

Ximelagatran: huidige en potentiële klinische toepassingen

Auteur M.T. Nurmohamed

Trefwoorden boezemfibrilleren, myocardinfarct, veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, warfarine, laagmoleculairgewichtsheparine, ximelagatran.

Samenvatting

Ximelagatran is een orale trombineremmer en heeft een voorspelbaar farmacokinetisch profiel, waardoor er geen monitoring van de antistolling noodzakelijk is. Met ximelagatran is grootschalig vergelijkend klinisch onderzoek verricht bij boezemfibrilleren, acute coronaire syndromen, tromboseprofylaxe na grote orthopedische chirurgie en bij zowel primaire als voortgezette behandeling van diepe veneuze trombose. De meeste studies lieten een vergelijkbare effectiviteit en een statistisch niet-verschillend bloedingsrisico zien

tussen ximelagatran en de 'standaardbehandeling'.

Bij langdurige toediening treden voorbijgaande leverenzymstoornissen op bij ongeveer 7% van de patiënten. Dit is de reden dat ximelagatran nog niet is geregistreerd in de Verenigde Staten. In Nederland is ximelagatran sinds september 2004 geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolie na knie- of heupvervangende chirurgie.

(*Ned Tijdschr Hematol 2005;2(3):115-118*)

Inleiding

Ximelagatran is een directe trombineremmer die oraal wordt toegediend en na absorptie in de werkzame stof melagatran wordt omgezet. Dit middel heeft ten opzichte van de vitamine-K-antagonisten (VKA), zoals acenocoumarol, het voordeel van een voorspelbaar farmacokinetisch profiel.¹ Hierdoor is er geen 'international normalized ratio' (INR)-bepaling ter controle van de stolling noodzakelijk. Een ander belangrijk voordeel van ximelagatran is dat er geen interactie is met de belangrijkste cytochroom-P450-iso-enzymen, waardoor het middel veel minder geneesmiddeleninteracties heeft.

Ximelagatran is inmiddels geregistreerd in 17 Europese landen, waaronder Nederland, voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) bij patiënten die een electieve heup- en of knieoperatie ondergaan. In de Verenigde Staten is de registratie recent afgewezen voor de aangevraagde indicaties postoperatieve VTE-preventie na totale knieprothesen, preventie van trombo-embolie bij boezemfibrilleren en de secundaire preventie na VTE-behandeling.

De werkzaamheid en veiligheid van ximelagatran is voor diverse indicaties grootschalig onderzocht en de belangrijkste studies worden hieronder besproken.

Klinisch onderzoek

Preventie van trombo-embolie bij boezemfibrilleren

In twee grote studies, waarvan 1 open en 1 dubbelblind, werd ximelagatran (2 dd 36 mg) vergeleken met warfarine.^{2,3} Het dubbelblinde onderzoek omvatte bijna 4.000 patiënten. Na een gemiddelde behandelingsduur van 20 maanden, was het aantal patiënten met een trombo-embolie 1,6 %/jaar in de ximelagatrangroep en 1,2%/jaar in de warfarinegroep (absoluut verschil 0,45%; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -0,13 tot 1,03). Ernstige of fatale bloedingen traden op met een frequentie van 2,4%/jaar in de ximelagatrangroep en 3,1%/jaar in de warfarinegroep (absoluut verschil 0,66%, 95% BI -1,55 tot 0,23). Leverenzymstoornissen (alanineaminotransferase (ALAT) >3x bovengrens van normaalwaarde) werden gezien bij 6% van de patiënten die behan-

deld werd met ximelagatran en bij 1% van de patiënten die behandeld werd met warfarine. De leverenzymstoornissen kwamen voor tijdens de eerste zes maanden van de behandeling en waren in de regel voorbijgaand van aard, asymptomatisch en onafhankelijk van het al dan niet staken van het medicament.

Acute coronaire syndromen

Ximelagatran werd in een placebogecontroleerde fase-II-studie in diverse doseringen (2 dd 24, 36, 48 of 60 mg) toegevoegd aan 1 dd 160 mg aspirine voor de behandeling van patiënten met een recent myocardinfarct.⁴ De behandeling werd gedurende 6 maanden gegeven. Het primaire eindpunt was de combinatie van een recidiverende angina pectoris, een recidiverend myocardinfarct of sterfte. De ximelagatran/aspirinecombinaties resulteerden in een reductie van 24% van dit eindpunt ten opzichte van aspirine alleen (respectievelijk 12,7 en 16,3%; 'hazard ratio' (HR) 0,76; 95% BI 0,59-0,98). Bloedingcomplicaties traden vaker op bij ximelagatran, maar dit verschil was niet statistisch significant (respectievelijk 1,8 en 0,9%; HR 1,97; 95% BI 0,80-4,84). Leverenzymstoornissen traden wederom vaker op bij ximelagatrangebruik en waren, net als de bloedingcomplicaties, dosisafhankelijk.

Primaire behandeling van diepe veneuze trombose

In een grootschalig dubbelblind onderzoek werd ximelagatran (2 dd 36 mg) vergeleken met de standaardtherapie. De standaardtherapie bestond uit enoxaparine in de initiële fase (2 dd 1 mg/kg), gevolgd door warfarine (INR 2-3) voor de behandeling van een diepe veneuze trombose (DVT). De behandelingsduur was zes maanden en ongeveer 2.500 patiënten namen deel aan deze studie.⁵ Een recidief-DVT trad op bij 2,1% van de ximelagatranpatiënten en bij 2,0% van de patiënten met standaardtherapie. Het verschil in ernstige bloedingen en de mortaliteit tussen de twee groepen was niet statistisch significant (voor bloedingen respectievelijk 2,3 en 3,4%, voor mortaliteit respectievelijk 1,3 en 2,2%). Leverenzymstoornissen werden geobserveerd bij 9,6% van de patiënten die met ximelagatran werden behandeld en bij 2,0% van de patiënten die met warfarine werden behandeld.

Verlengde behandeling van diepe veneuze trombose

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek werd bekeken of ximelagatran (2 dd 24 mg) ook een

rol kon spelen in de secundaire preventie van VTE-patiënten die reeds 6 maanden voor een DVT waren behandeld.⁶ In totaal werden 1.233 patiënten onderzocht en na 18 maanden behandeling was er een symptomatisch, geobjectiveerd VTE-recidief bij 12 ximelagatranpatiënten en 71 placebopatiënten (HR 0,16; 95% BI 0,09-0,30; $p < 0,001$). Bloedingen traden op bij 134 ximelagatranpatiënten en 116 placebopatiënten (HR 1,19; 95% BI 0,93-1,53). Er werden geen fatale bloedingen gezien en er overleden respectievelijk 6 en 7 patiënten in de twee groepen. Voorbijgaande leverenzymstoornissen traden wederom vaker op in de ximelagatran groep.

Tromboseprofylaxe na een grote orthopedische chirurgische ingreep

In een fase-III-studie bij 2.835 patiënten die een heup- of knieartroplastiek ondergingen, werd melagatran/ximelagatran vergeleken met enoxaparine (1 dd 40 mg, gestart op de avond voor de operatie).⁷ Melagatran (2 mg s.c.) werd vlak voor de operatie, 'knife to skin moment', toegediend. Na de operatie werd een tweede dosis melagatran van 3 mg s.c. gegeven, gevolgd door 2 dd 24 mg ximelagatran oraal.

VTE, gedefinieerd als DVT (proximaal en distaal), longembolie en mortaliteit, werd in de melagatran/ximelagatran groep bij 20,3% van de patiënten gezien en in de enoxaparine groep bij 26,6% van de patiënten ($p < 0,0004$). Het aantal ernstige bloedingen was in de melagatran/ximelagatran groep hoger dan in de enoxaparine groep, respectievelijk 3,3% (95% BI 2,4-4,4) en 1,2% (95% BI 0,7-1,9).

In een ander onderzoek bij 2.788 totale heup- of kniepatiënten werd de preoperatieve dosering melagatran weggelaten en werd alleen een postoperatieve dosering van 3 mg melagatran s.c. gegeven, gevolgd door ximelagatran 2 dd 24 mg. Deze behandeling werd vergeleken met preoperatief gestarte enoxaparine (1 dd 40 mg). Na 8-11 dagen behandeling waren zowel de VTE-frequenties (respectievelijk 31,0 en 27,3%) als ernstige bloedingen (respectievelijk 1,4 en 1,7%) niet significant verschillend tussen beide behandelingen.⁸ De in deze studie gebruikte doseringscombinatie van (xi)melagatran is uiteindelijk de in Europa geregistreerde dosering geworden.

In twee grote Amerikaanse studies werd ximelagatran vergeleken met warfarine bij patiënten die een electieve knieervangende operatie ondergingen.^{9,10} Deze studies worden in dit artikel buiten beschou-

wing gelaten, omdat de gebruikte doseringen van ximelagatran in de studies verschillen van de in Nederland geregistreerde dosis. Bovendien wordt orale antistolling als primaire VTE-profylaxe in Nederland nauwelijks toegepast.¹¹

Conclusie

Ximelagatran is de eerste orale trombineremmer waarvan is aangetoond dat het een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid heeft als de antitrombotica die nu gebruikt worden bij diverse arteriële en veneuze tromboembolische indicaties.

Ten opzichte van vitamine-K-antagonisten heeft ximelagatran als grote voordeel dat een vaste dosering gebruikt kan worden en monitoring van de mate van ontstolling niet noodzakelijk is. Voor de behandeling bij boezemfibrilleren is het middel vergelijkbaar met warfarine. Ook de resultaten van studies waar ximelagatran wordt toegevoegd aan aspirine voor de behandeling van acute coronaire syndromen lijken vergelijkbaar met die waarbij acenocoumarol of clopidogrel toegevoegd aan aspirine wordt toegediend. Direct vergelijkende studies ontbreken echter nog.

Voor de initiële behandeling van DVT is ximelagatran vergelijkbaar met de standaardtherapie laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH) gevolgd door warfarine. Bij de verlengde DVT-behandeling is er een significante reductie van trombo-embolische complicaties.

Bij al deze indicaties treden voorbijgaande asymptomatische leverenzymstoornissen op bij ongeveer 7% van de patiënten, gedurende 2 tot 6 weken in de eerste 6 maanden van de behandeling met ximelagatran. De klinische relevantie hiervan lijkt beperkt en kan met regelmatige monitoring goed ondervangen worden. Desalniettemin zijn deze optredende leverenzymstoornissen de reden geweest voor de Amerikaanse geneesmiddelenregistratieautoriteit (FDA) om de gevraagde indicaties in de Verenigde Staten niet toe te staan en om aan de producent van ximelagatran aanvullend onderzoek te vragen.¹²

Bij kortdurend gebruik van ximelagatran als tromboseproylacticum na forse orthopedische chirurgie, heeft 2,6% van de patiënten leverenzymstoornissen. Bij de standaardbehandeling met LMWH ontwikkelt 2,6% van de patiënten leverenzymstoornissen.¹³ Desondanks werd het middel ook voor deze indicatie in de Verenigde Staten afgewezen en werd ook hier om aanvullend onderzoek gevraagd.

In de meeste Europese landen is (xi)melagatran inmiddels wel geregistreerd voor de grote orthopedi-

sche chirurgie. Dit betekent een wezenlijke vereenvoudiging van de tromboseproylaxe tijdens de ziekenhuisperiode, alhoewel er nog een of twee s.c. postoperatieve injecties noodzakelijk zijn. De verwachting is dat (xi)melagatran binnenkort, zodra de vergoeding is geregeld, ook in Nederland gebruikt kan worden. Of dit middel ook ingezet kan worden voor de noodzakelijke tromboseproylaxe na ziekenhuisontslag (voortgezette tromboseproylaxe) is op dit moment onderwerp van lopend onderzoek.

Referenties

1. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109:S9-15.
2. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, Bylock A; ESTEEM Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
3. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:736-9.
4. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, et al. For the ESTEEM investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.
5. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H, Francis CW, Eriksson H, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.
6. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. THRIVE III investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713-21.
7. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Lassen MR, Mouret P, et al. EXPRESS study group. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *J Thromb Haemost* 2003;1:2490-6.
8. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Mouret P, Rosencher N. METHRO III study group. 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.

9. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Exult A study group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703-12.

10. Colwell CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Exult B study group. Randomised double-blind comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and warfarin to prevent venous thromboembolism after total knee replacement. *Blood* 2003;102:14a.

11. Schonenberg D, Van Meeteren M, Nelissen RGHH, Van der Horst-Bruinsma IE, Pöll RG, Nurmohamed MT. Tromboseprofylaxe in de orthopedische chirurgie: De klinische praktijk in Nederland anno 2002. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;38:1856-60.

12. AstraZeneca Exanta Liver Toxicity Outweighs Benefit, Cmte. Says. http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Cardiovascular+and+Renal+Drugs/091004_Exanta/091004_ExantaR.htm, geverifieerd op 3 december 2004.

13. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4069B1_01_AstraZeneca-Backgrounder.pdf, geverifieerd op 7 maart 2005.

Ontvangen 6 december 2004, geaccepteerd 17 maart 2005.

Correspondentieadres

Dr. M.T. Nurmohamed, reumatoloog-epidemioloog

VU Medisch Centrum
Afdeling Algemene Inwendige Geneeskunde,
4A40

Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

Tel.: 020 444 43 58

E-mail: mt.nurmohamed@vumc.nl

Belangenconflict: de auteur is als onafhankelijk onderzoeker betrokken (geweest) bij diverse studies met laagmoleculairgewichtsheparines (dalteparine, enoxaparine, nadroparine, tinzaparine en danaparoid, pentasacchariden en orale factor-Xa- en -IIa-remmers).

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

NEDERLANDS

T I J D S C H R I F T VOOR HEMATOLOGIE

Wilt u een artikel inzenden aan de hoofdredactie van het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie of heeft u mededelingen voor de agenda?

Neemt u dan voor verdere informatie contact op met:

Dhr. drs. A. Bartels

Ariez Medical Publishing

Kruislaan 419

1098 VA Amsterdam

Tel.: 020 561 20 70

E-mail: ntvh@ariezpc.com

Plaatsingen van ingezonden artikelen, mededelingen of brieven zijn onder voorbehoud van goedkeuring door de hoofdredactieraad en uitgever.