

AMB 2017, 51, 92

### **Antidot Idarucizumab bei Blutungen unter Dabigatran: kein „Ausschalter“**

Im Jahr 2015 wurde mit dem Antikörper-Fragment Idarucizumab (Ida; Praxbind®) das erste Antidot gegen ein neues orales Antikoagulans (NOAK) zugelassen. Ida wirkt spezifisch gegen den Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®) und hebt dessen gerinnungshemmende Wirkung innerhalb von Minuten auf. Die Werbung verspricht einen On/Off-Mechanismus, vergleichbar einem Schalter. Antidote gegen die drei anderen zugelassenen NOAK (Faktor-Xa-Inhibitoren) sind entgegen den Ankündigungen der pharmazeutischen Unternehmer auch Ende 2017 noch nicht erhältlich.

Über die ersten Ergebnisse nach Behandlung von 90 Patienten mit Ida haben wir 2016 berichtet (1). Es handelte sich um eine offene prospektive Kohortenstudie mit dem Akronym RE-VERSE AD. Im August 2017 wurden nun die Daten der vollständigen Kohorte mit 503 Patienten publiziert (2). RE-VERSE AD wurde an 173 Zentren (7 in Deutschland und Österreich) von Boehringer Ingelheim, dem Hersteller von Dabigatran und Ida, durchgeführt. Die Patienten (mittleres Alter 78 Jahre, 43,3% mit Kreatinin-Clearance < 50 ml/min.) hatten unter laufender Behandlung mit Dabigatran entweder eine nicht kontrollierbare lebensbedrohende Blutung (Gruppe A; n = 301: 137 gastrointestinale (GI)-Blutung, 98 intrazerebrale (IC)-Blutung, 78 Blutungen traumabedingt) oder mussten akut operiert werden (Gruppe B; n = 202: 49 abdominale, 41 orthopädische, 37 kardiochirurgische und 75 andere Eingriffe). Sie erhielten – ohne Kontrollgruppe – das Antidot (5 g Ida) als Doppelbolus (zweimal 2,5 g innerhalb von 15 Minuten). Primärer Endpunkt war die Normalisierung von Gerinnungsparametern (s.u.) innerhalb von 4 Stunden. Klinische Ereignisse und die Verträglichkeit waren sekundäre Endpunkte.

**Ergebnisse:** Bereits nach dem ersten Bolus Ida normalisierten sich bei den meisten Patienten die Gerinnungswerte, und 4 Stunden nach dem zweiten Bolus waren diese bei allen Patienten normal (gemessen wurden die „dilute Thrombin Time“ = dTT und die Ecarin Clotting Time = ECT). Die Konzentration des ungebundenen Dabigatran im Plasma wurde ebenfalls gemessen (sekundärer Endpunkt) und korrelierte gut mit den Ergebnissen der Gerinnungstests. Sie lag unmittelbar nach der

Antikörperinfusion bei allen, bis auf einen Patienten, < 20 ng/ml (Ausgangswert 110 ng/ml). Bei 114 Patienten (23%) stieg die Konzentration von ungebundenem Dabigatran nach 12 Stunden wieder an. Zehn dieser Patienten (15%) bluteten erneut oder anhaltend, und drei erhielten „off label“ einen dritten Bolus Ida.

Für die Berechnung der Blutungszeiten in Gruppe A (Evaluation nach 10 und 30 Minuten sowie 1, 2, 4, 12 und 24 Stunden nach der Ida-Infusion durch die behandelnden Ärzte) wurden nur die Daten von 203 der 301 Patienten aus Gruppe A herangezogen. Die 98 Patienten mit IC-Blutung wurden von dieser Analyse ausgeschlossen, weil der Blutungsstopp bei IC-Blutungen nicht eindeutig erkennbar ist.

Bei den verbleibenden 203 Patienten war die Blutung bei 134 (67,7%) innerhalb von 24 Stunden nach Angaben der Behandelnden sicher gestoppt. Die mediane Zeit bis zum Stopp der Blutung wird bei diesen Patienten mit 2,5 Stunden angegeben (95%-Konfidenzintervall: 2,2-3,9 Stunden). Die Situation bei den übrigen 69 Patienten ist unklar. Laut Angaben der Autoren hatte bei diesen Patienten die Blutung bereits spontan vor Gabe des Antikörpers aufgehört (n = 2) oder der Zeitpunkt des Blutungsstopps war nicht festzulegen (n = 67), weil die Blutung nicht sichtbar war. Ob darunter auch Patienten waren, die trotz Antidot > 24 Stunden bluteten, wird nicht erwähnt. Somit liegen der Angabe „2,5 Stunden bis zum Blutungsstopp“ nur die klinischen Daten von 45% der Gesamtkohorte aus Gruppe A zu Grunde, exklusive der Patienten mit IC-Blutung und bei denen der Blutungsstopp nicht bestimmbar war. In Gruppe A erhielten 61,5% der Patienten Blutkonserven und 6,6% zusätzlich Plasmaderivate.

In Gruppe B betrug die mediane Zeit bis zum Beginn der geplanten Operation 1,6 Stunden. Die Blutungsneigung wurde von den Operateuren bei 93,4% als normal, bei 5,1% als moderat abnorm und bei 1,5% als abnorm beurteilt. Blutkonserven erhielten 26,2% der Patienten und 4% zusätzlich Plasmaderivate.

Thrombotische Ereignisse traten während der 90-tägigen Nachbeobachtung bei 6,3% der Patienten in Gruppe A und bei 7,4% in Gruppe B auf. Dabei handelte es sich in erster Linie um tiefe Beinvenenthrombosen bzw. Lungenembolien, akute

Koronarsyndrome und Schlaganfälle. Die 90-Tage-Letalität betrug in beiden Gruppen ca. 19%.

Antikörper gegen Ida wurden bei 28 Patienten gefunden (5,6%), von denen 19 präexistierende kreuzreagierende Antikörper hatten. Nur 9 Patienten (1,2%) wurden neu sensibilisiert. Bei drei Patienten wurden mögliche allergische Reaktionen beschrieben (je einmal Hypotension, Hautausschlag und Bewusstseinsverlust). Andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (innerhalb von 5 Tagen nach Gabe des Antikörpers) waren Herzinsuffizienz bzw. Lungenödem (3,6%), Delir (2,3%), septische Erkrankungen (2,8%) und Herzstillstand (1,6%). Ein kausaler Zusammenhang mit Ida gilt als unsicher.

In Leserbriefen zu der Publikation wird auf die Diskrepanz zwischen der Normalisierung der Gerinnungswerte (innerhalb von wenigen Minuten) und der Zeit bis zur effektiven Blutstillung (mehrere Stunden) hingewiesen. Der von der Werbung suggerierte „Ausschalter“ bezieht sich also nur auf die Ergebnisse der Gerinnungstests, nicht aber auf die klinische Wirkung. Zudem wird das Publikationsverhalten der Autoren stark bemängelt. In zwei vorausgegangenen Interimsanalysen wurden jeweils stark abweichende Blutstillungszeiten bei verschiedenen Subgruppen genannt: 2014 nannte man auf der Basis von 35 der 51 „auswertbaren“ Patienten eine mediane Zeit von 11,4 Stunden bis zum Blutungsstopp (3) und 2015 wurde auf einem Kongress auf Basis von 158 der 298 „auswertbaren“ Patienten eine Blutstillungszeit von 3,5 Stunden bei GI-Blutungen und 4,5 Stunden bei Nicht-IC- und Nicht-GI-Blutungen genannt (4). Nun, 2017, lautet der angegebene Wert auf Basis von 134/301 „auswertbaren“ Patienten 2,5 Stunden bei allen Nicht-IC-Blutungen (2). Der Anteil der diesen Zahlen zu Grunde liegenden Patienten variiert zwischen 45% und 69% aus der jeweilig analysierten Subgruppe und erscheint willkürlich. Den Vorwurf einer selektiven Publikation von Ergebnissen können die Autoren in ihrer Replik nicht entkräften (5). Man stimme aber darin überein, dass die jetzt vorgelegte mittlere Blutstillungszeit von 2,5 Stunden nicht für alle Patienten gelte und dass mehr Ergebnisse aus Postmarketing-Studien nötig seien.

Zur Einordnung dieser Daten sei an die Antagonisierung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erinnert. Nach einer Metaanalyse von 19 Studien (18 Kohortenstudien und 1 RCT) mit insgesamt 2.828 Patienten, die unter laufender VKA-Therapie bluteten (Ausgangs-INR 2,2 bis > 20), beträgt die Zeit, bis die INR auf < 1,5 absinkt, nach Gabe von Prothrombin-Komplex (PCC) 1-5,5 Stunden und nach Fresh Frozen Plasma (FFP) 4,2 Stunden (6). Die Letalität betrug bei diesen gepoolten Daten 17% (30-90 Tage Nachbeobachtung), lag also im Bereich der Kohorte von RE-VERSE AD. Patienten ohne Antagonisierung mit PCC oder FFP hatten eine durchschnittliche Letalität von 51%. Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Auswertung von 56 Patienten aus 5 US-amerikanischen Zentren, die unter einem Faktor-Xa-Antagonisten (überwiegend Rivaroxaban und Apixaban) lebensbedrohlich bluteten (29 GI-, 19 IC-, und 8 andere Blutungen), ergab eine 30-Tage-Letalität von 21% (7). Aufgrund des Fehlens eines spezifischen Antidots erhielten 43% dieser Patienten verschiedene Gerinnungsfaktoren und Plasmaprodukte (überwiegend Faktor-VIII-Inhibitor Bypassing Activity = FEIBA, FFP und PCC).

**Fazit:** Die Letalität bei Patienten, die unter oralen Antikoagulanzen kritisch bluten, ist hoch (bis zu 50% ohne Gegenmaßnahmen). Bei Blutungen unter Dabigatran normalisiert das Antidot Idarucizumab zwar rasch die Gerinnungswerte. Die Blutung steht aber oft erst nach Stunden. Einen On/Off-Mechanismus bei Blutungen, wie von der Werbung suggeriert, bietet Idarucizumab also nicht. Entsprechend ist das klinische Ergebnis bei Patienten, die unter diesem NOAK bluten, wahrscheinlich auch nicht wesentlich besser als bei Patienten, die unter Vitamin-K-Antagonisten bluten und mit Plasmaprodukten antagonisiert werden. Sehr unbefriedigend ist die Tatsache, dass es für die drei anderen zugelassenen NOAK (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) noch immer kein Antidot gibt.

## Literatur

1. AMB 2016, **50**, 12.
2. Pollack, C.V., et al. (RE-VERSE AD = A Study of the **RE-VERS**al Effects of idarucizumab on **Active Dabigatran**): N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 431.
3. Pollack, C.V., et al. (RE-VERSE AD = A Study of the **RE-VERS**al Effects of idarucizumab on **Active Dabigatran**): N. Engl. J. Med. 2015, **373**, 511.
4. Pollack, C.V., et al.: Updated results of the RE-VERSE AD study. Presented at the 2016 American Heart Association Scientific Sessions, New Orleans, November 12-16, 2016. <https://www.eplabdigest.com/articles/News-American-Heart-Association%E2%80%99s-Scientific-Sessions-2016>

5. Pollack, C.V., et al. (RE-VERSE AD = A Study of the **RE-VERS**al Effects of idarucizumab on **Active Dabigatran**): N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 1691.
6. Brekelmans, M.P.A., et al.: J. Thromb. Thrombolysis 2017, **44**, 118.
7. Milling, T.J., et al.: Am. J. Emerg. Med. 2017 pii: S0735-6757(17)30691-5. [Epub ahead of print].