

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Pradaxa® (Dabigatran)

– neu zugelassene Indikation –

Indikation

Zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:

- vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie,
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %,
- symptomatische Herzinsuffizienz \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2,
- Alter \geq 75 Jahre,
- Alter \geq 65 Jahre, einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie.

Bewertung

In der höheren Dosierung konnte Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle oder thrombotische Embolien (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Warfarin signifikant reduzieren. Schwere Blutungen traten in dieser Dosierung genauso häufig auf wie unter Warfarin. In der niedrigeren Dosierung war Dabigatran ebenso wirksam wie Warfarin, schwere Blutungen traten seltener auf. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde in beiden Dosierungen verringert. Bei der Gesamtmortalität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Dabigatran und Warfarin. Unter beiden Dosierungen von Dabigatran nimmt die Herzinfarktrate zu. Es kann bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und schwieriger INR-Einstellung mit Cumarinderivaten eine Alternative sein, aber nicht bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. Da kein Antidot zur Verfügung steht, kann bei schweren Blutungen oder dringlicher Operation die Wirkung von Dabigatran nicht aufgehoben werden. Zudem sind Gerinnungstests wie INR oder PTT unter Dabigatran nicht bewertbar (sehr hohe PTT-Werte > 80 s direkt vor der Einnahme der nächsten Dosis weisen allerdings auf eine Überdosierung hin). Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion letale Blutungen auftreten können, sollte immer vor Beginn einer Behandlung mit Dabigatran eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance (CrCl) durchgeführt werden*. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) ist Dabigatran kontraindiziert.

Pharmakologie und klinische Studien

Dabigatranetexilat ist ein reversibler direkter oraler Thrombininhibitor. Es hemmt sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Das inaktive Prodrug Dabigatranetexilat wird nach Resorption im Plasma und in der Leber durch Esterasen in das wirksame Dabigatran umgewandelt. In der zulassungsrelevanten randomisierten Phase-III-Studie **RELY** wurde die Wirksamkeit von Dabigatran vs. Warfarin hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien an 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall untersucht. In den beiden Dabigatran-Armen erhielten die Patienten je 2 x 110 mg bzw. 2 x 150 mg tägl. Dabigatranetexilat, im Warfarin-Arm eine an den INR (2–3) adjustierte Dosis. **Primärer Endpunkt** war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Embolie.

*Rote Hand Brief vom 27.10.2011 zur Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) behandelt werden

In der höheren Dosierung senkte Dabigatran Schlaganfall- und Emboliehäufigkeit signifikant gegenüber Warfarin (Tab. 1).

Tab. 1: Erstes Auftreten von Schlaganfall oder Embolie

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 x täglich	Dabigatranetexilat 150 mg 2 x täglich	Warfarin
Patienten (n)	6.015	6.076	6.022
Schlaganfall oder Embolie*	183 (1,54 %)	134 (1,11 %)	202 (1,71 %)
RR** vs. Warfarin (95 % CI***)	0,90 (0,74–1,10)	0,65 (0,52–0,81)	
p-Wert für Überlegenheit	0,2943	0,0001	

*jährliche Ereignisrate, **relatives Risiko, ***Konfidenzintervall

Signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle zeigte Dabigatran im Vergleich zu Warfarin in der höheren Dosierung. Bei der Gesamtmortalität war der Unterschied nicht signifikant (Tab. 2).

Tab. 2: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 x täglich	Dabigatranetexilat 150 mg 2 x täglich	Warfarin
Patienten (n)	6.015	6.076	6.022
Gesamtmortalität*	446 (3,75 %)	438 (3,64 %)	487 (4,13 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,91 (0,80–1,03)	0,88 (0,77–1,00)	
p-Wert	0,1308	0,0517	
vaskuläre Mortalität*	289 (2,43 %)	274 (2,28 %)	317 (2,69 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,90 (0,77–1,06)	0,85 (0,72–0,99)	
p-Wert	0,2081	0,0430	

*jährliche Ereignisrate

Schwere Blutungen traten im Vergleich zu Warfarin nur unter der niedrigen Dosierung von Dabigatran, lebensbedrohliche Blutungen unter beiden Dosierungen signifikant seltener auf (Tab. 3).

Tab. 3: Blutungen

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 x täglich	Dabigatranetexilat 150 mg 2 x täglich	Warfarin
Patienten (n)	6.015	6.076	6.022
schwere Blutungen*	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,80 (0,70–0,93)	0,93 (0,81–1,07)	
p-Wert	0,003	0,31	
lebensbedrohliche Blutungen*	147 (1,24 %)	179 (1,49 %)	218 (1,85 %)
RR vs. Warfarin (95 % CI)	0,67 (0,54–0,82)	0,80 (0,66–0,98)	
p-Wert	< 0,001	0,03	

*jährliche Ereignisrate

Die jährliche Myokardinfarktrate war für Dabigatran gegenüber Warfarin (0,64 %) auf 0,82 % in der niedrigeren (RR 1,29 (0,96–1,75); p = 0,09) bzw. 0,81 % in der höheren Dosierung (RR 1,27 (0,94–1,71; p = 0,12) erhöht.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anämie, Nasenbluten, gastrointestinale Blutung, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Thrombozytopenie, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, Hautausschlag, intrakranielle Blutungen, Hämatom, Hämoptyse, rektale/hämorrhoidale Blutung, gastrointestinale Ulzera, Gastroösophagitis, Erbrechen, ALT/AST erhöht, abnorme(r) Leberfunktion/Leberfunktionstest, Dysphagie, Hautblutung.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Urtikaria, Hyperbilirubinämie, Hämarthrose, urogenitale Blutung, Hämaturie.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Gleichzeitige Anwendung von Dabigatran ist zu vermeiden mit:

1. starken P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol und Clarithromycin) (erhöhter Dabigatran-Spiegel),
2. P-Glykoproteininduktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin) (verringertes Dabigatran-Spiegel).

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 30 ml/min). Akute klinisch relevante Blutung. Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen, spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase, Beeinträchtigung der Leberfunktion, Lebererkrankung, gleichzeitig systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus.

Warnhinweise: Ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko ist zu beachten bei

- Patienten > 75 Jahre,
- mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min),
- gleichzeitiger Behandlung mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor,
- geringem Körpergewicht (< 50 kg),
- gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR),
- angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen,
- Thrombozytopenie oder funktionellen Thrombozytendefekten,
- aktiven gastrointestinalen Ulzera,
- kürzlich aufgetretener gastrointestinaler Blutung,
- kürzlich durchgeführter Biopsie oder kürzlich aufgetretenem schweren Trauma,
- kürzlich aufgetretener intrakranieller Blutung,
- chirurgischen Eingriffen an Gehirn, Rückenmark oder Augen,
- bakterieller Endokarditis.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Pradaxa® (Dabigatran)	
Ältere Patienten	<p>Patienten > 75 Jahre: Nierenfunktion mindestens einmal jährlich überprüfen.*</p> <p>Patienten 75–80 Jahre: 300 mg/d. In Einzelfällen bei niedrigem thromboembolischen Risiko und hohem Blutungsrisiko Reduktion der Tagesdosis auf 220 mg.</p>
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Vor einer Behandlung bei allen Patienten Nierenfunktion überprüfen.*</p> <p>Während der Behandlung die Nierenfunktion in klinischen Situationen überprüfen, in denen eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird.*</p> <p>Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mindestens einmal jährlich Nierenfunktion überprüfen.*</p> <p>Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min): Kontraindiziert.</p> <p>Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min): Reduzierung der Dosis auf 220 mg/d bei klinischem Verdacht auf erhöhtes Blutungsrisiko.</p> <p>Leicht beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 50–80 ml/min): Keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das Zweifache des oberen Grenzwertes des Normbereichs: Anwendung nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung während der Stillzeit.

Dosierung und Kosten

Pradaxa® (Dabigatran)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Hartkapseln	2 x 150 mg ³	1293,32

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import.; ³bezogen auf Dabigatranetexilat.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Pradaxa®](#) vom 23.08.2011.

*Rote Hand Brief vom 27.10.2011 zur Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) behandelt werden