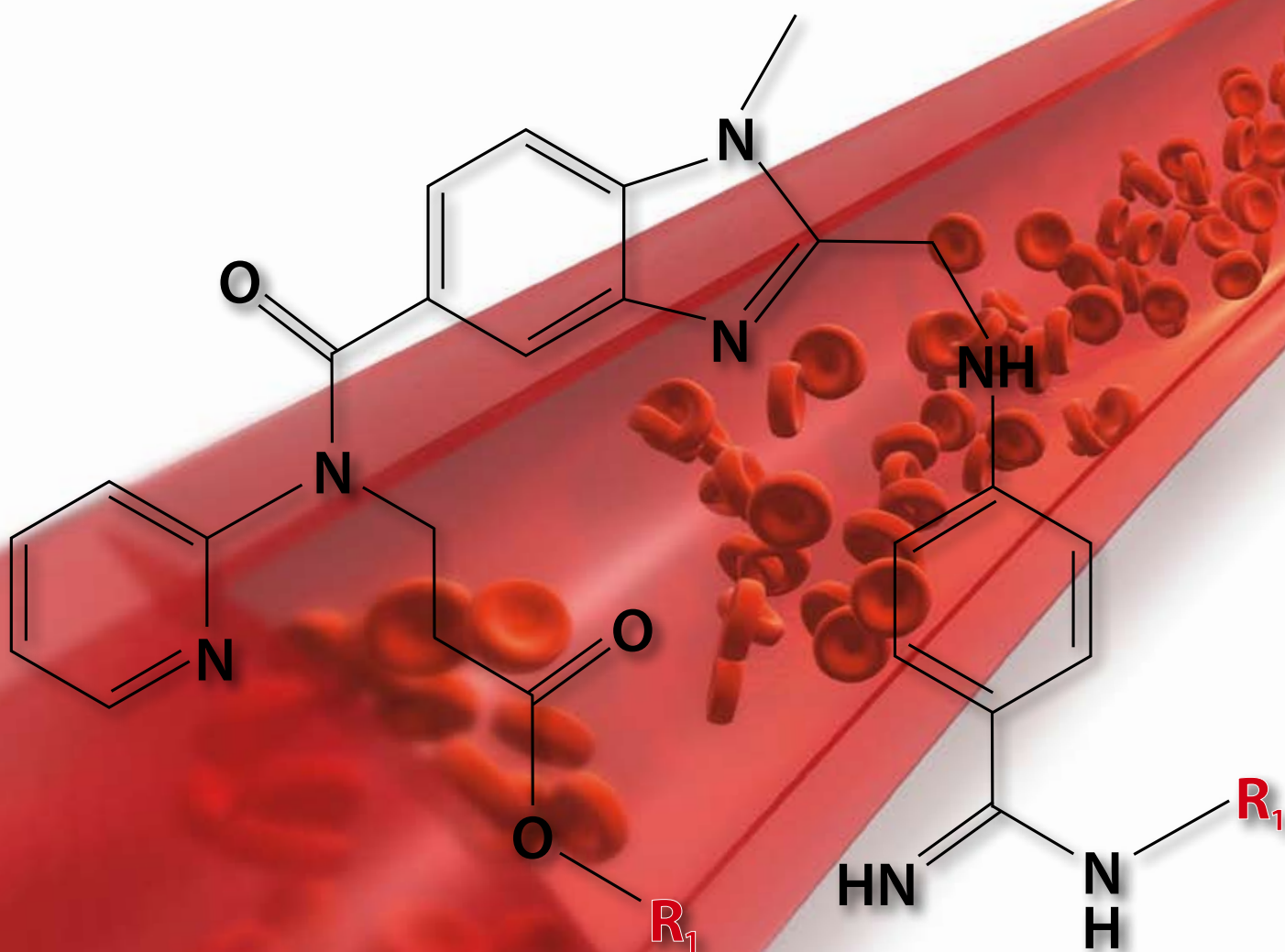


ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Neue Wege in der Thromboseprophylaxe

Das Antikoagulans Dabigatranetexilat



Wirkstoff: Dabigatran: R₁ = -H, R₂ = -H
Doppeltes Prodrug: Dabigatranetexilat: R₁ = -CH₂-CH₃, R₂ = -CO-O-(CH₂)₅-CH₃

Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 49.



Antikoagulanzen sind unverzichtbar für die Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien. Die einzigen oral anwendbaren Arzneistoffe waren bislang die Vitamin-K-Antagonisten, die allerdings mit vielfältigen Nachteilen belastet sind. Im März 2008 wurde ein oraler direkter Thrombininhibitor zugelassen, der langfristig eine Alternative zur „Marcumarisierung“ bieten könnte.

→ Medizinische Chemie

Molekülstruktur 2d

Dabigatran

Molekülmasse: 471,5

Summenformel: C₂₅H₂₅N₇O₃

IUPAC

Dabigatranetexilat

Molekülmasse: 627,75

Summenformel: C₃₄H₄₂N₇O₅

IUPAC: N-{{2-{{4-{{(E)-Amino-{{(hexyloxy)-carbonyl-}}imino-}}methyl-}}phenyl-}}amino-}}methyl-}}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl-}}carbonyl-}}N-pyridin-2-yl-β-alaninethylester
Dabigatranetexilat-Mesilat (Salz der Mathansulfonsäure):

Molekülmasse 723,86

Summenformel: C₃₅H₄₅N₇O₈S.

ATC-Code: B01AE07

(direkter Thrombininhibitor)

→ Venöse Thromboembolien (VTE) stellen mit etwa fünf Millionen neuen Fällen pro Jahr nach dem akuten Koronarsyndrom und Schlaganfall die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar. Die jährliche Inzidenz tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) beträgt etwa 1,5 Fälle pro 1000 Einwohner. Die Thrombusbildung in den Venen wird durch vielfältige Faktoren begünstigt wie beispielsweise Operationen, Tumorerkrankungen, Immobilisation, hohes Alter, Adipositas, angeborene Gerinnungsdefekte oder Schwangerschaft. Eine LE endet in zehn bis 20 Prozent der Fälle tödlich. Problematisch sind aber auch die hohe VTE-Rezidivquote (24 Prozent in fünf Jahren) und Folgeerkrankungen wie das postthrombotische Syndrom (30 Prozent in fünf Jahren) und das Cor pulmonale, die nicht nur den Patienten belasten, sondern auch beträchtliche Kosten verursachen.

Antikoagulanzen

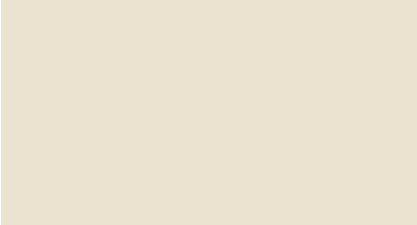
Vor diesem Hintergrund sind Arzneistoffe zur wirksamen und sicheren VTE-Therapie und vor allem zur -Prophylaxe, so genannte Antikoagulanzen, von großer Bedeutung. Jahrzehntlang beschränkten sich die Optionen allerdings auf unfraktioniertes Heparin (UFH) und die mit vielfältigen Nachteilen behafteten Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Mit der Einführung der verschiedenen niedermolekularen Heparine (NMH) in den 80er-Jahren hat sich die kurz- und mittelfristige Antikoagulation entscheidend verbessert. Einen Meilenstein setzte 2002 die Einführung des ersten selektiven Faktor Xa-Inhibitors Fondaparinux. Ferner stehen inzwischen drei direkte Thrombininhibitoren (DTI), nämlich Lepirudin, Desirudin sowie Bivalirudin, als „Nischenprodukte“ zur Verfügung. All diese Antikoagulanzen haben jedoch den Nachteil, dass sie parenteral zu applizieren sind. Eine Alternative zu den einzigen oralen Antikoagulanzen, den VKA, stand bislang jedoch aus. Mit dem DTI Dabigatran* wurde im März 2008 nun ein neues orales Antikoagulans zugelassen. Aktuell beschränkt sich seine Anwendung auf die VTE-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen

→ **Dabigatran**

Der neue Wirkstoff ist ein direkter Thrombininhibitor für die orale Applikation.

→ **Drug Design**

Dabigatran wurde passend zur körpereigenen Zielstruktur entwickelt.



→ **Wirkmechanismus**

Dabigatran blockiert reversibel das aktive Zentrum von Thrombin.

Knie- (Knie-TEP) und Hüftgelenkersatz (Hüft-TEP). Mit weiteren Indikationen ist jedoch in absehbarer Zeit zu rechnen.

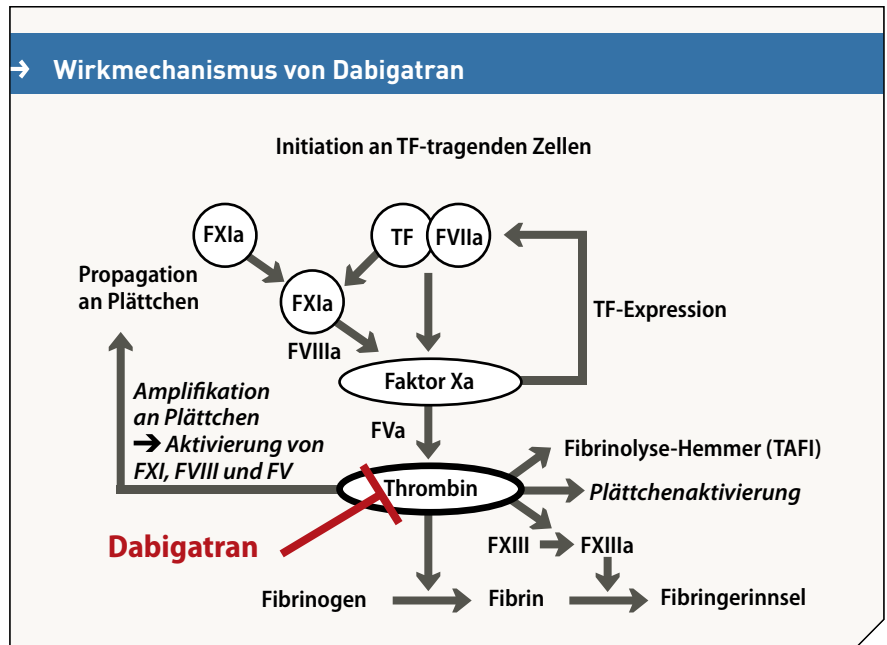
Dabigatranetexilat (BIBR 1048) (Molekülmasse 627,75) ist ein oral verfügbares, pharmakologisch inaktives Prodrug, das nach Resorption schnell in den aktiven Wirkstoff Dabigatran (BIBR-953) (Molekülmasse 471,5) umgewandelt wird.

Ausgangspunkt für die Entwicklung des neuen Arzneistoffes **Dabigatran** war die Röntgenkristallstruktur des NAPAP-Thrombin-Komplexes. NAPAP (N alpha-(2-Naphthylsulfonylglycyl)-4-amidinophenylalanin-piperidin) ist ein Arginin-mimetisches Benzamidin-Derivat, das in den frühen 80er-Jahren zu den ersten potenten selektiven DTI zählte, die das Enzym durch nicht kovalente Bindung und somit reversibel hemmten. Mit Hilfe der Methoden des modernen **Drug Design** wurde eine neue Strukturklasse nicht peptidischer DTI entwickelt, die zwar wie die Leitsubstanz NAPAP eine basische Benzamidin-Gruppe enthalten, bei denen der Glycin-Rest aber durch ein 1,2,5-trisubstituiertes Benzimidazol als zentrales Gerüst ersetzt ist.

Sie unterscheiden sich von anderen DTI in ihrer Bindungscharakteristik. Abgesehen von der ionischen Bindung des Benzamidins an Asp189 im aktiven Zentrum resultiert die Bindungsenergie in erster Linie aus unpolaren, hydrophoben Interaktionen. Durch das Einführen einer Carboxylfunktion ließ sich die Hydrophilie der Moleküle und auch die In-vivo-Wirksamkeit weiter steigern. Als Struktur mit dem günstigsten Aktivitätsprofil erwies sich schließlich Dabigatran (siehe Molekülstruktur Seite 42).

Da Dabigatran als sehr polares Zwitterion jedoch nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, wurde Dabigatranetexilat, ein doppeltes Prodrug, entwickelt. Durch die Maskierung der sauren Carboxylgruppe von Dabigatran als Ethylester und der basischen Amidgruppe als Carbamatester ist Dabigatranetexilat ungeladen und mit einem n-Octanol/Puffer-Verteilungskoeffizient von $\log P = 3,8$ deutlich lipophiler als Dabigatran. Nach oraler Gabe wird das Prodrug in ausreichendem Ausmaß resorbiert und durch Esterasen schnell in Dabigatran umgewandelt.

Im Präparat Pradaxa® liegt Dabigatranetexilat als Mesilat-Salz, d. h. als Salz der Methansulfonsäure, vor.



Wirkmechanismus

Dabigatran ist ein kompetitiver direkter Thrombininhibitor (DTI) (Ki 4,5 nM), der mit hoher Affinität reversibel an das aktive Zentrum von Thrombin bindet.

Angesichts der Schlüsselstellung von Thrombin greift Dabigatran an einem zentralen Punkt in die Gerinnung ein (siehe Grafik): Thrombin bewirkt die Umwandlung

von Fibrinogen in Fibrin und sorgt durch die Aktivierung von Faktor XIII für die Entstehung eines stabilen Fibringerinnsels. Darüber hinaus aktiviert Thrombin die Faktoren V und VIII (Kofaktoren) sowie Faktor XI und amplifiziert so seine eigene Generierung aus Prothrombin. Außerdem ist Thrombin einer der wichtigsten Aktivatoren der Plättchen, die zusammen mit Fibrin das Blutgerinnsel bilden. Schließlich schützt Thrombin durch die Aktivierung von „thrombin-activable fibrinolysis inhibitor“ (TAFI) das Gerinnsel vor Proteolyse.

Neben seinen prokoagulatorischen Funktionen ist Thrombin als Aktivator von Protein C aber auch an der Regulation der Blutgerinnung beteiligt. Denn aktiviertes Protein C (APC), unterstützt von Protein S, hemmt die Kofaktoren VIIIa und VIIIa und ist neben Antithrombin und „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI) ein wichtiger endogener Gerinnungsinhibitor.

Angesichts der antithrombotischen Wirksamkeit von Dabigatran und anderer Thrombininhibitoren scheint jedoch die Hemmung dieser Thrombinfunktion in der Summe nicht relevant zu sein.

Klinische Pharmakologie

Pharmakodynamik

Dabigatran hemmt selektiv Thrombin (Ki 4,5 nM); seine Affinität zu anderen Serinproteasen (Faktor Xa, Faktor XIa, Faktor VIIa/„tissue factor“-Komplex, Plasmaprotease, Plasmin, Urokinase, „tissue-type plasminogen activator“, APC, Elastase und C1-Esterase) ist 800 bis 10 000 Mal schwächer (Ki > 3500 nM). Lediglich gegenüber Trypsin besitzt es eine relativ ausgeprägte inhibitorische Aktivität (Ki 50,3 nM), die jedoch ohne Bedeutung ist, da das Verdauungsenzym normalerweise nicht im Blut vorkommt.

Indem Dabigatran die Effekte von Thrombin innerhalb der plasmatischen Gerinnung blockiert, wirkt es *in vitro* antikoagulatorisch und verlängert konzentrationsabhängig die Gerinnungszeit in der APTT, Prothrombinzeit, Thrombinzeit und der „ecarin clotting time“, einem spezifischen Labortest für Thrombininhibitoren.

Im Gegensatz zu den Heparinen hemmt Dabigatran nicht nur freies, sondern auch Fibrin-gebundenes Thrombin, wobei allerdings die klinische Relevanz dieses *In-vitro*-Befundes noch nicht geklärt ist. Darüber hinaus inhibiert es die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation. Seine antithrombotische Wirksamkeit *in vivo* wurde in verschiedenen arteriellen und venösen Thrombose-Tiermodellen nachgewiesen. Auch die höchsten therapeutischen Dosierungen führten nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Blutungszeit.

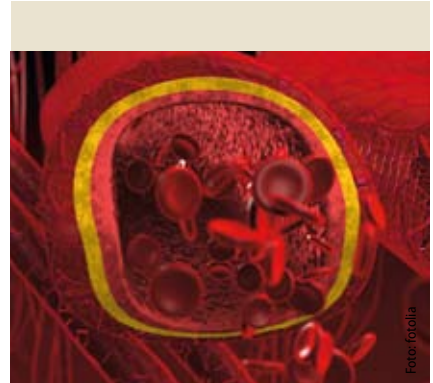
Pharmakokinetik

Gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon und Warfarin zeichnet sich Dabigatranetexilat durch ein lineares pharmakokinetisches Profil, eine geringere intra- und interindividuelle Variabilität sowie ein schnelles Anfluten und Abklingen der Wirkung aus. Nach oraler Gabe wird Dabigatranetexilat rasch und vollständig in Dabigatran umgewandelt, wobei seine absolute Bioverfügbarkeit etwa 6,5 Prozent beträgt.

Resorption

Bei gesunden Probanden werden maximale Dabigatran-Plasmakonzentrationen nach 0,5 bis zwei Stunden erreicht. Im Vergleich dazu wird Dabigatranetexilat, ein bis drei Stunden postoperativ gegeben, relativ langsam resorbiert und ergibt ein flaches Plasmakonzentrationszeitprofil mit einem geringeren Maximum nach sechs Stunden. Diese verzögerte Resorption tritt jedoch nur am Tag der Operation auf und wird auf Faktoren wie Anästhesie, gastrointestinale Parese und Auswirkungen der Operation zurückgeführt.

An den folgenden Tagen flutet der Arzneistoff schneller an, und auch die interindividuelle Variabilität ist geringer. Steady-state-Bedingungen werden nach etwa drei Tagen erreicht, die maximale Plasmakonzentration zwei bis vier Stunden nach Gabe von 220 Milligramm Dabigatranetexilat liegt dann bei etwa 0,27 µg/ml (0,08 bis 0,46 µg/ml). Erfolgt die Einnahme von Dabigatranetexilat zu den Mahlzeiten, verzögert sich



→ Pharmakodynamik

Dabigatran hemmt die Wirkungen von Thrombin.



→ Resorption

Die höchste Konzentration an Dabigatran wird eine halbe bis zwei Stunden nach Einnahme der Kapseln erreicht.

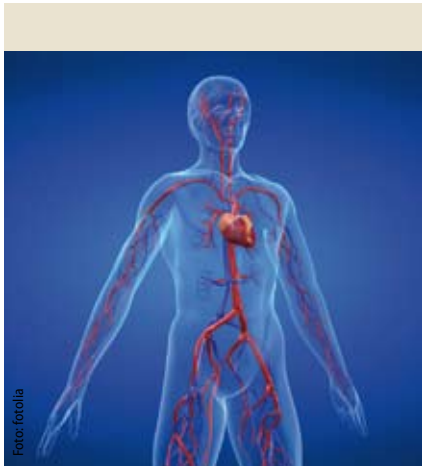


Foto: fotolia

→ **Dosisreduktion**

Bei über 75-jährigen Patienten wird die Standarddosis reduziert.



Foto: istock



Foto: istock

das Anfluten des Wirkstoffs. Das Ausmaß der Resorption wird jedoch nicht beeinflusst, und die interindividuellen Schwankungen des Plasmaspiegelmaximums c_{max} sowie der Fläche unter der Plasmaspiegelkurve AUC sind sogar geringer.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Dabigatran ist mit 60 bis 70 Litern höher als das Volumen der Körperflüssigkeit. Dies beruht darauf, dass Dabigatran unabhängig von seiner Konzentration zu 34 bis 35 Prozent an Plasmaproteine gebunden vorliegt und sich zum Teil auch im Gewebe verteilt. Bei gesunden Probanden wird Dabigatran nach Einmal- bzw. Mehrfachgabe mit einer terminalen Halbwertszeit (HWZ) von acht bis zehn Stunden bzw. zwölf bis vierzehn Stunden eliminiert; bei orthopädischen Patienten ist die HWZ mit 14 bis 17 Stunden etwas länger.

Metabolismus und Elimination

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Dabigatranetexilat haben gezeigt, dass die Esterasen-vermittelte Hydrolyse von Dabigatranetexilat, d.h. die Transformation zu Dabigatran, die Hauptmetabolisierungsreaktion darstellt. Die Bildung von Phase-I-Metaboliten ist vernachlässigbar und erfolgt ohne Beteiligung von Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymen. Als Phase-II-Metabolite entstehen Dabigatranacylglucuronide, von denen im Urin 0,4 Prozent der oral applizierten Dosis nachgewiesen wurden. Da sie wie Dabigatran die APTT verlängern, sind sie wahrscheinlich auch in vivo aktiv. Insgesamt werden etwa 20 Prozent der resorbierten Dosis biliär und etwa 80 Prozent in aktiver Form im Urin ausgeschieden.

Infolgedessen ist die Elimination von Dabigatran abhängig von der Nierenfunktion. Bei mittelgradiger bzw. schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 bzw. zehn bis 30 ml/min) fand man eine 2,7-mal bzw. sechsmal höhere Dabigatran-Exposition (AUC).

Da sich die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, ist bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre generell mit einer erhöhten Exposition zu rechnen, die eine **Dosisreduktion** erfordert (s.u.).

Ferner fiel auf, dass die Exposition weiblicher gegenüber männlichen Patienten um 40 bis 50 Prozent höher ist, eine Dosisanpassung wird hier allerdings nicht empfohlen. Keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dabigatran haben Leberfunktion, höheres Lebensalter bis 75 Jahre, „body mass index“ (BMI) sowie die ethnische Herkunft (Kaukasier und Japaner).

Dabigatranetexilat verfügt somit über eine vorhersagbare Pharmakokinetik, die im Gegensatz zu den VKA keine individuelle Anpassung anhand eines Gerinnungsmonitorings erfordert.

Dosierung

Dabigatran wird in Form von Kapseln oral verabreicht, die in den Dosierungen 110 Milligramm und 75 Milligramm auf dem Markt sind. Die Dosierung richtet sich nach der Nierenfunktion, die Dauer der Anwendung nach der Art der Operation. Wie üblich bei modernen Antikoagulanzen wird die VTE-Prophylaxe mit Dabigatran erst postoperativ begonnen. Die Kapseln können sowohl zu als auch unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

Bei normaler Nierenfunktion werden einmal täglich zwei Kapseln zu je 110 Milligramm eingenommen, am Tag der Operation jedoch nur eine Kapsel ein bis vier Stunden nach der Operation. Die Gabe der ersten Dosis darf erst erfolgen, wenn die Hämostase gewährleistet ist.

Zu beachten ist, dass Dabigatran nicht verabreicht werden sollte, solange postoperativ noch ein Katheter wegen einer Epidural- oder Spinalanästhesie liegt. Nach Entfernen des Katheters ist ein Abstand von mindestens zwei Stunden bis zur ersten Kapsel-einnahme einzuhalten, um die Gefahr folgenschwerer Epidural- und Spinalhämatome zu minimieren. Gegebenenfalls kann die Therapie auch am ersten postoperativen Tag mit zwei Kapseln begonnen werden.

Bei Patienten mit moderaten Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) und ebenso bei Patienten, die älter sind als 75 Jahre, ist die Dosis auf

einmal täglich zwei Kapseln zu je 75 Milligramm und einer Kapsel zu 75 Milligramm am Tag der Operation reduziert. Nach Knie-TEP erfolgt die Prophylaxe über zehn Tage, nach Hüft-TEP über 28 bis 35 Tage.

Gegenanzeigen

Die Gegenanzeigen ergeben sich primär aus dem mit der Anwendung von Antikoagulanzen verbundenen ohnehin erhöhten Blutungsrisiko. Dabigatran darf demzufolge bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einer akuten, klinisch relevanten Blutung, bzw. bei Patienten mit Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen, sowie bei einer spontanen oder pharmakologisch bedingten Einschränkung der Hämostase nicht eingesetzt werden.

Letzteres impliziert, dass die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, Plättchenaggregationshemmern und auch langwirksamen NSAR nicht empfohlen wird bzw. nur unter erhöhter Vorsicht erfolgen sollte.

Ferner ist Dabigatran bei Beeinträchtigung der Leberfunktion oder einer Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt, kontraindiziert. Wie in den klinischen Studien sollte Dabigatran auch nicht angewendet werden, wenn das Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALT) präoperativ um mehr als das Zweifache des oberen Grenzwertes des Normbereichs erhöht ist. Dies ist eine reine Vorsichtsmaßnahme, die aus den Erfahrungen mit dem oralen direkten Thrombininhibitor Ximelagatran resultiert, der 1,5 Jahre nach seiner Zulassung wegen vermuteter Lebertoxizität 2006 vom Markt genommen wurde. Bislang gibt es keinerlei Anzeichen für eine Hepatotoxizität von Dabigatran.

Eine weitere Gegenanzeige ist die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin aufgrund einer pharmakokinetischen Interaktion (s. u.) mit Dabigatran.

Schließlich gibt es auch bei Dabigatran die übliche Kontraindikation einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen ergeben sich bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneistoffen, die ebenfalls die Hämostase beeinflussen. Das entsprechend erhöhte Blutungsrisiko ist zu beachten.

Pharmakokinetische Interaktionen auf der Basis des CYP450-Enzymsystems spielen bei Dabigatran keine Rolle. Denn Dabigatran wird weder über CYP450-Enzyme metabolisiert noch zeigte es in vitro inhibierende oder induzierende Effekte auf CYP450-Enzyme.

Relevante **Interaktionen** können allerdings mit P-Glykoprotein (P-GP)-Substraten, -Inhibitoren oder -Induktoren auftreten, da Dabigatranetexilat ein Substrat für diesen Effluxtransporter darstellt. P-GP-Inhibitoren wie Amiodaron, Chinidin, Clarithromycin oder Verapamil führen zu einer erhöhten Dabigatran-Exposition, während P-GP-Induktoren wie Rifampicin oder Johanniskrautextrakte die Bioverfügbarkeit von Dabigatran vermindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Chinidin ist kontraindiziert, bei der von Amiodaron sollte die Tagesdosis wegen der um etwa 60 Prozent erhöhten Exposition auf 150 Milligramm reduziert werden. Theoretisch kann Dabigatran als P-GP-Substrat auch die Bioverfügbarkeit anderer P-GP-Substrate beeinflussen. So zeigte sich beispielsweise in vitro eine schwache Hemmung des Effluxes von Digoxin, in einer Probandenstudie fand man dann aber keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Digoxin- und Dabigatran-Spiegel.

Protonenpumpenhemmer, die sehr häufig im Krankenhaus eingesetzt werden, reduzieren den Magensaft-pH und haben damit prinzipiell das Potenzial, die Resorption anderer Arzneistoffe zu beeinflussen. In der Tat wird die Bioverfügbarkeit von Dabigatran, dessen Löslichkeit mit steigendem pH-Wert sinkt, durch Pantoprazol um etwa 30 Prozent reduziert, wobei dies jedoch in den klinischen Studien keinerlei Auswirkung auf die Wirksamkeit hatte. Im Gegensatz zu den Protonenpumpenhemmern haben H₂-Antagonisten wie Ranitidin keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.



→ Interaktionen

Wechselwirkungen können mit Inhibitoren oder Induktoren des Effluxtransporters P-Glykoprotein entstehen.



→ **VKA**

Für Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon werden therapeutische Alternativen gesucht.



→ **Zulassungsstudien**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran entsprach in den Zulassungsstudien der des niedermolekularen Heparins Enoxaparin.



Klinik

Allein in Deutschland werden jährlich 147000 Hüftendoprothesen und 125000 künstliche Kniegelenke implantiert, wobei die Tendenz steigend ist. Ohne medikamentöse Prophylaxe beträgt das VTE-Risiko nach diesen Eingriffen mehr als 50 Prozent, die Inzidenz tödlicher LE liegt bei 0,1 bis zwei Prozent. Daher wird heute routinemäßig eine Hochrisikoprophylaxe – in der Regel mit NMH – durchgeführt.

Obwohl das Hauptziel bei der Entwicklung oraler Antikoagulanzen darin besteht, einen Ersatz für die **VKA** in der Langzeitprimär- und -sekundärprophylaxe zu finden, werden sie wie auch Dabigatranetexilat meist zunächst in der orthopädischen Chirurgie geprüft und gegebenenfalls zugelassen. Hierfür gibt es verschiedene Gründe:

- Das Ausmaß und die Dauer des VTE-Risikos nach Hüft- und Knie-TEP sind bekannt.
- Studienteilnehmer stehen in großer Zahl zur Verfügung und bilden eine gut definierte Patientengruppe mit hohem VTE-Risiko, das sich valide bestimmen lässt.
- Der elektive Charakter der Operationen unterstützt die Adhärenz zum Studienprotokoll und bedingt eine gewisse Selektion der Patienten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, den Eingriff zu überleben.

Klinische Studien

Die europäische Zulassung von Dabigatranetexilat für die VTE-Prophylaxe nach Hüft- und Knie-TEP basiert auf den zwei großen randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien RE-NOAVTE™ (Hüft-TEP, 3494 Patienten) und RE-MODEL™ (Knie-TEP, 2076 Patienten), in denen die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Enoxaparin (Clexane®), dem am häufigsten eingesetzten NMH, geprüft wurde. In beiden **Studien** waren sowohl die antithrombotische Wirksamkeit als auch das Blutungsrisiko von Dabigatranetexilat (einmal täglich 220 Milligramm bzw. 150 Milligramm oral) und dem NMH Enoxaparin (einmal täglich 40 Milligramm subkutan) vergleichbar.

In keinem der Endpunkte fanden sich signifikante Unterschiede. Die tendenziell bessere Wirksamkeit der 220-Milligramm-Dosierung gegenüber Enoxaparin wird mit dem Preis einer etwas höheren Blutungsrate bezahlt. Die Tatsache, dass 91 Prozent der schweren Blutungen an der Operationsstelle auftraten und der Zeitpunkt schwerer Blutungen bei etwa der Hälfte der Patienten vor der ersten oralen Gabe lag, zeigt, dass die Operation selbst ein entscheidender Risikofaktor für eine Blutung ist.

Die Sicherheitsbewertung, für die weitere Studien einbezogen wurden, basiert auf den Daten von 7942 mit Dabigatranetexilat behandelten Patienten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren mit 14 Prozent Blutungen, wobei die Inzidenz schwerer Blutungen in allen Studien unter zwei Prozent lag und vergleichbar war mit der der jeweiligen Enoxaparin-Kontrollgruppe. Andere Nebenwirkungen sind bislang nicht bekannt geworden. +

* Dabigatranetexilat: Fertigarzneimittelname Pradaxa®

Korrespondierende Autorin: Univ.-Prof. Dr. Susanne Alban |
Pharmazeutisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Gutenbergstr. 76, 24118 Kiel |
Kontakt: salban@pharmazie.uni-kiel.de

→ **Online punkten**

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 49. Bitte beachten Sie dabei, dass die Reihenfolge der Fragen online individuell zusammengestellt ist und von der gedruckten Version abweicht. Die Teilnahme an der Fortbildung ist nur online möglich. Genauere Hinweise zur Teilnahme finden Sie auf Seite 50.