

A decorative graphic consisting of a vertical dotted line on the left side that curves and then forms a series of three connected, rounded peaks extending horizontally across the bottom of the page.

# **Orale Antikoagulation Im Fokus: Vorhofflimmern**

Welchen Beitrag leisten innovative NOAK  
im deutschen Gesundheitssystem?

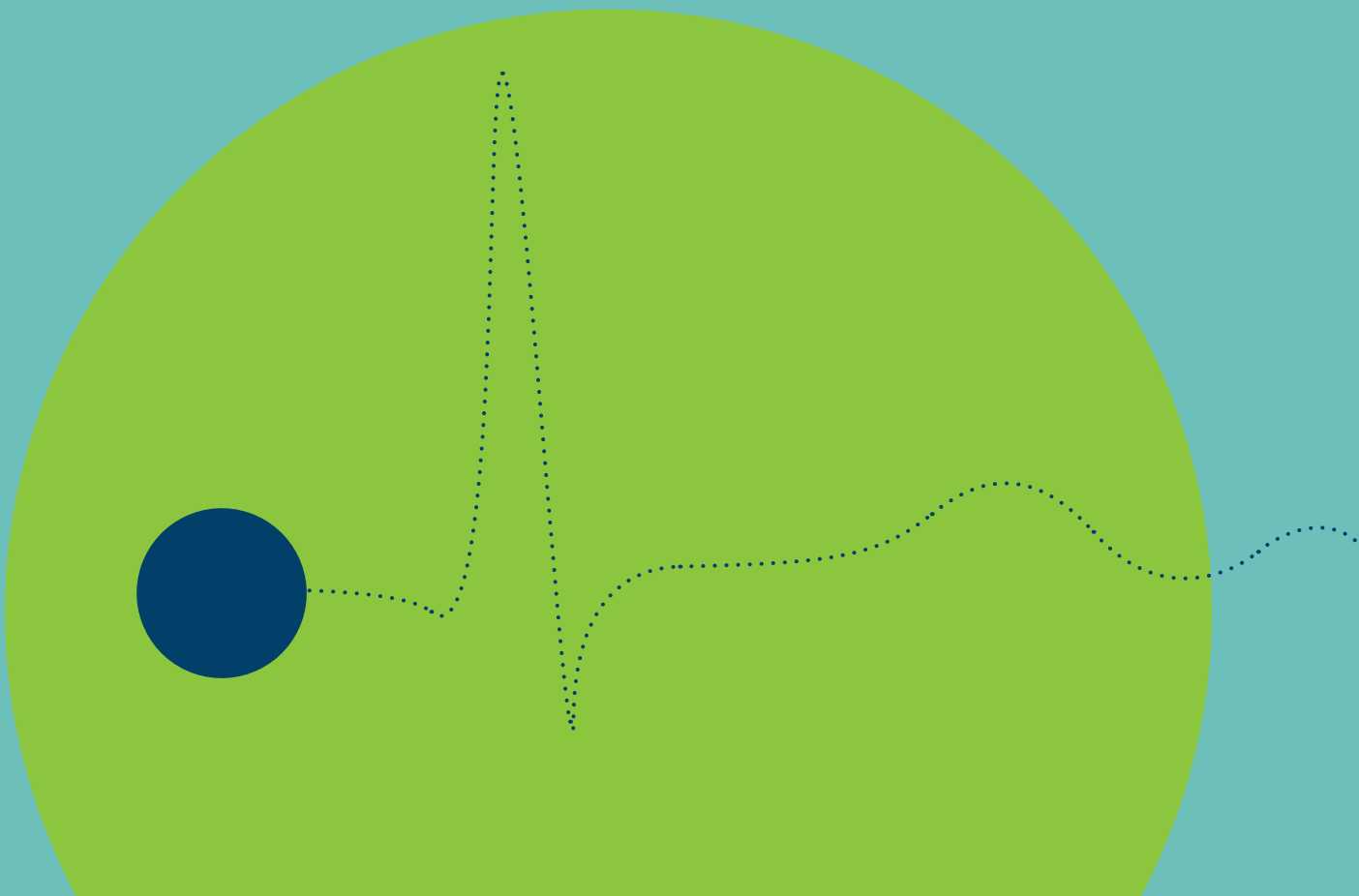


## ERLÄUTERUNGEN ZUM VORHOFFLIMMERN:

Man unterteilt die Erkrankung auch in valvuläres (vVHF) und nicht-valvuläres Vorhofflimmern (nvVHF).

Die Neuen oralen Antikoagulantien oder Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) sind zugelassen für die „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren“ [1–4].

Die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind zugelassen für die „Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie“. Die Fachinformation spricht nur von Vorhofflimmern, so dass beide Formen (vVHF und nvVHF) damit behandelt werden können [5].



# Inhalt

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Vorwort .....	7
Zusammenfassung (Executive Summary) .....	8
<b>1. Versorgungslandschaft in Deutschland .....</b>	<b>11</b>
1.1 Anwendung von oralen Antikoagulantien im Überblick .....	13
1.2 Welche Patientengruppen können von NOAK profitieren? .....	16
1.3 Auswirkungen der demographischen Entwicklung auf Vorhofflimmern .....	20
1.4 Die Rolle der NOAK in den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen .....	22
1.5 Deutsche Versorgungspraxis mit VKA: Zielerreichung und Monitoring .....	24
1.6 Regionale Versorgungsunterschiede bei OAK in Deutschland .....	28
1.7 Fazit .....	30
<b>2. Ausgaben durch Vorhofflimmern und seine Folgen .....</b>	<b>33</b>
2.1 Anteil der Ausgaben für antithrombotische Mittel am GKV-Arzneimittelmarkt .....	35
2.2 Krankheitskosten bei Hirninfarkt und Schlaganfall .....	38
2.3 Wesentliche Kostenbestandteile bei Patienten mit Vorhofflimmern und Schlaganfall .....	40
2.4 Fazit .....	43
<b>3. Krankheitslast durch Vorhofflimmern und seine Folgen .....</b>	<b>45</b>
3.1 Krankheitslast durch Morbidität und Mortalität beim Schlaganfall .....	47
3.2 Entwicklung der Sterberaten bei zerebrovaskulären Erkrankungen .....	54
3.3 Fazit .....	56
<b>4. Patienten- und gesellschaftlicher Nutzen durch die Therapie mit NOAK .....</b>	<b>59</b>
4.1 Deutsche Versorgungsdaten: Vergleich von NOAK mit VKA .....	61
4.2 Kontinuierliche Entwicklung von Innovationen .....	64
4.3 Social Impact durch den Einsatz von NOAK .....	66
4.4 Bilanz NOAK versus VKA .....	68
4.5 Fazit .....	70
Ausblick/Schlusswort .....	73
Quellen- & Literaturverzeichnis .....	74
Vorstellung der Herausgeber .....	78

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Anwendungsgebiete von OAK im Überblick: Einsatz zur kurz- und mittelfristigen Antikoagulation .....	14	<b>Abbildung 13:</b> Risikofaktoren für einen Schlaganfall sowie Überführung zu relevanten Kostenarten .....	41
<b>Tabelle 2:</b> Anwendungsgebiete von OAK im Überblick: Einsatz in der Langzeitprophylaxe .....	14	<b>Abbildung 14:</b> Anzahl von Schlaganfällen und „Beinahe-Schlaganfällen“ (TIA) in Deutschland (2017).....	48
<b>Abbildung 3:</b> Indikationsbereiche von OAK, die in G-BA Beschlüssen aufgeführt wurden.....	17	<b>Abbildung 15:</b> DALY-Verlust durch Schlaganfälle: Rang 4 der am stärksten beeinträchtigenden Erkrankungen in Deutschland (2016) .....	49
<b>Tabelle 4:</b> Ergebnisse der Nutzenbewertung von Apixaban und Edoxaban durch den Gemeinsamen Bundesausschuss....	18	<b>Tabelle 16:</b> Krankheiten des Kreislaufsystems laut Codierung im ICD-10-GM Version 2019 .....	50
<b>Abbildung 5:</b> Bevölkerungspyramide (2020 und 2030) und alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz des Vorhofflimmerns (2013) .....	21	<b>Abbildung 17:</b> Verlorene Lebensjahre: Anteile der einzelnen Diagnosegruppen an der Gesamtsumme aller Diagnosen (2016) .....	52
<b>Abbildung 6:</b> Empfehlungen relevanter Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern .....	23	<b>Abbildung 18:</b> Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre: Anteile der einzelnen Diagnosegruppen an der Gesamtsumme aller Diagnosen (2008) .....	53
<b>Abbildung 7:</b> Anteil der Patienten im Zielbereich der Versorgung mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) in Deutschland .....	25	<b>Abbildung 19:</b> Sterberaten durch zerebrovaskuläre Erkrankungen (ICD-10: I60-I69) sind rückläufig (2006, 2011 versus 2016).....	55
<b>Abbildung 8:</b> Monitoring und damit verbundene Auswirkungen auf Kosten und Patientenmanagement .....	26	<b>Abbildung 20:</b> Wirksamkeit von NOAK im Vergleich zu Phenprocoumon .....	62
<b>Abbildung 9:</b> GKV-Verordnungsanteile gemessen in DDD von NOAK (%) in den verschiedenen Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (1. Quartal 2018).....	29	<b>Abbildung 21:</b> Sicherheit von NOAK im Vergleich zu Phenprocoumon .....	62
<b>Abbildung 10:</b> Entwicklung der Ausgaben am Arzneimittelmarkt und des Anteils von antithrombotischen Mitteln in Deutschland .....	36	<b>Abbildung 22:</b> Schematische Darstellung der Entwicklung bei Ausgaben für Innovationen in der kardiovaskulären Versorgung im Zeitverlauf.....	65
<b>Abbildung 11:</b> Entwicklung des Anteils der Ausgaben für antithrombotische Mittel im Vergleich zu den Gesamtausgaben für Arzneimittel sowie zum Bruttoinlandsprodukt in Deutschland .....	37	<b>Abbildung 23:</b> Gesamtgesellschaftlicher Nutzen (Social Impact) am Beispiel eines NOAK .....	67
<b>Tabelle 12:</b> Durch Hirninfarkt und Schlaganfall (ICD I63 und I64) verursachte Krankheitskosten in Millionen Euro in Deutschland, differenziert nach Einrichtungen im Jahr 2015 .....	39	<b>Tabelle 24:</b> Bilanz von NOAK im Vergleich zu VKA .....	69

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>		
ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)	IGES	Forschungs- und Beratungsinstitut für Infrastruktur- und Gesundheitsfragen
ACE	Angiotensin-converting enzyme (Angiotensin konvertierendes Enzym)	INR	International Normalized Ratio (Prothrombinratio, Kenngröße zur Überwachung von Gerinnungsparametern unter einer VKA-Therapie)
AF	Atrial fibrillation (Vorhofflimmern)	KHK	Koronare Herzkrankheit
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	KI	Konfidenzintervall
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz	KV	Kassenärztliche Vereinigung
ARR	Absolute Risikoreduktion	LE	Lungenembolie
ASS	Acetylsalicylsäure	NNT	Number needed to treat (Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.	NOAK	Neue orale Antikoagulantien bzw. Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
BIP	Bruttoinlandsprodukt	NV	Nicht valvulär: nicht durch Herzklappenschäden verursacht
BMG	Bundesministerium für Gesundheit	NVAF	Non valvular atrial fibrillation (Nicht-valvuläres Vorhofflimmern)
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse	NYHA	New York Heart Association
DALY	Disability-adjusted life years (um Behinderungen bereinigte Lebensjahre)	OAK	Orale Antikoagulantien
DDD	Defined daily dose (definierte Tagesdosis)	pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankung
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.	PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studien)
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien (Synonym für NOAK)	RR	Relatives Risiko
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab	SE	Schwerwiegende Ereignisse
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Fachgesellschaft für Kardiologie)	SGB	Sozialgesetzbuch
GARFIELD-AF	Global Anticoagulant Registry in the Field – Atrial Fibrillation (Register zum Einsatz von Antikoagulantien bei Menschen mit Vorhofflimmern)	SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	RSA	Risikostrukturausgleich
GAmSi	GKV-Arzneimittel-Schnellinformation	TEP	Totalendoprothese
GBE	Gesundheitsberichterstattung (des Bundes)	TIA	Transitorische ischämische Attacke
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	TTR	Time in therapeutic range (Zeit im therapeutischen Bereich)
HR	Hazard Ratio	TVT	Tiefe Venenthrombosen
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitspro- bleme, 10. Revision als German Modification)	UE	Unerwünschte Ereignisse
		VHF	Vorhofflimmern
		VKA	Vitamin-K-Antagonisten
		VTE	Venöse Thromboembolie
		VTEp	Venöse Thromboembolie Prophylaxe
		WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)



# Vorwort

Orale Antikoagulantien spielen im Behandlungsalltag vieler Patienten eine immer wichtigere Rolle: Sie werden sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe verschiedener Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems eingesetzt. Patienten mit nicht durch Herzklappenschäden verursachtem Vorhofflimmern (nvVHF) stellen hier die größte Population in den Therapieindikationen dieser Substanzen dar und bilden daher den Schwerpunkt dieses Reports. Vorhofflimmern ist eine Erkrankung, die mit zunehmendem Alter immer häufiger auftritt. Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung in Deutschland gewinnt eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern – mit dem Ziel der Prävention von Folgeerkrankungen wie Schlaganfällen – im Versorgungsalltag zunehmend an Bedeutung.

Während lange Zeit im Bereich der oralen Antikoagulantien (OAK) nur Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Verfügung standen, eröffnen die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) nun seit einigen Jahren neue Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Diese innovativen Behandlungsmöglichkeiten sind mit steigenden Arzneimittelausgaben für die Kostenträger verbunden. Ihr Einsatz zeigt jedoch gleichzeitig auch einen zunehmenden patientenrelevanten sowie gesamtgesellschaftlichen Nutzen, da schwerwiegende Sekundärereignisse und damit verbundene Folgekosten vermieden werden können. Dies wird deutlich, wenn man auf allgemein rückläufige Sterberaten bei zerebrovaskulären Erkrankungen blickt, die seit der Verfügbarkeit von NOAK weiter gesunken sind. Erkrankungen der Blutgefäße im Gehirn, wie beispielweise Schlaganfälle, gehören zu den häufigsten schwerwiegenden Folgeerkrankungen.

In diesem Report wird genauer beleuchtet, welchen Beitrag innovative NOAK im deutschen Gesundheitssystem leisten. Diese Substanzen greifen direkt in die Gerinnungskaskade ein und hemmen spezifisch einzelne Faktoren der Blutgerinnungskaskade. Sie unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus deutlich vom Wirkmechanismus der Vitamin-K-Antagonisten.

Die Basis dieses Reports bildet ein Überblick zur Versorgungslandschaft in Deutschland. Mit Blick auf die Kosten werden die Arzneimittelausgaben und die durch Folgeerkrankungen verursachten Krankheitskosten genauer betrachtet. Dabei spielt die Krankheitslast der hohen Zahl von Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems eine wesentliche Rolle für die Gesamtbelastung des Gesundheitssystems. Wirksame Medikamente bieten einen Ansatzpunkt zur Prävention dieser Erkrankungen. Den Abschluss des Reports bildet eine Analyse des patientenrelevanten und des gesamtgesellschaftlichen Nutzens, die der therapeutische Einsatz von oralen Antikoagulantien erzeugt. Diesen Daten zum Nutzen der Wirkstoffe werden die Krankheitskosten qualitativ gegenübergestellt. Mit einer breiten Basis empirischer Daten zu den beschriebenen Schwerpunkten bieten wir eine Diskussionsgrundlage mit dem Ziel, dass alle Beteiligten die Debatte rund um den Einsatz von oralen Antikoagulantien in Deutschland möglichst umfassend informiert führen können.

München, im März 2020

Prof. Dr. med. Aljoscha S. Neubauer, Dipl. Kfm.

Dr. rer. pol. Christof Minartz

# Zusammenfassung (Executive Summary)

Die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) stellen heute einen prominenten Kostenfaktor im Arzneimittelbereich dar. Ihr Anwendungsgebiet umfasst sowohl den prophylaktischen Einsatz (Primär- und Sekundärprophylaxe) als auch den therapeutischen Einsatz bei verschiedenen Risikokonstellationen und Erkrankungen. Bezogen auf die Anzahl der Patienten ist der Einsatz von NOAK bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) besonders relevant: In Deutschland gibt es rund eine Million Menschen mit dieser Therapieindikation. Vor dem Hintergrund einer immer älter werdenden Bevölkerung ist mit einer weiteren Zunahme an Patienten zu rechnen. Aufgrund der hohen Patientenzahlen und der aus Versorgungsaspekten wichtigen Bedeutung dieser Erkrankung fokussiert sich dieser Report auf die Indikation Vorhofflimmern.

NOAK haben in dieser Indikation einen festen Stellenwert in den Leitlinien. Fachgesellschaften wie die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sehen für bestimmte Patientengruppen deutliche medizinische Vorteile, die für einen Einsatz von NOAK sprechen. Den Substanzen, die eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben, wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss ein Zusatznutzen für die Schlaganfall- und Embolie-

prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern bestätigt. Die vor der Verfügbarkeit der NOAK überwiegend eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) benötigen ein regelmäßiges Monitoring, was nicht nur Kosten verursacht, sondern auch die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen kann. In der deutschen Versorgungspraxis wird zudem das Ziel einer adäquaten Gerinnungssteuerung (Zeit im therapeutischen Bereich) oft nicht erreicht. Die Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien mit Blick auf die Vorteile von NOAK spiegeln sich jedoch im Versorgungsalltag noch nicht überall wider: Man beobachtet in Deutschland heute teils erhebliche regionale Unterschiede in deren Verordnungshäufigkeit, was auch durch spezifische regionale Regelungen der einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen mitbedingt ist.

Die Ausgaben für NOAK steigen insgesamt, bedingt durch ihre zunehmende Nutzung. Der Anteil der GKV-Ausgaben für anti-thrombotische Mittel an den gesamten GKV-Arzneimittelausgaben lag 2018 bei etwa 5,6%. Mit Blick auf Produktlebenszyklen von Arzneimitteln ist zu berücksichtigen, dass die NOAK sich derzeit noch in der Wachstumsphase befinden. Im späteren Verlauf ist ein Lebenszyklus mit stabilen bis abnehmenden Ausgaben wahrscheinlich, wie dies in der Vergangenheit auch bei ACE-Hemmern oder Sartanen beobachtet werden konnte. Angesichts der großen Krankheitslast, die Krankheiten des Kreislaufsystems, insbesondere Schlaganfälle, in



Deutschland verursachen, erscheinen die Ausgaben für antithrombotische Mittel verhältnismäßig: Die hohe Krankheitslast des zu vermeidenden Ereignisses Hirninfarkt oder Schlaganfall zeigt sich aus Kostensicht in Krankheitskosten von bis zu 24.000 Euro pro Jahr und betroffenem Patienten. Angesichts von mehr als 300.000 Patienten, die jährlich mit dieser Diagnose in deutschen Krankenhäusern behandelt werden, hat diese durch Prophylaxe teilweise vermeidbare Erkrankung einen erheblichen ökonomischen Stellenwert. Der Nutzen von NOAK für Patienten und Gesellschaft lässt sich auch im deutschen Versorgungsalltag klar belegen. So konnte insbesondere gezeigt werden, dass mit geeigneter Prophylaxe durch den Einsatz von NOAK Schlaganfälle verhindert werden können. Für die Patienten bedeutet das deutlich weniger Verlust an Lebensqualität: Schlaganfälle sind für 4,1% des gesamten DALY-Verlusts (Disability-adjusted life years) in Deutschland verantwortlich, sie stehen an Platz 4 der Rangordnung von Erkrankungen mit dem bedeutendsten DALY-Verlust – dem Maß für verlorene Lebenszeit und Grad an Behinderung. Auch wenn Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems meist erst mit zunehmendem Lebensalter auftreten, schlägt der Verlust an Lebens- sowie an Erwerbstätigkeitsjahren gesamtgesellschaftlich stark zu Buche.

Durch vielfältige Maßnahmen konnte die altersstandardisierte Sterberate bei zerebrovaskulären Erkrankungen in Deutschland

von 2006 bis 2016 messbar verringert werden, was einen klaren Beleg für die erfolgreiche Gesundheitsversorgung in diesem Bereich darstellt. Bei dieser Entwicklung leisten innovative Arzneimittel wie die NOAK im Bereich der zerebrovaskulären Erkrankungen einen wichtigen Beitrag zu einer erfolgreichen Gesundheitsversorgung und der damit einhergehenden Senkung der Sterberaten.

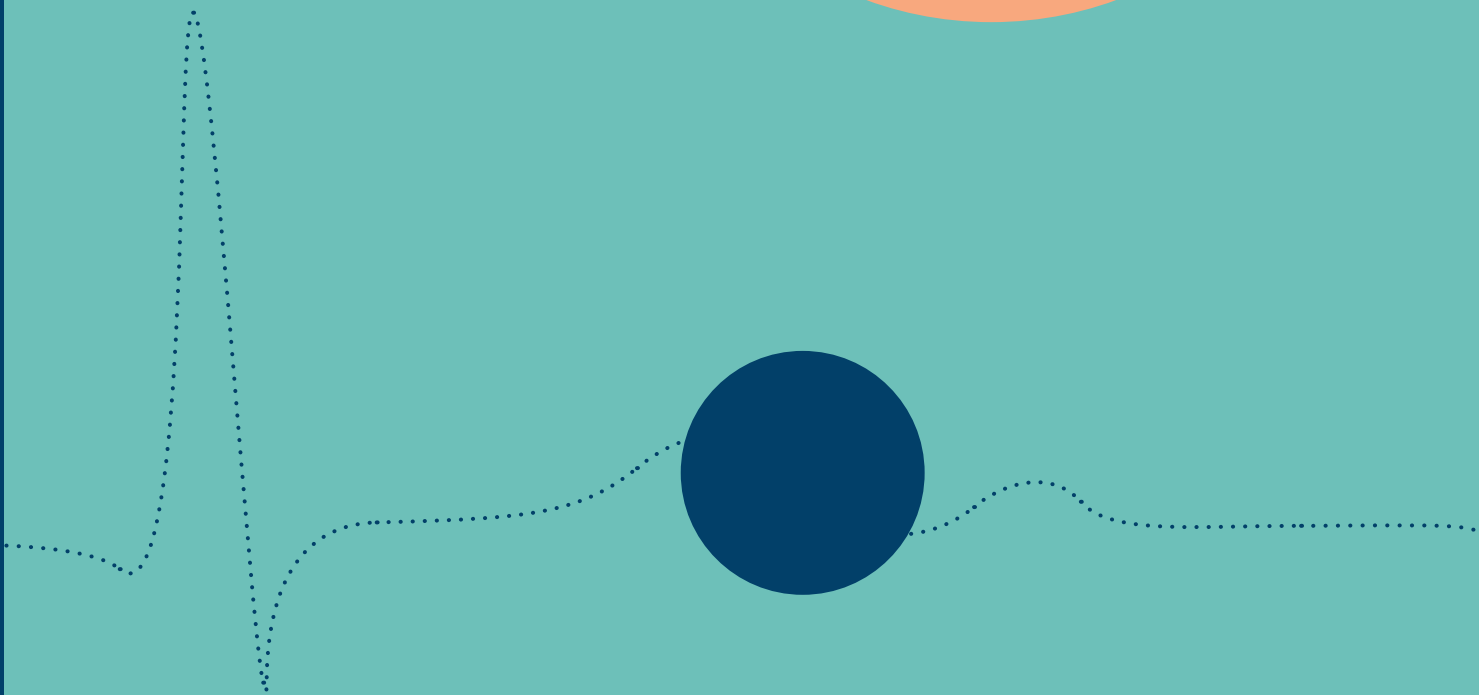
Mit dem Einsatz von NOAK werden nicht nur gesundheitliche, sondern auch sozioökonomische und fiskalische Effekte generiert, also ein gesamtgesellschaftlicher Effekt, ein sogenannter Social Impact. Allein in der Indikation Vorhofflimmern bezifferte sich dieser gesamtgesellschaftliche Nutzen in einer Studie zum Einsatz von NOAK anstelle von VKA für die Jahre 2017 bis 2030 mit sozioökonomischen Effekten von knapp 5,5 Milliarden Euro sowie fiskalischen Effekten von ca. 700 Millionen Euro. Dabei dürfte die wahre Bedeutung für jeden einzelnen Patienten und seine Angehörigen noch deutlich über jede monetäre Bewertung hinausgehen: Der gesundheitliche Nutzen zeigt sich in messbarer und erlebbarer Zeit mit gewonnenen Lebensjahren, einer Reduktion der Krankheitslast sowie stabiler oder wieder gewonnener Lebensqualität.

In der Gesamtbilanz steht somit der Investition in NOAK ein klarer Gegenwert in Form von Patienten- und gesamtgesellschaftlichem Nutzen gegenüber.



# 1.

## **Versorgungslandschaft in Deutschland**



# 1.1

## Anwendung von oralen Antikoagulantien im Überblick

Orale Antikoagulantien (OAK) kommen grundsätzlich für die kurz- und mittelfristige Antikoagulation sowie für die Langzeitprophylaxe in Frage. Bei kurz- und mittelfristigem Einsatz unterscheidet man zwischen einem therapeutischen Einsatz, beispielsweise der Akuttherapie von Embolien, und einem prophylaktischen Einsatz der Gerinnungshemmung (Primärprävention), die vor allem nach bestimmten Operationen häufig ist. In der Langzeitprophylaxe wird, mit unterschiedlichen therapeutischen Zielen, zwischen Primärprävention beziehungsweise -prophylaxe oder Sekundärprävention beziehungsweise -prophylaxe unterschieden. Mit einer Primärprophylaxe soll Erkrankungen bei Menschen mit entsprechendem Risiko kausal vorgebeugt werden, bevor diese überhaupt entstehen: So wird die vorbeugende Gerinnungshemmung bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eingesetzt, die noch keinen Schlaganfall erlitten haben, um eben genau diese Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern. In der Sekundärprophylaxe soll bei Patienten, die nach einem ersten Ereignis ein erhöhtes Risiko zeigen, das Fortschreiten der Erkrankung durch ein weiteres Ereignis verhindert werden. Einsatzgebiete der Sekundärprophylaxe sind hier beispielsweise, nach einem bereits eingetretenen Ereignis wie einer venösen Thromboembolie oder einem Schlaganfall ein erneutes Ereignis zu verhindern [6].

OAK können untergliedert werden in die Substanzgruppen der Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK). Unter den verfügbaren NOAK haben zwei Substanzen die frühe Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) durchlaufen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wird detailliert die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanzen sowie die Qualität der Versorgung im Vergleich zu Therapiestandards bewertet. Für diese Analysen werden vorrangig

randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Wenn in diesem Verfahren ein Zusatznutzen für eine Substanz bescheinigt wird, bedeutet dies, dass insgesamt eine Überlegenheit des bewerteten Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie nachgewiesen wurde. Hier wurde den beiden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewerteten NOAK in einzelnen Indikationen ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie VKA bescheinigt.

Darüber hinaus gibt es zwei weitere Aspekte, in denen sich die genannten Substanzgruppen der OAK unterscheiden: In der Frage, ob während des Einsatzes dieser Arzneimittel ein regelmäßiges Gerinnungsmonitoring erforderlich ist, und ob ein Antidot verfügbar ist. Beim Gerinnungsmonitoring werden die Spiegel wichtiger Faktoren der Blutgerinnung regelmäßig überprüft, um sicherzustellen, dass die Präparate richtig dosiert sind. Spezielle Therapieoptionen können essenziell sein, wenn beispielsweise bei schweren Blutungen oder Notfalleingriffen eine schnelle Normalisierung der Blutgerinnung erforderlich ist. Auf die Implikationen des bei VKA notwendigen Gerinnungsmonitorings wird im Abschnitt 1.5 im Detail eingegangen.

Die beiden folgenden Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die zugelassenen Einsatzgebiete der einzelnen VKA und NOAK. Die Informationen zum Zulassungsstatus basieren auf den aktuellen Fachinformationen der Substanzen. In den Tabellen ist auch erläutert, für welche Substanzen der G-BA Nutzenbewertungen durchgeführt hat, und ob jeweils ein entsprechender Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie bescheinigt wurde. Die quantitativen Ergebnisse der bislang vorliegenden Bewertungen eines Zusatznutzens für NOAK im Vergleich zu VKA werden im folgenden Abschnitt 1.2 dargestellt.

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Orale Antikoagulantien (OAK) können untergliedert werden in Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK).
2. VKA und NOAK werden in vielen verschiedenen Anwendungsgebieten eingesetzt. Die vorliegenden frühen Nutzenbewertungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss haben gezeigt, dass für einzelne NOAK in bestimmten Anwendungsgebieten insgesamt Vorteile bestehen, wodurch ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie VKA nachgewiesen werden konnte.
3. Bei VKA ist ein regelmäßiges Gerinnungsmonitoring notwendig, das beim Einsatz von NOAK nicht erforderlich ist. Für die meisten OAK steht ein Antidot zur Verfügung.

Tabelle 1 und 2:

**Anwendungsgebiete von OAK im Überblick**, adaptiert nach [1–5, 7–11]

	Vitamin-K Antagonisten (VKA)	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK)			
	Phenprocoumon <sup>1</sup>	NOAK mit AMNOG-Nutzenbewertung		NOAK ohne AMNOG-Nutzenbewertung	
		Apixaban <sup>2</sup>	Edoxaban <sup>3</sup>	Dabigatran <sup>4</sup>	Rivaroxaban <sup>5</sup>

**TABELLE 1: EINSATZ ZUR KURZ- UND MITTELFRISTIGEN ANTIKOAGULATION**

**Therapeutischer Einsatz**

Akuttherapie venöse Thromboembolie (VTE)	✓	✓ <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vs. Enoxaparin/VKA<sup>6</sup></b>	✓ kein Zusatznutzen vs. VKA <sup>7</sup>	✓ keine Nutzenbewertung	✓ keine Nutzenbewertung
--	---	--	---	----------------------------	----------------------------

**Prophylaktischer Einsatz**

Primärprophylaxe venöse Thromboembolie (VTEp)					
postoperativ (TEP)					
Geplante Hüftgelenkersatzoperation	✓	✓ <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vs. Enoxaparin/VKA<sup>8</sup></b>	○	✓ keine Nutzenbewertung	✓ keine Nutzenbewertung
Geplante Kniegelenkersatzoperation	✓	✓ Kein Zusatznutzen vs. Enoxaparin/VKA <sup>8</sup>	○	✓ keine Nutzenbewertung	✓ keine Nutzenbewertung

**TABELLE 2: EINSATZ IN DER LANGZEITPROPHYLAXE**

**Primärprophylaxe**

Vorhofflimmern (nvVHF)	✓	✓ <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vs. VKA<sup>9</sup></b>	✓ <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vs. VKA<sup>7</sup></b>	✓ keine Nutzenbewertung	✓ keine Nutzenbewertung
Herzklappenersatz	✓	○	○	○	○
Thrombophilie	✓	○	○	○	○

**Sekundärprophylaxe**

Venöse Thromboembolie (VTE)	✓	✓ Kein Zusatznutzen vs. Enoxaparin/VKA <sup>6</sup>	✓ Kein Zusatznutzen vs. VKA <sup>7</sup>	✓ keine Nutzenbewertung	✓ keine Nutzenbewertung
nach TIA/Schlaganfall (bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern)	✓	✓ <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vs. VKA<sup>9</sup></b>	✓ <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vs. VKA<sup>7</sup></b>	✓ keine Nutzenbewertung	✓ keine Nutzenbewertung
zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach ACS sowie bei KHK und pAVK	✓	○	○	○	✓ keine Nutzenbewertung
<b>ANTIDOT</b>	✓ Vitamin K <sup>1</sup>	✓ Andexanet alfa	○	✓ Idarucizumab	✓ Andexanet alfa
<b>GERINNUNGS-MONITORING</b>	INR-Kontrolle mind. alle 3 bis 4 Wochen, häufig wöchentlich <sup>10</sup>	Nein	Nein	Nein	Nein

✓: Zulassung; ○: keine Zulassung Stand: März 2020

- 1 Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie. Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist.  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/003056> [5]
- 2 Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTEp) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.  
Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq$  75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II).  
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013064> [1]
- 3 Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq$  75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.  
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. [http://www.lixiana.de/-/media/www,-d-,lixiana,-d-,de/documents/20180906\\_fi\\_lixiana\\_60mg\\_august\\_2018.ashx](http://www.lixiana.de/-/media/www,-d-,lixiana,-d-,de/documents/20180906_fi_lixiana_60mg_august_2018.ashx) [3]
- 4 Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz.  
Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter  $\geq$  75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie.  
Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010964> [2]
- 5 Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.  
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011277> [4]  
Rivaroxaban, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).  
Rivaroxaban, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/014747> [7]
- 6 [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Apixaban\\_2014-09-01-D-126\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf) [8]
- 7 [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2458/2016-01-21\\_AM-RL-XII\\_Edoxaban\\_2015-08-01-D-174\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2458/2016-01-21_AM-RL-XII_Edoxaban_2015-08-01-D-174_BAnz.pdf) [9]
- 8 [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1497/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Apixaban\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1497/2012-06-07_AM-RL-XII_Apixaban_BAnz.pdf) [10]
- 9 [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20\\_AM-RL-XII\\_Apixaban-neues-AWG\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_BAnz.pdf) [11]
- 10 Die Gerinnung sollte bei stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen, mindestens alle 3 bis 4 Wochen, überprüft werden. Eine häufigere Kontrolle ist notwendig bei Änderungen der Begleitmedikation (Ansetzen, Dosisänderung, Absetzen).  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/003056> [5]

# 1.2

## Welche Patientengruppen können von NOAK profitieren?

Der Überblick zu den verschiedenen Anwendungsgebieten von OAK im Abschnitt 1.1 zeigt, dass die Substanzen in ganz unterschiedlichen Indikationen eingesetzt werden. Eine große Population stellen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) dar. In Deutschland gibt es in dieser Indikation etwa eine Million Patienten (Abbildung 3). Anhand von Studien ist davon auszugehen, dass Vorhofflimmern das individuelle Schlaganfallrisiko im Mittel 4- bis 5-fach erhöht und verantwortlich ist für rund ein Viertel aller ischämischen Schlaganfälle [13]. Eine weitere wichtige Kohorte, bei der NOAK zum Einsatz kommen, sind Patienten, bei denen künstliche Knie- oder Hüftgelenke eingesetzt werden. In Deutschland werden pro Jahr ungefähr 400.000 solcher Eingriffe durchgeführt [10].

Die Indikationen tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien umfassen eine weitere relevante Patientengruppe für den therapeutischen und auch prophylaktischen Einsatz von OAK in Deutschland. Einzelne dieser Substanzen werden auch zur Vorbeugung von Thrombosen nach einem akutem Koronarsyndrom (ACS) sowie bei koronarer Herzkrankheit (KHK) und auch bei peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) angewendet, was insgesamt einem Einsatzgebiet von 250.000 bis 300.000 Patienten in Deutschland entspricht [12].

Für die zwei bewerteten NOAK Substanzen hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung nach §35a SGB V in der Indikation Vorhofflimmern\* jeweils einen Zusatznutzen ge-

genüber der Vergleichstherapie mit VKA bescheinigt – wie in Abschnitt 1.1 bereits im Überblick dargestellt. In der Nutzenbewertung wurde auch quantitativ analysiert, bei welchen Endpunkten die beiden untersuchten NOAK einen Zusatznutzen gegenüber Warfarin zeigen. Diese Daten, die aus verschiedenen klinischen Studien zum Einsatz von diesen beiden NOAK stammen, sind in Tabelle 4 dargestellt: Blau markierte Felder haben zu einer positiven Nutzenbewertung geführt.

Für beide NOAK wurde in der Bewertung beim Morbiditätsendpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ ein signifikanter patientenrelevanter Vorteil gegenüber VKA als Zusatznutzen bestätigt [9,11]. Dies gilt auch für die meisten dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zum Blutungsrisiko, also für die auf Blutungsereignisse bezogenen Nebenwirkungen. Bei schweren Blutungen, klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (kombinierter Endpunkt bei Nebenwirkungen), bei intrakraniellen Blutungen, bei schweren Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) sowie bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) weisen die beiden bewerteten NOAK deutliche Vorteile gegenüber der Vergleichstherapie VKA auf. Auch im kombinierten Endpunkt für Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen „Schlaganfall, schwerwiegende Ereignisse (SE), größere Blutungen oder Mortalität“ waren die Vorteile signifikant, was letztlich zur Bescheinigung eines Zusatznutzens gegenüber VKA führte.

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Das Vorhofflimmern ist mit etwa einer Million Patienten in Deutschland die wichtigste Indikation für den Einsatz von Oralen Antikoagulantien (OAK). Hier wurde den beiden Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK), die vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach §35a SGB V bewertet wurden, beim Einsatz bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie mit VKA bescheinigt. Aufgrund der großen Anzahl der von dieser Erkrankung betroffenen Patienten konzentriert sich dieser Report überwiegend auf die Indikation Vorhofflimmern.
2. Weitere wichtige Einsatzgebiete von OAK sind die Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei geplanten Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen sowie Patienten mit Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien.

\* Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq II$ ) bzw. Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese



Abbildung 3:

**Indikationsbereiche von OAK, die in G-BA Beschlüssen (2011-2015) aufgeführt wurden\***, adaptiert nach [8,10–12]

**1.000.000**

~ 1 Million Patienten  
mit Therapieindikation bei Vorhofflimmern

**400.000**

~ 400.000 Patienten  
mit Knie-/Hüftgelenkersatzoperation

**250.000**

~ 250.000 – 300.000 Patienten  
mit ACS bzw. Prophylaxe

**250.000**

~ 250.000 Patienten  
mit TVT/LE bzw. Prophylaxe

\*Die dargestellten Zahlen sind aus Beschlüssen des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aus den Jahren 2011 bis 2015 entnommen. Es ist davon auszugehen, dass diese potentiellen Patientenpopulationen sich aktuell nur gering erhöht haben (siehe Abschnitt 1.3).

Tabelle 4:

**Ergebnisse der Nutzenbewertung von Apixaban und Edoxaban durch den Gemeinsamen Bundesausschuss**, adaptiert nach [9,11]

Kategorie Patientenrelevante Endpunkte	Effektschätzer [95 %-KI] Apixaban vs. Warfarin	Effektschätzer [95 %-KI] Edoxaban vs. Warfarin
<b>Mortalität:</b> Gesamtmortalität	<b>HR</b> 0,89 [0,80; 1,00]	<b>HR</b> 0,92 [0,83; 1,01]
<b>Morbidität:</b> Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	<b>HR</b> 0,79 [0,65; 0,95]	<b>HR</b> 0,88 [0,75; 1,03]
Schlaganfall (ischämisch, oder unbekannter Ursache)	<b>HR</b> 0,92 [0,74; 1,13]	–
Schlaganfall (ischämisch)	<b>HR</b> 1,02 [0,81; 1,29]	<b>HR</b> 1,00 [0,83; 1,19]
<b>Schlaganfall (hämorrhagisch)</b>	<b>HR</b> 0,51 [0,35; 0,75]; p < 0,001 0,4 % vs. 0,9 % <b>ARR:</b> 0,5 %	<b>HR</b> 0,54 [0,38; 0,77]; p < 0,001 0,7 % vs. 1,3 % <b>ARR:</b> 0,6 %
Schlaganfall (unbekannter Ursache)	<b>HR</b> 0,65 [0,33; 1,28]	keine verwertbaren Daten
Schlaganfall (zur Behinderung führend)	<b>HR</b> 0,84 [0,58; 1,20]	<b>HR</b> 0,94 [0,65; 1,36]
Systemische Embolien	<b>HR</b> 0,87 [0,44; 1,75]	<b>HR</b> 0,65 [0,34; 1,24]
Myokardinfarkt	<b>HR</b> 0,88 [0,66; 1,17]	<b>HR</b> 0,94 [0,74; 1,19]
Transitorische ischämische Attacke (TIA)	<b>RR</b> 1,29 [0,91; 1,84]	<b>HR</b> 1,11 [0,84; 1,47]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	Es wurden keine validen Daten vorgelegt.

Kategorie Patientenrelevante Endpunkte	Effektschätzer [95 %-KI] Apixaban vs. Warfarin	Effektschätzer [95 %-KI] Edoxaban vs. Warfarin
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen</b> (kombinierter Endpunkt: Nebenwirkungen)	<b>HR</b> 0,68 [0,61; 0,753]; p < 0,001 6,8 % vs. 9,7 % <b>ARR:</b> 2,9 %	<b>HR</b> 0,85 [0,80; 0,91]; p < 0,001 24,6 % vs. 28,1 % <b>ARR:</b> 3,5 %
Region: Europa	<b>HR</b> 0,74 [0,62; 0,88]	–
<b>größere Blutungen</b>	<b>HR</b> 0,69 [0,60; 0,80]; p < 0,001 3,6 % vs. 5,1 % <b>ARR:</b> 1,5 %	<b>HR</b> 0,80 [0,72; 0,90]; p < 0,001 7,8 % vs. 9,6 % <b>ARR:</b> 1,8 %
<b>Intrakranielle größere Blutungen</b>	<b>HR</b> 0,42 [0,30; 0,58]; p < 0,001 0,6 % vs. 1,4 % <b>ARR:</b> 0,8 %	<b>HR</b> 0,52 [0,41; 0,68]; p < 0,001 1,3 % vs. 2,4 % <b>ARR:</b> 1,1 %
<b>größere Blutungen anderer Lokalisation</b> (extrakraniell, inkl. gastrointestinal)	<b>HR</b> 0,79 [0,68; 0,93]; p = 0,004 3,0 % vs. 3,8 % <b>ARR:</b> 0,8 %	<b>HR</b> 0,88 [0,78; 1,00]; p = 0,049 6,6 % vs. 7,5 % <b>ARR:</b> 0,9 %
<b>klinisch relevante nicht größere Blutungen</b>	<b>HR</b> 0,70 [0,60; 0,804]; p < 0,001 3,5 % vs. 4,9 % <b>ARR:</b> 1,4 %	<b>HR</b> 0,87 [0,81; 0,94]; p < 0,001 19,3 % vs. 21,8 % <b>ARR:</b> 2,5 %
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	<b>HR</b> 0,959 [0,928; 0,991]	n.a.
<b>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)</b>	<b>HR</b> 0,968 [0,919; 1,02]; p = keine Angabe 31,1 % vs. 31,6 % <b>ARR:</b> keine Angabe	<b>RR:</b> 0,96 [0,92; 0,99]; p = 0,018 42,5 % vs. 44,5 % <b>ARR:</b> 2,0 %
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	<b>HR</b> 0,910 [0,799; 1,036]	<b>RR:</b> 1,02 [0,93; 1,12]
Therapieabbrüche wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)	<b>HR</b> 0,806 [0,684; 0,949]	–
<b>Schlaganfall, schwerwiegende Ereignisse (SE), größere Blutungen oder Mortalität</b> (kombinierter Endpunkt: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen)	<b>HR</b> 0,85 [0,78; 0,92]; p < 0,001 11,1 % vs. 12,9 % <b>ARR:</b> 1,8 %	<b>HR</b> 0,89 [0,83; 0,96]; p = 0,003 18,8 % vs. 20,8 % <b>ARR:</b> 2,0 %

Blau markierte Felder haben zu einer positiven Nutzenbewertung geführt.

**KI:** Konfidenzintervall; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Relatives Risiko; **ARR:** Absolute Risikoreduktion

# 1.3

## Auswirkungen der demographischen Entwicklung auf Vorhofflimmern

Die Zahl von momentan etwa einer Million Patienten in der Therapieindikation Vorhofflimmern in Deutschland dürfte in Zukunft noch weiter steigen. Mit der aktuellen demographischen Entwicklung wird bis zum Jahr 2030 besonders die Bevölkerungsgruppe der über 60-Jährigen deutlich zunehmen, während die jüngeren Bevölkerungsschichten schrumpfen werden (Abbildung 5).

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Berechnungen basierend auf Krankenkassendaten zeigen, dass in Deutschland fast 1,8 Millionen Menschen (2,2% der Bevölkerung) an Vorhofflimmern leiden, wobei Männer deutlich früher und häufiger erkranken als Frauen [16].

Da Vorhofflimmern mit zunehmendem Alter häufiger auftritt, wird die wachsende Anzahl von älteren Menschen in Zukunft voraussichtlich auch zu einem Anstieg der Zahl von Neuerkrankungen führen. Betrachtet man die altersspezifische Prävalenz von Vorhofflimmern, sieht man eine deutliche Zunahme der Häufigkeit etwa ab dem 60. Lebensjahr – mit steigender Tendenz bei weiter fortschreitendem Lebens-

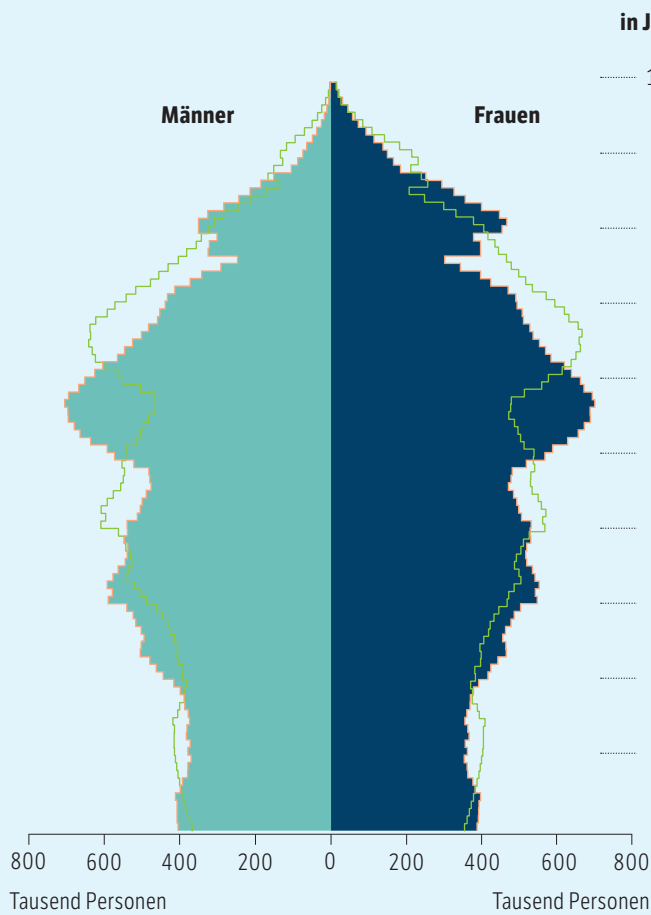
alter (Abbildung 5). Während die Prävalenz von Vorhofflimmern in der Altersgruppe zwischen 35 und 39 Jahren weit unter 1% liegt, steigt sie in der Altersgruppe zwischen 65 und 69 Jahren auf etwa 5% an und liegt ab dem Alter von 85 Jahren sogar bei etwa 15%. Aufgrund der oben erwähnten demographischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass in Zukunft deutlich mehr Patienten versorgt werden müssen, so dass entsprechend auch steigende Ausgaben für die Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern zu erwarten sind. Neben den dokumentierten Fällen schätzt man eine hohe Dunkelziffer an Erkrankungen. Vorhofflimmern tritt sehr häufig asymptomatisch und episodenhaft auf. Deshalb wird es bei vielen Patienten nicht zuverlässig diagnostiziert und damit auch nicht therapiert [17].

Je mehr – ältere – Patienten in Zukunft versorgt werden müssen, umso wichtiger werden die Langzeitprophylaxe und die effektive Versorgung der Patienten mit Vorhofflimmern. Das Ziel bei dieser Risikopopulation sollte sein, durch Prophylaxe und eine geeignete Patientenversorgung das Auftreten von Schlaganfällen zu vermeiden.

### ZUSAMMENFASSUNG:

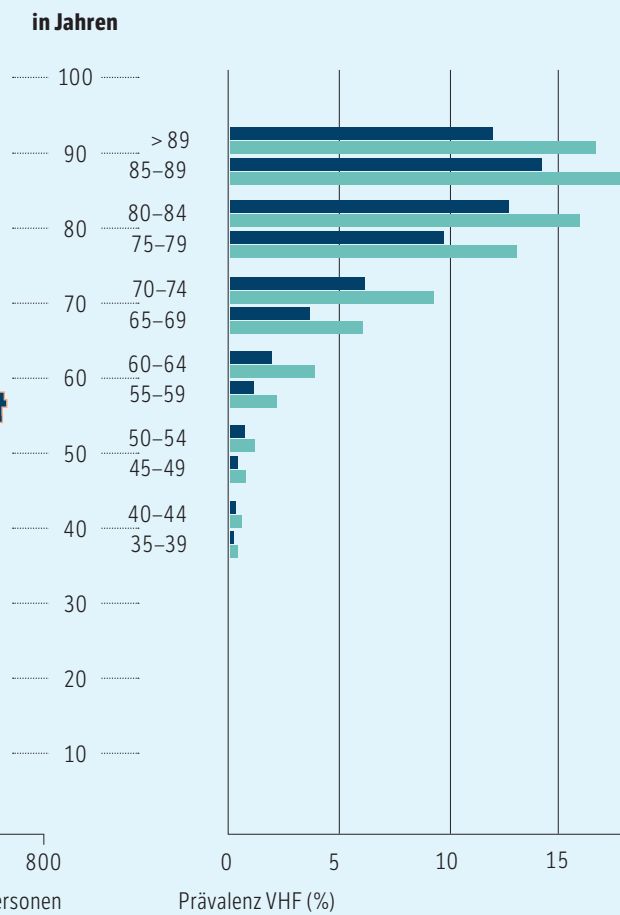
1. Mit der demographischen Entwicklung wird die Anzahl von Patienten mit Vorhofflimmern in Zukunft deutlich zunehmen.
2. Angesichts der zunehmend älteren Bevölkerung sind steigende Ausgaben für die Versorgung dieser Patienten mit Vorhofflimmern zu erwarten.
3. Das Ziel ist, durch eine geeignete Versorgung Schlaganfälle in dieser vulnerablen Population zu vermeiden.

Abbildung 5:  
**Bevölkerungspyramide**  
**(2020 und 2030),**  
 adaptiert nach [14]



— 2020    Männer  
 — 2030    Frauen

**Alters- und geschlechtsspezifische**  
**Prävalenz des Vorhofflimmerns (2013),**  
 adaptiert nach [15]



14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2)

# 1.4

## Die Rolle der NOAK in den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen

Mit Blick auf die hohen Fallzahlen wird klar, weshalb die Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und die Prophylaxe von Folgeerkrankungen so wichtig sind. Mit steigender Anzahl älterer Menschen wird eine weiter wachsende Zahl von Patienten erwartet, bei denen Folgeerkrankungen vorgebeugt werden sollten. Daher empfehlen nationale und europäische Leitlinien für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine Primär- und Sekundärprävention zur Vermeidung von Schlaganfällen. Schon im Jahr 2014 hatte der DAK Versorgungsreport festgestellt, dass mit einer optimierten Primärprävention in Kombination mit einer verbesserten Diagnoserate bei Vorhofflimmern (nvVHF) insgesamt über 9.000 Hirninfarkte pro Jahr in Deutschland verhindert werden könnten [21].

Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Vorhofflimmern (nvVHF), die analog von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) formuliert wurde, stellt bei der oralen Antikoagulation eine grundsätzliche Präferenz von NOAK versus VKA für Neueinstellungen fest (Evidenzgrad IA).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfiehlt den Einsatz von NOAK in einem Leitfaden 2019 in spezifischen Situationen, etwa bei schwankender Gerinnungseinstellung, hohem Risiko für intrazerebrale Blutungen, erhöhtem Risiko von Arzneimittel-Wechselwirkungen oder bei einer Rhythmisierung [20].

NOAK statt VKA sollten laut AkdÄ eingesetzt werden bei folgenden Patientenpopulationen:

- Patienten mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen, wenn der Nutzen einer Antikoagulation als grundsätzlich größer eingeschätzt wird als das Risiko durch eine intrazerebrale Blutung
- Patienten mit stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA
- Patienten, für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes nicht möglich ist
- Patienten mit neu diagnostiziertem nvVHF, die akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden sollen, als Alternative zu parenteralen Antikoagulantien während und unmittelbar nach der Intervention. (Anschließend kann eine Umstellung auf VKA erwogen werden, falls eine Antikoagulation über einen längeren Zeitraum notwendig ist.)

Durch den Einsatz von NOAK können in diesen Konstellationen Blutungen und Todesfälle vermieden werden (siehe Abschnitt 1.2 sowie Abschnitte 3 und 4).

Die Überlegenheit der NOAK bei der Behandlung von Patienten mit nvVHF in der Sekundär-Prävention wird in der AWMF S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten nach einem Schlaganfall hervorgehoben (Evidenz IB) [21]. Internationale Register wie das GARFIELD-Register zeigen, dass NOAK in dieser Indikation mittlerweile in Deutschland und weltweit einen festen Stellenwert in der Versorgungslandschaft besitzen [22].

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Eine optimierte Primärprävention und eine verbesserte Entdeckungsrate des Vorhofflimmerns (nvVHF) können wesentlich dazu beitragen, dass Schlaganfälle in Deutschland vermieden werden.
2. In der Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft ESC zum Vorhofflimmern (nvVHF) wird eine grundsätzliche Präferenz von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) festgestellt. Die aktuellen Empfehlungen der AkdÄ sehen in verschiedenen Situationen einen Einsatz von NOAK statt VKA begründet, insbesondere bei hohem Risiko für intrazerebrale Blutungen, bei schwankenden INR-Werten, bei möglichen Interaktionen mit Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln und wenn eine regelmäßige INR-Wert-Kontrolle nicht möglich ist.
3. Die deutsche AWMF S3-Leitlinie nach Schlaganfall hebt in der Sekundärprävention die Überlegenheit der NOAK für die Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern hervor.

Abbildung 6:

## Empfehlungen relevanter Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern, adaptiert nach [17–20]

Vorhofflimmern	
Primär-Prävention von Schlaganfall	Sekundär-Prävention nach Schlaganfall
<p><b>ESC Leitlinie „Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS“ (2016), DGK Pocket Guidelines „Management von Vorhofflimmern“ (2016)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wenn eine orale Antikoagulation bei AF-Patienten eingeleitet wird, die für einen NOAK infrage kommen, wird ein NOAK gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt empfohlen. <b>(Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A)</b></li> <li>▪ Bei AF-Patienten, die bereits mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, könnten NOAK erwogen werden, wenn die TTR trotz Therapie-Adhärenz nicht stabil ist, oder der Patient bei fehlenden Kontraindikationen (z. B. Klappenprothese) ein NOAK bevorzugt. <b>(Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad A)</b></li> </ul>	<p><b>S3-Leitlinien der AWMF „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ (2015)</b></p> <p>NOAK sind unter Betrachtung der Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen (weniger lebensbedrohliche oder fatale Blutungen, weniger intrakranielle Blutungen) <b>(Evidenz IB, Zusammenfassung von Statement 3.8)</b></p>
<p><b>Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ (2019)</b></p> <p><b>DOAK statt VKA sollten eingesetzt werden bei Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen, wenn der Nutzen einer Antikoagulation als grundsätzlich größer eingeschätzt wird als das Risiko durch eine intrazerebrale Blutung</li> <li>▪ mit stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA</li> <li>▪ mit einem erhöhten Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA</li> <li>▪ für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes nicht möglich ist</li> <li>▪ mit neu diagnostiziertem nv-VHF, die akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden sollen, als Alternative zu parenteralen Antikoagulanzen während und unmittelbar nach der Intervention. Anschließend kann eine Umstellung auf VKA erwogen werden, falls eine Antikoagulation über einen längeren Zeitraum notwendig ist.</li> </ul>	

# 1.5

## Deutsche Versorgungspraxis mit VKA: Zielerreichung und Monitoring

Im Gerinnungsmanagement wird bei der Dosierung von VKA ein bestimmter therapeutischer Bereich angepeilt: Die Wirkspiegel der Substanzen sollten bei Patienten möglichst lange Zeit in diesem therapeutischen Bereich liegen (time in therapeutic range, TTR). Abweichungen mit einer zu starken Hemmung der Blutgerinnung bergen ein Blutungsrisiko, und eine zu schwache Gerinnungshemmung wiederum geht mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle einher.

Als anzustrebendes Ziel der TTR wird von der ESC und AkdÄ ein Wert von mindestens 70 % der Behandlungszeit in dem Zielbereich angegeben, um einen maximalen Nutzen einer Therapie mit VKA zu erzielen. In Studien, in denen die TTR bei VKA-Patienten untersucht wurde, zeigt sich jedoch, dass Patienten in Deutschland im Durchschnitt dieses angestrebte Ziel von 70 % nicht erreichen (Abbildung 7). Etwa ein Viertel bis zu einem Drittel der Patienten erreicht nicht einmal für die Hälfte der Zeit (50 %) unter VKA-Therapie diesen definierten therapeutischen Bereich.

In einer Übersichtsarbeit zu dieser Frage wurden entsprechende Studien mit einer systematischen Literaturrecherche im Jahr 2017 und einem Update im März 2019 zusammengefasst [25]. Berücksichtigt wurden nur Arbeiten im deutschen Versorgungskontext. Um relevante Aussagen zur aktuellen Versorgungssituation mit OAK zu erhalten, wurden nur Studien mit Daten nach 2011 berücksichtigt, in denen

auch das Gerinnungsmonitoring inklusive TTR dokumentiert wurde. Dabei wurden keine randomisierten klinischen Studien berücksichtigt, um die deutsche Versorgungsrealität abzubilden und Verzerrungen durch eine Studiensituation zu vermeiden.

Nationale und europäische medizinische Leitlinien heben – auch vor dem Hintergrund der in der deutschen Versorgungslandschaft beobachteten suboptimalen Einstellung mit VKA – einen Einsatz von NOAK hervor, da für diese im Gegensatz zu VKA keine patientenindividuelle Dosistitration notwendig ist.

Für die nutzenbewerteten NOAK wurde unabhängig von der Frage der TTR-Einstellung in der klinischen Praxis ein relevanter und signifikanter Zusatznutzen bescheinigt, sowohl mit Blick auf die Wirksamkeit als auch auf Sicherheitsendpunkte beim Blutungsrisiko. In die Nutzenbewertung fließen Daten aus randomisierten Studien auf hohem Evidenzniveau ein (siehe auch Abschnitt 1.2). Das ist hier insofern hervorzuheben, als unter den kontrollierten Bedingungen klinischer Studien auch besonders hohe Anforderungen an eine optimale TTR-Einstellung gestellt werden. Auch unter den Rahmenbedingungen dieser Studien, bei regelmäßigem Gerinnungsmonitoring und bei guter TTR-Einstellung der Patienten, waren bei Wirksamkeit und Sicherheit der Substanzen die Vorteile der NOAK im Vergleich zu VKA sichtbar (siehe Abschnitt 1.2).

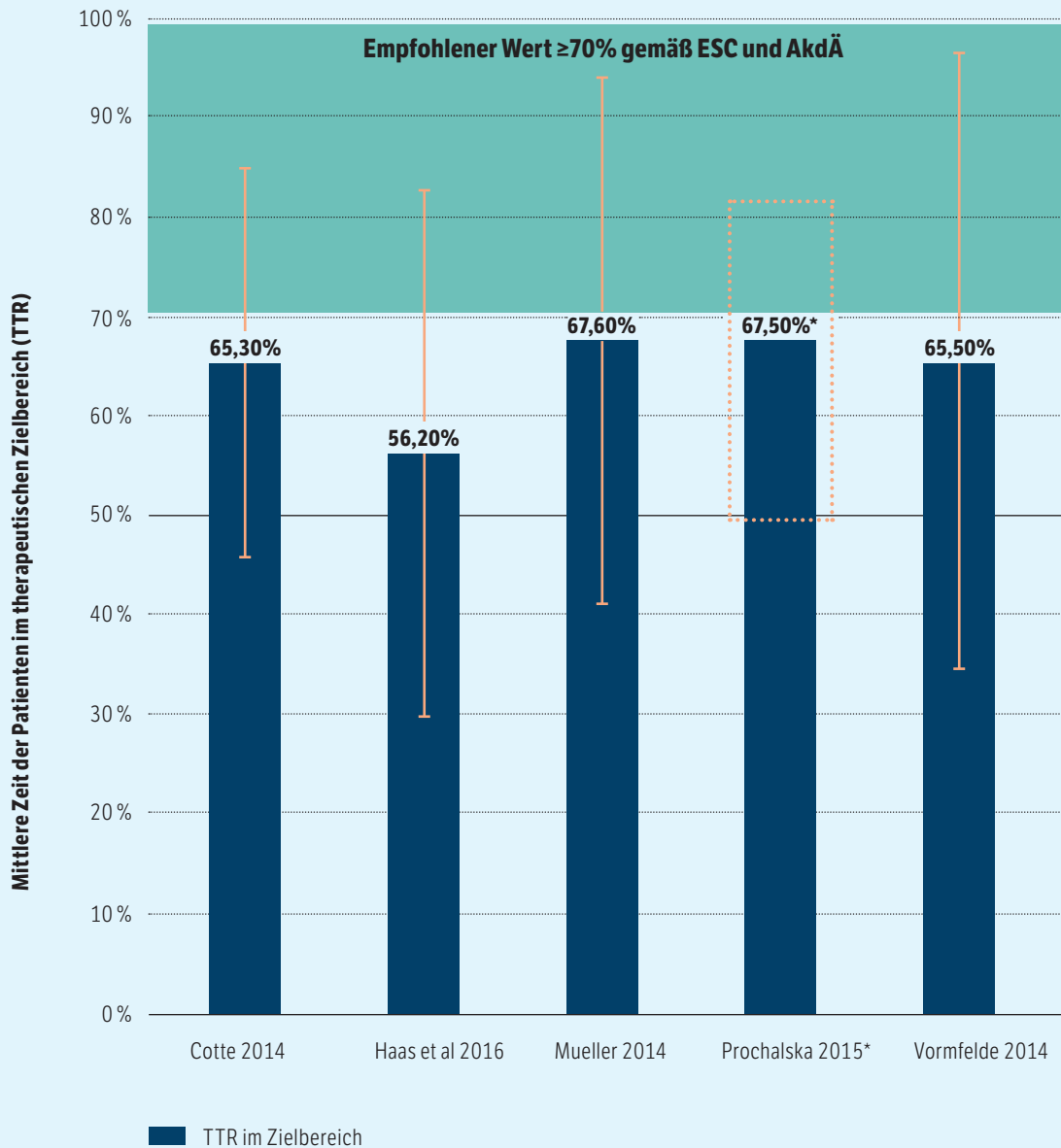
### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) mit ausreichenden Wirkspiegeln spielt eine wichtige Rolle beim Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten (VKA), um einerseits das Blutungsrisiko und andererseits das Schlaganfallrisiko zu minimieren. Als Ziel der TTR wird von der Europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ein Zeitraum von mindestens 70 % formuliert.
2. Es wurde gezeigt, dass die Patienten in der deutschen Versorgungsrealität im Mittel unter diesem angepeilten Ziel von 70 % liegen. Etwa ein Viertel bis zu einem Drittel der Patienten erreicht sogar nicht einmal für die Hälfte der Behandlungszeit diesen therapeutischen Bereich.
3. Für die Substanzklasse der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) ist kein regelmäßiges Gerinnungsmonitoring erforderlich. Unter Studienbedingungen mit regelmäßigem Monitoring wurden bei Wirksamkeit und Sicherheit Vorteile für NOAK im Vergleich zu VKA gezeigt (siehe auch Abschnitt 1.2).



Abbildung 7:

### Anteil der Patienten im Zielbereich der Versorgung mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) in Deutschland, adaptiert nach [23–28]



Zeit im therapeutischen Bereich (TTR; bestimmt mittels Rosendaal Methode) bei Vorhofflimmern in Deutschland. Dargestellt sind repräsentative neuere Arbeiten an deutschen Patienten. Angegeben ist jeweils der Mittelwert der Zeit im therapeutischen Bereich mit Standardabweichung;

⋯\* bei Prochalska 2015 Median und Quartile angegeben.

Abbildung 8:

## **Monitoring und damit verbundene Auswirkungen auf Kosten und Patientenmanagement**, adaptiert nach [5, 29–34]

„Die Gerinnung sollte bei stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen, mindestens alle 3 bis 4 Wochen, überprüft werden. Eine häufigere Kontrolle ist notwendig bei Änderungen der Begleitmedikation (Ansetzen, Dosisänderung, Absetzen)“  
Fachinformation Phenprocoumon

### **Kosten für Gesundheitssystem**

durch Blutabnahme/Test oder Selbstmonitoring

*EBM (Stand Q1/2020):*

- 32026 TPZ (Thromboplastinzeit, in Arztpraxis): 4,70 €
- 32113 Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma: 0,60 €
- 32114 Thromboplastinzeit (TPZ) aus Kapillarblut: 0,75 €

*Jeweils ohne Kosten der Blutabnahme*

### **Impact auf Patienten**

- Beeinträchtigungen im täglichen Leben z. B. durch Monitoring, Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und der Ernährung bzw. Alkoholkonsum<sup>1</sup>
- Patientenwahrnehmung und Adhärenz beeinflussen die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR)<sup>2-4</sup>

1 Mas Dalmau G, Sant Arderiu E, Enfedaque Montes MB. Patients' and physicians' perceptions and attitudes about oral anticoagulation and atrial fibrillation: a qualitative systematic review. BMC Fam Pract. 2017 Jan;18(1):3.

2 Pozzi M, Mitchell J, Henaine AM et al. International normalized ratio self-testing and self-management: improving patient outcomes. Vasc Health Risk Manag. 2016;12:387-392

3 Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Crawshaw J et al. Exploration of adherence and patient experiences with DOACs one year after switching from vitamin-K antagonists - insights from the switching study. Thromb Res. 2018 Feb;162:62-68.

4 Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH et al. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr; 4:CD008600.

Um eine angemessene Einstellung der Patienten und damit eine möglichst lange Zeit im therapeutischen Bereich zu gewährleisten, muss bei einer Therapie mit VKA ein regelmäßiges Monitoring erfolgen. Die Fachinformation gibt hierfür als Zeitintervall mindestens alle 3 bis 4 Wochen vor. Ein solches regelmäßiges Monitoring stellt einen nicht unerheblichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar. Neben den reinen Labor-Analysekosten muss auch der Aufwand für Blutentnahmen in den Praxen berücksichtigt werden. Auch bei einem möglichen Selbstmonitoring der Patienten fallen relevante Kosten an [36].

Ein wichtiger Faktor, neben dem Kostenaspekt ist, dass VKA hier in besonderem Maße auch den Alltag der Patienten beeinflussen. Während ein Monitoring manchen Patienten Sicherheit vermitteln mag, führt es auch zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität [31]. Die individuelle Wahrnehmung und letztendlich die Adhärenz (Therapietreue) der Patienten beeinflussen die Zeit im therapeutischen Bereich und damit den Therapieerfolg wesentlich [33]. Hier greifen eine Vielzahl von Einfluss- und Verunsicherungsfaktoren der Patienten, die letztlich die resultierende TTR beeinträchtigen können. Die Situation sieht durch den Wegfall des Gerinnungsmonitorings beim Einsatz von NOAK ganz anders aus (siehe Abschnitt 1.1).

#### **ZUSAMMENFASSUNG:**

1. Das Gerinnungsmonitoring beim Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten verursacht relevante Kosten.
2. Das Monitoring beeinflusst den Alltag der Patienten. Individuelle Patientenwahrnehmung und letztlich resultierende Adhärenz bestimmen die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) und damit den Therapieerfolg.
3. Beim Einsatz von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) ist kein Gerinnungsmonitoring erforderlich.

# 1.6

## Regionale Versorgungsunterschiede bei OAK in Deutschland

Obwohl der Einsatz von NOAK für bestimmte Patientengruppen sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien empfohlen wird, beobachtet man deutliche Versorgungsunterschiede zwischen den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) in Deutschland, wenn man den Verordnungsanteil von NOAK im Vergleich zu VKA betrachtet. In der dargestellten deutschlandweiten Auswertung (Abbildung 9) von Daten aus dem 1. Quartal 2018 schwankt der NOAK-Anteil zwischen 47 % in der KV-Region Bremen und 73 % in der KV-Region Hamburg. In der relativen Darstellungsweise des Anteils von NOAK am OAK-Gesamtmarkt (jeweils in DDD-Mengen, definierte Tagesdosis) sind mögliche Morbiditätsunterschiede bereits berücksichtigt.

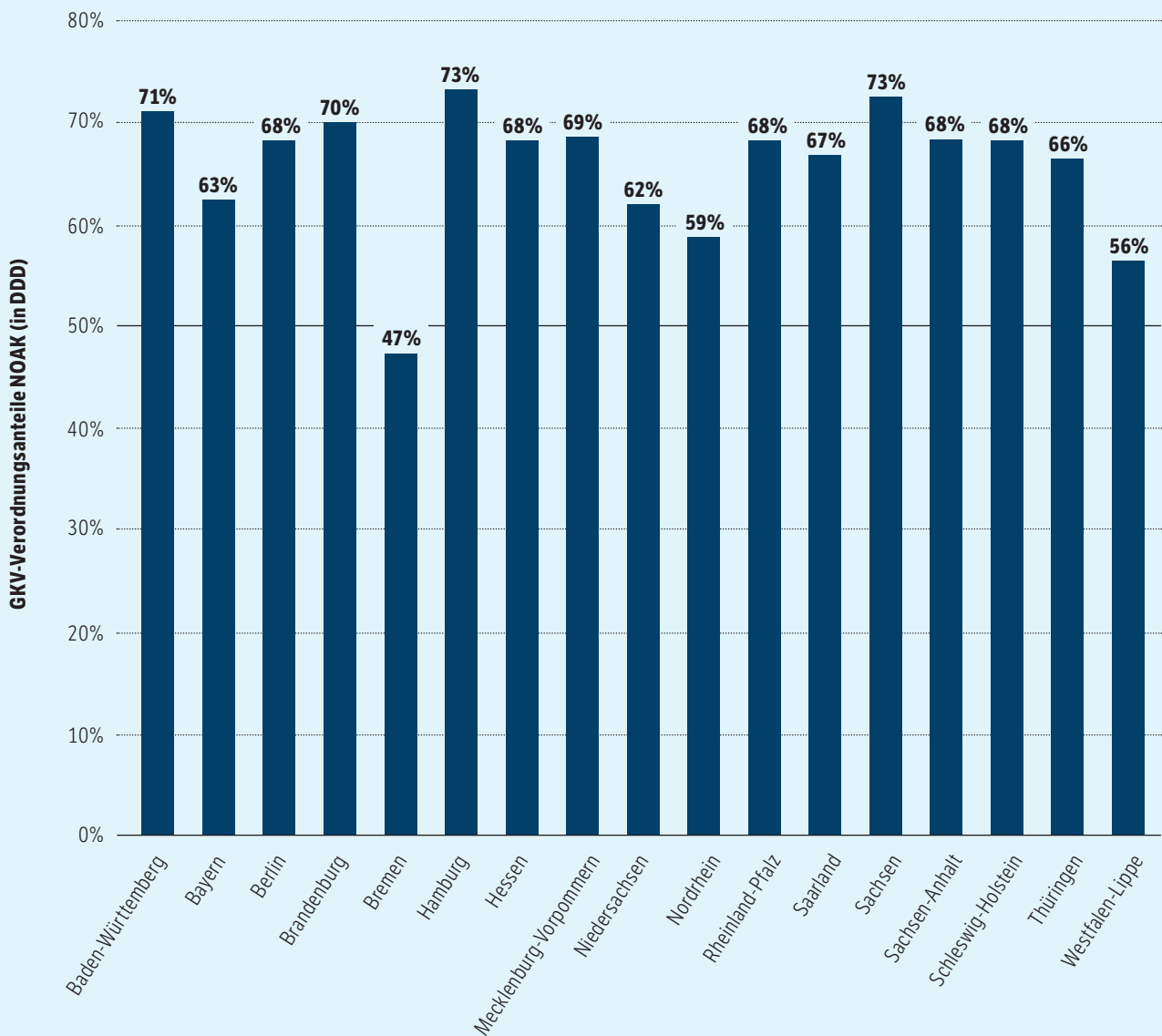
Diese heterogene Verordnungssituation mit OAK im deutschen Bundesgebiet hat verschiedene Gründe: Zum Teil spielen hier unterschiedliche Regulierungsinstrumente in den einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen für die jeweilige Verordnungshöhe eine Rolle. Während in einem Teil der Kassenärztlichen Vereinigungen die Verordnungen nicht reguliert werden, kommen in anderen KV-Regionen Instrumente wie Verordnungsmindestquoten für VKA, Verordnungshöchstquoten für NOAK, Gesamtquoten, Richtwerte oder das Festlegen von Leitsubstanzen zum Tragen. Diese unterschiedlichen Regulierungsinstrumente beeinflussen jeweils das Ausmaß des NOAK-Anteils in den einzelnen Regionen. Diese sehr variierenden Rahmenbedingungen für die verordnenden Ärzte in den verschiedenen KV-Regionen wirken sich spürbar auf die Verordnungen von OAK in Deutschland aus.

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. In Deutschland bestehen deutliche regionale Versorgungsunterschiede bei der Verordnung von oralen Antikoagulantien (OAK) auf Basis verschiedener KV-Rahmenbedingungen.
2. Während in einzelnen KV-Regionen keinerlei Regulierungsinstrumente für die Verordnungen von OAK vorliegen, wird die Verordnungshäufigkeit von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) im Verhältnis zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in anderen Regionen in ganz unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst.
3. Angesichts der national und international durch Leitlinien definierten medizinischen Standards sind deutliche regionale Unterschiede in der Versorgung der Patienten hier problematisch.

Abbildung 9:

**GKV-Verordnungsanteile gemessen in DDD von NOAK (%)**  
**in den verschiedenen Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen,**  
 adaptiert nach [35]



Stand: 1. Quartal 2018

# 1.7

## Fazit

Orale Antikoagulantien (OAK) können im Gerinnungsmanagement in verschiedenen Indikationen eingesetzt werden. Zahlenmäßig sind Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) die wichtigste Zielgruppe. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist zu erwarten, dass die Anzahl der Patienten in Deutschland in Zukunft weiter zunehmen wird. Wenn Patienten mit nvVHF nicht adäquat behandelt werden, drohen ihnen Folgeerkrankungen wie beispielsweise Schlaganfälle. Deshalb ist eine erfolgreiche medikamentöse Primär- und auch Sekundärprophylaxe von hoher Bedeutung, was auch entsprechend in den nationalen und internationalen Leitlinien formuliert wird.

Für eine medikamentöse Prophylaxe stehen OAK als eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, darunter die schon lange gebräuchlichen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie die innovativen Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK). Für zwei NOAK wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, basierend auf Evidenzen aus randomisierten kontrollierten Studien, ein Zusatznutzen bei der Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF versus VKA festgestellt.

Im Behandlungsalltag ist bei NOAK kein Gerinnungsmonitoring notwendig, das manchen Patienten zwar Sicherheit vermitteln mag, aber häufig als Beeinträchtigung der Lebensqualität wahrgenommen wird – und zudem Kosten generiert. Wie Studien zeigen, wird in der deutschen Versorgungsrealität im Mittel aller jeweils betrachteten Patienten das von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und auch der europäischen Fachgesellschaft ESC gesetzte Ziel von mindestens 70 % der beobachteten Zeit, in der die Dosierung im therapeutischen Bereich (TTR) liegen sollte, nicht erreicht.

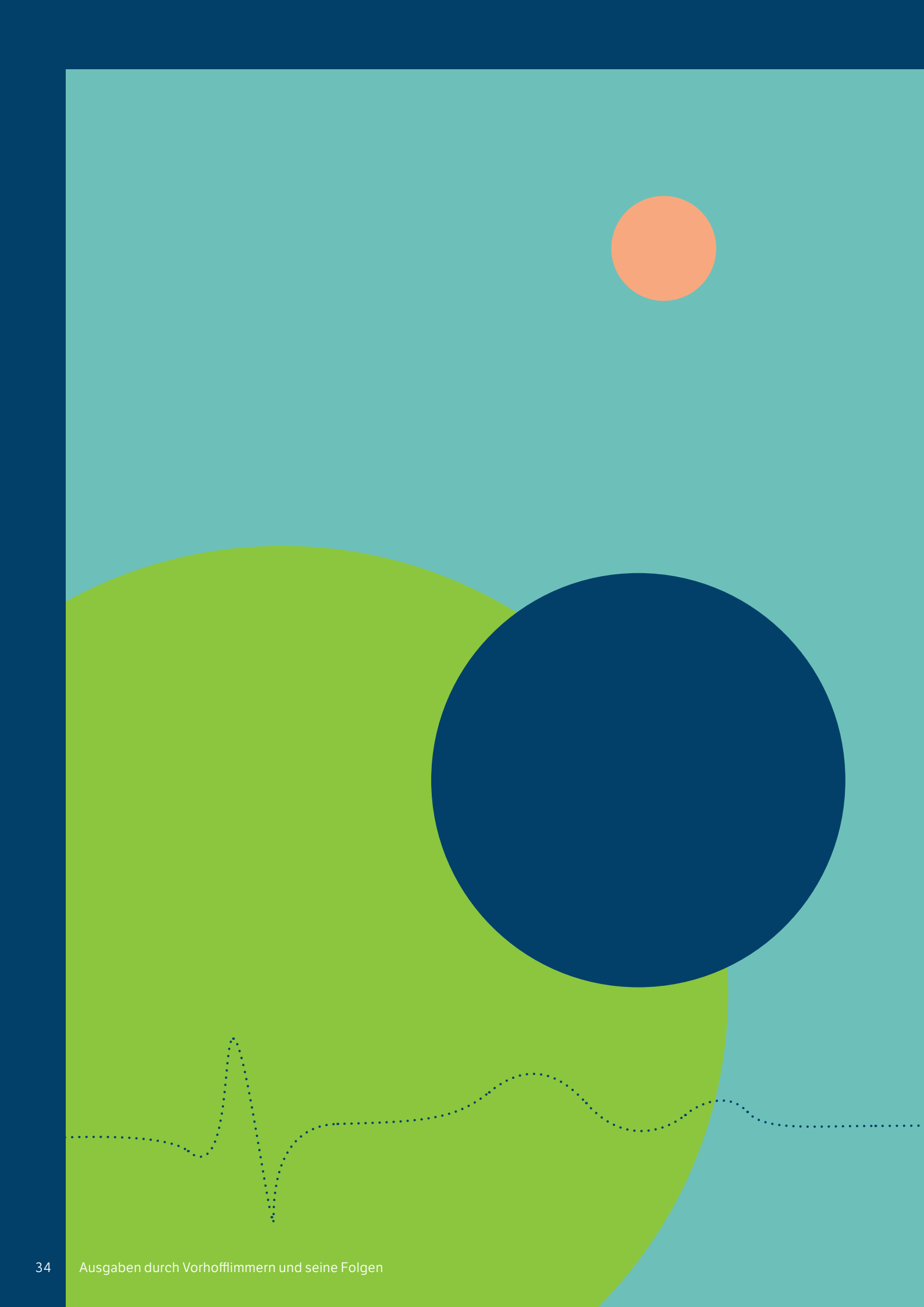
Vor dem Hintergrund solcher Ergebnisse unter VKA sind die beobachteten regionalen Versorgungsunterschiede in Deutschland beim Einsatz von NOAK gegenüber VKA kritisch zu bewerten und sollten genauer untersucht werden. Ein denkbarer Grund, warum in manchen KV-Regionen VKA gegenüber NOAK bevorzugt verordnet werden, können die geringeren Arzneimittelausgaben sein. Im nächsten Kapitel werden daher zu dieser Frage die Ausgaben für antithrombotische Mittel sowie die mit erfolgreicher Prävention vermeidbaren Folgekosten genauer betrachtet.





# 2.

## **Ausgaben durch Vorhofflimmern und seine Folgen**



## 2.1

# Anteil der Ausgaben für antithrombotische Mittel am GKV-Arzneimittelmarkt

Die Ausgaben für Arzneimittel zeigen in den letzten Jahren insgesamt einen ansteigenden Trend. Innerhalb der Gesamtausgaben für Arzneimittel beobachtet man einen zunehmenden Anteil der Kosten für antithrombotische Mittel. Zu dieser Indikationsgruppe gehören Substanzen wie Orale Antikoagulationen (OAK), die die Gerinnungsneigung herabsetzen. Angesichts der hohen Krankheitslast und möglicher Folgekosten, die Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems und insbesondere Schlaganfälle in Deutschland verursachen, sind die Ausgaben für antithrombotische Mittel allerdings weiterhin als verhältnismäßig einzuschätzen. Im Jahr

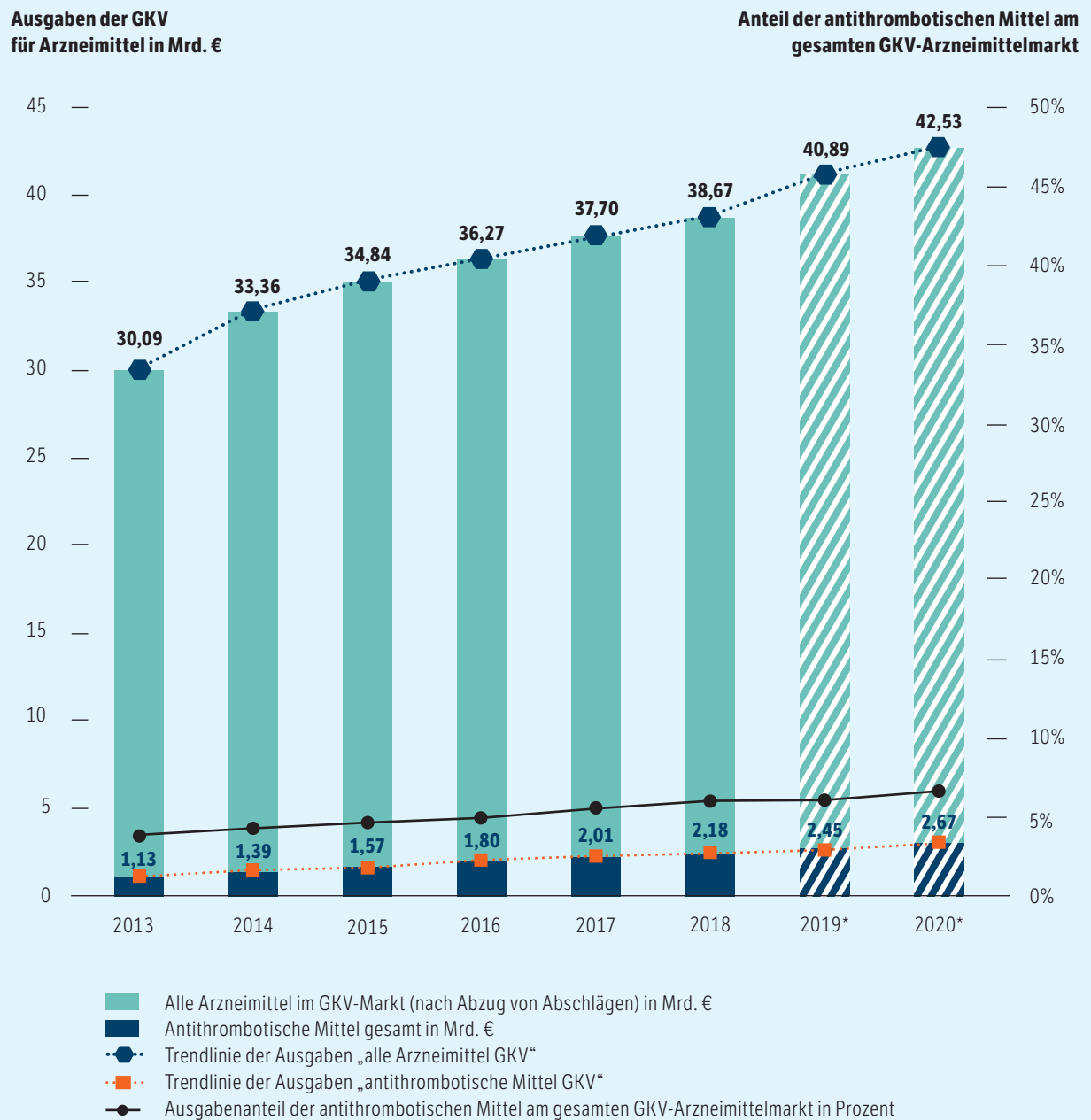
2018 betrug der Anteil der antithrombotischen Mittel an den gesamten GKV-Ausgaben für Arzneimittel ca. 5,6 %. Dieser Ausgabenanteil ist vor dem Hintergrund einer hohen Krankheitslast von Schlaganfällen und den im internationalen Vergleich moderaten Gesamtausgaben für Arzneimittel in Deutschland zu sehen. Die Verhältnismäßigkeit des Ausgabenanteils wird auch deutlich, wenn man den Anteil der GKV-Ausgaben für antithrombotische Mittel am Bruttoinlandsprodukt (BIP) betrachtet (Abbildung 11). Im Jahr 2018 betrug deren Anteil am BIP lediglich 0,07 % [36-39].

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Die Ausgaben für Arzneimittel sind in den letzten Jahren steigend.
2. Gleichzeitig beobachtet man einen Anstieg des Anteils antithrombotischer Mittel an den Gesamtausgaben für Arzneimittel.
3. Angesichts der großen Krankheitslast und möglicher Folgekosten, die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, insbesondere Schlaganfälle, in Deutschland verursachen, erscheinen die Ausgaben für antithrombotische Mittel nichtsdestotrotz verhältnismäßig.

Abbildung 10:

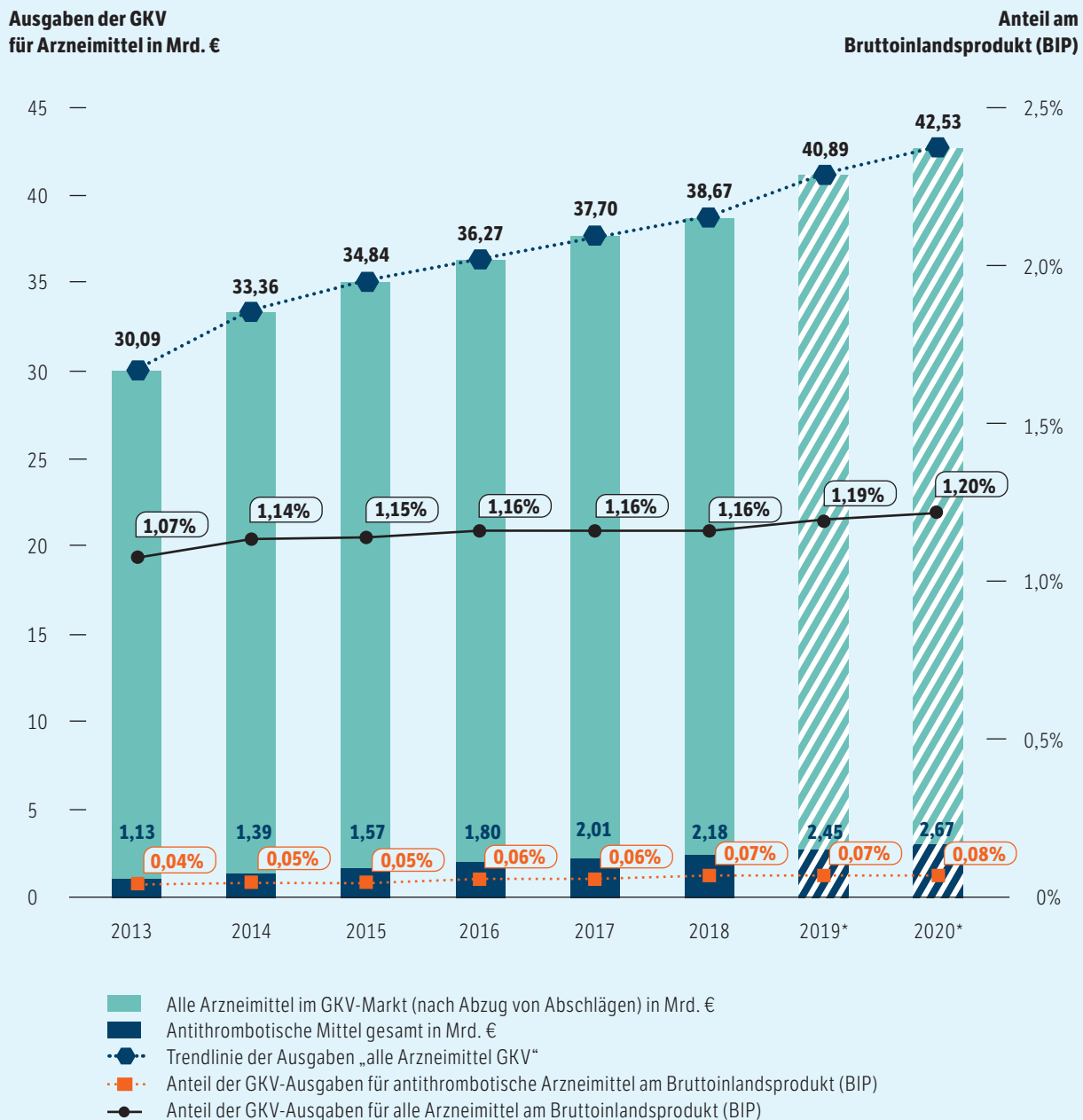
**Entwicklung der Ausgaben am Arzneimittelmarkt und des Anteils von antithrombotischen Mitteln in Deutschland**, adaptiert nach [36,37]



\* lineare Extrapolation aus vorherigen Jahren

Abbildung 11:

### Entwicklung des Anteils der Ausgaben für antithrombotische Mittel im Vergleich zu den Gesamtausgaben für Arzneimittel sowie zum Bruttoinlandsprodukt in Deutschland, adaptiert nach [36–39]



\* lineare Extrapolation aus vorherigen Jahren

## 2.2

# Krankheitskosten bei Hirninfarkt und Schlaganfall

Im Folgenden soll kurz zum besseren Verständnis eine Erläuterung der beiden Begriffe nach der ICD10-Kodierung von medizinischen Diagnosen erfolgen:

- **ICD-10 I64:** Der Schlaganfall ist ein zerebrovaskulärer Insult, der zu „schlagartigen“ neurologischen Ausfällen im Gehirn führt. Verursacht wird dies durch eine akute Durchblutungsstörung oder eine Hirnblutung.
- **ICD-10 I63:** Ein Hirninfarkt ist die Folge von einem Verschluss oder einer Verengung von Arterien, die im Gehirn liegen oder gehirnversorgend sind. [41]

Die Arzneimittelausgaben für antithrombotische Mittel sind in den letzten Jahren gestiegen – doch im Vergleich zu den durch Hirninfarkte und Schlaganfälle verursachten Krankheitskosten fallen sie moderat aus. Mit dem gezielten Einsatz von antithrombotischen Mitteln kann eine erfolgreiche Prophylaxe dieser Erkrankungen erreicht werden, womit ein bedeutender Beitrag zur Senkung der damit verbundenen Krankheitskosten geleistet werden kann. Die Krankheitskosten, die mit den Diagnosen Hirninfarkt und Schlaganfall (ICD-10 I63 und I64) einhergingen, betragen in Deutschland im Jahr 2015 mehr als 6 Milliarden Euro – das entspricht etwa 0,2 % des deutschen Bruttoinlandsprodukts [39, 42]. Bei Hirninfarkten fielen diese Kosten überwiegend im Krankenhaus an, gefolgt von Einrichtungen der teilstationären und stationären Pflege (Tabelle 12). Ein etwas anderes Bild zeigt sich bei Schlaganfällen, hier überwiegen die Ausgaben für die Pflege gegenüber der Akut-

versorgung. Damit wird deutlich, dass die durch Hirninfarkte und Schlaganfälle verursachten Kosten nicht nur für die Krankenkassen von hoher Relevanz sind, sondern vor allem auch für die Pflegeversicherung und für die Rentenversicherungsträger.

Die dargestellten Krankheitskosten umfassen die Versorgung aller Patienten mit den Diagnosen Hirninfarkt bzw. Schlaganfall in Deutschland im Berichtsjahr 2015 – unabhängig davon, in welcher Einrichtung die Patienten versorgt wurden, ob die Patienten akut behandelt oder bereits in der Pflege versorgt wurden. Setzt man die hier insgesamt angefallenen Krankheitskosten in Relation zu den Fallzahlen der im Jahr 2015 in deutschen Krankenhäusern behandelten Patienten mit den Diagnosen Hirninfarkt bzw. Schlaganfall (Fallzahlen siehe Abschnitt 2.2), so lassen sich die Fallkosten pro Jahr abschätzen. Die Fallkosten liegen bei etwa 24.000 Euro pro Jahr, geschätzt unter Berücksichtigung der Kosten aller betroffenen Einrichtungen, inklusive der Pflege.

In einer Studie aus dem Jahr 2006 wurden die mit einem Schlaganfall einhergehenden Kosten in einem Schlaganfallregister ermittelt. Für Patienten, die ihren ersten Schlaganfall überlebten, betragen die direkten Behandlungskosten im ersten Jahr 18.517 Euro. In den darauffolgenden vier Jahren beliefen sich die Behandlungskosten auf durchschnittlich 5.479 Euro pro Jahr. Pro Fall wurden die diskontierten lebenslangen Kosten nach einem Schlaganfall damit auf 43.129 Euro beziffert [43].

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Die durch Hirninfarkte und Schlaganfälle verursachten Krankheitskosten betragen in Deutschland jedes Jahr mehr als 6 Milliarden Euro.
2. Diese Kosten fallen überwiegend bei der Akutversorgung im Krankenhaus sowie bei der ambulanten, teilstationären und stationären Pflege der Patienten an.
3. Die gesamten direkten Krankheitskosten pro neu aufgetretenem Fall betragen zwischen 18.500 und 24.000 Euro im ersten Jahr.

Tabelle 12:

**Durch Hirninfarkt und Schlaganfall (ICD-10 I63 und I64) verursachte Krankheitskosten in Millionen Euro in Deutschland, differenziert nach Einrichtungen im Jahr 2015 [40]**

<b>EINRICHTUNGSTYP</b>	Kosten in Millionen Euro
<b>Einrichtungen insgesamt</b>	<b>6.071</b>
<b>Ambulante Einrichtungen</b>	<b>1.236</b>
Arztpraxen	90
Praxen sonstiger medizinischer Berufe	294
Apotheken	96
Gesundheitshandwerk/-einzelhandel	42
Ambulante Pflege	713
<b>Stationäre/teilstationäre Einrichtungen</b>	<b>4.136</b>
Krankenhäuser	2.057
Vorsorge-/Rehabilitationseinrichtungen	452
Stationäre/teilstationäre Pflege	1.627
<b>Sonstige</b>	<b>701</b>
Gesundheitsschutz	2
Rettungsdienste	105
Verwaltung	286
Sonstige Einrichtungen und private Haushalte	303
Ausland	5

## 2.3

# Wesentliche Kostenbestandteile bei Patienten mit Vorhofflimmern und Schlaganfall

Die verschiedenen Kostenkomponenten, die hier in den Analysen von Krankheitskosten aufgeführt werden, sind folgendermaßen definiert (entsprechend der Gesundheitsberichterstattung des Bundes) [44]:

**Direkte Kosten:** Sie bilden den unmittelbar mit der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen entstandenen Ressourcenverbrauch ab. Dabei handelt es sich vor allem um die Kosten der im Rahmen der ambulanten und (teil-)stationären Versorgung erbrachten diagnostischen, therapeutischen, rehabilitativen oder pflegerischen Leistungen. Hierzu zählen auch die Kosten für Arznei- und Hilfsmittel. Dazu kommen die Leistungen der Rettungsdienste, des öffentlichen Gesundheitsdienstes, die Verwaltungskosten der Leistungserbringer sowie die von öffentlichen und privaten Einrichtungen getragenen Kosten für Gesundheitsleistungen.

**Indirekte Kosten:** Durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit, Invalidität oder vorzeitigen Tod kann es zu erheblichen Produktionsausfällen in der Wirtschaft kommen.

**Intangible Kosten:** Dieser Posten bildet die aus einer Erkrankung resultierenden Einschränkungen wie Schmerz, Depressionen oder ganz allgemein den Verlust an Lebensqualität ab. Sie werden in der Regel nicht in Geld bewertet und fließen als nicht-monetäre Kosten in Analysen der Gesundheitswirtschaft ein.

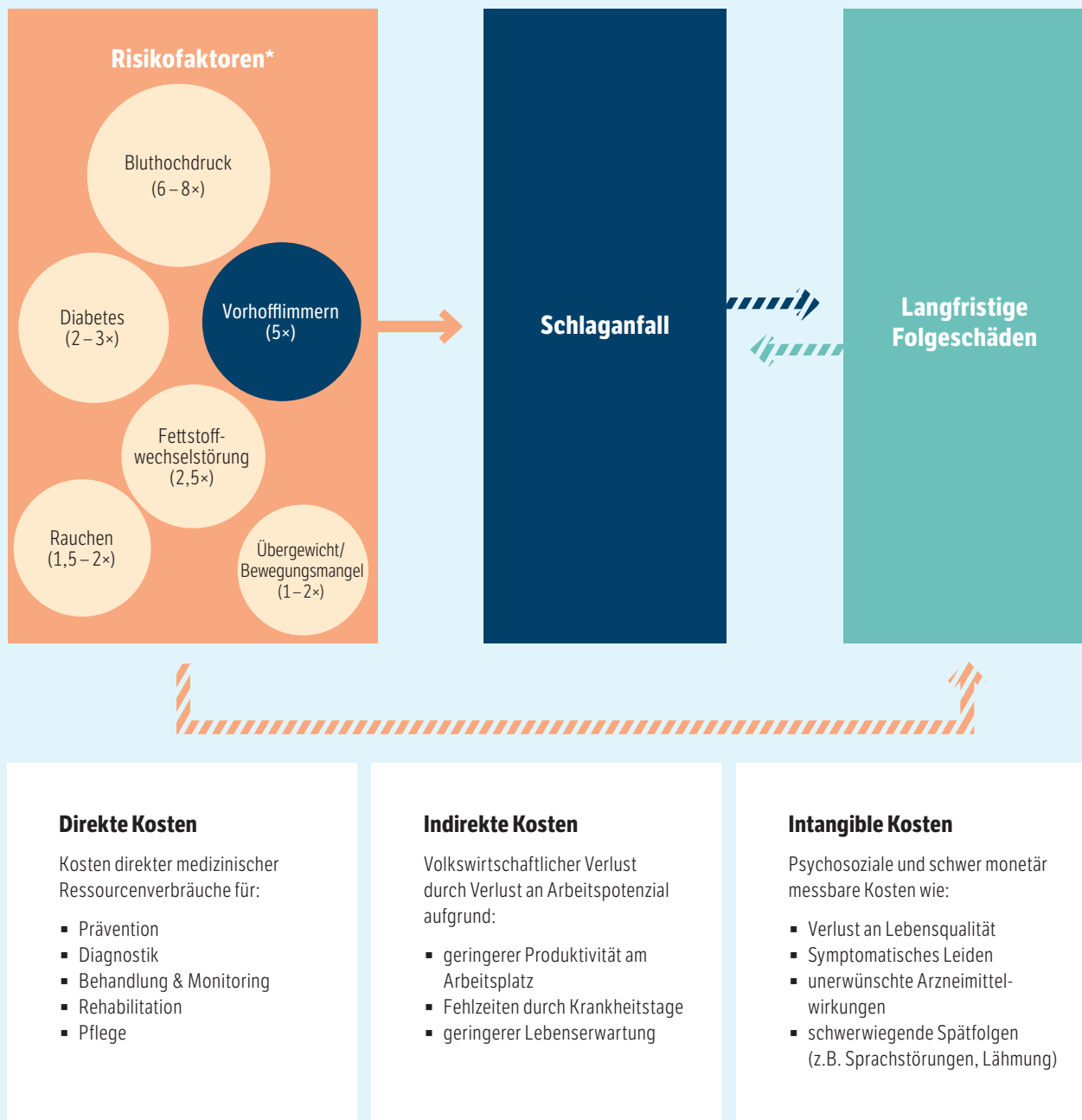
Wichtige Risikofaktoren für Vorhofflimmern, wie beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes oder Rauchen, sind gleichzeitig auch Risikofaktoren für einen Schlaganfall und die damit verbunden langfristigen Folgeschäden [45]. In Abbildung 13 sind die mit diesen Erkrankungen einhergehenden Kosten schematisch dargestellt. Diese Kosten betreffen sowohl die Patienten selbst, als auch die Kostenträger sowie die Gesellschaft insgesamt [44]. Man kann hier indirekte, direkte und intangible Kosten unterscheiden:

Direkte Kosten, die durch Vorhofflimmern und Schlaganfall verursacht werden, sind auf die Diagnose und anschließende Therapie der Erkrankung zurückzuführen – inklusive Rehabilitation und Pflege. Eine entscheidende Rolle bei diesem Posten spielt die Häufigkeit von Patienten mit Vorhofflimmern und Schlaganfällen in der Gesamtbevölkerung (Prävalenz). Nicht alle betroffenen Patienten werden tatsächlich auch diagnostiziert, so dass immer von einer gewissen Dunkelziffer an Patienten mit behandlungsbedürftigem Vorhofflimmern auszugehen ist. Hier ist die demographische Entwicklung ein wichtiger Faktor für die Prävalenz. Die steigende Anzahl älterer Menschen und die parallel zunehmende Anzahl an Patienten mit Vorhofflimmern dürften potentiell auch zu mehr Schlaganfällen führen.



Abbildung 13:

### Risikofaktoren für einen Schlaganfall sowie Überführung zu relevanten Kostenarten, adaptiert nach [44,45]



\* Bei den Zahlen in Klammern handelt es sich um die Risikoerhöhung für einen Schlaganfall, die diese genannten Risikofaktoren bewirken.  
Zum Beispiel: Vorhofflimmern erhöht das Risiko für einen Schlaganfall um das Fünffache.

Durch Vorhofflimmern und Schlaganfälle entstehen indirekte Kosten, die sich im Arbeitsmarkt in Produktionsausfällen manifestieren. Da die Patienten weniger leistungsfähig sind, sinkt ihre Produktivität am Arbeitsplatz. Die mit der Erkrankung, vor allem bei stationären Aufenthalten, verbundenen Krankheitstage führen zu Fehlzeiten. Die geringere Lebenserwartung, besonders nach einem Schlaganfall, verringert die Anzahl der produktiven Arbeitsjahre und führt damit zu volkswirtschaftlichen und gesamtgesellschaftlichen Einbußen. Dies wird im Abschnitt 4.3 ausführlicher thematisiert und quantifiziert.

Auch wenn sich intangible Kosten nicht in Geld bewerten lassen, stellen sie vor allem für die Patienten eine wichtige Kostenkomponente dar. Mit Vorhofflimmern und einem eventuell folgenden Schlaganfall geht ein spürbarer Verlust an Lebensqualität einher, der vergleichbar ausgeprägt wie bei Krebserkrankungen wahrgenommen wird (siehe auch Abschnitt 3.1). Vorhofflimmern selbst führt zu einer deutlich wahrnehmbaren Symptomatik, z.B. in Form von Herzrasen und Schmerzen, und kann zur Ausbildung von Blutgerinnseln und einem Schlaganfall mit schwerwiegenden Komplikationen führen.

Wie hoch die Gesamtkosten am Ende ausfallen werden, wird entscheidend über medizinische Interventionen und die hier

zugrundeliegenden Leitlinien beeinflusst, etwa die Entscheidung für eine bestimmte Arzneimitteltherapie, wie den Einsatz von NOAK oder von VKA.

Innovationen wie die Substanzgruppe der NOAK wirken hierbei einerseits zunächst kostensteigernd, können aber andererseits dazu beitragen, Folgeerkrankungen wie Schlaganfälle sowie weitere langfristige Folgeschäden zu vermeiden. Sie können damit langfristig Krankenhaus- und Pflegekosten senken. Bei der Abwägung von Kosten und Nutzen hängt die Quantifizierung stark von der Detail-Bewertung der einzelnen Komponenten ab – sowohl mit Blick auf Kosten- als insbesondere auch Nutzenaspekte. Daher wird hier auf quantitative Überlegungen zur Kosten-Nutzen-Relation einzelner Therapien verzichtet.

Als Konklusion kann man sicher festhalten: Eine erfolgreiche Schlaganfallprophylaxe kann die direkten, indirekten und intangiblen Kosten dämpfen. Dabei greift eine Reduktion der Diskussion auf einen einfachen Kosten-Kosten-Vergleich zu kurz. Die reine Gegenüberstellung von Kosten der Prophylaxe versus Kosten der Schlaganfalltherapie, eventuell nur mit Fokus auf Medikamentenkosten der Prophylaxe, bildet die komplexen Aspekte auf der Nutzenseite nur unzureichend ab. Eine qualitative Gesamtbilanz hierzu findet sich in Abschnitt 4.4.

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall und damit verbundene langfristige Folgeschäden zu erleiden. Diese Folgekomplikationen sind mit direkten, indirekten und intangiblen Kosten verbunden.
2. Für den Behandlungserfolg hat die Therapieentscheidung zwischen Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien und Vitamin-K-Antagonisten einen wichtigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, die Wirksamkeit der Prophylaxe und die resultierenden Gesamtkosten.
3. Mit einer erfolgreichen Schlaganfallprophylaxe bei Risikopatienten können die direkten, indirekten und intangiblen Kosten gesenkt werden. Für eine valide Gesamtbetrachtung ist neben den Kosten auch der jeweilige Nutzen geeignet zu berücksichtigen.

## 2.4 Fazit:

Die Ausgaben für Arzneimittel sind in den letzten Jahren gestiegen, das gilt auch für die Indikationsgruppe der antithrombotischen Mittel. Nichtsdestotrotz erscheinen die Ausgaben für antithrombotische Mittel in der Gesamtschau verhältnismäßig, da ihnen bei einer großen Patientenpopulation eine hohe Krankheitslast gegenübersteht. Die Krankheitslast, die Erkrankungen des Kreislaufsystems und insbesondere Schlaganfälle in Deutschland hervorrufen, wird im nächsten Kapitel näher betrachtet.

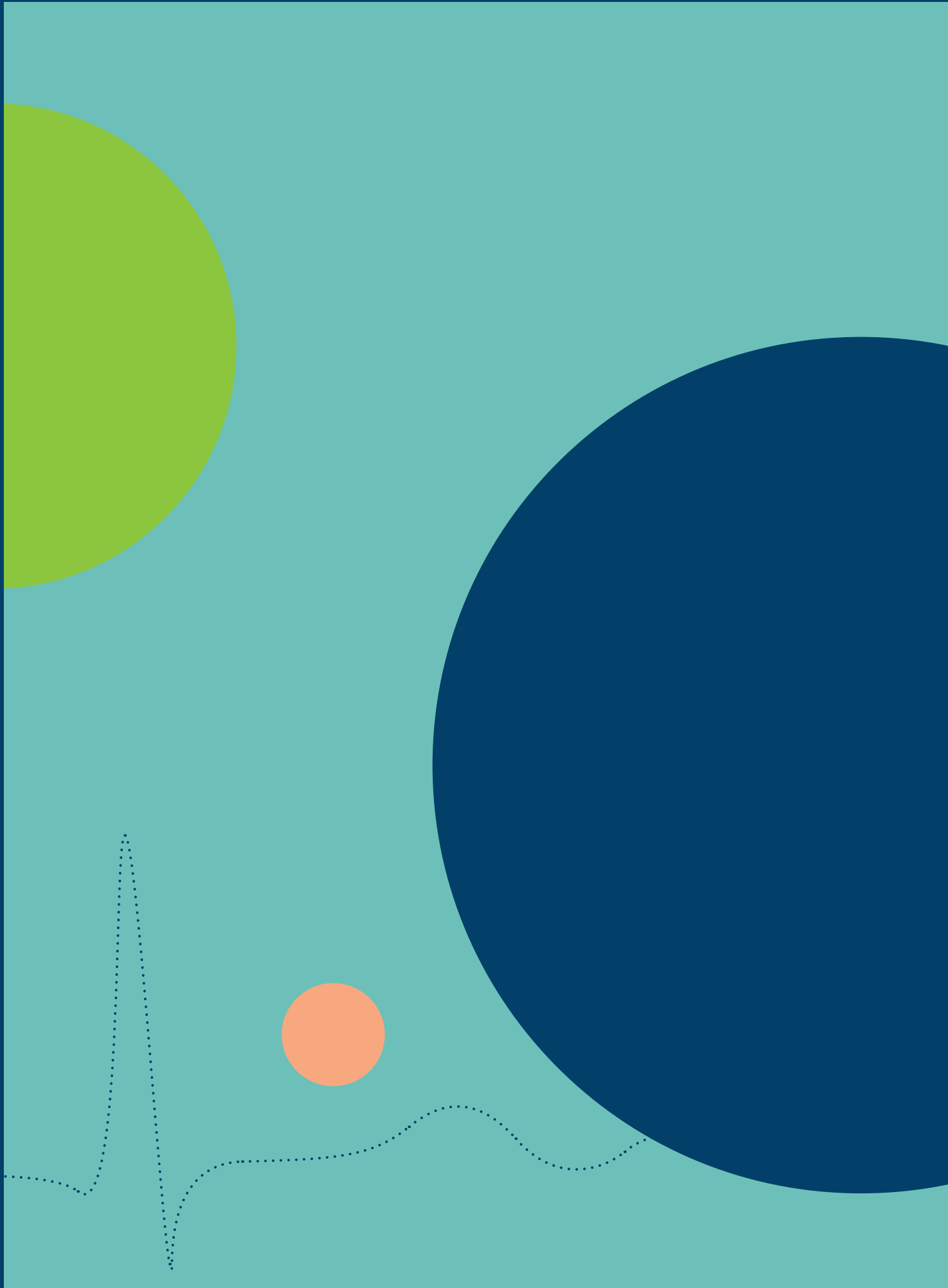
Schlaganfälle und Hirninfarkte verursachen in Deutschland jährlich Krankheitskosten von mehr als 6 Milliarden Euro. Im Schnitt fallen bei jedem Erkrankungsfall im ersten Jahr direkte Krankheitskosten zwischen 18.500 und 24.000 Euro an. Diese Kosten gehen vor allem auf das Konto der stationären Akutbehandlung sowie der Pflege von Patienten mit Schlaganfall oder Hirninfarkt.

Mit einer erfolgreichen Prophylaxe können bei Patienten mit Vorhofflimmern (nvVHF), Komplikationen wie Schlaganfälle und die damit verbundenen Krankheitskosten vermieden werden. Die Entscheidung für eine Therapie, der Beginn einer Prophylaxe mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA), hat damit einen wichtigen Einfluss auf die resultierenden Folgekosten. Daneben bestimmt eine Vielzahl weiterer wichtiger Determinanten die Höhe der Diagnose- und Therapiekosten bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die Ausgaben für Patienten mit Vorhofflimmern, die zu einer erfolgreichen Prophylaxe von Schlaganfällen führen, können auf diese Weise zumindest teilweise kompensiert werden und reduzieren gleichzeitig die Krankheitslast für die Patienten.



# 3.

## **Krankheitslast durch Vorhofflimmern und seine Folgen**



## 3.1

# Krankheitslast durch Morbidität und Mortalität beim Schlaganfall

Die große Krankheitslast von Schlaganfällen wird deutlich, wenn man die Anzahl der betroffenen Patienten betrachtet, die in Krankenhäusern behandelt werden müssen: Der DAK Versorgungsreport Schlaganfall aus dem Jahr 2014 (mit Daten aus dem Jahr 2011), dokumentierte jährlich mehr als 300.000 Schlaganfälle sowie über 100.000 transitorische ischämische Attacken (TIA, „Beinahe-Schlaganfälle“) in deutschen Krankenhäusern [21]. Aktuelle Zahlen des Statistischen Bundesamtes zeigen eine weitere Zunahme der im Krankenhaus behandelten Schlaganfälle und „Beinahe-Schlaganfälle“: Im Jahr 2017 wurden insgesamt rund 320.000 Patienten mit den Diagnosen I63 (Hirnfarkt), I64 (Schlaganfälle, nicht näher bezeichnet) und I60-I62 (Hirnblutungen) behandelt, daneben etwa 110.000 Patienten mit der Diagnose G45 („Beinahe-Schlaganfälle“). Dies waren etwa 2,6 % aller Krankenhausfälle im Jahr 2017 in Deutschland [46]. Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) können einen wichtigen Beitrag leisten, um die durch Schlaganfälle hervorgerufene Krankheitslast zu reduzieren und zudem einen Teil der damit verbundenen Krankenhauseinweisungen zu vermeiden. Die absolute Risikoreduktion beträgt für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewerteten NOAK

für das Ereignis hämorrhagischer Schlaganfall bei Vorhofflimmern rund 0,5-0,6 %. Um ein Ereignis zu vermeiden, müssen zwischen 167 und 200 Patienten behandelt werden (Number-needed-to-treat, NNT 167-200). Das absolute Risiko für schwere oder klinische relevante Blutungen lässt sich durch NOAK versus VKA sogar um rund 3 % vermindern (siehe auch Tabelle 4), was einer NNT von 33 entspricht [9, 11].

Die große Krankheitslast von Schlaganfällen kann man als Summe aus verlorenen und durch die Krankheit beeinträchtigten Lebensjahren mit dem DALY-Verlust beschreiben. Das DALY-Konzept (Disability-adjusted life years) ist ein Maß für die Quantifizierung der Krankheitsbelastung: Ein DALY beschreibt ein Jahr „verlorener Gesundheit“. Bei den Erkrankungen mit den zehn wichtigsten DALY-Verlusten in Deutschland nahmen Schlaganfälle im Jahr 2016 die vierte Position ein (Abbildung 15). Mit einem Anteil von 4,1 % am Gesamtvolumen des beobachteten DALY-Verlusts wurden Schlaganfälle nur von ischämischen Herzkrankheiten, Rücken- und Nackenschmerzen sowie von bösartigen Tumoren der Lunge und Atemwege übertroffen.

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Schlaganfälle sind mit einer hohen Krankheitslast verbunden, die sich auf Patienten und auch bei Leistungserbringern und Kostenträgern auswirkt.
2. In deutschen Krankenhäusern werden pro Jahr mehr als 300.000 Schlaganfälle sowie über 100.000 „Beinahe-Schlaganfälle“ (TIA) behandelt. Durch eine Prophylaxe mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) könnten noch mehr Schlaganfälle verhindert werden als durch den Einsatz von Vitamin- K-Antagonisten – die Nutzenbewertung zeigte hier einen Zusatznutzen für den Einsatz der beiden untersuchten NOAK.
3. Schlaganfälle sind für 4,1 % des gesamten DALY-Verlusts in Deutschland verantwortlich und nehmen Platz vier der am stärksten beeinträchtigenden Erkrankungen ein. Das DALY-Konzept (Disability-adjusted life years) ist ein Maß für die Quantifizierung der Krankheitsbelastung: DALYs beinhalten nicht nur die Anzahl der durch vorzeitigen Tod verlorenen Jahre, sondern auch die durch Krankheit oder Behinderung beeinträchtigten Jahre bis zur Genesung oder zum Tod.

Abbildung 14:

**Anzahl von Schlaganfällen und „Beinahe-Schlaganfällen“ (TIA)  
in Deutschland (2017), adaptiert nach [46]**

**Krankenhausfälle im Jahr 2017**

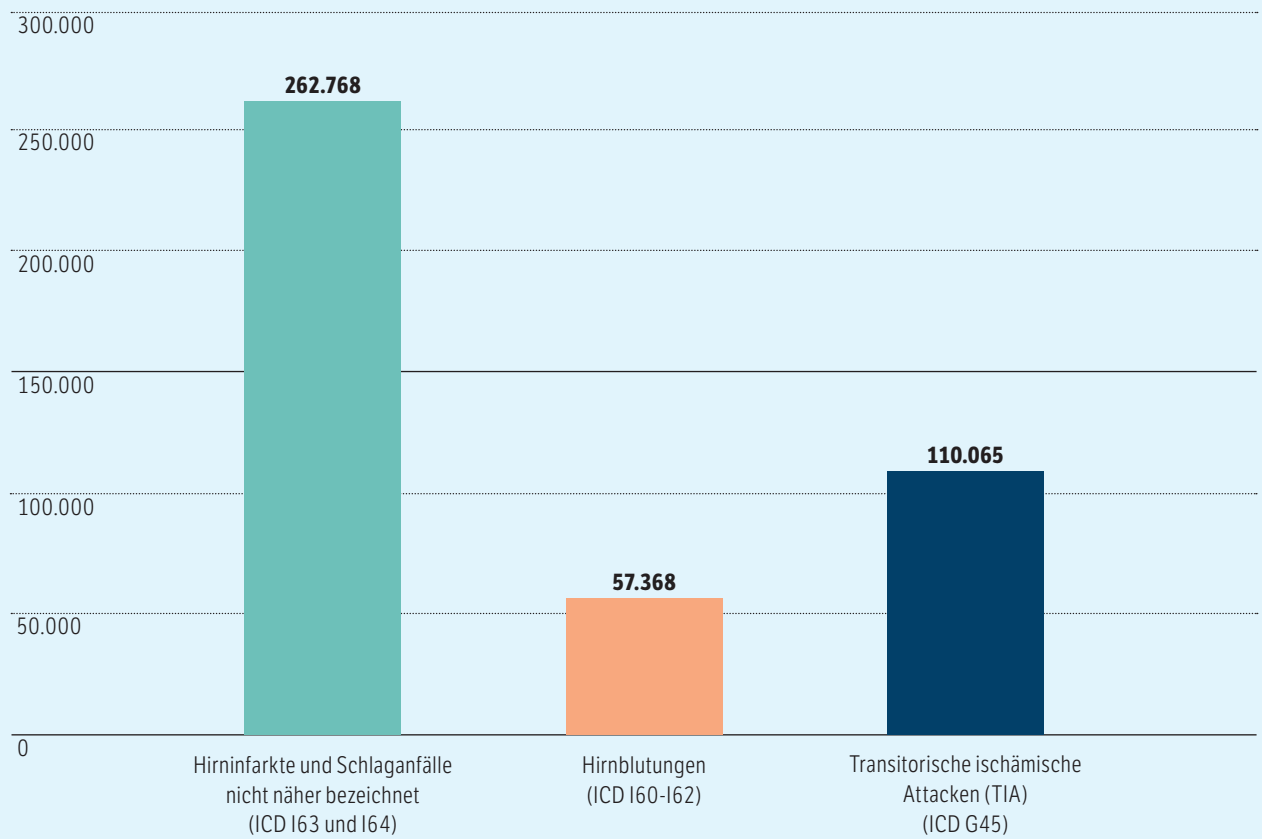




Abbildung 15:

**DALY-Verlust durch Schlaganfälle: Rang 4 der am stärksten beeinträchtigenden Erkrankungen in Deutschland (2016), adaptiert nach [47]**

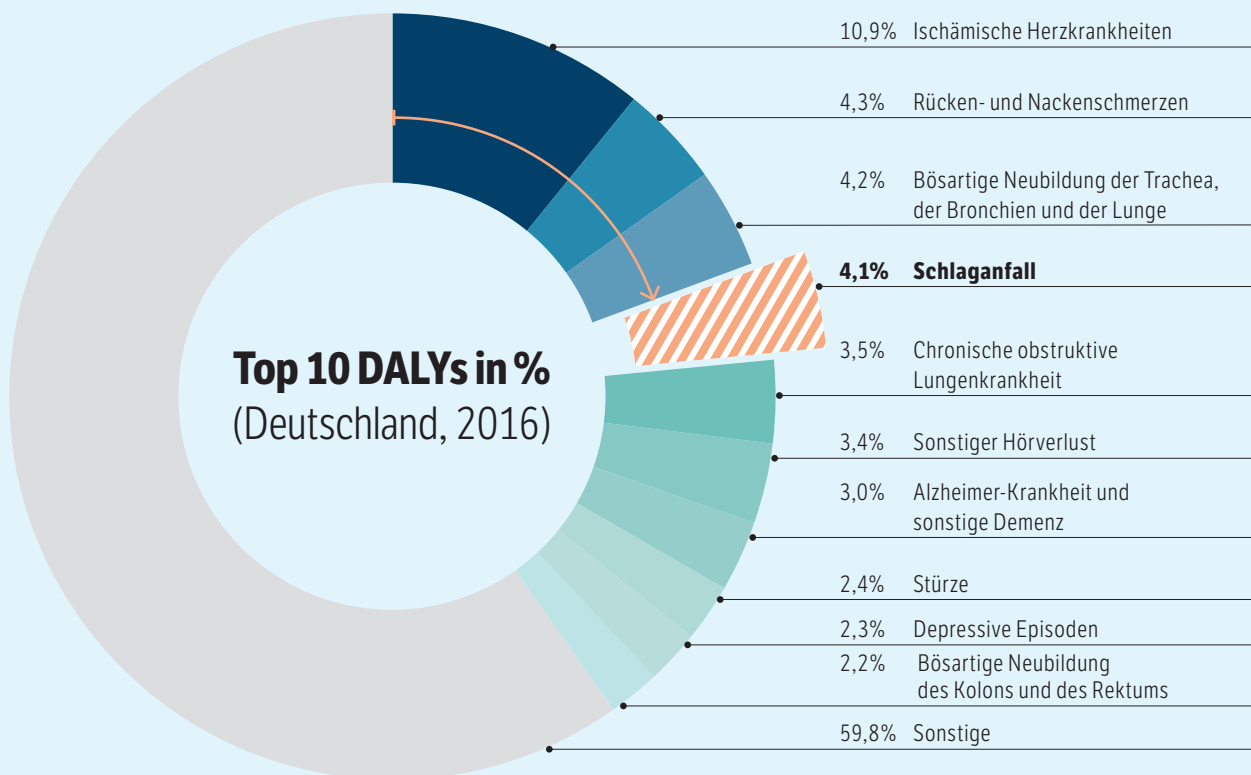


Tabelle 16:

**Krankheiten des Kreislaufsystems laut Codierung  
im ICD-10-GM Version 2019 [48]**

I00-I02	Akutes rheumatisches Fieber
I05-I09	Chronische rheumatische Herzkrankheiten
I10-I15	Hypertonie [Hochdruckkrankheit]
I20-I25	Ischämische Herzkrankheiten
I26-I28	Pulmonale Herzkrankheit und Krankheiten des Lungenkreislaufes
I30-I52	Sonstige Formen der Herzkrankheit
I60-I69	Zerebrovaskuläre Krankheiten
I70-I79	Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren
I80-I89	Krankheiten der Venen, der Lymphgefäße und der Lymphknoten, anderenorts nicht klassifiziert
I95-I99	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems

Krankheiten des Kreislaufsystems sind in Deutschland ein wesentlicher kausaler Faktor für vorzeitige Sterblichkeit – und damit für verlorene Lebensjahre. Unter diese Erkrankungen fallen unter anderem die zerebrovaskulären Krankheiten (I60-I69), die auch die unter Punkt 3.1 genannten Schlaganfälle umfassen (Tabelle 16). Krankheiten des Kreislaufsystems sind für knapp 15 % aller verlorenen Lebensjahre verantwortlich und nehmen damit die dritte Position hinter Neubildungen sowie Verletzungen, Vergiftungen und bestimmten anderen Folgen äußerer Ursachen ein (Abbildung 17) [49].

Die meisten Krankheiten des Kreislaufsystems treten bei älteren Menschen sehr viel häufiger auf als bei jüngeren. Diese klassischen Alterserkrankungen treffen jedoch nicht ausschließlich ältere Menschen, sondern durchaus auch Menschen im jüngeren und mittleren Alter. Damit zeigen diese Erkrankungen nicht nur eine Auswirkung auf das Gesundheitssystem, sondern mit Hinblick auf verlorene produktive Arbeitszeit auch auf die gesamte Volkswirtschaft. Als kalkulatorische Kennzahl werden hier die verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre betrachtet, die infolge von Krankheit als potenzielle Verluste durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität oder vorzei-

tigen Tod der erwerbstätigen Bevölkerung entstehen. Sie werden relativ zur Grundgesamtheit aller Bürger sowie der aktuellen Erwerbstätigkeitsquoten berechnet, und können nach unterschiedlichen Krankheitsdiagnosen differenziert dargestellt werden.

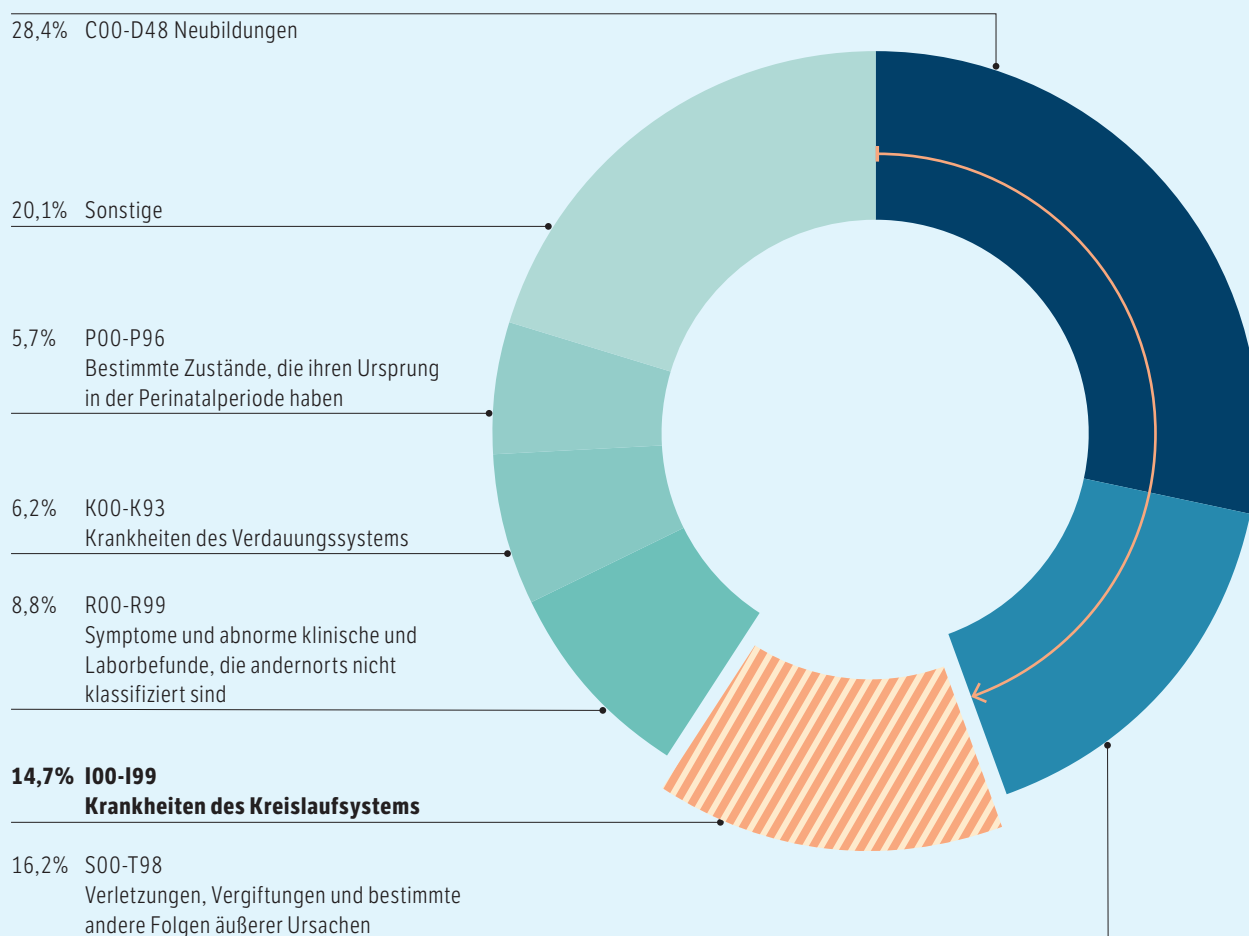
Obwohl Krankheiten des Kreislaufsystems tendenziell eher im späteren Alter auftreten, fällt hier der Anteil der verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre im Vergleich zu anderen Diagnosen hoch aus. Mit einem Anteil von 9 % aller verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre nimmt der Bereich der Krankheiten des Kreislaufsystems (ICD-10-Diagnosen I00-I99) den fünften Platz ein (Abbildung 18). Dabei entfallen 1 % der verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre auf Hirninfarkte und Schlaganfälle (ICD-10 I63 und I64) [50]. Bewertet man diese verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre anhand des durchschnittlichen nominalen Bruttoinlandsprodukts, das im Jahr 2016 pro Einwohner bei ca. 38.000 Euro und bei Erwerbstätigen sogar bei ca. 72.000 Euro lag [42], wird deutlich, dass Krankheiten des Kreislaufsystems einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden verursachen, der mit geeigneten Präventionsmaßnahmen eingedämmt werden kann.

#### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Krankheiten des Kreislaufsystems gehen mit einem hohen Verlust an Lebensjahren und insbesondere auch einem Verlust an Erwerbstätigkeitsjahren einher.
2. Krankheiten des Kreislaufsystems verursachen einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden, der mit geeigneten Präventionsmaßnahmen eingedämmt werden kann.

Abbildung 17:

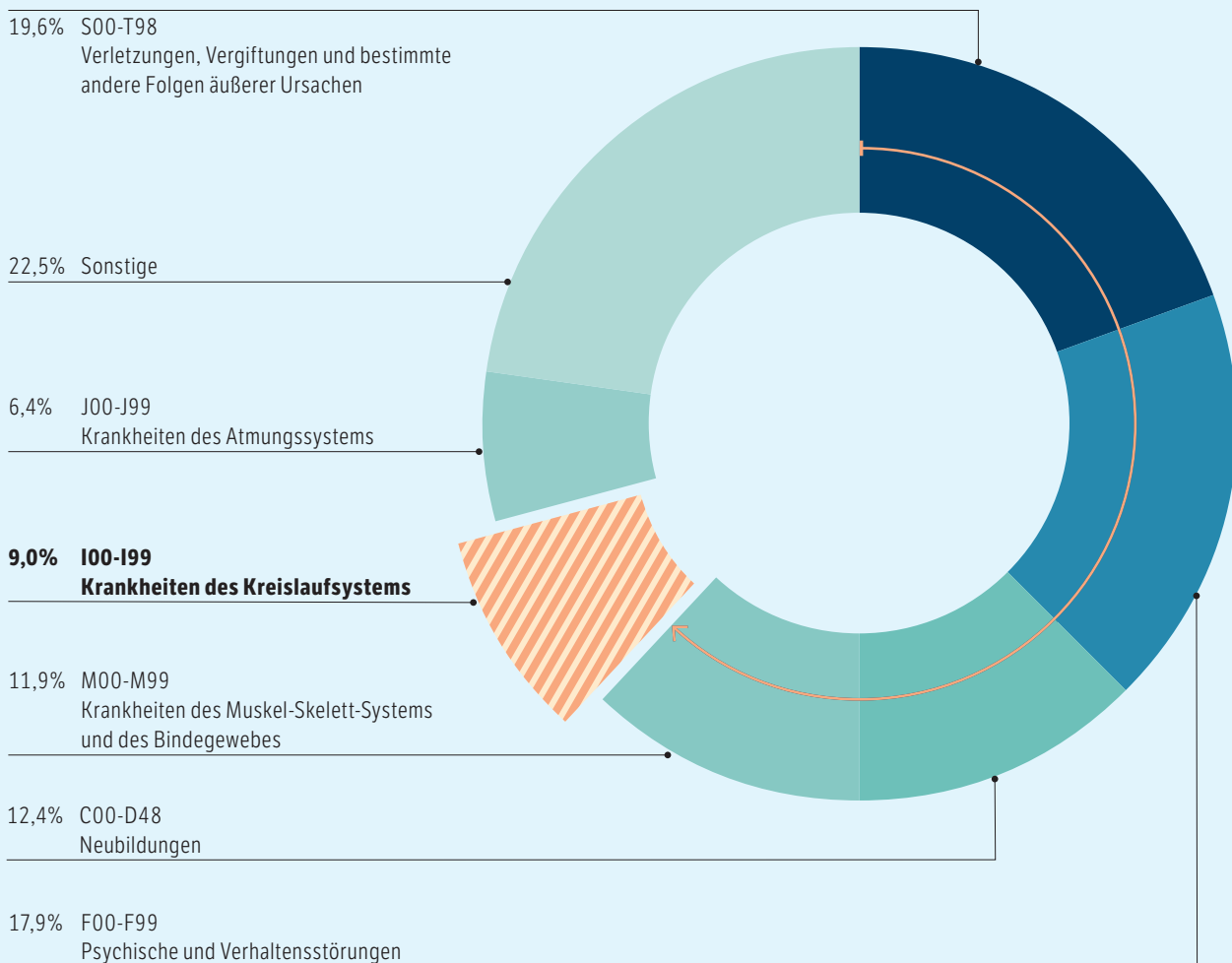
**Verlorene Lebensjahre\*: Anteile der einzelnen Diagnosegruppen an der Gesamtsumme aller Diagnosen (2016), adaptiert nach [49]**



\* Vorzeitige Sterblichkeit: Tod unter 65 Jahren unter Ausschluss der unter Einjährigen.

Abbildung 18:

**Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre: Anteile der einzelnen Diagnosegruppen an der Gesamtsumme aller Diagnosen (2008), adaptiert nach [50]**



## 3.2

# Entwicklung der Sterberaten bei zerebrovaskulären Erkrankungen

Sterberaten gelten als wichtiger Indikator für die Effektivität und Qualität der Versorgung bei einzelnen Erkrankungen. Die altersstandardisierten Sterberaten durch zerebrovaskuläre Erkrankungen wie u.a. Schlaganfälle sind in Deutschland in den vergangenen Jahren deutlich zurückgegangen – ein Beleg für die erfolgreiche Gesundheitsversorgung in diesem Bereich.

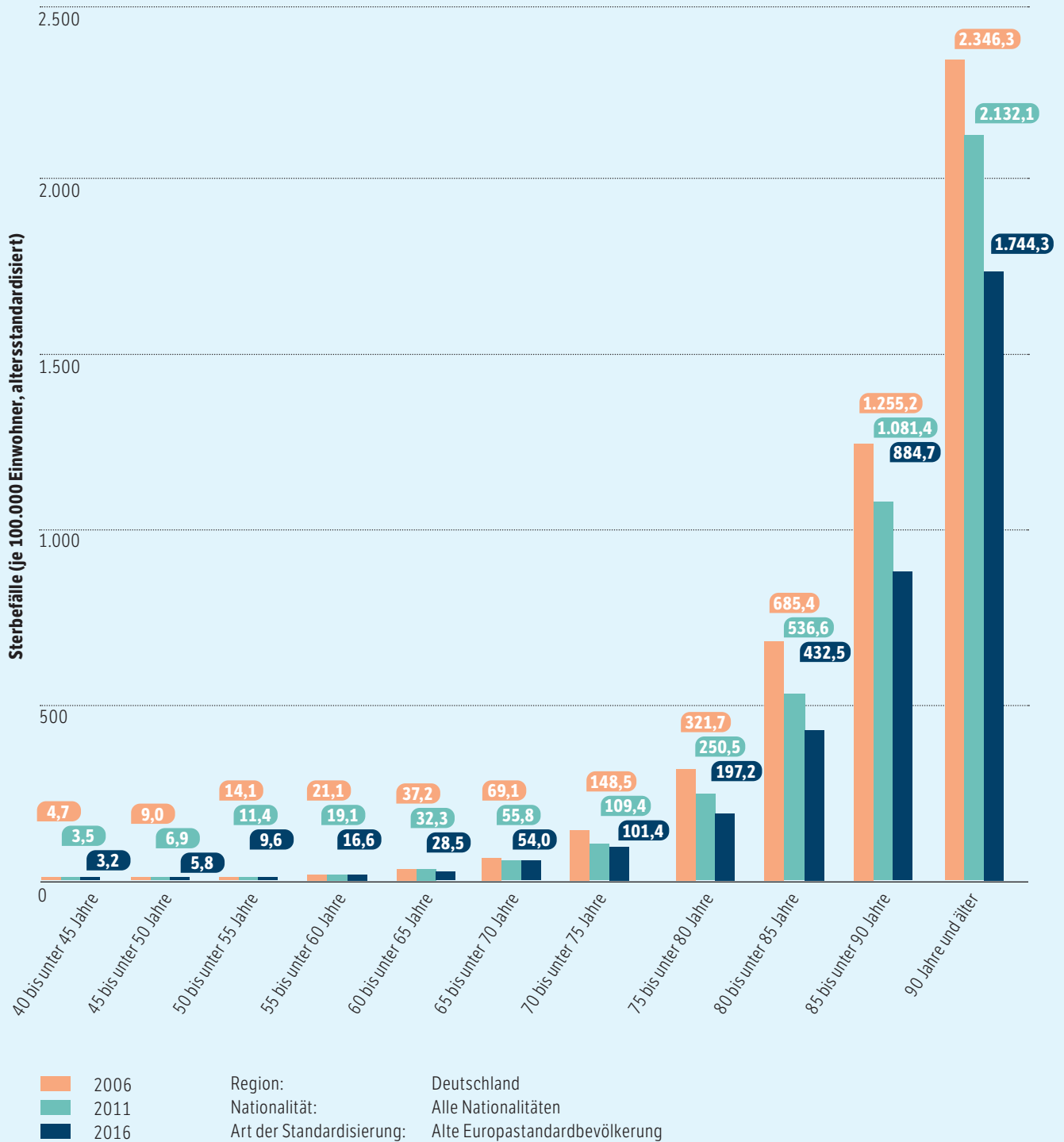
Die Sterberaten der Jahre 2006, 2011 und 2016 nahmen in allen Altersgruppen kontinuierlich ab [51]. Die Entwicklung von neuen Präventions- und Therapiemaßnahmen trägt dazu bei, die Sterberaten abzusenken. Im Bereich der zerebrovaskulären Erkrankungen kann hier auch die Einführung der NOAK als effektive Präventionsmaßnahme zur Vermeidung von Schlaganfällen einen wichtigen Beitrag zur Senkung der Mortalitätsraten geleistet haben [52].

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Sterberaten sind ein wichtiger Indikator für die Effektivität eines Gesundheitssystems und zeigen, wie gut die Versorgung in einem Land ist.
2. Die altersstandardisierten Sterberaten bei zerebrovaskulären Erkrankungen wie u.a. Schlaganfällen nahmen in Deutschland in den vergangenen Jahren deutlich ab – was ein klarer Beleg für die erfolgreiche Gesundheitsversorgung in diesem Bereich ist.
3. Die Einführung von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) kann einen Beitrag dazu leisten, dass die Mortalitätsraten über alle Altersgruppen hinweg weiter sinken.

Abbildung 19:

**Sterberaten\* durch zerebrovaskuläre Erkrankungen (ICD-10: I60-I69) sind rückläufig (2006, 2011 versus 2016), adaptiert nach [51]**



\* Bei der Altersstandardisierung werden Erkrankungs- oder Sterberaten für einzelne Altersgruppen ermittelt und auf eine Standardbevölkerung mit einer festgelegten Altersverteilung übertragen. In diesem Report wird als Standardbevölkerung überwiegend die sogenannte „alte Europastandardbevölkerung“ verwendet. Mit diesem statistischen Verfahren gelingt eine von demografischen Veränderungen oder Unterschieden unabhängige Beurteilung von Erkrankungs- oder Sterbehäufigkeiten.

## 3.3

# Fazit

Krankheiten des Kreislaufsystems im Allgemeinen und insbesondere Schlaganfälle gehen in Deutschland mit einer hohen Krankheitslast einher. Bei der Beeinträchtigung durch eine Erkrankung nehmen Schlaganfälle gemessen am DALY-Verlust (Disability-adjusted life years) mit Rang vier der am meisten belastenden Erkrankungen eine führende Position ein: 4,1% des gesamten DALY-Verlustes entfallen auf Schlaganfälle, die damit für einen hohen Anteil an verlorener Gesundheit und Lebensjahren verantwortlich sind. In deutschen Krankenhäusern werden jedes Jahr mehr als 300.000 Schlaganfälle sowie mehr als 100.000 „Beinahe-Schlaganfälle“ (TIA) behandelt. Umso wichtiger ist deshalb eine erfolgreiche Prophylaxe. Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) können wissenschaftlich belegt einen wichtigen Beitrag leisten, um Krankenhauseinweisungen und die Krankheitslast durch Schlaganfall zu reduzieren. Dies wirkt sich positiv auf Patienten, Leistungserbringer sowie Kostenträger aus.

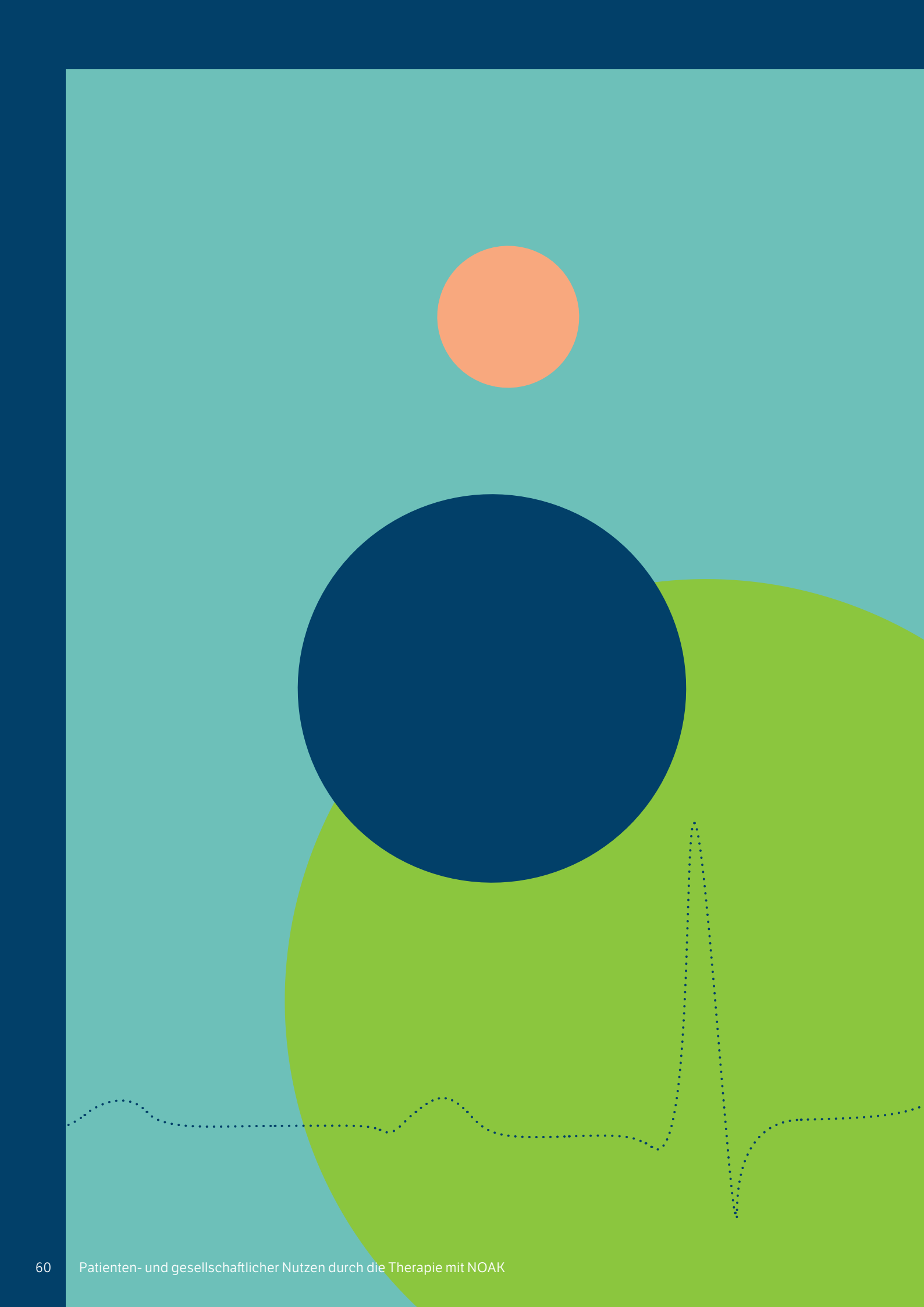


Die hohe Krankheitslast von Erkrankungen des Kreislaufsystems wird auch durch den relativ großen Verlust an Lebens- und Erwerbstätigkeitsjahren sichtbar. Damit sind diese Erkrankungen auch für einen bedeutenden volkswirtschaftlichen Schaden verantwortlich. Diesem Schaden kann allerdings auch vorgebeugt werden, z. B. durch eine wirksame Schlaganfallprophylaxe mit dem Einsatz von OAK. Der Blick auf altersstandardisierte Sterberaten bei zerebrovaskulären Erkrankungen im Zeitraum von 2006 bis 2016 zeigt, dass die Mortalitätsraten bei diesen Erkrankungen in Deutschland zurückgehen: In den letzten Jahren wurde hier eine wirksame Krankheitsprävention und Gesundheitsversorgung geleistet. Auch die Einführung von NOAK konnte einen Beitrag dazu leisten, dass die Mortalitätsraten über alle Altersschichten hinweg gesunken sind und die Krankheitslast gemindert werden konnte. NOAK zeigen hierbei einen Nutzen, sowohl für Patienten als auch für die Gesellschaft, der im nächsten Kapitel näher beleuchtet wird.



# 4.

## **Patienten- und gesellschaftlicher Nutzen durch die Therapie mit NOAK**



# 4.1

## Deutsche Versorgungsdaten: Vergleich von NOAK mit VKA

In der evidenzbasierten Medizin stehen bei den verschiedenen verfügbaren Quellen in der Evidenzhierarchie die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien und systematischer Übersichtsarbeiten ganz oben. Diese Daten bieten auch bei der Prüfung von Interventionseffekten den höchsten Evidenzgrad (4. Kapitel § 7 der Verfahrensordnung des G-BA, 2020) [54]. Über klinische Studien hinaus ermöglichen Daten aus dem Behandlungsalltag als „Real-World-Evidenz“ bzw. „Real-World-Daten“ einen Einblick in die „reale“ Versorgungssituation bei einer spezifischen Intervention. Wegen ihrer höheren Versorgungsnähe bieten solche Daten eine gesteigerte „externe Validität“. Allerdings besteht bei Real-World-Daten ein hohes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse durch Störfaktoren („Bias“). In den Analysen wird jeweils versucht, dieses Verzerrungspotential möglichst zu minimieren. Die Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag bleiben jedoch anfällig für verschiedenste Ursachen von Verzerrungen.

Rund um den Einsatz von NOAK in Deutschland gibt es einige Arbeiten, in denen Daten aus dem Praxisalltag – sogenannte Real-World-Daten – ausgewertet wurden. Die Analysen betrachten meist länger

zurückliegende Zeiträume. Eine entsprechende Übersicht dieser auf deutschen Real-World-Daten beruhenden Publikationen wurde Ende 2018 veröffentlicht [55].

Die Beobachtungsstudie mit Krankenkassendaten, deren Ergebnisse hier in Abbildung 20 und 21 dargestellt sind, zeichnet sich durch klare Einschlusskriterien aus. Ausgewertet werden die Daten von Patienten, die zwischen 2013 und 2015 wegen eines neu diagnostizierten Vorhofflimmerns erstmals auf ein OAK eingestellt wurden. Basierend auf den Daten von insgesamt etwa 6,7 Millionen Versicherten mehrerer gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland konnten so rund 61.000 Patienten in dieser Indikation betrachtet werden. Unter diesen Patienten erhielten rund 24.000 Patienten VKA (Phenprocoumon), alle weiteren Patienten erhielten eines der drei in diesem Zeitraum auf dem deutschen Markt verfügbaren NOAK. Die mittlere Beobachtungszeit (Follow-up) betrug knapp unter einem Jahr [53]. Die in dieser Analyse beobachteten Ergebnisse sind vereinbar mit denen der jeweiligen randomisierten kontrollierten Studien mit diesen Substanzen, beziehungsweise mit den in der Nutzenbewertung aufgeführten Ergebnissen (siehe Abschnitt 1.2).

Abbildung 20:

**Wirksamkeit verschiedener NOAK im Vergleich zu Phenprocoumon, adaptiert nach [53]**

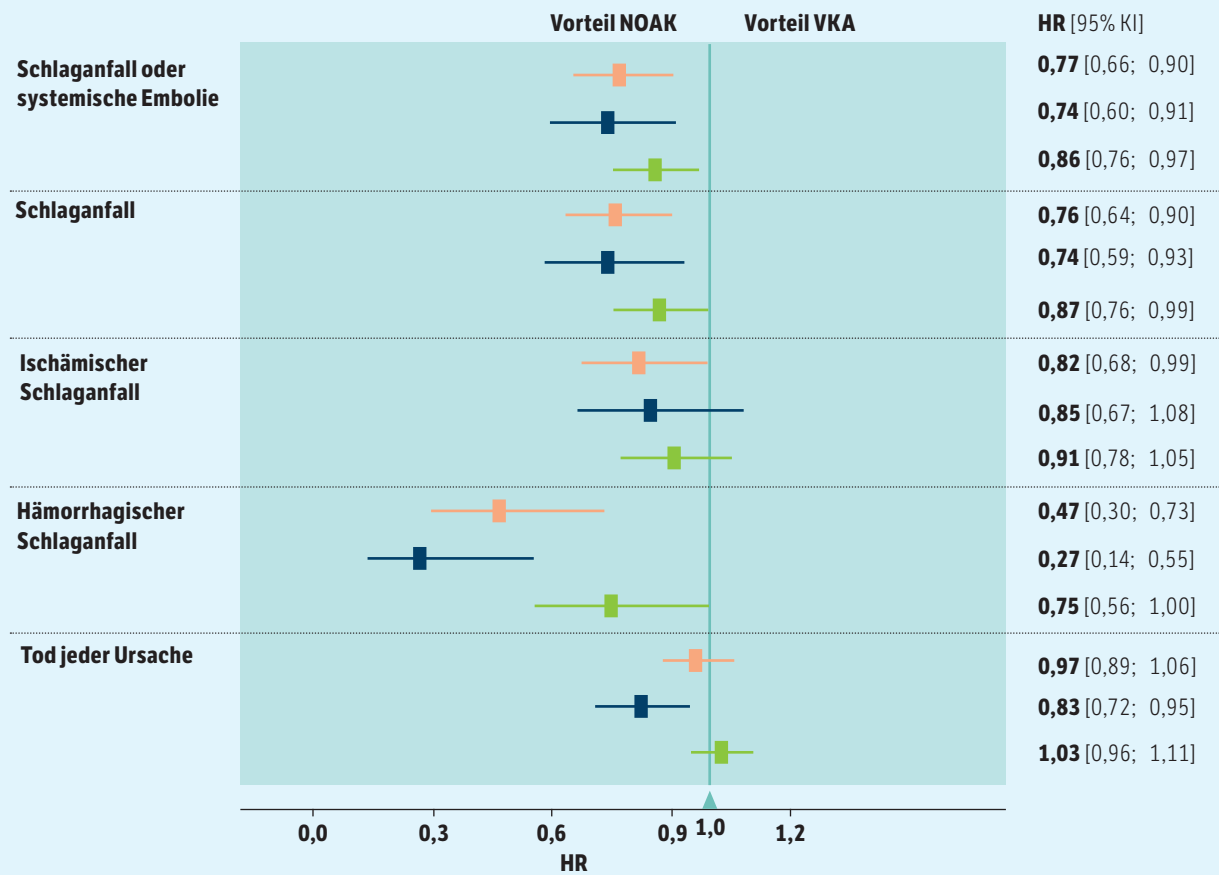
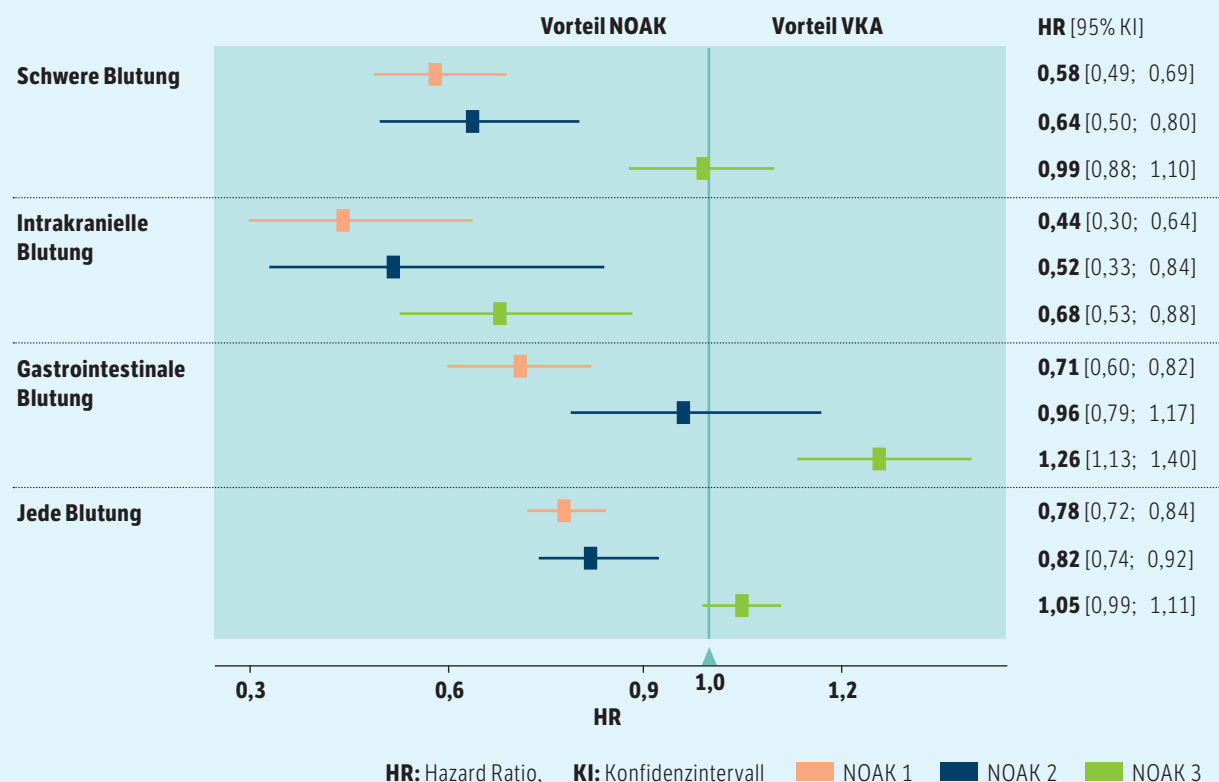


Abbildung 21:

**Sicherheit von NOAK im Vergleich zu Phenprocoumon, adaptiert nach [53]**



In Abbildung 20 sind die Ergebnisse im Überblick dargestellt, in Form eines Cox Regressionsmodells (per „propensity score gematchte“ Ergebnisse). In punkto Wirksamkeit zeigte sich in dieser Analyse, dass bei den Patienten, die eines der untersuchten NOAK einnahmen, signifikant weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien auftraten als bei den mit Phenprocoumon behandelten Patienten. Auch für die Endpunkte Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall und hämorrhagischer Schlaganfall waren die Ereignisse bei fast allen NOAK signifikant niedriger. Im Beobachtungszeitraum zeigte sich jedoch nur für eines der eingesetzten NOAK eine signifikante Mortalitätsreduktion [53].

Der Einsatz von OAK birgt ein Blutungsrisiko, das einen wesentlichen Sicherheitsaspekt darstellt: Bei den in dieser Studie analysierten Sicherheitsendpunkten zeigten sich bei schweren Blutungen überwiegend, bei den intrakraniellen Blutungen durchgängig Vorteile für den Einsatz von NOAK im Vergleich zu VKA. Das Blutungsrisiko bei gastrointestinalen Blutungen zeigte hingegen substanzspezifische Unterschiede. Für den Endpunkt „jede Blutung“ zeigten zwei der drei untersuchten NOAK eine Risikoreduktion [53].

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse müssen die typischen Limitationen von Real-World-Studien berücksichtigt werden. So kann trotz aller Bemühungen einer bestmöglichen Adjustierung der Ergebnisse – zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen – eine Verzerrung durch weitere Störfaktoren nicht ganz ausgeschlossen werden. Mit Blick auf die hohe Anzahl der Patienten in dieser Analyse, die klaren Einschlusskriterien für die neu eingestellten Patienten und die lange Beobachtungszeit wird eine Verzerrung jedoch als nicht sehr wahrscheinlich eingeschätzt. Ein entsprechendes Risiko verbleibt natürlich – wie weitere Aspekte bei der Auswertung von Real-World-Daten zeigten. Eine Frage kann hier sein, ob die Datenbasis der untersuchten Versichertenpopulation der Krankenkassen für den gesamten Versorgungsalltag in Deutschland repräsentativ ist – gerade vor dem Hintergrund bekannter regionaler Versorgungsunterschiede (siehe Abschnitt 1.6). Entsprechend sollten die Ergebnisse wie bei allen Real-World-Datenanalysen immer vor dem Hintergrund dieser Limitationen eingeordnet werden.

#### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Daten aus dem Behandlungsalltag, auch „Real-World-Daten“ genannt, bieten einen Einblick in die „reale“ Versorgungssituation bei einer Erkrankung.
2. Versorgungsdaten aus der Krankenkassendatenanalyse von neu auf orale Antikoagulantien eingestellten Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland konnten zeigen, dass unter Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) im Vergleich zu Phenprocoumon signifikant weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien auftraten – und zwar bei allen untersuchten NOAK.
3. Mit Blick auf die Verträglichkeit zeigten sich in den meisten betrachteten Blutungs-Endpunkten relevante und signifikante Vorteile für NOAK im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten.
4. Die Limitationen von Real-World-Daten, wie die Anfälligkeit derartiger Daten für Verzerrungen sind zu berücksichtigen. In der gezeigten Studie wurden solche Störfaktoren durch klare Einschlusskriterien – in dieser Indikation neu eingestellte Patienten der Jahre 2013 bis 2015 – und die Analysemethodik weitgehend minimiert.

## 4.2

# Kontinuierliche Entwicklung von Innovationen

In der kardiovaskulären Versorgung konnte über die letzten Jahrzehnte immer wieder beobachtet werden, dass innovative Medikamente Arzneimittel des Bestandsmarktes ergänzen oder auch ersetzen. Diese Innovationen werden durch Forschungsaktivitäten für neue Arzneimittel ermöglicht. Sie bieten nach der Markteinführung neue Therapieoptionen für die Patienten. Am Beispiel der NOAK wurde bereits beschrieben, dass Innovationen im Vergleich zum bestehenden Therapiestandard einen Zusatznutzen zeigen können (siehe Abschnitte 1.1 und 1.2).

Bei innovativen Arzneimitteln, beziehungsweise ganzen Substanzgruppen, beobachtet man einen typischen Produktlebenszyklus, mit unterschiedlich hohen Ausgaben für die Kostenträger, je nach

Zeitpunkt in dieser Produktlebensphase. Zu Beginn steigen nach einer Markteinführung über die kontinuierliche Zunahme der Verordnungszahlen auch die Ausgaben für die Kostenträger – bis zum Ablauf des Patentschutzes dieser Substanzen. Nach Ablauf der Patente sinken die Preise in der Regel deutlich, und parallel dazu auch die Ausgaben für diese Substanzen, selbst wenn die Verordnungszahlen noch weiter ansteigen sollten. Ein entsprechender Verlauf lässt sich empirisch für die Einführung von ACE-Hemmern und danach auch bei den Sartanen beobachten. Die NOAK befinden sich in diesem Zyklus derzeit noch in der Wachstumsphase, wobei als Hypothese auch hier nach Patentablauf ein entsprechender Rückgang der Ausgaben für die Kostenträger erwartet wird (Abbildung 22).

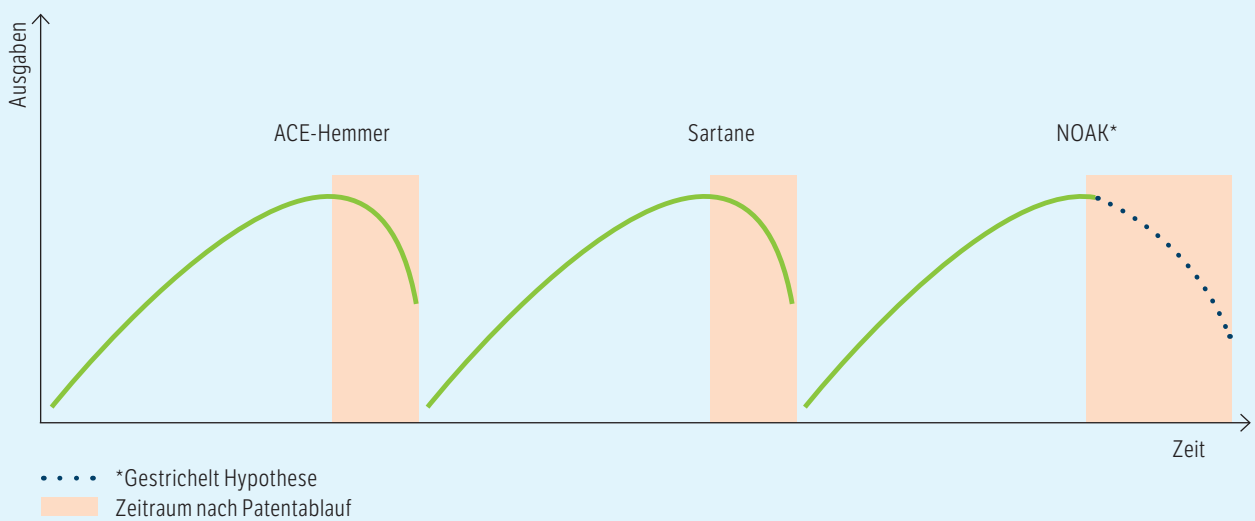
### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Bei innovativen Arzneimitteln beziehungsweise Substanzgruppen beobachtet man einen typischen Produktlebenszyklus, der im Zeitverlauf unterschiedlich hohe Ausgaben für die Kostenträger bedeutet. Bei kardiovaskulären Erkrankungen ist diese Entwicklung beispielhaft bei ACE-Hemmern und Sartanen sichtbar.
2. Die Substanzgruppe der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) ist in ihrem Lebenszyklus derzeit noch in der Wachstumsphase.
3. Nach Patentablauf sind analog zu den beschriebenen Beispielen sinkende Ausgaben bei den NOAK für die Kostenträger zu erwarten.



Abbildung 22:

**Schematische Darstellung der Entwicklung bei Ausgaben für Innovationen in der kardiovaskulären Versorgung im Zeitverlauf,**  
eigene Darstellung von Marktanalysen [56]



# 4.3

## Social Impact durch den Einsatz von NOAK

Eine medizinische Behandlung zeigt immer Effekte auf verschiedenen Ebenen: Die Therapie einer Erkrankung oder der Einsatz von Prophylaxe verursacht direkte, indirekte und auch induzierte gesamtgesellschaftliche Effekte, den sogenannten Social Impact. Aus medizinischer Sicht stehen die gesundheitlichen Aspekte im Vordergrund, also der Gewinn von Lebenszeit (Senkung der Mortalität), die Reduzierung der Krankheitslast (Morbidität) und die Aufrechterhaltung oder auch die Verbesserung der Lebensqualität für jeden einzelnen Patienten. Darüber hinaus sind auch psychosoziale und emotionale Aspekte sowie die Lebensstiländerung der Patienten allgemein von großer Bedeutung. Eine wirksame Prävention beziehungsweise Therapie kann gerade bei jüngeren Patienten auch zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung ihrer Erwerbsfähigkeit führen.

Neben dem immateriellen Nutzen, der für die Patienten aus einer erfolgreichen medizinischen Maßnahme resultiert, kann damit indirekt ein materieller Nutzen entstehen. Dieser Nutzen kann sich beispielsweise in verringerten Produktions- und Lohnausfällen manifestieren. Zu den positiven sozioökonomischen Effekten einer wirksamen medizinischen Maßnahme kann auch die Aufrechterhaltung von unbezahlten Aktivitäten zählen, zum Beispiel die Kinderbetreuung, Arbeit im Haushalt, ehrenamtliche Tätigkeiten oder die Pflege von Angehörigen.

Die erfolgreiche Wiedereingliederung von Patienten ins Berufsleben und in gesellschaftliche Aktivitäten kann zudem positive fiskalische Effekte bewirken: Wenn weniger Produktionsausfälle auftreten, bleiben Steuereinnahmen konstant oder steigen – vor allem im Bereich der Einkommensteuer und der Mehrwertsteuer. Mit

ihrer Erwerbstätigkeit generieren Patienten auch Beitragseinnahmen für die Sozialversicherungen – solange ihre Erwerbsfähigkeit aufrechterhalten beziehungsweise wiederhergestellt ist. Aus fiskalischer Sicht der Allgemeinheit könnten zum Teil auch kommunale Ausgaben reduziert werden, wenn eine wirksame Medikation die Patienten in die Lage versetzt, Tätigkeiten wie Kinder- oder Altenbetreuung selbst zu übernehmen. In diesem Fall müsste nicht auf Angebote der Kommune zurückgegriffen werden. Hier wird offensichtlich, dass das primäre Ziel wirksamer medizinischer Maßnahmen positive gesundheitliche Effekte für den einzelnen Patienten sind. Darüber hinaus können weitere, für die Allgemeinheit und Wirtschaft relevante Effekte auftreten.

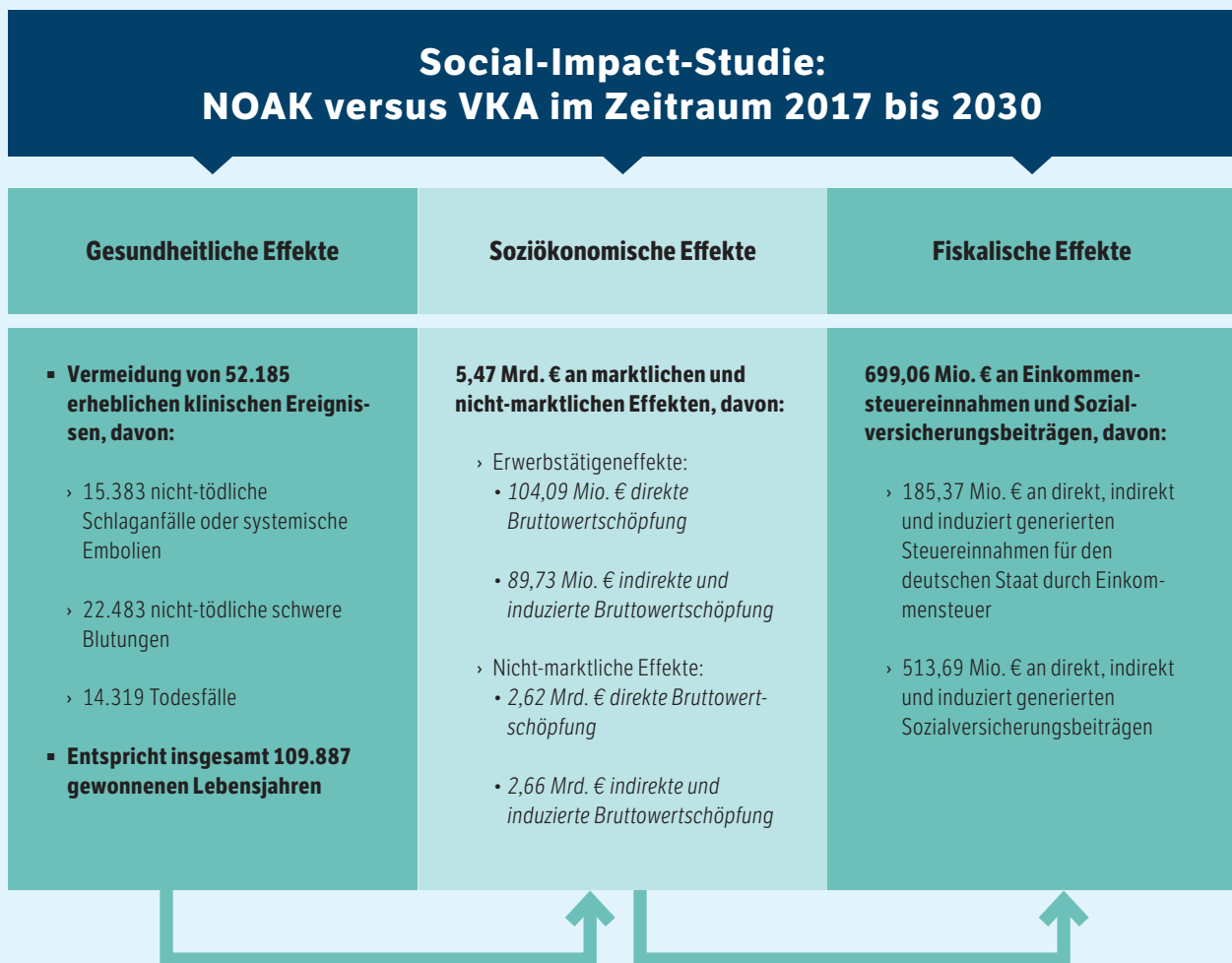
Der Einsatz von einem exemplarischen NOAK anstelle von VKA kann hier einen spürbaren Social Impact generieren: Eine Studie des Wirtschaftsforschungsinstituts WifOR zeigt, dass im Zeitraum zwischen 2017 und 2030 auf diese Weise beachtliche gesundheitliche Effekte erzielt werden können. Auf Basis der verfügbaren Daten über den gesamten Zeitraum extrapoliert könnten damit 52.185 schwerwiegende klinische Ereignisse vermieden werden, darunter 15.383 nicht-tödliche Schlaganfälle oder systemische Embolien, 22.483 nicht-tödliche schwere Blutungen und 14.319 Todesfälle. Das entspricht in der Summe insgesamt 109.887 gewonnenen Lebensjahren. Dieser Effekt würde sich in der Folge in marktlichen und nicht-marktlichen sozioökonomischen Effekten von knapp 5,5 Milliarden Euro und fiskalischen Effekten von ca. 700 Millionen Euro im genannten Zeitraum manifestieren [58]. Heruntergebrochen auf ein Jahr würde dies in etwa 1 % der gesamten GKV-Ausgaben für Arzneimittel entsprechen.

### ZUSAMMENFASSUNG:

1. Durch den Einsatz von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) werden direkte, indirekte und induzierte gesamtgesellschaftliche Effekte erzielt: Der Einsatz der Substanzen generiert damit einen Social Impact.
2. Neben gesundheitlichen Aspekten für den individuellen Patienten können mit dieser Therapieoption auch sozioökonomische und fiskalische Effekte erzielt werden. Das ist zum Beispiel der Fall, wenn Produktionsausfälle verringert werden, so dass weiterhin Steuereinnahmen generiert werden können.
3. Eine Studie zeigt in einer Modellrechnung, dass durch den Einsatz von einem exemplarischen NOAK anstelle von Vitamin-K-Antagonisten ein spürbarer Social Impact erzeugt werden kann. Das bedeutet hochgerechnet für den Zeitraum von 2017 bis 2030 insgesamt 52.185 vermeidbare schwere klinische Ereignisse, damit verbunden sozioökonomische Effekte von knapp 5,5 Milliarden Euro sowie fiskalische Effekte von ca. 700 Millionen Euro.

Abbildung 23:

**Gesamtgesellschaftlicher Nutzen (Social Impact) am Beispiel eines NOAK,**  
adaptiert nach [57,58]



## 4.4

# Bilanz NOAK versus VKA

In Tabelle 24 sind die wichtigsten Vorteile und eventuelle Nachteile für den Einsatz von NOAK in einer qualitativen Bilanz zusammengefasst. VKA sind als Gerinnungshemmer in der Versorgungspraxis in Deutschland etabliert und leisten für die Patienten einen bedeutenden Nutzen gegenüber einem Status ohne Therapie. Mit der Einführung der NOAK ist inzwischen eine innovative Therapiealternative verfügbar, die den möglichen Nutzen einer Therapie für die Patienten weiter verbessert.

Für zwei NOAK wurde ein medizinischer Zusatznutzen in der Nutzenbewertung des G-BA bzw. IQWiG gegenüber der Vergleichstherapie VKA nachgewiesen. Auch Real-World-Daten bestätigen die Überlegenheit von NOAK gegenüber VKA. Diese Ergebnisse spiegeln sich in aktuellen Leitlinien wider, die NOAK in vielen Anwendungssituationen empfehlen, in einzelnen Anwendungssituationen aber auch eine Fortführung oder Neueinstellung mit VKA befürworten.

Beim Blick auf die Versorgungspraxis in Deutschland wird deutlich, dass beim Einsatz von VKA die Zielbereiche der Gerinnungshemmung mit der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) oft nicht erreicht werden. Das bei der Einnahme von VKA erforderliche Monitoring des Gerinnungsmanagements kann Patienten beeinträchtigen und verursacht Kosten. Obwohl die medizinischen Vorteile von NOAK gegenüber VKA nachgewiesen wurden, werden diese Substanzen in manchen KV-Regionen häufiger, und in anderen KV-Regionen seltener bei der Zielpopulation für Gerinnungshemmer verordnet. Diese regionalen Versorgungsunterschiede sind u.a. auf unterschiedliche regionale Regulierungsinstrumente zurückzuführen.

Im Hinblick auf die Kosten ist zu beobachten, dass diese im Bereich der NOAK ansteigen, aber mit insgesamt noch moderaten Gesamtausgaben für die Krankenkassen verbunden sind – insbesondere vor dem Hintergrund einer großen Patienten-

population. Unter Berücksichtigung dieser großen Patientenpopulation muss auch festgestellt werden, dass höhere Tagestherapiekosten von NOAK versus VKA anfallen. Andererseits können aber auch direkte Kosten, beispielsweise für Krankenhausfälle, durch den Einsatz von NOAK gegenüber VKA gesenkt werden. Zudem kann der Verlust an Lebensjahren und an Lebensqualität gemindert werden, d. h. auch die indirekten und intangiblen Kosten können gesenkt werden. Dies liegt in erster Linie an der Reduktion der hohen Krankheitslast aufgrund von Schlaganfall beim Einsatz von NOAK, was in randomisierten klinischen Studien (RCT) und mit Real-World-Daten sowie epidemiologischen Beobachtungen belegt werden konnte.

Betrachtet man den Produktlebenszyklus von NOAK, so wird deutlich, dass sich diese momentan noch in der sogenannten Wachstumsphase befinden. Analog zum typischen bei anderen Präparaten beobachteten Produktlebenszyklus sind im Verlauf der Zeit sinkende Ausgaben zu erwarten – vor allem bei den Tagestherapiekosten, eventuell auch bei den Gesamtkosten. VKA hingegen sind als Substanzen seit vielen Jahren generisch, weshalb die Tagestherapiekosten hier aktuell noch geringer liegen.

Im Laufe des Produktlebenszyklus von NOAK ist ein positiver Social Impact zu erwarten, sichtbar als positive Auswirkungen auf die Wertschöpfung, auf Steuereinnahmen und auf Einnahmen bei Sozialversicherungsbeiträgen. Eine Analyse des WifOR-Instituts zeigt, dass im Zeitraum von 2017 bis 2030 mit dem Einsatz von NOAK im Vergleich zu VKA nicht nur positive gesundheitliche Effekte, sondern auch merkliche indirekte und induzierte gesamtgesellschaftliche Effekte erzielt werden können. In der Gesamtbilanz der Analysen überwiegen die Vorteile der NOAK gegenüber eventuellen Schwachpunkten beziehungsweise gegenüber den Vorteilen der VKA.

Tabelle 24:

**Bilanz von NOAK im Vergleich zu VKA**

KRITERIUM	VORTEIL NOAK (bzw. Nachteil VKA)	NACHTEIL NOAK (bzw. Vorteil VKA)
<b>Medizinischer Nutzen</b>	Es besteht ein medizinischer Zusatznutzen von NOAK gemäß G-BA <sup>1</sup> , dieser Nutzen konnte auch in Real-World-Daten bestätigt werden. <sup>2</sup>	Es existieren publizierte Real-World-Daten, die abweichende Ergebnisse liefern. <sup>2</sup>
<b>Leitlinien</b>	Leitlinien empfehlen NOAK in vielen Anwendungssituationen. <sup>3</sup>	In einzelnen Anwendungssituationen empfehlen Leitlinien eine Fortführung oder Neueinstellung mit VKA. <sup>3</sup>
<b>Versorgungspraxis</b>	In der Versorgungspraxis in Deutschland wird der Zielbereich der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) mit VKA oft nicht erreicht. Zudem kann das notwendige Monitoring bei VKA die/den Patienten in der Lebensqualität beeinträchtigen und vermeidbare Kosten generieren.	Ein regelmäßiges Monitoring bei VKA-Therapie vermittelt manchen Patienten Sicherheit.
<b>Regionale Versorgungsunterschiede</b>	Regional ist der Versorgungsanteil mit NOAK versus VKA in der Zielpopulation heterogen, auch aufgrund unterschiedlicher regionaler Regulierungsinstrumente.	
<b>Kosten und Krankheitslast</b>	Es ist ein Anstieg der NOAK-Kosten mit insgesamt moderaten Gesamtausgaben – bei großer Patientenpopulation – zu beobachten. Allerdings kann die Therapie mit NOAK versus VKA die Zahl von Schlaganfällen weiter reduzieren, und damit auch die verbundenen stationären Kosten und den Verlust an Lebensqualität, welche für eine ganzheitliche Betrachtung der Kosten und Krankheitslast unabdingbar sind.	NOAK weisen im Vergleich zu VKA höhere Tagestherapiekosten auf.
<b>Produktlebenszyklus von Arzneimitteln</b>	Gemäß dem typischen Produktlebenszyklus sind im weiteren zeitlichen Verlauf fallende Ausgaben (Tagestherapiekosten, ggf. auch Gesamtkosten) für NOAK zu erwarten. VKA sind seit vielen Jahren generisch.	
<b>Social Impact</b>	Eine Analyse des WifOR-Instituts konnte zeigen, dass durch ein exemplarisches NOAK im Vergleich zu VKA nicht nur positive gesundheitliche Effekte, sondern aufgrund reduzierter Morbidität und Mortalität auch gesamtgesellschaftliche Effekte erzielt werden (z. B. Wertschöpfung, Steuereinnahmen, Sozialversicherungsbeiträge).	–

<sup>1</sup> Siehe Tabelle 1 und 2 in Abschnitt 1.1<sup>2</sup> Siehe Abschnitt 4.1<sup>3</sup> Siehe Abschnitt 1.4 zu Anwendungssituationen und herangezogenen Leitlinien

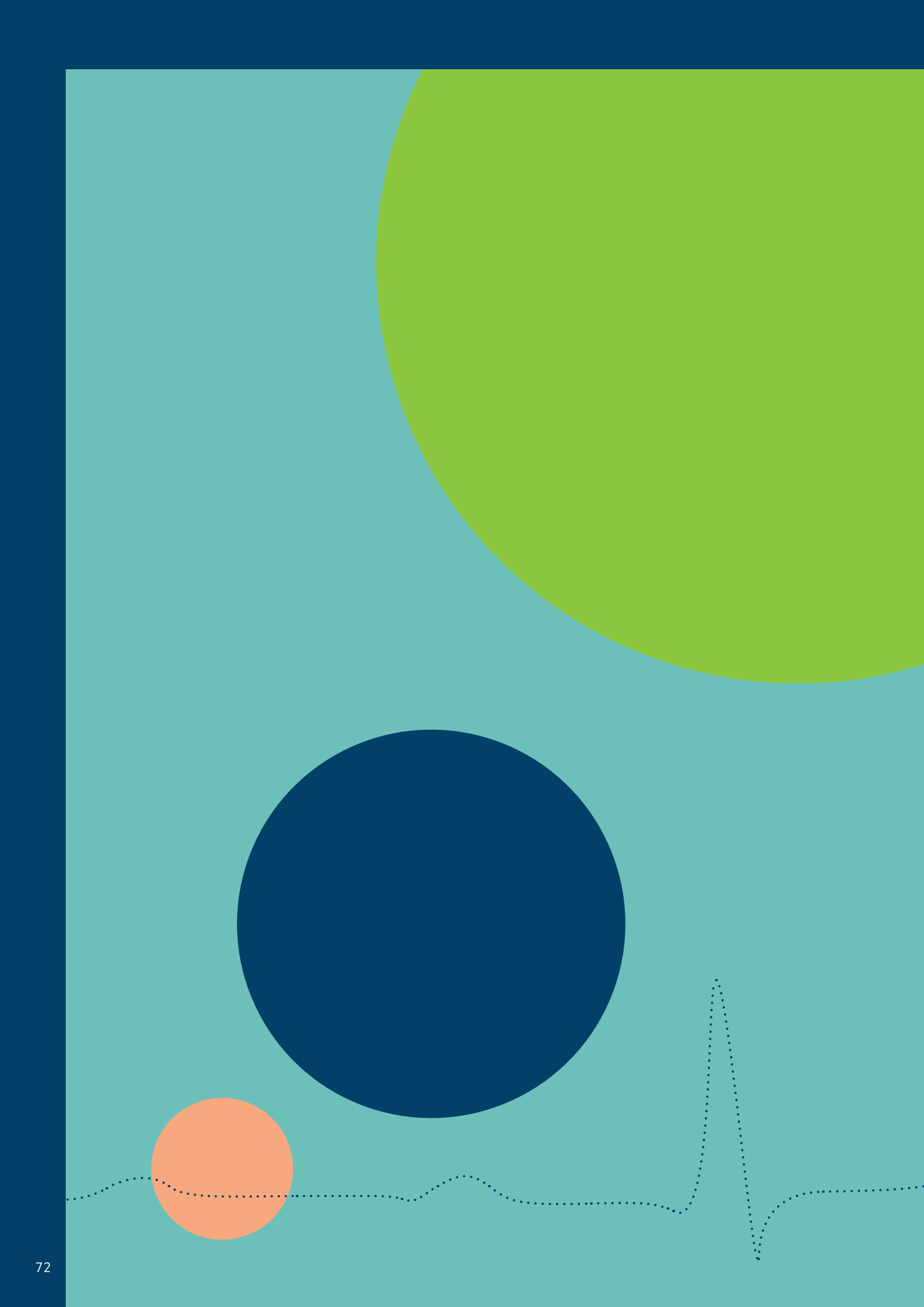
## 4.5

# Fazit

Mit dem Einsatz von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) wird im Vergleich zur Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in der Gesamtbilanz ein zusätzlicher Nutzen generiert, von dem sowohl Patienten als auch die Gesellschaft im Ganzen profitieren: Beim Einsatz von NOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern (nvVHF) beobachtet man signifikant weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien als bei einer VKA-Gabe. Dadurch können Krankenhauseinweisungen vermieden werden. Über diesen Einsparungseffekt kann zumindest ein Teil der für NOAK aufgewendeten Ausgaben kompensiert werden. Durch den Einsatz von NOAK können zudem schwere Blutungen vermieden werden: Das verringerte Blutungsrisiko ist vor allem aus der Perspektive der Patienten ein äußerst relevanter Endpunkt.

Momentan führt der Einsatz von NOAK im Vergleich zur Gabe von VKA zu zusätzlichen Ausgaben bei den Kostenträgern. Mit Blick auf typischerweise beobachtete Produktlebenszyklen von innovativen Medikamenten, z. B. in der kardiovaskulären Versorgung, ist davon auszugehen, dass die aktuell steigenden Ausgaben für den vermehrten Einsatz von NOAK im Verlauf der Zeit sinken werden, und dass zudem ein noch breiterer Einsatz zu erwarten ist. Damit können noch größere Patientenpopulationen von den positiven Effekten dieser Substanzen profitieren. Neben positiven Effekten auf die individuelle Gesundheitssituation der Patienten können durch den Einsatz von NOAK darüber hinaus auch sozioökonomische und fiskalische Effekte erzielt werden.

In der Gesamtbilanz des Einsatzes von NOAK im Vergleich zu VKA sprechen bereits heute viele Situationen für eine breite Anwendung von NOAK. Ein wichtiger Faktor ist der Zusatznutzen der zwei in der frühen Nutzenbewertung bewerteten NOAK gegenüber VKA für die Patienten. So empfehlen auch die Leitlinien entsprechend einen bevorzugten Einsatz von NOAK in vielen Anwendungssituationen. Im Behandlungsalltag beobachtet man beim Einsatz von NOAK in Deutschland zwischen den einzelnen KV-Gebieten sehr heterogene Muster. Hier erscheint in der Gesamtschau vor dem Hintergrund der großen Patientenzahl und den hierfür moderaten Gesamtausgaben, besonders aber beim Blick auf den (Zusatz-)Nutzen von NOAK, die Gabe dieser innovativen Gerinnungshemmer gegenüber VKA trotz höherer Tagestherapiekosten gerechtfertigt.





# Ausblick/Schlusswort

Orale Antikoagulantien spielen zahlenmäßig vor allem in der Therapieindikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern eine wichtige Rolle: Von dieser Erkrankung sind in Deutschland rund eine Million Patienten betroffen. In dieser Therapieindikation zeigen die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) einen Zusatznutzen. Diesen Zusatznutzen hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei zwei NOAK-Präparaten bescheinigt, die bislang eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben.

Beim Einsatz von NOAK ist im Gegensatz zur Behandlung mit VKA im Therapieverlauf kein Gerinnungsmonitoring notwendig, also keine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter der Patienten. In der Gesamtschau bietet die Substanzgruppe der NOAK sowohl Vorteile bei der Sicherheit als auch bei der Wirksamkeit. Für Patienten mit Vorhofflimmern (nicht-valvuläres VHF, nvVHF) bedeutet dies: Mit dem Einsatz von NOAK können – bei geringerem Blutungsrisiko – Schlaganfälle vermieden werden.

Momentan werden NOAK in Deutschland im Behandlungsalltag regional in sehr unterschiedlicher Häufigkeit eingesetzt, man beobachtet große Schwankungen bei den Anteilen von NOAK im Vergleich zu VKA. Diese heterogene Versorgungslandschaft lässt sich unter anderem auch durch unterschiedliche regionale Regulierungsmaßnahmen im Bereich der oralen Antikoagulantien erklären.

Ein Grund für die Regulierung der Versorgungslandschaft könnten befürchtete Ausgabensteigerungen beim Einsatz der derzeit patentgeschützten NOAK sein, mit höheren Tagestherapiekosten im Vergleich zu generischen VKA. Ein Blick auf die Entwicklung der Arzneimittelausgaben der letzten Jahre zeigt, dass die Ausgaben insgesamt ansteigen: Die Ausgaben für antithrombotische Mittel bilden hier keinen Ausreißer, sondern steigen moderat. Wenn man einen klassischen Produktlebenszyk-

lus von Medikamenten betrachtet, so befinden sich NOAK derzeit noch in der Wachstumsphase. Nach Ablauf der Patente sind in diesen Zyklen jedoch sinkende Ausgaben für die Kostenträger zu erwarten. Bezogen auf das gesamte deutsche Bruttoinlandsprodukt nehmen die Ausgaben für antithrombotische Mittel in 2020 nach Extrapolation einen Anteil von 0,08 % ein.

Für den Einsatz von NOAK spricht auf der Nutzenseite die Datenbasis: Es besteht ein in randomisierten Studien nachgewiesener Zusatznutzen der NOAK versus VKA, mit Vorteilen beim Blick auf Wirksamkeit und Sicherheit. Diese Ergebnisse der klinischen Studien bestätigen sich inzwischen auch in aktuellen Real-World-Daten in Deutschland, auch wenn man mögliche Verzerrungen bei diesen Daten aus dem Versorgungsalltag mit einbezieht.

Betrachtet man die verschiedenen Aspekte des möglichen Nutzens beim Einsatz von NOAK, so profitieren nicht nur die Patienten selbst, wenn etwa ein Schlaganfall vermieden werden kann. Der erwartete Nutzen kommt auch der gesamten Gesellschaft zugute, beschrieben als „Social Impact“. Wenn Patienten weiter ihren Platz im Alltag einnehmen können, reichen diese positiven Aspekte von gesellschaftlich relevanten, unbezahlten Aktivitäten wie der Kinder- und Altenbetreuung bis hin zu ökonomischen Effekten wie den Steuereinnahmen.

Schlaganfälle führen bei den Betroffenen nicht nur zu verlorenen Lebens- und Erwerbstätigkeitsjahren. Sie generieren vor allem auch hohe Behandlungs- und Pflegekosten. Durch eine effektive Versorgung und Prophylaxe mit oralen Antikoagulantien können bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle und die hierfür anfallenden Kosten für Kranken- und Pflegekassen vermieden werden. NOAK können hier im breiten Einsatz einen wichtigen Beitrag leisten. Daher ist ein am individuellen Bedarf und Risiko der Patienten orientierter Einsatz von oralen Antikoagulantien langfristig umso wichtiger.

# Quellen- & Literaturverzeichnis

- 1 Fachinformation Apixaban:  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/013064> (abgerufen am 6.3.2020)
- 2 Fachinformation Dabigatran:  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/010964> (abgerufen am 6.3.2020)
- 3 Fachinformation Edoxaban:  
[http://www.lixiana.de/-/media/www,-d-,lixiana,-d-,de/documents/20190610\\_fi\\_lixiana\\_2019.ashx](http://www.lixiana.de/-/media/www,-d-,lixiana,-d-,de/documents/20190610_fi_lixiana_2019.ashx) (abgerufen am 6.3.2020)
- 4 Fachinformation Rivaroxaban:  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/011277> (abgerufen am 6.3.2020)
- 5 Fachinformation Phenprocoumon:  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/003056> (abgerufen am 6.3.2020)
- 6 Homepage des AOK-Bundesverbandes, Definition von Prävention,  
URL: [https://www.aok-bv.de/lexikon/p/index\\_00167.html](https://www.aok-bv.de/lexikon/p/index_00167.html) (abgerufen am 6.3.2020)
- 7 Fachinformation Rivaroxaban:  
<https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014747> (abgerufen am 6.3.2020)
- 8 G-BA-Beschluss vom 19.02.2015. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin), die für diese Indikationen zugelassen sind, sowie gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin): Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin): Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.  
URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Apixaban\\_2014-09-01-D-126\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf). (abgerufen am 09.08.2019)
- 9 G-BA-Beschluss vom 21.01.2016: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.  
URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2458/2016-01-21\\_AM-RL-XII\\_Edoxaban\\_2015-08-01-D-174\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2458/2016-01-21_AM-RL-XII_Edoxaban_2015-08-01-D-174_BAnz.pdf). (abgerufen am 09.08.2019)
- 10 G-BA-Beschluss vom 07.06.2012. Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation. Für Patienten nach elektiver Kniegelenkersatzoperation: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban. Für Patienten nach elektiver Hüftgelenkersatzoperation: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban.  
URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1497/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Apixaban\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1497/2012-06-07_AM-RL-XII_Apixaban_BAnz.pdf). (abgerufen am 09.08.2019)
- 11 G-BA-Beschluss vom 20.06.2013. Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.  
URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20\\_AM-RL-XII\\_Apixaban-neues-AWG\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_BAnz.pdf) (abgerufen am 09.08.2019)

- 12 G-BA-Beschluss vom 15.12.2011. Instabile Angina pectoris (IA)/ Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ticagrelor\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_BAnz.pdf) (abgerufen am 09.08.2019)
- 13 Homepage des Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V., URL: <https://dzhk.de/aktuelles/news/artikel/volkskrankheit-vorhofflimmern-expertengruppe-veroeffentlicht-empfehlungen-zum-screening-nach-einem/> (abgerufen am 6.3.2020)
- 14 Statistisches Bundesamt, Bevölkerung in Deutschland 2020, URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (abgerufen am 6.3.2020)
- 15 Homepage der Deutschen Seniorenliga e. V. (2016), Aktuelle Praxis der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, adaptiert nach Wilke T, Groth A, Mueller S et al.: Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Eurpace* 2013; 15(4): 486-93, URL: [https://deutsche-seniorenliga.de/pdf/vorhofflimmern\\_fachinfo.pdf](https://deutsche-seniorenliga.de/pdf/vorhofflimmern_fachinfo.pdf) (abgerufen am 6.3.2020)
- 16 Homepage des Kompetenznetz Vorhofflimmern, Volkskrankheit Vorhofflimmern in Deutschland, URL: <https://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/de/vorhofflimmern/patienteninformation-vorhofflimmern/volkskrankheit-vorhofflimmern-deutschland> (abgerufen am 7.3.2020)
- 17 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962, URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210> (abgerufen am 7.3.2020)
- 18 Homepage der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., (2017) ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern, Version 2016. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2. überarbeitete Auflage, Kurzfassung der „ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation“, *European Heart Journal* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210, URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/2016\\_PLL\\_Vorhofflimmern\\_2Auflage\\_%C3%BCberarbeitet.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2016_PLL_Vorhofflimmern_2Auflage_%C3%BCberarbeitet.pdf) (abgerufen am 7.3.2020)
- 19 S3-Leitlinie der AWMF: „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Registernummer 030 – 133), URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-133.html> (abgerufen am 7.3.2020)
- 20 Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern, 3. Auflage November 2019, URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf> (abgerufen am 7.3.2020)
- 21 Versorgungsreport Schlaganfall der DAK-Gesundheit 2014, zitiert im Deutschen Ärzteblatt 3.7.2014, URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/59257/DAK-Gesundheit-Rund-10-000-Schlaganfaelle-pro-Jahr-sind-vermeidbar> (abgerufen am 7.3.2020)
- 22 Steinberg BA, Gao H, Shrader P et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017 Dec;194:132-140
- 23 Krupka S, Hoffmann A, Audebert H et al. Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern und Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten in Deutschland. *Z Allg Med*. 2019;95(6):259-264
- 24 Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther*. 2014 Sep;36(9):1160-1168
- 25 Haas S, Ten Cate H, Accetta G et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016 Oct;11(10):e0164076
- 26 Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 2014 Mar;25(3):247-254.

- 27 Prochaska JH, Göbel S, Keller K et al. Quality of oral anticoagulation with phenprocoumon in regular medical care and its potential for improvement in a telemedicine-based coagulation service-results from the prospective, multi-center, observational cohort study thrombEVAL. *BMC Med.* 2015 Jan;13:14
- 28 Vormfelde SV, Abu Abed M, Hua TD et al. Educating orally anticoagulated patients in drug safety: a cluster-randomized study in general practice. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Sep;111(37):607-614
- 29 Homepage der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, EBM Stand Q1/2020.; URL: <https://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=32026&s=Suchen> (abgerufen am 25.03.2020)
- 30 Mas Dalmau G, Sant Arderiu E, Enfedaque Montes MB. Patients' and physicians' perceptions and attitudes about oral anticoagulation and atrial fibrillation: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract.* 2017 Jan;18(1):3.
- 31 Pozzi M, Mitchell J, Henaine AM et al. International normalized ratio self-testing and self-management: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:387-392
- 32 Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Crawshaw J et al. Exploration of adherence and patient experiences with DOACs one year after switching from vitamin-K antagonists- insights from the switching study. *Thromb Res.* 2018 Feb;162:62-68.
- 33 Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH et al. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr;4:CD008600.
- 34 Arzneitelegramm, Korrespondenz zum Kostenaspekt der Gerinnungselbstkontrolle, a-t 2011;42:46-7, URL: [https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=046\\_01&artikel=1105046\\_01k](https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=046_01&artikel=1105046_01k) (abgerufen am 7.3.2020)
- 35 Homepage der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg, Arzneimittel-Verordnungsdaten des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung; veröffentlicht in: *KVH Journal* 2018;9:12, URL: [http://www.kvhh.net/-media/public/db/media/1/2009/10/71/09\\_18\\_web\\_kvh\\_journal.pdf](http://www.kvhh.net/-media/public/db/media/1/2009/10/71/09_18_web_kvh_journal.pdf) (abgerufen am 7.3.2020)
- 36 Homepage des IGES Institut, Arzneimittel-Atlas 2019, URL: <https://www.arzneimittel-atlas.de/> (abgerufen am 27.03.2020)
- 37 Homepage des Bundesministerium für Gesundheit, Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2020, URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF2020Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf) (abgerufen am 27.03.2020)
- 38 Statistisches Bundesamt (2020), Volkswirtschaftliche Gesamtrechnungen, Bruttoinlandsprodukt ab 1970, Vierteljahres- und Jahresergebnisse, URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Wirtschaft/Volkswirtschaftliche-Gesamtrechnungen-Inlandsprodukt/Tabellen/vermoegensrechnung-bruttoinland-vierteljahresdaten-pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Wirtschaft/Volkswirtschaftliche-Gesamtrechnungen-Inlandsprodukt/Tabellen/vermoegensrechnung-bruttoinland-vierteljahresdaten-pdf.pdf?__blob=publicationFile) (abgerufen am 27.03.2020)
- 39 Statistisches Bundesamt (2020), Volkswirtschaftliche Gesamtrechnungen, Bruttoinlandsprodukt, Bruttonationaleinkommen, Volkseinkommen, Lange Reihen ab 1925, URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Wirtschaft/Volkswirtschaftliche-Gesamtrechnungen-Inlandsprodukt/Tabellen/inlandsprodukt-volkseinkommen1925-pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](https://www.destatis.de/DE/Themen/Wirtschaft/Volkswirtschaftliche-Gesamtrechnungen-Inlandsprodukt/Tabellen/inlandsprodukt-volkseinkommen1925-pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=6) (abgerufen am 27.03.2020)
- 40 Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017, Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland, URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=64:36610703D> (abgerufen am 07.11.2019)
- 41 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; - German Modification -, URL: [www.https://icd-code.de](http://www.https://icd-code.de) (abgerufen am 14.03.2020)
- 42 Statista nach Statistisches Bundesamt (2015), Bruttoinlandsprodukt in Deutschland 2015, URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1251/umfrage/entwicklung-des-bruttoinlandsprodukts-seit-dem-jahr-1991/> (abgerufen am 7.3.2020)

- 43 Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project, *Stroke*. 2006 May;37(5):1179-83.
- 44 Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2009, URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=12567#Kap2.2](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=12567#Kap2.2) (abgerufen am 8.3.2020)
- 45 Kompetenznetz Schlaganfall, Patienteninformationen: Risikofaktoren, URL: <https://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/48.0.html#> (abgerufen am 19.03.2020)
- 46 Statistisches Bundesamt (2017), Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur), URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.xlsx;jsessionid=13B9717352C1F-53C60692824F2B6DE72.internet721> (abgerufen am 7.3.2020)
- 47 Homepage der WHO, Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization 2018, URL: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GHE2016\\_DALYs-2016-country.xls?ua=1](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE2016_DALYs-2016-country.xls?ua=1) (abgerufen am 7.3.2020)
- 48 Homepage des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2019), URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/#IX> (abgerufen am 7.3.2020)
- 49 Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019, Vorzeitige Sterblichkeit, URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i/?i=562:36238253D> (abgerufen am 19.08.2019)
- 50 Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019, Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre in 1.000 Jahren für Deutschland, URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i/?i=555:23358532D> (abgerufen am 19.08.2019)
- 51 Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019, Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998), URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i/?i=6:36333703D> (abgerufen am 7.3.2020)
- 52 Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar;3:CD008980.
- 53 Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C et al. 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.
- 54 Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/> (abgerufen am 8.3.2020)
- 55 Arzneitelegramm: Vorhofflimmern: Neue orale Antikoagulantien in der „Realen Welt“ (Langversion), a-t 2018; 49: 81-2, URL: [https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=411\\_01&artikel=1810411\\_01k](https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=411_01&artikel=1810411_01k) (abgerufen am 7.3.2020)
- 56 Häussler B., Höer, A, Arzneimittel-Atlas 2018, Fokusthema Innovationszyklen, URL: <https://www.arznei-mittel-atlas.de/im-fokus/fokusthema-innovationszyklen/antihypertonika/gesamtgruppe/> (abgerufen am 25.03.2020)
- 57 Himmler S, Müller M, Ostwald D et al. Long-term health benefits of stroke prevention with apixaban versus vitamin K antagonist warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation in Germany: a population-based modelling study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Apr;19(2):223-230.
- 58 Ostwald DA et al. Der „Social Impact“ von Apixaban in der Schlaganfallprophylaxe. Fallstudie zu gesundheitlichen, sozioökonomischen und institutionellen Wirkungsmechanismen der Schlaganfallprophylaxe – Ergebnisse des sozioökonomischen Fußabdrucks.

## Über die Allianz von Bristol Myers Squibb und Pfizer

Die forschenden Pharma-Unternehmen Bristol Myers Squibb und Pfizer bündeln seit 2007 in einer internationalen Allianz ihre langjährige Erfahrung und Kompetenz auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Neben der Erforschung und Entwicklung von modernen Medikamenten gehört es zum Selbstverständnis beider Unternehmen, sich als verantwortungsvolle Partner im Gesundheitswesen auch für eine optimale Versorgung der Patienten zu engagieren.

In Deutschland ist etwa jeder fünfte Schlaganfall auf Vorhofflimmern zurückzuführen.<sup>1,2</sup> Die Symptome von Vorhofflimmern sind häufig unspezifisch, und viele Betroffene spüren keine Beschwerden. Oft wird die Diagnose Vorhofflimmern erst nach einem Schlaganfall gestellt.<sup>3</sup> Daher engagieren sich Bristol Myers Squibb und Pfizer auf vielfältige Weise, die Früherkennung von Vorhofflimmern zu verbessern.

Im Jahr 2018 haben die Unternehmen die Initiative „Herzstolpern – Achten Sie auf Ihren Rhythmus“ ins Leben gerufen. Mit dieser informieren sie über die Erkrankung und ihre Folgen und sprechen dabei insbesondere Betroffene ab 65 Jahren und ihre Angehörigen an, das Risiko für Vorhofflimmern zu reflektieren und bei einem Verdacht das Gespräch mit dem Arzt zu suchen. Darüber hinaus richtet sich die Initiative an Allgemeinmediziner, Kardiologen und Apotheker.

Zudem unterstützen die Unternehmen innovative praxisrelevante diagnostische Maßnahmen und Programme, engagieren sich in der begleitenden Versorgungsforschung und bei der Initiierung regionaler Projekte.

## Über Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb ist ein weltweit tätiges BioPharma-Unternehmen, das sich die Erforschung, Entwicklung und den Einsatz innovativer Medikamente zur Aufgabe gemacht hat, die Patienten dabei helfen, schwere Erkrankungen zu überwinden.

Weiterführende Informationen unter [bms.com/de](https://bms.com/de) und auf Twitter [@bms\\_germany](https://twitter.com/bms_germany).

Celgene und Juno Therapeutics sind hundertprozentige Tochtergesellschaften der Bristol-Myers Squibb Company. In bestimmten Ländern außerhalb der USA werden Celgene und Juno Therapeutics aufgrund lokaler Gesetze als Celgene, ein Unternehmen von Bristol Myers Squibb, und Juno Therapeutics, ein Unternehmen von Bristol Myers Squibb, bezeichnet.

## Über Pfizer – Breakthroughs that change patients' lives

Wenn Menschen krank werden, können sich viele Dinge für sie verändern – ein oft schwieriger Weg beginnt. Bei Pfizer arbeiten weltweit mehr als 10.000 ForscherInnen und insgesamt mehr als 90.000 MitarbeiterInnen daran, sie auf diesem Weg zu unterstützen. Sie entwickeln, produzieren und vertreiben innovative Medikamente und Impfstoffe, die das Leben von PatientInnen verlängern und verbessern.

Hauptsitz von Pfizer ist in New York. In Deutschland sind mehr als 2.500 MitarbeiterInnen an drei Standorten tätig: Berlin, Freiburg und Karlsruhe. Das Werk in Freiburg ist Vorreiter in Sachen Nachhaltigkeit und Industrie 4.0.

Mehr auf [www.pfizer.de](https://www.pfizer.de). Folgen Sie uns auf Twitter [@pfizer\\_de](https://twitter.com/pfizer_de).

- 1 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (Stand 2016): ESC Pocket Guideline. Management von Vorhofflimmern. 2. Überarbeitete Auflage. Online-Quelle. URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/2016\\_PLL\\_Vorhofflimmern\\_2Auflage\\_%c3%bcberarbeitet.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2016_PLL_Vorhofflimmern_2Auflage_%c3%bcberarbeitet.pdf) (abgerufen am 07.04.2020)
- 2 Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12:1360-1420.
- 3 Cerasuolo, J. O. et al (2017): The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. In *Neurology*: February 2017 - Volume 30 - Issue 1 - p 28-37



## Über das Institut für Gesundheitsökonomik

Das 1991 gegründete Institut für Gesundheitsökonomik (IfG) widmet sich verschiedenen ökonomischen Fragestellungen des Gesundheitswesens. Zu den Themengebieten des Instituts gehören unter anderem Forschungs- und Grundsatzfragen, die Versorgungsforschung sowie Kostenvergleichsstudien für Arzneimittel und die frühe Nutzenbewertung nach §35 a SGB V. Mit Mitarbeitern aus den Bereichen Volkswirtschaft und Betriebswirtschaft sowie Medizin und Pflege verfolgt das IfG einen interdisziplinären Ansatz. Sein weitreichendes Netzwerk nationaler und internationaler Experten in Forschung, Administration und Politik ermöglicht es dem IfG, aktuelle Fragen zeitnah und problemorientiert anzugehen. Die Mitarbeiter des Instituts übernehmen regelmäßig Fort- und Ausbildungsaufgaben in verschiedenen Einrichtungen des Gesundheitswesens und sind dadurch nahe an den Entwicklungen in der Praxis. Angesprochen werden verschiedene Einrichtungen des Gesundheitswesens, dort beschäftigte Berufsgruppen in ihren unterschiedlichen Funktionen sowie Trägerorgane, Kostenträger und Behörden auf Bundes-, Landes- und regionaler Ebene.

**[www.ifg-muenchen.com](http://www.ifg-muenchen.com)**



Den Report erhalten Sie als Download auf:  
**[www.oak-report.de](http://www.oak-report.de)**

## IMPRESSUM

Institut für Gesundheitsökonomik  
Frau-Holle-Straße 43  
81739 München  
ifg@ifg-muenchen.com  
**[www.ifg-muenchen.com](http://www.ifg-muenchen.com)**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Arnulfstraße 29  
80636 München  
**[www.bms.com/de](http://www.bms.com/de)**

Pfizer Deutschland GmbH  
Linkstraße 10  
10785 Berlin  
**[www.pfizer.de](http://www.pfizer.de)**