

## Antidote gegen die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK)

Kein Antidot verfügbar – dieser Mangel wird in der Diskussion um die nicht-Vitamin-K abhängigen neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) als wichtiger Nachteil angeführt (vgl. 1). Mit bedeutsamen Blutungen unter NOAK-Therapie ist immerhin bei 1,6-3,6% der Patienten pro Jahr zu rechnen, je nach verabreichter Dosis und zu Grunde liegender Nierenfunktion (2). Derzeit müssen je nach verwendetem NOAK 2-3 Halbwertszeiten abgewartet werden, bis sich die Gerinnung spontan wieder normalisiert. Notfallmediziner sind in dieser Zeit auf mehr oder weniger effektive blutstillende Maßnahmen angewiesen.

Im November 2015 wurde nun mit Idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>) ein Antidot gegen den Thrombininhibitor Dabigatran von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen (3). Idarucizumab ist ein monoklonales Antikörperfragment, das spezifisch freies und gebundenes Dabigatran bindet und dadurch neutralisiert. Es darf angewendet werden, wenn die Hemmung der Gerinnung rasch gestoppt werden muss, z.B. vor Notfalloperationen oder bei lebensbedrohlichen Blutungen. Die Zulassung beruht auf drei Phase-I-Studien mit insgesamt 283 gesunden Freiwilligen sowie einer derzeit noch laufenden prospektiven Kohortenstudie mit Patienten, die unter Dabigatran eine Blutungskomplikation haben oder dringend operiert werden müssen (RE-VERSE AD; 4). Diese Studie ist eine offene, prospektive Kohortenstudie, d.h. es gibt keine Kontroll-Gruppe. Es ist geplant, in die Studie bis zu 300 Patienten in mehr als 400 Zentren in 38 Ländern einzuschließen. Eine Zwischenanalyse der ersten 90 Patienten wurde im August 2015 im N. Engl. J. Med. publiziert (4). Die Patienten erhalten zweimal 2,5 g Idarucizumab als Bolus-Infusion im Abstand von 15 Minuten. Primärer Endpunkt ist der maximale Grad der Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran, gemessen anhand zweier Laborparameter, der verdünnten Thrombinzeit (dilute thrombin time = dTT) und der Ecarin-Gerinnungszeit (Ecarin Clotting Time = ECT).

Bei den publizierten 90 Patienten (86 von 90 waren wegen Vorhofflimmerns antikoaguliert, 51 hatten eine schwere Blutung, 39 eine dringende OP) lag die letzte Einnahme von Dabigatran im Median 15,4 Stunden zurück. 22 Patienten hatten bereits vor Infusion von Idarucizumab eine normale dTT, 9 eine normale ECT. Die Wirkung des Antidots konnte also nur bei 68 bzw. 81 Patienten ausgewertet werden.

Mit einer Ausnahme normalisierten sich unter Idarucizumab die beiden Gerinnungstests innerhalb von wenigen Minuten. Die ebenfalls gemessene Konzentration von ungebundenem Dabigatran lag bei 79% der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden unter 20 ng/ml, einer Konzentration, bei der keine oder nur eine geringe antikoagulatorische Wirkung besteht. Die Wirksamkeit von Idarucizumab war unabhängig von den (sehr unterschiedlichen) Dabigatran-Spiegeln vor der Infusion.

Bei den Patienten, die Idarucizumab wegen einer schweren Blutung erhielten, sistierte die Blutung klinisch nach einer medianen Zeit von 11,4 Stunden, wobei hierzu nur bei 35 von 51 Patienten

adäquate Angaben vorlagen. Bei 36 von 39 Patienten, die das Antidot wegen einer dringenden OP erhielten, lagen Berichte über die intraoperative Blutstillung vor. Bei 33 wurde diese als "normal", bei zweien als "leicht" und bei einem als "mäßig gestört" eingestuft.

Die Verträglichkeit von Idarucizumab wird als gut beschrieben; Kopfschmerz war die häufigste Nebenwirkung (3). In der Zulassungsstudie RE-VERSE AD (4) wurden thrombotische bzw. embolische Ereignisse registriert bei fünf von 123 Patienten 2-13 Tage nach Infusion von Idarucizumab. Bei keinem dieser Patienten war eine antithrombotische Behandlung wieder aufgenommen worden. Insgesamt wurden 18 Todesfälle berichtet. Diese wurden von der EMA jedoch auf die Grunderkrankung bzw. die Notfallsituation und nicht auf die Behandlung mit dem Antidot zurückgeführt (3).

Von den Patienten, die Idarucizumab erhalten hatten, entwickelten danach 4% Antikörper gegen das monoklonale Antikörperfragment, und 13% hatten bereits vor der Behandlung Antikörper (Kreuzreaktivität). Dies könnte einerseits zu einer abgeschwächten Wirkung führen, aber auch zu schweren allergischen Reaktionen bei wiederholten Gaben des Antidots. Zu erwähnen ist auch, dass Praxbind<sup>®</sup> eine größere Menge Sorbit enthält, was bei Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz zu beachten ist (3).

Der Preis von Praxbind<sup>®</sup>, das ab Januar 2016 erhältlich sein soll, ist noch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass er um 2.500 € liegen wird (5). Die Anwendung wurde von der EMA auf Krankenhäuser beschränkt. Nebenwirkungen müssen wegen der begrenzten klinischen Daten unbedingt der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden (6), in Österreich dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (7).

Weitere Antidote gegen die anderen NOAK werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Anders als bei Dabigatran, bei dem das Antidot vom Hersteller des NOAK entwickelt wurde, haben die Hersteller von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban diese Aufgabe anderen überlassen. Die ersten Antidot-Kandidaten sind Andexanet alfa (8) und Ciraparantag (PER977; vgl. 9). Diese Substanzen sollen bei allen Faktor-Xa-Hemmern wirksam sein, also auch bei den indirekt wirkenden (Heparine, Fondaparinux).

Erste Daten zu Andexanet wurden gerade im N. Engl. J. Med. veröffentlicht (8). Andexanet fungiert als Faktor-Xa-Rezeptor-Attrappe und wird deshalb auch als "Köder-Protein" bezeichnet. Die im Blut zirkulierenden Faktor-Xa-Hemmer binden mit hoher Affinität an den Köder und verlieren somit ihre gerinnungshemmende Wirkung.

Die Wirksamkeit von Andexanet wurde in zwei plazebokontrollierten Phase-I-Studien nachgewiesen (8). Dabei wurden freiwillige Probanden zwischen 50 und 75 Jahren zunächst mit Apixaban (ANNEXA-A; n = 48) oder Rivaroxaban (ANNEXA-R; n = 53) vier Tage lang antikoaguliert, und danach wurde die Gerinnungshemmung mit Andexanet antagonisiert. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Anti-Faktor-Xa-Enzym-Aktivität im Serum. Diese ging nach Bolusgabe von Verum innerhalb von 2-5 Min. stark zurück, und zwar in der Apixaban-Studie im Mittel um 94% und in der Rivaroxaban-Studie um 92%. Andexanet führte bei allen Probanden zu einer mindestens 80%igen Reduktion der NOAK-

Wirkung. Nach etwa 2 Stunden war die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wieder auf Plazeboniveau, die Wirkung des Antidots also aufgebraucht. In einem zweiten Teil der Studie konnte nachgewiesen werden, dass die antagonisierende Wirkung durch eine Dauerinfusion aufrechterhalten werden kann.

Parallel zum Rückgang der Anti-Faktor-Xa-Aktivität durch Andexanet wurde eine Zunahme der Thrombinsynthese nachgewiesen. Die Thrombinkonzentrationen stiegen sogar über das Niveau an, das vor Gabe der NOAK gemessen worden war. Auch die d-Dimer- und Prothrombin-Fragmente 1 und 2 stiegen an. Diese Befunde legen den Verdacht nahe, dass durch das Antidot eine überschießende Gerinnungsreaktion ausgelöst werden kann. Thromboembolische Ereignisse traten in den ANNEXA-Studien mit gesunden Probanden allerdings nicht auf. Ähnlich wie bei dem Dabigatran-Antidot Idarucizumab läuft nun eine prospektive Kohortenstudie (ANNEXA-4), in der Andexanet bei antikoagulierten Patienten mit Blutungskomplikationen getestet wird.

Nebenwirkungen wurden bei einem von 44 Probanden nach Plazebo und bei 15 von 101 Probanden nach Andexanet beobachtet. Dazu zählten u.a. Dysgeusie (n = 2) und Urtikaria (n = 2), was auf unterschiedliche Nebenwirkungsmechanismen hinweist. Eine Bildung von Antikörpern gegen Andexanet wurde immerhin bei 17 von 101 Teilnehmern (17%) nachgewiesen. Dies ist auch insofern zu beachten, weil Kreuzreaktionen gegen Faktor X oder Xa denkbar sind mit bisher nicht abzusehenden klinischen Folgen.

**Fazit:** Mit Idarucizumab wurde kürzlich das erste Antidot gegen ein NOAK (Dabigatran) zugelassen. Es führt meist rasch zur Normalisierung von Gerinnungsparametern. Sein klinischer Nutzen kann aber noch nicht sicher eingeschätzt werden, weil bisher nur wenige Patienten behandelt wurden. Eine überschießende Gerinnung mit thromboembolischen Komplikationen ist denkbar und muss bei der Indikation bedacht werden. Antidote gegen Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind noch in klinischer Prüfung. Andexanet ist eine Substanz, die gegen die Gerinnungshemmung durch alle Faktor-Xa-Antagonisten wirksam ist. Möglicherweise führt Andexanet jedoch nicht selten zur Bildung von Antikörpern mit schwer einschätzbaren immunologischen Effekten. Unsere Empfehlung zum bevorzugten Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten ändert sich durch die Zulassung von NOAK-Antidoten nicht.

## Literatur

1. AMB 2015, **49**, 60b [Link zur Quelle](#). AMB 2015, **49**, 44 [Link zur Quelle](#) . AMB 2015, **49**, 12 [Link zur Quelle](#). AMB 2014, **48**, 96DB01 [Link zur Quelle](#) . AMB 2014, **48**, 71. [Link zur Quelle](#)
2. Yang, E.: Vasc. HealthRisk Manag. 2014, **10**, 507. [Link zur Quelle](#)
3. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/...](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/...) [Link zur Quelle](#)
4. Pollack, C.V., et al.(RE-VERSE AD = **REVERS**al Effects of idarucizumab in patients on **ActiveD** abigatran): N. Engl. J. Med. 2015, **373**, 511. [Link zur Quelle](#)
5. <http://www.apotheke-adhoc.de/> nachrichten/pharmazie/nachricht-detail-pharmazie/gerinnungshemmer-praxbind-sicherheit-zum- symbolpreis-boehringer/?t=1 [Link zur Quelle](#)
6. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html> [Link zur Quelle](#)
7. <https://vigiweb.ages.at/...> [Link zur Quelle](#)

8. Siegal, D.M., et al. (ANNEXA-A und ANNEXA-R): N. Engl. J. Med. 2015, **373**, 2413. [Link zur Quelle](#)
9. Ansell, J.E., et al.: N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 2141. [Link zur Quelle](#)