

Real-Life-Daten mit Dabigatran bestätigen die Zulassungsstudie RE-LY

FDA Drug Safety Communication Update

Eine grosse neue Studie zeigt: Das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls oder einer zerebralen Blutung ist bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Dabigatran (Pradaxa®) kleiner als unter Warfarin. Häufiger sind demgegenüber die gastrointestinalen Blutungen. Die FDA bestätigt aufgrund der Resultate die im Vergleich zu Warfarin relative Unbedenklichkeit von Dabigatran.

Das aktuelle, im Mai 2014 von der U.S. Food and Drug Administration FDA publizierte «Safety Announcement» – ein Follow-up der FDA-Drug-Safety-Mitteilung vom Dezember 2011 – basiert auf einer jüngst von der FDA abgeschlossenen neuen Studie mit Krankenversicherungspatienten (Medicare), bei denen Dabigatran (Pradaxa®) und Warfarin im Hinblick auf das Risiko für ischämische oder embolische Hirnschlaganfälle, Hirnblutungen, schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Herzinfarkt und Gesamtmortalität überprüft wurden.

Die neue Studie beinhaltet Informationen von über 134 000 Medicare-Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, die wegen eines neu diagnostizierten Vorhofflimmerns (VHF) antikoaguliert wurden. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die neu mit einem Blutverdünner behandelt wurden, das Risiko für ischämische Schlaganfälle, Hirnblutungen und die generelle Mortalität unter Dabigatran signifikant kleiner war als bei Patienten, die mit Warfarin antikoaguliert wurden. Andererseits liefen die mit Dabigatran Behandelten ein etwas grösseres Risiko, eine gastrointestinale Blutung zu erleiden. Das Herzinfarktrisiko war unter beiden Antikoagulanzen praktisch identisch. Die Resultate der neuen Studie basieren auf einer grösseren und älteren Population als bei den früheren Übersichtsarbeiten und Postmarketingdaten. Grundsätzlich bestätigten die aktuellen Real-Life-Daten aber die klinische Studie, die ursprünglich zur Zulassung von Dabigatran geführt hatte, (RE-LY, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). Die FDA bestätigt denn auch, dass sie immer noch davon ausgeht, dass Dabiga-

tran ein vorteilhaftes Risikoprofil besitzt. Indikationsänderungen oder zusätzliche Empfehlungen zum Einsatz des Präparats Pradaxa® sind gemäss FDA nicht nötig. Die Patienten, so die Empfehlung, sollten Dabigatran oder Warfarin nicht absetzen, ohne zuvor den behandelnden Arzt zu konsultieren. An die behandelnden Ärzte richtet die FDA die Empfehlung, an der gewohnten Dosierung von Dabigatran nichts zu ändern.

Medicare-Studie liefert Real-Life-Daten

Die der FDA-Mitteilung zugrunde liegende Beobachtungskohortenstudie bei Medicarepatienten kam zu für Dabigatran erfreulichen Ergebnissen (siehe *Tabelle*): Die Antikoagulation mit Pradaxa® war – verglichen mit Warfarin – verbunden mit einem geringeren Risiko für einen ischämischen Schlaganfall, einer intrakraniellen Blutung oder Tod, einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen im Gastrointestinaltrakt und einem ähnlichen Risiko für Herzinfarkt.

In einer früheren kleineren Real-Life-Analyse mit Pradaxa® und Warfarin waren schwerwiegende gastrointestinale Blutungskomplikationen unter Dabigatran seltener aufgetreten. Die neue, weitaus grössere Medicare-Studie schloss eine deutlich ältere und repräsentativere VHF-Population ein (alle über 65 Jahre alt). Insofern steht der Befund im Einklang mit der RE-LY-Studie, die zeigte, dass das gastrointestinale

Blutungsrisiko unter Pradaxa® mit zunehmendem Alter ansteigt. Es ist daher davon auszugehen, dass der Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Studien lediglich den Altersunterschied in den beiden Patientengruppen widerspiegelt.

Was die Ergebnisse der Medicare-Studie besonders wertvoll macht, ist die Tatsache, dass es sich dabei um «Real-Life-Daten» handelt, Daten also, die ausserhalb klinischer Studien, im «wahren Praxisleben», gewonnen wurden. In die Auswertung eingeschlossen waren auch Patienten mit schlechter Compliance, nicht erfassten oder bekannten Komorbiditäten und Komedikationen, Fehleinnahmen, eingeschränkter Nierenfunktion, ja möglicherweise sogar mit Fehldiagnosen. Dank der verwendeten Daten aus einer Krankenversicherungsdatenbank wurden zudem alle Events erfasst. Dabigatran ist damit zur Zeit das einzige Antikoagulans, das bei der Indikation Vorhofflimmern alle Ziele (Senkung von ischämischen Schlaganfällen, Hirnblutungen und Gesamtmortalität) besser erfüllt als der Vitamin-K-Antagonist Warfarin.

Richard Altorfer

Referenzen:

Connolly SJ et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
IMS, National Prescription Audit (NPA) and IMS, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT) Databases. October 2010–December 2013. Extracted February 2014.

Einsatz von Pradaxa® in den USA

Seit der Zulassung von Pradaxa im Oktober 2010 wurden in den USA bis Dezember 2013 rund 6.2 Millionen Rezepte für das Präparat ausgestellt, und 934 000 Patienten mit VHF erhielten das Medikament.

Inzidenzraten und «adjusted hazard ratio» von Dabigatran (150 mg oder 75 mg Pradaxa® – eine Evaluation nach Dosierung erfolgte nicht) und Warfarin bei neu behandelten Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern.

	Inzidenz je 1000 Personenjahre		Adjusted hazard ratio (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischämischer Schlaganfall	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)
Intrakranielle Blutung	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)
Schwere gastrointestinale Blutung	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)
Akuter Herzinfarkt	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)
Mortalität	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)

Quelle: FDA Safety Announcement vom 13. Mai 2014