

Pascal Koepfli, Jürg H. Beer

Departement Innere Medizin,
Kantonsspital Baden

Direkte orale Thrombinhemmung mit Ximelagatran

Summary

Ximelagatran is the first direct oral thrombin inhibitor likely to receive approval for clinical use in the near future. Efficacy and risk of bleeding in the settings of postoperative prophylaxis, treatment and secondary prevention of venous thromboembolism as well as prevention of stroke in patients with atrial fibrillation appear comparable with the benefits of heparins and coumarins. Advantages are mainly based on the predictable pharmacodynamic and -kinetic properties including a favourable therapeutic window and low potential for interactions with food or co-medication which appears to make monitoring unnecessary. Existing concerns are related to the (mostly transient) increase in concentration of alanine aminotransferase in the serum in approximately 7% of patients, the management of major bleeding and the interaction with pre-existing liver and kidney disorders.

Zusammenfassung

Ximelagatran ist der erste direkte Thrombin-Inhibitor mit peroraler Darreichungsform, der vermutlich in absehbarer Zeit die klinische Zulassung erhalten wird. Wirksamkeit und Blutungsrisiko von Ximelagatran in der postoperativen Prophylaxe, der Behandlung und der Sekundärprävention venöser Thromboembolien sowie der Hirnschlagprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern scheinen vergleichbar mit Heparinen und Kumin-Derivaten. Vorteile bestehen in erster Linie in der vorhersagbaren Pharmakodynamik und -kinetik mit recht guter therapeutischer Breite, geringem Interaktionspotential mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten sowie der wahrscheinlich daraus resultierenden fehlenden Notwendigkeit eines Gerinnungsmonitorings. Bedenken bestehen betreffend dem (meist transienten) Anstieg der Alanin-Aminotransferase im Serum bei ca. 7% der Patienten, der Antagonisierbarkeit und der

Interaktion mit vorbestehenden Leber- und Nierenleiden.

Einleitung

Die Antikoagulation ist ein wesentlicher Bestandteil des Alltags moderner klinischer Medizin. Die einzelnen gerinnungshemmenden Substanzen unterscheiden sich deutlich in bezug auf Darreichungsform, Wirkungsweise sowie den Bedarf an Therapiemonitoring und damit verbunden dem Blutungsrisiko. Heutzutage sind insbesondere die Heparine und die Kumin-Derivate von klinischer Bedeutung. Erstere werden subkutan oder intravenös injiziert und führen durch die Bindung an Antithrombin III unter anderem zu einer verstärkten Faktor-Xa- und Thrombin-Inaktivierung. Nachteile bestehen insbesondere im Fehlen einer oralen Darreichungsform, der Notwendigkeit des Therapiemonitorings beim unfraktionierten Heparin sowie im Auftreten von teils lebensbedrohlichen, Heparin-induzierten Thrombozytopenien (HIT II). Vitamin K, ein essentieller Cofaktor der Gerinnung, wird enzymatisch aktiviert durch die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, deren kodierendes Gen erst kürzlich identifiziert wurde [1, 2]. Die peroral verabreichten Kumin-Derivate führen über eine kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Carboxylase zu einer verminderten Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und dadurch zu einer Reduktion von Thrombin- und Thrombusbildung. Über Jahrzehnte konnte ein grosser Erfahrungsschatz betreffend Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Medikamente gesammelt werden. Die Notwendigkeit eng-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jürg H. Beer
Chefarzt Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-5404 Baden
E-Mail: hansjuerg.beer@ksb.ch

maschiger Kontrollen der Prothrombinzeit als Ausdruck der relativ geringen therapeutischen Breite und der ausgeprägten Beeinflussbarkeit des Stoffwechsels dieser Substanzen durch andere Medikamente oder Nahrungsmittel kann als Hauptnachteil betrachtet werden [3].

Indikationen für eine antithrombotische Therapie durch prophylaktische oder therapeutische Verabreichung von Antikoagulantien reichen von postoperativer Abschirmung über Sekundärprophylaxe nach venösen oder arteriellen Thromboembolien bis zur Primärprophylaxe bei Situationen erhöhter Thrombogenität wie zum Beispiel bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, Herzwandaneurysmen, Vorhofflimmern oder «low output failure».

Aufgrund dieser Nachteile bisher zur Verfügung stehender Medikamente und der Vielfalt an (Langzeit-)Indikationen besteht ein grosses Interesse an der Entwicklung neuer Wirkstoffe, welche sich durch vereinfachte Verabreichung, grössere therapeutische Breite ohne Notwendigkeit des Gerinnungsmonitorings sowie durch ein niedrigeres Nebenwirkungsprofil auszeichnen sollten.

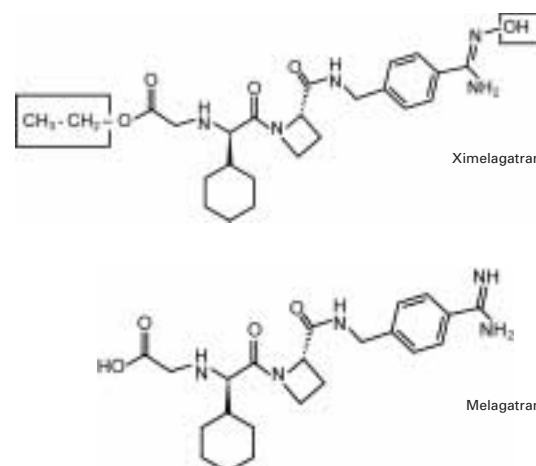
In der Erforschung und Entwicklung neuer Antikoagulantien werden verschiedenste Ansätze verfolgt. Thrombin-Antagonisten setzen auf die zentrale Rolle des Thrombins in den Bereichen Koagulation, Fibrinolyse und Thrombozytenaktivierung [4, 5]. Alternativen sind Inhibitoren, welche weiter oben in der Gerinnungskaskade eingreifen, wie die Hemmer des Faktor Xa (v.a. die fraktionierten, kürzerkettigen Heparine, in der Extremform die kleinste noch inhibitorische Einheit, das Pentamer Fondaparinux), die Hemmer des Gewebefaktors und des Faktors VII (z.B. NapC2) und andere. Der «frühe» Eingriff in der Gerinnungskaskade soll die Gerinnungspotenzierung verhindern [5].

Das Thrombin spaltet Fibrinogen zwecks Formung von Fibrinfäden und aktiviert Thrombozyten sowie verschiedene andere Gerinnungsfaktoren. Aufgrund dieser zentralen Rolle in der Gerinnungskaskade ist es seit längerer Zeit ein Angriffspunkt in der Entwicklung neuer Antikoagulantien. Parenterale direkte Thrombin-Inhibitoren wie Lepirudin und Argatroban sind zur Therapie der HIT II zugelassen [6]; Bivalirudin und Argatroban werden in den Vereinigten Staaten zusätzlich bei perkutanen koronaren Interventionen eingesetzt. Aufgrund der ausschliesslich parenteral möglichen Verabreichung sind diese jedoch für die Langzeitantikoagulation ungeeignet. Ximelagatran (Exanta[®], Astra Zeneca), die inaktive Vorstufe des Thrombin-Inhibitors Melagatran, kann peroral verabreicht werden. Inzwischen wurden in einer grösseren Anzahl von Studien Erfahrungen gesammelt, weshalb diese Substanz von besonderem klinischem Interesse ist.

Struktur und Wirkungsmechanismus

Abbildung 1 zeigt die chemische Struktur von Melagatran und Ximelagatran. Melagatran ist ein kompetitiver niedermolekularer direkter Thrombin-Inhibitor mit einer Halbwertszeit von 2,5–3,5 Stunden. Sein antithrombotischer Effekt beruht auf einer direkten Bindung an freies sowie fibringebundenes Thrombin mit konsekutiver Hemmung der Thrombin-Aktivität. Zudem führt es zu einer Inhibition der Thrombozytenaktivierung (Thrombin-Rezeptoren der Plättchen) und über eine Hemmung der Feedback-Aktivierung der Gerinnungskaskade zu einer verminderten Thrombin-Bildung [7, 8]. Dies führt zu einer steilen, über einen weiten Bereich linearen Verlängerung der Thrombinzeit [9]. Die Beeinflussung verschiedener Gerinnungstests durch direkte Thrombin-Antagonisten wurde in vitro untersucht [10]. Dabei zeigte sich, dass sich zur Monitorisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Melagatran insbesondere die Ecarin-Koagulationszeit eignet, welche auf einer spezifischen Prothrombin-Aktivierung basiert und unter therapeutischer Melagatran-Dosis um das 3–7fache verlängert wird. Eine Alternative dazu stellt die Bestimmung der aktivierten Prothrombinzeit (aPTT) dar, welche bei therapeutischen Melagatran-Spiegeln um das 2–3fache verlängert wird. Die

Abbildung 1
Strukturformeln.



Bestimmung der Prothrombinzeit hingegen ist kein geeigneter Test zur Beurteilung der Gerinnung unter Therapie mit direkten Thrombin-Inhibitoren. Die hohe Selektivität für Thrombin drückt sich in einer 350–450mal geringeren Hemmung von Plasmin aus [11, 12].

Die inaktive Vorstufe Ximelagatran, welche rasch gastrointestinal absorbiert und in die aktive Form Melagatran konvertiert wird, zeichnet sich durch eine relativ gute orale Bioverfügbarkeit von ca. 20% [13] gegenüber ca. 4% beim Melagatran aus. Dies ist das Resultat der «Pol-Kappen», welche bewirken, dass Ximelagatran deutlich weniger polar und entsprechend lipophiler ist, was in einer besseren Resorption resultiert.

Melagatran wird nicht weiter metabolisiert, sondern unverändert zu ca. 80% renal ausgeschieden [14], wobei eine lineare Korrelation zwischen Nierenfunktion und totaler sowie renaler Clearance der Substanz besteht. Milde bis moderate Leberfunktionsstörungen (Zirrhosen, Child-Pugh-Stadium A bzw. B) [15] sowie Adipositas (BMI bis 39 kg/m²) [16] scheinen keinen signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Melagatran zu haben. Trotz der Abhängigkeit von der Nierenfunktion scheint eine Dosisanpassung für Patienten mit mild bis moderat eingeschränkter renaler Funktion oder Adipositas nicht notwendig zu sein, da weder Kreatinin-Clearance noch Gewicht, Geschlecht oder Alter einen signifikanten Einfluss auf das Verhältnis zwischen aPTT und Plasmakonzentration von Melagatran hatten [17]. Einschränkend ist sicher zu erwähnen, dass Patienten mit einer Serumkreatininkonzentration von >177 µmol/l bzw. einem Gewicht von >140 kg von diesen Studien ausgeschlossen waren.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Ximelagatran in der postoperativen Prophylaxe, Behandlung und Sekundärprävention venöser Thromboembolien, der Hirn Schlagprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern sowie der Langzeit-Sekundärprävention nach Myokardinfarkt wurde in zahlreichen Phase-II- und -III-Studien untersucht:

Prävention postoperativer venöser Thromboembolien nach Knie- und Hüftersatz

In der *MEHTRO-II-Studie* (1876 Patienten) [18] zeigte die höchst dosierte Melaga-

tran-Gruppe (Melagatran 3 mg s.c. 2mal tgl., erste Dosis unmittelbar vor der Operation, gefolgt von Ximelagatran 24 mg p.o. 2mal tgl.) im Vergleich zu Dalteparin (5000 IU s.c. 1mal tgl.) zwar eine deutliche Reduktion des Risikos für venöse Thromboembolien (15,1% vs. 28,2%, $p < 0,0001$), war jedoch verbunden mit einer höheren Anzahl schwerer Blutungen (5,0% vs. 2,4%; $p = \text{ns}$).

Durch eine Reduktion der präoperativen Melagatran-Dosis auf 2 mg bei unveränderter weiterer Dosierung in der *EXPRESS-Studie* (2835 Patienten) [19] kam es im Vergleich zu Enoxaparin (40 mg s.c. 1mal tgl.) ebenfalls zu einer Reduktion thromboembolischer Komplikationen (20,3% vs. 26,6%; $p < 0,0003$), jedoch nach wie vor kombiniert mit einer erhöhten Zahl schwerer Blutungen (3,3% vs. 1,2%).

Nach Verzicht auf die präoperative Erstdosis in der *METHRO-III-Studie* (2788 Patienten) [20] resultierten dort im Vergleich zu Enoxaparin (40 mg s.c. 1mal tgl.) vergleichbare Resultate betreffend Risikoreduktion (31,0% thromboembolische Ereignisse vs. 27,3%; $p = \text{ns}$) und Blutungen.

In der *EXULT-A-Studie* (1851 Patienten) [21] wurde Ximelagatran (24 bzw. 36 mg p.o. 2mal tgl., Therapiebeginn am 1. postoperativen Tag) mit Warfarin (Ziel-INR 1,8–3,0, Beginn am Abend des Operationstages) verglichen. Thromboembolische Ereignisse traten in 20,3% in der höher dosierten Ximelagatran-Gruppe auf ($p = 0,003$ vs. Warfarin), in 24,9% in der tiefer dosierten Ximelagatran-Gruppe ($p = \text{ns}$ vs. Warfarin) und in 27,6% in der Warfarin-Gruppe. Schwere Blutungen resultierten in 0,8% (beide Ximelagatran-Gruppen) bzw. 0,7% (Warfarin-Gruppe), $p = \text{ns}$. Als limitierender Faktor dieser Studie ist zu erwähnen, dass die Patienten der Warfarin-Gruppe postoperativ überbrückend kein Heparin erhielten (!), wie dies der Praxis in den USA, nicht aber in Europa entspricht. Es handelt sich damit um einen Bias zu Ungunsten des Warfarins, da bekanntlich der Steady state der oralen Antikoagulation erst nach 5–8 Tagen erreicht werden kann aufgrund der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren – insbesondere des Prothrombins ($t_{1/2} = 60$ h). Die kurze Therapiedauer von 7 bis 12 Tagen in diesen Studien war nicht verbunden mit einem ausgeprägteren Anstieg des Plasmaspiegels der Alanin-Aminotransferase (ALAT) in den Ximelagatran-Gruppen im Vergleich zu den Heparin- bzw. Warfarin-Gruppen.

Trotz mehrerer Studien der Phasen II und III zu diesem Thema sind Fragen betreffend optimaler Dosierung und Therapiebeginn zur

Zeit nicht ganz einfach zu beantworten: Im Falle einer Zulassung von Ximelagatran für die Prophylaxe nach (orthopädischen) Operationen scheint das in der *METHRO-III-Studie* verwendete Design mit postoperativer Verabreichung der ersten Ximelagatran-Dosis am ehesten adäquat zu sein. Weitere Studien, welche diese Fragen definitiv klären, wären jedoch sicher erwünscht. Betreffend der in Langzeitstudien beobachteten Hepatopathie scheint das Ximelagatran bei kurzzeitiger Verabreichung über einen Zeitraum von weniger als 2 Wochen weniger bedenklich.

Behandlung venöser Thromboembolien

Die *THRIVE-I-Studie* (350 Patienten) [22] untersuchte die Therapie bei Patienten mit nachgewiesener Thrombosierung der tiefen Beinvenen mit Melagatran (24–60 mg s.c. 2mal tgl.) im Vergleich zu Dalteparin (200 IU/kg s.c. 1mal tgl.) gefolgt von Warfarin über einen Behandlungszeitraum von 2 Wochen. Eine Verkleinerung der Thrombusgrösse konnte sowohl unter Ximelagatran als auch unter Dalteparin und Warfarin in 69% der Fälle beobachtet werden. Blutungen sowie Transaminasen-Spiegel waren vergleichbar zwischen allen Gruppen.

Die Langzeitbehandlung mit Ximelagatran wurde in den Studien *THRIVE II und V* untersucht [23], deren preliminäre Resultate gepoolt am Jahrestreffen der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) im Juli 2003 in Birmingham präsentiert wurden. 2491 Patienten mit bekannter tiefer Beinvenenthrombose erhielten entweder Ximelagatran (36 mg p.o. 2mal tgl.) oder Enoxaparin (1 mg/kg 2mal tgl.) gefolgt von Warfarin (Ziel-INR 2,0–3,0) über 6 Monate in einer doppelblinden Anordnung. Klinisch relevante thromboembolische Ereignisse traten in der Ximelagatran-Gruppe in 2,1%, in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe in 2,0% auf. Zu schweren Blutungen kam es bei 1,3% der Patienten unter Ximelagatran gegenüber 2,2% unter Enoxaparin/Warfarin.

Sekundärprävention venöser Thromboembolien

Der Einfluss von Ximelagatran (24 mg p.o. 2mal tgl.) gegenüber Plazebo auf die Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien im Anschluss an eine sechsmonatige orale Antikoagulation mit Warfarin wurde in der *THRIVE-III-Studie* (1233 Patienten) [24] untersucht. Während des Behandlungszeitraumes von 18 Monaten zeigte sich erwartungsgemäss ein signifikant tieferes Wiederauftre-

ten symptomatischer venöser Thromboembolien in der Ximelagatran-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe (2,8% vs. 12,6%; $p < 0,001$) bei vergleichbarer Anzahl schwerer Blutungen (1,1% vs. 1,3%; $p = \text{ns}$). Bei 6% der Patienten unter Ximelagatran kam es zu einem Anstieg der ALAT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze im Vergleich zu 1% der Patienten der Plazebo-Gruppe ($p < 0,001$). Bei 89% dieser Patienten kam es innerhalb eines medianen Zeitraumes von 3–4 Monaten zu einer Normalisierung der ALAT-Konzentration – unabhängig davon, ob Ximelagatran gestoppt (13 Patienten) oder weiter verabreicht wurde (24 Patienten). Eine klinisch manifeste Hepatopathie wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Unter ähnlichen Bedingungen wurde im Jahr 2001 auch Warfarin mit Plazebo verglichen [25]. Dabei kam es zwar unter verlängerter Antikoagulation (insgesamt 3 + 9 Monate) gegenüber Plazebo ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion thromboembolischer Ereignisse (0,7% vs. 8,3%; $p = 0,003$), wobei diese Differenz nach Absetzen während einer zusätzlichen Beobachtungszeit über mindestens zwei weitere Jahre nicht mehr vorhanden war (15,7% vs. 15,8%; $p = \text{ns}$). Dass dies nach prolongierter Antikoagulation mit Ximelagatran auch der Fall sein wird, scheint wahrscheinlich, bleibt aber noch zu beweisen.

Prävention zerebral-ischämischer Insulte bei Vorhofflimmern

In der *SPORTIF-III-Studie* [26] wurde bei 3410 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für zerebral-ischämische Ereignisse Ximelagatran (36 mg p.o. 2mal tgl.) mit Warfarin (Ziel-INR 2,0–3,0) verglichen. Die Inzidenz zerebral-ischämischer und systemisch-embolischer Endpunkte sowie das Auftreten grosser, lebensbedrohlicher Blutungen war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (Tab. 1). Die Summe aller Blutungen war jedoch signifikant tiefer in der Ximelagatran-Gruppe.

Präliminäre Resultate der *SPORTIF-V-Studie* [27], welche im Gegensatz zur *SPORTIF-III-Studie* über ein doppelblindes Design verfügt, vorgestellt am Jahreskongress der American Heart Association im November 2003 in Orlando, bestätigen im wesentlichen diese Resultate: Wie in anderen Langzeitstudien kam es auch in *SPORTIF III und V* zu einem Anstieg der ALAT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze bei jeweils 6% der Patienten gegenüber

Tabelle 1

Ximelagatran bei Vorhofflimmern.
Xi = Ximelagatran,
Wf = Warfarin.

	SPORTIF III	SPORTIF V (preliminäre Resultate)
Studiendesign	open-label	doppelblind
Patienten	3410	3922
Medikation	Xi 36mg po 2× tgl. vs. Wf (Ziel-INR 2–3)	Xi 36mg po 2× tgl. vs. Wf (Ziel-INR 2–3)
Mittlere Therapiedauer	17,4 Monate	20 Monate
CVI und syst. embolische Ereignisse (%/Jahr)	Xi 1,8 vs. Wf 2,3; p = ns	Xi 1,6 vs. Wf 1,2; p = ns
Schwere Blutungen (%/Jahr)	Xi 1,3 vs. Wf 1,8; p = ns	Xi 2,4 vs. Wf 3,1; p = ns
Alle Blutungen (%/Jahr)	Xi 25,8 vs. Wf 29,8; p <0,001	Xi 37,0 vs. Wf 47,0; p <0,0001
ALAT-Serumkonzentration >3× obere Normgrenze (%)	Xi 6,0 vs. Wf 1,0; p <0,0001	Xi 6,0 vs. Wf 0,8; p <0,001

1% bzw. 0,8% unter Warfarin. In der *SPORTIF-III-Studie* war der Anstieg bei allen Patienten transient, unabhängig davon, ob Ximelagatran gestoppt (n = 48) oder weiter verabreicht wurde (n = 59). Ein klinisch manifester Ikterus wurde bei 4 Patienten unter Ximelagatran beobachtet, wobei alle 4 Patienten andere mögliche zugrundeliegende Pathologien aufwiesen (Magenkarzinom mit Lebermetastasen, Choledocho- und Cholezystolithiasis sowie Hepatitis B). In der *SPORTIF-V-Studie* kam es bei einem Patienten der Ximelagatran-Gruppe zu einer fatalen gastrointestinalen Blutung im Anschluss an eine Steroid-Therapie wegen einer mit Ximelagatran-assoziierten Hepatitis. Zusätzlich zeigten sich erhöhte Bilirubinspiegel (>2mal obere Normgrenze) bei 0,5% der Patienten in der Ximelagatran-Gruppe gegenüber 0,05% in der Warfarin-Gruppe.

Bemerkenswert und für die Analyse der Studienresultate wesentlich scheint, dass die Häufigkeit ischämischer Komplikationen sowohl unter Ximelagatran als auch unter Warfarin tiefer war als in vergleichbaren, plazebo-kontrollierten Studien [28]. Dies kann ein Hinweis dafür sein, dass die Teilnehmer der *SPORTIF-III-* und *-V-Studien* einer relativ niedrigen Risikogruppe angehörten und die Daten daher nicht ohne weiteres auf Patienten mit grösserem Risiko für ischämische Ereignisse übertragen werden können.

Langzeit-Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

Die *ESTEEM-Studie* [29] untersuchte den Einfluss von Ximelagatran (24 mg, 36 mg, 48 mg oder 60 mg p.o. 2mal tgl.) zusätzlich zu Azetylsalizylsäure (160 mg p.o. 1mal tgl.) auf das Wiederauftreten ischämischer Ereignisse (schwere Ischämie, Myokardinfarkt und Tod) bei 1900 Patienten mit Status nach Myo-

kardinfarkt. Dieser durfte nicht länger als 14 Tage vor Randomisierung stattgefunden haben. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, bei denen innerhalb der letzten 4 Monate eine perkutane koronare Intervention durchgeführt worden war oder bei welchen eine solche in den folgenden 60 Tagen geplant war. Die einzelnen Ximelagatran-Gruppen gepoolt zeigten im Vergleich zu Plazebo nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten eine signifikante Reduktion ischämischer Ereignisse (12,7% vs. 16,3%; p = 0,036), ohne dass eine Dosisabhängigkeit zwischen den Gruppen erkennbar war. Die Inzidenz schwerer Blutungen zeigte ebenfalls keine Dosisabhängigkeit und unterschied sich nicht signifikant von der Inzidenz in der Plazebo-Gruppe (1,8% vs. 0,9%; p = ns). Im Vergleich zu anderen Langzeitstudien kam es in der *ESTEEM-Studie* zu einem noch ausgeprägteren, dosisabhängigen Anstieg des ALAT-Serumspiegels unter Ximelagatran (11% vs. 1% in der Plazebo-Gruppe; p <0,0001), wobei es auch hier bei allen ausser einem Patienten mit positiver Alkoholanamnese zu einer Normalisierung der ALAT-Konzentration innerhalb von 60–90 Tagen nach dem Plasmapeak kam – unabhängig davon, ob Ximelagatran weiter verabreicht wurde oder nicht. 5 Patienten entwickelten jedoch einen transienten, klinisch manifesten Ikterus.

Diskussion

Ein ideales Antikoagulans zeichnet sich grundsätzlich aus durch ein effektives Verhindern thromboembolischer Ereignisse, eine geringe Rate an Nebenwirkungen (Blutungen, HIT, Hepatopathie und andere), eine voraus-sagbare Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit grosser therapeutischer Breite, feh-

Tabelle 2

Eigenschaften von Kumin-Derivaten, niedermolekularen Heparinen und Ximelagatran

	Kumarin-Derivate Bsp. Phenprocoumon	niedermolekulare Heparine Bsp. Enoxaparin	Ximelagatran
Substanzklasse	Kumarin-Derivate	Mukopolysaccharid	Dipeptidanalogue
Wirkungsmechanismus	kompetitive Hemmung der Vit.-K-Carboxylase	Antithrombin-III-Aktivierung, Anti-IIa- und Anti-Xa-Effekt	kompetitiver Thrombin-Inhibitor
Bioverfügbarkeit	praktisch vollständige enterale Resorption	>90prozentige Resorption nach s.c.-Injektion	20prozentige enterale Resorption
Eliminations-Halbwertszeit	130–60 Stunden	4,5 Stunden	2,5–3,5 Stunden
Wirkungseintritt	4–6 Tage	Minuten	1,5–2 Stunden
Therapeutischer Bereich	0,06–1,3 mmol/l	0,5–1,2 IU/ml	± 210 nmol/l
Nebenwirkungen	Blutungen, Hautnekrosen, selten Hepatopathien	Blutungen, Thrombopenien	Blutungen, Transaminasen-Anstieg
Antidot	Vitamin K (Latenz!)	Protamin (partiell)	kein spezifisches Antidot. Eventuell Feiba™, FFP, Prothromplex®
Interaktionen			
Nahrung	++	–	–
Medikamente	++	–	–
Wirksamkeit gezeigt bei	Prophylaxe und Therapie venöser und arterieller Thromboembolien, Vorhofflimmern, ischämische Herzkrankheit	Prophylaxe und Therapie venöser und arterieller Thromboembolien, Vorhofflimmern, ischämische Herzkrankheit	Eingereicht für folgende Indikationen: Prophylaxe venöser Thromboembolien und Vorhofflimmern
Erfahrungen seit	1944	1986	1999
Notwendigkeit der Monitorisierung	ja	nein	nein

lender Notwendigkeit eines Therapiemonitorings und kleinem Potential für Interaktionen und durch eine einfache, perorale, einmal tägliche Verabreichung zwecks besserer Patientenzufriedenheit und Compliance. Eine Analyse dieser Kriterien bezüglich Kumin-Derivaten, niedermolekularen Heparinen und Ximelagatran ist in Tabelle 2 dargestellt.

Obwohl mit Ximelagatran sicher weitere Erfahrungen gesammelt werden müssen, scheint es doch in bezug auf Wirkung und Blutungsrisiko ähnliche Resultate erreichen zu können wie die Heparine und die Kumin-Derivate. Ximelagatran zeichnet sich aus durch eine relativ einfache Pharmakokinetik mit Elimination des aktiven Metaboliten Melagatran ohne weitere Stoffwechselschritte [14] sowie vermutlich fehlender Notwendigkeit der Dosisanpassung bei leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion [17]. Insbesondere das geringe Potential für Arznei- und Lebensmittelinteraktionen, basierend auf dem Cytochrom P450 [30], kann als Vorteil gegenüber den Kumin-Derivaten gewertet werden. Die Pharmakodynamik zeichnet sich durch die direkte gerinnungshemmende Wirkung (Bindung von freiem und fibrinogenem Thrombin) sowie durch die relativ grosse

therapeutische Breite aus. Der direkte Wirkmechanismus führt im Vergleich zur Vitamin-K-Hemmung der Kumin-Derivate zu einer rasch einsetzenden und besser voraussagbaren Gerinnungshemmung.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Wirkung von Ximelagatran auf Hochrisikopatienten, wie z.B. solche mit künstlicher Herzklappe, Thrombose-Patienten mit Phospholipid-Antikörper-Syndrom oder Tumor-Patienten mit Thrombosen, bisher nicht untersucht worden ist. Zudem scheint bemerkenswert, dass das Ximelagatran trotz der vielen theoretischen und praktischen, grundsätzlichen Vorteile in vielen Studien lediglich gleich gut und nicht besser abgeschnitten hat im Vergleich zu den herkömmlichen Antikoagulantien – und zwar in bezug auf thromboembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen. Zu beachten gilt ferner, dass Thrombin nicht nur ein zentrales Molekül mit gerinnungsfördernder Wirkung ist, sondern in Kombination mit Thrombomodulin die Gegenregulation einleitet und somit indirekt auch antikoagulierend wirkt. Zudem verfügt es unter anderem über chemotaktische, entzündungsmediierende [31, 32] und angiogenetische [33] Eigenschaften. Inwiefern sich eine

Thrombin-Hemmung auf diese Aspekte auswirkt, ist derzeit noch nicht bekannt. Pharmakokinetik und -dynamik zusammen resultieren in einer relativ guten Vorhersagbarkeit der Wirkung, weshalb unter Ximelagatran im Gegensatz zur Therapie mit Kumarin-Derivaten oder unfraktioniertem Heparin kein routinemässiges Gerinnungsmonitoring nötig ist. Ein spezifisches Antidot im Falle von Blutungskomplikationen ist derzeit nicht bekannt. Die antagonistische Wirkung von aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (FeibaTM) sowie rekombinatem Faktor VIIa (NovoSeven[®]) wurde bei Ratten untersucht [34]. Dabei zeigte sich nach hochdosierter Melagatran-Gabe (drei- bis vierfaches des therapeutischen Bereiches) eine Normalisierung der verlängerten Blutungszeit und des Blutverlustes unter Verabreichung von FeibaTM in therapeutischen Dosen. NovoSeven[®] führte lediglich in sehr hohen Dosen zu einer Verkürzung der Blutungszeit und einer Verminderung des Blutverlustes. Um eine eindeutige Empfehlung diesbezüglich geben zu können, fehlen Studien, welche die Verabreichung dieser Substanzen beim Menschen untersuchen. Frisch gefrorenes Plasma (FGP) oder Prothromplex[®], welche bei Blutungen unter Therapie mit verschiedenen anderen Antikoagulantien verabreicht werden, könnten als Alternative bei Blutungskomplikationen unter Ximelagatran dienen. Gemäss Angaben der Herstellerfirma ist Ximelagatran gut dialysierbar. Eine Hämodialyse stellt daher im Falle schwerer Blutungen eine weitere therapeutische Option dar, wobei die Anlage eines Dialysekatheters in einer solchen Situation von einem erheblichen Risiko begleitet ist.

Das Nebenwirkungsprofil kann abgesehen von der Hepatopathie in den bisher erschienenen Studien als günstig bewertet werden. Ereignisse wie Immun-Thrombozytopenien, wie sie z.B. unter Heparin vorkommen können oder die selten im Rahmen einer Warfarin-Therapie auftretende (Kumarin-)Hautnekrose usw. wurden nicht beobachtet. Die grössten Bedenken werden bezüglich des (meist transienten) dosisabhängigen Anstiegs der ALAT-Serumkonzentration geäussert, welcher in sämtlichen Studien mit Langzeittherapie in ca. 6–11% der Patienten auftrat. Ein klinisch manifester, transientser Ikterus unter Ximelagatran zeigte sich in 0/612 Patienten in der *THRIVE-III-Studie*, in 4/1704 Patienten in der *SPORTIF-III-Studie* sowie in 5/1259 Patienten in der *ESTEEM-Studie*, wobei vorbestehende, klinisch manifeste Hepatopathien bzw. eine erhöhte ALAT-Serumkon-

zentration (>2mal obere Normgrenze) Ausschlusskriterien darstellten. Ein mit Hepatitis unter Ximelagatran assoziiertes fatales Ereignis trat in der *SPORTIF-V-Studie* auf. Trotz intensiver Bemühungen ist der zugrundeliegende Mechanismus des Anstiegs der ALAT-Serumkonzentration unter Ximelagatran bisher nicht bekannt, und klinische Langzeitfolgen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Hepatopathie (Ausschlusskriterium in diskutierten Studien) sind derzeit nicht auszuschliessen. Weitere Daten diesbezüglich sind daher wesentlich und im Falle einer Zulassung wird ein regelmässiges laborchemisches sowie auch klinisches Monitoring zumindest während der ersten 6 Monate einer Ximelagatran-Therapie unerlässlich sein. Dies wiederum schmälert etwas den grossen Vorteil der nicht mehr notwendigen Quick-Messungen. Die Kosten einer Ximelagatran-Therapie sind zur Zeit noch nicht bekannt. Eine Langzeitantikoagulation mit Kumarin-Derivaten kostet zur Zeit ca. 0,30 SFr. pro Tag, natürlich zuzüglich der Kosten für die regelmässigen INR-Kontrollen und Arztbesuche.

Insgesamt steht mit Ximelagatran ein oral wirksames Antikoagulans zur Diskussion, welches im Vergleich zu den Kumarinien lediglich gleich gut abschneiden muss, falls es den Vorteil des nicht mehr notwendigen Gerinnungsmonitorings nicht wegen der kontrollbedürftigen Leberwerte einbüsst.

Neben Ximelagatran stehen zur Zeit eine Reihe anderer Antikoagulantien mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen auf verschiedenen Stufen der pharmakologischen und klinischen Entwicklung. Dazu gehören weitere direkte Thrombininhibitoren wie das BIBR 1048 oder das Argatroban, Inhibitoren des aktivierten Faktors X wie das Fondaparinux oder das einmal wöchentlich subkutan zu verabreichende Idraparinux, das rNapC, ein rekombinanter Inhibitor des Faktor VIIa/Gewebefaktor-Proteasenkomplexes, lösliches Thrombomodulin und Hemmer der aktivierten Faktoren VII und IX [5].

Literatur

- 1 Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537–41.
- 2 Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004;427:541–4.
- 3 Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119(Suppl):8S–21S.

- 4 Kaplan KL. Direct thrombin inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:653–66.
- 5 Weitz JI, Crowther MA. New anticoagulants: current status and future potential. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:201–9.
- 6 Greinacher A. Treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:S12–8.
- 7 Boström SL, Hansson GFH, Kjaer M, Sarich TC. Effects of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and dalteparin on the endogenous thrombin potential in venous blood from healthy male subjects. *Blood Coagul Fibrinol* 2003;14:457–62.
- 8 Sarich T, Eriksson U, Mattson C, Wolzt M, Fager G, Gustafsson D. Inhibition of thrombin generation by the oral direct thrombin inhibitor H 376/95 in shed blood from healthy male subjects. *J Thromb Haemost* 2002;87:300–5.
- 9 Johansson S, Wahlander K, Larson G, Ohlsson L, Larsson M, Eriksson UG. Pharmacokinetics and anticoagulant effect of the direct thrombin inhibitor melagatran following subcutaneous administration to healthy young men. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:677–84.
- 10 Fenyvesi T, Jorg I, Harenberg J. Monitoring of anticoagulant effects of direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:361–8.
- 11 Elg M, Gustafsson D, Deinum J. The importance of enzyme inhibition kinetics for the effect of thrombin inhibitors in a rat model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1286–92.
- 12 Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, Eriksson U, Gyzander E, Nils I, et al. Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 1998;79:110–8.
- 13 Gustafsson D, Nystrom J, Carlsson S, Bredberg U, Eriksson U, Gyzander E, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 2001;101:171–81.
- 14 Eriksson H, Eriksson UG, Frison L, Hansson PO, Held P, Holmstrom M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, a novel synthetic LMW thrombin inhibitor, in patients with acute DVT. *J Thromb Haemost* 1999;81:358–63.
- 15 Wahlander K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Fager G, Eriksson UG. No influence of mild-to-moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:755–64.
- 16 Sarich TC, Teng R, Peters GR, Wollbratt M, Homolka R, Svensson M, et al. No influence of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:485–92.
- 17 Eriksson UG, Mandema JW, Karlsson MO, Frison L, Gislekog PO, Wahlby U. Pharmacokinetics of melagatran and the effect on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients receiving subcutaneous melagatran and oral ximelagatran: a population model analysis. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:687–701.
- 18 Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002;360:1441–47.
- 19 Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Lassen MR, Mouret P, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003;1:2490–6.
- 20 Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Mouret P, Rosenthaler N, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *J Thromb Haemost* 2003;89:288–96.
- 21 Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703–12.
- 22 Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, Welin LT, Frison L, Schulman S. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003;1:41–7.
- 23 Huisman MV, et al. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double-blind, multinational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1 Supplement 1 July: OC003
- 24 Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713–21.
- 25 Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165–9.
- 26 Olsson SB; executive steering committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691–8.
- 27 Halperin JL, for the Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke Prevention Using the Oral Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation V – SPORTIF V. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2003; November 9–12, 2003; Orlando, Florida. Plenary Session VII: Late Breaking Clinical Trials.
- 28 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
- 29 Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodwin A, Nystrom P, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789–97.
- 30 Bredberg E, Andersson TB, Frison L, Thuresson A, Johansson S, Eriksson-Lepkowska M, et al. Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:765–77.
- 31 Bar-Shavit R, Hruska KA, Kahn AJ, Wilner GD. Hormone-like activity of human thrombin. *Ann N Y Acad Sci* 1986;485:335–48.
- 32 Narayanan S. Multifunctional roles of thrombin. *Ann Clin Lab Sci* 1999;29:275–80.
- 33 Tsopanoglou NE, Maragoudakis ME. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis. Potentiation of vascular endothelial growth factor activity on endothelial cells by upregulation of its receptors. *J Biol Chem* 1999;274:23969–76.
- 34 Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thrombosis Research* 2001;101:145–57.