

Dabigatran bei Vorhofflimmern

Dabigatran ist jetzt auch zur Prävention von Schlaganfällen bei Risikopatienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Vor allem bei schwieriger INR-Einstellung könnte das teure Mittel eine mögliche Alternative zu Coumarinen sein.



Der Thrombinhemmer ist seit 2008 zur perioperativen Prophylaxe von Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenkserersatz verfügbar. Seit September 2011 kann er in Tagesdosierungen von 2 x 110 mg oder 2 x 150 mg zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt werden, wenn mindestens ein Risikofaktor vorliegt wie frühere zerebrale Ischämie oder systemische Embolie, Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion unter 40 Prozent, Alter 75 Jahre oder Alter 65 Jahre plus Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit oder arterielle Hypertonie. Laborkontrollen mit Dosisanpassung wie bei Coumarinen sind für die Routine nicht notwendig, aber auch nicht verfügbar. Ein Antidot gibt es nicht.

Studienergebnisse

Basis der Zulassung ist die randomisierte RE-LY-Studie, die beide Dosierungen bei gut 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor mit Warfarin in adjustierter Dosis (INR 2 bis 3) vergleicht. Patienten und Ärzte sind nur gegenüber den Dabigatran-Dosierungen verblindet; die relevanten Endpunkte werden aber von verblindeten Untersuchern bewertet. 35 Prozent der Patienten leiden an permanentem VHF, 68 Prozent weisen einen CHADS₂-Score von 2 oder größer auf, 50 Prozent sind mit oralen Antikoagulanzen und 40 Prozent mit ASS vorbehandelt. Beide Dabigatran-Dosierungen sind Warfarin nicht unterlegen; nur 2 x 150 mg senken aber den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen oder Embolien signifikant um 0,60 Prozent pro Jahr, und zwar durch Reduktion hämorrhagischer und ischämischer Insulte um 0,28 Prozent bzw. 0,29 Prozent. Die Kardiovaskuläre Mortalität sinkt um 0,41 Prozent, die Gesamtmortalität

grenzwertig signifikant um 0,49 Prozent. Schwere Blutungen sind unter 2 x 150 mg Dabigatran nicht seltener als unter Warfarin, Magen-Darm-Blutungen sogar um 0,49 Prozent häufiger. Allerdings sind lebensbedrohliche und intracraniale Blutungen um 0,44 Prozent bzw. 0,36 Prozent seltener.

2 x 110 mg Dabigatran verursachen 0,70 Prozent weniger schwere Blutungen und nicht häufiger Magen-Darm-Blutungen als Warfarin; dafür werden Schlaganfälle jedoch nicht besser verhindert. Unter beiden Dabigatran-Dosierungen treten tendenziell mehr Infarkte auf (0,18 Prozent bzw. 0,17 Prozent pro Jahr). Übelkeit ist 5 Prozent häufiger als unter Warfarin, Therapieabbrüche wegen Magen-Darm-Beschwerden 1 bis 2 Prozent; Transaminasenanstiege und Leberfunktionsstörungen unterscheiden sich nicht.

Merkmale wie Geschlecht, Gewicht oder Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Diabetes oder Hypertonus, der CHADS₂-Score, Vorbehandlung mit ASS oder oralen Antikoagulanzen oder zerebrovaskuläre Vorereignisse haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Für Patienten über 85 Jahre liegen keine ausreichenden Daten vor; bei ihnen sollte Dabigatran nicht eingesetzt werden. Patienten zwischen 80 und 85 Jahre erleiden unter beiden Dosierungen 0,80 Prozent weniger Schlaganfälle als unter Warfarin; wegen einer geringeren Rate schwerer Blutungen erscheinen bei ihnen 2 x 110 mg gut begründet. In der Nutzen-Schaden-Bilanz profitieren dagegen Patienten zwischen 75 und 80 Jahre wie jüngere mehr von 2 x 150 mg. Nach den Studiendaten scheint bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion nicht nötig; bei schwerer Niereninsuffizienz (Clearance unter 30 ml / min) ist Da-

bigatran jedoch kontraindiziert. In europäischen Zentren betreute Patienten scheinen weniger zu profitieren – möglicherweise wegen besserer INR-Einstellungen: Liegen mehr als 72 Prozent der INR-Werte (oberes Quartil der Studie) im Bereich von 2 bis 3, scheinen 2 x 150 mg Dabigatran Insulte nicht besser zu verhindern als Warfarin und mehr schwere Blutungen zu verursachen. Beim Nettoeffekt aus Gefäß- und Blutungsereignissen ergeben sich dann eher Nachteile für Dabigatran.

Für die Praxis

Eine Alternative zu Coumarinen für Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die einer oralen Antikoagulation bedürfen, ist begrüßenswert. Die Tageskosten liegen aber 15- bis 20-fach höher und verteuern die Therapie trotz Wegfall der INR-Messungen um rund 1.000 € pro Jahr. Eine mögliche Indikation für Dabigatran ergibt sich derzeit vor allem für Patienten mit hohem Insult- und/oder Blutungsrisiko, bei denen sich die INR-Einstellung unter oralen Antikoagulanzen schwierig gestaltet. Ähnliche Ergebnisse wie für Dabigatran sind mittlerweile auch für die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban publiziert, die bisher nur zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knieersatz zugelassen sind. Die zu erwartenden Zulassungserweiterungen könnten die Preisgestaltung und Bewertung für Dabigatran beeinflussen. Ausreichende Langzeiterfahrungen fehlen für alle drei Mittel. ■



Dr. Hans Wille,
Institut für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH