

**Datum: September 2011**

### Dabigatran (Pradaxa) bei Vorhofflimmern

#### Hinweise zu den zugelassenen Indikationen

Der Thrombin-Hemmer Dabigatran ist seit 2008 in Deutschland zugelassen zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz. Das oral einzunehmende Dabigatran-Etexilat (Pradaxa) ist eine Alternative zu Heparin in der Nachsorge bei diesen Indikationen und sollte aus wirtschaftlichen Gründen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen der niedermolekularen Heparine eingesetzt werden. Die ausführliche Bewertung finden Sie in Wirkstoff aktuell der KBV 1/2010 (1).

Die Zulassung von Pradaxa wurde 2011 auf die Anwendung bei Vorhofflimmern erweitert und ist damit seit September 2011 im Handel. Es kann eingesetzt werden zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

Die Risikofaktoren sind:

- vorausgegangener Schlaganfall, TIA oder systemische Embolie
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%
- symptomatische Herzinsuffizienz ≥ NYHA-Klasse 2
- Alter ≥ 75 Jahre
- Alter ≥ 65 Jahre und gleichzeitig Diabetes mellitus, KHK oder arterielle Hypertonie (2)

Das Präparat ist in der Indikation Vorhofflimmern seit 2010 in den USA in der 2x150 mg Dosierung zur Antikoagulation zugelassen worden. Die Anwendung wurde in der RELY-Studie in zwei verschiedenen Dosierungen an über 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren im Vergleich zu dem in den USA üblichen Warfarin getestet (3). Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug zwei Jahre. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind in der Tabelle dargestellt.

Ergebnisse der RELY-Studie (Angaben in % pro Jahr)			
	Dabigatran, 2 x 110mg	Dabigatran, 2 x 150mg	Warfarin
Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	1,54%	1,11%	1,71%
Schwere Blutung	2,87%	3,32%	3,57%
Hämorrhagischer Schlaganfall	0,12%	0,10%	0,38%
Myokardinfarkt	0,82%	0,81%	0,64%
Tod	3,75%	3,64%	4,13%

Die Warfarin-Patienten der Studie waren zu durchschnittlich 64 Prozent der Beobachtungszeit im richtigen INR-Bereich. Patienten mit geringer Kreatinin-Clearance oder Leberfunktionsstörungen, wurden von der Studie ausgeschlossen. In den Dabigatran-Gruppen beendeten mehr Patienten die Studie frühzeitig im zweiten Jahr als in der Warfarin-Gruppe (11,8 und 11,3 % vs. 5,8 %), zum Teil wegen vermehrt auftretender Nebenwirkungen wie Dyspepsie und Oberbauchbeschwerden.

Die Amerikanischen Kardiologischen Gesellschaften haben Dabigatran als gleichwertig zu Warfarin in der Prophylaxe von Schlaganfall oder systemischen Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und Risikofaktoren für Schlaganfall oder systemischen Embolien anerkannt. Die Patienten sollen keine künstliche Herzklappe, keine schwere eingeschränkte Nierenfunktion (CC < 15 mL/Min) oder fortgeschrittene Lebererkrankung haben, so die Leitlinie.

### **Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung bei Vorhofflimmern**

Bei einer Umstellung von Patienten, die mit Phenprocoumon (Marcumar, Generika) oder Warfarin (Coumadin) behandelt werden, könnten sich die Tagestherapiekosten von durchschnittlich 20 Cent (3 mg Phenprocoumon) auf 3,54 EUR verachtzehnfachen. Hingegen entfällt das Monitoring der Gerinnung; Keine Routine-Gerinnungskontrollen (4). In Westfalen-Lippe wurden im Jahr 2010 38,3 Millionen definierte Tagesdosen (DDD) Phenprocoumon oder Warfarin für 8,2 Millionen EUR verordnet. Wenn jeder dritte Patient, der Vit. K-Antagonisten erhält, wegen Vorhofflimmerns behandelt würde, würde die vollständige Umstellung zu Mehrausgaben von 42,6 Millionen EUR führen, was circa 1,5 Prozent des derzeitigen Ausgabenvolumens entspricht.

Eine Bewertung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft / der K BV liegen zur Zeit noch nicht vor. Wir möchten Ihnen Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung bei Vorhofflimmern geben, die die KV Nordrhein zur Zeit erstellt hat, ergänzt um Hinweise für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko.

### **Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung bei Vorhofflimmern**

- Dabigatran 2x150 mg ist nur zugelassen zur Prophylaxe von Schlaganfall oder systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem weiteren Risikofaktor.
- Achten Sie auf den zusagekonformen Einsatz. Besonders bei Patienten unter 65 Jahren muss ein vorausgegangener Schlaganfall, eine TIA oder eine eingeschränkte Auswurfraction oder eine Herzinsuffizienz vorliegen.
- Patienten, die unter einer Phenprocoumon oder Warfarin-Therapie stabil eingestellt sind, sollten aus wirtschaftlichen Gründen nicht umgestellt werden. Die Umstellung auf die orale Therapie sollte auf Patienten mit stark schwankenden INR-Werten oder Patienten, die schwer zu monitoren sind, beschränkt bleiben. Dabigatran wird zweimal täglich dosiert. Patienten müssen die Tabletten verlässlich regelmäßig einnehmen.
- Patienten können weiterhin neu auf Phenprocoumon oder Warfarin eingestellt werden.
- Dabigatran ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance <30 ml/Minute und wird bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion (Leberenzymwerte über dem zweifachen der oberen Grenzwerte) nicht empfohlen.
- Bei älteren Patienten (>80 Jahre) und bei Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil behandelt werden, soll die Dosis auf 2x110 mg reduziert werden.

## Hinweise zu Patienten mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko

Die Fachinformation schreibt die engmaschige klinische Überwachung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko vor (2). In Japan ist es im Zeitraum von Mitte März bis Mitte August bei 81 Patienten, die Pradaxa® zur Vorbeugung von Schlaganfällen eingenommen haben, zu schweren Blutungen gekommen mit mindestens 5 Todesfällen (Angaben des Japanischen Gesundheitsministeriums) (5).

Nach Vorgaben der EMA vom 23.08.2011 wird die Fachinformation zu Pradaxa® bei Vorhofflimmern durch weitere Informationen in einem „Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa®“ ergänzt (6, 7).

Ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko besteht hiernach bei

- Patienten  $\geq$  75 Jahre
- mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (30 – 50 ml/min Kreatin-Clearance (CrCl))
- gleichzeitiger Behandlung mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor
- geringem Körpergewicht (< 50 kg)
- gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, nicht steroidalen Antirheumatika
- angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen
- Thrombozytopenie oder funktionellen Thrombozytendefekten
- aktiven gastrointestinalen Ulzera
- kürzlich aufgetretener gastrointestinaler Blutung
- kürzlich durchgeführter Biopsie oder kürzlich aufgetretenem schweren Trauma
- kürzlich aufgetretener interkranialer Blutung
- chirurgischen Eingriffen an Gehirn, Rückenmark oder Augen
- bakterieller Endokarditis

Jeder Patient sollte einen Patientenausweis ständig mit sich tragen, der über die Einnahme informiert; derzeit ist kein spezifisches Antidot für Dabigatran verfügbar. Die Hinweise zu Patientengruppen mit besonderem Blutungsrisiko, der notwendigen Dosierung bzw. Dosisreduktion sowie das Vorgehen bei Überdosierung sind vom Arzt zu beachten. Es werden detaillierte Informationen zu der Notwendigkeit von Gerinnungstests gegeben sowie über die zur Verfügung stehenden Gerinnungstests und deren Interpretation (aPTT, TZ, ECT). Der herkömmliche INR-Test kann nicht empfohlen werden, da er nicht ausreichend sensitiv ist (Zu beachten ist auch, dass der empfohlene ECT-Test (Ecarin Clotting Time) Kosten von mehr als 19 EUR verursacht und in der Regel nur in Speziallaboren gemacht werden kann.)

## Literaturverzeichnis

- (1) [Wirkstoff AKTUELL 1/2010](#)
- (2) Fachinformation Pradaxa 150 mg, August 2011  
(Sie können die Fachinformation unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) mit Ihrem DocCheck-Passwort abrufen)
- (3) Connolly et al. NEJM 2009
- (4) Schreiben der Firma Böhlinger von September 2011 an die KVWL
- (5) [Reuters: Japan warns on Boehringer's anti-stroke - 18.08.2011](#)
- (6) [EPAR – Conditions imposed on member states for safe and effective use, EMA August 2011](#)
- (7) [Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, August 2011](#)