

AMB 2013, 47, 13a

Dabigatran kontraindiziert bei mechanischem Herzklappen-Ersatz

Über die zugelassenen Indikationen, die zu beachtenden Besonderheiten und über Probleme bei Anwendung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOA) haben wir mehrfach ausführlich berichtet: Dabigatran (Pradaxa[®]; 1), Apixaban (Eliquis[®]; 2) und Rivaroxaban (Xarelto[®]; 3). Nach Dabigatran und Rivaroxaban ist seit November 2012 auch Apixaban zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien bei Patienten mit nicht-valvulärem chronischem Vorhofflimmern (VHF) und einem oder mehreren Risikofaktor(en) zugelassen: vorausgegangene zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie. Alle drei Wirkstoffe haben in Europa zudem Indikationen im Bereich der Prophylaxe bzw. Behandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien.

Für eine wesentliche Indikation zur Antikoagulation sind diese neuen Substanzen allerdings nicht zugelassen, nämlich zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien nach mechanischem Herzklappen-Ersatz. Daten dazu gab es bisher allenfalls aus In-vitro-Untersuchungen (4). Man kann jedoch davon ausgehen, dass ein beträchtlicher Anteil dieser Patientengruppe Off-label bereits mit NOA behandelt wird (5) – mit unkalkulierbaren Risiken. Bereits im September 2012 hatten kanadische Ärzte über zwei Patienten mit Klappenthrombosen nach mechanischem Klappenersatz unter Off-label-Anwendung von Dabigatran berichtet (6).

Im Dezember 2012 wurde nun vom Dabigatran-Hersteller Boehringer Ingelheim die RE-ALIGN-Studie (7) vorzeitig abgebrochen. Die im Dezember 2011 begonnene Phase-II-Studie untersuchte in einer 2:1-Randomisierung Dabigatran versus einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien nach mechanischem Herzklappenersatz (Dabigatran-Dosierung initial nach Nierenfunktion, dann abhängig vom Talspiegel 150 mg oder 220 mg oder 300 mg zweimal täglich; VKA INR-gesteuert nach lokal üblichem Schema). Die Studie war als 12-wöchiger Open-label-Vergleich mit zwei Armen angelegt (Randomisierung während des stationären Aufenthalts nach mechanischem Aortenklappen- oder Mitralklappen-Ersatz oder beidem bzw. Randomisierung innerhalb von drei Monaten postoperativ nach mechanischem Mitralklappen-Ersatz).

Geplant waren der Einschluss von insgesamt 400 Patienten im Alter von 18-75 Jahren, davon 270 in der Dabigatran-Gruppe, und eine Nachbeobachtung bis 2018. Bisher ist nur das Studiendesign publiziert (7). Der Studienabbruch erfolgte, da es unter Dabigatran zu einer höheren Inzidenz von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Klappenthrombosen als unter VKA sowie auch zu vermehrten postoperativen Blutungskomplikationen gekommen war (8). Genaue Daten dazu wurden bisher nicht veröffentlicht.

In der Folge warnten Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA), Dabigatran nicht zur arteriellen Thromboembolieprophylaxe nach mechanischem Herzklappen-Ersatz anzuwenden, und die FDA verfügte eine entsprechend lautende Kontraindikation (9). Für die anderen NOA Apixaban und Rivaroxaban liegen diesbezügliche Daten und damit explizite Kontraindikationen (noch) nicht vor. Eine Off-label-Anwendung in dieser Indikation erscheint aber in Anbetracht dieser Entwicklung nicht vertretbar.

Fazit: Nach einem vorzeitigen Studienabbruch wurde für Dabigatran eine Kontraindikation bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz ausgesprochen. Wir und die AKdÄ (10) raten generell davon ab, die neuen oralen Antikoagulanzen außerhalb der zugelassenen Indikationen (s.o.) einzusetzen. Kontraindikationen sollten streng beachtet werden (11).

Literatur

1. AMB 2008, **42**, 09. AMB 2009, **43**, 96b. AMB 2010, **44**, 06b. AMB 2011, **45**, 07a. AMB 2012, **46**, 17. AMB 2011, **45**, 88.
2. AMB 2008, **42**, 09. AMB 2011, **45**, 73 und 92a. AMB 2012, **46**, 55.
3. AMB 2008, **42**, 9 und 76. AMB 2010, **44**, 1. AMB 2011, **45**, 73. AMB 2012, **46**, 17.
4. Kaeberich, A., et al.: J. Thromb. Thrombolysis. 2011, **32**, 417.
5. Kirley, K., et al.: Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2012, **5**, 615.
6. Price, J., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2012, **60**, 1710.
7. Van de Werf, F., et al. (RE-ALIGN = Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharmacokinetics of oraL dabiGatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt): Am. Heart J. 2012, **163**, 931.
8. <http://www.theheart.org/article/1490513.do>
9. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm>
10. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/index.html>
11. Rote-Hand-Brief vom 7.1.2013:
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20130109.pdf>