

Anwendung von Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz: Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie in Form einer Anwendungsbeobachtung

S. Nehls¹, G. Kundt², Ä. Glass², F. Thiesen², W. Mittelmeier³, D. Flachsmeier⁴, B. Drewelow¹, S. Müller¹

¹ Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie - Institut für Klinische Pharmakologie; ² Universitätsmedizin Rostock, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung; ³ Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik und Poliklinik; ⁴ Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Chirurgie - Zentrum für Unfallchirurgie, Orthopädie und Handchirurgie

Einleitung:

Auf Grund des hohen Risikos (40 - 60 %) für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) bei Operationen zum Hüft- und Kniegelenkersatz, entspricht die Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe dem heutigen Therapiestandard. Für diese Indikation erfolgte im Jahr 2008 erstmalig die Zulassung zweier oral verfügbarer Antikoagulantien (AK): Dabigatranetexilat (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®).

Fragestellung:

Können die Resultate der Zulassungsstudien jener neuen Präparate, bezogen auf Aspekte der Sicherheit und der Wirksamkeit, in der routinemäßigen Anwendung sowie verglichen mit den in Deutschland alternativ eingesetzten Prophylaxemethoden bestätigt werden?

Methoden:

Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung (AWB) an zwei Rostocker Kliniken wurden Patienten nach erfolgtem Einbau einer Totalendoprothese (TEP) des Hüft- oder Kniegelenkes, unabhängig vom jeweils verwendeten Antikoagulant (Pradaxa®, Xarelto®, niedermolekulares Heparin [NMH]), rekrutiert und über insgesamt drei Monate nachverfolgt. Im genannten Zeitraum erfolgte die Erhebung von Daten zu Vorerkrankungen, Medikation und Verlauf (z. B. durchgeführte Prozeduren, Laborwerte). Diese wurden anschließend anhand entsprechender Kriterien beurteilt und unter anderem in Hinblick auf das Auftreten venöser Thromboembolien (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose) und schwerwiegender Blutungsereignisse (= major bleeding [MB]) untersucht. Des Weiteren wurde die Anwendungsdauer der Antikoagulantien in Bezug auf die Einhaltung der Empfehlungen von AWMF-Leitlinien und Fachinformationen analysiert.

Aspekte der Studienpopulation	Gesamt-population (n = 613)	Pradaxa® (n = 209)	Xarelto® (n = 127)	NMH (n = 277)
Hüft-TEP (%)	65,1	66,0	59,1	67,1
weiblich (%)	59,5	62,7	62,2	56,0
Alter (Jahre) (MW SD [Spanne])	67,3 9,96 [24 - 90]	65,7 9,89 [24 - 90]	68,0 8,96 [45 - 87]	68,1 10,3 [34 - 89]

Aspekte der Sicherheit sowie der Wirksamkeit	Gesamt-population (n = 613)	Pradaxa® (n = 209)	Xarelto® (n = 127)	NMH (n = 277)
major bleeding (MB)	36 (5,78 %)	10 (4,78 %)	4 (3,15 %)	22 (7,94 %)
Lungenembolie (LE)	5 (0,82 %)	2 (0,96 %)	1 (0,79 %)	2 (0,72 %)
Tiefe Venen-thrombose (TVT)	9 (1,47 %)	1 (0,48 %)	1 (0,79 %)	7 (2,53 %)

	Faktor	Odds Ratio	p-Wert	95 %-KI
MB	Intraop. Komplikationen ja vs. nein*	2,64	0,133	0,744 - 2,80
	Operationsdauer > 60 bis ≤ 90 min vs. ≤ 60 min*	2,65	0,035	1,07 - 6,56
	> 90 min vs. ≤ 60 min*	4,93	0,001	1,91 - 12,7
	Gelenk Knie vs. Hüfte*	0,438	0,055	0,188 - 1,02
	Dauer Krankenhausaufenthalt > 2 Wochen vs. < 2 Wochen*	1,84	0,090	0,909 - 3,74
VTE	Antikoagulant Xarelto® vs. Pradaxa®	0,666	0,499	0,204 - 2,17
	NMH vs. Pradaxa®	1,72	0,170	0,794 - 3,71
	Frühere VTE ja vs. nein*	4,11	0,010	1,44 - 23,6
	Intraop. Komplikationen ja vs. nein*	4,83	0,048	1,01 - 23,0
	Geschlecht weiblich vs. männlich*	4,18	0,063	0,928 - 18,8
	Alter > 60 vs. ≤ 60 Jahre*	4,38	0,156	0,568 - 33,8
	Gelenk Knie vs. Hüfte*	2,54	0,088	0,871 - 7,43
	Antikoagulant Xarelto® vs. Pradaxa®	1,10	0,919	0,181 - 6,67
	NMH vs. Pradaxa®	2,31	0,214	0,616 - 8,63

	Faktor	adjustierte Odds Ratio	p-Wert	95 %-KI
MB	Operationsdauer > 60 bis ≤ 90 min vs. ≤ 60 min*	2,60	0,045	1,02 - 6,60
	> 90 min vs. ≤ 60 min*	4,76	0,002	1,75 - 12,9
	Antikoagulant Xarelto® vs. Pradaxa®	0,505	0,270	0,150 - 1,70
	NMH vs. Pradaxa®	1,22	0,639	0,536 - 2,76
VTE	Frühere VTE ja vs. nein*	3,34	0,050	1,00 - 11,2
	Intraop. Komplikationen ja vs. nein*	6,32	0,032	1,17 - 34,0
	Antikoagulant Xarelto® vs. Pradaxa®	0,947	0,954	0,147 - 6,09
	NMH vs. Pradaxa®	1,79	0,406	0,454 - 7,04

Ergebnisse:

Es konnten 613 Patienten (59,5 % weiblich) in die AWB eingeschlossen und beobachtet werden. **Tab. 1** gibt die Verteilung auf die unterschiedlichen Gruppen der VTE-Prophylaktika unter Angabe des mittleren Alters sowie des betroffenen Gelenkes wieder.

Relevante Ereignisse zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate werden in **Tab. 2** zusammenfassend dargestellt. Angegeben werden die Häufigkeit der Ereignisse sowie die jeweils resultierende Inzidenzrate bezogen auf den Beobachtungszeitraum von drei Monaten. Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden zusätzlich Odds Ratios bestimmt um Risikofaktoren zu identifizieren (**Tab. 3**). Zum Ausschluss möglicher gegenseitiger Beeinflussungen erfolgte nachfolgend eine Überprüfung statistisch auffälliger Faktoren ($p \leq 0,20$) in multivariaten Regressionsmodellen. Unter Angabe von p-Wert und Konfidenzintervall (KI) sind die relevanten adjustierten Odds Ratios in **Tab. 4** wiedergegeben. Es zeigt sich, dass in der vorliegenden Population das verwendete Antikoagulant weder in Bezug auf das Auftreten von VTE noch von MB einen unabhängigen Risikofaktor darstellt.

Die Dauer der VTE-Prophylaxe wird in **Abb. 1** mit Blick auf die Einhaltung der AWMF-Leitlinien graphisch ausgewertet. Gelenk-bezogen zeigen sich hier ausgeprägte Unterschiede (**Abb. 2 u. 3**). Insbesondere bei der Anwendung nach Knie-TEP erfolgte in mehr als 90 % der Fälle eine über die entsprechenden Empfehlungen hinaus verlängerte Prophylaxedauer.

Schlussfolgerungen:

In dem betrachteten Patientenkollektiv ist, bemessen am Auftreten symptomatischer VTE innerhalb des Beobachtungszeitraumes, nicht von einer verminderten Effektivität der neuen Präparate auszugehen. Ebenfalls konnte die Sicherheit der oralen Antikoagulantien, anhand der Häufigkeiten des Auftretens von major bleeding, bestätigt werden. Bezüglich des Patientenrisikos eines der genannten Ereignisse (VTE, MB) zu erleiden, ergaben sich auch im Rahmen der durchgeführten logistischen Regressionsanalysen unter Berücksichtigung weiterer möglicher Confounder, keine signifikanten Hinweise auf unterschiedlich starke Einflüsse der einzelnen antikoagulativen Arzneistoffe. Die Analysen der Anwendungsdauern zeigten zum Teil deutliche Abweichungen von den Empfehlungen der Fachinformationen (*nicht dargestellt*) und jenen der Leitlinien. Dies vermindert potentiell die Übertragbarkeit der Resultate publizierter Zulassungsstudien auf reale Patientenpopulationen.

Abb. 1

Abweichende Prophylaxedauer AWMF-Leitlinien (Version 2009 inkl. Addendum 2010)

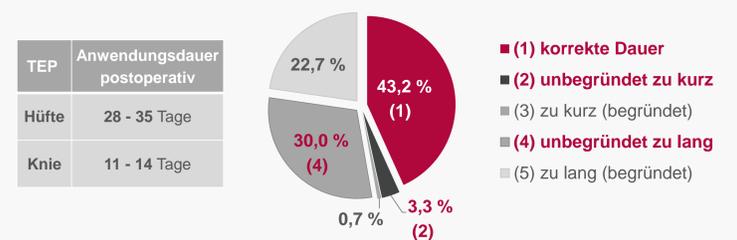


Abb. 2

Hüft-TEP Patienten (n = 342)

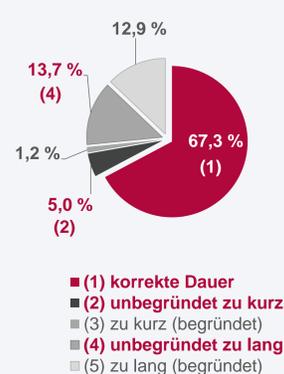


Abb. 3

Knie-TEP Patienten (n = 204)

