

# Soll ich meine antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern auf Dabigatran umstellen?

## *Should I Change my Anticoagulated Patients to Dabigatran?*

Günther Egidi<sup>1</sup>, Armin Mainz<sup>2</sup>

**Zusammenfassung:** Am 4.8.2011 hat die EMA Dabigatran für Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen. Im Pro- und Contra-Format werden Argumente aus einer Listserver-Diskussion zusammengefasst. Soll ich meine antikoagulierten Patienten (Warfarin bzw. Phenprocoumon) auf Dabigatran umstellen? **Pro:** Die Verordnung von Dabigatran kann bei leichtem Vorteil gegenüber Warfarin Kosten minimieren. Dabigatran ist eine echte Innovation und zumindest für die Hausarztpraxen komfortabler. Letztlich müssten die Krankenkassen entscheiden, ob sie für diesen Komfort ihrer Versicherten bezahlen wollen. **Contra:** Die Datenlage spricht gegen einen unkontrollierten Einsatz von Dabigatran. Verzerrungen in der RE-LY-Studie und die erheblichen Nachteile bei der praktischen Anwendung sind die Hauptgründe, um an der bisherigen Praxis der Antikoagulation mit Cumarinen festzuhalten. Die vorhandenen Ressourcen sollten eher für ein besseres INR-Monitoring eingesetzt werden.

*Schlüsselwörter:* Vorhofflimmern; Phenprocoumon; Antikoagulation; Dabigatran

**Summary:** In August 2011 the European Drug Agency (EMA) has licensed dabigatran for patients with atrial fibrillation. We summarize arguments from the family medicine listserver in a pro and con format. Should I change my anticoagulated patients on warfarin/phenprocoumon to dabigatran? **Pro:** Prescribing dabigatran offers slight advantages and has the potential to minimize costs. Dabigatran represents a true innovation and handling the drug seems to be more comfortable for family practices. In the end sick funds must decide whether they are prepared to pay for this comfort of their members. **Con:** Scientific data argue against an uncontrolled application of dabigatran. Flaws of the RE-LY study and important disadvantages when using the drug in daily practice are the most important reasons to adhere to anticoagulation as used until today. Available resources should rather be used for better INR-monitoring.

*Keywords:* Atrial fibrillation; Phenprocoumon; Anticoagulation; Dabigatran

## Hintergrund

Am 4.8.2011 hat die europäische Zulassungsbehörde EMA die Vermarktung von Dabigatran auch bei Patienten mit Vorhofflimmern erlaubt. Die mit Boehringer-Ingelheim (Hersteller von Dabigatran) konkurrierenden Produzenten der Thrombininhibitoren Apixaban [1] und Rivaroxaban [2] haben ebenfalls Zulassungsanträge gestellt. Bereits 2008 hatte Dabigatran eine Zulassung zur perioperativen Thrombose-Prophylaxe erhalten –und fällt damit nicht unter die Festbetragsregelung des

Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG).

Dabigatran wirkt als direkter Thrombininhibitor. Die Pradaxa®-Hartkapseln enthalten 110 bzw. 150 mg Dabigatran-Etexilat. Die Kapseln sollen zweimal täglich unzerkaut geschluckt werden. Eine vorherige Öffnung der Kapseln ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Eine Labor-Überwachung der Therapie ist weder erforderlich noch möglich, ein Antidot ist nicht bekannt. Die renale Ausscheidung der Substanz bedingt als Kontraindikation eine auf unter 30 ml/min gesunkene eGFR. Im Fall

einer schweren Überdosierung bliebe die Dialyse als Behandlungsoption. Entsprechende Erfahrungen sind begrenzt. Wechselwirkungen bestehen mit anderen blutungsaktiven Substanzen sowie mit Ketoconazol, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin sowie Chinidin [3].

Die Tagestherapie-Kosten liegen für beide Dabigatran-Dosierungen bei 3,55 Euro [4].

Eine am 12.11.2011 durchgeführte Pubmed-Suche unter den Suchbegriffen „dabigatran etexilate“ AND „Atrial Fibrillation“ mit der Beschränkung auf Metaanalysen und RCTs sowie auf

<sup>1</sup> Hausarzt in Bremen, Lehrbeauftragter für Allgemeinmedizin Universitätsmedizin Göttingen, Vorsitzender der Akademie für hausärztliche Fortbildung Bremen

<sup>2</sup> Facharzt für Innere Medizin, Korbach

Peer reviewed article eingereicht: 08.10.2011, akzeptiert: 29.11.2011

DOI 10.3238/zfa.2012.0043-0046

Deutsch oder Englisch veröffentlichte Untersuchungen am Menschen ergab zehn Treffer. Acht davon beziehen sich auf die RE-LY-Studie (s.u.), einer ist eine Dosisfindungs- und Toxizitäts-Studie (5) und einer ein indirekter Vergleich mit Placebo und Thrombozytenaggregationshemmern (6).

In der 2009 veröffentlichten RE-LY-Studie [7] wurde der direkte Thrombininhibitor Dabigatran in zwei verschiedenen Dosierungen mit dem im angelsächsischen Raum verbreiteten Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen (ob das vergleichsweise kürzer wirkende Warfarin mit dem in Deutschland gebräuchlichen Phenprocoumon hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Wirkungen gleich gesetzt werden kann, ist nicht völlig unumstritten).

In RE-LY traten bei den insgesamt 18.113 untersuchten Patienten mit Vorhofflimmern **Insulte oder systemische Embolien pro Jahr:**

- bei 1,69% unter Warfarin auf,
- bei 1,53% unter 110 mg Dabigatran (RR Dabigatran 0.91; 95% CI 0.74–1.11;  $P < 0.001$  für Nichtunterlegenheit)
- und bei 1,11% unter 150 mg Dabigatran (RR 0.66; 95% CI, 0.53–0.82;  $P < 0.001$  für Überlegenheit).

**Größere Blutungen** traten

- bei 3,36% unter den mit Warfarin Behandelten jährlich auf,
- unter 110 mg Dabigatran bei 2,71% ( $P = 0.003$ )
- und in der 150-mg-Dosierung mit 3,11% ( $P = 0.31$ ).

Die **jährliche Gesamtmortalität** lag

- bei 4.13% unter Warfarin,
- bei 3.75% unter 110 mg Dabigatran
- und bei 3.64% unter 150 mg Dabigatran.

Der Nutzen der höheren Dabigatran-Dosis zur Verhinderung des primären Endpunktes war somit signifikant bei gleichem Blutungsrisiko. Die niedrigere Dabigatran-Dosis war hinsichtlich von Blutungen signifikant überlegen, unterschied sich aber hinsichtlich des primären Endpunktes nicht signifikant von Warfarin. In der höheren Dosis verfehlte Dabigatran mit  $p < 0,051$  knapp das Signifikanz-Niveau hinsichtlich der Gesamtmortalität.

## Aktuelle Diskussion im allgemeinmedizinischen Listserver

Die möglichen Konsequenzen einer Marktzulassung sind im allgemeinmedizinischen Listserver der DEGAM [8] breit diskutiert worden. Die am 7.9.2011 gestellte Ausgangsfrage war: „In unserem QZ möchten wir heute u.a. die aktuelle Lage zu Dabigatran diskutieren. Dabigatran hat ja vor einigen Tagen auch in [...] Europa die Zulassungserweiterung für Vorhofflimmern erhalten. Wie sieht es nun mit der rationalen und wirtschaftlichen Verordnung der Substanz aus? In einer Info der KV Nordrhein wird vorgerechnet, dass die Tagestherapiekosten sich verachtzehnfachen [...]. Gibt es noch weitere Meinungen/Einschätzungen zur Indikation und Verordnung von Dabigatran?“

Dieser Artikel fasst Vor- und Nachteile einer Umstellung der präventiven Behandlung antikoagulierter Patienten mit Vorhofflimmern auf Dabigatran aus dieser Diskussion zusammen und stellt die Argumente in einem Pro- und Contra-Format zusammen.

## Soll ich meine antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern auf Dabigatran umstellen? – PRO (Günther Egidi)

Phenprocoumon, das neben der Insult-Prävention bei Vorhofflimmern zur Behandlung von Thrombosen, einer Thrombophilie oder zur Embolie-Prophylaxe bei künstlichen Herzklappen oder bei bestimmten Gefäß-Prothesen eingesetzt wird, liegt unter den Substanzen, die durch unerwünschte Wirkungen zu einer stationären Krankenhausaufnahme führen, auf einem der vorderen Plätze [9–11].

In RE-LY [7] war Dabigatran gegenüber Warfarin zumindest gleichwertig, wenn nicht überlegen.

Die Betreuung antikoagulierter Patienten bindet erheblich personelle Valenzen in den Hausarztpraxen. Je nach Verfahren der Befundmitteilung sind manchmal mehrere Arzt-Patient-Kontakte pro Tag erforderlich.

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit für Systeme mit trägergebundenen Reagenzien ist über die EBM-Ziffer

32026 als Akutparameter im ärztlichen Präsenzlabor mit 4,70 Euro seit 01.10.2008 abrechnungsfähig [12]. Die Kosten für die Reagenzien werden durch die Abrechnung der Ziffer erstattet. Für die Arztpraxis ergibt sich in etwa eine Nullsumme von Kosten und Einnahmen. Die Kosten im beauftragten Labor sind ähnlich, diejenigen für Blutabnahmesysteme zu vernachlässigen.

Hinzu kommt aber bei durchschnittlich geschätzten täglichen 3–4 INR-Kontrollen pro Hausarztpraxis  $\frac{1}{2}$ –1 Arbeitsstunde für Medizinische Fachangestellte von geschätzt 10–20 Euro für die Blutentnahme und  $\frac{1}{4}$  Arztstunde für die Festlegung der Phenprocoumon-Dosierung á 25 Euro. Die Gesamtkosten für die Arztpraxis für personellen Aufwand liegen bei also bei geschätzten 35–45 Euro/Tag.

Unter Dabigatran wären diese Kontrollen nicht erforderlich – hierdurch können die genannten Kosten minimiert werden. Auch für die Patienten entfielen die meist mindestens 4-wöchentlich erforderlich werdenden Arztbesuche. Für Berufstätige bedeutet das weniger Kosten durch Arbeitsausfälle. Die Anwendung des neuen Medikamentes wäre also auch für die Patienten erheblich komfortabler.

Was die in Frage gestellte Sicherheit bei Überdosierung angeht, gibt es erste Hinweise [13] darauf, dass Dabigatran im Fall einer Überdosierung antagonisiert werden könnte.

Wir haben also in der Summe in der entscheidenden Zulassungsstudie eine tendenziell dem Warfarin leicht überlegene Substanz.

Jetzt haben wir HausärztInnen eine besondere Situation:

- Wir haben betriebswirtschaftlich ein direktes Interesse daran, eine mühsame und gelegentlich lästige sowie zeitaufwendige Tätigkeit wie die INR-Kontrolle los zu werden,
- Hinzu kommen eher günstige Daten aus der Zulassung zu Grunde liegenden Studie.
- Wir würden aber unser Verordnungsbudget durch eine massive Verteuerung der Tagestherapiekosten von durchschnittlich 20 Cent (3 mg Phenprocoumon) auf 3,55 Euro belasten. Wobei diese Verteuerung diejenigen, die mit ihrem Budget keine Probleme haben, angesichts der in RE-LY belegten Vorteile der Substanz nicht stören dürfte.

**Dr. med. Günther Egidi ...**

... Arzt für Allgemeinmedizin, seit 1999 in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis in Bremen niedergelassen. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) bei der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes.

**Zusammenfassung**

Dabigatran ist eine echte Innovation und zumindest für die Hausarztpraxen einfach komfortabler. Letztlich müssten die Krankenkassen entscheiden, ob sie für diesen Komfort ihrer Versicherten bezahlen wollen (und wir müssten eine Umstellung aus dem Budget herausgerechnet bekommen).

*Der Autor hat die Pro-Argumente aus didaktischen Gründen in dieser Form zusammengestellt. Real wird er in der nächsten Zeit seinen Patienten zunächst nicht die Umstellung auf Dabigatran empfehlen, solange die Datenlage nicht besser ist.*

### Soll ich meine antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern auf Dabigatran umstellen? – Contra (Armin Mainz)

Sicher ist die Perspektive verlockend, die bislang übliche Phenprocoumon-Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern durch die Umstellung auf den Thrombinhemmer Dabigatran abzulösen. Denn das derzeitige Vorgehen ist nicht nur zeit- und personalintensiv, sondern birgt auch entsprechende Risiken. Beim derzeitigen Stand des Wissens spricht jedoch eine ganze Reihe an Argumenten gegen eine Änderung des bestehenden Standards:

- Die multinationale RE-LY-Studie wurde allein durch den Produzenten finanziert. Die Autoren weisen vermeidbare Interessenkonflikte auf (Verflechtungen mit dem Hersteller des Medikaments).
- Im Studienverlauf kam es im Interventionsarm zu einer höheren Abbruchrate, deren Gründe zunächst sorgfältig analysiert werden sollten.

- Die in RE-LY angegebene Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin beruht möglicherweise auf weiteren Verzerrungen: So fehlen Angaben über die Intensität der INR-Schwankungsbreiten in der Kontrollgruppe. Stärkere Schwankungen bei den INR-Werten sind jedoch mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert [14]. Durch ein besseres drug-monitoring wären sie prinzipiell vermeidbar [15, 16].
- Außerdem hängen Ergebnisse bzw. Ereignisse unter einer Antikoagulation von der Güte der INR-Einstellung ab. In der Subgruppenanalyse der Studie gibt es starke Hinweise darauf, dass das Gesamtergebnis der multinationalen Studie von den Ergebnissen aus Ländern wie Indien, Mexiko, Peru oder Rumänien bestimmt wird, deren INR-Einstellungsgüte deutlich unter dem mitteleuropäischen Standard liegt. Ein daraus folgender konstruktiver Ansatz wäre es zum Beispiel, in diesen Ländern die INR-Einstellungsgüte durch public-health-Maßnahmen zu verbessern. Denn angesichts der hohen Kosten für das neue Medikament darf bezweifelt werden, ob gerade diese Länder mit einer hohen Armutsrate genügend Ressourcen für die Finanzierung der neuen Substanz aufbringen könnten.
- Der beobachtete Trend zu einer Zunahme von Herzinfarkten unter dem Thrombinhemmer sollte zumindest Anlass sein, eine Verordnung nur unter kontrollierten Bedingungen zuzulassen. Dabigatran muss anders als Phenprocoumon zweimal täglich eingenommen werden. Die kürzere Halbwertszeit macht sich bei Verschiebungen des Einnahmezeitpunktes in stärkeren Schwankungen des Wirkspiegels bemerkbar, als dies beim lang wirksamen Phenprocoumon der Fall ist. Der Mindestabstand zwischen der Einnahme der beiden Kapseln beträgt

sechs Stunden. Eine Überdosierung führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Dadurch, dass kein drug monitoring erfolgen kann, wird dieses Risiko nicht erkannt.

- Aufgrund der Einnahmebedingungen sind Patienten mit einer problematischen Adherence nicht für die Umstellung geeignet: Das Mittel muss bis zur Einnahme in der Originalverpackung aufbewahrt werden und sollte keinesfalls in Tages- oder Wochen-dispenser umgefüllt werden. Unter dem Einfluss von Feuchtigkeit zerfällt der Wirkstoff, und es droht ein Wirksamkeitsverlust. Man sollte die Tabletten erst kurz vor der Einnahme aus dem Blister holen. Die Kapseln sollen nicht durchgedrückt werden, sondern es muss die Alufolie abgezogen werden. Die Pellets dürfen nicht ohne die Kapsel geschluckt werden; anderenfalls erhöht sich das Blutungsrisiko, da sich die Bioverfügbarkeit um 75% erhöhen kann.
- Bei Überdosierung und/oder der Notwendigkeit, die Wirkung schnell zu beenden, ergeben sich Probleme, da es kein Antidot gibt. Notfalls muss dialysiert werden; allerdings muss der Nutzen einer Dialyse noch geprüft und die entsprechenden logistischen Voraussetzungen geschaffen werden.
- Eine geschätzte Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min war ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. Nicht wenige unserer älteren antikoagulierten Patienten haben aber eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Das Arzneitelegramm [17] empfiehlt in Anlehnung an einen britischen HTA-Report [18, 19] den Einsatz von Dabigatran bei Patienten, bei denen es sich als schwierig herausstellt, eine Antikoagulation im INR-Zielbereich zu erzielen. Aber auch diese pragmatische Empfehlung kann aufgrund der vorgestellten Argumente nicht ohne Widerspruch bleiben. Sie dient allerdings als Argument, dass eine Entscheidung von dieser Tragweite nur getroffen werden kann, wenn dabei die hausärztliche Kompetenz mit der Kenntnis des ganzen Menschen angemessen berücksichtigt wird. Eine über Kliniken oder Spezialpraxen herbeigeführte Einführung des neuen Medikaments wäre kontraproduktiv.

Medikamentöse Innovationen zur Vereinfachung der Patientenversorgung sind uneingeschränkt wünschenswert. Sie dürfen jedoch nicht zu Lasten der Patientensicherheit gehen. Bemerkenswert, dass bereits zwei Kasuistiken [20] von Komplikationen unter Dabigatran erschienen sind. In einem Fall handelt es sich um eine letale Blutung bei einer 84-Jährigen mit einer Kreatinin-Clearance von 32 ml/min.

Weltweit sind bis zum 6.11.2011 mittlerweile 256 tödliche Blutungskomplikationen unter Dabigatran bekannt geworden [21].

Einer NNT von 125/Jahr für den zusammengesetzten Endpunkt [7] ist der Ansatz gegenüberzustellen, den Benefit der bisherigen Antikoagulation vorran-

gig durch eine weitere Optimierung des drug monitoring zu erhöhen. Spezifisch geschulte Praxismitarbeiterinnen könnten die Hausärzte bei dieser Aufgabe unterstützen. In Schweden [22] und den Niederlanden ist es üblich, dass geschulte Fachkräfte die Phenprocoumon-Dosen adjustieren – in diesen Ländern wurden die besten INR-Zielerreichungsgrade verzeichnet.

### Zusammenfassung

Hinsichtlich des Nutzens und der Sicherheit von Dabigatran bestehen erhebliche Zweifel. Vor einer unkontrollierten Anwendung sind zunächst weitere Überprüfungen und ggf. Studien er-

forderlich. In der Zwischenzeit sollte in den Arztpraxen das Verfahren zur Antikoagulation optimiert werden.

**Interessenkonflikte:** Als Kleinunternehmer hat G. Egidi ein Interesse an Einsparungen im Personalbereich. Armin Mainz ist niedergelassener Hausarzt.

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Günther Egidi  
Arzt für Allgemeinmedizin  
Huchtinger Heerstraße 41  
28259 Bremen  
Tel.: 0421 5797675  
E-Mail: familie-egidi@nord-com.net

### Literatur

- Granger C, Alexander J, Mc Murray J, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92
- Patel M, Mahaffey K, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891
- Fachinformation Pradaxa® 110 mg Hartkapseln vom August 2011
- IfAp-Liste vom 15.9.2011
- Ezekowitz M, Reilly P, Nehmitz G et al. Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419–1426
- Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatment for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1106–15
- Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51
- [http://degam.de/alt/cme/index\\_cm.htm](http://degam.de/alt/cme/index_cm.htm)
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19
- Moore T, Cohen M, Furberg C. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1752–1759
- <http://www.jeder-fehler-zaehlt.de/>
- Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt vom 22.12.2008
- Eerenberg E, Kamphuisen P, Sijkens M, et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–79
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 84–91
- Horstkotte D, Bergmann R. *European Heart Journal Supplements*, Volume 3 suppl Q; December 1, 2001
- Dumont Z, Bunka D. in *RxFiles Trial Summary*, Nov, 2010 (<http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/RE-LY-Trial-Dabigatran.pdf>)
- NN. Dabigatran (Pradaxa) bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern. *Arzneitelegamm* 2011; 42: 74–77
- Spackman E, Burch J, Faria R, et al. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: Evidence Review Group Report. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2359.pdf>
- Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011; 343: d6333 doi: 10.1136/bmj.d6333
- Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The Use of Dabigatran in Elderly Patients *Arch Int Med* 2011; 111: 1185–86
- Homepage der europäischen Zulassungsbehörde EMA zuletzt besucht am 20.11.2011. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/11/news\\_detail\\_001390.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001390.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J* 2011; 32: 2282–89