Erster Meinungsaustausch zum Thema Dabigatran (Pradaxa®)

Monitoring oder nicht, das ist hier die Frage

Stellungnahme Physioklin

Monitoring - Anlass

Im Britisch Medical Journal wurden im Sommer 2014 zwei Statements (Zitate) von Mitarbeitern von Boehringer Ingelheim veröffentlicht [6]:

- March 2012 company employees published a paper that highlighted the accuracy of the Hemoclot test in patients taking dabigatran. The paper stated that Hemoclot thrombin inhibitor assay was a “rapid, established, standardized and calibrated” and “should provide accurate and consistent results” when assessing both the anticoagulant activity and calculating plasma concentrations of dabigatran [8].
- Nevertheless, internal documents show how the company had produced extensive analyses that show how that bleeding risk may be reduced. The company found that if the plasma levels of the drug were measured and the dose was adjusted accordingly major bleeds could be reduced by 30 - 40% compared with well controlled warfarin.

Monitoring - Aufwand

Die Materialkosten für den Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor Test betragen pro Einzeltest ca. 3 €, er ist auf Standardgeräten durchführbar, die in den üblichen Laboren verfügbar sind. Würde man dem Statement von Mitarbeitern von Boehringer Ingelheim folgen (Zitat im BMJ, s.o.), dann hätten mit diesem Monitoring unter Umständen 739 von den weltweit 2.111 Todesfällen und 4.346 von den 12.416 schweren meldepflichtigen Nebenwirkungen [3] vermieden werden können (35 %). Dies wäre eine sehr gut zu vertretende „günstige“ Maßnahme gewesen.

Zum Vergleich: Die gesetzlichen und privaten Krankenkassen wenden allein für Rheinland-Pfalz im Mammographie Screening Programm bei rund 500.000 teilnehmenden Frauen über 20 Jahre (alle 2 Jahre) bei Kosten von ca. 50 € pro Untersuchung insgesamt 250 Mio. € auf, um damit 2.500 Frauen das Leben zu retten (5 von 1.000), also Kosten von 100.000 € für jede vor dem Tod durch Brustkrebs bewahrte Frau.

Monitoring - Empfehlung

- Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (...) sollten klinisch engmaschig überwacht werden (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie). Die Anwendung von Pradaxa® erfordert im Allgemeinen keine routinemäßige Überwachung der Gerinnungshemmung. Ein Blutgerinnungstest ... kann dazu beitragen, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer übermäßigen Dabigatran-Exposition zu identifizieren [4].
- Dabigatran hat eine vorhersagbare Pharmakokinetik, das heißt, es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Dabigatran-Plasmakonzentration und dem Grad der gerinnungshemmenden Wirkung, sodass Routine-Gerinnungskontrollen zum Zwecke einer Dosistitration nicht erforderlich sind (???). Um das Blutungsrisiko abzuschätzen, können qualitative Testverfahren ... verwendet werden. Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatran-Plasmakonzentration steht ausschließlich der Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test zur Verfügung (CoaChrom Diagnostica GmbH, Wien) [5].
- Gellermann empfiehlt Ärzten ... die routinemäßige Überwachung der Gerinnung sei nicht sinnvoll [1].
- Das Messen des Pradaxa®-Plasmaspiegels erlaubt keine prädiktive Aussage darüber, ob ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht oder nicht. Ärzte sollten ihre Dosierungsentscheidungen daher nicht von der Plasmakonzentration abhängig machen. Pradaxa® ... erfordert aufgrund seines Wirkmechanismus und seiner pharmakokinetischen Eigenschaften keine wiederkehrende individuelle Anpassung der Dosis [2].
- Der Hemoklot®-Thrombin-Inhibitor Test ... ist thrombinseitig geeicht mit Dabigatran und zeigt eine sehr gute Korrelation zum Plasmaspiegel. Man kann also monitoren, aber man muss nicht, ... [7].

Monitoring - Fazit

Die Empfehlungen zum Monitoring reichen von „keine routinemäßige Überwachung“ über „nicht erforderlich“ über „nicht sinnvoll“ über „sollten…nicht“ bis zu „man kann, aber man muss nicht“.

Somit bleibt: Es ist allerhöchste Zeit, dass Boehringer Ingelheim die Wünsche des Marketings gegenüber den medizinisch wissenschaftlichen Anforderungen zurückstellen sollte: Monitoring der Pradaxa®-Plasmakonzentrationen sind routinemäßig erforderlich.

Literatur

1. Ärzte Zeitung, 24.03.2014
2. Boehringer Ingelheim: Aktuelle Informationen zu Pradaxa® (Stand Juli 2014)

3. Boehringer Ingelheim: Aktuelle Informationen zur Sicherheit von Pradaxa® (Stand Juli 2014)
4. Boehringer Ingelheim: Fachinformation Pradaxa® 110 mg Hartkapseln (Stand Juni 2014)
5. Boehringer Ingelheim: Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa® (Dabigatranetexilat) zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern (Stand der Information: April 2014)
6. Cohen D: Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. BMJ 2014; 349: g4670
7. Prof. Dr. Harald Darius, Berlin: Praktische Anwendung neuer oraler Antikoagulantien. Online Fortbildung vom 11.06.2013. Boehringer Ingelheim mediakademie: „**Fortbildungsportal für Ärzte von Boehringer Ingelheim** rund um Antikoagulation, COPD & Asthma, Diabetes und fachübergreifende Themen. Das Besondere daran: mediakademie.de ist **werbefrei und produktneutral** – Fortbildung von Ärzten für Ärzte!“
   Cave: Fast immer fehlen die obligatorischen Angaben der Interessenkonflikte der Antikoagulantien-Experten.
8. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23: 138 - 143

Stellungnahme Fa. Boehringer Ingelheim

03.11.2014

Am 13. Mai 2014 bestätigte die US-Arzneimittelbehörde FDA mit der Veröffentlichung einer der größten Analysen realer Anwendungsdaten zum wiederholten Mal das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Pradaxa®. Die Ergebnisse dieser in der klinischen Praxis durchgeführten Studie basieren auf Versicherungsdaten von über 134.000 Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren und kein regelmäßiges Monitoring durchführten. Eine Vollpublikation dieser Daten liegt seit Ende letzter Woche vor (Circulation).

Boehringer Ingelheim war und ist bei der Entwicklung und Vermarktung von Pradaxa® stets transparent. Dies gilt sowohl für die klinische Entwicklung, die Markteinführung mit adäquater Information von Ärzten, als auch die intensive, kontinuierliche Kommunikation mit den Zulassungsbehörden weltweit.

Unser Unternehmen hat den Regulierungsbehörden den vollständigen Datensatz und die Analysen der klinischen Daten zum Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Pradaxa® zur Verfügung gestellt. Die FDA und die Europäische Arzneimittelagentur EMA haben zudem die Schlussfolgerungen der RE-LY®-Studie bekräftigt und erklärt, dass Pradaxa® bei Beachtung der Verabreichungshinweise **einen bedeutenden medizinischen Nutzen bieten kann**. Die Daten zu der Subgruppe von Patienten aus der RE-LY-Studie, bei

denen Dabigatran-Plasmaspiegel gemessen wurden, sind publiziert: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076487.

Nachfolgend sind noch einmal einige Fakten aufgeführt: Die RE-LY®-Studie hat gezeigt, dass Pradaxa® verglichen mit dem Therapiestandard einen Durchbruch bei der Verbesserung der Schlaganfallprävention darstellt. Im Jahr 2012 haben unsere Wissenschaftler mithilfe mathematischer Modelle eine vorläufige Simulationen durchgeführt, um zu verstehen, ob Dosisanpassungen auf Grundlage von Plasmakonzentrationen das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Pradaxa® weiter verbessern könnten. Die Ausgangshypothese dieses mathematischen Modells konnte nach der Anwendung auf die tatsächlichen klinischen Daten der RE-LY®-Population nicht bestätigt werden. Aus diesem Grund wurde sie nicht an Regulierungsbehörden weitergegeben. In einem Artikel der New York Times vom 18.08.2014 wird die Position der FDA dazu zitiert http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm396470.htm: “Our most recent safety notice on Pradaxa from May 2014 notes that we still consider Pradaxa to have a favorable benefit-to-risk profile and have made no changes to the current label or to the recommendations for use”. Diese Einschätzung basiert auf der jüngsten Veröffentlichung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zu Pradaxa®.

Dosierungsentscheidungen zu Pradaxa® ausschließlich auf der Grundlage von Blutwerten zu treffen wird nicht durch die vorliegende wissenschaftliche Datenlage unterstützt. Im Gegenteil hat die Forschung zu Pradaxa® gezeigt, dass spezifische Patientencharakteristika wie Alter, Nierenfunktion, Begleitmedikation und vorherige Schlaganfälle bei einer Therapie mit Pradaxa® das individuelle Blutungsrisiko verlässlicher bestimmen als die Blutspiegel des Medikamentes. Daher sollten diese als Richtlinie für eine Dosierungsentscheidung für den Arzt dienen.

Boehringer Ingelheim hat sich energisch dafür eingesetzt, Wege zu finden, mit denen das Plasmaniveau für die weitere Verbesserung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Pradaxa® genutzt werden kann – anderweitige Behauptungen sind schlicht falsch. In Wahrheit hätten wir diese Ansätze, wenn sie entwicklungsfähig gewesen wären, zum Vorteil der Patienten genutzt. Wichtig zu wissen: Pradaxa® hat – rein rechnerisch – seit Markteinführung im Vergleich zu nicht behandelten Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern wahrscheinlich schon mehr als 120.000 Schlaganfälle verhindert.

Darüber hinaus anhängend aktuelle Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu dem Thema:
Gemeinsame Presseinformation der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).
Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. zur öffentlichen Diskussion um die neuen oralen Antikoagulanzien (NOAKs).