

Jahrgang 38

Nummer 12/2016

Idarucizumab (A. Röllin)	45
Dieses Medikament wirkt der Antikoagulation durch den direkten Thrombinhemmer Dabigatran entgegen. Sein praktischer Nutzen ist aber bisher nicht genügend dokumentiert. Da auch sein Nebenwirkungspotential noch nicht geklärt ist, kann die Verwendung dieses sehr teuren Mittels wohl am ehesten noch im Rahmen weiterer Studien verantwortet werden.	
Medikamentenpreise: hoffnungslos? (E. Gysling)	47
Abschluss des Jahrgangs, Dank	48

Synopsis

Idarucizumab

A. Röllin

Mit Idarucizumab (Praxbind®) ist das erste Antidot für eines der neuen oralen Antikoagulantien erhältlich. Es wirkt der Antikoagulation durch den Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) entgegen. Das Medikament wurde von den amerikanischen und europäischen Arzneimittelbehörden in einem beschleunigten Verfahren zugelassen und ist in der Schweiz seit September 2016 im Handel.

Chemie/Pharmakologie

Idarucizumab ist das Antigen-bindende Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers. Es hat eine mehr als 300-mal stärkere Bindungsaffinität zu Dabigatran als dieses zu Thrombin. Es bildet mit Dabigatran einen stabilen Komplex, wodurch die Wirkung von Dabigatran neutralisiert wird. Auch aktive Metaboliten von Dabigatran werden neutralisiert, nicht aber andere Antikoagulantien. In vitro hebt Idarucizumab so innerhalb von wenigen Minuten die Wirkung von Dabigatran die mittels Tests geprüfte Gerinnungshemmung auf. In Abwesenheit von Dabigatran soll Idarucizumab keinen Einfluss auf die Gerinnung haben und auch nicht thrombogen wirken.^{1,2}

Pharmakokinetik

Idarucizumab wird intravenös verabreicht; innerhalb von rund 5 Minuten nach Infusionsende ist der Effekt von Dabigatran auf die Gerinnungsparameter aufgehoben. Diese Wirkung hält bei Dosen ab 2,5 g im Mittel für mehr als 48 Stunden an. Als Protein wird Idarucizumab über Protein-Abbauege und nicht über Zytochrome metabolisiert. 32% der Antikörperkomplexe werden unverändert im Urin ausgeschieden; nach Anwendung von Idarucizumab kann es deshalb vorübergehend zu einer Proteinurie kommen.¹

Klinische Studien

Die Zulassung von Idarucizumab beruht lediglich auf drei nur teilweise publizierten Phase-1-Studien bei insgesamt 283 gesunden Freiwilligen,^{1,3,4} sowie den Resultaten einer Interimsanalyse einer prospektiven, nicht-kontrollierten Kohortenstudie bei mit Dabigatran behandelten Personen.⁵

Die drei Studien bei Freiwilligen dienten zur Untersuchung der Pharmakokinetik und der Dosisfindung. Das Medikament wurde dabei hauptsächlich bei gesunden jungen Männern mit normaler Nierenfunktion getestet.^{3,4} Nur in einer der drei Studien wurde auch ein kleiner Prozentsatz von Frauen, älteren Personen und Personen mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.¹ Nach Vorbehandlung mit zweimal 150 oder 220 mg Dabigatran erhielten die untersuchten Personen verschiedene Idarucizumab-Dosen (1-8 g) oder Placebo. Der primäre Endpunkt entsprach der Aufhebung der Antikoagulation, die mittels Ecarinzeit und «verdünnter Thrombinzeit» gemessen wurde. Diese beiden Tests (siehe Tabelle) werden für die Messung der Dabigatran-Wirkung empfohlen, stehen aber nicht routinemässig in jedem Spital zur Verfügung.⁶ Mit Ausnahme eines einzigen Falls führte die Anwendung von Idarucizumab bei allen untersuchten Personen innerhalb von 5 Minuten zur kompletten Aufhebung der Antikoagulation. Je nach Dosis dauerte diese Wirkung unterschiedlich lange an, bei Dosen ab 2,5 g im Mittel für mehr als 48 Stunden. Die schliesslich zugelassene Dosis von 5 g wurde insgesamt nur bei 35 Personen getestet.^{1,3,4}

Im Rahmen der Kohortenstudie mit dem Namen REVERSE-AD sollten bis zu 300 Personen (gemäss dem Eintrag in einem Studienregister sogar 500 Personen) untersucht werden, die unter Dabigatran entweder lebensbedrohliche Blutungen erleiden oder einer dringlichen Operation bedürfen, welche die Aufhebung der Gerinnungshemmung notwendig macht.^{7,8} Diesen wird Idarucizumab in der zugelassenen Dosis von 2x 2,5 g in zwei Kurzinfusionen im Abstand von höchstens 15 Minuten verabreicht. Der primäre Endpunkt ist die innerhalb von vier Stunden erreichte Aufhebung der Antikoagulation. Bis jetzt ist eine Zwischenanalyse der Resultate bei 90 Personen publiziert, die bis im Februar 2015 in die Studie aufgenommen wurden.⁵