

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Dabigatranetexilat

(Pradaxa® 110 mg Hartkapseln; Pradaxa® 75 mg Hartkapseln)



Nach derzeitigem Wissensstand ist nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz die Rate venöser Thromboembolien (VTE) unter einer Thromboembolieprophylaxe mit Dabigatranetexilat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Enoxaparin, einem niedermolekularen Heparin (NMH), gleich. Die Rate schwerer Blutungen und die Mortalität unterscheiden sich zwischen Dabigatranetexilat und NMH ebenfalls nicht. Dabigatranetexilat ist teurer als vergleichbare NMH oder Fondaparinux.

Zugelassene Indikation

Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen handelt es sich um Eingriffe mit hohem VTE-Risiko. Neben physikalischen Maßnahmen wie z. B. Frühmobilisation, Krankengymnastik, medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen oder intermittierender pneumatischer Kompression ist eine medikamentöse perioperative Thromboembolieprophylaxe indiziert. Die präoperativ begonnene Therapie kann über 11–14 Tage bei der Kniegelenkersatz- und über 28–35 Tage bei der Hüftgelenkersatzoperation fortgeführt werden. Bei relevanten Risikofaktoren für VTE (z. B. Alter > 50 Jahre, starkes Übergewicht [Body Mass Index > 30], Herzinsuffizienz NYHA III oder IV) kann eine poststationäre Thromboembolieprophylaxe notwendig sein, so dass im Einzelfall eine stationär begonnene Prophylaxe ambulant fortgeführt werden muss (1;2).
- Niedermolekulare Heparine (NMH) sind Mittel der Wahl zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe bei elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (1;2). Dabigatranetexilat kann bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen eine Alternative sein.
- Der Vorteil der oralen Darreichungsform rechtfertigt keinen bevorzugten Einsatz von Dabigatranetexilat. Zu beachten ist, dass bei postoperativer Hyperemesis aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit nur eine ungenügende Primärprävention von VTE zu erwarten ist. Hinsichtlich des primären Endpunkts (kombiniert venöse Thromboembolien und Gesamtmortalität) zeigt Dabigatranetexilat nur eine Nichtunterlegenheit gegenüber Enoxaparin. Die Rate relevanter Blutungen unterscheidet sich zwischen Dabigatranetexilat und Enoxaparin nicht signifikant. Dem stehen die höheren Kosten von Dabigatranetexilat im Vergleich zu NMH gegenüber (3;4).

Wirkungsweise

Dabigatranetexilat ist ein reversibler direkter Thrombininhibitor, der nach oraler Anwendung rasch resorbiert wird. Dabigatranetexilat hemmt sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin und die Thrombozytenaggregation. Das inaktive Prodrug Dabigatranetexilat wird nach Resorption im Plasma und in der Leber durch Esterasen in das wirksame Dabigatran umgewandelt. Die Biover-

fügarkeit liegt bei 6,5 %, Mahlzeiten haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die Plasmakonzentration C_{max} wird nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit von Dabigatran liegt bei 14–17 Stunden. Dabigatran wird unverändert zu 85 % über die Nieren ausgeschieden (3;4;6).

Wirksamkeit

In zwei randomisierten, doppelblinden Studien erhielten 2076 Patienten nach Kniegelenkersatz bzw. 3494 Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation 150 bzw. 220 mg Dabigatranetexilat. In der einen Studie (RE-MODEL, Kniegelenkersatz) wurde Dabigatranetexilat 6–10 Tage verabreicht, in der anderen (RE-NOVATE, Hüftgelenkersatz) über 28–35 Tage. In beiden Studien war der primäre Endpunkt kombiniert aus der Gesamtzahl venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und Mortalität jeglicher Ursache. Sekundärer Endpunkt war die Kombination aus schweren VTE und VTE-bezogener Mortalität. In beiden Studien war der antithrombotische Effekt von 220 mg Dabigatranetexilat und 150 mg Dabigatranetexilat im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtzahl von VTE und der Mortalität jeglicher Ursache nicht unterlegen (Risikoverhältnis Dabigatranetexilat 220 mg zu Enoxaparin: RE-NOVATE 0,9 [95 % CI 0,63–1,29], RE-MODEL 0,97 [95 % CI 0,82–1,13]; Risikoverhältnis 150 mg Dabigatranetexilat

RE-NOVATE 1,28 [95 % CI 0,93–1,78], RE-MODEL 1,07 [95 % CI 0,92–1,25]). Die Daten für den Endpunkt schwere Blutungen weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen Dabigatranetexilat und Enoxaparin auf (Anzahl Ereignisse schwerer Blutungen [ESB]: RE-NOVATE: Dabigatranetexilat 220 mg 2 %, Dabigatranetexilat 150 mg 1,3 %, Enoxaparin 40 mg 1,6 %; RE-MODEL: Dabigatranetexilat 220 mg 1,5 %, Dabigatranetexilat 150 mg 1,3 %, Enoxaparin 40 mg 1,3 %). Das Risiko einer schweren VTE und VTE-bezogenen Mortalität war bei der Dosis 150 mg Dabigatranetexilat höher als für 40 mg Enoxaparin, bei 220 mg Dabigatranetexilat vs. 40 mg Enoxaparin geringfügig niedriger (Risikoverhältnis Dabigatranetexilat 220 mg zu Enoxaparin: RE-NOVATE 0,78 [95 % CI 0,48–1,27], RE-MODEL 0,73 [95 % CI 0,36–1,47]; Risikoverhältnis 150 mg Dabigatranetexilat: RE-NOVATE 1,09 [95 % CI 0,70–1,70], RE-MODEL 1,08 [95 % CI 0,58–2,01]) (7;8).

	RE-MODEL			RE-NOVATE		
	Patienten mit Kniegelenkersatz			Patienten mit Hüftgelenkersatz		
	Dabigatranetexilat n = 526	Dabigatranetexilat n = 503	Enoxaparin n = 512	Dabigatranetexilat n = 874	Dabigatranetexilat n = 880	Enoxaparin n = 897
Dosis und Dauer der Behandlung nach Operation	150 mg/Tag 6–10 Tage	220 mg/Tag 6–10 Tage	40 mg/Tag 6–10 Tage	150 mg/Tag 28–35 Tage	220 mg/Tag 28–35 Tage	40 mg/Tag 28–35 Tage
VTE (gesamt) ¹ oder Tod	213 (40,5 %)	183 (36,4 %)	193 (37,7 %)	75 (8,6 %)	53 (6,0 %)	60 (6,7 %)
schwere Blutungen	9 (1,3 %)	10 (1,5 %)	9 (1,3 %)	15 (1,3 %)	23 (2,0 %)	18 (1,6 %)

¹ **Risiko-Differenzen:** **RE-MODEL:** Dabigatranetexilat 150 mg/Tag vs. Enoxaparin 40 mg/Tag, p = 0,3553; Dabigatranetexilat 220 mg/Tag vs. Enoxaparin 40 mg/Tag, p = 0,6648. **RE-NOVATE:** Dabigatranetexilat 150 mg/Tag vs. Enoxaparin 40 mg/Tag, p = 0,1339; Dabigatranetexilat 220 mg/Tag vs. Enoxaparin 40 mg/Tag, p = 0,5648.

- Nebenwirkungen
 - häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anämie, Hämatom, traumatisches Hämatom, Wundblutung, gastrointestinale Blutung, Hautblutung, Hämaturie, Hämoglobin vermindert, Wundsekretion, Anämie postoperativ, Hämatom postoperativ, Blutung postoperativ, Absonderung postoperativ
 - gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Thrombozytopenie, Blutung, Nasenbluten, rektale Blutung, hämorrhoidale Blutung, ALT erhöht, AST erhöht, abnorme Leberfunktion/abnormer Leberfunktionstest, Leberenzyme erhöht, Hyperbilirubinämie, Transaminasen erhöht, Hämarthrose, Blutung an der Injektionsstelle, blutige Absonderung, Blutung an der Eintrittsstelle des Katheters, Hämatokrit vermindert, Drainage postoperativ, Wunddrainage
- Interaktionen
 - Bei der gleichzeitigen Anwendung von Dabigatranetexilat und Amiodaron, bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz, älteren Patienten über 75 Jahren sowie Patienten, die Amiodaron einnehmen, ist die Dosis von Dabigatranetexilat auf 150 mg täglich zu reduzieren.
- Kontraindikationen
 - Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
 - Gleichzeitige Behandlung mit Chinidin (starker P-Glykoproteininhibitor).
 - Dabigatranetexilat sollte weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit eingesetzt werden.
- Vorsichtsmaßnahmen
 - Dabigatranetexilat wird nicht für Patienten, die sich einer Operation nach einer Hüftfraktur unterziehen müssen, empfohlen.
 - Die Anwendung von Dabigatranetexilat wird bei Patienten, die eine Anästhesie mit postoperativ liegendem Epiduralkatheter benötigen, nicht empfohlen (Risiko von Epiduralhämatomen mit konsekutiver Paralyse).
- Bei Patienten über 75 Jahren und untergewichtigen Patienten treten Blutungen häufiger auf.
- Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von starken P-Glykoproteininhibitoren (Verapamil, Clarithromycin u. a.) sowie von stark wirksamen P-Glykoproteininduktoren (Johanniskraut, Rifampicin u. a.) geboten.
- Bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die empfohlene Dosis ist 150 mg täglich.
- Aufgrund der fehlenden Daten zur Lebertoxizität (Langzeitsicherheit) von Dabigatranetexilat wird empfohlen, im Rahmen der präoperativen Untersuchungen routinemäßig den Parameter Alanin-Aminotransferase im Blutserum zu messen.
- Sonstige Hinweise
 - Laborkontrollen zur Wirksamkeit von Dabigatranetexilat sind laut Herstellerangaben nicht erforderlich. Es liegen jedoch auch keine sicheren Angaben darüber vor, welche Laborkontrollen zur Wirksamkeit von Dabigatranetexilat, z. B. bei auftretenden Blutungen oder Thromboembolien, erfolgen könnten.
 - Zu beachten ist, dass die Karzinogenitätsstudien für Dabigatranetexilat noch nicht abgeschlossen sind.
 - Vor der Umstellung von Dabigatranetexilat auf ein parenterales Antikoagulans sollte 24 Stunden gewartet werden.
 - Es wird empfohlen, nicht vor der nächsten planmäßigen Anwendung eines parenteralen Antikoagulans mit der Umstellung auf Dabigatranetexilat zu beginnen.
 - Die Wirkstoffexposition ist bei weiblichen Patienten ca. 40 bis 50 % höher als bei männlichen Patienten. Eine Dosisanpassung wird dennoch nicht empfohlen.
 - Die ethnische Herkunft hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dabigatranetexilat. Für Patienten mit dunkler Hautfarbe liegen keine Daten vor.

Kosten

Antikoagulantien				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis pro Tag ²	Kosten pro Tag [€] ^{3,4}
Oraler direkter Thrombinhemmer				
Dabigatran-etexilat	Pradaxa® 75 mg/110 mg Kapseln	220 mg	150 mg 220 mg	6,82 6,82
Oraler Faktor Xa Inhibitor				
Rivaroxaban	Xarelto® 10 mg Filmtabletten	–	10 mg	6,88
Niedermolekulare Heparine (NMH)				
Enoxaparin	Clexane® 40 mg Fertigspritze	2000 I.E. anti-Xa	4000 I.E. anti-Xa	5,44
Certoparin	Sandoparin® NM Fertigspritze, Mono-Embolex® NM Fertigspritze	3000 I.E. anti-Xa	3000 I.E. anti-Xa	4,87 5,15
Nadroparin	Fraxiparina® 0,4 ml Fertigspritze, Fraxiparin® 0,4 ml Fertigspritze	2850 I.E. anti-Xa	3800 I.E. anti-Xa	5,43 5,44
Dalteparin	Fragmin® P Forte Fertigspritze	2500 I.E. anti-Xa	5000 I.E. anti-Xa	5,81
Reviparin	Clivarin® 5726 I.E. Fertigspritze	1430 I.E. anti-Xa	3436 I.E. anti-Xa	14,43
Unfraktioniertes Heparin				
Heparin	Generikum, Fertigspritze ⁵	10.000 I.E.	15.000 I.E.	4,49
Parenteraler Faktor Xa Inhibitor				
Fondaparinux	Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml Fertigspritze	2,5 mg	2,5 mg	6,35
Heparinoid				
Danaparoid	Orgaran® Injektionslösung	1500 I.E. anti-Xa	1500 I.E. anti-Xa	55,62 ⁶

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

¹ Nach (5); ² Dosierung gemäß Fachinformation; ³ Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation; ⁴ Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates – bezogen auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Tagen – einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵ Heparin-Kalzium; ⁶ Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001. Stand: 18. März 2009.
2. Pabinger I, Eichinger S, Minar E, Niessner H: Leitlinien für venöse Thromboembolieprophylaxe in Österreich. Wien Klin Wochenschr 2007; 119: 739-746.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: März 2009.
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Pradaxa® 75 mg Hartkapseln". Stand: März 2009.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009. Berlin: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2009.
6. EMEA: Pradaxa®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf>. Stand: 13. Oktober 2009. Zuletzt geprüft: 19. Oktober 2009.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. Thromb Haemost 2007; 5: 2178-2185.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949-956.