

Jahrgang 35

Nummer 3/2013

<b>Dabigatran</b> (E. Gysling) .....	9
Dabigatran ist ein direkter Thrombinhemmer, der als orales Antikoagulans bisher in der Schweiz erst bei Vorhofflimmern zugelassen ist. Das neue Medikament hat noch keinen klaren Stellenwert.	
<b>Apixaban</b> (E. Gysling) .....	11
Wie Dabigatran und Rivaroxaban ist Apixaban – ein Faktor-Xa-Hemmer – als orales Antikoagulans bei verschiedenen Indikationen dokumentiert.	

## Synopsis

### Dabigatran

E. Gysling

Dabigatran (Pradaxa®) ist ein neues Antikoagulans, das in der Schweiz – unter bestimmten Bedingungen – zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern zugelassen ist.

#### Chemie/Pharmakologie

Das Medikament wird als pharmakologisch inaktives «Prodrug» (Dabigatran-Etexilat) verabreicht. Die Umwandlung in die aktive Substanz erfolgt durch Hydrolyse im Plasma und in der Leber. Die Substanz hat eine ähnliche Struktur wie Melagatran (Exanta®), das Antikoagulans, das vor einigen Jahren wegen Hepatotoxizität aus dem Handel gezogen wurde. Dabigatran ist ein direkter, kompetitiver Hemmer von Thrombin (Gerinnungsfaktor II). So kommt eine antithrombotische Wirkung zustande, die in erster Linie darauf beruht, dass die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin gehemmt wird. Unter Dabigatran sind die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Ecarin-Gerinnungszeit (ECT) und die Thrombinzeit (TT) verlängert; diese Untersuchungen eignen sich jedoch nicht zur Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung.

#### Pharmakokinetik

Das «Prodrug» (Dabigatran-Etexilat) wird bei oraler Gabe rasch resorbiert und kommt als Dabigatran zur Wirkung. Dabigatran-Etexilat ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Nüchtern eingenommen, werden maximale Plasmaspiegel nach 1 Stunde (mit Essen zusammen nach etwa 3 Stunden) erreicht. Nur rund 6% einer Dosis werden bioverfügbar. Werden die Dabigatran-Kapseln geöffnet oder zerkaut, so steigt die Bioverfügbarkeit fast auf das Doppelte. Durch Metabolismus entstehen zum Teil Acylglukuronide, die ebenfalls pharmakologisch aktiv sind. Die Zytochrome spielen keine Rolle für den Dabigatran-Metabolismus. Das Medikament wird überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasmahalbwertszeit

beträgt etwa 12 Stunden.<sup>1</sup> Bereits bei einer mittelschweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 30-50 ml/min) ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) dreimal grösser als bei Nierengesunden; auch die Halbwertszeit ist länger.<sup>2</sup> Entsprechend verändern sich auch die Werte im Alter.

#### Klinische Studien

Die Zulassung von Dabigatran beruht in erster Linie auf der grossen randomisierten *RE-LY-Studie*, in der während median 2 Jahren doppelblind zwei Dabigatran-Dosen (täglich zweimal 110 bzw. zweimal 150 mg) mit der *offenen* Verabreichung des Vitamin-K-Antagonisten *Warfarin* verglichen wurden.<sup>3</sup> Mit Warfarin wurden INR-Werte zwischen 2,0 und 3,0 angestrebt. Etwa 18'000 Personen mit einem *Vorhofflimmern* und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (siehe Tabelle 1) nahmen daran teil. In allen Gruppen wurden rund 20% der Beteiligten während der ganzen Studiendauer auch mit Acetylsalicylsäure (bis zu 100 mg/Tag) behandelt. Als primärer Endpunkt war ein Schlaganfall oder eine systemische Embolie definiert. Mit der kleineren Dabigatrandosis (zweimal 110 mg/Tag) wurde dieser Endpunkt ungefähr gleich häufig (bei 1,53% der Teilnehmenden pro Jahr) erreicht wie mit Warfarin (1,69% pro Jahr). Für die grössere Dabigatrandosis (zweimal 150 mg/Tag) liess sich bezüglich des primären Endpunkts eine statistisch signifikante Überlegenheit gegen Warfarin errechnen (1,11% pro Jahr). Andererseits waren Blutungen mit der grösseren Dabigatrandosis ähnlich häufig wie unter Warfarin. In Bezug auf die Mortalität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen. Hirnblutungen – ein weiterer sekundärer Endpunkt – waren unter Warfarin häufiger. Die Resultate werden durch die Tatsache relativiert, dass sich in dieser Studie die INR-Werte unter Warfarin nur gerade während 64% der Zeit im erwünschten therapeutischen Bereich befanden. Zudem fällt auf, dass wesentlich mehr mit Dabigatran Behandelte (nach 1 Jahr: 15 bis 16%) die Studie vor dem geplanten Ende abbrachen als diejenigen, die Warfarin erhielten (10%).<sup>3</sup> Eine Studie bei Personen mit *Herzklappenprothesen* (*REALIGN*) musste vorzeitig abgebrochen werden, da unter Dabigatran signifikant mehr thromboembolische Ereignisse auftraten als unter Warfarin.<sup>4</sup> In drei grossen Doppelblindstudien, an denen insgesamt etwa 7700 Personen beteiligt waren, wurde Dabigatran (einmal täg-