

Direkte Thrombininhibitoren

Noch gibt es nur wenige klinische Indikationen für diese neue Substanzklasse

Direkte Thrombininhibitoren sind Antikoagulanzen, die ohne Kofaktoren an Thrombin binden können. Die Autoren haben Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser neuen Substanzklasse im Vergleich zur Standardtherapie mit Heparin ausgewertet.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Einige direkte Thrombininhibitoren wie rekombinante Hirudine, Bivalirudin und Ximelagatran wurden in Phase-III-Studien zur Prävention und zur Behandlung von arteriellen und venösen Thrombosen entweder als Einzelsubstanzen oder in Kombination mit Melagatran, der aktiven Form von Ximelagatran, geprüft.

Die Prüfung der klinischen Anwendbarkeit von Argatroban und Dabigatran beschränkt sich bis jetzt auf Studien der Phase II. Vier direkte Thrombininhibitoren wurden durch die Food and Drug Administration (FDA) in Nordamerika zugelassen.

- *Hirudin und Argatroban wurden zur Behandlung der heparininduzierten Thrombozytopenie freigegeben.*
- *Bivalirudin erhielt die Zulassung als Alternative zu Heparin bei perkutaner Koronarintervention.*
- *Desirudin ist zur Prävention von Venenthrombosen bei Hüftgelenkersatz zugelassen.*

Bivalirudin und Argatroban werden intravenös appliziert. Rekombinante Hirudine und Melagatran können sowohl intravenös als auch subkutan verabreicht werden. Ximelagatran ist der einzige direkte Thrombininhibitor, der zusätzlich auch oral zur Verfügung steht.

Reaktionsmechanismen

Thrombin nimmt in der Blutgerinnung eine zentrale Stellung ein. Das Enzym konvertiert lösliches Fibrinogen in Fibrin, es

Merksätze

- Direkte Thrombininhibitoren sind Antikoagulanzen, die ohne Kofaktoren an Thrombin binden können.
- Die Substanzen können in definierten Anwendungsbereichen als Alternative zu Heparin verwendet werden.
- Man unterscheidet univalente und bivalente direkte Thrombininhibitoren.
- Ximelagatran ist der einzige direkte Thrombininhibitor, der auch oral verabreicht werden kann.

aktiviert die Faktoren V, VIII und XI, wodurch weiteres Thrombin produziert wird, und führt zur Thrombozytenaktivierung.

Thrombin inhibierende Substanzen können die Enzymaktivität an einem aktiven Zentrum und an zwei Exosites blockieren. Exosite 1 agiert als Andockstelle für Fibrin, Exosite 2 dient als Bindungsstelle für Heparin.

Heparine blockieren Thrombin indirekt, indem sie zunächst an Antithrombin binden und dadurch dessen Reaktivität mit Thrombin steigern. Erst im nächsten Schritt entsteht ein irreversibler Heparin-Antithrombin-Thrombin-Komplex.

Im Gegensatz dazu binden direkte Thrombininhibitoren ohne die Notwendigkeit eines Kofaktors an Thrombin. Bivalente direkte Thrombininhibitoren blockieren Thrombin sowohl am aktiven Zentrum als auch an Exosite 1. Diese Gruppe schließt Hirudin und Bivalirudin ein. Argatroban, Dabigatran, Melagatran und Ximelagatran gehören zu den univalenten direkten Thrombininhibitoren.

Die Heparin-Antithrombin-Vorstufe kann nur mit freiem Thrombin eine Verbindung eingehen und die Enzymaktivität blockieren. Direkte Thrombininhibitoren reagieren dagegen sowohl mit freiem als auch mit fibrin gebundenem Thrombin. Dadurch können sie auch die gerinnungsfördernde Aktivität bereits bestehender Blutgerinnsel hemmen.

Studien

Akutes Koronarsyndrom: Die Autoren werteten eine Metaanalyse von 11 Studien mit insgesamt 35 970 Patienten aus, die entweder mit direkten Thrombininhibitoren oder unfraktioniertem Heparin behandelt wurden, sowie eine randomisierte Studie, in der Herzinfarktpatienten mit ST-Hebung entweder Bivalirudin oder unfraktioniertes Heparin in Kombination mit Streptokinase erhielten. Sie kamen zum Ergebnis, dass bei akuten koronaren Syndromen keiner der direkten Thrombininhibitoren eine konsistent überlegene Wirkung mit vergleichbarer Sicherheit gegenüber der gegenwärtigen Standardtherapie mit Heparin in Kombination mit weiteren Antikoagulanzen gezeigt hat. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen hatten, hat sich Bivalirudin gegenüber unfraktioniertem Heparin als sicherer erwiesen, vorausgesetzt, dass bei Komplikationen während des Eingriffs zusätzlich Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren gegeben werden.

Langzeitbehandlung des akuten Koronarsyndroms: In einer Phase-II-Studie wurden Sicherheit und Wirksamkeit von oral angewendetem Ximelagatran gegenüber Placebo an Patienten geprüft, die kurz zuvor einen Herzinfarkt erlitten hatten. Unter Ximelagatran trat bei 11 Prozent der Patienten, unter Placebo bei 2 Prozent eine Erhöhung der Serumkonzentration der Alaninaminotransferase (ALT) auf das Dreifache des normalen Höchstwerts auf. Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von Ximelagatran sind daher zwar vielversprechend, Bedenken gegenüber der Anwendung bestehen jedoch wegen der potenziellen Lebertoxizität.

Vorhofflimmern: In zwei Studien wurde die Wirksamkeit von Ximelagatran gegenüber Warfarin bei Vorhofflimmern geprüft. Die Wirksamkeit beider Substanzen war vergleichbar, jedoch wurde auch in diesen Studien beim Langzeitgebrauch von Ximelagatran bei einigen Patienten eine ALT-Erhöhung auf den dreifachen Normwert beobachtet.

Prävention venöser Thromboembolien: Studiendaten zur Prävention venöser Thromboembolien bei Hüft- oder Kniegelenkersatz mit direkten Thrombininhibitoren haben für die meisten Substanzen keine bedeutenden Vorteile gegenüber der Routineanwendung von niedermolekularem Heparin aufgezeigt. Bei der Initiierung der Thromboprophylaxe nach schweren orthopädischen Operationen sind ximelagatranhaltige Substanzen weniger wirksam als niedermolekulares Heparin, jedoch einer Therapie mit Warfarin bei ähnlichem Sicherheitsprofil überlegen. Die präoperative Initiation von Desirudin kann als Alternative zum Standardvorgehen gelten, die präoperative Initiation von Melagatran in Kombination mit Ximelagatran erhöht dagegen das Blutungsrisiko.

Therapie venöser Thromboembolien: Im Rahmen von Phase-II- und Phase-III-Studien wurde sowohl während der Initialtherapie als auch bei der Langzeit-Sekundärprophylaxe mit Ximelagatran die gute Wirksamkeit der Substanz belegt, jedoch wurde auch in diesem Zusammenhang bei manchen Patienten ein ALT-Anstieg auf den dreifachen Normwert festgestellt.

Direkte Thrombininhibitoren und mögliche Störungen der Leberfunktion

Aus den Daten zur Langzeitanwendung von Ximelagatran und Melagatran geht hervor, dass die Alaninaminotransferase im Serum bei etwa 6 bis 10 Prozent der Patienten auf das Dreifache des Normwerts erhöht sein kann. Obwohl die Erhöhung dieser Leberenzyme normalerweise asymptomatisch und reversibel verläuft, haben die wenigen Fälle, in denen eine fatale Hepatotoxizität beobachtet wurde, die FDA veranlasst, die Zulassung von Ximelagatran in den USA zu verweigern. In Europa wurde Ximelagatran lediglich für den kurzzeitigen Gebrauch zugelassen. In der Schweiz war Ximelagatran unter dem Namen Exanta® nur für die bis zu elf Tagen dauernde Behandlung zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei grösseren elektiven orthopädischen Eingriffen zugelassen. Wie Swissmedic im Februar schrieb, gibt es bis jetzt keine Hinweise auf mögliche Leberschäden im Rahmen der zugelassenen, bis zu elf Tagen dauernden Behandlung. Angesichts der Tatsache, dass aber bereits nach 36-tägiger Behandlung erhöhte Leberenzyme festgestellt wurden und da andere Blutverdünnungsmittel in der orthopädischen Chirurgie verfügbar sind, entschied der Hersteller AstraZeneca aus Gründen der Vorsicht, Exanta vom Markt zu nehmen. Der Mechanismus der Leberenzym-Abnormalitäten ist noch unbekannt.

Heparininduzierte Thrombozytopenie: Die direkten Thrombininhibitoren Lepirudin (Refludan®) und Argatroban sind in den USA als Antikoagulanzen bei heparininduzierter Thrombozytopenie zugelassen. 40 bis 74 Prozent der Patienten, die Lepirudin erhalten, entwickeln jedoch Antikörper. Unter der Therapie mit Lepirudin wurden allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock beobachtet, vor allem bei Patienten, die die Substanz innerhalb von drei Monaten nach einer erfolgten Behandlung noch einmal erhielten. Argatroban scheint im Gegensatz dazu keine Immunreaktionen hervorzurufen. Lepirudin und Argatroban haben sich als wirksam bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie erwiesen, Zurückhaltung ist jedoch wegen erhöhter Blutungsgefahr bei beiden Substanzen und dem potenziellen Auftreten von allergischen Reaktionen bei Lepirudin geboten. Nach Auswertung des gesamten Studienmaterials gelangen die Autoren zum Schluss: «Trotz vieler gut ausgeführter klinischer Studien gibt es bis jetzt nur wenige klinische Indikationen für direkte Thrombininhibitoren.» ■

Petra Stölting

Di Nisio Marcello, Middeldorp Saskia, Büller Harry R.: Direct Thrombin Inhibitors, The New England Journal of Medicine 2005; 353: 1028-1040.

Interessenlage: Einer der Autoren, H.R. Büller, gibt an, Honorare von AstraZeneca erhalten zu haben. Weitere Interessenkonflikte werden nicht deklariert.