



# Arzneimittel im Blickpunkt 36

Stand: 26. September 2011

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de) ▪ [www.kvb.de/praxis/verordnungen](http://www.kvb.de/praxis/verordnungen)

## ■ Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) – Indikationserweiterung Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

### Zusammenfassung und Fazit

- Mit Dabigatran, einem oralen Thrombininhibitor, steht für die Schlaganfallprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (s. Zulassung und Pharmakodynamik) eine Alternative zu Vitamin K-Antagonisten zur Verfügung.
- Die Standarddosierung beträgt zweimal täglich 150 mg. Die Einnahme muss zuverlässig alle 12 Stunden erfolgen.
- Bei älteren Patienten > 80 Jahre ist besondere Vorsicht geboten (cave: Blutungsrisiko, Nieren- und Leberfunktion, Gewicht); die Fachinformation empfiehlt ggf. eine Dosisreduktion auf 110 mg zweimal täglich. In der Zulassungsstudie (RE-LY) zeigten sich für diese Dosierung keine Vorteile gegenüber Warfarin, das Blutungsrisiko jedoch war vermindert.
- Zu beachten ist die zulassungskonforme Anwendung bei Patienten unter 65 Jahren nur mit Risikofaktoren (- nach Schlaganfall, TIA oder systemischer Embolie, - Herzinsuffizienz ( $\geq$  NYHA 2) oder - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40%).
- Patienten, die unter einem Vitamin K-Antagonisten gut eingestellt sind, sollten nicht umgestellt werden;
- auch Neu-Einstellungen können weiterhin auf Vitamin K-Antagonisten gemacht werden, da nicht alle Patienten von einer Behandlung mit Dabigatran profitieren.
- Der Einsatz von bzw. die Umstellung auf Dabigatran kann erwogen werden bei
  - Problemen in der INR-Einstellung oder Unverträglichkeit eines Vitamin K-Antagonisten
  - Patienten mit einer guten Adherence (= Compliance)
- Im primären Endpunkt (Schlaganfall und systemische Embolien) ergab sich in der Zulassungsstudie ein kleiner, aber signifikanter Vorteil allein für die 150 mg Dosierung - bei gleichem Blutungsrisiko - im aktiven Vergleich mit Warfarin.
- Die amerikanische Leitlinie sieht die Therapieoption als gleichwertig zu Warfarin an.
- Die Tagestherapiekosten von Dabigatran (3,54 € sowohl in der 150 mg als auch 110 mg Dosierung) liegen ca. 18-mal höher als bei Phenprocoumon (DDD (3 mg): 0,20 €). Die Kosten für das Monitoring jedoch entfallen.

## Vorteile von Dabigatran

- In der Zulassungsstudie ergab sich ein geringer, aber signifikanter Vorteil im primären Endpunkt (Schlaganfall und systemische Embolien) von absolut 0,58 % (NNT= 172) bei der Dabigatran Dosierung von 150 mg im Vergleich zu Warfarin - bei gleichem Blutungsrisiko
- Das Gerinnungsmonitoring, wie es unter Vitamin K-Antagonisten zwingend erforderlich ist, kann bei Dabigatran entfallen.
- Unter der 110 mg Dosierung von Dabigatran traten bei vergleichbarer Wirkung zu Warfarin weniger Blutungen auf.

## Potentielle Einschränkungen

- Aktuell steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung.
- Die Bestimmung der Aktivität der Antikoagulation ist komplex und aufwendig (Auszug aus der Fachinformation: „Der Test zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist weit verbreitet ... Allerdings ist die Sensitivität des aPTT-Tests eingeschränkt und insbesondere bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln für die präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet. Hohe aPTT-Werte sind mit Vorsicht zu interpretieren. Falls erforderlich, sollten andere quantitative Tests mit höherer Sensitivität, wie die Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben, durchgeführt werden.“).
- Klinische Konsequenzen der Non-Adherence sind unbekannt: bei vergessener Einnahme scheint das Thromboserisiko innerhalb weniger Stunden stark anzusteigen; vermutet wird ein „Rebound-Effekt“ von Thrombin nach einer vergessenen Einnahme. Eine unzuverlässige Compliance mag so zu einer erhöhten Gefahr für einen Myokardinfarkt führen.
- Die Kapseln müssen im Ganzen genommen werden. Sie dürfen weder geteilt noch geöffnet werden, da so die Gefahr für Blutungen erhöht werden kann (aufgrund der erhöhten Bioverfügbarkeit).
- Aus Stabilitätsgründen ist keine Verblisterung möglich.

## Zulassung und Pharmakodynamik

Die Zulassung von Dabigatran (bisher nur in der Indikation Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz) wurde durch das CHMP/EMA erweitert. Dabigatran erhielt die Zulassung nun als ein Vertreter oraler Antikoagulantien zur „Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren:

- Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) oder systemische Embolie
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
- Symptomatische Herzinsuffizienz,  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) Klasse 2

- *Alter  $\geq$  75 Jahre*
- *Alter  $\geq$  65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie“.*

Als direkter Thrombininhibitor übt es den Antikoagulationseffekt ohne Beteiligung von Antithrombin aus. Durch die Hemmung von Thrombin werden Fibrinogen nicht zu Fibrin und Faktor XIII nicht zu Faktor XIIIa aktiviert. Dabigatran muss zweimal täglich - im Abstand von 12 Stunden - genommen werden. Die empfohlene Tagesdosis beträgt zweimal 150 mg, entsprechend 300 mg, täglich. Bei älteren *Patienten zwischen 75 und 80 Jahren* ist grundsätzlich keine Dosisanpassung erforderlich. In Abhängigkeit von thromboembolischem Risiko und Blutungsgefahr kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis auf 110 mg zweimal täglich reduziert werden. Bei *Patienten > 80 Jahre* wird eine Dosisanpassung auf zweimal 110 mg täglich empfohlen. Wird eine Einnahme vergessen, kann sie innerhalb von sechs Stunden nachgeholt werden. Ist die Zeitspanne bis zur nächsten planmäßigen Einnahme geringer als sechs Stunden, sollte die vergessene Dosis nicht nachgeholt werden, sondern danach, wie gewohnt, weiter eingenommen werden.

### **Pharmakokinetik**

Dabigatran interagiert nicht mit dem Cytochrom-P-450 Komplex. Es ist jedoch ein Substrat des P-Glykoproteintransporters. Es wird renal eliminiert und die Serum Halbwertszeit liegt bei 12 bis 17 Stunden.

### **Nebenwirkungen**

Wie auch bei anderen oralen Antikoagulantien ist eine erhöhte Blutungsgefahr beobachtet worden (vgl. Studienlage / UAWs). Im Allgemeinen hat sich Dabigatran als gut verträglich gezeigt. Dyspepsie und andere abdominelle Beschwerden traten signifikant häufiger auf. Nähere Details entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

### **Wechselwirkungen und Kontraindikationen**

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $< 30$  ml/min ist Dabigatran kontraindiziert. Da Patienten mit Leberenzymwerten über das Zweifache des oberen Grenzwertes des Normbereichs von der Zulassungsstudie ausgeschlossen wurden, wird die Anwendung bei diesen Patienten daher nicht empfohlen. Die Anwendung von Dabigatran sollte bei gleichzeitiger Therapie mit Inhibitoren des P-Glykoprotein-Transporters wie Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol und Clarithromycin unter Vorsicht erfolgen, da es zu erhöhten Dabigatran-Spiegeln kommen kann. P-Glykoproteininduktoren wie Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut können zu erniedrigten Dabigatran-Wirkspiegeln führen. Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran und ASS oder Clopidogrel kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Die Kombination von Pradaxa und folgenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht

und könnte das Blutungsrisiko erhöhen: unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine, Fondaparinux, Hirudine, thrombolytische Wirkstoffe, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Ticlopidin, Prasugrel, Dextran, Sulfinpyrazon, Rivaroxaban und Vitamin K-Antagonisten.

### **Weitere Vorsichtsmaßnahmen**

Bei Patienten unter 50 kg wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Bei chirurgischen oder invasiven Eingriffen besteht für mit Dabigatran behandelte Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko, was ein vorübergehendes Absetzen erforderlich machen kann. Bei vorübergehendem Absetzen der Behandlung wegen medizinischer Eingriffe ist Vorsicht geboten, eine Überwachung der Gerinnungshemmung ist sicherzustellen bzw. mit einem Blutgerinnungstest ist festzustellen, ob die Hämostase noch beeinträchtigt ist. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten. In der Fachinformation sind Regeln zum Absetzen in der prä-operativen Phase eines elektiven Eingriffes in Abhängigkeit von Nierenfunktionsleistung und Blutungsrisiko zusammengefasst. Ein akuter Eingriff sollte nach Absetzen von Dabigatran und nach Möglichkeit bis mindestens 12 Stunden nach der letzten Dosis verschoben werden. Das erhöhte Blutungsrisiko ist gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abzuwägen. Hinweise zur Umstellung von und auf andere orale sowie auch parenterale Antikoagulantien entnehmen Sie bitte ebenfalls der Fachinformation.

### **Studienlage**

Die Zulassung beruht hauptsächlich auf einer Phase III Studie, der RE-LY Studie (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy).

### **Design**

Die Studiendauer der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie, welche im Dabigatran-Arm bzgl. der Dosis Dabigatran zu 110 mg oder 150 mg zweimal täglich verblindet, jedoch offen (adjustierte Warfarin-Dosis) im Warfarin-Arm war, wurde auf zwei Jahre angelegt. In die Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlich einer der folgenden Eigenschaften eingeschlossen: vorangegangener Schlaganfall oder TIA, Linksherzinsuffizienz mit weniger als 40 % Ejektionsfraktion nach New York Heart Association Klasse II oder schwerwiegendere Herzinsuffizienz-Symptome innerhalb der letzten 6 Monate, mind. 75 Jahre oder 65 bis 74 Jahre mit Diabetes, Bluthochdruck oder KHK. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer schweren Herzklappenerkrankung (inkl. Herzklappenersatz), ein Schlaganfall innerhalb der letzten 14 Tage, ein schwerer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, ein erhöhtes hämorrhagisches Risiko, eine Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min oder eine aktive Lebererkrankung. Zusätzlich wird im Kommentar zur Veröffentlichung der Studie angegeben, dass Patienten, die „nicht compliant“ waren, ausgeschlossen wurden (Gage 2009).

## Endpunkte

Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Als sekundäre Endpunkte wurden Schlaganfall, systemische Embolie und Tod analysiert. Sowohl für den primären als auch die sekundären Endpunkte wurde zunächst statistisch auf Nicht-Unterlegenheit und wenn diese nachgewiesen wurde, dann in einem zweiten Schritt auf Überlegenheit getestet.

## Ergebnisse

18.113 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten waren im Durchschnitt 71 Jahre alt und 82 kg schwer (Männeranteil 63,6 %). Die Hälfte aller Patienten hatte zuvor eine Langzeittherapie mit einem Vitamin K-Antagonisten erhalten. Die gleichzeitige Medikation mit ASS lag in allen Studienarmen bei ca. 20 %. Der durchschnittliche Anteil des Studienzeitraums in dem die INR (Warfarin-Arm) innerhalb des therapeutischen Bereiches von 2,0 bis 3,0 war, lag bei 64 %. Der mediane Beobachtungszeitraum war zwei Jahre. Die Abbruchrate unter Dabigatran lag nach einem Jahr bei 14,5 % (110 mg) bzw. 15,5 % (150 mg) und unter Warfarin bei 10,2 %. Nach zwei Jahren haben 20,7 % bzw. 21,2 % der Studienteilnehmer in der Dabigatran-Gruppe die Studie nicht beendet, der Anteil in der Warfarin-Gruppe lag bei 16,6 %.

	Dabigatran 110 mg (N=6015)	Dabigatran 150 mg (N=6076)	Warfarin (N=6022)	Dabigatran 110 mg vs. Warfarin		Dabigatran 150 mg vs. Warfarin	
	Ereignisse % / Jahr	Ereignisse % / Jahr	Ereignisse % / Jahr	Relatives Risiko (95 % KI)	P Wert	Relatives Risiko (95 % KI)	P Wert
Schlaganfall oder systemische Embolie (Primärer Endpunkt)	1,53	1,11	1,69	0,91 (0,74-1,11)	< 0,001* (Nicht-Unterlegenheit) 0,34 (Überlegenheit)	0,66 (0,53-0,82)	< 0,001* (Nicht-Unterlegenheit) < 0,001* (Überlegenheit)
Schlaganfall	1,44	1,01	1,57	0,92 (0,74-1,13)	0,41	0,64 (0,51-0,81)	< 0,001*
Herzinfarkt	0,72	0,74	0,53	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048* #
Tod jeglicher Ursache	3,75	3,64	4,13	0,91 (0,80-1,03)	0,13	0,88 (0,77-1,00)	0,051

\* p < 0,05: statistisch signifikant

- Es ergab sich ein Vorteil im primären Endpunkt von absolut 0,58 % (NNT= 172) bei der Dabigatran Dosierung von 150 mg; für die 110 mg Dosierung ergab sich keine Überlegenheit.
- Das Auftreten von Herzinfarkten war bei Dabigatran 150 mg (grenzwertig) signifikant höher.

# ) In einem nachträglich veröffentlichten Brief im New England Journal of Medicine (NEJM –Letter) wurde die Herzinfarkttrate korrigiert/ revidiert, so dass der Unterschied zu Warfarin nicht mehr signifikant ausfällt (die Tendenz bleibt): Ereignisse % / Jahr: Dabigatran 110mg: 0,82 Dabigatran 150mg: 0,81 Warfarin: 0,64; Relatives Risiko (95% KI) Dabigatran 110mg: 1,29 (0,96–1,75) p=0,09 , Dabigatran 150mg: 1,27 (0,94–1,71) p=0,12. Während im Verlauf der Studie keine Fälle von stummen Herzinfarkten (definiert als neues Auftreten pathologischer Q Wellen im EKG) durch die Studienleiter gemeldet wurden, ergab eine Nachprüfung der Routine-EKG-Berichte, dass in 28 Fällen die Kriterien eines Stummen Myokardinfarkts doch erfüllt sind (Connolly et al 2010).

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

	Dabigatran 110 mg (N=6015)	Dabigatran 150 mg (N=6076)	Warfarin (N=6022)	Dabigatran 110 mg vs. Warfarin		Dabigatran 150 mg vs. Warfarin	
	Ereignisse % / Jahr	Ereignisse % / Jahr	Ereignisse % / Jahr	Relatives Risiko (95 % KI)	P Wert	Relatives Risiko (95 % KI)	P Wert
Schwere Blutungen	2,71	3,11	3,36	0,8 (0,69-0,93)	<b>0,003*</b>	0,93 (0,81-1,07)	0,31
Leichte Blutungen	13,16	14,84	16,37	0,79 (0,74-0,84)	<b>&lt; 0,001*</b>	0,91 (0,85-0,97)	<b>0,005*</b>
Intrakranielle Blutungen	0,23	0,3	0,74	0,31 (0,20-0,47)	<b>&lt; 0,001*</b>	0,4 (0,27-0,6)	<b>&lt; 0,001*</b>
GIT Blutungen	1,12	1,51	1,02	1,10 (0,86-1,41)	0,43	1,5 (1,19-1,89)	<b>&lt; 0,001*</b>

\* p < 0,05: statistisch signifikant

Bei den extrakraniellen Blutungen insgesamt ergaben sich keine Unterschiede.

Dabigatran war gut verträglich und es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zu Warfarin, Dyspepsie trat unter Dabigatran signifikant häufiger als unter Warfarin auf.

### Post-hoc-Auswertungen

Solche nachträglichen Auswertungen sind generell nicht beweiskräftig, sie haben lediglich „Hinweis-Charakter“ auf bestimmte Sachverhalte und erfordern korrekterweise beweisende Folgestudien.

- In einer solchen Post-hoc-Analyse wurden Interaktionseffekte zwischen dem Alter der Patienten und dem Blutungsrisiko unter Dabigatran untersucht. Dabei ergab sich für die Dabigatran 150 mg Dosierung bei der älteren Patientengruppe > 75 Jahren der Hinweis auf ein erhöhtes Risiko hinsichtlich schwerwiegender Blutungen (5,10 % versus 4,37 %; p= 0,07; p for interaction < 0,001). Bei Patienten < 75 Jahren scheint das Risiko schwerer



Blutungen vermindert (2,12 % versus 3,04 %;  $p < 0,001$ ). Dieser Interaktionseffekt zwischen Blutungsrisiko und Alter war unter Dabigatran offensichtlich für das Auftreten extrakranieller Blutungen, das Risiko für intrakranielle Blutungen scheint altersunabhängig geringer als unter Warfarin (Eikelboom et al 2011).

- Bei Patienten, die  $> 65,5$  % der Zeit im INR therapeutischen Range (2,0 bis 3,0) waren, zeigte sich auch die 150 mg Dosierung dem Warfarin nicht signifikant überlegen. Bei der 110mg Dosierung war das Auftreten schwerwiegender Blutungen nicht signifikant geringer als unter Warfarin bei den stratifizierten Patientengruppen, in welchen der INR in  $> 57,5$  % der Zeit im therapeutischen Range lag (Cheng CM 2011 nach Wallentin et al 2011)

## Kosten

Die Tagestherapiekosten belaufen sich bei einer Standarddosierung von 150 mg zweimal täglich auf 3,54 € (1,77 € / Kapsel bei N3 = 60 Stk.). Bei der 110 mg Dosierung fallen ebenfalls 3,54 € pro Therapietag an. Somit ergeben sich 18-fach höhere Kosten als bei Phenprocoumon (DDD entsprechende Tagestherapiekosten ca. 0,20 €). Das Monitoring hingegen entfällt. 2010 wurden in Bayern 46,44 Millionen definierte Tagesdosen (DDD) Phenprocoumon oder Warfarin (entsprechend rund 483.000 Verordnungen) im Wert von rund 9,88 Millionen € verordnet. Würde nun jeder dritte Patient, der aufgrund von Vorhofflimmern mit einem Vitamin K-Antagonisten behandelt wird, umgestellt, entstünden Mehrausgaben von ca. 53,4 Millionen €. Ein verhinderter Schlaganfall kostet bei der NNT von 172 (absolute Risikoreduktion von 0,58 %) pro Jahr 222.241 €.

## Literatur:

Bausch J: Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 38 (3) (2011)

Cheng CM, et al.: Pros and cons of dabigatran. Am J Health-Syst Pharm - 68 15, 2011

Connolly SJ, et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 361: 1139-51 (2009)

Connolly SJ, et al.: Newly Identified Events in the RE-LY Trial. NEJM 363:1875-76 (2010)

Eikelboom JW et al: Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011 May 31;123(21):2363-72. Epub 2011 May 1a

Fachinfo Pradaxa® 150mg download unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 01.09.2011

Gage BF: Can We Rely on RE-LY? Editorial NEJM (2009)

N.N.: Dabigatran zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern in den USA zugelassen. Der Arzneimittelbrief 45, 07a (2011)

Wallentin L 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 376: 975–83 (2010)