

Umfassendes Studienprogramm zur oralen Thromboseprophylaxe

Dabigatran ist dem Standardregime ebenbürtig

KOPENHAGEN – Bisher scheitert eine adäquate Antikoagulationstherapie häufig am Therapieaufwand. Aber auch die Risiken für Komplikationen beeinträchtigen die Anwendung. Das dürfte sich mit der Verfügbarkeit des oralen direkten Thrombininhibitors (DTI) Dabigatran ändern. Am 13th European Hematology Association Congress wurde das umfassende Studienprogramm RE-VOLUTION™ präsentiert, mit dem der DTI in verschiedenen Indikationen geprüft wird.

Bei einem von Boehringer Ingelheim unterstützten Satelliten-Symposium erläuterte Professor Dr. Ola Dahl, Thrombosis Research



Professor Dr. Ola Dahl

Institute, London, das RE-VOLUTION™-Programm, eine Serie von Studien mit weltweit über 34 000 Patienten.

Studienprogramm RE-VOLUTION™

Der bisherige Erfahrungshorizont mit Dabigatran ist vielversprechend: im März 2008 erhielt der orale DTI von der EMEA die europäische Zulassung für die Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei Patienten mit gelenkendoprothetischen Eingriffen. Ausschlaggebend dafür waren die RE-MODEL™-1 und die RE-NOVATE™-Studie.² Die Resultate belegen, dass Dabigatran bei Patienten mit Knie- und Hüftgelenkersatz ebenso wirksam und verträglich ist wie der Therapiestandard Enoxaparin.

Daher darf man auf die Ergebnisse der weiteren Studien gespannt sein, in denen folgende Indikationen geprüft werden:

- Behandlung von akuten VTE
- sekundäre VTE-Prävention
- Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern
- Sekundärprävention kardialer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

EMA-konforme Studienkonzeption

Prof. Dahl griff das Problem auf, dass viele der bisherigen Studien zur Prophylaxe von VTE nicht vergleichbar waren. Unterschiedliche Endpunkte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit erschwerten den Vergleich ebenso wie nicht homogene Patientenkollektive.³ Dem will die EMEA mit Guidelines zur Konzeption derartiger Studien entgegenzutreten.⁴

Einige der Kernpunkte stellte Prof. Dahl vor:

- Neue orale Antikoagulantien müssen in einem Setting geprüft werden, in welchem das VTE-Risiko hoch ist
- Gefordert werden weiterhin homogene Patientenkollektive, so z.B. solche mit grossen chirurgischen Eingriffen wie Totalendoprothese der Hüfte oder des Kniegelenks.
- Auch ist darauf zu achten, dass Blutungskomplikationen – als

mögliche Folge der Thromboembolieprophylaxe einheitlich kategorisiert und erfasst werden, um solche unerwünschten Wirkungen angemessen gewichtet zu können.

Beim orthopädischen Studienprogramm RE-NOVATE™ und RE-MODEL™ wurde den strengen EMA-Richtlinien Rechnung getragen, betonte Prof. Dahl. Mit den Studien sollte das Potential von Dabigatran zur Primärprävention von VTE nach grossen orthopädischen Eingriffen mit hohem VTE-Risiko ermittelt werden.

Für beide Studien hatte man denselben primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkt gewählt: die Gesamtrate sämtlicher thromboembolischer Ereignisse und die Gesamtmortalität. Bei der VTE-Gesamtrate wurden sämtliche tiefen Venenthrombosen (auch jene, die lediglich phlebographisch objektiviert wurden) und alle nicht tödlichen Lungenembolien berücksichtigt.

Resultate von RE-NOVATE/RE-MODEL

An der multizentrischen RE-MODEL-Studie™ waren 2101 Patienten beteiligt, bei denen nach der Kniegelenkersatz-Operation eine Primärprophylaxe von VTE indiziert war.¹ Sie erhielten über 6 bis 10 Tage entweder

- einmal täglich 40 mg Enoxaparin s.c. (als bisherigen Therapiestandard) – mit Start 12 h vor dem Eingriff
- oder 1 bis 4 h nach der OP 75 mg orales Dabigatran (Initialdosis), gefolgt von täglich 150 mg Dabigatran.
- oder 1 bis 4 h nach der OP 110 mg Dabigatran, danach täglich 220 mg.

Zahlen und Fakten zur Thrombose-Prophylaxe:

Eine Bilanz zur momentanen Thromboseprophylaxe legte Professor Dr. David Bergqvist, Academic Hospital, Uppsala, beim EHA-Kongress vor. In Schweden, mit rund 9 Mio. Einwohnern, kommt es Jahr für Jahr zu 11 000 VTE, bei 50 000 Patienten wird ein postthrombotisches Syndrom diagnostiziert und Lungenembolien fordern etwa 1000 Menschenleben jährlich.



Professor Dr. David Bergqvist



Professor Dr. Ajay Kakkar

Diese Zahlen ergänzten die Angaben von Chairman Professor Dr. Ajay Kakkar, Thrombosis Research Institute, London: In der EU werden jährlich mehr als 1 Mio. VTE pro Jahr registriert, einschliesslich 370 000 Todesfälle, die mit einer VTE in Zusammenhang stehen. Er kritisierte in seiner Einführung, dass trotz klarer Guideline-Empfehlungen annähernd die Hälfte aller Patienten mit grossen orthopädischen Eingriffen, keine angemessene VTE-Prophylaxe erhalten. Beim Verzicht auf die Prophylaxe, so Prof. Bergqvist, muss mit einer hohen Rate an tiefen Venenthrombosen (TVT) gerechnet werden, wie die Auswertung einer grossen Zahl entsprechender Studien gezeigt hat (Tab.⁵):

Häufigkeit von TVT (ohne Prophylaxe)⁵

| Patientengruppe | Patientenzahl | Inzidenz der TVT | Zahl der Studien |
|--------------------|---------------|------------------|------------------|
| Allgemeinchirurgie | 4310 | 25 % | 54 |
| Hüftgelenkersatz | 851 | 51 % | 17 |
| Kniegelenkersatz | 541 | 47 % | 7 |

Daher forderte er mit Nachdruck, neue und unkomplizierte Thromboseprophylaxe-Schemata zu etablieren. Auch vor dem Hintergrund der immer kürzeren Liegezeiten chirurgischer Patienten begrüsste er die einmal tägliche orale Antikoagulation. Diese lässt sich im ambulanten Setting bedeutend einfacher realisieren als s.c. Injektionen.

Für die RE-NOVATE-Studie™ mit identischem Design wurden 3 494 Patienten rekrutiert, bei denen eine Hüftgelenkersatz-OP stattfand.² Da bei diesem Eingriff das VTE-Risiko längerfristig erhöht ist, wurde die

Thromboseprophylaxe guidelinekonform über 28 bis 35 Tage durchgeführt.⁵

Seit Ende März 2008 ist Dabigatranetexilat durch die EMA zugelassen zur Behandlung der Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation zugelassen. In der Schweiz ist Dabigatran zur Zulassung eingereicht.

Orale Thromboseprophylaxe – was kann man von modernen DTI erwarten?

Dabigatran ist ebenso effizient wie unkompliziert

KOPENHAGEN – Die Vorteile der direkten Thrombinhemmung liegen im Antithrombin-unabhängigen Wirkmechanismus und der besser vorhersagbaren Antikoagulation. Und das ohne Risiko für eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, erklärte Professor Dr. Jeff Weitz, McMaster University, Hamilton am EHA-Symposium.

Der Thrombose-Experte kritisierte, dass die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Antikoagulantien mit einer Reihe von Nachteilen erkauft werden muss:

- Heparine müssen parenteral appliziert werden, können mit anderen Proteinen interagieren, sind nicht in der Lage das Clot-gebundene Thrombin zu hemmen und

können eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie auslösen.

- Vitamin-K-Antagonisten sind relativ schlecht steuerbar, weisen eine geringe therapeutische Breite und ein nicht unerhebliches Interaktionspotential auf. Die Dosierung muss individuell angepasst werden und das Monitoring ist unverzichtbar.

Direkte Thrombin-Hemmung als Ziel

Bei der Entwicklung von DTI stiess man auf zwei grundlegende Probleme, so Prof. Weitz: diese mussten parenteral appliziert werden und wiesen eine kurze Halbwertszeit von 25 bis 60 (120) Minuten auf.⁶

Mit der Entwicklung von Dabigatran konnten auch diese letzten Hürden überwunden werden: dieser moderne, oral anwendbare DTI verfügt über eine Halbwertszeit von



Professor Dr. Jeff Weitz

12 bis 17 h, was die bequeme tägliche Einmalgabe ermöglicht. Bei Dabigatran-Etexilat handelt es sich um ein Prodrug, das nach der Applikation rasch in die Wirkform umgewandelt wird.⁷

Dabigatran auf einen Blick

Prof. Weitz fasste die wichtigsten Eigenschaften folgendermassen zusammen:⁷

- Dabigatran bindet mit hoher Affinität und Spezifität (reversi-

bel) an freies wie auch an Clot-gebundenes Thrombin,

- Dabigatran wird zu etwa 80 % renal ausgeschieden,
- Dabigatran verfügt über einen kalkulierbaren antithrombotischen Effekt
- Dabigatran kann in fixer Dosierung einmal täglich oral verabreicht werden.

Ein Monitoring der Therapie mit Dabigatran ist nicht erforderlich. Aufgrund der bisherigen klinischen Daten gibt es keine Hinweise auf eine Lebertoxizität oder relevante Interaktionsprobleme.

Referenzen

- ¹ Eriksson BI et al., J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–2185
- ² Eriksson, B.I. et al., Lancet 2007; 370: 949–956
- ³ Dahl, O.E. et al., Int Angiol 2008; 27 (1): 60–67
- ⁴ EMA Guidelines 2004
- ⁵ Nicolaidis, A.N. et al., Int Angiol 2006; 25:101–161
- ⁶ Di Nisio, M. et al., N Engl J Med 2005; 353: 1028–1040
- ⁷ Summary of product characteristics, April 2008

Fazit von Prof. Dahl

In beiden Non-Inferiority-Studien zur VTE-Prophylaxe erwies sich orales Dabigatran als ebenso wirksam wie s.c verabreichtes Enoxaparin. Es gab keine Hinweise auf eine Herz- oder Leberschädigung und die Rate von Blutungskomplikationen war nicht erhöht. Somit eignet sich orales Dabigatran zur unkomplizierten VTE-Prophylaxe nach grossen orthopädischen Eingriffen – ohne dass ein Monitoring notwendig ist.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
 Information: Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
 Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
 Layout: Manuela Fuchs
 Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages