Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und Dialyse

Das Blutungsrisiko steigt erheblich

Fragestellung: Können Dabigatran und Rivaroxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse eingesetzt werden?

Hintergrund: Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, verglichen mit Patienten im Sinusrhythmus. In vier großen randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban mindestens genauso wirksam sind wie der Vitamin-K-Antagonist Warfarin und eine gleichwertige sowie zum Teil geringere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen haben. In allen randomisierten Studien waren Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin-Clearance von weniger als 15 ml/min, ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die dialysiert werden. Der Einsatz von Dabigatran bei Patienten, die dialysiert werden, wäre besonders problematisch, da sich die Substanz dialysieren lässt. Leider halten sich viele Ärzte nicht an den Zulassungstext und setzen neue Antikoagulanzen bei Patienten ein, für die sie nicht zugelassen sind. Dies gilt offenbar auch für Patienten mit Vorhofflimmern, die dialysiert werden.

Chan KE, Edelman ER, Wenger JB et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015 Jan 16. pii: CIRCULATIONAHA.114.014113

Patienten und Methodik: Die Firma Fresenius Medical Care hält in Nordamerika ein großes Register vor, in dem Patienten, die dialysiert werden, prospektiv verfolgt werden. Die Datenbank wurde

im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und Oktober 2014 ausgewertet und überprüft, ob Patienten dialysiert wurden, die Dabigatran oder Rivaroxaban wegen Vorhofflimmern einnahmen. Die prospektiv erfassten Endpunkte waren Blutungskomplikationen sowie embolische Schlaganfälle und systemische Embolien.

Ergebnisse: In der Datenbank befinden sich 316.859 Patienten, die regelmäßig dialysiert werden, darunter waren 29.977 (9,5 %), mit Vorhofflimmern. Im Beobachtungszeitraum wurden 5,9 % der Patienten mit Dabigatran (n = 281) oder mit Rivaroxaban (n = 244) behandelt. Die meisten Patienten wurden mit einer reduzierten Dosis Dabigatran 75 mg zweimal täglich oder Rivaroxaban 15 mg einmal täglich behandelt.

In einer multivariaten adjustierten Regressionsanalyse bestand sowohl für Dabigatran mit einem relativen Risiko von 1,48 und Rivaroxaban mit einem relativen Risiko von 1,38 ein höheres Risiko einer stationären Aufnahme oder Tod bedingt durch Blutungskomplikationen. Das relative Risiko, an einer Blutung zu sterben, betrug für Dabigatran 1,78 und für Rivaroxaban 1,71 verglichen mit Warfarin. Die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien war so gering, dass es nicht möglich war, diese Endpunkte auszuwerten.

Schlussfolgerungen: Erschreckend viele Patienten werden in den USA trotz entsprechender Kontraindikationen mit Dabigatran oder Rivaroxaban behandelt, während sie dialysiert werden. Dies führt zu einem signifikant erhöhtem Blutungsrisiko und einem signifikant erhöhtem Risiko tödlicher Blutungen.

– **Kommentar** Hans-Christoph Diener, Essen

Prospektive Studien wären äußerst wünschenswert

Diese Studie aus den USA zeigt, dass trotz entsprechender Kontraindikationen ein erheblicher Prozentsatz der Patienten, die dialysiert werden und Vorhofflimmern haben, mit Dabigatran oder Rivaroxaban behandelt werden. Die vorliegende Studie verglich diese Population mit den 8.064 Patienten, die mit Warfarin antikoaguliert waren und den 6.018 Patienten, die Acetylsalicylsäure erhielten.

Die Studie ist retrospektiv, wobei die Ereignisse prospektiv erfasst wurden. Die Ergebnisse legen nahe, dass im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen sowohl für Dabigatran als auch für Rivaroxaban erhöht ist. Dies gilt allerdings wie in den großen randomisierten Studien nicht für die Zahl intrakranieller Blutungen. Diese sind bei den beiden neuen Antikoagulanzen signifikant erniedrigt.

Ein wesentlicher Schwachpunkt der Studie ist der Vergleich mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Es gibt bisher keine überzeugenden Daten, dass Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die dialysiert werden, von einer oralen Antikoagulation

mit Vitamin-K-Antagonisten profitieren, wenn sie Vorhofflimmern haben.

Die bisher publizierten Daten legen nahe, dass die Patienten lediglich ein erhöhtes Blutungsrisiko, aber kein erniedrigtes Schlaganfallrisiko haben. Daher wäre es außerordentlich wünschenswert, prospektive Studien in dieser Patientenpopulation zu bekommen.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Direktor der Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: h.diener@uni-essen.de