

Medikamentöse Aufhebung der oralen Antikoagulation

Orale Antikoagulation + Spezifische Reversion = Mehr Kontrolle

Am Satellitensymposium von Boehringer Ingelheim anlässlich des ESC-Kongresses 2016 in Rom konnte Prof. John Eikelboom, Hamilton, Ontario, ein volles Auditorium begrüßen – aus gutem Grund, wie der Referent feststellte, denn es gibt neue wichtige Resultate auf dem Gebiet der Antikoagulation.

DOAK*s: Wohin gehen wir?

Die Antikoagulation zur Prävention von Schlaganfall beim Vorhofflimmern mit Hilfe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wurde vor 60 Jahren eingeführt und hat sich als wirksames Mittel bei diesen Patienten gezeigt. Diese Therapie der ersten Generation ist indessen mit einigen Nachteilen verbunden. Die VKAs interferieren mit Nahrungsmitteln und mit verschiedenen anderen Medikamenten und ihre Wirkung muss andauernd mit Hilfe von Laboruntersuchungen überwacht werden, so Prof. John Eikelboom, Hamilton, Ontario, Canada.



Prof. J. Eikelboom

Die vor einigen Jahren eingeführten Direkten Oralen Antikoagulantien stellen eine Zweitgeneration der Antikoagulation dar. Diese Medikamente zeigen die mit VKA beobachteten Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder Medikamenten nicht, und sie bedürfen auch nicht mehr einer labortechnischen Überwachung. Zudem existiert mittlerweile eine grosse Menge von Real-World-Daten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der DOAKs bestätigen. Die

DOAKs haben gegenüber den VKA indessen den Nachteil, dass es bislang kein Antidot zur Aufhebung der Antikoagulation bei schweren Blutungen gab. Diese Lücke wurde vor einem Jahr in Europa mit der Einführung von Idarucizumab (Praxbind®) zur Reversion der Antikoagulation mit Dabigatran geschlossen (Zulassung in der Schweiz seit 20. Juli 2016). Dabigatran stellt mit der Verfügbarkeit von Idarucizumab somit das erste DOAK der dritten Generation dar, wie der Referent betonte. Die Charakteristika der 4 derzeit verfügbaren DOAKs sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Falls das Unerwartete eintreffen sollte

Idarucizumab wurde spezifisch zur Aufhebung der Antikoagulation durch Dabigatran entwickelt. Es handelt sich um ein humanisiertes Fab-Fragment, welches sowohl freies als auch an Thrombin gebundenes Dabigatran bindet. Mit diesem Medikament sind nach derzeitigem Kenntnisstand keine Off-Target-Effekte bekannt. Es hebt weder die Wirkung von Heparin noch diejenige irgendeines anderen Antikoagulans auf. Die Bindung an Dabigatran ist ca. 300 mal stärker als die Bindung von Dabigatran an Thrombin. Idarucizumab weist keine intrinsische prokoagulatorische oder antikoagula-

torische Wirkung auf. Die Verabreichung geschieht intravenös und hat einen unmittelbaren Wirkungseintritt zur Folge. Es hat eine kurze Halbwertszeit von initial ungefähr 45 Minuten und terminal 4,5–8,1 Stunden.

In einer prospektiven Kohortenstudie (1) wurde die Sicherheit von 5g Idarucizumab bei Patienten, die eine schwere Blutung hatten und bei solchen, die einen dringlichen Eingriff benötigten, getestet (in der Schweiz lautet die Indikation: Idarucizumab ist zur Anwendung an Patienten bestimmt, die unter der Behandlung mit Dabigatran (Pradaxa®) schwere und nicht kontrollierbare Blutungen haben). Idarucizumab hob die Antikoagulation durch Dabigatran innerhalb von Minuten auf und normalisierte die Gerinnungsparameter (Laborresultate). Die Reversion der Antikoagulation hielt über 12h an.

Idarucizumab wurde ferner bei Freiwilligen mittleren und höheren Alters, sowie bei Freiwilligen mit eingeschränkter Nierenfunktion während 4 Tagen als schnelle Infusion, 2 Stunden nach Steady State von Dabigatran infundiert (2). Idarucizumab bewirkte eine unmittelbare, vollständige und anhaltende Reversion der Dabigatran-Antikoagulation. Es wurde unter allen Bedingungen gut vertragen. Ein Einfluss des Alters wurde nicht festgestellt, dagegen eine gesteigerte Exposition sowie eine herabgesetzte Clearance bei milder oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion.**

Medikament zur Aufhebung der Antikoagulation mit Faktor Xa-Inhibitoren (Andexanet Alpha) ist in Entwicklung (3).

* DOAK: direktes orales Antikoagulant

**Idarucizumab ist seit 2015 in mehr als 2500 Spitälern in Europa und mehr als 2700 Spitälern in den USA erhältlich. In der Schweiz ist es zurzeit in 17 Spitälern erhältlich.

Dabigatran-Reversion in der Praxis

Der Fall einer schweren Blutung bei einer in die Notfallambulanz eingelieferten 75-jährigen Dame, die ausgeglitten und gestürzt war, wurde von Prof. Charles V. Pollack, Philadelphia, vorgestellt. Sie kann die Beine nicht bewegen, ist sehr bleich und hat grosse Schmerzen. Da sie unter Vorhofflimmern leidet, wird sie mit 150mg Dabigatran und einem Antihypertensivum behandelt. Die Patientin weist einen Armbruch auf und hat einen hypovolämischen Schock. Es stellt sich die Frage, ob man zuerst die Laborresultate abwarten oder die Antikoagulation direkt mit Idarucizumab aufheben soll. Die Patientin



Prof. C.V. Pollack

zeigt eine rapide Verschlechterung und die Antikoagulation wird unmittelbar durch Idarucizumab aufgehoben. Die Labor-Kontrolle der Antikoagulation ergibt eine Normalisierung der vor Gabe von Idarucizumab erhöhten aktivierten Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit.

Falls die Patientin mit Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban antikoaguliert gewesen wäre, hätte mit einer Bluttransfusion oder mit aktiviertem Prothrombinkomplex behandelt werden müssen. «Glücklicherweise war sie unter Dabigatran, dessen Wirkung mit Idarucizumab unmittelbar, vollständig und dauerhaft aufgehoben werden konnte», schloss der Referent.

	Dabigatran ⁴ 150/110 mg	Apixaban ⁵ 5/2.5 mg	Rivaroxaban ⁶ 20/15 mg	Edoxaban ⁷ 60/30 mg
Dosierungsfrequenz	2 mal pro Tag	2 mal pro Tag	1 mal täglich	1 mal täglich
RCTs: schwere Blutungen vs. Warfarin (RRR)	-15%	-31%	Nicht signifikant	-20%
RCT: Schlaganfall/systemische Embolie vs. Warfarin (RRR)	-26%	-21%	Nicht signifikant	Nicht signifikant
Pivotal klinische Studien durch unabhängige FDA-Analyse evaluiert	ja	nein	nein	nein
Spezielle Mittel für Reversion	ja	nein	nein	nein

ITT-Analyse. RCT: randomised clinical trial. RRR: relative Risikoreduktion. Es handelt sich hier um Ergebnisse von gepoolten Daten.

Tab. 1: Vier DOAKs zur Auswahl (kein Head-to-Head Studienvergleich zwischen DOAKs)

	Dabigatran ⁴ 150/110 mg	Apixaban ⁵ 5/2.5 mg	Rivaroxaban ⁶ 20/15 mg	Edoxaban ⁷ 60/30 mg
Intrakranielle Blutung	-72%	-58%	-33%	-53%
Schwere Blutung	-15%	-31%	Nicht signifikant	-20%
Gastrointestinale Blutung	Gepoolt nicht signifikant*	Nicht signifikant	+46%	+23%
Schlaganfall, systemische Embolie	-26%	-21%	Nicht signifikant	Nicht signifikant
Mortalität	-14%	-11%	Nicht signifikant	Nicht signifikant

ITT-Analyse. Es handelt sich hier um Ergebnisse von gepoolten Daten. *Gastro-intestinale Blutungen unter Dabigatran vs. Warfarin: Dabigatran 110mg BID HR 1.1 (0.86–1.41) p-Wert 0.43, Dabigatran 150mg BID HR 1.5 (1.19–1.89) p-Wert <0.001

Tab. 2: DOAKs haben im Vergleich zu Warfarin ein günstiges Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil gezeigt

Sicherheit, Wirksamkeit, bessere Kontrolle: Neue Ära in der Antikoagulation

Eine 75-jährige Dame kommt zum Kardiologen wegen einer notwendigen Antikoagulation. Sie wurde kürzlich mit einem Vorhofflimmern diagnostiziert und hat einen CHA₂DS₂-VascScore von 4. Sie leidet zudem an einer Hypertonie und einer Osteoporose. Ihre CrCl beträgt 67ml/min. Komedikationen sind Alendronat und Antihypertensiva. «Eine orale Antikoagulation ist notwendig ... aber welches Medikament ist für diese Patientin am ehesten geeignet?» fragte Prof. Todd Villines, Bethesda. Der Referent präsentierte zunächst einen Vergleich der DOAKs mit Warfarin in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit (Tab.2).

Eine Post-hoc-Simulation des Gebrauchs von Dabigatran basierend auf dem Datensatz aus der RE-LY®-Studie deutet daraufhin, dass die gemäss EU-Label modifizierte Daten-Analyse aus der RE-LY® Studie mit einer grösseren Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Warfarin einhergeht (4). Dabigatran war im primären Endpunkt der Therapie mit Warfarin signifikant überlegen: 26% weniger Schlaganfälle und systemische Embolien und 14% geringere Gesamtmortalität. In den sekundären Endpunkten wurden 15% weniger schwere Blutungen und 72% weniger intrakranielle Blutungen, aber 23% mehr gastrointestinale Blutungen festgestellt. Die Resultate unterstützen die EU-Fachinformation und die Empfehlungen der European Society of Cardiology aus dem Jahre 2012.



Prof. T. Villines

Die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Antikoagulantien wurde ferner anhand von drei dänischen Datenbanken mit insgesamt 61678 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern oder venöser Thromboembolie, die keine vorherige Behandlung mit Antikoagulantien hatten, untersucht (8). Apixaban erhielten 10%, Dabigatran 21%, Rivaroxaban 12% und Warfarin 57% der Patienten. A priori definierte Wirksamkeitsoutcomes waren ischämischer Schlaganfall und ein Komposit aus ischämischer Schlaganfall, systemischer Embolie oder Tod. Sicherheitsoutcomes waren jegliche Blutungen, intrakranielle Blutung und schwere Blutung. Sämtliche 3 DOAKs erwiesen sich als sichere und effektive Alternativen zu Warfarin in der klinischen Routine. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den DOAKs und Warfarin in Bezug auf ischämischen



Abb. 1: Daten der RE-LY-Studie bestätigt durch eine unabhängige FDA Analyse bei mehr als 134 000 Patienten¹⁰⁻¹⁵ (Die 75 mg-Dosis von Pradaxa® ist in der Schweiz nicht zugelassen).

Schlaganfall gefunden. Das Risiko für Tod, jegliche Blutungen oder schwere Blutungen war für Apixaban und Dabigatran im Vergleich zu Warfarin geringer (9).

FDA-Analyse stützt die Daten von RE-LY®

Ein Vergleich von mehr als 18000 Patienten der RE-LY®-Studie und mehr als 134000 Patienten aus MEDICARE-Daten, die Gegenstand einer unabhängigen Analyse des FDA waren, bestätigt die in der Zulassungsstudie RE-LY® gefundenen Resultate in der Real World, stellte Prof. Villines fest.

Diese Analyse der FDA stellt die wichtigste unabhängige Real-Life Studie mit Dabigatran an einer sehr grossen Anzahl von Patienten dar. Dabigatran zeigte im Vergleich zu Warfarin im täglichen Gebrauch eine signifikante Reduktion sowohl des Risikos für ischämischen Schlaganfall als auch von intrakraniellen Blutungen. Schwere Blutungen waren zwischen den beiden Therapien nicht verschieden. Gastrointestinale Blutungen kamen dagegen signifikant häufiger unter Dabigatran vor. Das relative Risiko für Myokardinfarkt war in der RE-LY®-Studie etwas höher (nicht signifikant), in der Real World Analyse war es dagegen etwas niedriger (nicht signifikant). Die wohl bedeutendste Erkenntnis ist die signifikante Senkung der Gesamtmortalität unter Dabigatran.

Vergleichbare Resultate wurden auch in der Non-Medicare US Department of Defense claims-Datenbank an mehr als 25000 Patienten gefunden (15). Abschliessend stellte der Referent fest, dass derzeit 4 DOAKs zur Verfügung stehen: Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban (Tab.1). Sie weisen eine grössere Wirksamkeit als Warfarin

auf und gehen im Allgemeinen mit einem geringeren Risiko für intrakranielle und schwere Blutungen einher, mit Ausnahme von gastro-intestinalen Blutungen bei manchen DOAKs. Dabigatran ist bislang das einzige DOAK, für welches ein Antidot zur Verfügung steht.

FAZIT

- Die neuen direkten Antikoagulantien sind mindestens ebenso wirksam wie Warfarin. Dabigatran und Apixaban sind sogar wirksamer in der Prävention des Schlaganfalls und von systemischen Embolien. Dabigatran zeigte zudem als einziges DOAK eine signifikante Senkung der Rate an ischämischen Schlaganfall vs. Warfarin.
- Die DOAKs weisen im Allgemeinen ein geringeres Risiko für intrakranielle und schwere Blutungen auf als Warfarin, mit Ausnahme von gastro-intestinalen Blutungen bei manchen DOAKs.
- Die günstigen Resultate mit Dabigatran sind anhand einer grossen Real World Studie der FDA an mehr als 134000 Patienten validiert und bestätigt worden. Vergleichbare Resultate wurden mit Daten der Non-Medicare US Department of Defense claims Datenbank erhoben.
- Zur besseren Kontrolle der Antikoagulation ist ein Antidot für unvorhersehbare Ereignisse notwendig. Dieses ist für Dabigatran bereits verfügbar, für die Faktor Xa Inhibitoren ist ein entsprechendes Produkt in Entwicklung.

Literatur:

- Pollack CV jr et al. Idaricuzumab for dabigatran reversal. NEJM 2015;373:511-20
- Glund S et al. Effect of age and renal function on Idaricuzumab pharmacokinetics and Idaricuzumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. Clin Pharmacokinet 2016;June 17 (Epub ahead of print)
- Portola Pharmaceuticals, Analyst & Investor Day presentation, 2015, November 19
- Lip GY et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A posthoc analysis from the RE-LY database. Thromb Haemost 2014;111:933-42
- Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2011;365:981-92
- Praxbind® Fachinformation unter www.swissmedic.ch oder swissmedicinfo.ch
- Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, NEJM 2011;365:883-91
- Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2013;369:2093-104
- Larsen TB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016;353:i3189
- Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2009;361:1139-51
- Connolly SJ. Newly identified events in the RE-LY trial. NEJM 2010;363:1875-6
- Connolly SJ et al. Additional events in the Re-Ly trial. NEJM 2014;371:1464-5
- Pradaxa® EU S MPC 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/hum_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Graham DJ et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015;131:157-64
- Villines TC et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. Thromb Haemost 2015;114:1290-8

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Quelle: Satellitensymposium «Oral Anticoagulation + Specific Reversion = More Control» von Boehringer Ingelheim am ESC Kongress 2016 in Rom.
Redaktion: Dr. Heidrun Ding
 Unterstützt von **Boehringer-Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel**
 © Aertzverlag **medinfo** AG, Erlenbach