

Thromboembolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Neue Antikoagulantien und deren Wirkung
im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten

Prof. Dr. Georg Kojda

Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf,

Der Autor erhielt in den letzten 10 Jahren Forschungsgelder¹ sowie dienstlich genehmigte Beratungs-²
und Referentenhonorare³ von folgenden Arzneimittelherstellern: Actavis¹, Boehringer Ingelheim³,
Jerini¹, Mundipharma³, Pfizer^{1,2}, Schwarz Pharma¹

kojda.de

Nicht valvuläres Vorhofflimmern

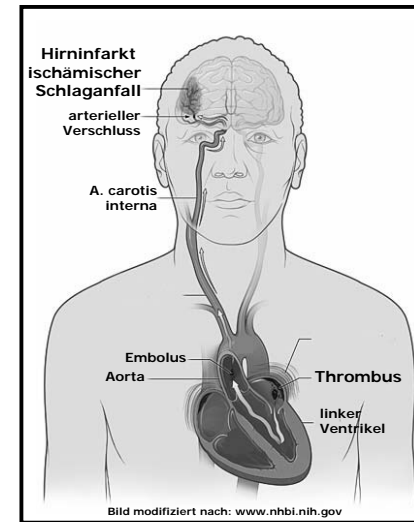


Bild modifiziert nach: www.nhbi.nih.gov

Morbidität und Mortalität

Folgen des Vorhofflimmerns sind u.a. erhöhte Raten von

Tod,
Schlaganfall
(ischämisch und hämorrhagisch),
andere Thromboembolien und Hospitalisierungen
sowie verminderte Lebensqualität.

Insbesondere der Schlaganfall ist für die hohe Mortalität und Morbidität verantwortlich.

Daher ist die Antikoagulation zur Prophylaxe von Schlaganfall die bislang wichtigste und effektivste Intervention.

kojda.de

Nicht valvuläres Vorhofflimmern

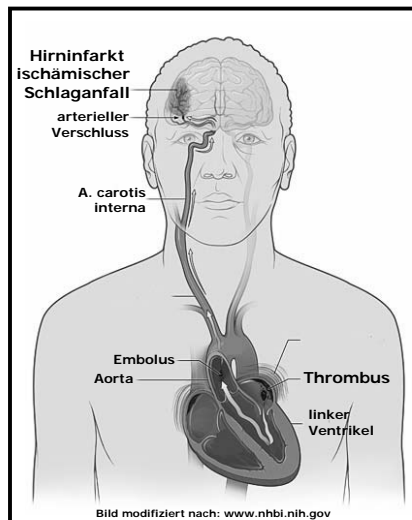


Bild modifiziert nach: www.nhbi.nih.gov

Thrombusbildung

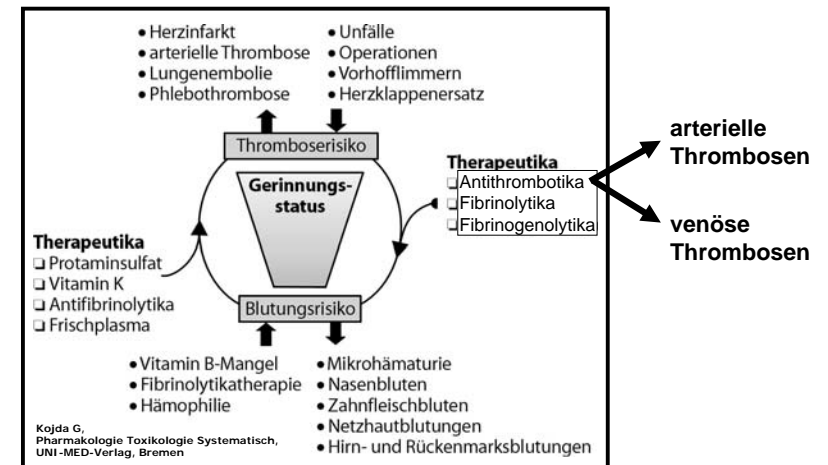
Schlaganfälle infolge Vorhofflimmerns beruhen meistens (>90 %) auf der Entstehung eines **venösen Thrombus** in einer Ausstülpung des linken Vorhofs (auch Herzohr).

Die Flussgeschwindigkeit des Blutes ist wegen der Kontraktionseinschränkung im linken Herzohr deutlich reduziert (Stase).

kojda.de

Thrombosen

Balance des Gerinnungsstatus



Kojda G,
Pharmakologie Toxikologie Systematisch,
UNI-MED-Verlag, Bremen

kojda.de

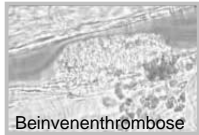
venös

Thrombogenese

arteriell



erythrozytenreich
(roter Thrombus)



Beinvenenthrombose



tiefe Beinvenenthrombose
Lungenembolie

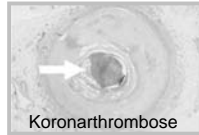
Aufbau

Erscheinung

Erkrankung



thrombozytenreich
(weißer Thrombus)



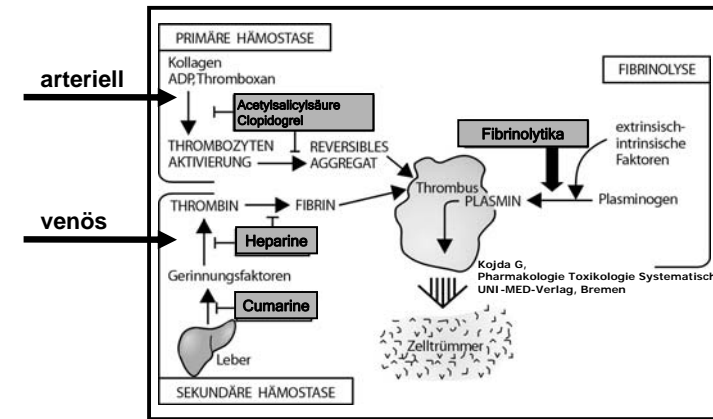
Koronarthrombose



Herzinfarkt
Schlaganfall
PAVK

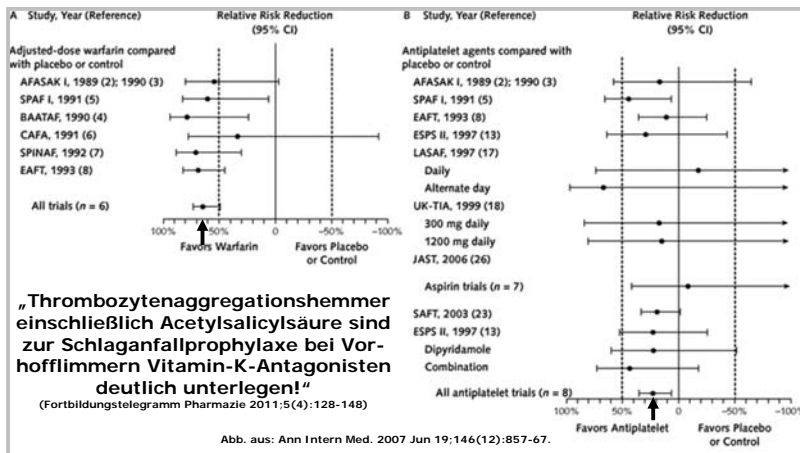
Abb. aus: www.thrombosisadviser.com

Pharmakotherapeutische Thromboseprophylaxe



Nicht valvuläres Vorhofflimmern

Die bislang effektivste Intervention zur Prophylaxe von Schlaganfall bei Vorhofflimmern ist die Antikoagulation. Sie verhindert etwa 2 von 3 Schlaganfällen.



Nicht valvuläres Vorhofflimmern

Bisher wird die therapeutische orale Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe nur unzureichend genutzt! In einigen Studien liegt die Rate einer adäquaten Antikoagulation bei Vorhofflimmern bei nur ca. 10 %!

(Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148)

Mögliche Gründe*:

Mögliche Interaktionen:

- Höheres Blutungsrisiko bei älteren Patienten?
- Schlechte Übertragbarkeit klinischer Studien in die ambulante Versorgung?
- Schwierigkeit des Monitorings?

- Polypharmakotherapie
- Compliance

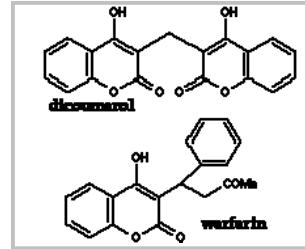
Derzeit Mittel der ersten Wahl zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

Weißer Steinklee
(Melilotus albus)
(sweet clover)



Vergiftungen von Weidevieh verursachte schwere Blutungsneigung

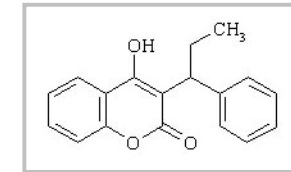
Pflanzeninhaltsstoff



synthetischer Wirkstoff



Cumarine sind häufig eingesetzte Arzneimittel

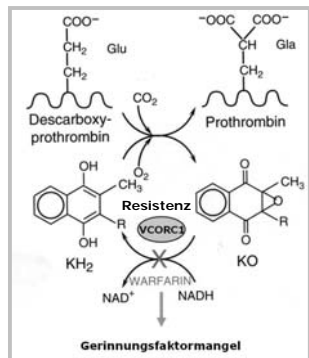


Phenprocoumon

- im Jahr 2003 Verordnung von 255 Mio. DDDs (davon Warfarin 2,0 Mio DDDs)
- Gesamtumsatz ca. 50 Mio € (kostengünstig)

Zum Vergleich:
niedermolekulare Heparine: 47 Mio DDDs zu 230 Mio €

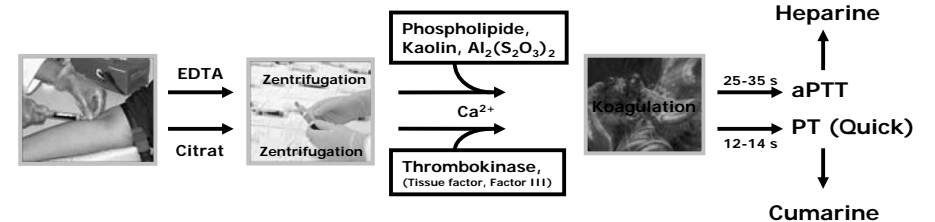
Vitamin-K-Antagonisten hemmen die hepatische Synthese von Gerinnungsfaktoren, bewirken aber eine schwankende antithrombotische Wirkung



aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148

- **Vitamin K Synthesehemmung**
Prothrombin (Faktor II), die Faktoren VII, IX und X, sowie die Gerinnungsproteine C, S
- **verzögerter Wirkungseintritt (36-72 h)**
Einstellung langwierig, lange Halbwertszeit:
Warfarin 50 h, Phenprocoumon 150 h
- **viele Arzneimittelinteraktionen**
hohe Plasmaproteinbindung,
CYP2C9(1A2, Warfarin) -Metabolismus
CYP2C9(3A4, Phenprocoumon)-Metabolismus
- **Nahrungsmittel-sensitive Wirkung**
- **schwankende antithrombotische Wirkung**
(auch erhöhte Blutungsneigung, Monitoring!)

Starke Wirkungsschwankungen erfordern Monitoring



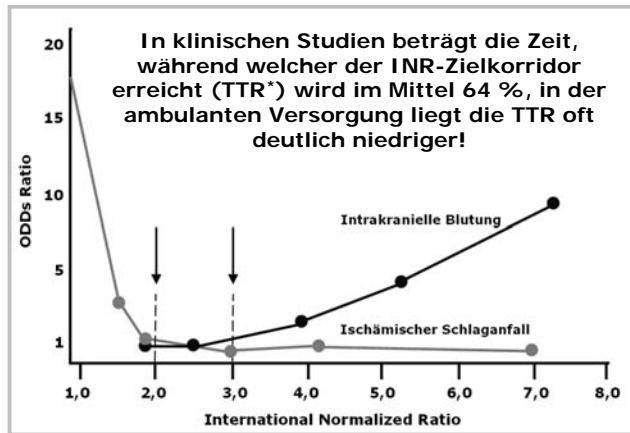
$$\text{International Normalized Ratio (INR)} = \frac{\text{Prothrombinzeit (Patientenplasma)}}{\text{Prothrombinzeit (Kontrollplasma)}} \cdot \text{ISI}^*$$

Bei international standardisierter Thromboplastinaktivität (WHO)	Quick	100	50	33	25	20	13
führt laborspezifischer Umrechnungsfaktor zum INR	INR	1.0	1.74	2.55	3.42	4.36	7.39 (Uni Jena)

INR bei den meisten Indikationen bei 2-3 einstellen. INRs > 4 vermeiden!

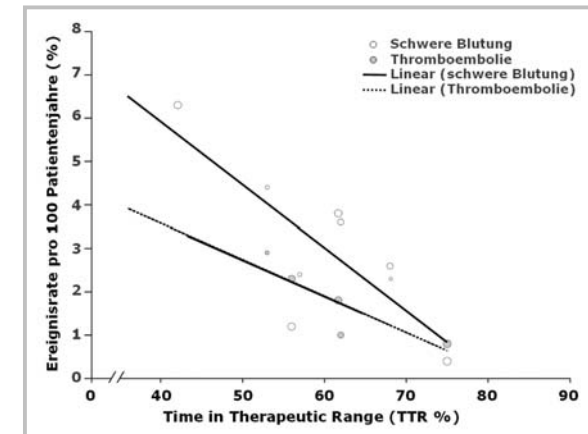
* International Sensitivity Index (Potenzfaktor, 1-2 üblich)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wird durch eine unzureichende Einstellung des INR eingeschränkt: Beispiel Vorhofflimmern



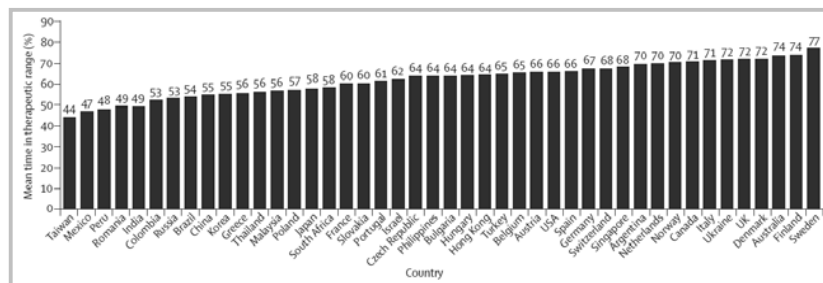
aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148

Als schwerwiegende Folgen einer unzureichenden Einstellung des INR bei Patienten mit Vorhofflimmern sind schwere Blutungen häufiger als Thromboembolien



aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148

Qualität des INR Monitorings am Beispiel der RE-LY Studie



Das von Land zu Land stark schwankende INR Monitoring zeigt auch die hohen Anforderungen, die ein gutes Monitoring an Gesundheitssystem und Patienten stellt.

INR-Einstellung bei über 120.000 Patienten:

Prädiktoren für eine geringe Qualität der INR-Kontrolle

- wiederholte Hospitalisierungen,
- Polypharmakotherapie,
- Tumorerkrankungen,
- Demenzen,
- bipolare Depressionen,
- chronische Lebererkrankungen,
- weibliches Geschlecht und
- Missbrauch von Alkohol und anderen Drogen



aus: J Thromb Hemost 2010

Anwendungsbeschränkungen

keine Anwendung bei Hypertonie ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit fixierter und behandlungsrefraktärer Hypertonie (über 200/105 mmHg); nur unter besonders strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter besonders sorgfältiger Überwachung anwenden bei Patienten mit anderen Formen der Hypertonie wegen des erhöhten Risikos schwerer Blutungen.

keine Anwendung bei Schwangerschaft ⚠️
Nicht anwenden während der Schwangerschaft mit Ausnahme der absoluten Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparin-Unverträglichkeit; Gefahr fetaler Hämorrhagien, potenzielles Risiko kindlicher Missbildungen vorhanden.

keine Anwendung bei Aortenaneurysma ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, wie z.B. dissezierendes Aortenaneurysma oder fortgeschrittene Arteriosklerose; nur unter besonders sorgfältiger Überwachung der Dosierung anwenden bei Patienten mit leichter Arteriosklerose.

keine Anwendung bei Hepatopathie ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, wie z.B. Leberparenchymschäden; nur unter besonders sorgfältiger Überwachung der Dosierung anwenden bei Patienten mit leichter Hepatopathie.

keine Anwendung bei Lungentuberkulose ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit kavernöser Lungentuberkulose.

keine Anwendung bei Blutgerinnungsstörung (verlängerte Gerinnungszeit) ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, wie z.B. hämorrhagische Diathese oder schwerer Thrombozytopenie.

keine Anwendung bei Blutungsgefahr (durch Blutgefäßläsion) ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z.B. Ulcera im Magen-Darm-Bereich, Apoplexie, Retinopathie oder Hirnarterienaneurysma.

keine Anwendung bei Niereninsuffizienz ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, wie z.B. bei manifester Niereninsuffizienz.

keine Anwendung bei Dialyse (Urämie, GFR < 6 ml/min) ⚠️
Nicht anwenden bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, wie z.B. bei manifester Niereninsuffizienz.

aus: CAVE-Modul, ABDA-Datenbank, 18.11.2011

kojda.de

AM-Interaktionen

mit Gruppe Plasminogen-Aktivatoren interagierend ⚠️
Massnahme: Kontraindiziert
Plasminogen-Aktivatoren - Antikoagulantien, orale
Effekt: Verstärkte Fibrinolyse, erhöhte Blutungsgefahr
Mech: Additiver Effekt
NEO

mit Gruppe Chloralhydrat interagierend ⚠️
Massnahme: Vorsichtshalber kontraindiziert
Antikoagulantien, orale - Chloralhydrat
Effekt: Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung möglich
Mech: Veränderung der Verteilung
NEO

mit Gruppe Johanniskraut interagierend ⚠️
Massnahme: Vorsichtshalber kontraindiziert
Antikoagulantien, orale - Johanniskraut
Effekt: Verminderte Wirkung der oralen Antikoagulantien - Thrombosegefahr
Mech: Möglicherweise beschleunigter Metabolismus
NEO

mit Gruppe Coumarin-haltige Arzneipflanzen interagierend ⚠️
Massnahme: Vorsichtshalber kontraindiziert
Antikoagulantien, orale - Coumarin-haltige Arzneipflanzen
Effekt: Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung nicht auszuschließen
Mech: Additiver Vitamin-K-antagonistischer Effekt?
NEO

mit Gruppe Proteasen, unspezifische interagierend ⚠️
Massnahme: Vorsichtshalber kontraindiziert
Antikoagulantien, orale - Proteasen, unspezifische
Effekt: Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung nicht auszuschließen
Mech: Proteolyse von Gerinnungsfaktoren
NEO

mit Gruppe Salicylate (hoch dosiert) interagierend ⚠️
Massnahme: Vorsichtshalber kontraindiziert
Antikoagulantien, orale - Salicylate (hoch dosiert)
Effekt: Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung - Blutungsgefahr
Mech: Additive blutgerinnungshemmende Wirkungen
NEO

Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Vitamin-K-Antagonisten sind **schwerwiegende Blutungen**, die letal verlaufen können. Hierzu zählen u.a. intrakranielle, intraspinale, intraoculare, perikardiale und intraartikuläre Blutungen.

In drei großen erst kürzlich publizierten Studien mit ca. 22.000 Patienten unter Warfarin betrug die Häufigkeit **intrakranieller Blutungen**:

Studie	Patientenzahl Warfaringruppe	Intrakranielle Blutung [n]	Häufigkeit [%/Jahr]	Vergleich zum Kompetitor
RE-LY	6.022	87	0,74	häufiger (P<0,001)
ROCKET-AF*	7.133	133	1,2	häufiger (P<0,007)
ARISTOTLE	9.052	122	0,80	häufiger (P<0,001)

*Daten für „critical bleeding“, d.h. nicht nur intrakranielle Blutungen

kojda.de

Kontraindikationen

Nahezu alle Kontraindikationen beschreiben Umstände, bei welchen das Blutungsrisiko erhöht ist bzw. sein könnte (Verdachtsfälle). Beispiele hierfür sind:

Niereninsuffizienz
schwere Thrombozytopenie
Läsion des Gefäßsystems

*aus: Fachinformation Marcumar, Meda Pharma, Dezember 2010

kojda.de

Neue oral verfügbare Antikoagulantien zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Dabigatran (Pradaxa®)

bereits zugelassen
Phase 3 Studie: RE-LY (N Engl J Med 2009;361:1139-1151)

Rivaroxaban (Xarelto®)

(EU-Zulassung erwartet)
Phase 3 Studie: ROCKET-AF (N Engl J Med 2011;365:883-91)

Apixaban (Eliquis®)

(EU-Zulassung erwartet)
Phase 3 Studie: ARISTOTLE (N Engl J Med 2011; 365:981-92)

Alle diese Wirkstoffe stehen in Deutschland bereits für die Thromboembolieprophylaxe nach Knie- oder Hüftgelenkersatz zur Verfügung

* Zu den bereits 2008 eingeführten Wirkstoffen Dabigatran und Rivaroxaban siehe auch Fortbildungsvortrag „Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2008“ vom Januar 2009:
http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/fortbildungkoeln/Vo_NeueArzneimittel2008_Fortbildung_Koeln.pdf

kojda.de

Angriffspunkte neuer Antithrombotika

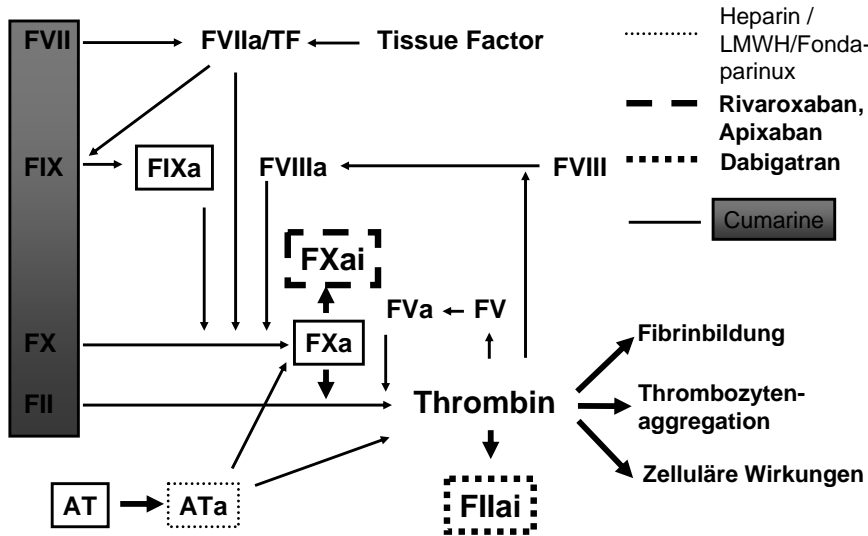
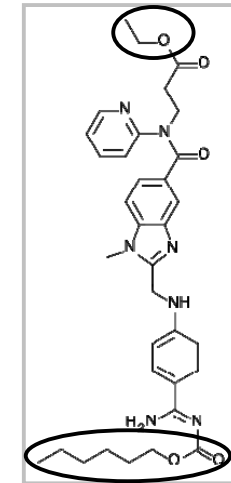


Abb. nach: Prof. Dr. med. K. Schrör

Neue Indikation

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, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2
- Alter ≥ 75 Jahre
- Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie



Dabigatranexilat (Doppel-Produg)

Indikation laut Einschlusskriterien RELY, aus: Fachinformation Pradaxa 150 mg, Stand August 2011

Schlaganfallrisiko versus Blutungsrisiko

transiente ischämische Attacke (TIA) oder ein Schlaganfall	2
Alter ≥ 75 Jahre	2
Alter 65-74 Jahre	1
Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortenplaques	1
weibliches Geschlecht	1
Maximalwert	9

Punktwert zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. Ein Punktwert > 2 gilt als Indikation für eine Antikoagulation (nach Weblink 1)

Hypertonie	1
Abnormale Nieren- oder Leberfunktion	1-2
Schlaganfall	1
Blutungen	1
Labile INRs	1
Elderly (Alter > 65 Jahre)	1
Drogen oder Alkohol	1
Maximalwert	9

Punktwert zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. Ein Punktwert > 3 gilt als hohes Blutungsrisiko (nach Weblink 1).

Tabellen aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148

Dabigatran ist ein niedermolekularer oral verfügbarer direkter Thrombininhibitor

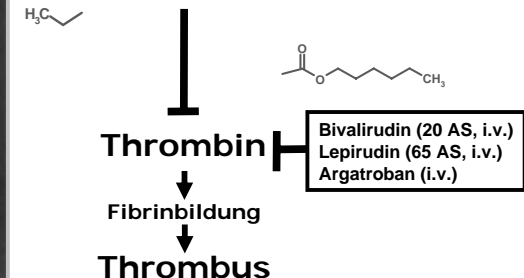
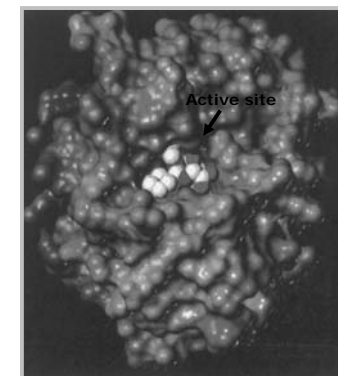
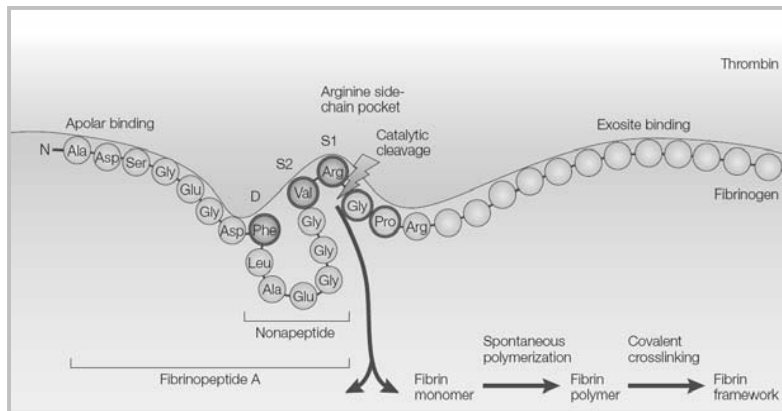


Abb. aus: Gustafsson et al., Nature Rev 3: 649-659, 2004

“Oral DTIs* have been more difficult to develop as there seem to be conflicting physico-chemical requirements for binding to the active site of thrombin and absorption through gastrointestinal membranes.”

(Prof. Dr. David Gustafsson, MD, PhD)



kojda.de

Abb. aus: Gustafsson et al., Nature Rev 3: 649-659, 2004
*DTIs=Direct Thrombin Inhibitors

Wirkungsmechanismus

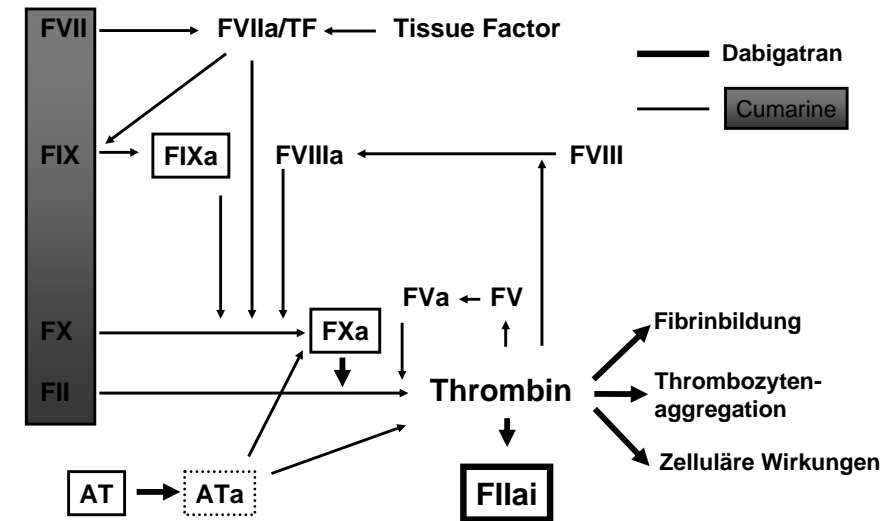
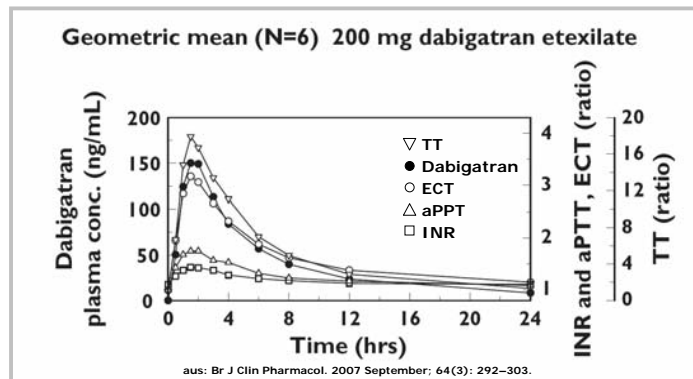


Abb. nach: Prof. Dr. med. K. Schrör

Pharmakokinetik von Dabigatran

(Korrelation mit Pharmakodynamik)



aus: Br J Clin Pharmacol. 2007 September; 64(3): 292-303.

Eine Messung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung kann durch Berechnung der Plasmakonzentration von Dabigatran aus der Thrombinzeit (TT) mithilfe eines standardisierten Tests¹ oder durch Bestimmung der Ecarin clotting time (ECT) erfolgen (jeweils „Talspiegel“)

kojda.de

¹Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test, siehe Fachinformation Pradaxa®

Eigenschaften von Dabigatran

Plasmahalbwertszeit: 12-17 h

absolute orale Dabigatran Bioverfügbarkeit: 6,5%, pH abhängig (spezielle Galenik)

rascher Anstieg der Plasmakonzentration (t_{max} : 0,5-2h)

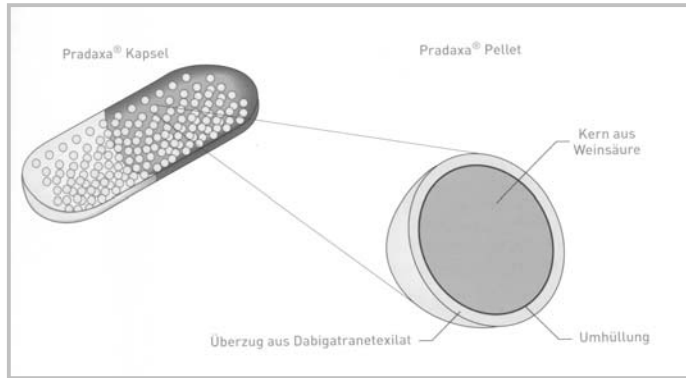
Dabigatran passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke

Dabigatran bindet zu etwa 35 % an menschliche Plasmaproteine

Induktion oder Hemmung von CYP-Enzymen wurde nicht beobachtet

kojda.de

Galenik von Dabigatran



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

Elimination von Dabigatran

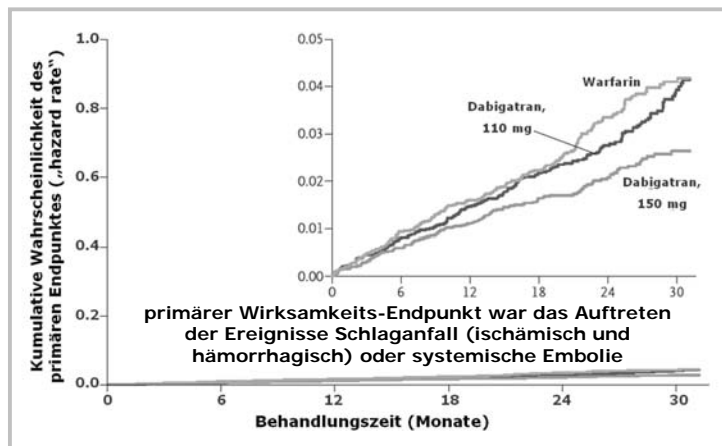
Die Metabolisierungsrate ist gering, wobei durch Konjugation hauptsächlich pharmakologisch wirksame Acylglucuronide entstehen (ca. 10 %).

Dabigatran wird hauptsächlich unverändert über den Urin eliminiert (85%, cave: Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

Insgesamt etwa 6% Elimination über die Faeces.

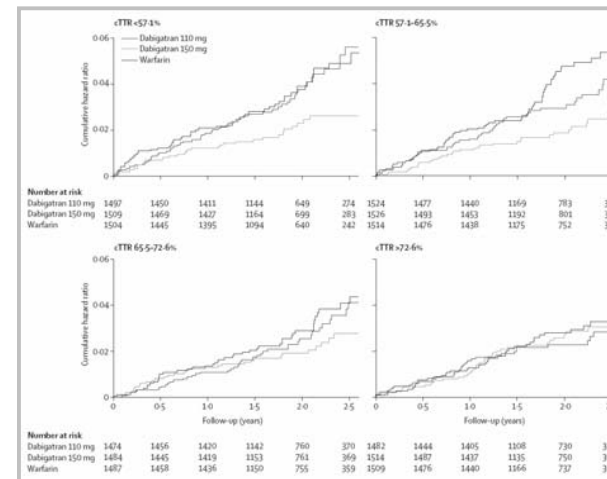
Dabigatran vs. Warfarin (RE-LY)

18.113 Patienten mit Vorhofflimmern, im Mittel 71,5 Jahre



Dabigatran vs. Warfarin (RE-LY)

18.113 Patienten mit Vorhofflimmern, im Mittel 71,5 Jahre



Der Unterschied im primären Wirksamkeits-Endpunkt zwischen Warfarin und Dabigatran war abhängig von der Qualität des INR Monitorings.

Je schlechter das Monitoring umso größer war der Vorteil von Dabigatran.

Dabigatran vs. Warfarin (RE-LY)

18.113 Patienten mit Vorhofflimmern

Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten von Blutungsereignissen.

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69-0.93)	0.001	0.93 (0.81-1.07)	0.31	1.16 (1.00-1.34)	0.052
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55-0.83)	<0.001	0.81 (0.66-0.99)	0.04	1.19 (0.96-1.49)	0.11
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78-1.15)	0.56	1.07 (0.89-1.29)	0.47	1.14 (0.95-1.39)	0.17
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86-1.41)	0.43	1.50 (1.19-1.89)	<0.001	1.36 (1.09-1.70)	0.007
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74-0.84)	<0.001	0.91 (0.85-0.97)	0.005	1.16 (1.08-1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74-0.83)	<0.001	0.91 (0.86-0.97)	0.002	1.16 (1.09-1.23)	<0.001
Intracranial bleeding*	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20-0.47)	<0.001	0.40 (0.27-0.60)	<0.001	1.32 (0.80-2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80-1.10)	0.45	1.07 (0.92-1.25)	0.38	1.14 (0.97-1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84-1.02)	0.10	0.91 (0.82-1.00)	0.04	0.98 (0.89-1.08)	0.66

* Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. Hemorrhagic stroke was a subcategory of stroke in the efficacy analysis and in the safety analysis is also counted as major, life-threatening bleeding and as part of intracranial bleeding.
† Gastrointestinal bleeding could be life threatening or non-life threatening.
‡ The net clinical benefit outcome was the composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death, or major bleeding.

*Dabigatran reduziert das Risiko intrakranieller Blutungen um $\geq 60\%$

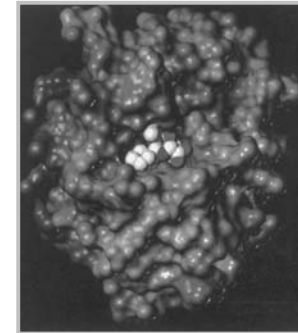
kojda.de

Connolly SJ, N Engl J Med
2009;361:1139-1151

Dabigatran vs. Warfarin (RE-LY)

18.113 Patienten mit Vorhofflimmern

Zusammengefasst zeigen die Studiendaten, dass



- 1) zweimal täglich 150 mg Dabigatran bei gleicher therapeutischer Sicherheit wie Vitamin-K-Antagonisten signifikant besser Schlaganfälle und systemische Embolien verhinderte,
- 2) zweimal täglich 110 mg Dabigatran bei gleicher therapeutischer Wirksamkeit eine signifikant bessere therapeutische Sicherheit (primärer Sicherheitsendpunkt) aufwies und
- 3) bei beiden Dosierungen von Dabigatran intrakranielle Blutungen signifikant seltener auftraten.

Text aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148

kojda.de

Häufige unerwünschte Wirkungen von Dabigatran
(2x150 mg/die)

sehr häufig (> 10 %)

Blutungen insgesamt: 16,6 % (Warfarin: 18,4 %)

häufig (1-10 %)

Anämie

Epistaxis

gastrointestinale Blutung

Bauchschmerzen

Diarrhoe

Dyspepsie

Übelkeit

urogenitale Blutung

kojda.de

Kontraindikationen von Dabigatran

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 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 systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus
- Schwangerschaft und Stillzeit

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Pradaxa 150 mg, Stand August 2011

Arzneistoff-Interaktionen mit Dabigatran

Die Massnahme „Überwachung/Anpassung“ bedeutet, dass die Kombination Massnahmen wie Dosisanpassung, Dosisbegrenzung und strenge Überwachung unerwünschter Wirkungen erfordert

Mechanismus	Arzneistoffe	Wirkungen	Massnahmen
P-Glykoprotein-Substrate	Ketokonazol	verstärkte Blutungsneigung	kontraindiziert
P-Glykoprotein-Inhibitoren	Amlodaron, Clarithromycin, Verapamil	verstärkte Blutungsneigung	Überwachung/Anpassung
P-Glykoprotein-Induktoren	Hypericum perforatum L. (Johanniskraut), Rifampicin	verstärkte Thromboseneigung	Überwachung/Anpassung
Thrombininhibitoren	Argatroban	verstärkte Blutungsneigung	Überwachung/Anpassung
Nicht-steroidale Antirheumatika (Zyklooxygenase-Inhibitoren)	Diclofenac verändert nicht die Plasmaexposition von Dabigatran und umgekehrt. Dennoch werden wegen aufgrund des Blutungsrisikos, insbesondere bei NSAR mit einer Eliminationshalbwertszeit > 12 Stunden, engmaschige Kontrollen hinsichtlich Anzeichen für eine Blutung empfohlen	verstärkte Blutungsneigung (gastrointestinale Blutungen)	vorsichtshalber überwachen

Bei Patienten ≥ 80 Jahren oder einer Komedikation mit Verapamil ist eine Maximaldosis von 2x110 mg/die angezeigt.

Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, z.B. bei hohem Lebensalter, Komorbiditäten oder durch Arzneistoff-Interaktionen sollte eine Maximaldosis von 2x110 mg/die in Betracht gezogen werden.

Tabelle aus: Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148



Daten aus: Fachinformation Pradaxa 150 mg, Stand August 2011

Rote-Hand-Brief Dabigatran

„Diese Empfehlungen sind die Folge einer Auswertung von Fallberichten aus Japan über letale Blutungen.“



Zusammenfassung:

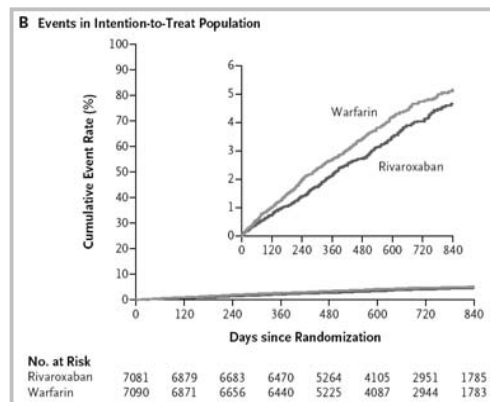
- Vor einer Behandlung mit Pradaxa® sollte bei allen Patienten die Nierenfunktion überprüft werden.
- Pradaxa® ist bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion kontraindiziert.
- Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion in klinischen Situationen überprüft werden, in denen eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird.
- Bei älteren Patienten (> 75 Jahren) oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Nierenfunktion mindestens einmal im Jahr überprüft werden.



aus: Rote-Hand-Brief zu Pradaxa®, 27.10.2011

Rivaroxaban vs. Warfarin (ROCKET-AF)

14.264 Patienten mit Vorhofflimmern, im Median 73 Jahre, (bisher in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen)



Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war das Auftreten der Ereignisse Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemische Embolie.

Danach ist Rivaroxaban nicht schlechter ($P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), aber auch nicht signifikant besser wirksam als Warfarin ($P = 0,12$ für Überlegenheit).

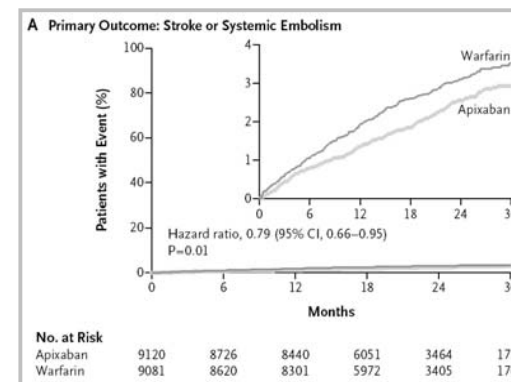
Intrakranielle Blutungen sind signifikant seltener als bei Warfarin ($P < 0,007$)

Abb. aus: N Engl J Med 2011;365:883-91.



Apixaban vs. Warfarin (ARISTOTLE)

18.201 Patienten mit Vorhofflimmern, im Median 70 Jahre, (bisher in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen)



Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war das Auftreten der Ereignisse Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemische Embolie.

Danach ist Apixaban signifikant besser wirksam als Warfarin ($P = 0,01$ für Überlegenheit).

Intrakranielle Blutungen sind signifikant seltener als bei Warfarin ($P < 0,001$)

Abb. aus: N Engl J Med 2011; 365:981-92.



Effektivität und Sicherheit der neuen Antikoagulantien

Ein direkter Vergleich zwischen den Phase III Studien hat nur begrenzte Aussagekraft, da es sich um jeweils verschiedene Studienpopulationen handelt.

Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt aus Schlaganfall und systemischem Thromboembolismus (identisch in allen drei Studien) ist bei

2x150 mg Dabigatran,
und
2x5 mg Apixaban
jedoch nicht bei
1x20 mg Rivaroxaban
signifikant seltener als bei Warfarin.

Der primäre Sicherheits-Endpunkt aus allen Blutungsereignissen ist bei

2x110 mg Dabigatran
sowie
2x5 mg Apixaban
jedoch nicht bei
1x20 mg Rivaroxaban und
2x150 mg Dabigatran
signifikant seltener als bei Warfarin.

Intrakranielle Blutungen sind bei allen neuen Antikoagulationen in den geprüften Dosierungen signifikant seltener als bei Warfarin.

kojda.de

Fazit

Die neuen Antikoagulantien stellen wegen des

- 1) geringeren Auftretens von Schlaganfall und systemischem Embolismus (2x150 mg Dabigatran, 2x5 mg Apixaban) und des
- 2) geringeren Auftretens von allen Blutungsereignissen (2x110 mg Dabigatran, 2x5 mg Apixaban) sowie wegen des
- 3) geringeren Auftretens von schwerwiegenden Blutungsereignissen wie intrakranielle Blutungen (Rivaroxaban, Apixaban, beide Dosierungen von Dabigatran)

gegenüber dem Standardtherapeutikum Warfarin eine klinisch relevante Verbesserung der Thromboembolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern dar.

Auch bei allen neuen Antikoagulationen müssen – wie bei den Vitamin-K-Antagonisten - klinische Situationen, die mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergehen (Nierenfunktion, Interaktionen etc.), streng überwacht werden.

kojda.de

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



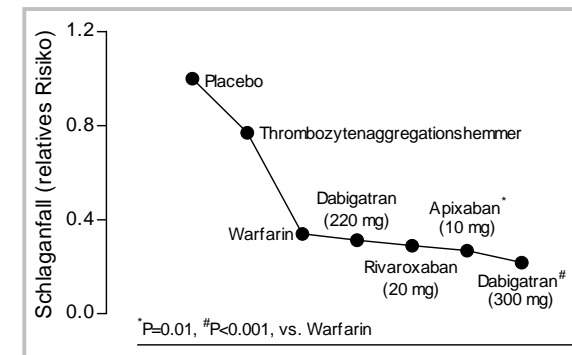
Artikel mit zertifiziertem Fragebogen (CME/CPE) online kostenlos erhältlich unter www.kojda.de

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

kojda.de

Entwicklung der Prävention von Schlaganfall bei Vorhofflimmern

Ein direkter Vergleich zwischen den Phase III Studien und den beiden Meta-Analysen hat nur begrenzte Aussagekraft, da es sich um jeweils verschiedene Studienpopulationen handelt.



Die Daten zu Thrombozytenaggregationshemmern und Warfarin aus einer Meta-Analyse (Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):857-67.). Die Daten zum relativen Risiko (RR) im Vergleich zu Warfarin stammen aus den PhaseIII-Studien RE-LY (Dabigatran 220mg: RR=0,92, Dabigatran 300mg: RR=0,64), ROCKET-AF (Rivaroxaban 20mg: RR=0,92) und ARISTOTLE (Apixaban 10mg: RR=0,79)

kojda.de