

Karsten Schrör

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany,
E-Mail: kschoer@uni-duesseldorf.de



Orale Thrombininhibitoren - eine neue Klasse von Antikoagulantien

Thrombin als zentrales Signalmolekül der Blutgerinnung

Eine funktionierende Haemostase ist eine Vitalfunktion, ohne die das Überleben nicht möglich ist. Zahlreiche Faktoren in Blut, Blutzellen und Gefäßwand stellen sicher, dass innerhalb von Sekunden nach Verletzung die Plättchenfunktion und Gerinnung aktiviert werden und ein die Verletzungsstelle okkludierender Thrombus entsteht. Die Aktivierung der Gerinnungskaskade kulminiert in der Bildung von Thrombin aus der inaktiven Vorstufe Prothrombin durch aktivierten Faktor Xa (FXa). Dabei hat Thrombin mehrere wichtige Funktionen: Thrombozytenaktivierung im Zusammenhang mit anderen plättchenaktivierenden Substanzen, Fibrinogenspaltung und Fibrinbildung sowie Akti-

vierung von Faktor XIII mit nachfolgender Verankerung des Plättchen/Fibrin-Thrombus an der Gefäßwand (Abbildung 1).

Gerinnung nach Verletzung der Gefäßwand wird eingeleitet durch den Kontakt von „tissue factor“ (TF) (Gewebsthrombokinas) mit Faktor VII (FVII). TF in der Gefäßwand ist ausschließlich in der Adventitia lokalisiert. Diese kommt bei Verletzung in Kontakt mit Blut und den darin enthaltenen inaktiven Vorstufen (Zymogene) der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X. Ausbildung des TF/FVIIa-Komplexes initiiert die Bildung von FXa, der dann die Thrombinbildung katalysiert. Diese Schritte finden an der Oberfläche aktivierter Thrombozyten statt und werden durch die thrombininduzierte Aktivierung von FVIII



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Stimulation der Koagulationskaskade über Aktivierung von TF/FVIIa (extrinsisches System): Wirkorte von Antithrombin III/Heparin (LMWH), Hirudin und Melagatran

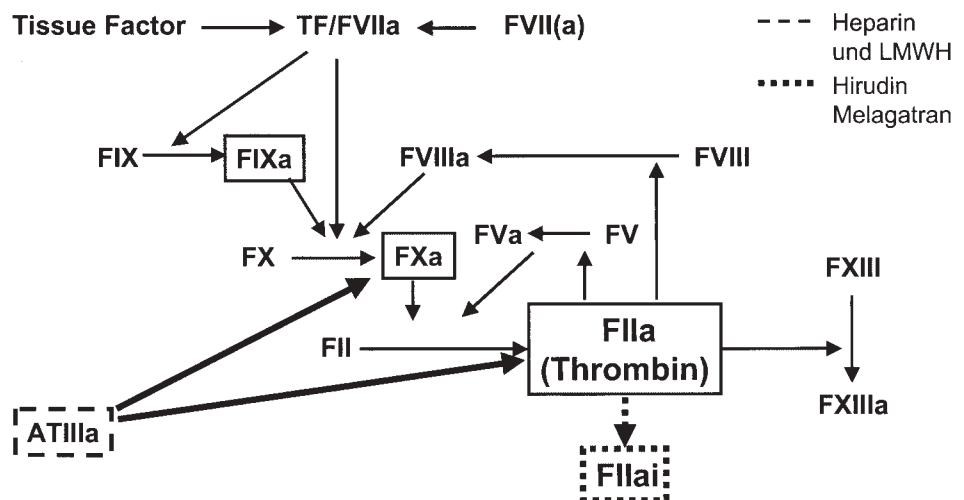


Abbildung 1: Prinzipielle Aktivierungsmechanismen der Blutgerinnung und Wirkorte von Antikoagulantien (weitere Erläuterung s. Text)



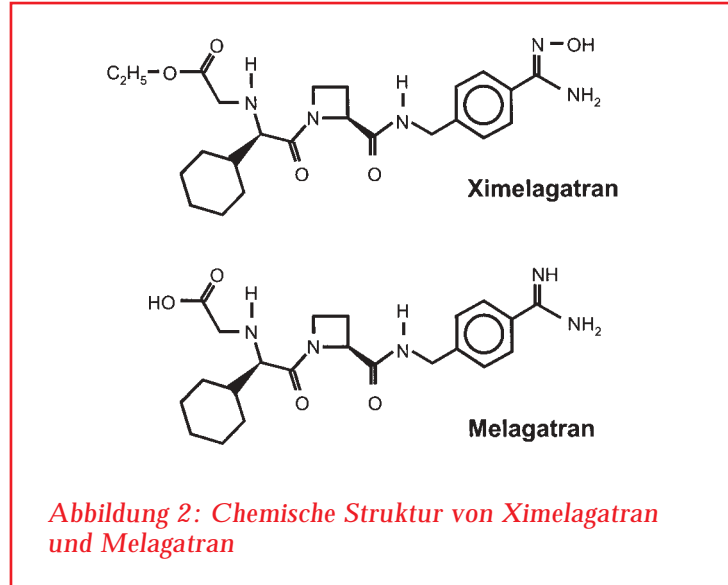
und FV autokatalytisch verstärkt (Abbildung 1).

Mit der Thrombusbildung ist die prokoagulatorische Aktivität von Thrombin beendet, nicht aber alle Thrombinwirkungen. Thrombin entfaltet zelluläre Effekte über spezifische Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR). Die Aktivierung der PAR (1, 3 und 4) erfolgt nach Spaltung dieser Rezeptoren aufgrund der Proteaseaktivität von Thrombin mit nachfolgender Bindung des Liganden am neuen N-Terminus. Die daraus resultierenden biologischen Wirkungen beinhalten unter anderem eine Förderung der Proliferation, Migration und Matrixsynthese glatter Muskelzellen und Fibroblasten. Solche Wirkungen sind wichtig für die Wundheilung sowie die Wiederherstellung der Gefäßwandstruktur („Remodeling“). In ganz anderem Zusammenhang auch für die Onkologie, d.h. die Tumorigenese. Aus diesen Gründen sind spezifische Thrombininhibitoren von großem therapeutischen Interesse. Dies gilt vor allem für oral zu verabfolgende Substanzen, da diese für die ambulante Langzeitprophylaxe und -therapie insbesondere der venösen Thrombosen besonders geeignet sind.

Thrombininhibitoren

Der pharmakologische Grund für die Entwicklung direkter Thrombininhibitoren – im Gegensatz zum indirekt, d.h. über Aktivierung von Antithrombin-III-wirkenden Heparinen, war der Befund, dass Thrombin an Fibringerinnsel während ihrer Bildung bindet und dabei aktiv bleibt. Das bedeutet, dass sich auch innerhalb des Thrombus, sowohl im arteriellen wie auch im venösen System mit zunehmendem Wachstum zunehmend mehr aktives Thrombin befindet. Der Heparin-Antithrombin-III-Komplex hat aufgrund seiner Größe und Ladung praktisch keinen Zugang zu Thrombus- oder zellgebundenem Thrombin, hemmt aber zirkulierendes Thrombin. Damit ist der Abstand zwischen der (gewünschten) antithrombotischen und der (nicht gewünschten) antihämostatischen Wirkung von Heparinen gering.

Direkte, niedermolekulare Thrombininhibitoren haben diese Nach-



teile nicht. Sie hemmen Thrombin direkt durch Bindung an der „active site“ und der am Rande des Thrombinmoleküls gelegenen „exosite-1“ (Abbildung 3, S. 10). Zwei direkte Thrombininhibitoren sind klinisch zugelassen: Lepirudin (Refludan®) und Desirudin (Revasc®). Beides sind rekombinante Hirudinanaloga und für Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie bzw. zur Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose nach orthopädisch/chirurgischen Eingriffen bestimmt. Hauptnachteil der klinischen Anwendung dieser Substanzen ist die Notwendigkeit der parenteralen Gabe. Für die orale Therapie stehen aber bisher nur Cumarine zur Verfügung.

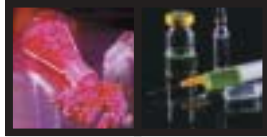
Cumarine – „Dinosaurier“ der Pharmakologie

Orale Antikoagulantien vom Typ der Cumarine sind seit über einem halben Jahrhundert im klinischen Gebrauch. Die Substanzen hemmen die Regeneration von Vitamin K und damit die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X. Dies führt in Abhängigkeit von der Halbwertszeit dieser Faktoren im Plasma zu einer Depletion der Vorstufen und nach Unterschreiten eines kritischen Spiegels zur ungenügenden Synthese aktiver Gerinnungsfaktoren. Entscheidend für die antithrombotische Wirkung der Substanzen ist die Hemmung der Prothrombinsynthese. Daneben hemmen Cumarine auch die ebenfalls Vitamin-K-abhängige Synthe-

se der antikoagulatorischen Proteine C und S. Da deren Halbwertszeit kürzer ist als die der prokoagulatorischen Faktoren, kann hieraus initial bei prädisponierten Personen ein hyperaggregabler Zustand mit erhöhtem Thromboserisiko (Cumarinnekrose) resultieren.

Cumarine (Warfarin, Phenprocoumon) wirken über eine Substratdepletion und nicht wie neuere Substanzen über eine Hemmung der enzymatischen (proteolytischen) Aktivität der aktiven Gerinnungsfaktoren. Dies erklärt das relativ enge therapeutische Spektrum mit der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Laborüberwachung der Hämostase (Prothrombinzeit). Hinzu kommt die extrem lange Halbwertszeit von 40h (Warfarin) bzw. 100-200h (Phenprocoumon), stereoselektive Metabolisierung mit stereoselektiv unterschiedlicher antithrombotischer Aktivität, die zusätzlich noch vom Genotyp des in diesem Zusammenhang wichtigen Cytochroms (CYP 2C19) bestimmt werden. Weitere Variable sind die extrem hohe Proteinbindung sowie Interaktionen überwiegend pharmakokinetischer Art (Verdrängung aus der Eiweißbindung, Interferenz mit der hepatischen Clearance). All dies erschwert die klinische Anwendung der Substanzen und veranlasste zur Suche nach alternativen oral wirksamen Substanzen und prospektivem Einsatz als Throm-





FORTSETZUNG VON SEITE 9

bininhibitoren. Die Ergebnisse waren mäßig, wobei vor allem eine akzeptable orale Bioverfügbarkeit, d.h. ausreichende Resorption und metabolische Stabilität Probleme bereiteten. Ein Durchbruch scheint in dieser Hinsicht mit Melagatran gelungen zu sein, das in Form der inaktiven Vorstufe Ximelagatran oral verabreichbar ist.

Melagatran (Ximelagatran)

Melagatran ist die aktive Form von Ximelagatran, einem oral verabfolgbaren Thrombininhibitor (Abb. 2) und die erste Substanz aus der Reihe der oralen Thrombininhibitoren, die nach bisher vorliegenden Daten gute Aussichten hat, zur klinischen Anwendung zu kommen. Ximelagatran ist die weitgehend inaktive Vorstufe, die allerdings ausreichend resorbiert und in vivo zur aktiven Form Melagatran umgesetzt wird. Die systemische Bioverfügbarkeit von Melagatran nach Gabe von Ximelagatran beträgt ca. 20%. Die Substanz ist ein niedermolekularer spezifischer Inhibitor der „active site“ des Thrombins und beeinflusst im Gegensatz zum Hirudin nicht die Fibrinogenbindung an der „Anionen-bindenden Exosite-1“ (Abbildung 3).

Wirkungsmechanismus

Ähnlich wie Hirudin gehört Melagatran zur Gruppe der direkten Thrombininhibitoren. Melagatran ist ein direkter, spezifischer Inhibitor der „active site“ des Thrombins und blockiert kompetitiv das katalytische

Zentrum und damit die Proteaseaktivität des Thrombins, die für alle biologischen Wirkungen essentiell ist. Im Gegensatz zu Hirudin bindet Melagatran nicht an der akzessorischen Bindungsstelle, exosite-1. Das bedeutet wahrscheinlich, dass Melagatran noch leichter als Hirudin im Thrombus gebundenes Thrombin hemmen kann. Die erforderlichen Wirkspiegel zur Hemmung der Thrombinwirkung auf Plättchen und Blutgerinnung liegen im nanomolaren Bereich.

Pharmakokinetik

Melagatran wird bei oraler Gabe rasch aus der Vorstufe Ximelagatran freigesetzt. Die erreichbaren therapeutischen Plasmaspitzenpiegel liegen im Bereich um 1 µM. Die Halbwertszeit beträgt 3–4h, so dass therapeutisch ausreichende Spiegel bei täglicher Zweimalgabe zu erwarten sind. Die AUC steigt dosislinear an und zeigt eine geringe interindividuelle Variabilität. Pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Substanzen oder dem hepatischen Cytochrom C-System sind bisher nicht bekannt. Das hängt sicher auch mit der praktisch fehlenden Metabolisierung der Substanz zusammen. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend, d.h. zu ca. 80%, unmetabolisiert renal. Entsprechend ist die Plasmahalbwertszeit von Melagatran bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Glomeruläre Filtrationsrate 12.5 ml/min) verdoppelt. Daher ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich, nicht aber in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Körpergewicht.

Klinische Ergebnisse

Zwischenzeitlich liegen mehrere klinische Phase II- und III-Studien mit Ximelagatran vor, die für eine gute klinische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit sprechen. Die EXPRESS-Studie, eine Phase-III Studie, verglich Ximelagatran/Melagatran mit Enoxaparin hinsichtlich der Verhinderung venöser Thrombembolien

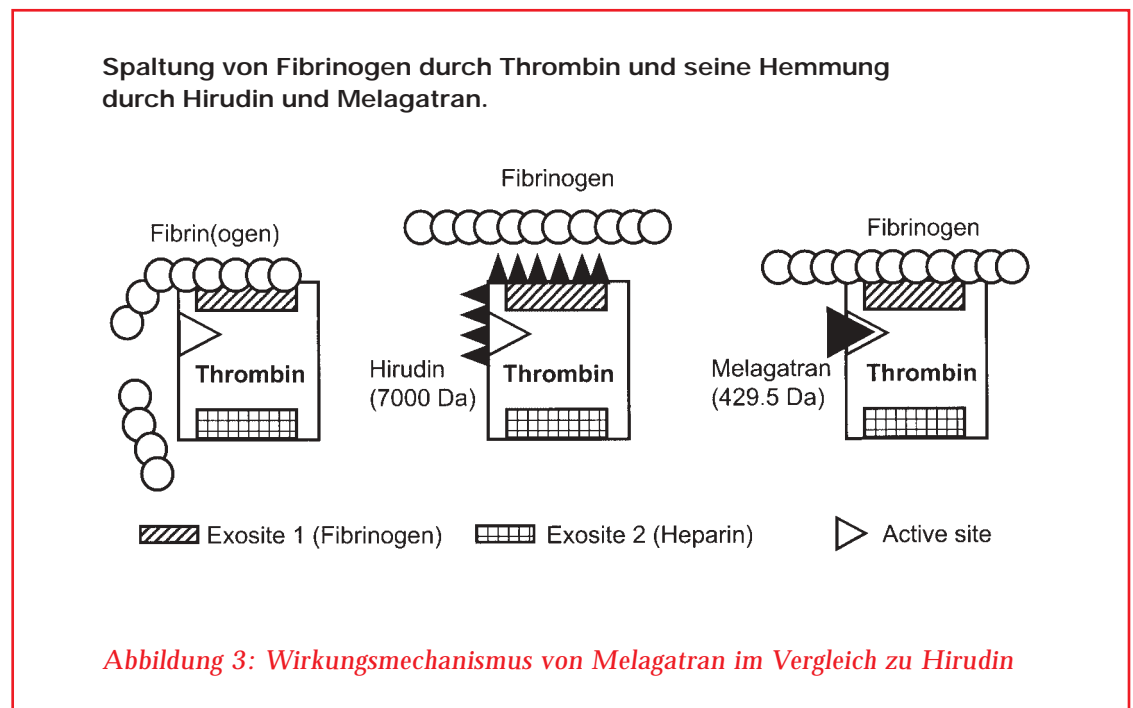


Abbildung 3: Wirkungsmechanismus von Melagatran im Vergleich zu Hirudin



Pharmakokinetische Eigenschaften von Ximelagatran

- Orale Bioverfügbarkeit ca. 20%, unabhängig von Alter und Ernährungszustand
- Rascher Wirkungseintritt (C_{max} : 1.5 h - 2h) und kurze Halbwertszeit (HWZ: ca. 3–4 h)
- Ausscheidung hauptsächlich (ca. 80%) renal
- Keine Metabolisierung von Melagatran über das Cytochrom-P450-System
- Vorhersagbare Pharmakokinetik ohne Erfordernis der individuellen Dosistitration oder -anpassung
- Kein Monitoring von Koagulationsparametern erforderlich
- Derselbe Wirkstoff kann parenteral und oral verwendet werden

bei 2764 elektiv operierten orthopädischen Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz. Nach initialer Melagatrangabe (sc.) erfolgte am ersten postoperativen Tag eine Umstellung auf orales Ximelagatran (Exanta) 24 mg 2-mal täglich oder Enoxaparin 40 mg (sc.). Studienendpunkt waren angiografisch nachgewiesene venöse Thrombembolien. Im Vergleich zu Enoxaparin kam es nach 4–6 Wochen zu einer Reduktion des relativen Risikos einer tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie um 63%. Es bestand bei subjektiver Beurteilung eine erhöhte Blutungstendenz, aber kein signifikanter Unterschied im Auftreten von schweren Blutungen (EXPRESS-Studie, 2003).

Günstige Effekte einer Thromboseprophylaxe mit Ximelagatran zeigte auch die THRIVE III-Studie. Insgesamt 1223 Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis erhielten über einen Zeitraum von 6 Monaten eine Standardtherapie mit Antikoagulantien. Anschließend erhielt die Hälfte der Patienten (612) Ximelagatran, 24 mg 2-mal täglich oder Placebo (611). Die Untersuchungsdauer betrug 18 Monate. Tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenembolien wurden durch objektive Messverfahren (Ultraschall, Perfusionsscanning der Lunge) erfasst. Thrombembolische Ereignisse traten bei Ximelagatran bei 12 Patienten ein (2%), aber bei 71 Patienten (11,6%) der Placebogruppe. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 84% (Hazard Ratio: 0,16). Auch hier war die Gesamtzahl der Blutungen nicht signifikant unterschiedlich.

Weitere Phase-III-Studien mit Ximelagatran, z.B. bei Patienten mit Vorhofflimmern, sind zwischenzeitlich erfolgt und als aus-

föhrliche Publikation in Vorbereitung. Nebenwirkungen der bisher vorliegenden Studien waren vergleichsweise gering, wozu die im Vergleich zu Cumarinen kurze Halbwertszeit der Substanz sicher beiträgt. Eine unerwartete Nebenwirkung war eine Erhöhung von Leberenzymen (S-ALAT). Eine Erhöhung um mehr als den dreifachen Normwert trat bei ca. 5–8% der Patienten auf. Diese Veränderung zeigte sich erstmals nach einer 4–6-wöchigen Therapie und klang nach weiteren 4 Wochen wieder ab, unabhängig davon, ob die Behandlung weiter beibehalten wurde oder nicht. Ein klinisches Korrelat zu diesem Laborbefund wurde nicht gesehen. Auch sind die Mechanismen für diesen Effekt ungeklärt.

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass die bisher vorliegenden Daten zu Ximela-

gatran viel versprechend sind, sowohl hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit als auch bezüglich der Nebenwirkungen. Allerdings sind vor einer endgültigen Abschätzung des Risikoprofils die Publikation weiterer Studien abzuwarten.

Weiterführende Literatur

- Express-Studie, Intern J Clin Pharmacol 57 (2003) (in press)
- Hauptmann J: Pharmacokinetics of an emerging new class of anticoagulant/antithrombotic drugs. Eur J Clin Pharmacol 57 (2002) 751-758
- Kaplan KL: Direct Thrombin Inhibitors. Expert Opin Pharmacother 4 (2003)653-666
- Schrör K, Gawaz M (Guest Editors): Antiplatelet and anticoagulant agents in cardiovascular disease: Basic Research and Clinical Applications. Sem Vasc Med 2 (2003), #2



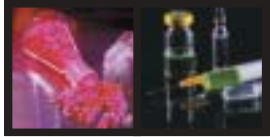
EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



Prof. Dr. med. Karsten Schrör

Direktor des Institutes für Pharmakologie
und Klinische Pharmakologie
Universitäts-Klinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität, Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Promotion am dortigen Physiologischen Institut, anschließend Facharzt-Ausbildung am Institut für Pharmakologie und Toxikologie. 1973 Wechsel an das Pharmakologische Institut in Mainz. Mehrere Studienaufenthalte bei Prof. Vane in Beckenham (U.K.). Wechsel an das Pharmakologische Institut in Köln, dort Habilitation 1978. 1986 Berufung auf den Lehrstuhl für Pharmakologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Gastprofessuren in Charleston und Houston (USA). Derzeitige Forschungsschwerpunkte: Kardiovaskuläres System mit Schwerpunkt auf Antithrombotika und Funktionsanalyse glatter Gefäßmuskelnzellen.



Fortbildungs-Fragebogen

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Bitte senden Sie das Antwortfax bis spätestens 31.12. dieses Jahres. Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Alle Einsender nehmen an der Lehrbuchverlosung teil (Rechtsweg ausgeschlossen). **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81. **Viel Erfolg!**

1) Womit beginnt die Blutgerinnung nach einer Gefäßverletzung?

- a) Bildung des tissue factor/FVII Komplexes
- b) Thrombinbildung
- c) Plasminbildung

2) Was unterscheidet Heparin und Hirudin hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Thrombininhibition?

- a) Orale Wirksamkeit
- b) Abhängigkeit der Wirkung von ATIII
- c) Wirkung am Thrombinmolekül

3) Zu welcher Gruppe von Arzneimitteln gehört Ximelagatran?

- a) Faktor Xa-Inhibitoren
- b) Antiplättchensubstanzen
- c) Thrombininhibitoren

4) Welche häufige und potentiell lebensbedrohende Nebenwirkung der Heparine hat Hirudin nicht?

- a) Blutungszeitverlängerung
- b) Schwere Thrombozytopenie
- c) Gerinnungszeitverlängerung

5) Welche Vorzüge haben niedermolekulare Thrombininhibitoren vom Typ des Melagatrans bezüglich der klinischen Wirkung gegenüber Standard-Heparin?

- a) Voraussichtlich geringerer Preis
- b) Wirkung auch auf Thrombin im Thrombus
- c) Oral bioverfügbar

6) Wie hoch ist die Bioverfügbarkeit von Melagatran nach Gabe der Vorstufe Ximelagatran?

- a) Praktisch vollständig
- b) unter 10%
- c) ca. 20%

7) An welcher Stelle des Thrombinmoleküls wirkt Melagatran?

- a) „active site“
- b) exosite-1
- c) exosite-1 und exosite-2

8) Was ist eine bis dato mechanistisch unklare Nebenwirkung von (Xi)melagatran?

- a) Übelkeit
- b) Farbsehen
- c) Anstieg von Leberenzymen



0 2 1 1 / 8 1 - 1 4 7 8 1



Fax-Formblatt

Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____

Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
 Fax: 0211-81-13847
 Tel. 0211-81-12532
 Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

PD Dr. C. Paßreiter
 Fax: 0211-81-11923
 Tel. 0211-81-14172
 Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
 Fax: 0341-4123007
 Tel. 0341-4229745
 Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

Prof. Dr. G. Kojda
 Fax: 0211-81-14781
 Tel: 0211-81-12518
 Email: kojda@uni-duesseldorf.de

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten.

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- € (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.

Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstr. 102 · 46049 Oberhausen
 Tel. 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

 Name, Vorname

 Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

 Datum / Unterschrift