

# Antikoagulation – der neue Anzug passt

«Real-Life»-Daten zur Hirnschlagprävention mit Dabigatran bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

**Schlaganfallprävention bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Neu publizierte klinische und «Real-Life»-Sicherheitsdaten mit Pradaxa®**

Pressekonzferenz Fa. Boehringer Ingelheim (Schweiz), Zürich, 2. Oktober 2013

Die Vorteile der neuen oralen Antikoagulanzen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten, den herkömmlichen zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern eingesetzten Wirkstoffen, sind in Studien hinlänglich belegt. Doch bevor sie ihren Patienten neue Medikamente verschreiben, warten viele Ärzte erst ab, ob sie sich auch im «wahren Leben» bewähren. Dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran ist dies nun offensichtlich gelungen.

.....  
**RALF BEHRENS**  
 .....

Neben den gegen den Faktor Xa gerichteten Substanzen Apixaban und Rivaroxaban gehört Dabigatran zu den sogenannten neuen oralen Antikoagulanzen (NOAC), die sich anschicken, bei der Thrombembolieprophylaxe die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) abzulösen, welche jahrzehntelang die Vormachtstellung auf diesem Gebiet innehatten. Bereits die erstmals Ende 2012 am AHA-Kongress vorgestellten Daten der RELY-ABLE-Studie (1), einer 28-monatigen Fortsetzung der RE-LY-Studie (2), in der die Patienten mit Dabigatran (2-mal täglich entweder 110 mg oder 150 mg) oder Warfarin behandelt worden waren, konnten die in RE-LY erzielten günstigen Resultate hinsicht-

lich Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran auch über einen Anwendungszeitraum von insgesamt 4,3 Jahren bestätigen. Zudem hat die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Frühjahr 2013 die Ergebnisse einer 14-monatigen Postmarketing-Beobachtung von insgesamt 54 000 Patienten publiziert (3), die entweder Dabigatran oder Warfarin zur Antikoagulation erhalten hatten. Auch diese sogenannten «Real-Life»-Daten, die in Zusammenarbeit mit Krankenversicherern erhoben wurden, zeigen, dass unter Dabigatran im Vergleich zum VKA sowohl weniger gastrointestinale als auch weniger intrakranielle Blutungen aufgetreten waren.

## Tückische Thromben

VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung und gleichzeitig durch die Gefahr der Thrombenbildung im Vorhof einer der Hauptrisikofaktoren für Schlaganfälle. Von den sich in der Schweiz jährlich ereignenden rund 16 000 Insulten, so Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Chefarzt der Universitätsklinik für Kardiologie am Inselspital

Bern, stehe etwa ein Viertel ursächlich im Zusammenhang mit VHF. Das Tückische am durch VHF verursachten Verschluss eines hirnversorgenden Blutgefässes ist, dass er sich abrupt ereignet, während sich bei Schlaganfällen, die auf sich langsam vollziehende arteriosklerotische Gefässverengungen zurückgehen, zuvor meist Umwege ausgebildet haben, über die die betroffenen Gewebe zum Teil doch noch mit Blut versorgt werden können. Daher sind die Folgen beim VHF-bedingten ischämischen Stroke wesentlich gravierender: Etwa 60 Prozent der Betroffenen tragen eine dauerhafte Behinderung davon, und rund jeder Fünfte gar überlebt den Hirnschlag nicht.

Zur Vorbeugung vor ischämischen Schlaganfällen ist bei VHF-Patienten deshalb eine dauerhafte Antikoagulation vonnöten, welche aber gleichzeitig das Risiko eines hämorrhagischen Insults, also einer Hirnblutung, erhöht. Medikamente der ersten Wahl hierzu sind seit vielen Jahren die VKA (in Europa meist Phenprocoumon, in den USA Warfarin), deren Dosis jedoch individuell regelmässig über die Messung



Abbildung 1: Prof. Dr. med. Bernhard Meier (links) und Prof. Dr. med. Stuart Connolly  
 Foto: Ralf Behrens

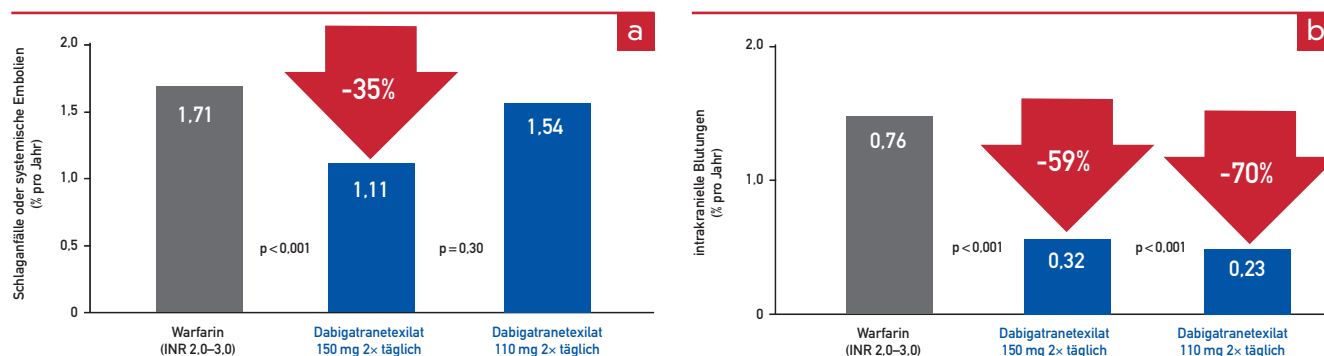


Abbildung 2: Ergebnisse der RE-LY-Studie (1): gegenüber Warfarin signifikante Reduktion des relativen Risikos für Schlaganfälle und systemische Embolien um 35% unter Dabigatran 150 mg sowie vergleichbare Rate von Schlaganfällen und systemischen Embolien unter Dabigatran 110 mg (a); signifikant weniger intrakranielle Blutungen unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (b) Abbildung: Boehringer Ingelheim

des INR-(International Normalized Ratio-)Werts angepasst werden muss. Bei ihnen besteht allerdings zwischen dem erhöhten Blutungsrisiko bei zu starker Antikoagulation und dem Risiko eines ischämischen Schlaganfalls bei fehlender oder zu geringer Antikoagulation nur ein kleines therapeutisches Fenster im INR-Bereich zwischen 2 und 3. Dieser Wert jedoch, das hat eine aktuelle Schweizer Untersuchung (4) ergeben, wird mit VKA nur bei etwa 60 Prozent der VHF-Patienten erreicht. «Der Arzt hat die Tendenz, hier eher unterzudosieren, denn eine eventuelle Blutung ist klar sein Problem», weiss Prof. Meier um die Schwierigkeiten im Umgang mit diesen Substanzen, die noch dazu durch Interaktionen mit Nahrungs- oder anderen Arzneimitteln in ihrer Wirkung beeinflusst werden können. Alternativ zu VKA lassen sich bei vielen Patienten NOAC wie etwa Dabigatran einsetzen, wodurch ein routinemässiges Gerinnungsmonitoring nach Dosisanpassungen entfällt.

### RE-LY und RELY-ABLE – Dabigatran überzeugt in Studien ...

Während Dabigatran (Pradaxa®) in der Schweiz erst seit Mai 2012 zur Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem VHF zugelassen ist, besteht im aussereuropäischen Ausland, darunter in den USA, in Kanada, Japan, Südkorea und Neuseeland, für diese Indikation bereits seit 2010 eine Zulassung. Zuvor durfte der Wirkstoff schon seit 2008 auch in Europa zur Thrombembolieprophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatz eingesetzt werden.

Grundlage für die Zulassung von Dabigatran waren die positiven Daten aus der RE-LY-Studie. In dieser prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie waren an insgesamt mehr als 18 000 Patienten mit nicht valvulärem VHF in rund 950 Zentren in 44 Ländern zwei verschiedene verblindet applizierte Dosen Dabigatran (110 und 150 mg, 2-mal täglich) mit offen verabreichtem Warfarin (INR: 2–3, TTR [«time in

therapeutic range»]: 67%) zur Prävention von Schlaganfällen verglichen worden. In der Intention-to-Treat-Analyse zeigte sich eine Überlegenheit von 150 mg Dabigatran gegenüber Warfarin (signifikante 35%-Reduktion des relativen Risikos für Schlaganfälle und systemische Embolien), unter der niedrigeren Dosis Dabigatran waren die Ereignisraten vergleichbar mit denen unter Warfarin (Abbildung 2a). Zudem war es unter beiden Dabigatrandosierungen signifikant seltener zu lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen gekommen (Abbildung 2b).

Doch Ergebnisse aus Studien seien nicht ohne Weiteres auf die Routineversorgung zu übertragen, schränkte Prof. Meier ein, denn diese finde in einem komplexen Kontext mit mehr oder weniger aufeinander abgestimmten Behandlungsschritten an meist multimorbiden Patienten statt. «Das ist wie mit dem Kleiderkauf: Ob das neue Kleid wirklich passt, sieht man nicht im Katalog, sondern erst, wenn man es anzieht», so der Berner Kardiologe.

#### Tabelle:

### Mini-Sentinel-Untersuchung der FDA (3): Häufigkeit von Blutungsereignissen unter Dabigatran (Pradaxa®) im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) im Praxisalltag

	Intrakranielle Blutungen		Gastrointestinale Blutungen	
	Ereignisse/Patienten	Ereignisse pro 100 000 Behandlungstage	Ereignisse/Patienten	Ereignisse pro 100 000 Behandlungstage
Pradaxa®	8/10 587	0.8	16/10 599	1.6
VKA	109/43 549	2.4	160/43 541	3.5

Um die Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Dabigatrandosierungen im Langzeitverlauf zu überprüfen, wurden die Patienten bereits nach Abschluss der RE-LY-Studie für weitere bis zu 2,3 Jahre nachbeobachtet. Die Ergebnisse dieses Follow-ups (RELY-ABLE-Studie), die Studienleiter Prof. Dr. med. Stuart Connolly, Director Division of Cardiology, McMaster University, Hamilton, Kanada, zusammenfasste, waren konsistent mit den positiven Daten aus RE-LY.

#### ... und mit «Real-Life»-Daten

Dass der neue Antikoagulationsanzug tatsächlich sitzt, zeigen nun aber vor allem die Ergebnisse einer von der FDA durchgeführten Mini-Sentinel-Analyse: Die Behörde hat dazu auf den Krankenversicherungen vorliegende Daten von 54 000 VHF-Patienten zurückgegriffen, welchen zur Antikoagulation vom Arzt entweder Dabigatran oder Warfarin verschrieben worden war. Auch hier liessen sich unter Dabigatran nicht mehr intrakranielle oder gastrointestinale Blutungen feststellen als mit dem VKA (*Tabelle*). Da durch die Auswertung der Versicherungsdaten praktisch jede aufgetretene Blutung

erfasst werden konnte, besitzt diese Untersuchung eine sehr hohe Aussagekraft. Mit ihr liessen sich auch die nach Zulassung von Dabigatran zunächst aufgekommene Befürchtungen widerlegen, das Blutungsrisiko sei unter der neuen Substanz erhöht. Die kurz nach der Markteinführung vermehrt gemeldeten Blutungsereignisse unter dem NOAK hätten vielmehr das Bild insofern verfälscht, erklärte Prof. Meier, als dass Ärzte Blutungen unter dem neuen Medikament jeweils gemeldet hätten, unter VKA dagegen nicht, weil diese Komplikation bei Letzteren hier schliesslich allgemein bekannt sei.

Prof. Connolly stellte zudem aus dem Quebec Provincial Registry (5) weitere Daten zur realen Behandlungssituation von Dabigatran vor. In diesem Register wurden während eines zweijährigen Zeitraums nach dem Dabigatran-Launch knapp 13 000 über 65-jährige Patienten mit nicht valvulärem VHF, welche entweder Dabigatran oder Warfarin neu verschrieben bekommen hatten, erfasst und ihre Krankheitsverläufe dokumentiert. Dabei zeigte sich sowohl unter 110 mg als auch unter 150 mg Dabigatran gegenüber Warfarin der schon in RE-LY beobachtete signifi-

kante Rückgang der Rate für Schlaganfälle oder systemische Embolien (110 mg Dabigatran: 3,8%; 150 mg Dabigatran: 2,7%; Warfarin: 9,3%).

Nach den derzeit gültigen Richtlinien gebe es keinen Grund, so Prof. Meier und Prof. Connolly, VHF-Patienten nicht auf die gegenüber VKA – bei gleichem oder gar geringerem Blutungsrisiko und zudem einfacherer Handhabung – effektivere Schlaganfallprophylaxe mit den NOAC umzustellen. Dies gilt auch unter Mitberücksichtigung des Kostenfaktors, wie Prof. Meier betonte: «Wenn man den Nutzen der Lebensrettung, von weniger Hirnschlägen wirklich erreichen will, muss man schon etwas Geld in die Hand nehmen – sparen und gleichzeitig besser behandeln, das geht nicht.» ❖

#### Ralf Behrens

##### Referenzen:

1. Connolly SJ et al., *Circulation* 2013; 128(3): 237–243.
2. Connolly SJ et al., *NEJM* 2009; 361: 1139–1151.
3. Southworth MR et al., *NEJM* 2013; 368: 1272–1274.
4. Bogdanovic S et al., *Cardiovasc Med* 2013; 14 (Suppl 22).
5. Quebec Provincial Registry, presented at the INESSS meeting, December 18, 2012.