

# Idarucizumab – besseres Management akuter Blutungen und dringlicher Operationen

O. Grottke

Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Anästhesiologie, Experimentelle Hämostaseologie, Aachen



Oliver Grottke

## Zusammenfassung

Durch die Verfügbarkeit von Idarucizumab als spezifisches Antidot zur Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung des nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulans Dabigatran in Notfallsituationen konnte eine relevante Weiterentwicklung im Management akuter Blutungen und dringlicher Operationen unter Antikoagulation mit Dabigatran erreicht werden.

**Schlüsselwörter:** Idarucizumab, NOAK, Antidot, Dabigatran, Blutung

## Summary

The availability of idarucizumab as specific antidote to antagonize the anticoagulant of the direct thrombin inhibitor dabigatran in emergency situations is a relevant advancement in the management of acute bleeding and urgent operations under anticoagulation with dabigatran.

**Keywords:** Idarucizumab, NOAC, antidot, Dabigatran, bleeding

## Resumé

Du fait que l'Idarucizumab soit disponible comme antidote spécifique en tant qu'antagoniste de l'action anticoagulante du Dabigatran, anticoagulant oral non antagoniste de la vitamine K, dans le cas de situation d'urgence, une évolution notable a pu être atteinte pour le management des saignements aigus et des opérations urgentes en cas d'anticoagulation par Dabigatran.

**Mots clés:** Idarucizumab, NOAK, antidote, Dabigatran, saignement

## Einleitung

Mit der Markteinführung der nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulanzen (NOAK) hat sich die therapeutische und prophylaktische Gerinnungshemmung deutlich vereinfacht. Bis dato bildeten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon oder Warfarin den Therapiestandard, die jedoch trotz guter antikoagulatorischer Wirksamkeit in der Praxis verschiedene Nachteile haben. So resultiert aus dem langsamen An- und Abfluten therapeutisch wirksamer Spiegel und einer sehr engen therapeutischen Breite die Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings. Zudem können zahlreiche Wechselwirkungen mit Nahrungs- und Arzneimitteln den Behandlungserfolg einschränken.

Unter den zugelassenen NOAKs wirkt nur Dabigatran als oral verfügbarer direkter Thrombininhibitor. Die übrigen NOAKs (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) der neueren Generation inhibieren Faktor Xa. Im Vergleich zur Therapie mit den VKAs bieten die NOAKs einen mindestens gleichwertigen Schutz vor thromboembolischen Ereignissen innerhalb ihrer Indikationen zur Prävention von Schlaganfall, tiefer Venenthrombose und Lungenembolie. Die Rate ischämischer Schlaganfälle im Vergleich zu Warfarin wird unter Dabigatran in der Dosierung von 150 mg zweimal täglich um 24 % reduziert (1). Unter der Therapie mit NOAKs ist die Wahrscheinlichkeit für schwere Blutungen vergleichbar mit der unter Warfarin. Allerdings ist die Häufigkeit gastrointestinaler Blu-

tungen unter NOAKs erhöht, wohingegen die Häufigkeit intrakranieller Blutungen im Vergleich zu Warfarin vermindert ist. Obwohl die NOAKs eine wesentliche Neuerung in der gerinnungshemmenden Therapie bedeuten, erhöhen alle Antikoagulanzen das Blutungsrisiko. Insbesondere erfordern Notfalleingriffe oder dringende Interventionen die sofortige Antagonisierung der Gerinnungshemmung.

## Idarucizumab

Idarucizumab (Handelsname: Praxbind®) ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das speziell für die Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung entwickelt wurde. Es bindet Dabigatran mit circa 300-fach höherer Affinität als Dabigatran an Thrombin (2). Dabei interagiert Idarucizumab nicht mit Thrombin oder anderen Komponenten des Blutgerinnungssystems. Die Bindung von Idarucizumab an Dabigatran erfolgt unmittelbar nach der intravenösen Gabe und führt zu einer sofortigen und vollständigen Aufhebung der Antikoagulation innerhalb von wenigen Minuten. Der Dabigatran-Idarucizumab-Komplex wird renal eliminiert.

Der Effekt von Idarucizumab auf die Gerinnungshemmung lässt sich mithilfe verschiedener Tests nachweisen: Massenspektrometrische Messungen zeigen nach Verabreichen eine schnelle Abnahme der Plasmakonzentration von ungebundenem Dabigatran. Doch auch über verfügbare laborchemische Gerinnungstests wie die verdünnte Thrombinzeit (dTT), die Ecarin-Clotting-Zeit (ECT) oder die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) lässt sich die Aufhebung der Antikoagulation nachvollziehen. Im November erhielt Idarucizumab die Zulassung der EMA für die EU. Seit Ende letzten Jahres ist Idarucizumab verfügbar. Der Einsatz ist indiziert für klinische Situationen mit der Dringlichkeit einer sofortigen Antagonisierung von Dabigatran (z.B. schwere Blutungen, Notfalloperationen oder dringliche Interventionen). Dabei liegt die zu erwartende Häufigkeit der Notwendigkeit einer Antagonisierung von Dabigatran aktuellen Schätzungen zufolge bei circa 1 % (3).

## Präklinische Studiendaten

Bereits in präklinischen Untersuchungen konnte in einem porcinen Traumamodell dargestellt werden, dass die intravenöse Gabe von Idarucizumab als Bolusinfusion die Überlebensrate mit Dabigatran vorbehandelter Tiere signifikant um bis zu 100 % erhöhte (4). Ebenfalls wurde in diesem Modell die Wirksamkeit von Idarucizumab sowie 3- und 4-Faktoren-Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) zur Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung untersucht (5). Alle getesteten Prothrombinkomplexkonzentrate reduzierten

zwar den antikoagulatorischen Effekt von Dabigatran, führten aber auch zu einer signifikanten Erhöhung der Thrombingenerierung. Durch die Supplementierung von Idarucizumab wurde eine Normalisierung der Gerinnungsparameter ohne überschießende Thrombingenerierung beobachtet.

## Phase-I-Daten

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-I-Studie wurden Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Idarucizumab an gesunden männlichen Probanden im Alter von 25-48 Jahren untersucht (6, 7). Die Testpersonen wurden drei Tage lang mit 220 mg Dabigatran zweimal täglich vorbehandelt. Am vierten Tag wurde Idarucizumab zwei Stunden nach der morgendlichen Dosis über eine Kurzinfusion verabreicht. Idarucizumab führte dabei zu einer sofortigen Antagonisierung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran.

Zudem wurden in Phase-I-Studien Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab bei Personen mit beeinträchtigter Nierenfunktion sowie älteren Patienten untersucht (8). Auch bei diesen Kohorten wurde die Antagonisierung durch Idarucizumab binnen weniger Minuten erreicht. Zudem wurde gezeigt, dass aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit/Wirkdauer von Idarucizumab die antikoagulatorische Therapie 24 Stunden nach Verabreichen von Idarucizumab wieder effektiv aufgenommen werden konnte.

Sicherheitsbedenken im Sinne von immunogenen Reaktionen oder thromboembolischen Ereignissen wurden nicht beobachtet.

## Phase III: Patientenstudie RE-VERSE AD™

In der multizentrischen Studie RE-VERSE AD™ wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab an Patienten unter Dabigatran untersucht, die aufgrund einer lebensbedrohlichen Blutung behandelt werden müssen (Gruppe A), oder bei denen eine dringende Operation oder Intervention erforderlich ist (Gruppe B) (9). Aufgrund des offenen Designs der Studie und der minimalen Ausschlusskriterien ist die Patientenkohorte sehr heterogen und spiegelt ein breites Spektrum klinisch relevanter Situationen wieder. Den eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend der Zulassung 5 g Idarucizumab in Form von zwei Bolusinfusionen à 2,5 g in einem Abstand von maximal 15 Minuten verabreicht. Dosisanpassungen bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion waren nicht erforderlich (10).

Als primärer Endpunkt wurde die maximale Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation gewählt, die mittels dTT- oder ECT-Messung nachgewiesen wurde. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die voll-

ständige Normalisierung von dTT oder ECT sowie die Reduktion der Konzentration von ungebundenem Dabigatran.

Die Zwischenresultate der ersten 90 Patienten wurden in einer Interimsanalyse bereits veröffentlicht (11). Die Ergebnisse zeigen, dass der primäre Wirksamkeitsendpunkt zur Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Dabigatran erreicht wurde. Die dTT normalisierte sich bei 98 % der ausgewerteten Patienten aus Gruppe A (Blutung), bei 93 % aus Gruppe B (Intervention). Die ECT konnte durch Idarucizumab bei 89 bzw. 88 % normalisiert werden.

Allerdings dauerte bei 38 von 51 Patienten der Gruppe A, von denen diese Daten vorlagen, die mediane Zeit bis zur Blutstillung 11,4 Stunden. Dazu muss einschränkend bemerkt werden, dass es keine definierten Zeitpunkte für die Evaluation des Sistierens der Blutung gab. Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde somit nach dem Indexereignis, zum Teil erst 24 oder 48 Stunden nach dem initialen Ereignis und der Therapie mit Idarucizumab, einem CT zur Verlaufskontrolle unterzogen. Da die Daten bis zum klinischen Sistieren der Blutung anschließend gepoolt ausgewertet wurden, müssen sie unter Berücksichtigung dieser Limitation interpretiert werden.

Insgesamt wurden bei fünf Patienten thromboembolische Ereignisse beobachtet (einmal innerhalb von und viermal nach 72 Stunden). Die betroffenen Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens der Thromboembolien noch nicht wieder wirksam antikoaguliert worden. Entsprechend sind die beobachteten adversen Reaktionen vermutlich nicht auf eine intrinsische Gerinnungsaktivierung zurückzuführen, sondern auf das thromboembolische Risiko durch die vorbestehende Grunderkrankung oder den klinischen Zustand der Patienten.

Außerdem verstarben 18 Patienten. Zehn der beobachteten Todesfälle, die innerhalb der ersten vier Tage nach Studieneinschluss auftraten, standen im Zusammenhang mit dem Indexereignis. In den übrigen acht Fällen war das Versterben bedingt durch die Progression der zugrundeliegenden chronischen Erkrankungen und lag mindestens elf Tage nach Verabreichen von Idarucizumab. Somit ist die hohe Gesamtmortalität am ehesten auf die Schwere der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten zurückzuführen.

## Fazit

Die Verfügbarkeit von Idarucizumab als spezifisches Antidot zur Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung vom Dabigatran in Notfallsituationen stellt eine relevante Weiterentwicklung im Management akuter Blutungen und dringlicher Operationen unter Antikoagulation mit Dabigatran dar. Inwiefern durch die

Gabe von Idarucizumab die klinische Prognose der Patienten verbessert werden kann, müssen prospektive Studien mit Kontrollgruppen zeigen.

**Interessenkonflikt:** OG erhielt Studienförderung von Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Biotest, CSL Behring und Nycomed sowie Honorare für Referate von CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Portola, Octapharma und Sanofi.

## Literatur

1. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2014;371:1464-1465.
2. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013;121(18):3554-3562.
3. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol.* 2008;83(2):137-143.
4. Grottko O, Honickel M, van Ryn J et al. Idarucizumab, a Specific Dabigatran Reversal Agent, Reduces Blood Loss in a Porcine Model of Trauma With Dabigatran Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(13):1518-1519.
5. Honickel M, Treutler S, van Ryn J et al. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost.* 2015;113(4):728-740.
6. Glund S, Moschetti V, Norris S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113:943-951.
7. Glund S, Stangier J, Schmohl M et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; S0140-6736(15)60732-2.
8. Glund S, Stangier J, Schohl M et al. Idarucizumab, a Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Elderly and Renally Impaired Subjects. Oral Presentation at The 56th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, San Francisco, USA, 8 December 2014. *Blood* 2014;124:Abstract 344.
9. Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;114(1): 198-205.
10. Fachinformation Praxbind®, Stand November 2015.
11. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. (RE-VERSE AD) *N Engl J Med.* 2015;373(6): 511-520.

---

## Korrespondenzadresse

PD Dr. Dr med. Oliver Grottko, MPH  
Universitätsklinikum RWTH Aachen  
Klinik für Anästhesiologie  
Experimentelle Hämostaseologie  
Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen  
E-Mail: ogrottko@ukaachen.de