

Antagonisierung von Dabigatran ex vivo mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) oder Idarucizumab

M. Honickel¹, J. van Ryn², S. Tillmann¹, S. Treutler¹, R. Rossaint¹, O. Grottko¹

¹ Universitätsklinikum RWTH Aachen, Anästhesiologie, Aachen, Deutschland

² Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Biberach, Deutschland

▲ Einleitung

Im Rahmen traumaassoziiierter Massenblutung oder dringender chirurgischer Eingriffe ist die Antagonisierung von Antikoagulanzen, wie des direkten Thrombininhibitors Dabigatran, erforderlich. Aufgrund mangelnder Strategien zur Antagonisierung der antikoagulatorischen Effekte von Dabigatran haben wir sowohl 3- und 4-Faktoren-PPSB-Präparate (1) (Abb. 1) als auch das spezifische Dabigatran-Antidot Idarucizumab (humanisiertes

FAB-Fragment) ex vivo in Blutproben aus einem porcinen Polytraumamodell getestet (2).

Material und Methoden

Präoperativ erhielten zwölf Schweine (37-43 kg) drei Tage Dabigatranetexilat (30 mg/kg 2 x tägl. p.o.). Am Versuchstag wurde zudem zur Erreichung supratherapeutischer Plasmakonzentrationen Dabigatran in Allgemeinanästhesie infundiert (30 min 0,77 mg/kg/h + 60 min

0,2 mg/kg/h; 1 mg/ml). Das Trauma erfolgte durch bilaterale Femurfrakturen und ein standardisiertes Lebertrauma. Die Blutentnahmen erfolgten vor Antikoagulation, nach oraler und intravenöser Dabigatran-Applikation sowie 60 Minuten posttraumatisch. Sechs Tiere erhielten randomisiert 15 Minuten posttraumatisch Tranexamsäure (TXA) und Fibrinogen (FGN). Zu den Blutproben wurde ex vivo PPSB (30 oder 60 IE/kg) oder Idarucizumab (30 oder 60 mg/kg) hinzugefügt. Zur Gerinnungsanalyse wurden unter anderem die PT, die Thromboelastometrie (TEM) und die Thrombingenerierung (ETP) gemessen.

Ergebnisse

Die Dabigatran-Applikation p.o. und i.v. zeigte vergleichbare Plasmakonzentrationen und jeweils eine vergleichbare Antikoagulation. Durch die Applikation der PPSB-Präparate wurden eine Normalisierung der Gerinnungsparameter und eine dosisabhängige Erhöhung der ETP über den Ausgangswert, ohne Veränderung der Dabigatrankonzentration, gemessen. Die antagonistische Wirkung von PPSB beruht dabei auf einer Sättigung des Dabigatrans durch einen Konzentrationsanstieg von Prothrombin und in Folge Thrombin. Gleichwohl sich ein dosisabhängiger Unterschied auf die Gerinnungsparameter zeigte, konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen PPSB-Präparaten detektiert werden. Die Gabe von Idarucizumab führte zu einer Neutralisierung der plasmatischen Dabigatrankonzentration und infolgedessen einer Aufhebung der Antikoagulation und Normalisierung der ETP. Die Gabe von TXA und FGN zeigten

in der TEM eine höhere Gerinnselfestigkeit und beschleunigte Kinetik.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sowohl mit PPSB als auch mit Idarucizumab die Antagonisierung von Dabigatran ex vivo erreicht werden kann. Im Vergleich zu Idarucizumab führt PPSB allerdings zu einer Erhöhung der Thrombingenerierung. Um die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Klinik zu bewerten, sind klinische Studien notwendig.

Literatur

1. Grottko O, Levy JH. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology* 2015;122: 923-9231.
2. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al.: A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-3562.

Der Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 59. Jahrestagung der GTH am 24.-27. Februar 2015 in Düsseldorf.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Markus Honickel
 Universitätsklinikum RWTH Aachen
 Anästhesiologie
 Pauwelsstraße 30
 52074 Aachen
 E-Mail: mhonickel@ukaachen.de

PPSB-Präparat	Gerinnungsfaktoren (IE/ml)				Antikoagulatorische Plasmaproteine (IE/ml)			Heparin (IE/ml)
	Faktor II	Faktor VII	Faktor IX	Faktor X	Protein C	Protein S	Antithrombin	
Bebulin® VH† (Baxter, Westlake Village, USA)	24 – 38	<5	24 – 38	24 – 38	N/A	N/A	N/A	<0,15
Profilnine® SD† (Grifols, Los Angeles, USA)	1,5	0,35	100	1	N/A	N/A	N/A	—
Beriplex® P/N oder Kcentra®* (CSL Behring, Marburg, Deutschland)	20 – 48	10 – 25	20 – 31	22 – 60	15 – 45	12 – 38	0,2 – 1,5	0,4 – 2,0
Cofact/PPSB® SD* (Sanquin, Amsterdam, Niederlande)	≥15	≥5	≥20	≥15	N/A	N/A	N/A	N/A
Octaplex®* (Octapharma, Wien, Österreich)	14 – 38	9 – 24	25	18 – 30	13 – 31	12 – 32	N/A	5 – 12,5
Prothromplex® Total/S-TIM 4* (Baxter, Wien, Österreich)	30	25	30	30	>20	N/A	0,75 – 1,5	<15

Abb 1: Charakterisierung eingesetzter PPSB-Präparate hinsichtlich ihrer pro- und antikoagulatorischen Plasmaproteine (adaptiert aus (1)). *4-Faktoren PPSB; †3-Faktoren PPSB.