bei den therapeutischen Alternativen (Marcumar) einzugehen. Eine Verunsicherung der betroffenen Patienten ist schon deshalb verantwortungslos, weil sie zu Therapieabbrüchen und damit einer Thrombose- oder Schlaganfallgefährdung führen kann.

Tatsächlich ist wissenschaftlich belegt, dass bei vielen Patientengruppen NOAKs im Vergleich zur bisherigen Therapie mit den Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar) erheblich weniger Blutungen verursachen. Insbesondere die oftmals tödlichen Blutungen ins Gehirn wurden wiederholt unter NOAKs deutlich seltener als unter Marcumar beobachtet. Daher stellen diese Medikamente für viele Indikationen die von den medizinischen Fachgesellschaften und Leitlinien bevorzugt empfohlene Therapieform dar.

NOAKs sind eine neue Klasse der oralen Antikoagulanzen, deren Wirkung auf der direkten Blockade eines einzelnen Gerinnungsfaktors beruht. Im Gegensatz dazu hemmen Vitamin-K-Antagonisten die Synthese verschiedener Gerinnungsfaktoren. Die Wirkprinzipien der zugelassenen NOAKs beruhen auf der Antagonisierung des Faktors IIa (Thrombinantagonisten z. B. Dabigatranetexilat) oder des Faktors Xa (Rivaroxaban, Apixaban

<sup>1</sup> NOAKs: neue orale Antikoagulanzen oder auch Nicht-Vitamin-K-Antagonisten. Orale Antikoagulanzen oder auch DOACs: direkte orale Antikoagulanzen. VKA: Vitamin-K-Antagonisten.

**Tab. 1** In Deutschland zugelassene Indikationen und Dosierungen für verschiedene neue orale Antikoagulanzen (NOAKs; Stand 22.06.2014)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Perioperative Thromboseprophylaxe nach Knie- und Hüftgelenkersatzoperation	220 mg 1-mal/Tag	10 mg 1-mal/Tag	2-mal 2,5 mg/Tag
Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern	2-mal 150 mg/Tag 2-mal 110 mg/Tag	1-mal 20 mg/Tag (1-mal 5 mg/Tag) <sup>a</sup>	2-mal 5 mg/Tag (2-mal 2,5 mg/Tag) <sup>b</sup>
Therapie der tiefen Beinvenenthrombose/Lungenembolie	2-mal 150 mg/Tag (2-mal 110 mg/Tag) <sup>c</sup>	2-mal 15 mg/Tag für die ersten 21 Tage 1-mal 20 mg/Tag ab Tag 22	Keine Zulassung
Langzeitsekundärprävention der tiefen Venenthrombose/Lungenembolie	2-mal 150 mg/Tag (2-mal 110 mg/Tag) <sup>c</sup>	1-mal 20 mg/Tag	Keine Zulassung

<sup>a</sup>Rivaroxaban 1-mal 15 mg/Tag bei Kreatininclearance ≤50 ml/min. <sup>b</sup>Apixaban 2-mal 2,5 mg/Tag, wenn 2 von 3 Kriterien erfüllt sind: Alter ≥80 Jahre, Gewicht ≤60 kg oder Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl. <sup>c</sup>Für Patienten ≥80 Jahre oder mit Verapamil-Komedikation.

oder Edoxaban<sup>2</sup>). Die Medikamente werden eingesetzt, um Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern oder die Entstehung von Thrombosen und Embolien bei Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen zu verhindern. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit der Medikamente in der Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie sowie der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom gezeigt. In **Tab. 1** sind die in Deutschland zugelassenen Substanzen, Indikationen und die jeweils empfohlenen Dosierungen dargestellt.

Die Entwicklungsprämissen für diese neuen Substanzen waren die Erzielung einer spezifischen Gerinnungshemmung mit geringeren inter- und intraindividuellen Schwankungen als bei Vitamin-K-Antagonisten ohne Notwendigkeit zur regelmäßigen Messung zwecks Dosisanpassung, wie sie beispielsweise für Marcumar unverzichtbar ist. So ermöglichen die NOAKs eine individuell konstante Dosierung entweder 1-mal oder 2-mal täglich in Abwesenheit relevanter Nahrungs- oder Arzneimittelinteraktionen. Für alle relevanten Indikationen liegen groß angelegte, randomisierte Studien mit mehr als 70.000 Patienten in exzellenter Qualität vor, wie sie bisher noch niemals für Antithrombotika durchgeführt wurden.

<sup>2</sup> Edoxaban ist für den europäischen Markt noch nicht zugelassen.

Die Forderung nach einer evidenzbasierten Medizin ist daher im Hinblick auf die Vertreter dieser Substanzklasse beispielhaft erfüllt worden.

Die Ergebnisse der jeweiligen Zulassungsstudien belegen die Wirksamkeit und bessere Sicherheit der Substanzen. Darüber hinaus war noch nie eine derartige Anzahl an Subgruppenanalysen mit ausreichend großen Patientenkollektiven durchgeführt worden, sodass auf dem Gebiet der neuen oralen Antikoagulanzen eine einzigartige Datenfülle vorliegt. Dies steht in deutlichem Widerspruch zur geringen Datenbasis für Warfarin und der absolut unzureichenden Datenbasis zu dem in Deutschland verwendeten Phenprocoumon (Marcumar). Für Phenprocoumon sind zwar in der Roten Liste zahlreiche Kontraindikationen und Warnhinweise verzeichnet, aber es ist noch nicht einmal nachgewiesen, dass die Schlussfolgerungen aufgrund der Ergebnisse der Warfarin-Studien für die therapeutische Effektivität des Phenprocoumons überhaupt gerechtfertigt sind.

Problematisch ist auch die unzureichend differenziert geführte Diskussion um die hohen Kosten der NOAKs. Arzneimittelbudgets, die nur die reinen Arzneimittelkosten im Blick haben und nicht die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem, sind kurzsichtig. Diese sektorale Sicht wird verstärkt durch Aufteilung der Kosten zwischen Krankenversicherungen (höhere Arzneimittelpreise) und z. B. den Rentenversicherungsträgern, die von den

Ersparnissen bei Reha-Maßnahmen und in der dauerhaften Versorgung der invalidisierten Patienten nach Schlaganfall und insbesondere hämorrhagischem Schlaganfall profitieren. Gesteigerte Patientensicherheit erhöht nicht zwangsläufig die globalen Gesundheitskosten.

## Schlussfolgerungen

1. *Wissenschaftliche Ergebnisse im Sinne einer „Evidenz-basierten Medizin“ sind ernst zu nehmen.*

Es liegt umfangreiche wissenschaftliche Evidenz für Nutzen und Sicherheit der NOAKs vor. Die Aufsichtsbehörden in den USA und Europa haben bisher keinerlei Maßnahmen zur Einschränkung der für Arzneimittel aus dieser Substanzklasse erteilten Indikationen getroffen. Auch in Rote-Hand-Briefen der Hersteller in Abstimmung mit dem BPharM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) wurden lediglich die bekannten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen betont, also versucht, Verschreibungsfehler der Ärzteschaft zu verhindern, was ausdrücklich die Zustimmung der DGK findet.

2. *Die konsequente Anwendung von Leitlinien-empfohlenen Instrumenten der Risikoabschätzung anhand der individuellen Patientencharakteristika wird empfohlen.*

Dies gilt sowohl für die Abschätzung des Schlaganfallrisikos anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores als auch für das Blutungsrisiko anhand des HAS-BLED-Scores. Damit kann der Indikationsstellung für eine Antikoagulationstherapie als auch der Nichtverschreibung eines Blutverdünners (Gerinnungshemmers) eine rationale Basis gegeben werden. Aus juristischen Gründen wäre in diesen Fällen auch eine Dokumentation der Beweggründe für die Therapie bzw. Nichtverschreibung dringend empfehlenswert.

3. *Beipackzettel und wissenschaftliche Fachinformationen reflektieren umfas-*

send Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen.

So sind bei Einsatz der NOAKs regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion notwendig (z. B. ist bei Nierengesunden mindestens 1-mal jährlich die kalkulierte Kreatinin-clearance zu überprüfen).

Die Berücksichtigung der genannten Punkte sollte zu einem verantwortungsvollen Umgang mit den NOAKs beitragen, damit nach evidenzbasierter Abschätzung des Thrombose-/Schlaganfallrisikos und der möglichen Behandlungskomplikationen (Blutungen, Akkumulation bei Niereninsuffizienz) der medizinische Fortschritt und der Vorteil der neuen Substanzen (effektivere und sicherere Therapie) möglichst vielen Patienten risikomindernd zugute kommen kann.

Düsseldorf, 3. Juli 2014

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. C.W. Hamm**

Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Klinikstr. 33, 35392 Gießen  
christian.hamm@innere.med.uni-giessen.de

**Interessenkonflikt.** Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/bei> der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Telemedizin ist vielen angehenden Medizinern ein Rätsel

Telemedizin gewinnt in der Gesundheitsversorgung zunehmend an Bedeutung, doch wie eine Studie der Universität Bielefeld zeigte, fühlt sich die Mehrheit der Medizinstudenten auf diesem Gebiet unzureichend informiert. Der Begriff Telemedizin steht für den Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien in der Versorgung von Patientinnen und Patienten. Sie soll zukünftig die Qualität der Behandlung verbessern, Kosten reduzieren und die Autonomie der Nutzerinnen und Nutzer steigern. Ein Beispiel für den Einsatz von Telemedizin ist die Speicherung und Vernetzung von Gesundheitsdaten auf der elektronischen Gesundheitskarte. Weitere Beispiele sind Diagnosen per Videokonferenz oder E-Mail sowie die Überwachung des Insulinspiegels, des Blutdrucks oder der Herzfrequenz mit speziellen elektronischen und vernetzten Geräten in der häuslichen Umgebung.

Die Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld begleitet die Entwicklung telemedizinischer Systeme vor allem mit Blick auf deren Bedarfsgerechtigkeit und die Akzeptanz. In einer aktuellen Studie wurden deutschlandweit 524 Studierende der Humanmedizin zu ihren Einstellungen zur Telemedizin befragt. Dabei gaben 80% der befragten Medizinstudenten an, dass sie sich im Rahmen ihres Studiums gar nicht oder unzureichend über Telemedizin informiert fühlen. Gleichzeitig gaben ebenfalls 80% der Befragten an, dass sie davon ausgehen, dass Telemedizin in Zukunft an Bedeutung gewinnt.

Christoph Dockweiler, einer der Autoren der Studie, betont, dass sich Telemedizin nur dann durchsetzen kann, wenn die Ärzte die Behandlungsmöglichkeiten, die Diagnose- und Therapieeffizienz, die die Telemedizin ermöglicht, positiv einschätzen. Die Einschätzung wird jedoch vom Grad der Informiertheit beeinflusst und für viele angehende Ärzte und Ärztinnen ist die Telemedizin noch eine Blackbox. Das Studium als wichtigste Informationsquelle in der Ausbildung scheint den Informationsbedarf der Mediziner bisher nicht angemessen zu decken. Daher fordern die Autoren der Studie, zukünftig mehr in die Aufklärung über die Potenziale, aber auch die

Grenzen neuer Technik zu investieren. Dies gilt nicht nur für die zukünftigen Generationen von Ärztinnen und Ärzten, sondern für alle Nutzerinnen und Nutzer.

*Literatur:*

Dockweiler C, Hornberg C (2013) Einstellungen und Wissensbestände von Studierenden der Humanmedizin zur Telemedizin in Deutschland. In: Duesberg F (Hrsg.) e-Health 2014 – Informations- und Kommunikationstechnologien im Gesundheitswesen. medical future verlag, Solingen, S 250-254

*Quelle: Universität Bielefeld,  
[www.uni-bielefeld.de](http://www.uni-bielefeld.de)*