

# Ximelagatran (Exanta®) und Melagatran

**ABSTRACT:** In June 2004, Ximelagatran (Exanta®) and its active metabolite Melagatran (Melagatran AstraZeneca) got the approval for anticoagulant therapy on the German market. Ximelagatran is the first oral anticoagulant since the introduction of coumarins 60 years ago. Given the numerous limitations of existing anticoagulant therapies, Ximelagatran represents a promising new agent. Ximelagatran has stable pharmacokinetics, no food- or drug-interactions and therapy does not require monitoring, making the drug superior to coumarin treatment. However, there have been some robust increases in liver enzymes suggesting adverse effects on liver function. So far, the drug is approved for short-term postoperative prevention of thromboembolism following hip or knee replacement surgery. Although Ximelagatran has the potential to replace coumarins in long-term prevention of thromboembolism, further clinical data appear to be necessary to ensure drug safety.

**Seit Juni 2004 sind in Deutschland die direkten Thrombininhibitoren Ximelagatran (Exanta®) und sein aktiver Metabolit Melagatran (Melagatran AstraZeneca) zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Patienten nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zugelassen. Ximelagatran ist der erste oral zu verabreichende Vertreter der Klasse der direkten Thrombininhibitoren (DTI) und das erste orale Antikoagulanz seit Einführung der Coumarine vor 60 Jahren. Tiefe Venenthrombosen treten nach operativen Eingriffen sehr häufig auf (30 %). Der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse kommt daher eine große Bedeutung zu. Die bisher verfügbaren therapeutischen Ansätze haben eine Vielzahl von Limitationen, Ximelagatran stellt einen hoffnungsvollen neuen Ansatz dar.**

Die Blutgerinnungskaskade ist ein sehr komplexes System aus einer Vielzahl von gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Enzymen. Dieses System sorgt dafür, dass nach einer Gefäßverletzung die Blutung lokal so schnell wie möglich gestoppt wird, ohne die systemische Zirkulation zu beeinflussen. Abb. 1 zeigt eine stark vereinfachte Darstellung der Gerinnung: Thrombin nimmt eine zentrale Stellung in dieser Kaskade ein und ist auch eines der wichtigsten Enzyme in der Pathogenese thromboembolischer Erkrankungen. Die wichtigsten Substanzen in der bestehenden thromboprophylaktischen Therapie sind unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (NMH) und Coumarine. Seit kurzem sind auch für einige stark eingeschränkte Indikationsgebiete die injizierbaren direkten Thrombininhibitoren Lepirudin und Bivalirudin sowie der indirekte Faktor Xa-Inhibitor Fondaparinux auf dem Markt.

**UFH** ist ein Gemisch aus unterschiedlich langen Polysaccharidketten, von dem ca. 1/3 für die antikoagulatorische Wirkung verantwortlich ist. Die funktionellen Gruppen im Heparin sind Sulfatreste, über die Heparin mit vielen Proteinen Komplexe eingehen kann. Die antikoagulatorische Wirkung wird über eine Pentasaccharidsequenz hervorgerufen, über die Heparin hochaffin an Antithrombin (AT III) binden kann. Durch die Bindung von Heparin an AT III wird der Abbau von Thrombin durch AT III um den Faktor 1000 beschleunigt, außerdem fördert der Heparin-AT III-Komplex auch die Inaktivierung

von Faktor Xa. Heparin wird nicht gastrointestinal resorbiert, sondern muss parenteral verabreicht werden. Nach einer intravenösen Applikation kommt es zum raschen Wirkungseintritt, bei subkutaner Applikation ist die antikoagulatorische Wirkung um 1-2 Stunden verzögert. Die Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund der hohen Proteinbindung 30-40 %. UFH ist nicht plazentagängig und Mittel der Wahl bei der thromboprophylaktischen Therapie in der Schwangerschaft.

**Niedermolekulares Heparin (NMH)** besteht aus weniger als 18 Monosaccharideinheiten, die die zur Wirkung notwendige Pentasaccharidsequenz enthalten. Die Proteinbindung ist bei NMH geringer als bei UFH, daher beträgt die Bioverfügbarkeit 90 %, und auch die Plasmaschweifezeit ist mit 2-4 Stunden etwa 2x länger als bei den UFH.

Als Nebenwirkungen treten bei der Heparintherapie Blutungen und bei längerer Therapie Osteoporose auf. Eine besonders schwer wiegende Nebenwirkung ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) mit einer Inzidenz von ca. 5 %. In diesem Fall ist die Heparintherapie sofort abzusetzen und darf auch lebenslang nicht wieder angewandt werden. Alternativ können dann Lepirudin oder Danaparoid-Natrium eingesetzt werden.

**Coumarine** sind indirekte Antikoagulantien, sie interferieren mit der Vitamin K-abhängigen Carboxylierung verschiedener Gerinnungsenzyme, folglich sind die Enzyme physiologisch nicht mehr aktiv. Durch diesen Wirkmechanismus tritt die Wirkung der Coumarine erst nach 1-2 Tagen ein, bis zum Erreichen der Wirkung wird deshalb mit Heparin antikoaguliert. Coumarine haben eine geringe therapeutische Breite, die Wirkung muss anhand der Bestimmung von INR (International Normalized Ratio)-Werten, die zwischen 2,0 und 3,0 liegen sollten, streng überwacht werden. Durch die hohe Plasmaeiweißbindung und die Metabolisierung über Cytochrom P 450-Isoenzyme entsteht ein vielfältiges Interaktionspotential mit anderen Arzneimitteln und Nahrungsbestandteilen.

## Ximelagatran

### Wirkmechanismus:

Ximelagatran® ist das oral verfügbare Prodrug von Melagatran (Abb. 2). Melagatran ist ein niedermolekularer, kompetitiver, reversibler, direkter Thrombininhibitor (Abb. 1). Die Substanz hat eine hohe Affi-

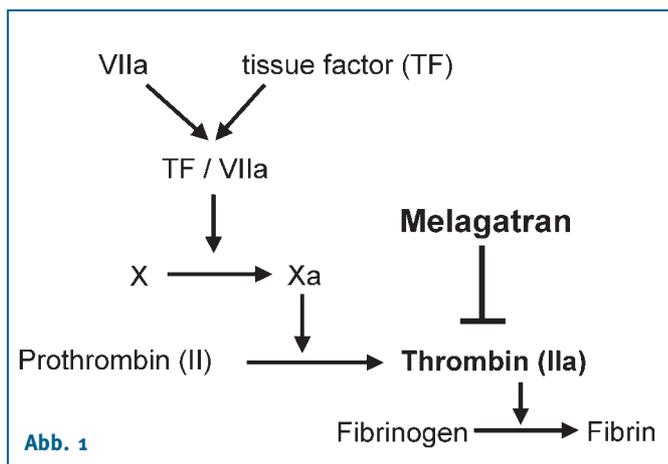
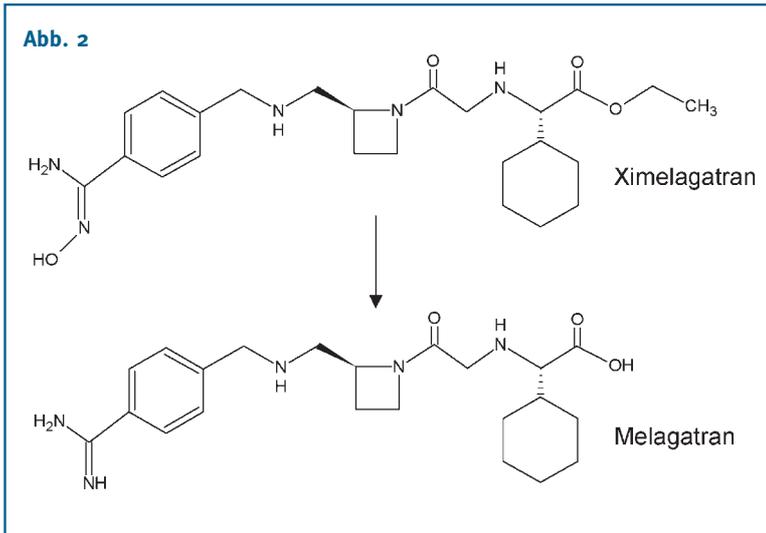


Abb. 1

Abb. 2



nität für das katalytische Zentrum der Serinprotease Thrombin; Melagatran inhibiert sowohl freies als auch Fibrin-gebundenes Thrombin, das für den Heparin-AT III-Komplex nicht zugänglich ist. Ximelagatran wird rasch resorbiert und schnell in die Wirkform Melagatran umgewandelt, maximale Plasmaspiegel werden nach 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 23 % und ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Eine Metabolisierung über das Cytochrom P 450-System findet nicht statt<sup>3</sup>, das Wechselwirkungspotential mit anderen Arzneimitteln ist gering. Die bisher einzig bekannte Interaktion besteht mit Erythromycin, das bei gleichzeitiger Einnahme die Bioverfügbarkeit von Melagatran erhöht. Die Interaktion beruht möglicherweise auf einer Hemmung von Transportproteinen wie P-Glykoprotein<sup>4</sup> und ist daher auch von anderen Substanzen (Azithromycin, Clarithromycin, Ciclosporin) zu erwarten. Eine Dosisanpassung nach Geschlecht, Alter, Körpergewicht oder Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen ist nach momentanem Erkenntnisstand nicht erforderlich.

#### Therapeutische Anwendung:

Seit Juni 2004 besitzen Ximelagatran und Melagatran in Deutschland die Zulassung zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Patienten nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation. Die Zulassung beschränkt sich bisher ausschließlich auf die kurzzeitige postoperative Prophylaxe über einen Zeitraum von 8-11 Tagen. Frühestens 4 und spätestens 8 Stunden nach Beendigung des operativen Eingriffs sollte der Patient zunächst 3 mg Melagatran subkutan bekommen. Diese Dosis soll 1-2 Tage zweimal täglich verabreicht werden, danach werden ebenfalls zweimal täglich 24 mg Ximelagatran oral gegeben. Unter diesem Dosierungsregime konnte eine Gleichwertigkeit mit dem bisherigen Standard Enoxaparin (Clexane®) gezeigt werden<sup>5</sup>.

#### Therapeutische Risiken:

Als Nebenwirkungen treten neben einigen unspezifischen Effekten vor allem Blutungen auf. Bei längerer Anwendung von Melagatran (> 2 Monate) ist über ein vermehrtes Auftreten erhöhter Leberenzymwerte, vor allem von Transaminasen, berichtet worden. Diese Erhöhungen waren aber meistens innerhalb von 2 Monaten wieder reversibel, selbst wenn die Therapie fortgesetzt wurde<sup>6</sup>.

#### Kontraindikationen:

Melagatran wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden, daher sind Ximelagatran und Melagatran bei einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert. Bei eingeschränkter Leberfunktion mit ALAT-Werten (Alaminotransferase; ein Leberenzym, das bei Leberzellschädigung vermehrt ins Blut freigesetzt wird), die dem 2-Fachen des Normwertes entsprechen, dürfen die Substanzen ebenfalls nicht angewandt werden. Weitere Kontraindikationen sind akute Blutungen, Blu-

tungsneigung aufgrund einer erworbenen oder angeborenen Gerinnungsstörung sowie Organläsionen mit Blutungsrisiko.

#### Fazit

Trotz der Zulassung in Europa (außer Großbritannien und Irland) ist die neue Substanz nicht unumstritten. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat die Zulassung der Substanz sowohl für die kurzfristige als auch langfristige Therapie wegen eines nicht erwiesenen Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgelehnt<sup>7</sup>. Ausschlaggebend für diese Entscheidung war die Lebertoxizität der Substanz; der von der Herstellerfirma vorgeschlagene Aktionsplan zur Risikominimierung (RiskMAP) sei unzureichend.

Es werden daher noch einige Studien notwendig sein, um die Sicherheit dieser neuen Substanz zu belegen. Man sollte dabei nicht aus den Augen verlieren, dass Melagatran einige Vorteile gegenüber der bisherigen thromboprophylaktischen Therapie bietet.

Zum einen besteht unter Therapie mit Melagatran nicht die Gefahr der zum Teil lebensbedrohlichen HIT, zum anderen könnte es durch das geringere Interaktionspotential mit Nahrungsaufnahme und Arzneimitteln sowie durch seine stabile Pharmakokinetik den Cumarinen in der Langzeittherapie überlegen sein. Im Gegensatz zu den Cumarinen erfordert die Therapie mit Ximelagatran keine Kontrolle der Wirkung und wird daher wahrscheinlich besser vom Patienten angenommen. Falls der Hersteller in den nächsten Jahren die Unbedenklichkeit der Substanz hinsichtlich der Lebertoxizität beweisen kann, so hat Ximelagatran das Potential, in der langfristigen antikoagulatorischen Therapie der neue Standard zu werden und die Cumarine abzulösen.

#### Literaturverzeichnis

1. Forth, Henschler, Rummel; Allgemeine und spezielle Pharmakologie; Urban und Fischer; 8. Auflage 2001.
2. Melagatran und Ximelagatran; Neue Arzneimittel; DAZ Beilage 51. Jahrgang, Oktober 2004.
3. Kereiakes DJ. Ximelagatran: pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new strategy for oral direct thrombin inhibition. Rev Cardiovasc Med. 2004; 5 Suppl 5:S 4-11.
4. Neu auf dem Markt: Umstritten: Orale Thrombininhibitor Ximelagatran. Arzneitelegamm 2004; 35 (7): 69-70.
5. Eriksson BI 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. Thromb Haemost 2003; 89: 288-96.
6. Wallentin L et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. Lancet 2003; 362:789-97.
7. Kurz und bündig: Keine Zulassung von Ximelagatran in den USA; Arzneitelegamm 2004; 35 (11): 123.

#### Lebenslauf



Herr Jan Stampfuß, 1976 in Bottrop geboren. Schulabschluss 1996 in Bottrop. Pharmaziestudium 1997-2001 in Marburg. Praktisches Jahr in Salt Lake City, USA, und Hamburg. Seit 2003 Promotion unter der Leitung von PD Dr. Artur-Aron Weber am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf. Ab Januar 2004 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation. Seit April 2004 Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes.