

## Neue therapeutische Option zur Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern

Vorhofflimmern gehört zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen überhaupt. Mit steigendem Alter tritt Vorhofflimmern vermehrt auf. Nach der Framingham-Studie sind die über 80-jährigen Patienten in bis zu 15 % der Fälle betroffen. Die Häufigkeit bei über 60-jährigen liegt bei 2 bis 4 %. In Deutschland sind mehr als 1 Million und in Europa über 6 Millionen Patienten an Vorhofflimmern erkrankt. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen oder Folgeerkrankungen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der Schlaganfall.

Das emboliebedingte Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern lässt sich durch den Einsatz von Gerinnungshemmern reduzieren.

Dafür stehen Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon) als derzeit Therapie der ersten Wahl zur Verfügung (1). Durch den Einsatz dieser Medikamente kommt es zu einer jährlichen Risikoreduktion des Schlaganfalls zwischen 22-62% (2), das Mortalitätsrisiko wird bis zu 27% gesenkt.

Trotz guter Wirksamkeit ist die Therapie mit oralen Antikoagulationen zur Schlaganfall-Prophylaxe aus mehreren Gründen suboptimal. Limitierende Faktoren bei der Behandlung sind zum Beispiel die variable Wirkung durch den Einfluss der Ernährung sowie die Notwendigkeit des regelmäßigen Monitorings (INR-Bestimmung). In Praxis erhalten in nur etwa die Hälfte der therapiebedürftigen Patienten die erforderliche Prophylaxe, davon bleiben weniger als die Hälfte dann im therapeutischen INR-Bereich (3, 4). Deshalb wurde intensiv an der Entwicklung alternativer Gerinnungshemmer gearbeitet.

Mit Dabigatranetexilat, einem Thrombin-Inhibitor, scheint nun eine solche Alternative gefunden zu sein. Dabigatran ist ein direkter selektiver Hemmer des freien und gebundenen Thrombins (Faktor IIa). Das oral aplizierbare Dabigatranetexilat wird durch Hydrolasen und Esterasen der Leber in die aktive Form Dabigatran umgewandelt. Das Antikoagulans wird in fixer Dosierung verabreicht und bedarf keines routinemäßigen Monitorings der Thrombozytenzahl oder der Gerinnungsparameter.

In der RE-LY-Studie (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) wurde bei 18113 Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei verschiedenen Dosen Dabigatranetexilat (150 mg bzw. 110 mg, jeweils zweimal täglich) gegenüber Warfarin (INR 2,0-3,0) untersucht (Nicht-Unterlegenheit). In der Studie wurden Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mittlerem bis hohem

Schlaganfall- oder systemischen Embolierisiko (CHADS2-Score $\geq$ 1) eingeschlossen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 2 Jahre. Die Patienten in der Warfarin-Gruppe waren im Mittel während 64% der Studienzeit innerhalb des INR-Zielbereichs. Ca. 20% der Patienten erhielten über die gesamte Dauer der Studie kontinuierlich Azetylsalizylsäure ein.

In der Studie hatten Patienten mit 2x110 mg Dabigatran/die eine vergleichbare Risikoreduktion (nicht unterlegen) für das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien wie die der Warfarin-Gruppe (relatives Risiko 0,91 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,74-1,11)(Abbildung 1). Die höhere Dosis von Dabigatran (2x150mg/die) zeigte sogar signifikant geringere thromboembolische Ereignisse als unter den Vitamin-K-Antagonisten (relatives Risiko 0,66, Konfidenzintervall von 0,53-0,82).

Während die Rate der schweren Blutungen bei niedrigerer Dosis von Dabigatran geringer war als die der Cumarine (2,7%/Jahr vs. 3,36%/Jahr), hatten die Patienten mit 2x150mg Dabigatran/die vergleichbar genauso viele schwere Blutungen wie die mit Cumarintherapie (3,11%/Jahr). Beim genauen Betrachten zeigten sich unter beiden Dabigatran-Dosierungen geringere zerebrale Blutungen als unter Vitamin-K-Antagonisten (0,12%/Jahr unter 110 mg bzw. 0,10% bei 150 mg sowie 0,38%/Jahr unter Vitamin-K-Antagonisten) (Abbildung 2). Die gastrointestinalen Blutungen traten jedoch mit 1,5% (2x150mg Dabigatran/die) und 1,1% (2x110 mg Dabigatran/die) häufiger auf als unter Warfarin mit 1,0% (p<0,001 und P= 0,43). Des Weiteren zeigte sich eine tendenziell geringe vaskuläre Mortalität unter beiden Dosierungen von Dabigatran als unter Cumarin-Therapie (3,75%/Jahr unter 110 mg bzw. 3,64% bei 150 mg sowie 4,13%/Jahr unter Vitamin-K-Antagonisten).

Verglichen mit Warfarin war die Myokardinfarktrate unter beiden Dabigatran-Dosierungen leicht erhöht (0,5% vs. 0,7%). Die Zunahme war für 150 mg Dabigatran statisch signifikant. Als Nebenwirkung trat in beiden Dabigatran-Gruppen häufiger Dyspepsie auf als in der Warfarin-Gruppe (jeweils p<0,01). Hinweise auf Hepatotoxizität fanden sich in beiden Dabigatran-Gruppen nicht.

#### Kommentar und Fazit:

Dabigatran bewirkt eine reversible, kompetitive direkte Hemmung des Thrombins und greift damit in der Gerinnungskaskade ein. Die Vermarktung von Ximelagatran, einem anderen Thrombininhibitor wurde wegen seiner hepatotoxischer Effekte beendet. Deshalb war die Teilnahme der Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen in der RE-LY-Studie nicht erlaubt, da der Einsatz von Dabigatran bei dieser Patientengruppe noch nicht hinreichend geklärt ist. Wegen der renalen Elimination wurden Patienten mit einem GFR<30ml/min ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Aufgrund der Interaktionen mit Glykoprotein-modulierenden Substanzen z.B. Chinidin, Clarithromycin und Rifampicin, war der Einsatz dieser Substanzen in der Studie ausgeschlossen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Amiodaron und Verapamil sollte die max. Dosis von Dabigatran nicht mehr als 150mg/die überschreiten, denn auch darunter wird auf Grund des Metabolismus der Stoffe eine Wechselwirkung erwartet.

Auf der Basis der veröffentlichten RE-LY-Studie haben wir eine sinnvolle Alternative zur oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern. Ungeklärt bleibt die Frage, inwieweit dieses Medikament bei den Patienten mit weiteren Erkrankungen wie z.B. Klappenprothesen, gastrointestinalen und Lebererkrankungen sowie KHK einsetzbar ist. Erst nach ausreichender klinischer Anwendung des Präparats wird die Frage beantwortet, inwieweit Dabigatran eine erhöhte therapeutische Sicherheit bei Patienten mit Vorhofflimmern anbietet. Sollte im klinischen Alltag ebenfalls die Daten der RE-LY-Studie sich bewähren, führt dies nicht nur zur geringeren Rate der Blutungskomplikationen und der thromboembolischen Ereignisse bei den Patienten mit Vorhofflimmern, sondern auch möglicherweise zu einer Senkung der Gesamtkosten. Die Anwendung dieses Präparats würde eine deutliche Vereinfachung und Erleichterung des Therapiemanagements der Patienten mit Vorhofflimmern bedeuten. Das Präparat muss noch in Deutschland zugelassen werden.

#### Literatur:

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration and the Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 114 (7):e257-e354, Erratum, Circulation 2007 116(6):e138
2. Hart RG et al., 2007, Ann Intern Med 146: 857-867
3. Friberg L et al., 2006, Eur Heart J 27: 1954-1964
4. Samsa GP et al., Arch Intern Med 160: 967-973

Abbildung 1  
Schlaganfall und systemische Embilien

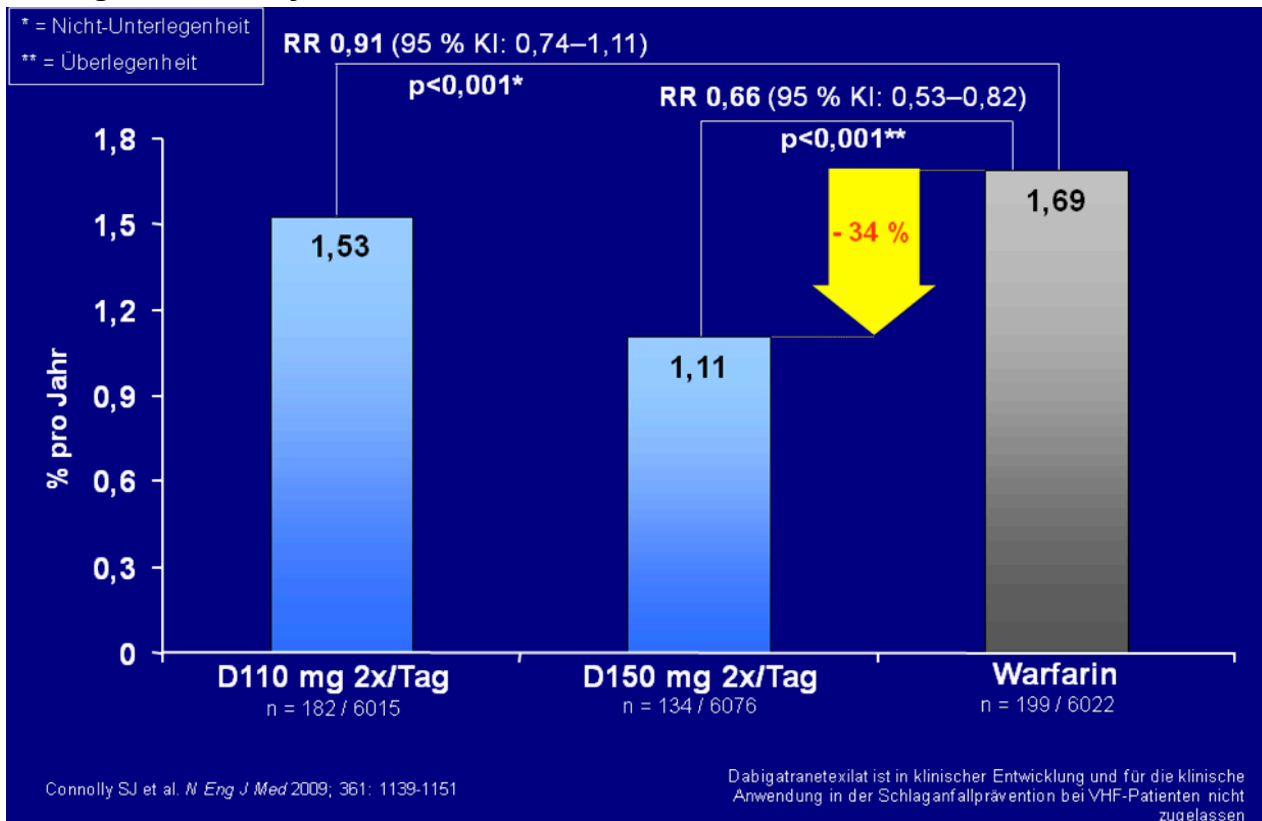


Abbildung 2  
Hämorrhagischer Insult

