

Neue Antithrombotika

Köln, 26.05.2008

Karsten Schrör

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie

kschroer@uni-duesseldorf.de



Pathophysiologie der Thrombosen

Arterielle Thrombose: Plättchentrombus (weißer Thrombus)

Venöse Thrombose: Fibrinthrombus (roter Thrombus)

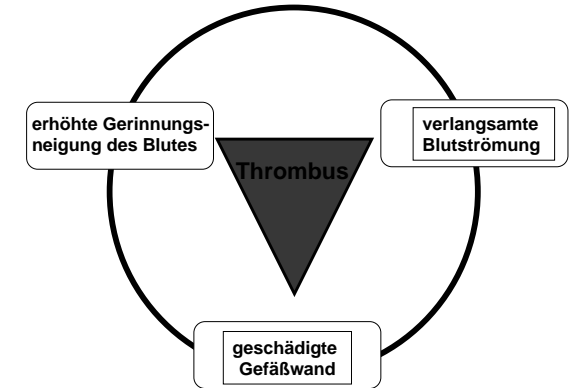
Die Virchow'sche Trias

Eine Thrombose entsteht durch:

Schädigung der Gefäßwand
Endothelläsion oder Dysfunktion, oxidativer Stress u.a.

Änderungen des Gefäßinhaltes
Plättchenhyperreaktivität, Bildung von Tissue Factor, genetische Defekte (Faktor V Leiden) Verminderung antikoagulatorischer Faktoren (Proteine C und S, Antithrombin), Hemmung der Fibrinolyse.

Verlangsamung der Blutströmung
venöse Stase, Akkumulation von Gerinnungsfaktoren und Entzündungszellen (Varizen!)



Pharmaka zur Hemmung der Blutgerinnung

Antithrombotika (Antikoagulantien)

Cumarine, z.B. Phenprocoumon (Marcumar®)

unfraktioniertes Heparin

niedermolekulare Heparine, z.B. Enoxaparin (Clexane®)

Fondaparinux (Arixtra®)

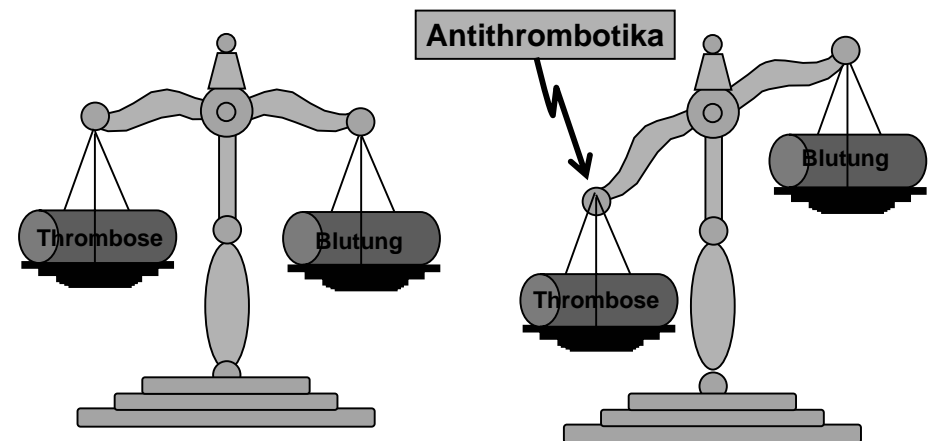
Bivalirudin (Angiox®)

direkte Inhibitoren von Thrombin: Dabigatran (Pradaxa®)

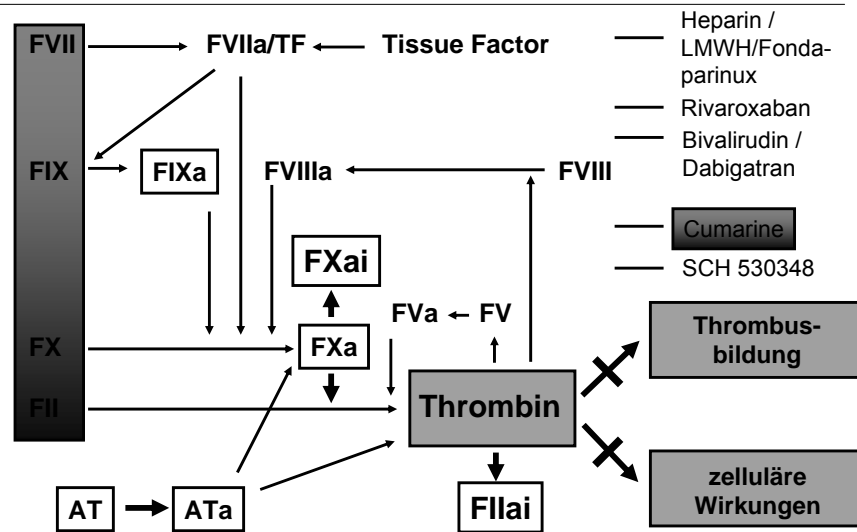
direkte Inhibitoren von Faktor Xa: Rivaroxaban (Xarelto®)

direkte Antagonisten von Thrombinrezeptoren: SCH 530348

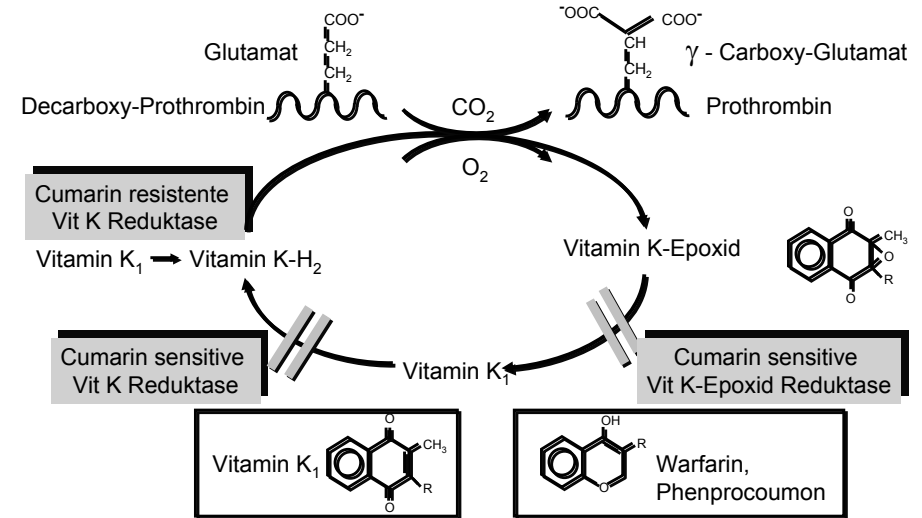
Hämostase – Balance zwischen Blutung und Thrombose



Stimulation der Koagulationskaskade über Aktivierung von TF/FVIIa (extrinsisches System): Wirkorte von Antithrombotika



Wirkungsweise oraler Antikoagulantien vom Cumarintyp (Warfarin / Phenprocoumon)



Orale Antikoagulantien

Vorteile

Breites Wirkungsspektrum mit gleichzeitiger Beeinflussung von 4 Koagulationsfaktoren (Substrathemmung)

Oral ausreichende Bioverfügbarkeit, lange (variable) Halbwertszeit mit (kontrollierter) Einmalgabe

50 Jahre klinische Erfahrung auch mit Monitoring, das individuelle und krankheitsbezogene Einstellung erlaubt

Sehr preiswert

Orale Antikoagulantien

Nachteile

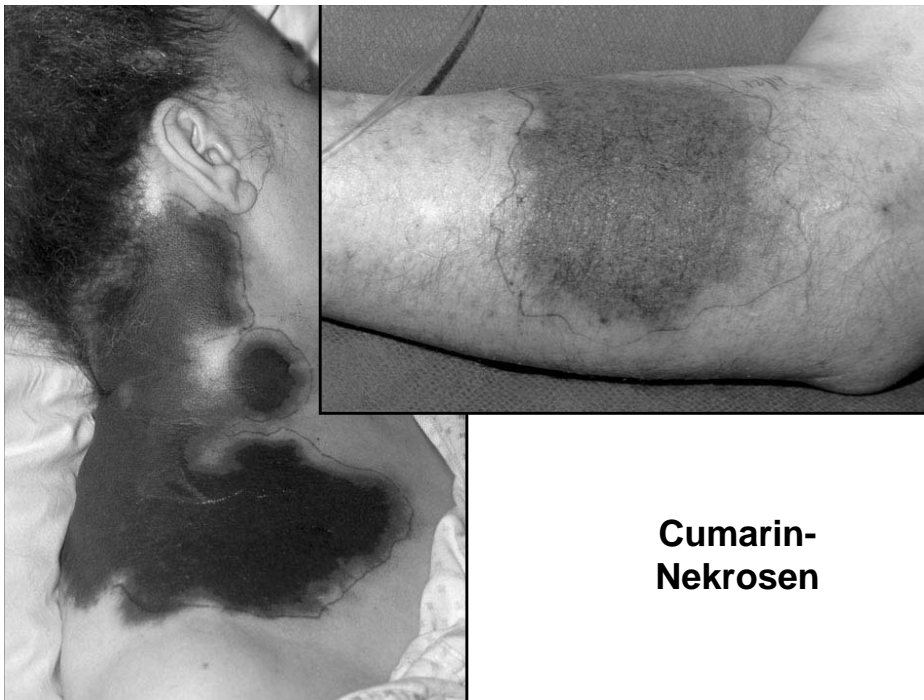
verzögerter Beginn der klinischen Wirkung in Abhängigkeit von noch vorhandenen Gerinnungsfaktoren (Zymogenen)

geringe therapeutische Breite – Labormonitoring essentiell

Wirkungsstärke abhängig von der exogenen Vitamin K-Aufnahme mit der Nahrung (Diätumstellung bei Erkrankung oder postoperativ)

zahlreiche pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen mit Arzneimitteln (ASA!) und Nahrungsbestandteilen

Hemmung der Synthese antikoagulatorischer Faktoren (Proteine C / S)

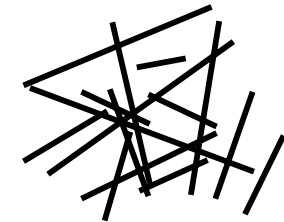
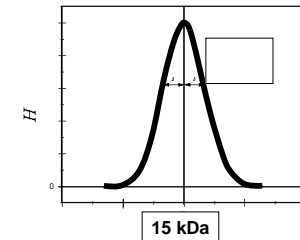


**Cumarin-
Nekrosen**

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Variables Molekulargewicht von 5 – 40 kDa (medianes MW 15 kDa).

Ca 2/3 der Heparinbestandteile sind nicht antithrombotisch aktiv, können aber Nebenwirkungen verursachen (z.B. HIT-2).



Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Vorteile:

Umfangreiche klinische Erfahrung mit empirischer Dosierung

Klinische Effektivität und Wirkdauer für Kurzzeitanwendung ausreichend

Hemmung von Faktor X a und Thrombin in etwa gleichstark

preiswert

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Nachteile:

schlechte und individuell sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit auf Grund des variablen Molekulargewichts von 5 – 40 kDa

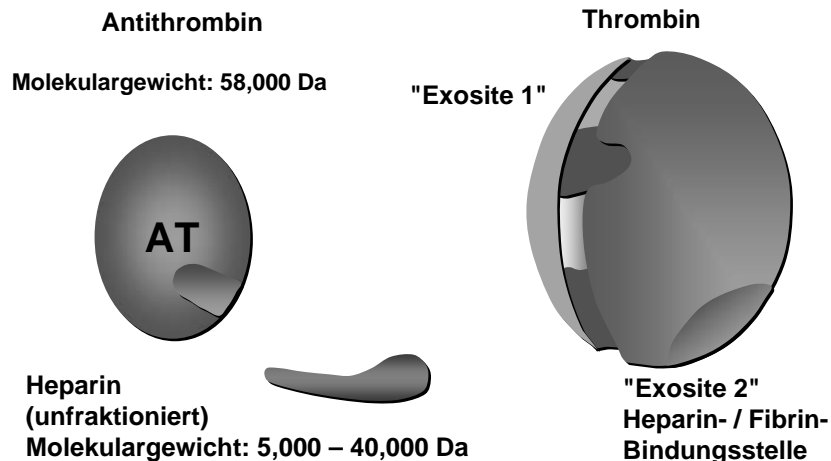
HWZ kurz, sehr variabel (0.5 - 2.5 h) und dosisabhängig

Antikoagulatorische Wirkungsstärke individuell nicht vorhersagbar (Empirie). Nur 1/3 der Heparinbestandteile sind antikoagulatorisch aktiv

HIT* I bei 1 - 3 % und HIT II bei < 1% der Patienten

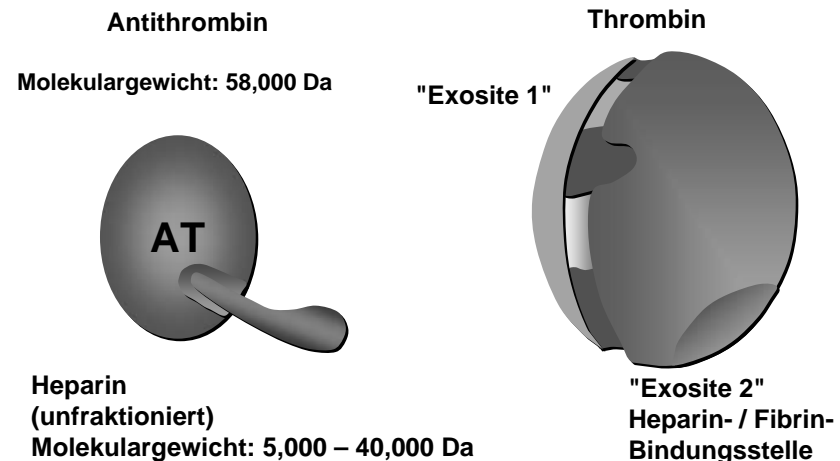
*Heparin-Induzierte Thrombozytopenie

Wirkungsmechanismus der Heparine



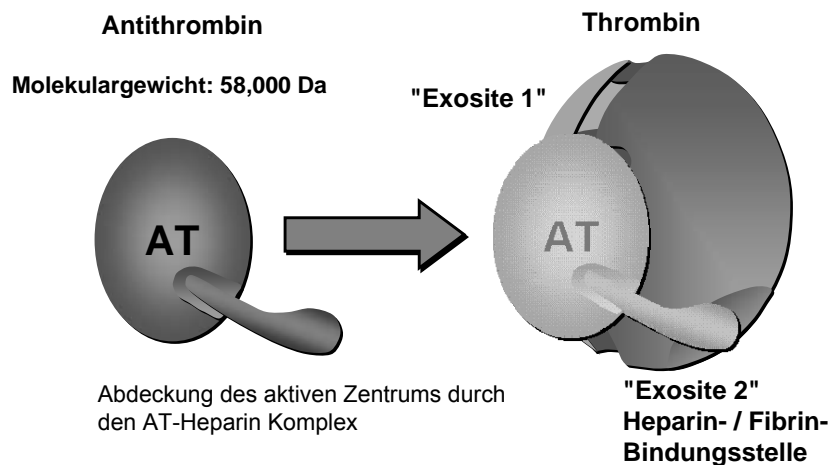
(mod. nach G. Hellige, Acris-Verlag, 2002)

Wirkungsmechanismus der Heparine



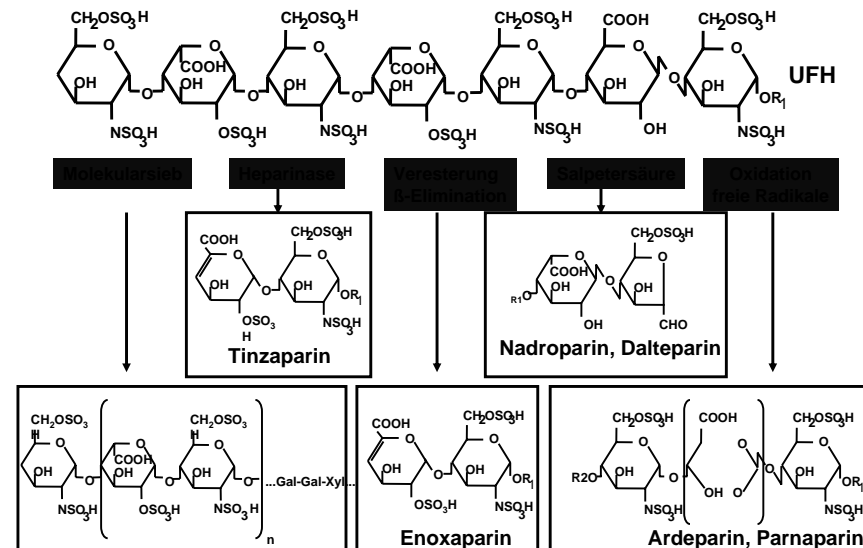
(mod. nach G. Hellige, Acris-Verlag, 2002)

Wirkungsmechanismus der Heparine



(mod. nach G. Hellige, Acris-Verlag, 2002)

Herstellung und Struktur von LMW-Heparinen



Niedermolekulare Heparine

Vorteile gegenüber UFH

Hohe und konstante Bioverfügbarkeit ($\geq 90\%$), geringere Plasmaproteinbindung und längere Halbwertszeit als UFH

Keine Hemmung durch heparinbindende Proteine (PF4, vWF)

Hemmung von FXa > FIIa

Besser vorhersagbare antithrombotische Reaktion bei ein- oder zweimaliger täglicher Gabe ohne Notwendigkeit eines Monitoring

Weniger Thrombozytopenien (Thrombosen) und weniger schwere Blutungen

Im direkten Vergleich mit UFH bei Prophylaxe arterieller und venöser Thrombosen wirksamer als UFH

Niedermolekulare Heparine

Nachteile gegenüber UFH

Chemisch wirksame Komponente unterschiedlich aufgrund produktionstechnisch vorgegebener Kriterien – keine direkte Vergleichbarkeit in bezug auf Pharmakodynamik und -kinetik.

Substanzen definiert nach medianem Molekulargewicht und stärkerer FXa vs. FIIa-Hemmung. Im Extremfall des Pentasaccharids (Fondaparinux) keine FIIa-Hemmung

HIT-Risiko im Vergleich zu UFH geringer:
HIT* insgesamt < 1 % und HIT II bei < 0,1% der Patienten

*Heparin-Induzierte Thrombozytopenie

Fondaparinux Arixtra®

Vollsynthetisches Produkt, das ausschließlich die biologisch aktive Pentasaccharidsequenz des Heparins enthält

Bindung mit hoher Affinität an Antithrombin, selektive Hemmung von Faktor Xa, keine Hemmung von Thrombin

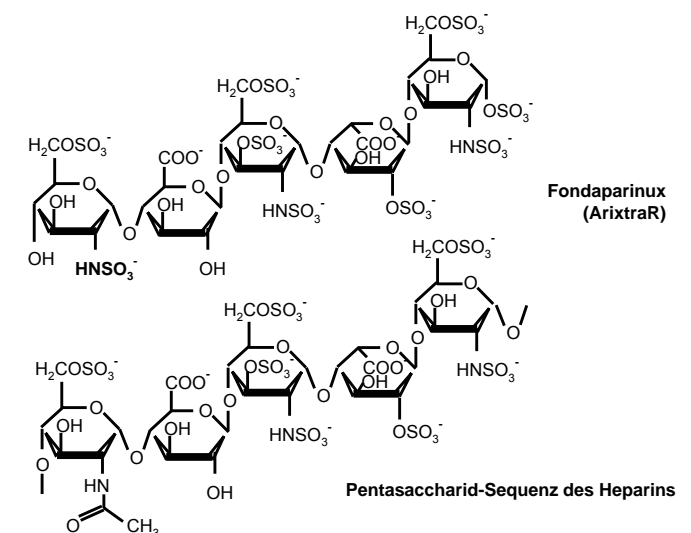
Kein Risiko für HIT-II, da keine Interaktion mit PF 4

Kein Routinemonitoring erforderlich, keine körpergewichtsadaptierte Dosierung bei der Prophylaxe der DVT

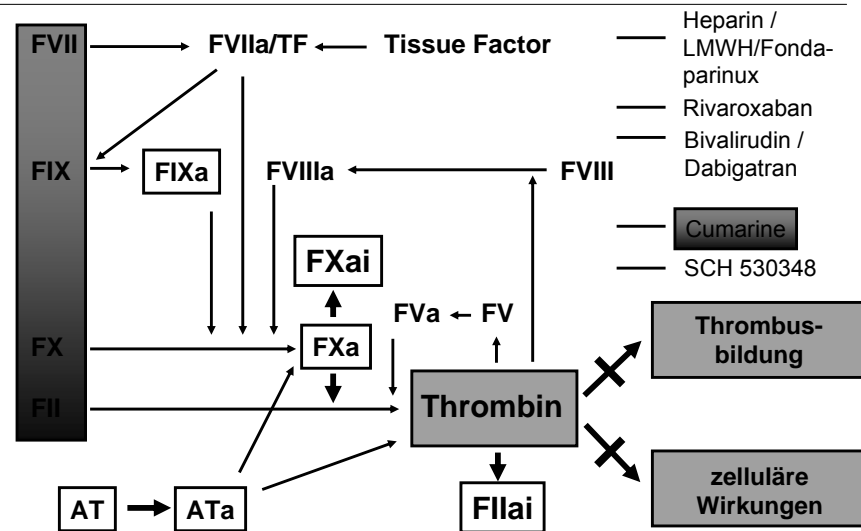
lange Halbwertszeit (17 – 21 h), geringe therapeutische Breite

Keine Metabolisierung, keine Plasmaproteinbindung, renale Ausscheidung als unveränderter Wirkstoff (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz!)

Pentasaccharid (Fondaparinux)

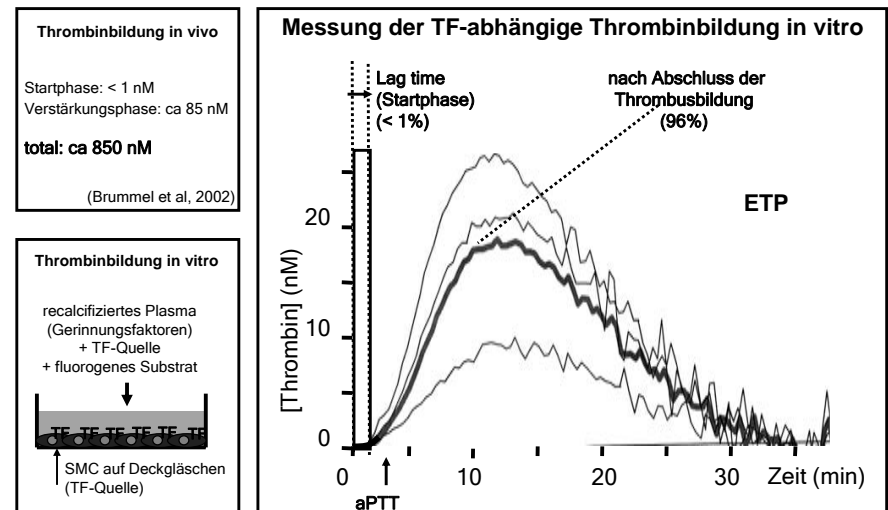


Stimulation der Koagulationskaskade über Aktivierung von TF/FVIIa (extrinsisches System): Wirkorte von Antithrombotika

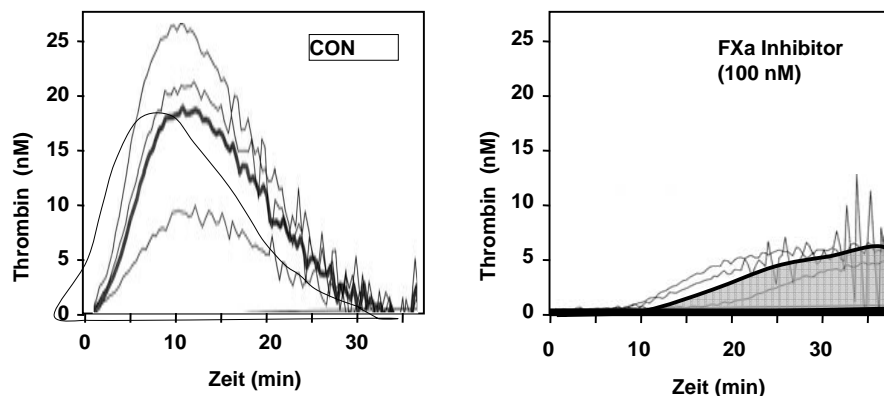


Zeit-abhängige Thrombinbildung im Thrombus

Das endogene Thrombinpotential: ETP (nach Hemker, 2000)



Wirkung eines direkten FXa Inhibitors auf die Tissue Factor (TF)-abhängige Thrombinbildung in vitro



Pharmakologisches Profil von niedermolekularen Xa-Inhibitoren

Direkte Hemmung der prokoagulatorischen Xa-Aktivität

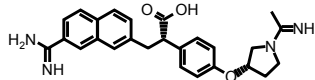
Wirkung lokal am Ort der Xa-Bildung (Hemmung der Propagierungsphase der Gerinnung)

Hemmung der Thrombinbildung

Antagonismus der Xa-Wirkung und Thrombinbildung innerhalb des Thrombus

Zusätzliche zelluläre Wirkungen durch Hemmung der Xa-induzierten PAR-Aktivierung

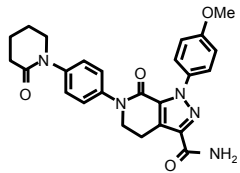
Niedermolekulare direkte Inhibitoren von FXa



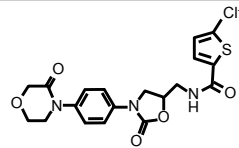
DX-9065a (non-oral FXa Inhibitor)
 (2S)-2-[4-[[[(3S)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyloxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propanoic acid hydrochloride

weitere orale FXa Inhibitoren in Entwicklung

LY517717 (Lilly),
 YM150 (Astellas),
 DU176b (Daichi), PRT054021
 (Portola)
 etc

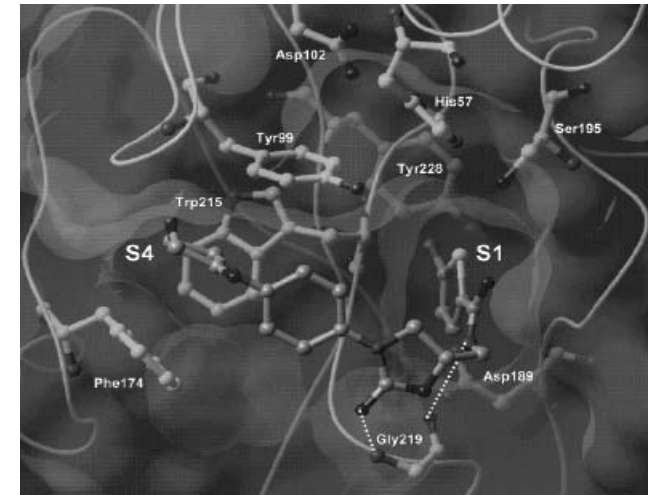


Apixaban (oral FXa-Inhibitor)
 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carbamid



Rivaroxaban (Xarelto®) (oral FXa-Inhibitor)
 (S)-5-Chlor-N-[2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-ylmethyl]thiophen-2-carbamid

Röntgenkristallstruktur von Rivaroxaban im Komplex mit humanem FXa



(Roehrig et al, J Med Chem 48: 5900-5908, 2005)

Rivaroxaban Xarelto®

Oral bioverfügbarer direkter Inhibitor von Faktor Xa mit einem K_i -Wert von 0.4 nM

Plasmahalbwertszeit: 6-9 h (steady state)

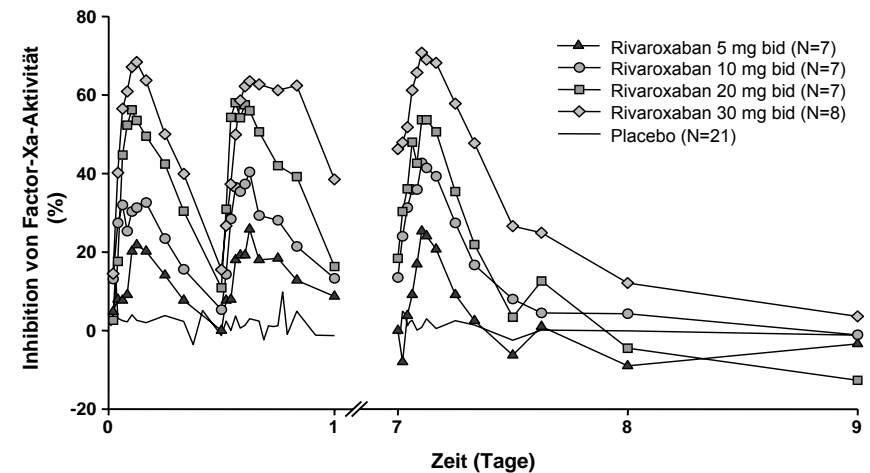
relative Bioverfügbarkeit: 80%

FXa-spezifische Wirkung, keine Hemmung von Thrombineffekten

Dosisabhängige Verlängerung von aPTT und PT

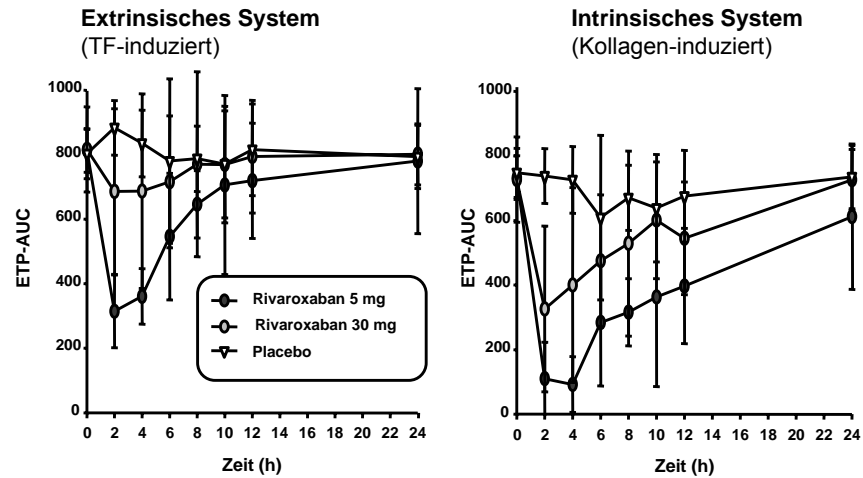
Keine klinische relevante Zunahme der Blutungszeit bei therapeutischer Dosierung

Rivaroxaban: Dosis-abhängige Hemmung der FXa Aktivität



Kubitza et al., Eur J Clin Pharmacol 2005

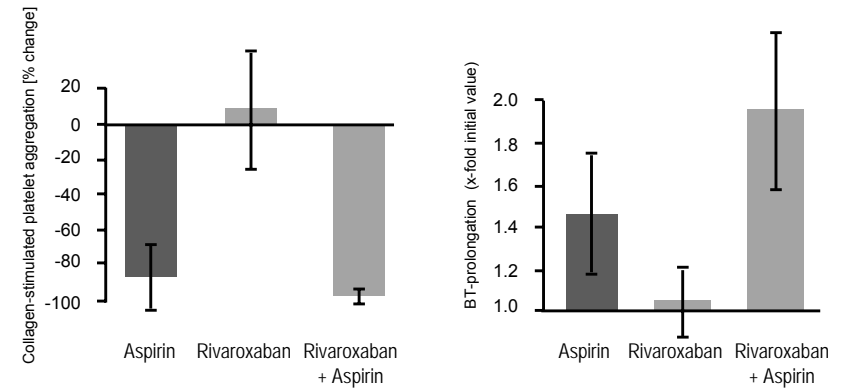
Rivaroxaban: Dosis-abhängige Hemmung der Thrombinbildung



ETP: endogenes Thrombin Potential, AUC = area under curve

(mod after Harder *et al.*, ASH 2003)

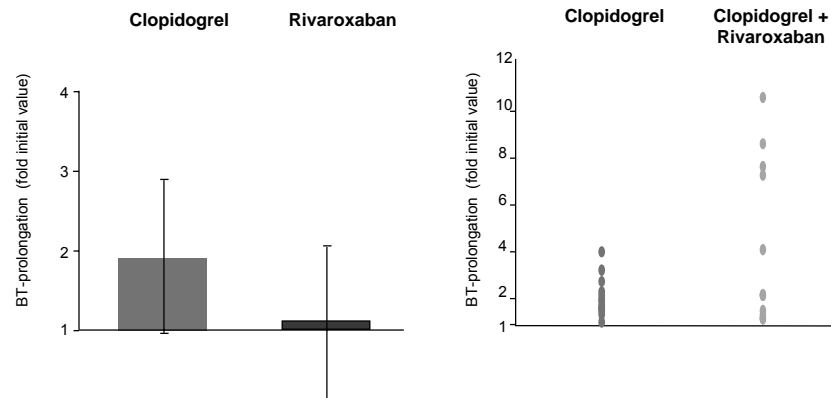
Changes in bleeding time (BT) by Aspirin with and without concomitant Rivaroxaban treatment



Collagen: 0.025 - 1 µg/ml
(as appropriate to obtain max. aggregation)

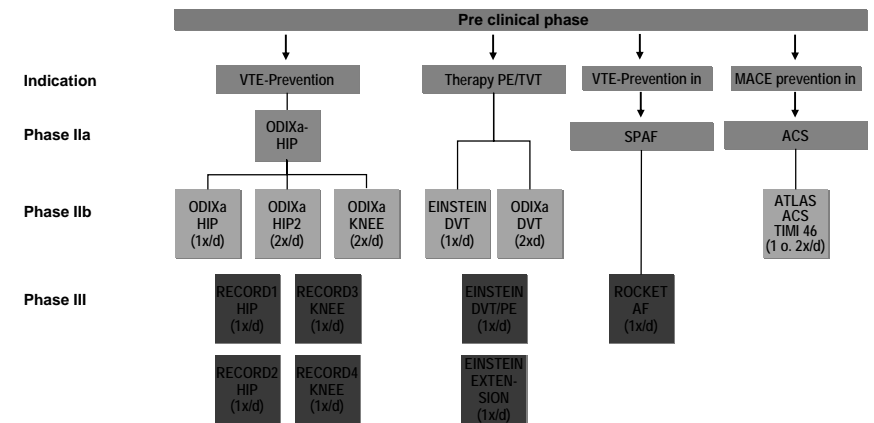
(mod. after Kubitzka et al, J Clin Pharmacol: 46: 981-990, 2006)

Changes in bleeding time (BT) by Clopidogrel with and without concomitant Rivaroxaban treatment



(mod. after Kubitzka D et al. Eur Heart J 2007)

Trial Program Rivaroxaban



Aktuelle klinische Daten mit Rivaroxaban

Rivaroxaban wurde in präklinischen Studien sechs bis acht Stunden nach der Operation in einer Dosierung von einmal täglich 10 mg oral verabreicht. Enoxaparin erhielten die Patienten ab dem Abend vor der Operation in der Dosierung von 40 mg einmal täglich subkutan. Die Therapiedauer betrug fünf Wochen (RECORD1), fünf versus zwei Wochen (RECORD2), bzw. zwei Wochen (RECORD3). Primärer Wirksamkeitseindpunkt war die Kombination aus tiefer Beinvenenthrombose, Lungenembolie und Tod jeglicher Ursache (alle VTE), primärer Sicherheitseindpunkt waren schwerwiegende Blutungen.

Rivaroxaban reduzierte das relative Risiko für alle VTE signifikant um 70, 79 bzw. 49 Prozent (RECORD1, 2 bzw. 3). Schwerwiegende VTE – ein sekundärer Wirksamkeitseindpunkt – gingen um jeweils 88 (RECORD1, 2) bzw. 62 Prozent (RECORD3) zurück. Dabei erwies sich Rivaroxaban als ausgesprochen sicher. Die Häufigkeit schwerer Blutungen war unter beiden Studienmedikationen vergleichbar (0,3; 0,1 und 0,6 Prozent unter Rivaroxaban bzw. 0,1; 0,1 und 0,5 Prozent unter Enoxaparin).

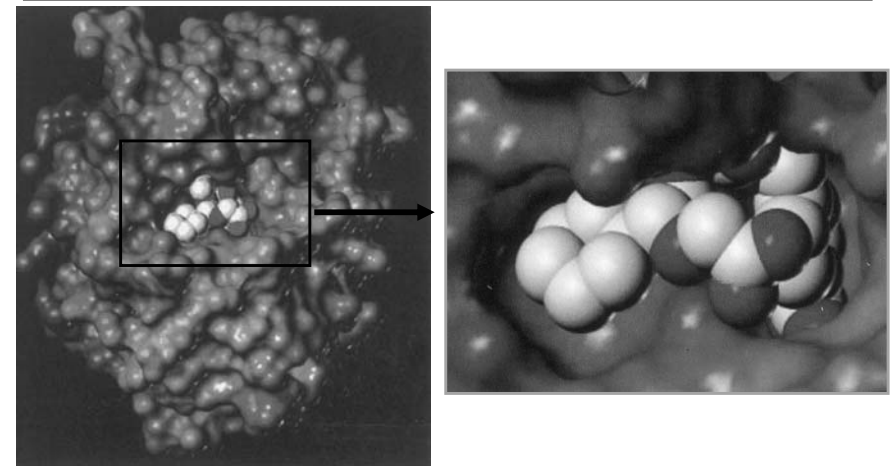
Danach stellt Rivaroxaban eine vielversprechende neue Option zur Thromboseprophylaxe dar. Aus der Sicht des Orthopäden sei auch die Applikationsart ein großer Vorteil. Da die Aufenthaltsdauer in Akutkrankenhäusern immer kürzer wird und die ambulanten Nachbehandlungen zunehmen, werde mit der oralen Gabe das Thrombose-Management deutlich einfacher.

(nach Mouret, GTH Wiesbaden, 2008)

Dabigatran-Etexilate

Pradaxa®

Binding to the active site of thrombin



Gustafsson et al., Nature Rev 3: 649-659, 2004

Dabigatran-Etexilate Pradaxa®

Oral bioverfügbares Prodrug von Dabigatran

Plasmahalbwertszeit: 12-17 h

absolute orale Bioverfügbarkeit: 4-5%, pH abhängig

direkter Thrombininhibitor mit einem K_i -Wert von 4.1 nM für humanes Thrombin

Thrombin spezifisch

Dosisabhängige Verlängerung von aPTT und ECT

RE-VOLUTION Program

Phase III – Studies
Primary VTE-prophylaxis (finished)



VTE-Acute therapy



Secondary VTE-prophylaxis



Phase III
Stroke prevention
in patients with
atrial fibrillation



Phase II
Secondary
prevention ACS



More than 34 000 patients randomised

Dabigatran Etxilate Re-Novate Trial

Non-inferiority, double-blind study of Dabigatran vs Enoxaparin in 3494 pts undergoing hip replacement treated for 28 - 35 days (mean 33 days)
Primary endpoint: venous thrombembolism and death of all causes

Drug	Dose	Endpoint efficacy	Endpoint safety
Enoxaparin	40 mg/d sc	6.7 %	1.6 %
Dabigatran	220 mg/d po	6.0 %	2.0 %
Dabigatran	150 mg/d po	8.6 %	1.9 %

(Eriksson et al., Lancet 370, 949, 2007)

RE-VOLUTION Programm

27.03.2008

Neuartiges orales Antikoagulans Pradaxa® (Dabigatranetexilat) in Europa zugelassen

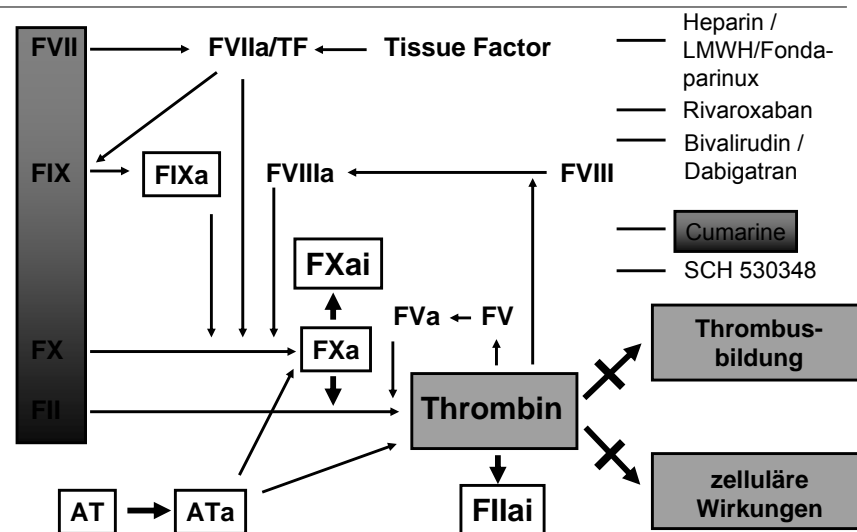
Boehringer Ingelheim gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission die Marktzulassung des neuartigen oralen direkten Thrombininhibitors Pradaxa® (Dabigatranetexilat) in allen 27 Mitgliedstaaten der Europäischen Union erteilt hat.

Pradaxa® ist für die Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation zugelassen.

Daten aus den Studien RE-NOVATE™ und RE-MODEL™

Für die Zulassung von Pradaxa® in Europa wurden im Februar 2007 die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus den Phase-III-Studien RE-NOVATE™ und RE-MODEL™ bei den europäischen Behörden eingereicht. Die einmal tägliche orale Gabe von sowohl 150 mg als auch 220 mg Pradaxa® erwies sich als mindestens ebenso wirksam und vergleichbar verträglich wie subkutan injiziertes Enoxaparin (40 mg). Dies bezieht sich auf die Vorbeugung venöser Thromboembolien und der Gesamtmortalität nach Implantation einer Hüft-Totalendoprothese in der RE-NOVATE™-Studie bzw. nach einer Kniegelenk-Totalendoprothese in der RE-MODEL™-Studie

Stimulation der Koagulationskaskade über Aktivierung von TF/FVIIa (extrinsisches System): Wirkorte von Antithrombotika



Thrombin receptor antagonist

SCH 530348 is an oral, potent, selective thrombin receptor antagonist (TRA) being developed for the prevention and treatment of atherothrombosis

Preclinical and early clinical studies have demonstrated SCH 530348 to have antithrombotic properties, with no increase in bleeding time or clotting times (aPTT, PT, ACT)



Galbulimima baccata

Himbacine derivative

Bark of the Australian Rhododendron

Found in the tropical zones of eastern Malaysia, New Guinea, Northern Australia and the Solomon Islands

Results of a Multinational Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of a Novel Thrombin Receptor Antagonist SCH 530348 in Percutaneous Coronary Intervention

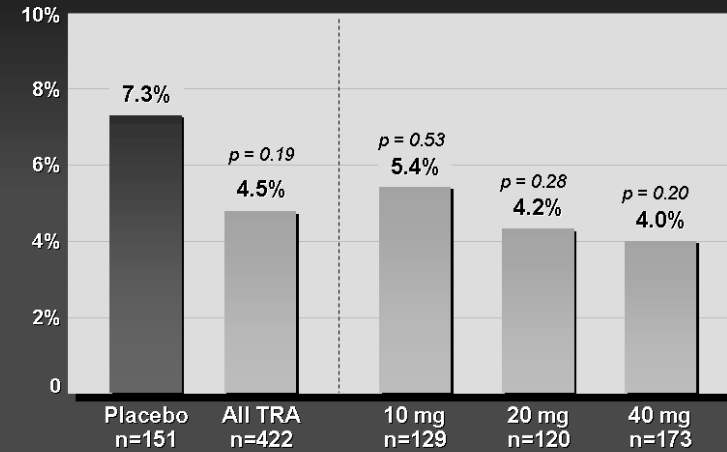
David J. Moliterno, Lisa Jennings, Richard C. Becker, Gail Berman, Bo Yang, John Strony, Enrico Veltri, and Robert A. Harrington on behalf of the TRA-PCI Investigators

T·R·A-PCI



PCI Cohort

60-Day Death or MI



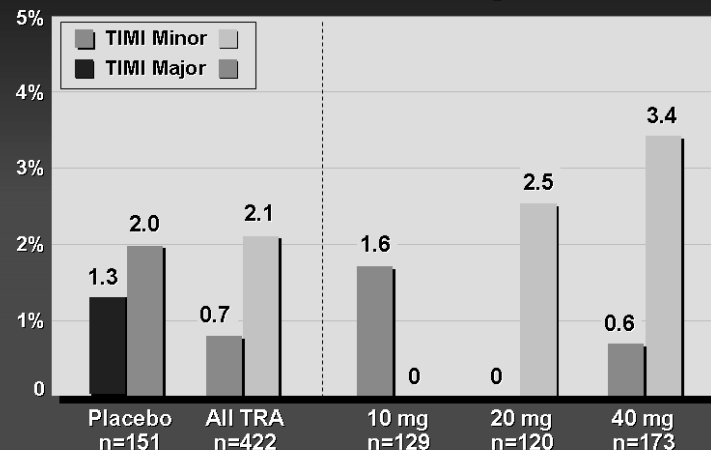
p-value relative to placebo

SCH 530348

T·R·A-PCI

PCI Cohort

TIMI Bleeding



p = ns for pairwise comparisons

SCH 530348

T·R·A-PCI

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Direkte Inhibitoren von Thrombin und FXa sind vielversprechende neue Klassen von Antithrombotika, die theoretisch sowohl Heparine als auch orale Antikoagulantien ersetzen können - und wahrscheinlich werden.

Besondere Vorteile von FXa-Inhibitoren (z.B. Rivaroxaban, Apixaban) und Thrombininhibitoren (z.B. Dabigatran) sind eine direkte Anti-Xa / Anti-Thrombin spezifische Wirkung, die AT-unabhängig ist und direkt im Thrombus erfolgt.

Aussichtsreich sind auch direkte Inhibitoren von Thrombinrezeptoren (z.B. SCH 530348). Umfangreichere Klinische Erfahrungen stehen bisher aus.

The different clinical consequences of clotting factor deficiencies



Mr. John Hageman

factor XII deficiency
(Hageman factor)
no abnormal bleeding



Mr. Rufus Stuart

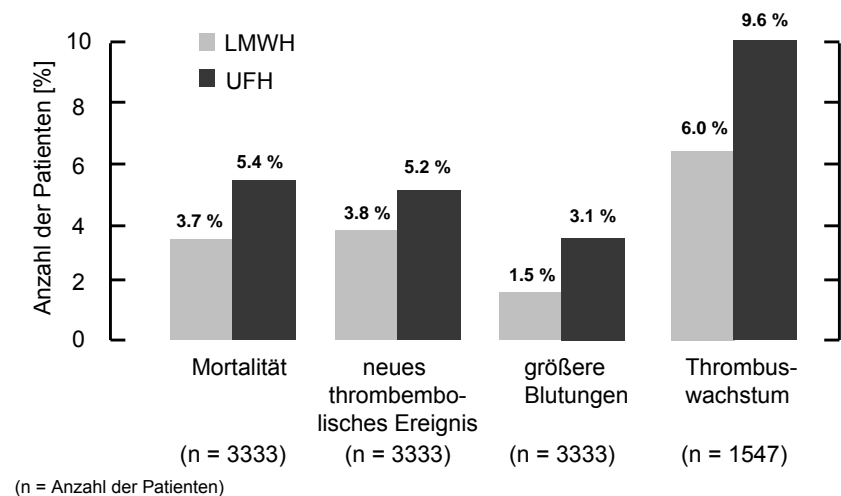
factor X deficiency
(Stuart-Prower factor)
frequent and serious bleeding

APIXABAN

Clinical Pharmacology Profile

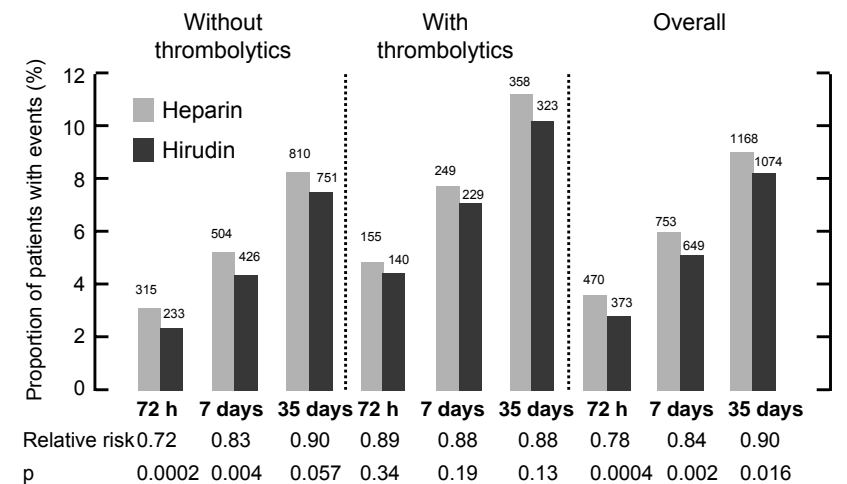
- More than 350 subjects have received apixaban
 - Single and multiple doses up to 50 mg
 - No reported SAEs or major bleeding AEs
 - No MTD identified
- Dose-proportional exposure ≤ 10 mg; less than proportional ≥ 25 mg
- Bioavailability ~ 51 -85%
- No effect of food
- Small volume of distribution (16-25 L)
- Half-life ~ 9 -14 hrs, ~ 15 hrs in elderly
- Multiple pathways of elimination ($\sim 25\%$ renal, $\sim 75\%$ nonrenal)
- Metabolism primarily by CYP 3A4 and SULT 1A1
 - Major metabolite (M1) is inactive phenol sulfate conjugate
- Ketoconazole increases apixaban AUC by approximately 2-fold
- Apixaban does not appear to affect digoxin PK
- Dose related changes in PD markers track PK of apixaban

Inzidenz wichtiger klinischer Endpunkte (LMWH vs UFH bei DVT) nach Daten einer Metaanalyse



(Leizorovicz et al, Drugs 52:30-37, 1996)

Pooled analysis of all large trials of Hirudin versus Heparin in acute ischemic syndromes



(OASIS-2 Investigation, Lancet 353:429-438, 1999)

Conclusions

- TRA was not associated with an increase in TIMI major, minor, or non-TIMI bleeding
- Using 15 μ M TRAP-induced platelet aggregation:
 - 40 mg loading dose of SCH 530348 achieved $\geq 80\%$ IPA in 1-2 hours in 68-96% subjects
 - 1 mg and 2.5 mg maintenance doses sustained $\geq 80\%$ IPA at 30 and 60 days in all subjects
- While not statistically significant, SCH 530348 was associated with:
 - Death/MACE: $\downarrow 32\%$ overall; $\downarrow 46\%$ with 40 mg
 - MI: $\downarrow 41\%$ overall; $\downarrow 52\%$ with 40 mg

T·R·A·P·C·I