

Aktuelle Studienlage zur Pharmakotherapie bei arteriellen und venösen Thrombosen: Klinische Studien zu neuen Antithrombotika.

Seminarreihe:

Möglichkeiten und Grenzen Klinischer Studien.
Grundlage der evidenzbasierten Medizin.
Teil 4 von 6 vom 3. September 2009

Wissenschaftliche Leitung
Prof. Dr. Thomas Hohlfeld

Wissenschaftliche Moderation
Prof. Dr. Georg Kojda

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf,

kojda.de

Übersicht Neue Arzneimittel 2008

Herz-Kreislauf

Ambrisentan
Zofenopril

Stoffwechsel

Laropiprant
Colesevelam
Vildagliptin

Thrombosen

Antithrombin alpha
Dabigatran
Rivaroxaban

Infektionen

Docosanol
Etravirin
Raltegravir
Doripenem

Tumore

Abarelix
Panitumunab
Lapatinib
5-Amino-4-levulin säure
Nilotinib



Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

Andere Indikationen

Icatibant (*hereditäres Angioödem*)

Tafuprost (*Glaukom*)

Fluticasonfuorat (*allergische Rhinitis*)

Epoetin zeta (*renale Anämie*)

Sugammadex (*Antidot Ro- und Vecuronium*)

Rupatidin (*Rhinitis, chronische Urtikaria*)

Fesoterodin (*Dranginkontinenz*)

ZNS

Lacosamid
Melatonin
Fosaprepitant
Stiripentol

Magen-Darm

Rifaximin
Methylnaltrexon

www.harley.com

Bewertung von Neuen Arzneimitteln

Die **Zulassung** einer Substanz als Arzneimittel besagt, dass sich die pharmazeutische Zubereitung dieser Substanz im Sinne des Arzneimittelgesetzes als **wirksam** und **unbedenklich** erwiesen hat.

Die Zulassung eines Arzneimittels in Europa (EMA) und Deutschland (BfArM) sagt jedoch erstmal **NICHTS** über den therapeutischen Stellenwert des neuen Arzneimittels aus, denn

- 1) Wirksamkeit und Unbedenklichkeit werden nicht mit den bereits für die Therapie derselben Erkrankung zugelassenen älteren Arzneimitteln verglichen
- 2) es erfolgt auch eine Zulassung für eine Wirkung auf **Surrogatparameter** wie Plasmalipide oder Nüchternblutzucker, auch wenn die Einnahme solcher Arzneimittel (mit wenigen Ausnahmen) nur zur Verminderung von Morbidität und Mortalität, d.h. zur Verbesserung der **Prognose** der Patienten, gerechtfertigt ist.

Bewertung von Neuen Arzneimitteln

Die **unabhängige Bewertung** neuer Arzneimittel im Sinne der (vorläufigen) Festlegung ihres therapeutischen Stellenwertes ist eine für Patienten und Kostenträger im Gesundheitswesen essentielle Notwendigkeit, wird aber nicht von offiziellen Behörden bzw. Gremien mit Angabe verbindlicher Empfehlungen durchgeführt!

Wichtige Eckpfeiler dieser Bewertung sind:

- 1) Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte
- 2) Vergleich mit therapeutischen Alternativen
- 3) Nutzen-Risiko-Relation
- 4) Kosten-Nutzen-Relation



Weniger wichtige Bewertungskriterien sind u.a.:

- 1) Wirkungsmechanismus (neues Wirkprinzip)
- 2) Pharmakokinetische Besonderheiten (metabolische Neutralität)
- 3) Wirkung auf Surrogatparameter



kojda.de

Das Buchstabensystem von Fricke und Klaus

- A** Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
- B** Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
- C** Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
- D** Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Vorteile?

Nachteile?

Herz-Kreislauf
Ambrisentan
Zofenopril

Infektionen
Docosanol
Etravirin
Raltegravir
Doripenem

Tumore
Abarelix
Panitumunab
Lapatinib
5-Amino-4-levulinsäure
Nilotinib

Stoffwechsel
Laropiprant
Colesevelam
Vildagliptin

Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

Thrombosen
Antithrombin alpha
Dabigatran
Rivaroxaban
Prasugrel

ZNS
Lacosamid
Melatonin
Fosaprepitant
Stiripentol

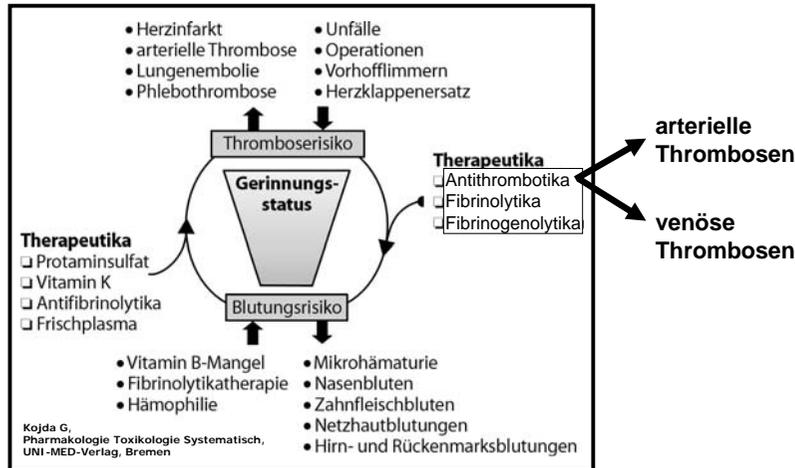
Magen-Darm
Rifaximin
Methylaltrexon

Andere Indikationen

Icatibant (hereditäres Angioödem)	Sugammadex (Antidot Ro- und Vecuronium)
Tafuprost (Glaukom)	Rupatidin (Rhinitis, chronische Urtikaria)
Fluticasonfuorat (allergische Rhinitis)	Fesoterodin (Dranginkontinenz)
Epoietin zeta (renale Anämie)	

www.harley.com

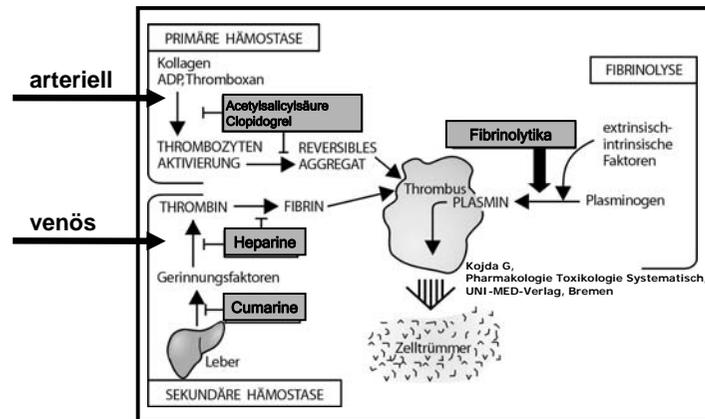
Balance des Gerinnungsstatus



venös	Thrombosen	arteriell
	Aufbau	
erythrozytenreich (roter Thrombus)		thrombozytenreich (weißer Thrombus)
	Erscheinung	
Beinvenenthrombose		Koronarthrombose
↓	Erkrankung	↓
tiefe Beinvenenthrombose Lungenembolie		Herzinfarkt Schlaganfall PAVK

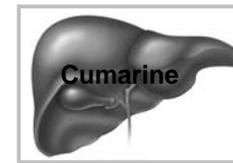
Abb. aus: www.thrombosisadviser.com

Pharmakotherapeutische Thromboseprophylaxe



kojda.de

Wirkmechanismen der Antithrombotika zur venösen Thromboseprophylaxe

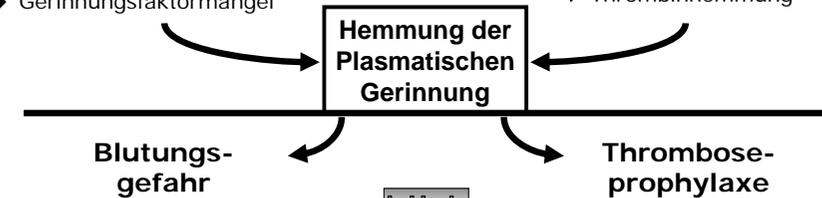


- ▶ VKOR-Hemmung
- ▶ Vitamin-K-Mangel
- ▶ Gerinnungsfaktormangel



Ideal wäre:
oral anwendbar
fixe Dosierung
kalkulierbare Wirkung
hohe therapeutische Breite
kein Monitoring
wenig Interaktionen

- ▶ Faktor Xa-Hemmung über Antithrombin (indirekt)
- ▶ Thrombinhemmung



kojda.de

Lungenembolie



Die längerfristige ambulante Antikoagulation bei venösem Thrombose-Risiko ist mit vielen Nachteilen für Patienten verbunden!

Wichtige Risiken für venöse Thrombenbildung

- ▶ Chirurgie (v.a. orthopädisch)
- ▶ Vorhofflimmern
- ▶ Unfälle/Traumata
- ▶ genetische Hämostasestörungen
- ▶ Malignome
- ▶ chronisch venöse Insuffizienz
- ▶ Immobilisierung
- ▶ Adipositas
- ▶ Schwangerschaft
- ▶ Hormontherapie (Kontrazeption)

International Consensus 2001: International Angiology 16;3-38:2001

kojda.de

Tiefe Beinvenenthrombose



Ohne Thromboseprophylaxe liegt das Risiko einer tiefen Venenthrombose (TVT) nach Knie- oder Hüftgelenkersatz bei etwa 50%! Durch Thromboseprophylaxe sinkt die TVT-Häufigkeit auf ca. 15%.

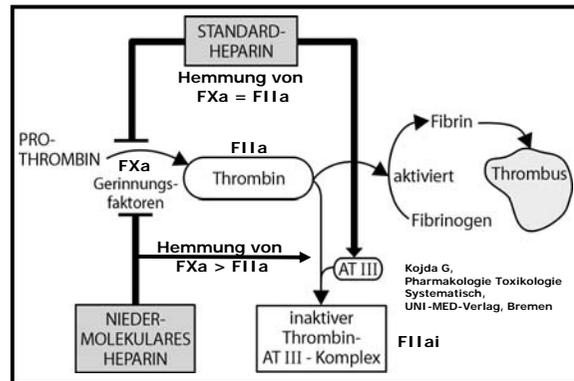
Symptomatische TVT kommen deutlich seltener vor. Nach Thromboseprophylaxe liegt das Risiko bei etwa 0,5%.

Mittel der Wahl sind niedermolekulare Heparine

International Consensus 2001: International Angiology 16;3-38:2001

kojda.de

Standardheparin (UHF*) und niedermolekulare (FH*) Heparine



Heparine sind klinisch gut erprobt.

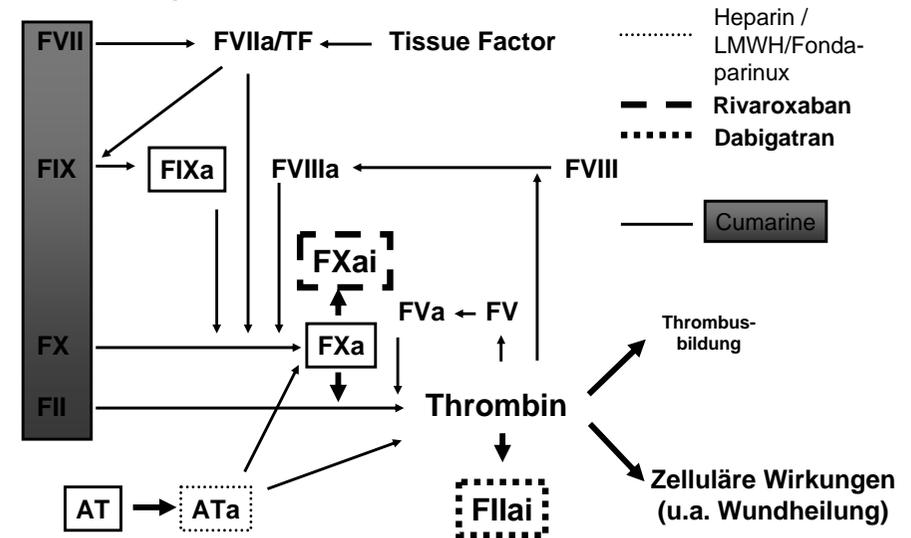
Nachteile:

- i.v.- bzw. s.c.-Gabe
- HIT I und HIT II
- AT-III-abhängig
- im Thrombus inaktiv

kojda.de

*UHF=unfraktioniertes Heparin
HF=fraktionierte Heparine

Angriffspunkte neuer Antithrombotika



Arzneistoff

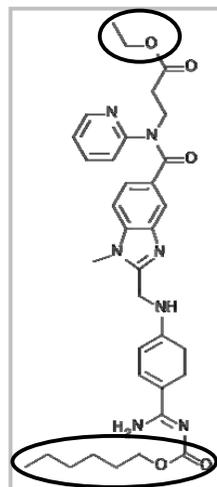
Dabigatran (Pradaxa®)

Indikation

Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz bei Erwachsenen

Bewertung

verbessertes Wirkprinzip
Reservetherapeutikum



Dabigatranexilat (Doppel-Produg)

kojda.de

Dabigatran (Pradaxa®)

Eigenschaften von Dabigatran

Plasmahalbwertszeit: 12-17 h

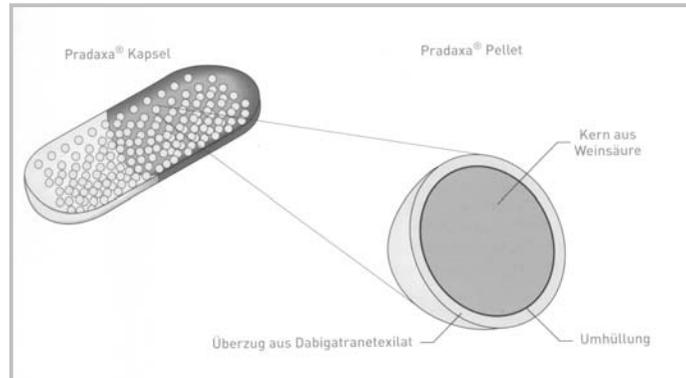
absolute orale Bioverfügbarkeit: 4-5%, pH abhängig
(spezielle Galenik)

direkter Thrombininhibitor mit einem K_i -Wert von 4.1 nM für
humanes Thrombin

Thrombin-spezifisch

kojda.de

Galenik von Dabigatran



Pellets entfalten ihre eigene säurehaltige Mikroumgebung zur Förderung der Auflösung und Resorption des Wirkstoffs

Dabigatran ist ein niedermolekularer direkter Thrombininhibitor

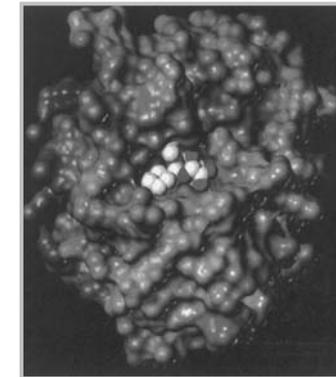
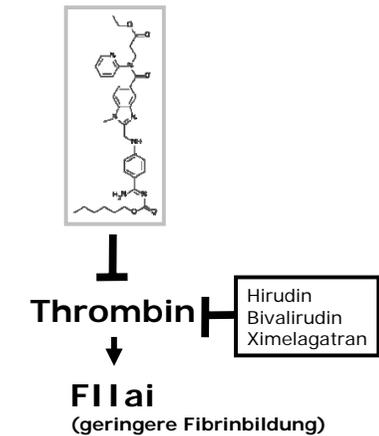
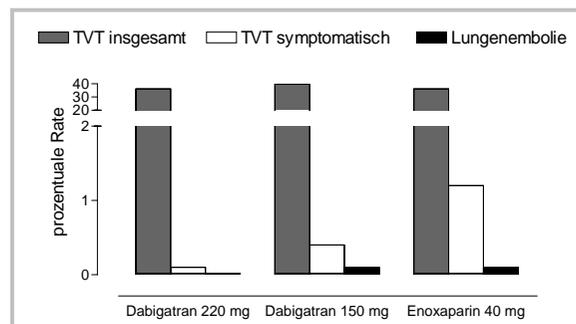


Abb. aus: Gustafsson et al., Nature Rev 3: 649-659, 2004

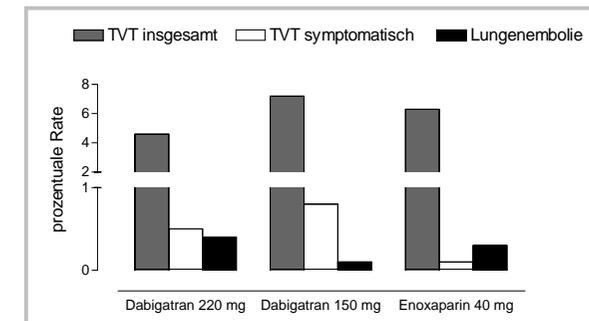


Klinische Effektivität von Dabigatran bei Kniegelenkersatz (n=2076, 6-10 Tage)



Zwischen den Therapiegruppen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (non-inferiority).

Klinische Effektivität von Dabigatran bei Hüftgelenkersatz (n=2651, 28-35 Tage)



Zwischen den Therapiegruppen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (non-inferiority).

Unerwünschte Wirkungen von Dabigatran

Thrombozytopenien, wie häufig unter niedermolekularen Heparinen (HIT II, 1 %), wurden bei Dabigatran nur gelegentlich (0.1 %) beobachtet. Der Vorgänger Ximelagatran wies eine Hepatotoxizität auf (Marktrücknahme!). Ob und wie häufig diese Nebenwirkung bei Dabigatran vorkommt ist bislang nicht geklärt, d.h. es besteht ein schlecht kalkulierbares Sicherheitsrisiko.

sehr häufig (> 10 %)

- Blutung (13,8 %)
- Übelkeit (21 %)
- Erbrechen (17 %)
- Obstipation (13 %)

häufig (1-10 %)

- Anämie
- Hämatom
- Hämaturie
- Knöchelödem
- Magen-Darm-Blutung
- Petechien
- Schlafstörungen

Daten für 220 mg Dosierung aus:
- Lancet, 2007 Sep 15;370(9591):949
- Fachinformation Pradaxa, Stand März 2008



Kontraindikationen von Dabigatran

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 530 ml/min)
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen
- Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- Gleichzeitige Behandlung mit Chinidin
- Schwangerschaft und Stillzeit

Daten für 220 mg Dosierung aus:
Fachinformation Pradaxa, Stand März 2008



Fazit

Dabigatran verhindert symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen nach Knie- oder Hüftgelenkserersatz mit ähnlicher Effektivität wie Enoxaparin. Der Vorteil gegenüber Enoxaparin ist die orale Bioverfügbarkeit. Ob dies zu einer Verbesserung der Compliance in der ambulanten Versorgung führt ist nicht bekannt. Ebenfalls nicht bekannt ist, ob die bei Ximelagatran bekannt gewordene Hepatotoxizität auch bei Dabigatran auftreten könnte.

Bei den derzeitigen Indikationen ist Dabigatran als Reservetherapeutikum anzusehen. Allerdings hat der Arzneistoff grundsätzliche Vorteile gegenüber Cumarinen und könnte zukünftig möglicherweise eine therapeutische Alternative für diese alte Arzneistoffklasse werden.



Abb. aus: <http://pppst.com/>

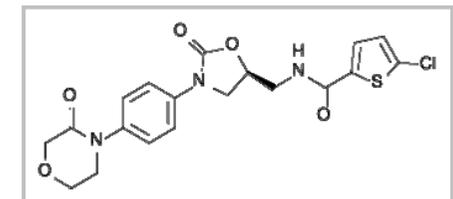



Arzneistoff

Rivaroxaban (Xarelto®)

Indikation

Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkserersatz bei Erwachsenen



Bewertung

neues Wirkprinzip
Reservetherapeutikum



Eigenschaften von Rivaroxaban

Direkte Hemmung der Faktor Xa-Aktivität (K_i -Wert von 0.4 nM)

Hemmung der Thrombinbildung auch im Thrombus

FXa-spezifische Wirkung, keine Hemmung von Thrombineffekten

Dosisabhängige Verlängerung von aPTT und PT (kein Monitoring)

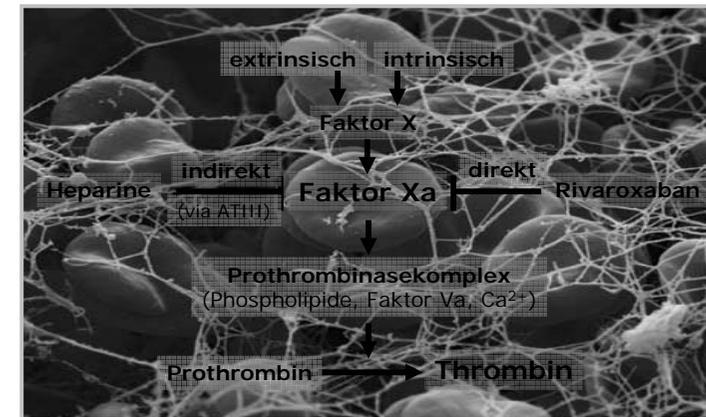
C_{max} : 2-4 h, $t_{1/2}$: 7-11 h (steady state)

relative Bioverfügbarkeit: 80%

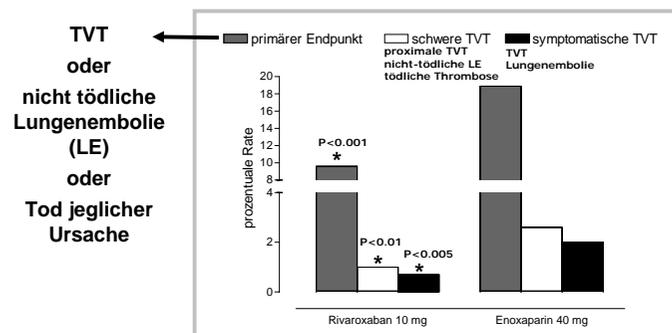
Metabolismus zu 66 % durch CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängig

Elimination Niere/Fäces 2: 1

Rivaroxaban ist ein direkter Faktor Xa Inhibitor

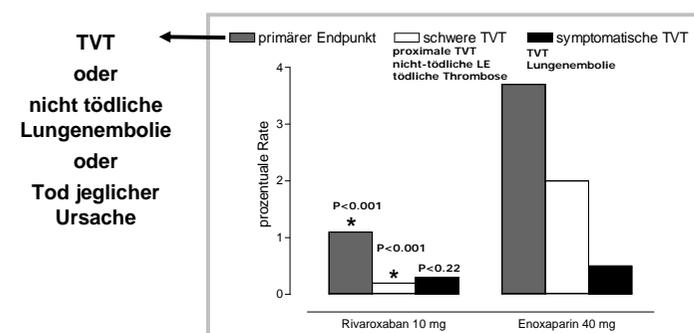


Klinische Effektivität von Rivaroxaban bei Kniegelenkersatz (n=2531, 10-14 Tage)



Zwischen den Therapiegruppen wurden für alle Endpunkte signifikante Unterschiede zugunsten von Rivaroxaban beobachtet (superiority).

Klinische Effektivität von Rivaroxaban bei Hüftgelenkersatz (n=4.541, 35 Tage)



Zwischen den Therapiegruppen wurden signifikante Unterschiede zugunsten von Rivaroxaban beobachtet (superiority).

Unerwünschte Wirkungen von Rivaroxaban

Thrombozytopenien, wie unter niedermolekularen Heparinen (HIT II, 1 %), wurden bei Rivaroxaban nicht beobachtet. Vorsicht wegen Interaktionen aufgrund Induktion und/oder Hemmung von CYP3A4 durch andere Arzneistoffe!

sehr häufig (> 10 %)

- keine

häufig (1-10 %)

- Anämie
- Übelkeit
- postoperative Blutungen

Kontraindikationen von Rivaroxaban

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen
- Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase
- Lebererkrankung, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind
- Schwangerschaft und Stillzeit

Fazit

Tiefe Beinvenenthrombosen und deren Komplikationen nach Knie- oder Hüftgelenkersatz werden durch Rivaroxaban signifikant besser verhindert als durch Enoxaparin. Ein weiterer Vorteil gegenüber Enoxaparin ist die orale Bioverfügbarkeit. Ob dies zu einer Verbesserung der Compliance in der ambulanten Versorgung führt ist bis jetzt nicht bekannt.

Bei den derzeitigen Indikationen ist Rivaroxaban wegen des noch geringen Erprobungsgrades als Reservetherapeutikum anzusehen. Allerdings hat der Arzneistoff grundsätzliche Vorteile gegenüber Cumarinen und könnte zukünftig eine therapeutische Alternative für diese alte Arzneistoffklasse werden.

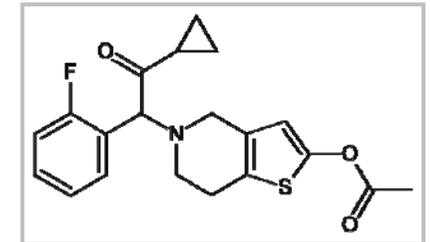


Arzneistoff

Prasugrel (Efient®)

Indikation

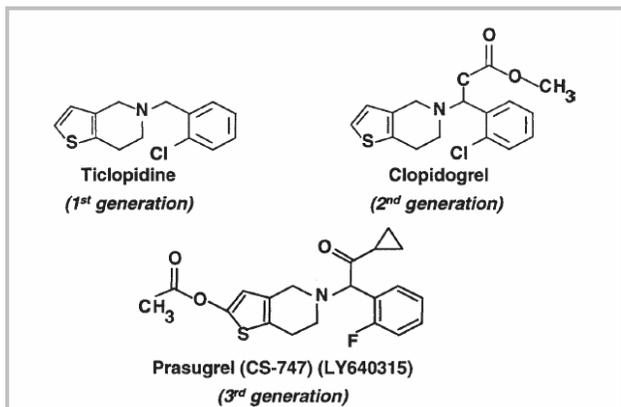
In Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (....) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI)



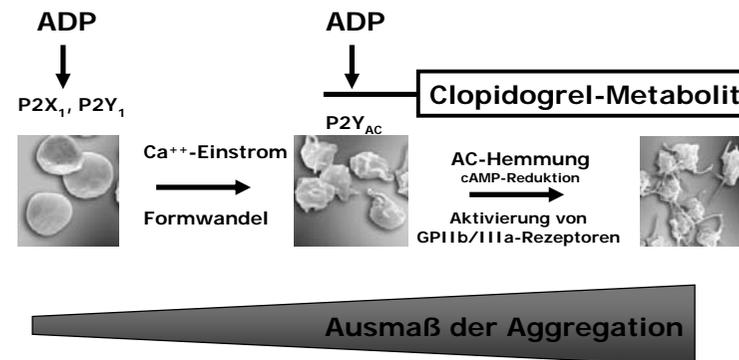
Bewertung

????????????????

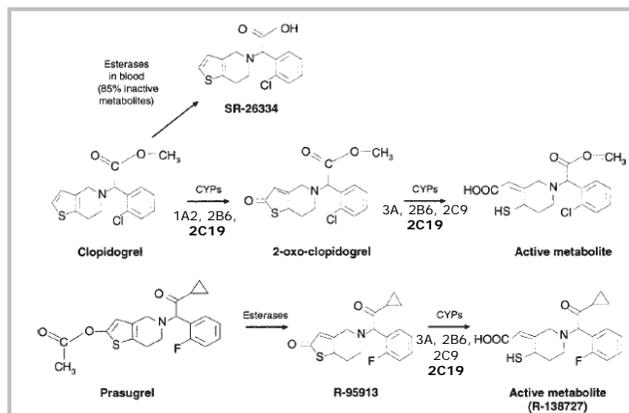
Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten
(Thienopyridine)



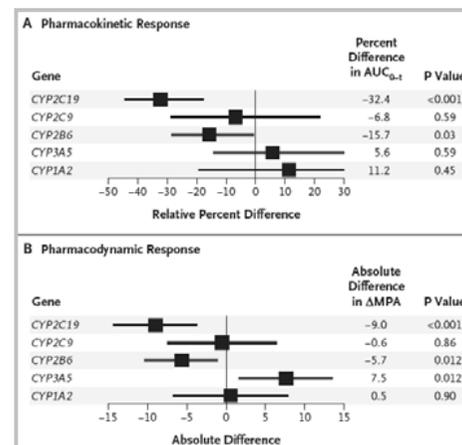
Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten
(Thienopyridine)



Pharmakokinetik der Thienopyridine



Pharmakokinetik von Clopidogrel
Bedeutung für die Therapie

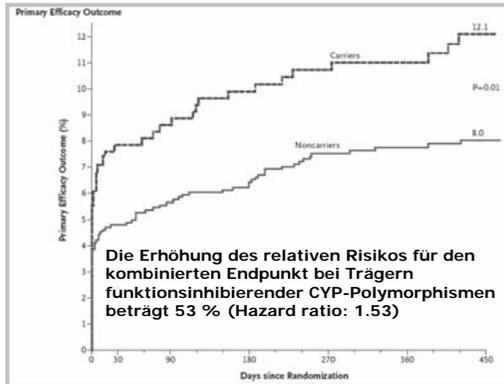


Effekt von funktions-inhibierenden CYP-Polymorphismen auf die:

- A) AUC des aktiven Metaboliten
- B) Hemmung der Aggregation von Thrombozyten

bei 162 gesunden Probanden

Pharmakokinetik von Clopidogrel Bedeutung für die Therapie



N Engl J Med 2009;360:354-62.

kojda.de

Effekt von funktionsinhibierenden CYP2C19 Polymorphismen auf einen kombinierten Endpunkt

- kardiovaskulärer Tod
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall

bei 1459 Patienten, die eine indikationsgerechte Behandlung mit Clopidogrel erhielten

Pharmakokinetik von Clopidogrel Bedeutung für die Therapie

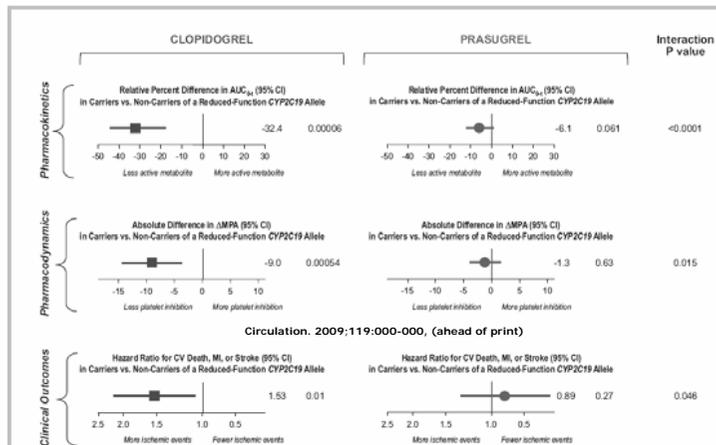
Table 1. Efficacy and Safety Outcomes at 15 Months in Subjects Treated with Clopidogrel, According to Genotype Status.^a

Gene	Carriers of Reduced-Function Allele no./total no. (%)	Noncarriers of Reduced-Function Allele no./total no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Composite primary efficacy outcome†				
CYP2C19	46/395 (12.1)	83/1064 (8.0)	1.53 (1.07–2.19)	0.01
CYP2C9	22/230 (10.0)	107/1226 (9.0)	1.09 (0.69–1.73)	0.41
CYP2B6	36/370 (10.0)	68/777 (9.0)	1.11 (0.74–1.67)	0.78
CYP3A5	95/1130 (8.7)	14/151 (9.5)	0.89 (0.51–1.57)	0.69
CYP1A2	5/59 (8.5)	95/1099 (8.9)	0.97 (0.40–2.39)	0.96
Major or minor bleeding‡				
CYP2C19	11/393 (2.9)	30/1061 (3.0)	1.01 (0.51–2.01)	0.98
CYP2C9	7/229 (3.4)	34/1222 (2.9)	1.07 (0.47–2.40)	0.88
CYP2B6	12/370 (3.3)	22/773 (3.1)	1.08 (0.53–2.18)	0.84
CYP3A5	31/1125 (3.0)	5/151 (3.3)	0.77 (0.30–1.97)	0.58
CYP1A2	2/59 (3.4)	31/1094 (3.0)	1.29 (0.31–5.38)	0.73

Bei Trägern funktionsinhibierender CYP2C19-Polymorphismen wird zwar der therapeutische Effekt nicht aber das Blutungsrisiko reduziert

kojda.de

Direkter Vergleich Prasugrel vs. Clopidogrel Subgruppenanalyse aus TRITON-TIMI 38



Clinical Perspective: These pharmacogenetic findings with prasugrel are in contrast to observations with clopidogrel, which may explain, in part, the different pharmacological and clinical responses to the two medications

kojda.de

Direkter Vergleich Prasugrel vs. Clopidogrel Subgruppenanalyse aus TRITON-TIMI 38

Table 2. Safety End Point by Genotype Status at 15 Months in Patients Treated With Prasugrel

Gene	Event Rates for Major or Minor Bleeding				HR (95% CI)	P
	Carriers of Reduced-Function Allele		Noncarriers			
	%	n/N	%	n/N		
CYP2C19	4.5	17/405	3.8	38/1047	1.17 (0.66–2.07)	0.60
CYP2C9	5.5	12/233	3.7	42/1211	1.48 (0.78–2.82)	0.23
CYP2B6	2.3	7/329	4.2	31/795	0.55 (0.24–1.25)	0.15
CYP3A5	3.7	39/1092	5.5	8/157	0.71 (0.33–1.52)	0.38
CYP1A2	2.7	2/75	3.8	39/1090	0.77 (0.19–3.19)	0.72

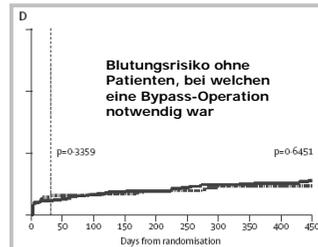
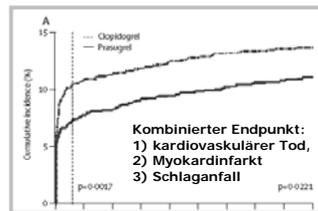
Circulation. 2009;119:000-000, (ahead of print)

Das bei Prasugrel insgesamt erhöhte Blutungsrisiko wird durch funktionshemmende CYP-Varianten nicht verändert

kojda.de

Direkter Vergleich Prasugrel vs. Clopidogrel

Subgruppenanalyse aus TRITON-TIMI 38



Lancet 2009; 373: 723-31

Betrachtet man nur Patienten mit Myokardinfarkt bei gleichzeitiger ST-Streckung-Hebung im EKG wird das relative Risiko den Endpunkt zu erreichen gegenüber Clopidogrel um 21 % vermindert (**bessere Wirkung**), ohne dass sich eine Verstärkung des Blutungsrisikos zeigt, wenn Patienten ausgeschlossen werden, bei welchen eine koronare Bypass-Operation erforderlich war.

Allerdings ist bei diesen Patienten das **Risiko schwerwiegender Blutungen drastisch erhöht** (8.19-fach! gegenüber Clopidogrel), d.h. nahezu jeder 5 Patient war von einer schwerwiegenden Blutung betroffen.

kojda.de

Therapeutischer Stellenwert von Prasugrel

Welchen Bewertungsbuchstabe würde sich nach der Methode von Fricke/Klaus für Prasugrel ergeben?

Was bedeutet die verminderte Bioaktivierung von Clopidogrel bei inaktiven CYP2C19-Varianten für die klinische Praxis (generelles kostenintensives Screening?, Dosiserhöhung Clopidogrel?, Umstellung auf Prasugrel?)

Was liegt der besseren Wirkung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel zugrunde (Dosis effekt?, kinetischer Effekt?)?

Ist die lange Behandlungsdauer bei Clopidogrel und Prasugrel von im Mittel 450 Tagen notwendig?

Was bedeutet die schlechtere Verträglichkeit (höheres Blutungsrisiko) für die klinische Praxis?

Was bedeutet die Subgruppenanalyse bei Patienten mit Myokardinfarkt mit gleichzeitiger ST-Streckung-Hebung im EKG?

kojda.de

Prasugrel (Efient®)

Fazit

Ihre Aufgabe!!!

?
?
?

(Einstufungsvorschlag nach Fricke/Klaus-Methode: ????)

Hinweis für Internetnutzer!

Bitte senden Sie Ihr Fazit sowie den von Ihnen als angemessen empfundenen Bewertungsbuchstaben nach der Fricke/Klaus-Methode per email an:

kojda@uni-duesseldorf.de

Sie erhalten dann per email eine Datei mit dem Fazit und dem Bewertungsbuchstaben der Autoren



kojda.de



Ende der Veranstaltung



kojda.de