

Jahrgang 27

Nummer 1/2005

Ximelagatran/Melagatran (UP. Masche) 1

Ein Thrombinhemmer, der für nicht länger als 11 Tage nach grossen orthopädischen Eingriffen eingesetzt werden kann. Selten treten unter diesem Mittel schwere Leberschäden auf.

Tadalafil (UP. Masche) 3

Ein lang wirkender Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

Synopsis

Ximelagatran/Melagatran

UP. Masche

Ximelagatran/Melagatran (Exanta[®]) wird zur Thromboembolie-Prophylaxe bei Hüft- und Kniegelenkersatz empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Das pharmakologisch inaktive *Ximelagatran* ist die oral verabreichbare Vorstufe von *Melagatran*, das als kompetitiver Hemmer von Thrombin (Gerinnungsfaktor II) wirkt. Thrombin spielt eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung; insbesondere fördert es die Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin. Neben der Thrombinhemmung bremst Melagatran auch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation und trägt zur endogenen Fibrinolyse bei. Infolge der verminderten Thrombinwirkung verlangsamt Melagatran die Blutgerinnung. Dies lässt sich anhand von partieller Thromboplastin-, Prothrombin- und Thrombinzeit zeigen, die allesamt durch Melagatran verlängert werden (wobei keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, so dass sich die Tests nicht zur Therapieüberwachung eignen). Die gerinnungshemmende Wirkung von Ximelagatran/Melagatran erreicht innerhalb von 2 Stunden einen Maximalwert und dauert 12 Stunden.^{1,2}

Pharmakokinetik

Ximelagatran wird nach oraler Einnahme durch eine esterasenvermittelte Hydrolyse sowie eine -zytochromunabhängige - Reduktion zum aktiven Melagatran umgewandelt, dessen höchste Konzentration nach etwa 2 bis 2,5 Stunden gemessen wird. Etwa 20% der verabreichten Ximelagatran-Menge werden biologisch verfügbar. Wird Melagatran subkutan injiziert, misst man Plasmaspitzenpiegel nach 20 bis 30 Minuten. Melagatran wird mit einer Halbwertszeit von 3 bis 5 Stunden unverändert renal eliminiert. Bei einer Niereninsuffizienz verzögert sich die Ausscheidung von Melagatran; ferner erhöht sich die biologische Verfügbarkeit von Ximelagatran. Eine mittelgradig eingeschränkte Leberfunktion hat dagegen keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik.¹⁻³

Klinische Studien

Am umfassendsten ist Ximelagatran/Melagatran bei der Thromboembolie-Prophylaxe nach orthopädischen Operationen geprüft worden - derjenigen Indikation, wofür das Mittel zugelassen ist. Zu anderen möglichen Einsatzgebieten liegen indessen ebenfalls Resultate von grossen Studien vor.

Thromboembolie-Prophylaxe in der Orthopädie

In mehreren Doppelblindstudien ist Ximelagatran/Melagatran als Thromboembolie-Prophylaxe bei Personen untersucht worden, denen eine Hüft- oder Knieprothese eingesetzt wurde. Als primärer Endpunkt wurde jeweils das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (Thrombose der tiefen Beinvenen, Lungenembolien) festgehalten, indem bei allen Teilnehmenden 1 bis 2 Wochen nach der Operation eine Phlebographie und bei Lungenembolie-Verdacht entsprechende Zusatzabklärungen vorgenommen wurden.

Mehrheitlich dienten *niedermolekulare Heparine* als Vergleichssubstanzen. Ximelagatran/Melagatran wurde 2-mal pro Tag verabreicht, während der ersten 1 bis 3 Tage subkutan als Melagatran und danach oral als Ximelagatran, wobei der Beginn der Melagatran-Verabreichung in den Studien unterschiedlich gehandhabt wurde.

In einer *Dosisfindungsstudie* erhielten 1477 Personen entweder *Dalteparin* (Fragmin[®], 2-mal 5000 E/Tag s.c.) oder Ximelagatran/Melagatran in verschiedenen Dosierungen; die erste Gabe von Melagatran erfolgte *bei Operationsbeginn*. Die Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen betrug bei Dalteparin 28%. Bei Ximelagatran/Melagatran war sie dosisabhängig; mit der Kombination von 1 mg Melagatran/8 mg Ximelagatran erreichte sie 38%, mit der Kombination 1,5 mg/12 mg 24%, mit 2,25 mg/18 mg 24% und mit 3 mg/24 mg 15%. Der Unterschied zwischen Dalteparin und der höchsten Ximelagatran/Melagatran-Dosis war signifikant.⁴

In zwei Studien wurde *Enoxaparin* (Clexane[®]) in einer Dosierung von 1-mal 40 mg/Tag s.c. (erste Dosis 12 Stunden vor der Operation) zum Vergleich gewählt. In der einen Untersuchung (n=2788) verabreichte man in der Ximelagatran/Melagatran-Gruppe *4 bis 12 Stunden nach der Operation* eine Dosis Melagatran zu 3 mg und anschliessend Ximelagatran-Tabletten zu 24 mg. Die Rate der thromboembolischen Ereignisse betrug unter Ximelagatran/Melagatran 31,0%; in 5,7% handelte es