

Dabigatran zur Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern: Geht die Ära der Vitamin-K-Antagonisten zu Ende?

Hengstberger M M

ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien und werden in der Regel mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert. Eine effektive Warfarin-Therapie wird jedoch durch einschränkende Faktoren erschwert: die Unwägbarkeit der antikoagulativen Wirkung, die geringe therapeutische Breite oder das Erfordernis eines engen Koagulations-Monitorings mit entsprechender Belastung für die Patienten und damit verbundenem Kostenaufwand. Dabigatran ist ein neuer oraler, direkter Thrombin-Hemmer und eine Alternative zu Warfarin. Dabigatran war bisher schon für die venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach Knie- und Hüftgelenksersatz zugelassen. Nun haben FDA und EMA auch die Zulassung für Dabigatran zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern erteilt. Damit ist für die orale Antikoagulantien-Therapie nach Jahrzehnten der Vitamin-K-Antagonisten-Ära möglicherweise ein neuer Meilenstein gesetzt.

In der kürzlich publizierten RE-LY Studie wurden Dabigatran und Warfarin in einer Langzeitbeobachtung bei 18.113 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfälle eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten für Dabigatran im Vergleich zu Warfarin eine signifikante Senkung der Häufigkeit von Schlaganfällen/systemischen Embolien um ein Drittel bei einer Dosierung von zweimal täglich 150 mg Dabigatran, während die Rate schwerer Blutungen vergleichbar war. Bei einer Dosierung von zweimal täglich 110 mg Dabigatran konnte dagegen das Risiko schwerer Blutungen im Vergleich zu Warfarin um ein Fünftel verringert werden, während die Inzidenz von Schlaganfällen und systemischen Embolien vergleichbar war. Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen reduzierte sich mit beiden Dabigatran-Dosen um nahezu zwei Drittel im Vergleich zu Warfarin.

Dabigatran bietet auf Basis dieser Datenlage eine echte Alternative zur bisher üblichen Antikoagulation mit Warfarin bei Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko durch Vorhofflimmern.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern · Blutung · Dabigatran · RE-LY-Studie · Schlaganfall · systemische Embolie
Vitamin-K-Antagonisten · Warfarin

EINLEITUNG

Schlaganfälle und systemische Embolien sind gefürchtete Komplikationen kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von kardialen Vorhofflimmern. Einige Schlaganfälle verlaufen innerhalb von kurzer Zeit letal. Doch auch wenn dieses Ereignis überlebt wird, sind die Auswirkungen auf Lebensqualität und Gesundheitskosten in vielen Fällen drastisch: Lähmungen und andere neurologische Folgen können zu dauerhafter Pflegebedürftigkeit führen. Zu den hohen finanziellen Ausgaben für die Schlaganfall-Akutversorgung kommen oft die Kosten einer lebenslangen Unterbringung in einem Pflegeheim hinzu. Eine effektive Schlaganfall-Prävention ist deshalb nicht nur zur Verhinderung menschlichen Leids von großer Bedeutung sondern

sie hilft auch, die Bezahlbarkeit unseres Gesundheitssystem unter den Bedingungen einer alternden Gesellschaft zu gewährleisten.

Einer der wichtigsten Schlaganfall-Risikofaktoren ist kardiales Vorhofflimmern. Die Framingham-Studie, die mehr als 5.000 Personen 34 Jahre lang beobachtete, wies bei Vorhofflimmern ein beinahe fünffach höheres Schlaganfallrisiko nach.¹ Außerdem erhöhte Vorhofflimmern unabhängig von weiteren Risikofaktoren die Schlaganfall-Inzidenz. Mit zunehmendem Alter stieg die Bedeutung dieses Faktors für die Auslösung zerebraler Insulte erheblich, während mit anderen Schlaganfall-Risikofaktoren wie Hypertonie, koronarer Herzkrankheit (KHK) und Herzinsuffizienz keine altersabhängige Zunahme registriert wurde.

Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie z.B. Warfarin verhindert atriale Thromben und reduziert die Inzidenz von Schlaganfällen signifikant.² Zur zuverlässigen Senkung des Schlaganfallrisikos ist jedoch eine längere Antikoagulation erforderlich, die wegen des schmalen therapeutischen Fensters und der zahlreichen VKA-Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln schwierig zu steuern ist, häufige Kontrollen des Gerinnungsstatus erfordert und mit unerwünschten Ereignissen wie z.B. Blutungen oder Thrombosen assoziiert ist. Wegen dieser Probleme bleibt bei vielen Patienten trotz Warfarin die Antikoagulation unzureichend. Hinzu kommt, dass die Warfarin-Wirkung erst nach einigen Tagen einsetzt und die ersten Tage mit einer anderen, in der Regel nicht oral zu applizierenden gerinnungshemmenden Substanz überbrückt werden müssen. Das Interesse an einem oralen Warfarin-Ersatz mit vergleichbarer Effektivität, aber schneller einsetzender, besser vorher-sagbarer Wirkung und geringerem Blutungsrisiko ist deshalb sehr groß.

Dabigatran, ein direkter Thrombininhibitor, hat aufgrund seines Wirkprofils gute Chancen, schon in naher Zukunft Warfarin als Antikoagulations-Standard bei Patienten mit Vorhofflimmern abzulösen. Die Substanz wurde intensiv in der Prävention arterieller und venöser thromboembolischer Ereignisse untersucht und ist in Europa und weiteren Ländern seit dem Jahr 2008 für die Indikation „Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz“³ zugelassen. Dabigatran hat gut vorhersagbare pharmakologische Eigenschaften und kann in fester Dosierung und ohne Gerinnungsmonitoring appliziert werden. Die kürzlich publizierten Ergebnisse der RE-LY-Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von zwei Dabigatran-Dosen (110 mg und 150 mg, jeweils zweimal täglich) in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern mit Warfarin (INR: 2,0 – 3,0) verglich, sind der Anlass für die vorliegende Bewertung der erweiterten Rolle von Dabigatran in der Prävention thromboembolischer Ereignisse.

DABIGATRAN

1. Pharmakologie

Dabigatran wird als Dabigatranetexilat oral eingenommen. Dabigatranetexilat ist ein kleinmolekulares, nicht pharmakologisch aktives Prodrug, das nach oraler Aufnahme rasch durch Esterase-katalysierte Hydrolyse in Plasma und Leber in Dabigatran umgewandelt wird. Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer, der sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin inhibiert.³

Pharmakokinetik

Die orale Pharmakokinetik von Dabigatranetexilat bei Einmalgabe (10 – 400 mg) und Mehrfachgabe (50 – 400 mg) wurde bei je 40 gesunden männlichen Probanden untersucht.

- Die gastrointestinale Absorption erfolgte rasch und die Dabigatran-Spitzenkonzentrationen wurden etwa 1,5 Stunden nach oraler Gabe erreicht.^{5,6} Das spricht für eine schnelle Umwandlung des Prodrugs Dabigatranetexilat in Dabigatran.
- Die Halbwertszeit beträgt 8 – 10 Stunden bei Einmalgabe und 14 – 17 Stunden bei Mehrfachgabe.⁵
- Die Steady-State-Konzentration wird bei Mehrfachgabe innerhalb von 3 Tagen erreicht.⁵ Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 6,5 %.³
- Dabigatran wird in erster Linie unverändert über den Urin und nur zu einem geringen Teil über die Faeces ausgeschieden.³
- Die interindividuelle Variation der pharmakokinetischen Parameter ist gering bis mittelstark (16 – 46 % bei Mehrfachgabe; 27 – 43 % bei Einmalgabe).⁵

Plasmakonzentration/antikoagulatorische Wirkung

Die Zeitkurven von aPTT, INR und Thrombinzeit verlaufen parallel zur Plasmakonzentrationszeitkurve von Dabigatran.⁵ In klinischen Studien bei Patienten mit orthopädischer Operation oder Vorhofflimmern wurden ebenfalls enge Korrelationen zwischen den Dabigatran-Plasmaspiegeln und dem Ausmaß des gerinnungshemmenden Effektes beobachtet.^{7,8}

2. Venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach Knie- und Hüftgelenksersatz

Die Wirksamkeit von Dabigatran als Thromboembolieprophylaxe bei Knie- und Hüftgelenksersatz wiesen zwei große, dreiar-mige, randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien nach: RE-NOVATE (Hüftgelenksersatz, n = 3.494) und RE-MODEL (Kniegelenksersatz, n = 2.076).^{9,10} Die Ergebnisse dieser Studien führten in Europa und vielen weiteren Ländern zur Zulassung von Dabigatran für die Indikation „Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz“.³ Für Dabigatran spricht besonders die Möglichkeit der oralen Applikation im Vergleich zu dem subkutan zu applizierenden Enoxaparin.

RE-NOVATE und RE-MODEL verglichen die Effektivität und Sicherheit zweier oraler Dabigatran-Dosen (220 mg und 150 mg jeweils einmal täglich) mit 40 mg Enoxaparin subkutan. Die Dabigatran-Therapie wurde in beiden Studien mit der halben Dosis 1 bis 4 Stunden nach der Operation begonnen, die erste Enoxaparin-Dosis erhielten die Patienten am Abend vor der Operation. Kombinierte primäre Endpunkte waren venöse Thromboembolien (phlebographischer oder symptomatischer Nachweis) plus Gesamtmortalität.

In beiden Studien war die Wirksamkeit von 220 mg bzw. 150 mg Dabigatran in Bezug auf den primären Endpunkt mindestens so gut wie die Wirksamkeit von 40 mg Enoxaparin. Auch bei dem klinisch relevanten sekundären Endpunkt (schwere venöse Thromboembolien plus Gesamt-Mortalität) waren beide Dabigatran-Dosen mit 40 mg Enoxaparin äquiva-

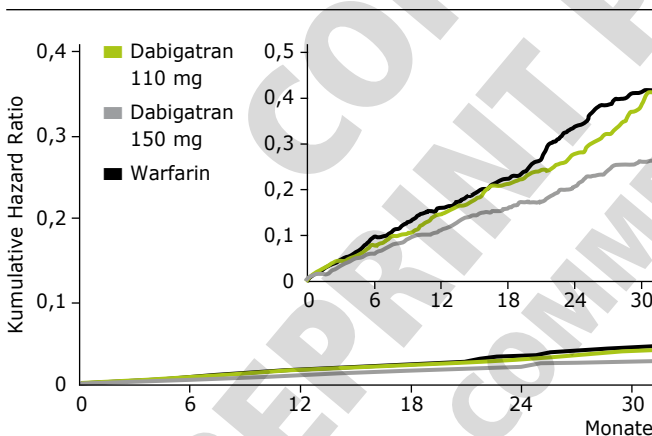
lent. Die Inzidenzen schwerer Blutungen oder von Leberenzym-erhöhungen unterschieden sich mit Dabigatran und Enoxaparin nicht signifikant.

3. Vorhofflimmern

Wegen der effektiven direkten Thrombininhibition und der oralen Applikation war es von großem Interesse, Dabigatran auch in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem kardialen Vorhofflimmern zu untersuchen. Warfarin, die derzeitige Standard-Dauerantikoagulation für Patienten mit Vorhofflimmern, ist weit entfernt von den Ideal-Anforderungen an diese Therapie. Ein ideales Antikoagulum sollte zuverlässig, genau vorhersagbar wirken, keine Nahrungsmittel- und Arzneimittelinteraktionen aufweisen und das Blutungsrisiko möglichst nicht erhöhen. Warfarin interagiert mit Nahrungsmitteln und seine Wirkung ist so schwer vorhersagbar, dass regelmäßige Kontrollen des Gerinnungsstatus erforderlich sind und der Patient ständig der Gefahr einer zu geringen (Embolie/Thrombose) oder zu starken Wirkung (Blutung) ausgesetzt ist.

3.1 Phase II: Die PETRO-Studie

Die PETRO-Studie, die erste Untersuchung mit Dabigatran bei Vorhofflimmern, randomisierte 502 Patienten zu 50 mg, 150 mg oder 300 mg Dabigatran jeweils zweimal täglich plus 0 mg/Tag, 81 mg/Tag oder 325 mg/Tag Acetylsalicylsäure oder zu War-



Patienten	Warfarin	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg
6.022	5.862	5.718	4.593
2.890	1.322	6.015	5.862
5.710	4.593	2.945	1.385
6.076	5.939	5.779	4.682
3.044	1.429		

Abbildung 1 Kumulative Hazard Ratios für den primären Endpunkt in der RE-LY-Studie. 150 mg Dabigatran zweimal täglich senkten die Inzidenz von Schlaganfällen/systemischen Embolien signifikant im Vergleich zu Warfarin. Connolly SJ et al., N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151⁴
Grafik adaptiert mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten der RE-LY-Studie

	Dabigatran 110 mg 2x tägl.	Dabigatran 150 mg 2x tägl.	Warfarin
Vorhofflimmer-Typ			
Paroxysmal	32,1 %	32,6 %	33,8 %
Permanent	35,4 %	36,0 %	34,1 %
Persistierend	32,4 %	31,4 %	32,0 %
3 - 6 Punkte im CHADS2-Score*	32,7 %	32,6 %	32,1 %
Herzinsuffizienz	32,2 %	31,8 %	31,9 %
Diabetes mellitus	23,4 %	23,1 %	23,4 %
Hypertonie	78,8 %	78,9 %	78,9 %
Schlaganfall/TIA-Anamnese	19,9 %	20,3 %	19,8 %

* Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos. Setzt sich aus dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter > 75 Jahre, Diabetes mellitus (jeweils 1 Punkt) und früherem Schlaganfall/TIA (zwei Punkte) zusammen.

farin (INR: 2,0 – 3,0) für 12 Wochen.¹¹ Die Dabigatran-Therapie erfolgte doppelblind, Warfarin wurde offen verabreicht. Zweimal täglich 150 mg Dabigatran erwiesen sich als die effektivste und sicherste Dosierung bei Patienten mit Vorhofflimmern – mit dieser Dosis wurden weder thromboembolische Ereignisse noch schwere Blutungen beobachtet.

Zwischen aPTT und Dabigatran-Plasmaspiegeln gab es eine Korrelation, die bei höheren Dabigatran-Plasmaspiegeln etwas abflachte. Die beiden höheren Dabigatran-Dosen wie auch Warfarin verhinderten den bei 50 mg-Dabigatran-Patienten beobachteten Anstieg der D-Dimer-Konzentration.

3.2 Phase III: Die RE-LY-Studie

3.2.1 Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit

Die internationale, multizentrische RE-LY-Studie („Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy“) schloss 18.113 Patienten ein und randomisierte sie zu einer im Median zweijährigen Behandlung mit zwei festen oralen Dabigatran-Dosen (zweimal täglich 110 mg oder zweimal täglich 150 mg; beide Dabigatran-Gruppen waren geblendet) oder Warfarin (offen; Ziel-INR: 2,0 – 3,0).^{4,12,13} Die Studie wurde im PROBE-Design (Prospective, Randomized, Open, Blinded Endpoint evaluation) durchgeführt. Dadurch können Unterschiede in der klinischen Routine besser dargestellt werden.

Einschlusskriterien und Studienziele

Die Studienteilnehmer mussten ein elektrokardiografisch dokumentiertes nicht-valvuläres kardiales Vorhofflimmern (beim Screening oder während der 6 Monate zuvor) plus wenigstens einen der folgenden Schlaganfall-Risikofaktoren aufweisen:

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse der RE-LY-Studie

Endpunkt	Warfarin n = 6.022		Dabigatran, 110 mg n = 6.015			Dabigatran, 150 mg n = 6.076		
	n	%/Jahr	n	%/Jahr	p vs. Warfarin	n	%/Jahr	p vs. Warfarin
Schlaganfall/systemische Embolie (primärer Endpunkt)	202	1,71	183	1,54	0,30	134	1,11	< 0,001
Hämorrhagische Schlaganfälle	45	0,38	14	0,12	< 0,001	12	0,10	< 0,001
Ischämische/unspezifizierte Schlaganfälle	142	1,20	159	1,34	0,35	111	0,92	0,03
Gesamtmortalität	487	4,13	446	3,75	0,13	438	3,64	0,051

- Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA ≥ 2) während der letzten 6 Monate
- Alter ≥ 75 Jahre oder 65 – 74 Jahre plus Diabetes mellitus, Hypertonie oder koronare Herzerkrankung (KHK).
- Primäres Zielkriterium war die Inzidenz von Schlaganfällen oder systemischen Embolien. Primäres Sicherheitsziel war die Anzahl schwerer Blutungen.

Patienten-Charakteristika und Beobachtungsdauer

Die Patienten der RE-LY-Studie hatten ein Durchschnittsalter von 71 Jahren, 63,6 % waren männlich und ungefähr die Hälfte war mit VKA vorbehandelt worden. Die klinischen Eigenschaften fasst die Tabelle 1 zusammen. Die Ausgangscharakteristika der Patienten waren in den drei randomisierten Studiengruppen gleichmäßig verteilt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 2,0 Jahre.

Wirksamkeit

Zweimal täglich 150 mg Dabigatran verhinderten Schlaganfälle/systemische Embolien am effektivsten und senkten die jährliche Rate im Vergleich zu Warfarin um ein Drittel (1,71 % vs. 1,11 % pro Jahr; $p < 0,001$; Abbildung 1, Tabelle 2). Mit der 110 mg-Dabigatran-Dosis gab es bei der Verhinderung von Schlaganfällen einen Trend zugunsten von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin ($p = 0,30$). Auch das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle und die Gesamtmortalität waren bei der 150 mg-Dabigatran-Dosis am niedrigsten (Tabelle 2).

Sicherheit

Die jährliche Rate schwerer Blutungen war mit 110 mg Dabigatran (2,87 %) signifikant um ein Fünftel geringer als mit Warfarin (3,57 %; $p = 0,003$; Tabelle 3). Mit 150 mg Dabigatran gab es einen Trend zugunsten weniger schwerer Blutungen im Vergleich zu Warfarin ($p = 0,32$). Die Raten lebensbedrohlicher und intrakranieller Blutungen waren mit beiden Dabigatran-Dosen signifikant niedriger als mit Warfarin (jeweils $p < 0,05$, Tabelle 3).

Die Myokardinfarkt-Inzidenz betrug 0,64 %/Jahr mit Warfarin, 0,82 %/Jahr mit 110 mg Dabigatran und 0,81 %/Jahr mit 150 mg Dabigatran.

Dyspepsien traten mit 110 mg und 150 mg Dabigatran (11,8 % bzw. 11,3 % der Patienten) häufiger auf als mit Warfarin (5,8 %). Erhöhungen der Leberenzyme (GPT, GOT) auf mehr als das Dreifache der Norm wurden mit Dabigatran in vergleichbarer Zahl beobachtet wie mit Warfarin. 20,7 %, 21,2 % und 16,6 % der 110 mg-, 150 mg-Dabigatran- bzw. Warfarin-Patienten brachen innerhalb von 2 Jahren die Studienbehandlung ab.

Klinischer Netto-Benefit

Die kombinierte jährliche Ereignisrate (größere vaskuläre Ereignisse, schwere Blutungen, Tod) betrug mit Warfarin 7,64 %, mit 110 mg Dabigatran 7,09 % (relatives Risiko: 0,92; $p = 0,10$) und mit 150 mg Dabigatran 6,91 % (relatives Risiko: 0,91; $p = 0,04$).

Beim Vergleich beider Dabigatran-Dosen zeigte sich, dass 150 mg Dabigatran insbesondere wegen weniger ischämischer oder nicht näher definierter Schlaganfälle das Risiko für Schlaganfälle/systemische Embolien relativ zu 110 mg Dabi-

Tabelle 3: Sicherheitsergebnisse der RE-LY-Studie

Endpunkt	Warfarin n = 6.022		Dabigatran, 110 mg n = 6.015			Dabigatran, 150 mg n = 6.076		
	n	%/Jahr	n	%/Jahr	p vs. Warfarin	n	%/Jahr	p vs. Warfarin
Schwere Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt)	421	3,57	342	2,87	0,003	399	3,32	0,32
Lebensbedrohliche Blutungen	212	1,80	145	1,22	< 0,001	175	1,45	0,04
Intrakranielle Blutungen	87	0,74	27	0,23	< 0,001	36	0,30	< 0,001

Tabelle 4: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse in ausgewählten Subgruppen der RE-LY-Studie

Endpunkt	Warfarin		Dabigatran, 110 mg			Dabigatran, 150 mg		
	n	%/Jahr	n	%/Jahr	p vs. Warfarin	n	%/Jahr	p vs. Warfarin
VKA-naiv, n = 9.123								
Schlaganfall/systemische Embolie	97	1,69	89	1,57	0,65	61	1,07	0,005
Schwere Blutungen	205	3,57	176	3,11	0,19	190	3,34	0,55
VKA-erfahren, n = 8.989								
Schlaganfall/systemische Embolie	105	1,74	94	1,51	0,32	73	1,15	0,007
Schwere Blutungen	216	3,57	166	2,66	0,003	209	3,30	0,41
Schlaganfall/TIA-Anamnese, n = 3.623								
Schlaganfall/systemische Embolie	65	2,78	55	2,32		51	2,07	
Schwere Blutungen	97	4,15	65	2,74		102	4,15	

gatan reduzieren ($p = 0,005$). Im Vergleich zu der niedrigeren Dabigatran-Dosis waren mit 150 mg Dabigatran jedoch die Raten schwerer und gastrointestinaler Blutungen signifikant höher. Beide Dabigatran-Dosierungen zeigten relativ zu Warfarin einen beinahe vergleichbaren klinischen Netto-Benefit.

Fazit

Die Prüfarzte der RE-LY-Studie betonen, dass die unterschiedlichen Ergebnisse mit den beiden Dabigatran-Dosen ein individuelles Anpassen der Dabigatran-Dosis an die spezielle Risikosituation des Patienten ermöglichen:

2 x 110 mg Dabigatran vs. Warfarin: weniger Blutungen bei vergleichbarer Inzidenz von Schlaganfällen/systemischen Embolien; 2 x 150 mg Dabigatran vs. Warfarin: weniger Schlaganfälle/systemische Embolien bei vergleichbarer Rate schwerer Blutungen.

3.2.2 Wirksamkeit und Sicherheit in Subgruppen

VKA-naiv vs. VKA-Vortherapie

VKA-naive (50,4 % der RE-LY-Patienten) und VKA-erfahrene, auf Dabigatran umgestellte Patienten profitierten in vergleichbarer Weise von beiden Dabigatran-Dosen.¹⁴ Die Ergebnisse beider Subgruppen entsprachen den Ergebnissen in der Gesamtstudie. Mit 150 mg Dabigatran hatten VKA-naive und -erfahrene Patienten ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien als mit Warfarin und mit 110 mg-Dabigatran-Patienten waren die kombinierten Schlaganfall/systemische Embolie-Raten bei VKA-naiven und -erfahrenen Patienten mit Warfarin vergleichbar (Tabelle 4).

VKA-erfahrene Patienten hatten darüber hinaus mit 110 mg Dabigatran eine niedrigere Rate schwerer Blutungen als mit Warfarin (Tabelle 4). VKA-naive 110 mg-Dabigatran-Patienten und VKA-naive und -erfahrene 150 mg Dabigatran-Patienten hatten mit Warfarin vergleichbare Raten schwerer Blutungen.

Qualität der INR-Einstellung

In der RE-LY-Studie war der Dabigatran-Benefit (Schlaganfall-Reduktion mit 150 mg Dabigatran, Blutungsreduktion mit 110 mg) unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung der Warfarin-Patienten in den jeweiligen Zentren.¹⁵ Da die Effektivität der Warfarin-Antikoagulation mit dem Zeitraum, in dem sich die INR des Patienten im therapeutischen Bereich (time in therapeutic range, TTR) von 2,0 bis 3,0 befindet, korreliert, teilte eine Subanalyse die Zentren nach der mittleren TTR in vier Quartile ein.

Die Zentren-TTR korrelierte weder in der 110 mg-Dabigatran- ($p = 0,89$ für Interaktion) noch in der 150 mg-Dabigatran-Gruppe ($p = 0,20$ für Interaktion) mit der präventiven Dabigatran-Wirksamkeit für Schlaganfall/systemische Embolien im Vergleich zu Warfarin. Das Gleiche galt für die Inzidenz intrakranieller Blutungen ($p = 0,71$ bzw. $0,89$ für Interaktion).

Bei schweren Blutungen zeigte sich beim Vergleich zwischen 150 mg Dabigatran und Warfarin eine Korrelation: In Zentren mit niedrigem durchschnittlichen TTR bluteten 150 mg-Dabigatran-Patienten seltener schwer als Warfarin-Patienten, während bei höherem TTR die Raten schwerer Blutungen vergleichbar waren ($p = 0,03$ für Interaktion). Mit 110 mg Dabigatran waren die Raten schwerer Blutungen unabhängig von der Zentren-TTR niedriger als mit Warfarin.

Schlaganfall/TIA-Anamnese

3.623 Patienten (20,0 %) der RE-LY-Studie hatten eine TIA oder einen Schlaganfall in der Anamnese.¹⁶ 2.273 hatten einen Schlaganfall erlitten, 1.663 eine TIA und 313 beides. Wie erwartet, erreichte diese Hochrisiko-Subgruppe den primären Endpunkt (Schlaganfall/systemische Embolie) signifikant häufiger als die übrigen 14.489 RE-LY-Patienten (2,38 % pro Jahr vs. 1,22 % pro Jahr; $p < 0,0001$).

Die Dabigatran-Behandlungseffekte auf Wirksamkeits- und

Sicherheitsendpunkte waren bei Patienten mit Schlaganfall/TIA-Anamnese mit den Effekten in der Gesamtpopulation konsistent. Der primäre Endpunkt wurde mit Warfarin tendenziell häufiger erreicht als mit beiden Dabigatran-Dosen und schwere Blutungen gab es mit 110 mg Dabigatran signifikant seltener als mit Warfarin (Tabelle 4).

Kardioversion

Während elektrischer oder pharmakologischer Kardioversionen steigt besonders bei unzureichender Antikoagulation das Risiko für thromboembolische Ereignisse.¹⁷ Der Prüfplan der RE-LY-Studie erlaubte Kardioversionen ausdrücklich, empfahl jedoch die Beibehaltung der randomisierten Studienbehandlung. Eine Post-hoc-Analyse untersuchte deshalb den Effekt der Antikoagulation mit Dabigatran bzw. Warfarin bei diesen Patienten.¹⁸

Die RE-LY-Studie belegte, dass die Antikoagulation mit Warfarin oder Dabigatran in dieser klinischen Situation effektiv und sicher ist. Bei 1.270 Studienpatienten erfolgten insgesamt 1.983 Kardioversionen. Die Mehrheit der Kardioversionen (> 80 %) wurde elektrisch und nach mindestens dreiwöchiger Behandlung mit der Studienmedikation (> 75 %) durchgeführt. Nach der Kardioversion erfolgte bei über 85 % der Patienten eine Fortsetzung der Studienbehandlung.

Die Raten für Schlaganfall und systemische Embolie in den 30 Tagen nach Kardioversion waren in allen drei Gruppen niedrig, zu größeren Blutungen kam es ebenfalls selten.

3.2.3 Kosteneffektivität

Eine auf der RE-LY-Studie basierende Analyse der Kosteneffektivität (US-Amerikanische Preise) ergab, dass Dabigatran nach US-Maßstäben eine kosteneffektive Alternative zu Warfarin ist.¹⁹ Nach einem besonderen Verfahren errechnete die Analyse eine „Qualitäts-adjustierte Lebenserwartung“ von 10,28 Jahren (QALYs) mit Warfarin, 10,70 QALYs mit 110 mg Dabigatran und 10,84 QALYs mit 150 mg Dabigatran.

Die höheren Dabigatran-Preise im Vergleich zu Warfarin wurden in der Modellrechnung durch weniger Kosten für Gerinnungsmonitoring, weniger Ausgaben für Schlaganfall-Akutversorgung, Behandlung schwerer Blutungen und Dauerpflegefälle zum großen Teil wieder ausgeglichen.

3.3 Leitlinie der ESC zur Behandlung des Vorhofflimmerns

Die aktualisierte, 2010 veröffentlichte Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) für die Behandlung des Vorhofflimmerns spricht auf Basis der Ergebnisse der RE-LY-Studie folgende Empfehlungen für Dabigatran aus:²⁰

„Wenn eine orale Antikoagulation indiziert ist, sollte Dabigatran als Alternative zur Dosis-adjustierten Vitamin-Antagonisten-Therapie in Erwägung gezogen werden:

- 150 mg Dabigatran zweimal täglich bei Patienten mit niedrigem

Blutungsrisiko (z.B. HAS-BLED-Score 0 – 2) wegen der effektiveren Prävention von Schlaganfällen/systemischen Embolien, niedrigeren intrakraniellen Blutungsraten und vergleichbaren Raten größerer Blutungen im Vergleich zu Warfarin

- 110 mg Dabigatran zweimal täglich bei Patienten mit einem messbaren Blutungsrisiko (z.B. HAS-BLED-Score \geq 3) wegen der mit Warfarin vergleichbaren präventiven Wirksamkeit für Schlaganfälle/systemische Embolien und der niedrigen Raten intrakranieller und größerer Blutungen als mit Vitamin-K-Antagonisten“

DISKUSSION

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) reduzieren die Schlaganfallrate bei Vorhofflimmern erheblich und sind deshalb seit langer Zeit die Standardantikoagulation für Patienten mit Vorhofflimmern. Trotz der hohen Effektivität von Warfarin zeigte eine 2005 publizierte Untersuchung der European Society of Cardiology, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit Vorhofflimmern keine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten erhält.²¹ Das schmale therapeutische Fenster, die schlecht vorhersagbare Wirkung, die durch viele Begleitmedikamente und zahlreiche Nahrungsmittel beeinflusst wird, und das notwendige Gerinnungsmonitoring erschweren und/oder verhindern die indizierte VKA-Dauertherapie bei Vorhofflimmern. Deshalb ist die Gerinnung vieler Patienten nicht zufriedenstellend eingestellt (INR außerhalb des therapeutischen Bereichs von 2,0 – 3,0) mit der Konsequenz, dass die Gefahr von Blutungen und Thromboembolien erhöht ist und das Mortalitätsrisiko steigt.

Der direkte Thrombininhibitor Dabigatran wurde in einer randomisierten Studie mit hoher Fallzahl (n = 18.113) direkt mit Warfarin verglichen. Diese RE-LY-Studie belegt den präventiven Dabigatran-Effekt für Schlaganfälle/systemische Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Zweimal täglich 150 mg Dabigatran senken die Raten für Schlaganfall/systemische Embolie im Vergleich zu Warfarin signifikant um ein Drittel, mit 110 mg Dabigatran zweimal täglich sind die Blutungsraten signifikant niedriger als mit Warfarin. Damit steht jetzt für die Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern eine deutlich einfacher handhabbare und sicherer wirkende Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Es ist keine Routine-Überwachung der Gerinnung wie mit VKA erforderlich.

Die RE-LY-Studie zeigte darüber hinaus, dass die vorteilhaften Effekte von Dabigatran konsistent über fast alle untersuchten Subpopulationen (Vitamin-K-Antagonisten-naiv/erfahren, Schlaganfall/TIA in der Anamnese, Kardioversion) nachweisbar waren:

Die Dabigatran-Behandlung kann unabhängig von einer bisherigen VKA-Vortherapie eingeleitet werden. VKA-naive und -erfahrene Patienten sprechen in vergleichbarer Weise auf den direkten Thrombininhibitor an.¹⁴ Eine weitere Subauswertung

Expertenkommentar

von Prof. Dr. Stefan H. Hohnloser, Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Abt. Kardiologie

„Die Entwicklung von Dabigatran als neues Antikoagulans zur Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern stellt einen Meilenstein der modernen Pharmaforschung dar. Seit vielen Jahren sind die Schwierigkeiten der Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon, Warfarin) ein wichtiger Grund dafür, dass Patienten mit Vorhofflimmern und dadurch bedingter Schlaganfall-Gefährdung überhaupt nicht oder nur unzureichend antikoaguliert werden. Mit der Entwicklung des direkten Thrombininhibitors Dabigatran steht jetzt erstmals eine Alternative zur Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei der großen Zahl von Patienten mit Vorhofflimmern (allein in Deutschland geschätzt 600.000 bis 1 Million Patienten) zur Verfügung. In einem sorgfältig konzipierten und durchgeführten Entwicklungsprogramm ist gezeigt worden, dass die Therapie mit Dabigatran sicher, effizient und subjektiv gut verträglich ist. In die entscheidende Studie, die RE-LY-Studie, wurden mehr als 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern und Risikofaktoren für einen Schlaganfall eingeschlossen und zufallsmäßig mit 110 mg oder 150 mg Dabigatran 2 mal täglich oder aber mit Warfarin behandelt. Verglichen mit dem Vitamin-K-Antagonisten zeigte die höhere Dabigatran-Dosis eine signifikant überlegene Wirkung hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen. Die Effekte von Dabigatran waren konsistent in allen untersuchten Patienten-Subgruppen. Aus klinischer Sicht das vielleicht interessanteste Ergebnis ist die Tatsache, dass beide Dabigatran-Dosierungen mit einer Reduktion hämorrhagischer Schlaganfälle um bis zu 74 % assoziiert waren. Bekanntlich sind solche intrazerebralen Blutungen die gefürchtetste Komplikation der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten. Eine Reduktion zerebraler Hämorrhagien zeigte sich gerade auch bei den Patienten, die in der Vergangenheit schon einmal einen Schlaganfall erlitten hatten und deshalb aus sekundärprophylaktischen Gründen behandelt wurden. Das gesamte Nebenwirkungsprofil von Dabigatran ist als günstig zu bezeichnen, verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten zeigte sich lediglich eine Häufung gastrointestinaler Beschwerden (Dyspepsie).

Zusammenfassend besteht kein Zweifel, dass die Antikoagulationstherapie mit Dabigatran eine lange erwartete Bereicherung des therapeutischen Armamentariums bei der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern, der klinisch häufigsten Herzrhythmusstörung, darstellt.“

der RE-LY-Studie belegte zusätzlich die Effektivität von Dabigatran während und nach Kardioversionen.¹⁷ Die höhere Effektivität von 150 mg Dabigatran war unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung in dem jeweiligen Studienzentrum.¹⁵

Die Untersuchung von zwei Dabigatran-Dosen (110 mg und 150 mg, jeweils zweimal täglich) erlaubt dem Kliniker eine individuelle Anpassung der Therapie mit dem neuen direkten Thrombininhibitor an die Bedürfnisse des Patienten mit Vorhofflimmern. Bei niedrigem Blutungsrisiko werden in der künftigen klinischen Praxis wahrscheinlich 150 mg Dabigatran – wie es bereits jetzt die ESC-Leitlinien²⁰ empfehlen – wegen der höheren präventiven Wirksamkeit in Bezug auf das Schlaganfallsrisiko vorgezogen werden, während Patienten mit hohem Blutungsrisiko wegen der im Vergleich zu Warfarin um ein Fünftel geringeren Rate schwerer Blutungen stärker von der niedrigeren Dosis profitieren könnten und deshalb entsprechend der ESC-Leitlinien bevorzugt 110 mg Dabigatran erhalten sollten.

Dabigatran stellt trotz der höheren direkten Ausgaben eine kosteneffektive Alternative zu Warfarin dar. Die Kosteneffektivitätsanalyse von Freeman et al. bestätigte selbst unter der Annahme relativ hoher US-Amerikanischer Tagestherapiekosten die Kosteneffektivität des neuen direkten oralen Thrombininhibitors.¹⁹ Weniger Schlaganfälle und weniger systemische Embolien bedeuten eine deutlich geringere Zahl von Dauerpflegefällen, was sich bei einer Gesamtbetrachtung der zu erwar-

tenden lebenslangen Behandlungs- und Pflegekosten erheblich bemerkbar macht.

Dabigatran hat das Potenzial, die Qualität der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern nachhaltig zu verbessern: Für den neuen oralen Thrombininhibitor sprechen die im Vergleich zu Warfarin unkomplizierte Handhabung, die größere therapeutische Sicherheit und die höhere Effektivität. Die VKA-Ära und das häufige Gerinnungsmonitoring inkl. des „Marcumar-Passes“ könnten bald Vergangenheit sein.

Fazit für die Praxis →

Fazit für die Praxis

- Dabigatran ermöglicht eine effektive und gut vorhersagbare orale Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern.
- Die Antikoagulation mit Dabigatran kann ohne regelmäßige INR-Bestimmung erfolgen. Die erforderliche Gerinnungsüberwachung ist weniger engmaschig als mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA).
- Zweimal täglich 150 mg Dabigatran senken die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern signifikant.
- Zweimal täglich 110 mg Dabigatran sind mit einer signifikant niedrigeren Rate starker Blutungen assoziiert als Warfarin.
- In der RE-LY-Studie ist die Wirksamkeit von Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern über einen weiten Bereich von Subgruppen konsistent (z.B. VKA-naiv/erfahren, Kardioversion, Schlaganfall/TIA-Anamnese).
- Dabigatran hat das Potenzial, bei Patienten mit Vorhofflimmern die bisher übliche Antikoagulation mit VKA zu ersetzen.

Literatur

- 1 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983-988
- 2 The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. The effect of Warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511
- 3 Fachinformation Pradaxa, Stand: Januar 2011
- 4 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al., Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151
- 5 Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al., The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects, *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303
- 6 Blech S, Ebner Th, Ludwig-Schwellinger E et al., The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2008; 36: 386-399
- 7 Liesenfeld KH, Schäfer HG, Trocóniz IF et al., Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 527-537
- 8 Stangier J, Nehmiz G, Reilly P et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran in a dose finding trial in atrial fibrillation (abstract). *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): OR271
- 9 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al., Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-956
- 10 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al., Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-2185
- 11 Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al., Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with Warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419-1426
- 12 Ezekowitz MD, Connolly S, Parckh A et al., Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805-810.e2
- 13 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al., Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-1876
- 14 Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ et al., Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246-2253
- 15 Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al., Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-983
- 16 Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al., Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-1163
- 17 Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP et al., Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 851-855
- 18 Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131-136
- 19 Freeman JV, Zhu RP, Owens DK et al., Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011; 154: 1-11
- 20 The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; doi:10.1093/eurheartj/ehq278
- 21 Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ (European Heart Survey Investigators) et al., Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-2434