

AMB 2011, 45, 07a

Dabigatran zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern in den USA zugelassen

Dabigatran (Pradaxa[®]) wurde - erwartungsgemäß - von der FDA zur Prophylaxe arterieller Embolien bei Vorhofflimmern (VHF) zugelassen. Dies gaben der Hersteller Boehringer Ingelheim und die FDA zeitgleich am 19. Oktober bekannt (1). Im September hatte das zuständige Advisory Panel einstimmig (9 zu 0) die Zulassung des oralen Thrombin-Antagonisten empfohlen. Auch in Europa, wo Dabigatran zur orthopädischen perioperativen Thromboseprophylaxe bereits seit März 2008 vermarktet wird, ist mit einer raschen Zulassung durch die EMA zu rechnen.

Die Zulassung stützt sich im wesentlichen auf nur eine randomisierte kontrollierte Studie (RE-LY), über die wir ausführlich berichtet haben (2). In dieser Studie wurde Dabigatran bei 18.113 Patienten (Einschlusskriterien: VHF und Risikofaktor entsprechend CHADS2-Score ≥ 1) in zwei Dosierungen (110 mg vs. 150 mg zweimal täglich) untersucht und mit einer konventionellen Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen. Unter der niedrigen Dabigatran-Dosierung wurde der primäre Endpunkt (Schlaganfall oder andere arterielle Embolie) ähnlich häufig erreicht wie in der VKA-Gruppe bei niedrigerer Blutungsrate. Unter der höheren Dabigatran-Dosis wurde der primäre Endpunkt seltener erreicht bei etwa gleicher Blutungsrate.

Nicht-hämorrhagische UAW von Dabigatran umfassen insbesondere dyspeptische und andere abdominale Beschwerden (um 12% vs. 5,9% unter Warfarin) und eine knapp signifikant höhere, wenn auch insgesamt niedrige Rate von Myokardinfarkten (um 0,7%). Dabigatran (220 mg) kostet pro Tag 7,78 €, Phenprocoumon als Generikum (DDD) 0,20 € und Warfarin (Coumadin[®]; DDD) 0,34 € (3).

Unklar bleibt vorerst die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Dabigatran wird ersten Informationen zufolge in den USA in zwei verschiedenen Stärken erhältlich sein (jeweils zweimal täglich einzunehmen): 150 mg für Patienten mit normaler Nierenfunktion und 75 mg für Patienten mit „schwerer“ Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15-30 ml/min; 4). Letztere Dosierungsempfehlung ist jedoch nicht durch klinische Daten belegt und daher unter

Beobachtern umstritten. Eine 75 mg-Dosis wurde in der RE-LY-Studie nicht untersucht, und Patienten mit „schwerer Niereninsuffizienz“ (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) waren sogar ausgeschlossen. Die FDA-Zulassung der 75 mg-Dosierung für diese Patientengruppe erfolgt offenbar im wesentlichen anhand pharmakokinetischer Daten und möglicherweise auch in einer – allerdings nicht ganz nachvollziehbaren – Analogie zur europäischen Zulassung: In der in Europa zugelassenen Indikation (orthopädische perioperative Thromboseprophylaxe) beträgt die Normaldosis 220 mg einmal täglich (zwei Tabletten zu 110 mg), während für Patienten mit „mäßiggradiger“ Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) sowie für ältere Patienten (> 75 Jahre) eine Dosis von 150 mg einmal täglich (zwei Tabletten zu 75 mg) empfohlen wird. Diese Angaben beruhen auf den Zulassungsstudien RE-MOBILIZE, RE-MODEL und RE-NOVATE, die bei diesen beiden Subgruppen eine höhere Blutungsrate unter der Normaldosis gezeigt hatten (5). Eine „schwere“ Niereninsuffizienz war bei diesen Studien aber ein Ausschlusskriterium und wird auch als Kontraindikation angeführt.

Fazit: In den USA wurde Dabigatran (Pradaxa[®]), das in Europa für die perioperative Thromboseprophylaxe bereits auf dem Markt ist, nun zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern zugelassen. Für Patienten, die Probleme mit der Einstellung der Gerinnung und/oder Blutungsrisiken oder andere Unverträglichkeiten haben, kann Dabigatran wohl als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten angesehen werden. In Anbetracht der häufigeren nicht-hämorrhagischen UAW und der noch fehlenden Langzeitdaten empfehlen wir jedoch eine zurückhaltende Indikation. Besondere Vorsicht ist angebracht bei der nicht evidenzbasierten, reduzierten Dosierung bei schwerer Niereninsuffizienz. Inwieweit die deutlich höheren Kosten durch das nicht erforderliche Gerinnungsmonitoring amortisiert werden, bleibt abzuwarten.

Literatur

1. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm230241.htm>
2. AMB 2010, **44**, 06b.
3. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2010. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2010.
4. http://www.theheart.org/article/1138703.do#bib_1
5. Friedman, R.J., et al. (RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees): Thrombosis Research 2010, **126**, 175.