

Spezifische Gegenmittel zur direkten oralen Antikoagulation

V. Amos Aegerter, P.-Y. Lovey, J. Beney, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sion

Einführung

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) wurden vor etwa zehn Jahren auf dem Markt eingeführt. In der Schweiz sind die Moleküle Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (Faktor-Xa-Hemmer) und Dabigatran (Faktor-IIa-Hemmer) erhältlich. Mehrere Jahre lang war kein spezifisches Gegenmittel verfügbar. Bei schweren Blutungen oder invasiven Notoperationen kamen daher unspezifische Strategien zum Einsatz. Im Jahr 2016 wurde Idarucizumab, ein Dabigatran-Antagonist, auf den Markt gebracht. Ende 2020 erhielt Andexanet alfa eine zeitlich begrenzte Zulassung als Gegenmittel zu Rivaroxaban und Apixaban, jedoch nicht zu Edoxaban.

Definition

Eine Blutung wird häufig als schwere Blutung definiert, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind: 1. tödliche Blutung, 2. manifeste Blutung, die mit einem Hämoglobin-Abfall von mindestens 20 g/l einhergeht oder eine Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat erforderlich ist 3. Blutung an einer kritischen Körperstelle (z. B. intrakranial, retroperitoneal).

Epidemiologie der schweren Blutungen

Schwere Blutungen unter DOAK haben eine jährliche Inzidenz von $\leq 4\%$ [1]. Die Sterblichkeitsrate aufgrund akuter intrakranieller Blutungen ist mit einer Prävalenz von 36-48 % hoch [1,2]. Daher ist die Anwendung sicherer und effektiver Behandlungsprotokolle von entscheidender Bedeutung.

Spezifische Gegenmittel

Seit der Zulassung von Idarucizumab und Andexanet alfa wurde nur wenig Literatur über Erfahrungen ausserhalb der klinischen Studien veröffentlicht. Für Idarucizumab sind diese Daten in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung nicht schlüssig. Es wurde eine unerwartet hohe Anzahl an thrombotischen Ereignissen und eine unerwartet hohe Sterblichkeitsrate beobachtet. Für Andexanet alfa wurden kürzlich Vergleichsdaten mit dem 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC4) veröffentlicht [3]. Allerdings sind die Vergleichsdaten noch dürrig. Die Rolle dieser Gegenmittel in der Praxis ist daher noch nicht gesichert. Mehrere Gesellschaften haben Empfehlungen zur Antagonisierung der Gerinnungshemmung in verschiedenen klinischen Situationen veröffentlicht.

Andexanet alfa (Ondexxa®)

Die randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studien zu Annexa-A (64 Patienten) und Annexa-R (80 Patienten) ergaben bei gesunden freiwilligen Probanden eine Senkung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität um 90 % bei Gabe von Andexanet alfa im Vergleich zu 20-45 % bei der Gabe eines Placebos [3].

In der einarmigen, nicht placebo-kontrollierten, nicht verblindeten Phase-IIIb/IV-Studie zu Annexa-4 (Gabe von Andexanet alfa) wurden 352 Patienten (Durchschnittsalter: 77 Jahre) mit akuten schweren Blutungen (intrakranial: 227 Patienten, gastrointestinal: 90 Patienten) unter Rivaroxaban oder Apixaban aufgenommen. Diese Studie ergab eine Senkung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität um 92 % für Rivaroxaban (95 % KI: 88-94) und Apixaban (95 % KI: 91-93). Die 30-Tage-Mortalität nach Verabreichung von Andexanet alfa betrug 14%. 10% der eingeschlossenen Patienten hatten innerhalb von 30 Tagen nach der Infusion von Andexanet alfa mindestens ein thromboembolisches Ereignis.

Idarucizumab (Praxbind®)

In der nicht verblindeten, einarmigen, nicht placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (Re-verse AD) (Gabe von Idarucizumab) wurden 503 Patienten (medianes Alter: 78 Jahre) in zwei Gruppen aufgenommen: A) Patienten mit einer schweren unkontrollierbaren Blutung und B) Patienten, die einen invasiven Noteingriff benötigten. In Gruppe A betrug die mediane Zeit bis zur Stoppping der Blutung 2,5 Stunden. In Gruppe B betrug die mediane Zeit bis zur Einleitung des Noteingriffs 1,6 Stunden. Eine schwerwiegende, unerwünschte Nebenwirkung (Herzstillstand, ischämischer Schlaganfall, Nierenschädigung, Delirium) trat innerhalb von 5 Tagen nach der Gabe von Idarucizumab bei 23,3 % der Patienten auf. Die 30-Tage-Mortalität betrug 13,5 % in Gruppe A und 12,6 % in Gruppe B.

Wiederaufnahme der Antikoagulation

Die Wiederaufnahme der Antikoagulation richtet sich nach mehreren Parametern. In der Fachliteratur werden folgende genannt: Schwere der Blutung, Risiko wiederkehrender Blutungen, Thromboserisiko, Präferenz des Patienten. In den Studien zu Idarucizumab und Andexanet alfa dauerte es bei den Patienten, die sich einer erneuten Antikoagulation unterzogen, zwischen 3 und 90 Tagen, bis die Antikoagulation wiederaufgenommen werden konnte [3].

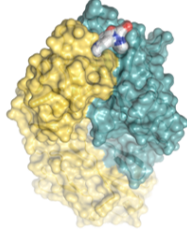

	Idarucizumab	Andexanet alfa
Struktur	Fragment eines monoklonalen menschlichen Antikörpers als Gegenmittel zu Dabigatran 	Inaktives, um den Faktor-Xa (FXa) modifiziertes menschliches Protein 
Offizielle Indikation	Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran: • Bei unkontrollierbaren schweren Blutungen • Vor chirurgischen Noteingriffen	Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban: • Bei unkontrollierbaren oder lebensbedrohlichen schweren Blutungen • Merke: Nicht indiziert vor chirurgischen Noteingriffen
Wirkweise	Bindet sich an Dabigatran und seine Metaboliten: Neutralisierung ihrer gerinnungshemmenden Wirkung	Wirkt wie ein Köder durch Bindung an die direkten (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) und indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren (HNF, HBPM, Fondaparinux) und durch Neutralisierung ihrer gerinnungshemmenden Wirkung
Verabreichung	Zwei aufeinanderfolgende intravenöse Infusionen mit 2,5 g / 50 ml mit einer Dauer von jeweils 5 bis 10 Minuten	Ein Bolus gefolgt von einer zweistündigen Infusion, gemäss zwei Dosierungsschemata: richtet sich nach der verstrichenen Zeit und der Rivaroxaban- oder Apixaban-Dosis, die der Patient eingenommen hat.
Eintritt der Wirkung	Minuten	Minuten
Wirkdauer	12-24 h	• Bis zu 1 bis 3 Stunden nach Verabreichung der Infusion
Elimination	Terminale Eliminationshalbwertszeit: 10,3 h	Terminale Eliminationshalbwertszeit: 5 bis 7 h
Behandlungskosten	Rund 3000 CHF	Zwischen 25.000 und 38.000 CHF

Tabelle 1: Vergleich Idarucizumab und Andexanet alfa

Nicht spezifische Gegenmittel

Die unspezifischen Gegenmittel umfassen mehrere Optionen, je nach Schwere der Blutung und dem Messergebnis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban oder der Messung der Anti-Faktor-IIa-Aktivität bei Dabigatran. Die unspezifischen Gegenmittel, für die die meisten Daten vorliegen, sind das 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC4) und das aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) [2]. Für PCC4 und aPCC wird eine partielle Wirksamkeit beschrieben. Der aktivierte Faktor VII (NovoSeven®) wird in bestimmten Situationen eingesetzt. Bei der Interpretation des Messergebnisses der Anti-Faktor-Xa- und Anti-Faktor-IIa-Aktivität ist Vorsicht geboten, da es keinen klinisch validierten Schwellenwert für eine sub- oder supratherapeutische Konzentration gibt. Dabigatran kann dialysiert werden, doch liegen hierzu nur wenige Daten vor.

	PCC4	aPCC
Zusammensetzung	Faktor II, VII, IX, X Protein C und S	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (Feiba)
Medikamente	Beriplex® P/N, Prothromplex® NF, Octaplex®	Feiba® NF
Indikation	Keine offiziellen Angaben	
Wirkweise	Nicht spezifische Antagonisierung der Antikoagulation: Das System wird mit Gerinnungsfaktoren «überladen»	
Dosierung (nicht offiziell)	25-50 UI / kg	
Behandlungskosten	1200 bis 2000 CHF (Preis ab Werk)	Ca. 3000 bis 6000 CHF (Preis ab Werk)

Tabelle 2: Vergleich PCC4 und aPCC

Schlussfolgerung

DOAKs sind seit über zehn Jahren auf dem Markt erhältlich. Allerdings ist die sicherste und wirksamste Art und Weise, ihre gerinnungshemmende Wirkung in kritischen Situationen oder bei chirurgischen Noteingriffen zu antagonisieren, bis heute noch nicht ausreichend belegt.

Literatur

- [1] Kaide CG, Gulseth MP. Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents. J Emerg Med. 2020;56(2):217-233. doi:10.1016/j.jemermed.2019.10.01
- [2] Kalus JS, Vilar J. Reversal Strategies for DOAC-Related Bleeding: Promoting Optimal Use of Reversal Agents. Presented at: March 10, 2021. Accessed February 3, 2022. <https://symposia.ashp.org/lms/content/stopdoacbleed-2/>
- [3] Chaudhary R, Sharma T, Garg J, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(2):271-286. doi:10.1007/s11239-019-01954-2

Kontaktpersonen

Viviane Amos Aegerter
Dr. med. Pierre-Yves Lovey
PD Dr. Johnny Beney

v.amos-aegerter@hopitalvs.ch
pyves.lovey@hopitalvs.ch
johnny.beney@hopitalvs.ch