

Dabigatran-spezifisches Antidot Idarucizumab in der EU zugelassen

Gerinnung in Minuten normalisiert

Die Nicht-Vitamin-K-Antagonisten Orale Antikoagulanzen (NOAK) haben die orale Antikoagulation hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit revolutioniert. Für das erste zugelassene NOAK Dabigatran (Pradaxa®), das bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) die Rate an Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen signifikant reduziert, steht mit Idarucizumab (Praxbind®) das erste für ein NOAK spezifische Antidot zur Verfügung. Das humanisierte Antikörperfragment kann die Dabigatran-Wirkung innerhalb von Minuten vollständig aufheben – und wird dabei sehr gut vertragen. Wirkweise, Studiendaten und Einsatzmöglichkeiten von Idarucizumab im Behandlungsalltag schilderten nun Experten auf einer von Boehringer veranstalteten Fachpressekonferenz.

Ein VHF liegt derzeit bei 4,5 Mio. Europäern vor, und die Prävalenz wird sich bis 2050 verdoppeln, berichtete Prof. Harald Darius, Berlin. Hauptsächlich über Embolien erhöht ein VHF das Risiko für (meist schwere) ischämische Schlaganfälle um das Fünffache. In der Risikosenkenden Antikoagulation sind die NOAK's den herkömmlichen Vit.-K-Antagonisten (VKA) deutlich überlegen: Dies belegt u. a. eine Metaanalyse¹ (n = 71 683), in der vier NOAK's, darunter Dabigatran, Schlaganfälle/systemische Embolien vs. Warfarin um 19%, hämorrhagische Schlaganfälle um 51%, intrakranielle Blutungen um 52% und die Gesamtmortalität um 10% reduzierten.

Erstes NOAK Dabigatran ...

Dabigatran ist das erste zugelassene NOAK. Als direkter Thrombininhibitor erzielt es seinen starken, vorhersagbaren antithrombotischen Effekt durch die spezifische Hemmung des Schlüsselenzyms Thrombin. Die überlegene Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran (110 bzw. 150 mg 2 x tägl.) in der Schlaganfall-/Embolie-Prävention bei VHF-Patienten gegenüber Warfarin haben klinische Studien wie RE-LY® (n = 18 113)² und umfangreiche Real-world-Daten

z. B. der FDA (n > 134 000)³ über bis zu sechs Jahre gezeigt, berichtete Darius. Bislang ausgewertet werden konnte sein Einsatz bei mehr als 265 000 Patienten (4,6 Mio. Patientenjahre). Dabigatran weist nur ein geringes Potenzial für Interaktionen mit Arznei- oder Nahrungsmitteln auf und erfordert im Gegensatz zu den VKA in der Regel keine Dosisanpassungen und kein Monitoring. Ungeachtet der deutlich kürzeren Halbwertszeit (ca. 12 h vs. 36–160 h bei VKA) sollte eine medikamentöse Gerinnungshemmung im Bedarfsfall sehr rasch aufgehoben werden können, betonte Darius.

... und erstes spezifisches Antidot Idarucizumab

Die Fälle, in denen ein Blutungsereignis auftritt oder eine Notfalloperationen notwendig wird, sind mit einer geschätzten Häufigkeit von < 1% zwar selten, doch es ist „beruhigend, ein schnell wirkendes Antidot zu haben“, bekräftigte auch Prof. Charles Pollack, Philadelphia/USA. Gezielt für ein solches Notfallmanagement wurde das Dabigatran-Antidot Idarucizumab entwickelt (s. Textkasten re.). Die Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation nach 5 g Idarucizumab charakterisierte Pollack als „sofortig, vollständig und anhaltend“ (Abb. links). Dies wurde – nach drei abgeschlossenen Phase-I-Studien – zuletzt durch die Interimsanalyse⁴ der aktuell laufenden Phase-III-Studie RE-VERSE-AD an 90 Dabigatran-Behandelten mit einer lebensbedrohlichen bzw. nicht beherrschbaren Blutung oder notwendiger Notfalloperation belegt. Unter Idarucizumab wurden keine

IDARUCIZUMAB

■ Idarucizumab ist ein spezifisches Antikörperfragment (Fab), das ca. 350-fach stärker an Dabigatran bindet als Dabigatran an Thrombin. Es wird in zwei unmittelbar nacheinander erfolgenden fünfminütigen Infusionen von je 2,5 g Idarucizumab verabreicht.

Die 5-g-Dosis hebt die Wirkung von Dabigatran bis zur 99. Perzentile der in RE-LY erfassten Dabigatran-Spiegel innerhalb von Minuten (Abb.) auf, ohne die Gerinnungskaskade zu beeinflussen bzw. prokoagulatorische Effekte zu entfalten. Bei einer Halbwertszeit von 6–8 h (bei Nierengesunden) wird bei Wiederaufnahme der Dabigatran-Therapie 24 h nach den Infusionen wieder die gewünschte Antikoagulation erzielt.

schweren Nebenwirkungen oder Immunreaktionen beobachtet, so Pollack. „Wir sahen keine Signale.“ Hervorzuheben ist, dass die erneute Therapie mit Dabigatran für eine effektive Antikoagulation nach 24 h wieder aufgenommen werden kann.⁵ Eine in-vitro-Studie ergab ferner, dass die Wirksamkeit von Idarucizumab bei gleichzeitiger Verwendung von Konzentraten (rekomb. Faktor VIIa, 3- oder 4-Faktoren Prothrombinkomplex (PCC) etc.) nicht beeinträchtigt wird.⁶ Dies dürfte auch auf andere Antikoagulanzen wie Faktor-Xa-Hemmer, Heparine, direkte Thrombininhibitoren etc. zutreffen.

Fazit: Noch höhere Sicherheit

Das Dabigatran-spezifische Antidot Idarucizumab kann die Sicherheit der Gerinnungshemmung und die Behandlungsflexibilität weiter erhöhen. In den USA wurden schon mehr als 300 Kliniken mit dem dort seit Okt. 2015 zugelassenen Antidot ausgerüstet.

Die Europäische Kommission hat Idarucizumab (Praxbind®) in einem beschleunigten Zulassungsverfahren am 25. November 2015 zugelassen. Die Auslieferung von Praxbind® an Kliniken in Deutschland wird voraussichtlich ab dem 18. Januar 2016 erfolgen.

Literatur

[1] Ruff CT et al., Lancet 2014; 383 (9921): 955-62; [2] Connolly SJ et al., N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51; [3] Graham DJ et al., Circulation 2015; 131: 157-62; [4] Pollack CV et al., N Engl J Med 2015; 373(6): 511-20; [5] Pollack CV et al., Präsentation #187, American Heart Association (AHA), Orlando, 8.11.2015; [6] van Ryn J et al., Präsentation #299, AHA, Orlando, 9.11.2015; [7] Glund S et al., Lancet 2015; 386: 680-90

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelfoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a. „Erstes NOAK-spezifisches Antidot: Die nächste Stufe der Antikoagulation“, 17. Nov. 2015, Frankfurt/Main
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2015 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

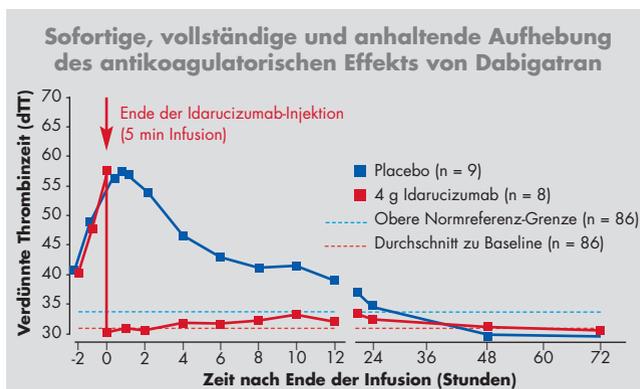


Abb. Bei Dabigatran-vorbehandelten Probanden kam es unmittelbar nach der Idarucizumab-Infusion (4 mg) zu der erwünschten vollständigen Aufhebung der Gerinnungshemmung (mod. nach ⁷)