

Antidota bei NOAKs: Update und Ausblick zur klinischen Entwicklung für spezifische Gegenmittel in der NOAK Therapie

Dietmar Trenk

Klinik für Kardiologie und Angiologie II

Abt. Klinische Pharmakologie

Bad Krozingen



UNIVERSITÄTS

FREIBURG · BAD KROZINGEN

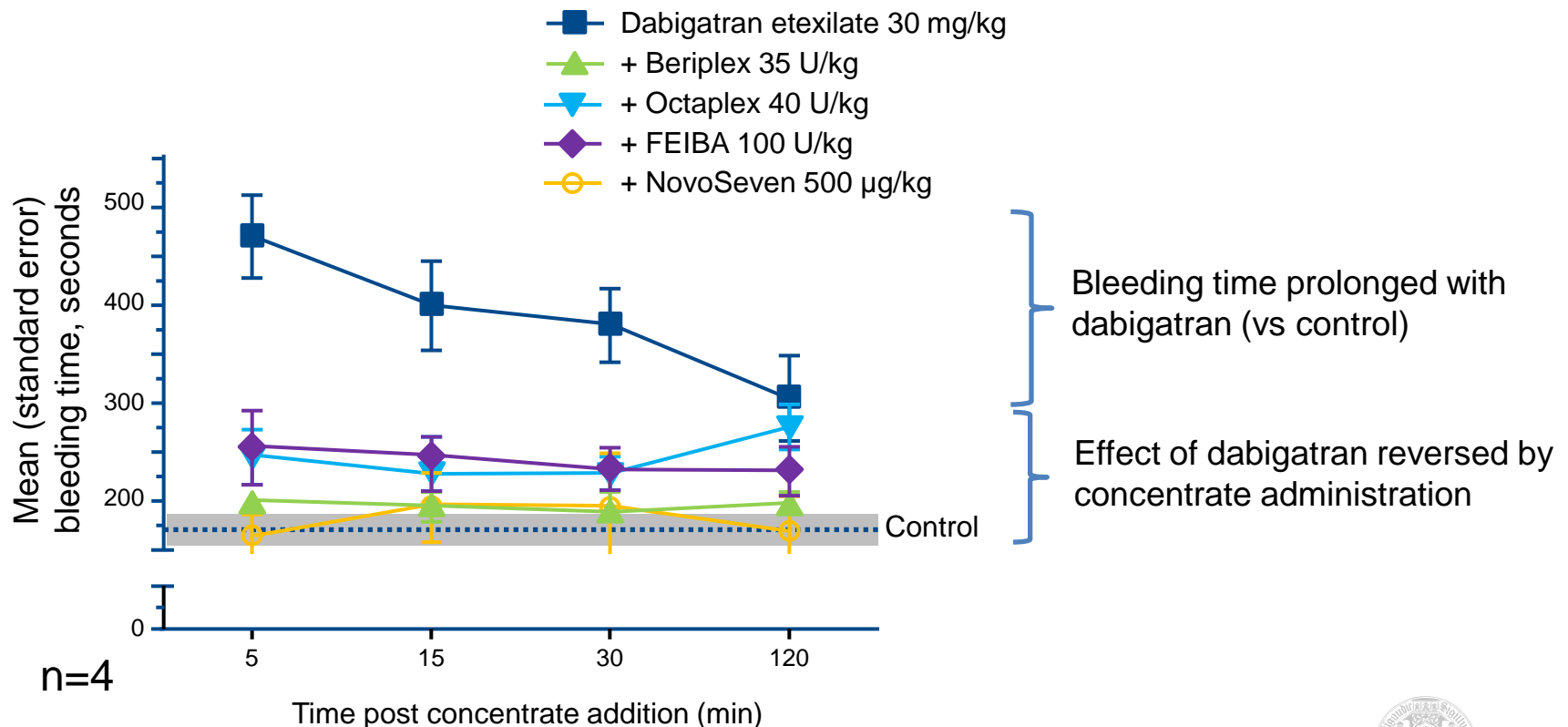
HERZZENTRUM

Antidota bei NOAKs: Update und Ausblick zur klinischen Entwicklung für spezifische Gegenmittel in der NOAK Therapie

- Einleitung
- **Idarucizumab** (Praxbind[®]) → Dabigatran
- **Andexanet** alpha → Faktor Xa-Inhibitoren
- **Ciraparantag** (PER977)
→ Dabigatran, Faktor Xa-Inhibitoren, UFH, LMWH
- Zusammenfassung

Antagonisierung der durch Dabigatran verlängerten Blutungszeit durch Gerinnungsfaktoren-Präparate

- Rat tail-cut model
- Prolonged bleeding time induced by dabigatran was rapidly reversed within 5 min of concentrate administration
 - Effect maintained during study period (120 min)



Strategien für das Management schwerer Blutungen in 5 Phase III-Studien mit Dabigatran/Warfarin

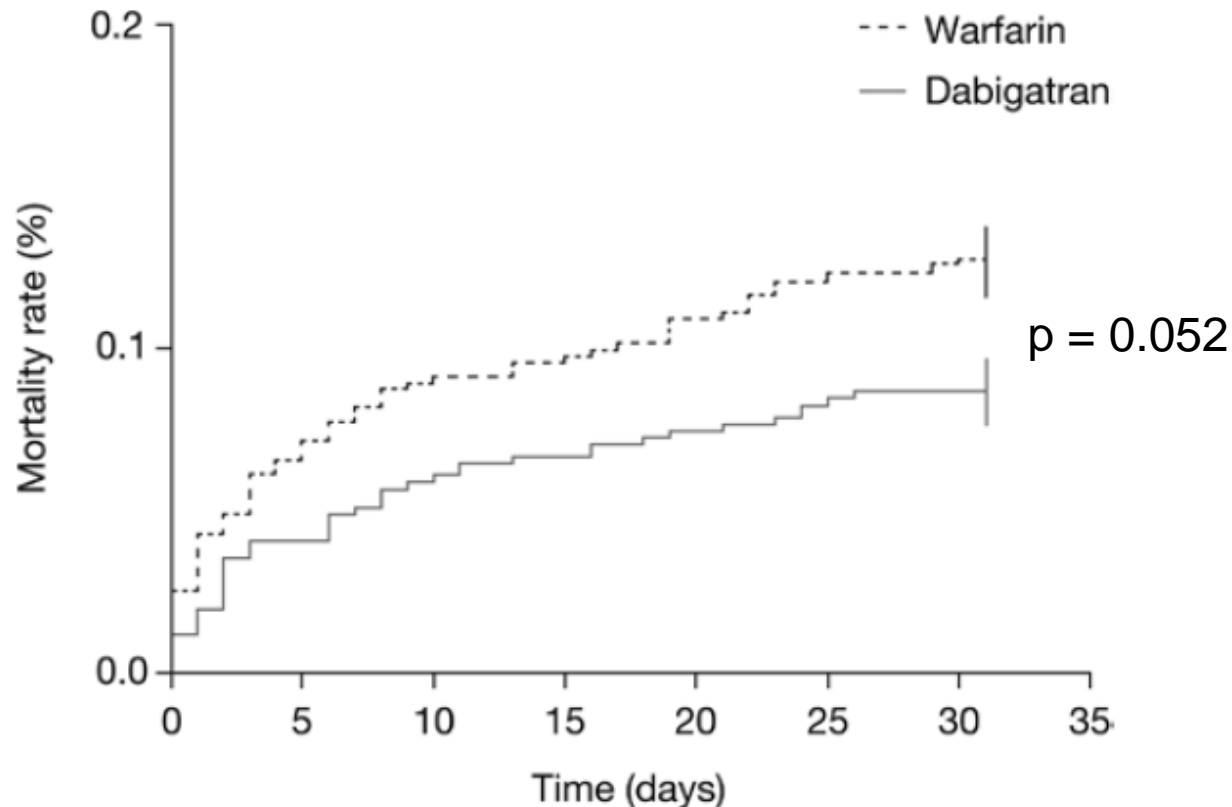
	Dabigatran*	Warfarin	p-Wert
Patienten mit schweren Blutungen, n (%)	741 (100)	421 (100)	
Bluttransfusion, n (%)	439 (59.2)	210 (49.9)	0.002
FFP, n (%)	147 (19,8)	127 (30.2)	<0.001
Vitamin K, n (%)	70 (9.4)	115 (27.3)	<0.001
PPSB, n (%)	5 (0.7)	5 (1.2)	0.36
Rekombinanter Faktor VIIa, n (%)	8 (1.1)	3 (0.7)	0.53

In den Dabigatran-Gruppen wurden schwere Blutungen häufiger mit Bluttransfusionen und seltener mit FFP als in der Warfarin-Gruppe behandelt

*Daten kombiniert aus den Behandlungsgruppen mit 150 mg und 110 mg Dabigatran BID

Trotz fehlendem spezifischem Antidot keine erhöhte Mortalität bei major Blutung unter Dabigatran

30-Tage-Mortalität nach Major-Blutung: Ergebnisse aus 5 Phase-III-Studien

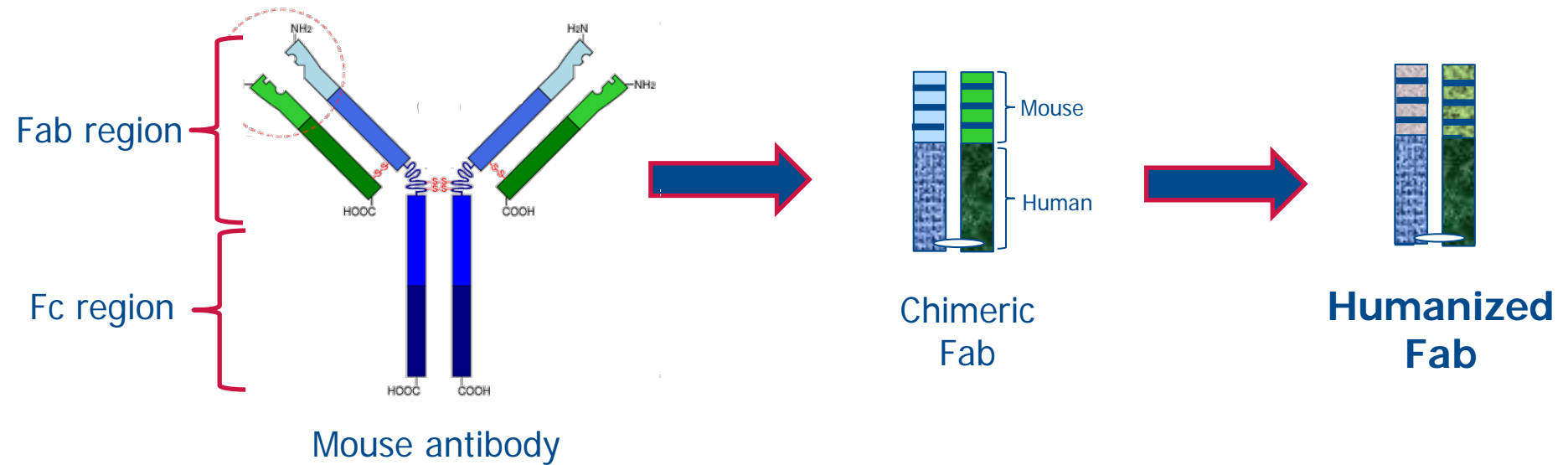


*Kombinierte Daten aus den Gruppen, die Dabigatran 150 mg bzw. 110 mg BID erhielten.
Berücksichtigt wurde nur eine erste Major-Blutung. Analyse nicht adjustiert für Kovariablen.

Antidota bei NOAKs: Update und Ausblick zur klinischen Entwicklung für spezifische Gegenmittel in der NOAK Therapie

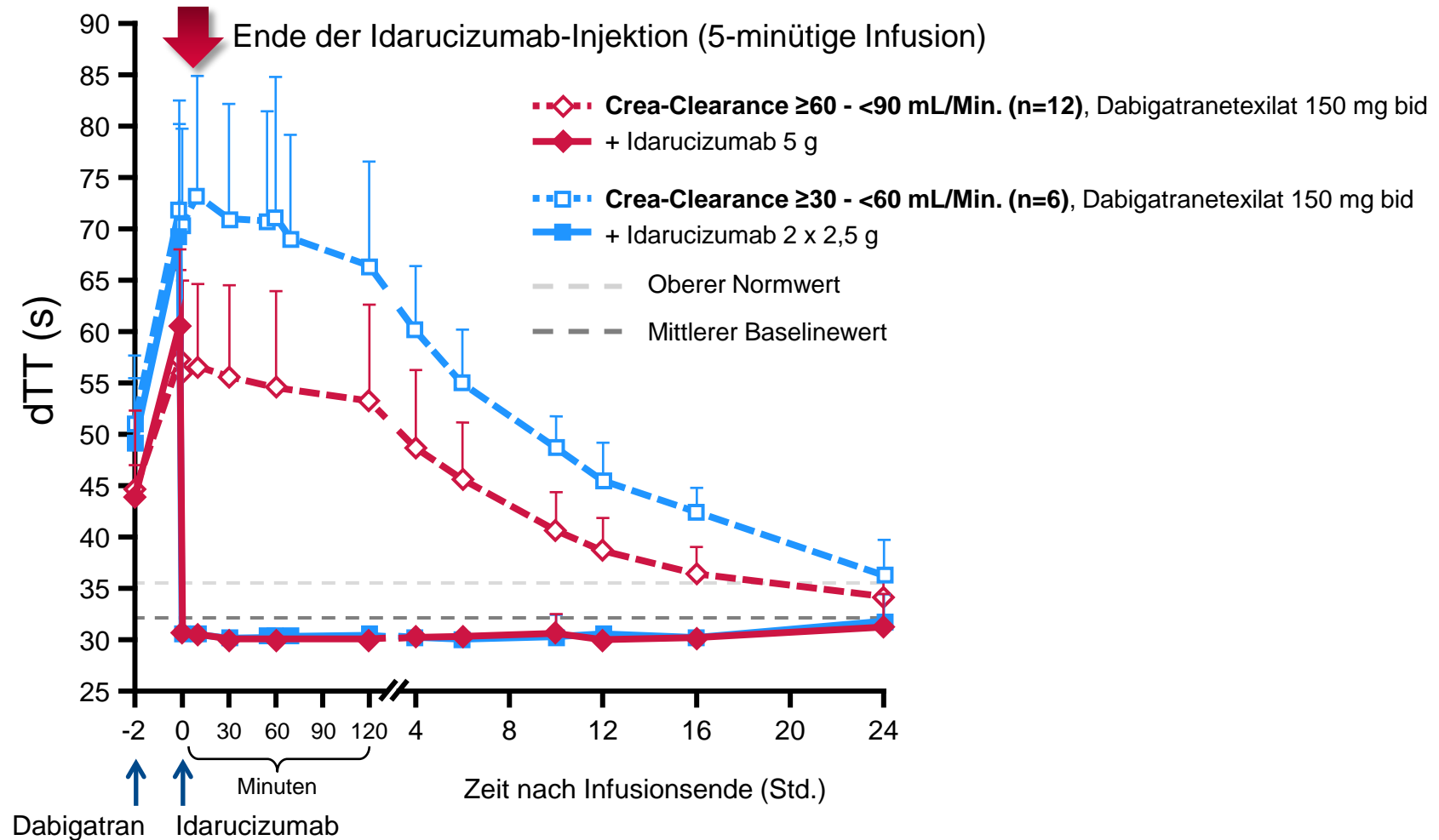
- Einleitung
- **Idarucizumab** (Praxbind[®]) → Dabigatran
- Andexanet alpha → Faktor Xa-Inhibitoren
- **Ciraparantag** (PER977)
→ Dabigatran, Faktor Xa-Inhibitoren, UFH, LMWH
- Zusammenfassung

Idarucizumab - Antidot spezifisch gegen Dabigatran

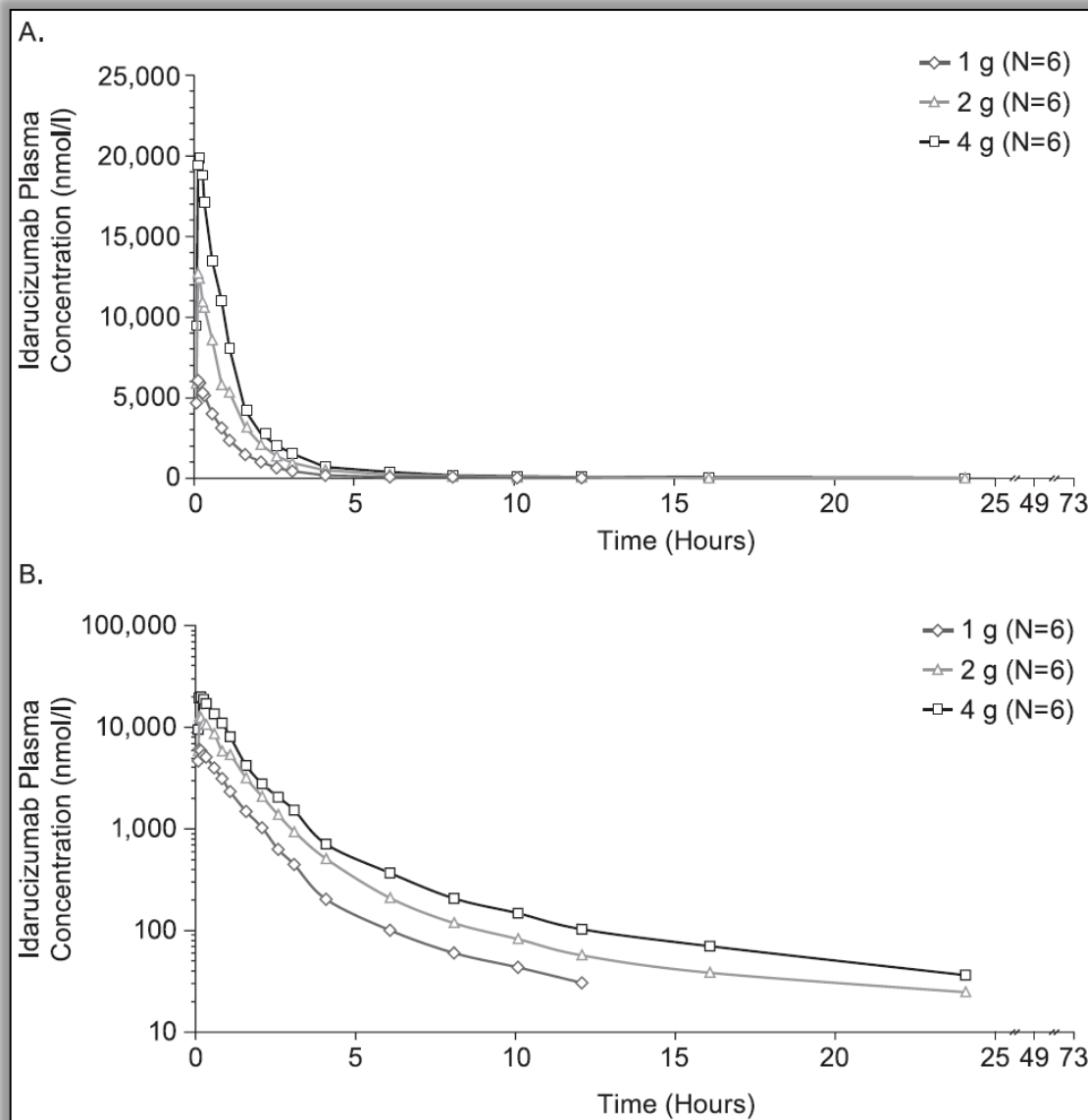


- Wiederherstellung der Gerinnung
 - potente Bindungsaffinität: ~300 mal höher als die Bindung von Dabigatran zu Thrombin
 - keine prokoagulatorische oder antikoagulatorische Wirksamkeit
 - kurze Halbwertszeit (ca. 9 h)
- Einfache und schnelle Verabreichung
 - intravenöse Applikation, sofortiger Wirkeintritt
- Geringes Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen
 - keine Fc Rezeptor Bindung
 - keine endogenen Zielstrukturen

Antagonisierung von Dabigatran durch 5 g Idarucizumab unabhängig von Nierenfunktion

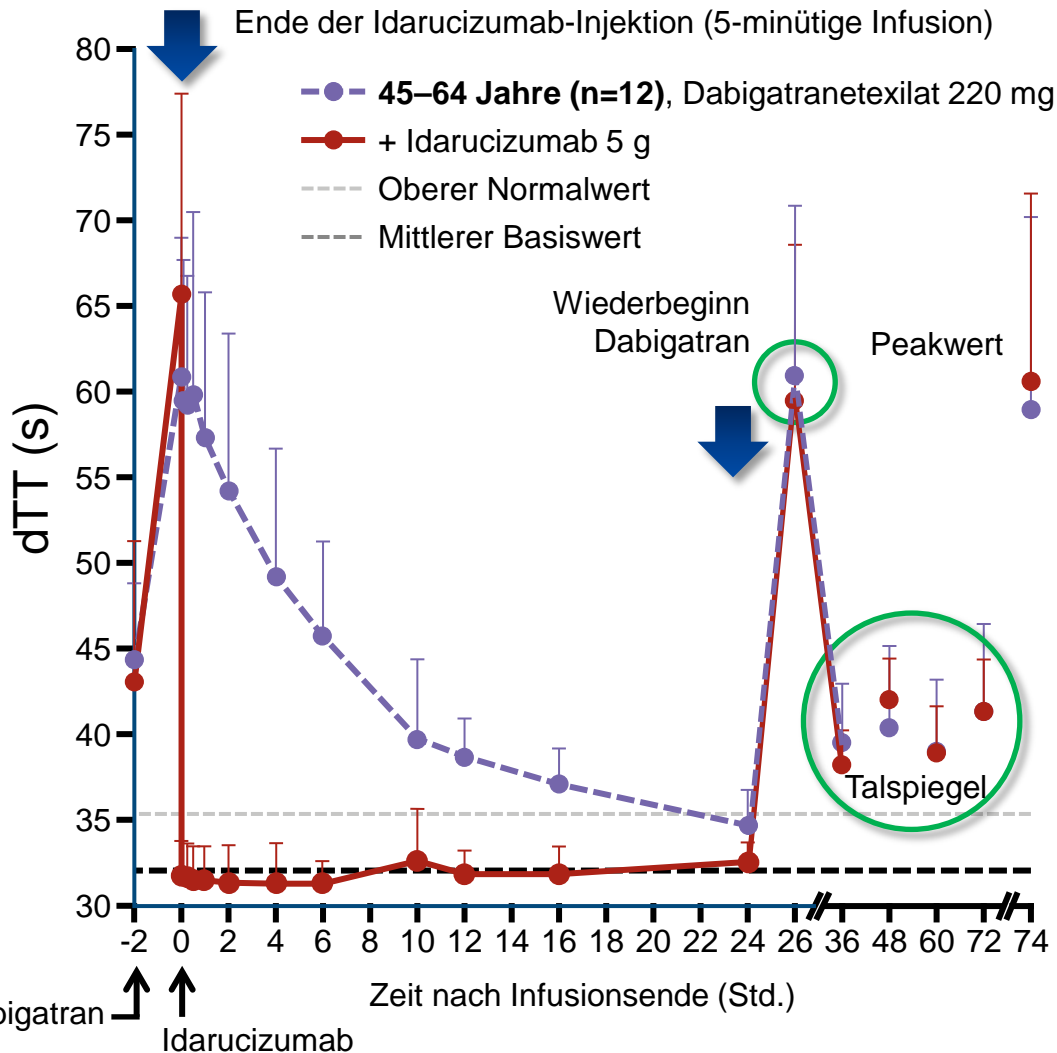


Pharmakokinetik von Idarucizumab



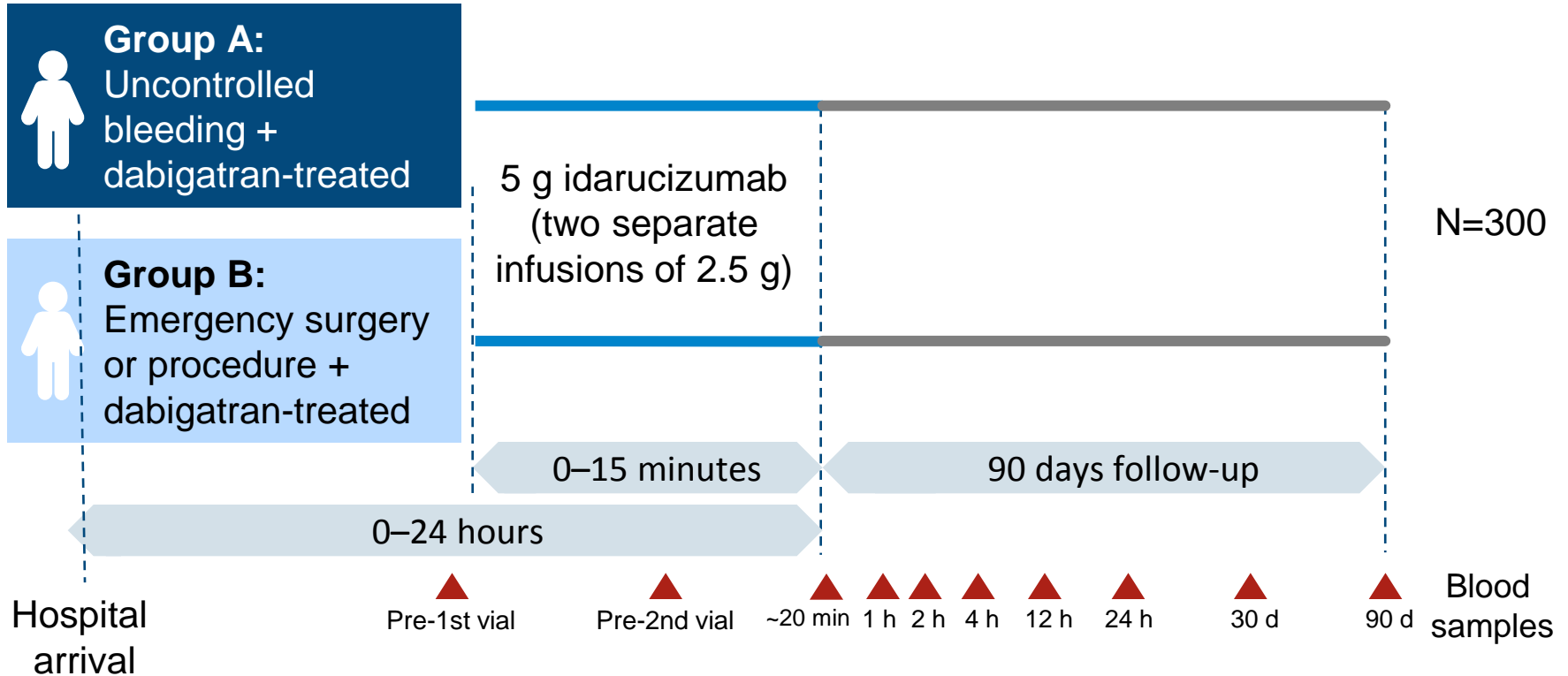
- Initiale $t_{1/2}$ 39-54 min.
- Terminale $t_{1/2}$ 4.5 – 8.1 h
- Plasmakonzentration 4 h nach Bolus <4%
- $V_{d_{ss}}$ 8.9 L
- Biologischer Abbau zu kleinen Peptiden / Aminosäuren
- Ausscheidung: 1/3 der Dosis über Niere (Proteinurie)

Wirkdauer des Antikörpers Idarucizumab



Idarucizumab-Wirkung hält nicht >24 Std. an

RE-VERSE AD: Studiendesign

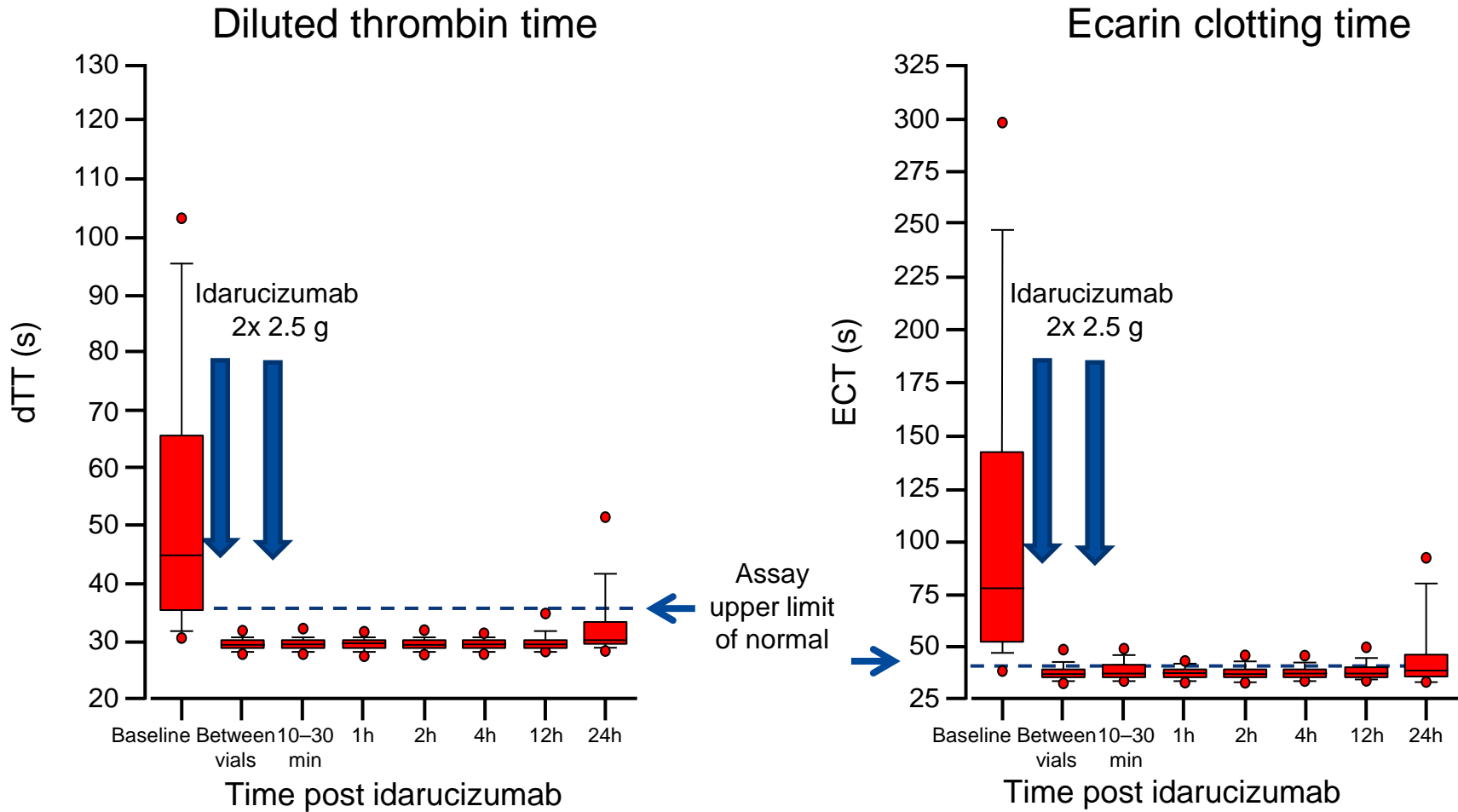


RE-VERSE AD: Patienten-Charakteristika

Characteristic	Group A Bleeding	Group B Urgent surgery	Total
Number	n=51	n=39	N = 90
Indication for dabigatran stroke prevention in A Fib	47/51	39/39	86/90
Age median, range (years)	77 (48–93)	76 (56–93)	76.5 (48–93)
Creatinine clearance median, range (mL/min)	51.5 (15.8–186.8)	60.1 (11.5–171)	57.6 (11.5–186.8)
Patient-reported time since last dose, median (hours)	15.2	16.6	15.4
Elevated dTT at baseline	40/51	28/39	68/90
Elevated ECT at baseline	47/51	34/39	81/90
Elevated dTT or ECT at baseline	47/51	34/39	81/90

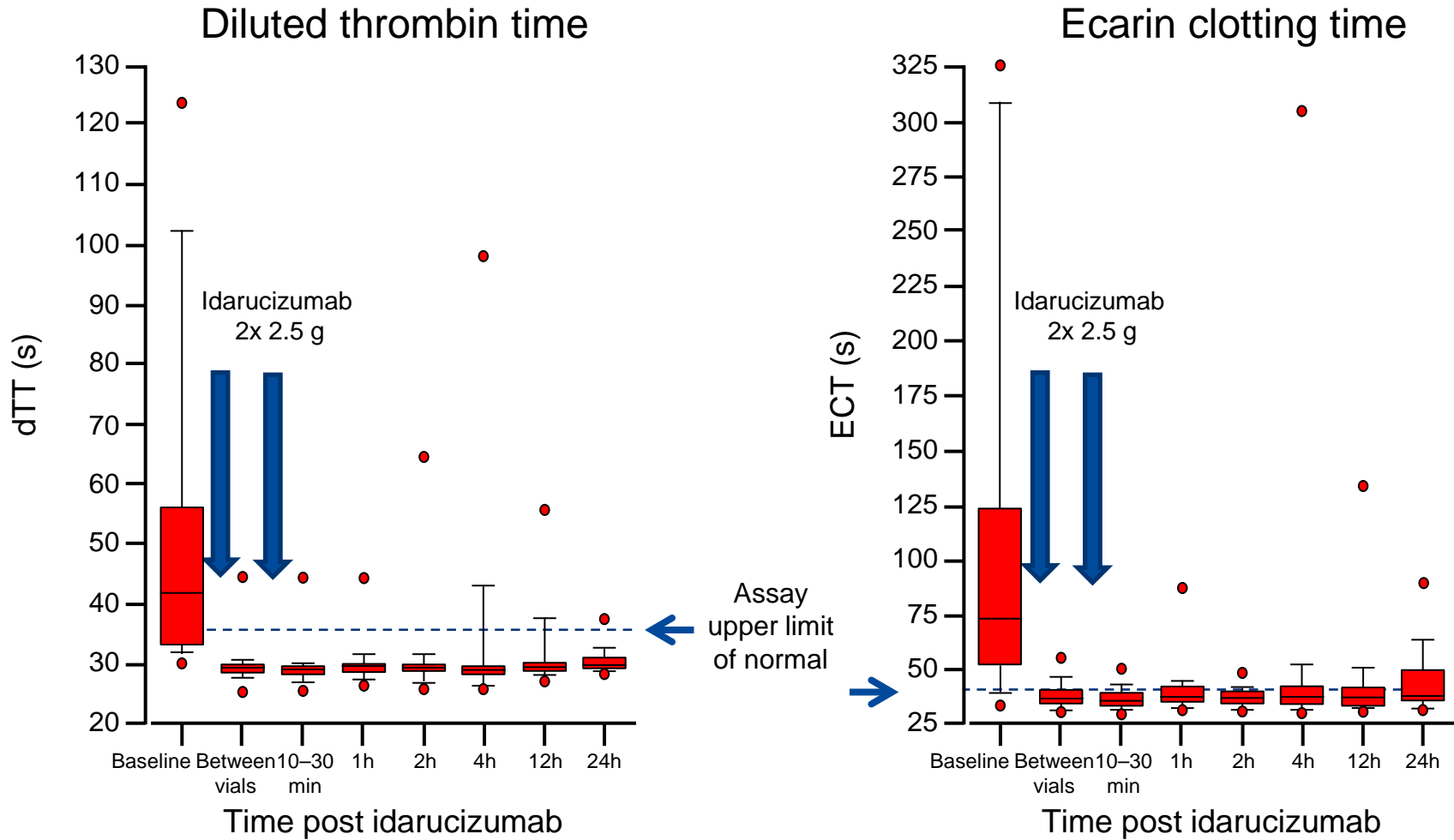
Primärer Endpunkt Gruppe A: dTT / ECT

Reversal of dabigatran-anticoagulation with idarucizumab

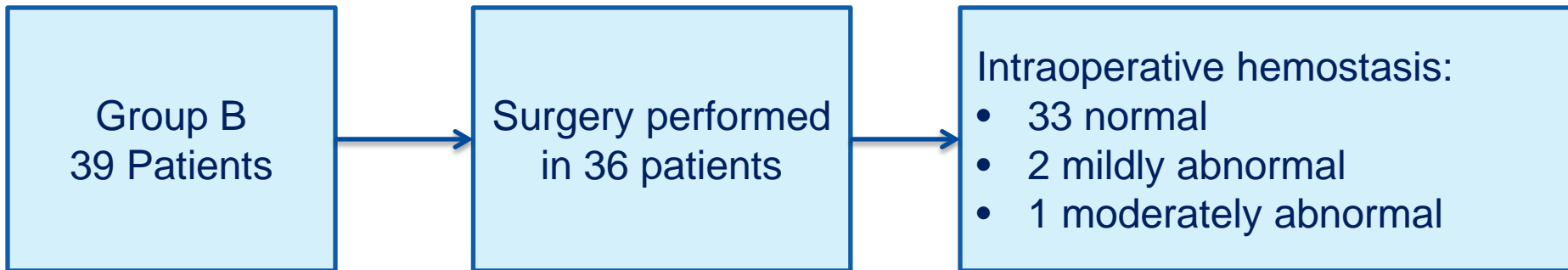


Primärer Endpunkt Gruppe B: dTT / ECT

Reversal of dabigatran-anticoagulation with idarucizumab



RE-VERSE AD: Sekundärer Endpunkt Hämostase



*Assessment of bleeding cessation may be difficult in internal bleeding into confined space such as intramuscular or intracranial bleeding

RE-VERSE AD: Sekundärer Endpunkt Sicherheit

- Kein Fall von Hypersensitivitäts-Reaktion
- 5 thrombembolische Komplikationen:
 - 2 Tage nach Idarucizumab: TBVT/LE
 - >72 h nach Idarucizumab:
 - TBVT
 - TBVT/LE/LAA-Thrombus
 - NSTEMI
 - Ischämischer Schlaganfall

Kein Patient war zum Zeitpunkt des Ereignisses wieder antikoaguliert !

- 18 Todesfälle (9 pro Gruppe) innerhalb 3 Monaten
 - Bedingt durch Index-Ereignis/Grunderkrankung

Indikationen von Idarucizumab - Praxbind®

Idarucizumab ist indiziert bei Dabigatran-behandelten Patienten mit:

1

Lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen

z.B. intrakranielle Blutungen, innere Blutungen, gastrointestinale Blutungen

2

Notfalloperationen oder dringenden Eingriffen

Eingriffe, die keinen zeitlichen Aufschub erlauben



- Keine Indikation bei Dabigatran-Überdosierung ohne Blutungskomplikation!
- Keine Indikation bei elektiven Eingriffen!
- Keine Indikation bei Antikoagulation mit anderen Wirkstoffen als Dabigatran!
- Anwendung nur im Krankenhaus

Entwicklungsstatus spezifischer Antidote zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von NOAK/DOAK



1. Greinacher et al. Thromb Haemost 2015; 113; 931
3. Pollack et al. Thromb Haemost. 2015; 114: 198
5. ClinicalTrials.gov: NCT02207257

2. ClinicalTrials.gov: NCT02104947;
4. ClinicalTrials.gov: NCT02329327;



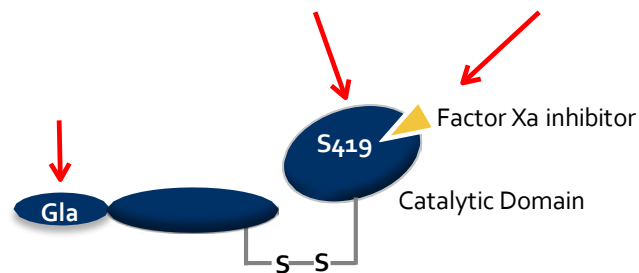
Antidota bei NOAKs: Update und Ausblick zur klinischen Entwicklung für spezifische Gegenmittel in der NOAK Therapie

- Einleitung
- Idarucizumab (Praxbind[®]) → Dabigatran
- **Andexanet** alpha → Faktor Xa-Inhibitoren
- **Ciraparantag** (PER977)
→ Dabigatran, Faktor Xa-Inhibitoren, UFH, LMWH
- Zusammenfassung

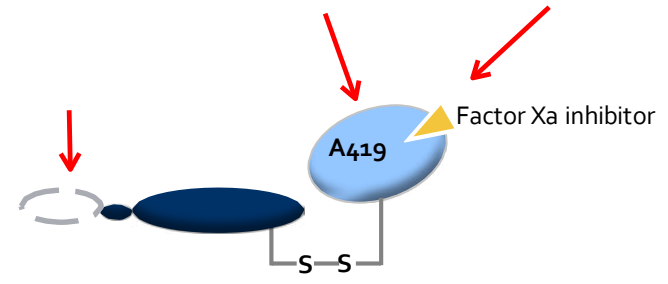
Andexanet: Ein Antidot zur Antagonisierung der Gerinnungshemmung durch Faktor Xa Inhibitoren

Recombinant engineered version of human factor Xa produced in CHO cells

- Acts as a fXa decoy and retains high affinity for all fXa inhibitors
- Change of Serine to Alanine to eliminate catalytic activity and prevent prothrombin cleavage
- GLA domain removed to prevent anticoagulant effect



Factor Xa



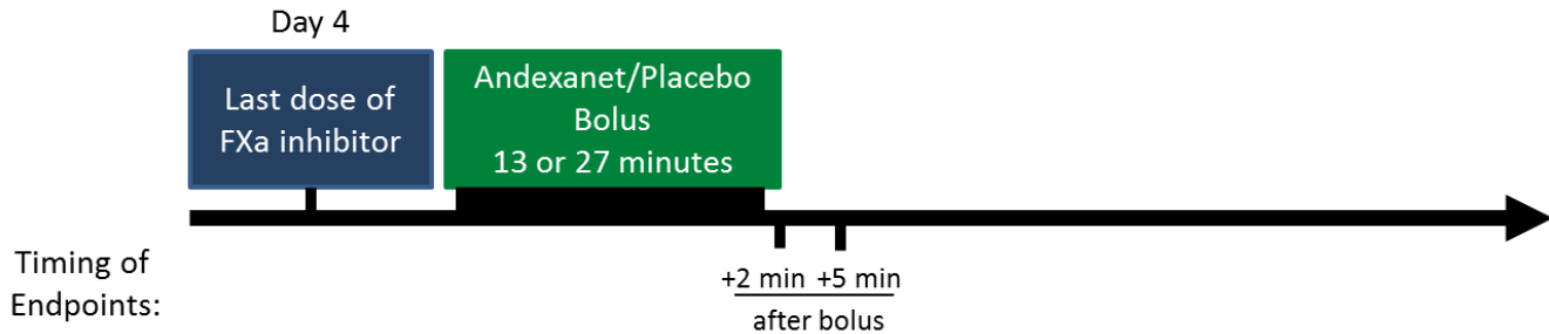
Andexanet

- No known interaction with other coagulation factors except Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)
- No significant neutralizing antibody signal found to date

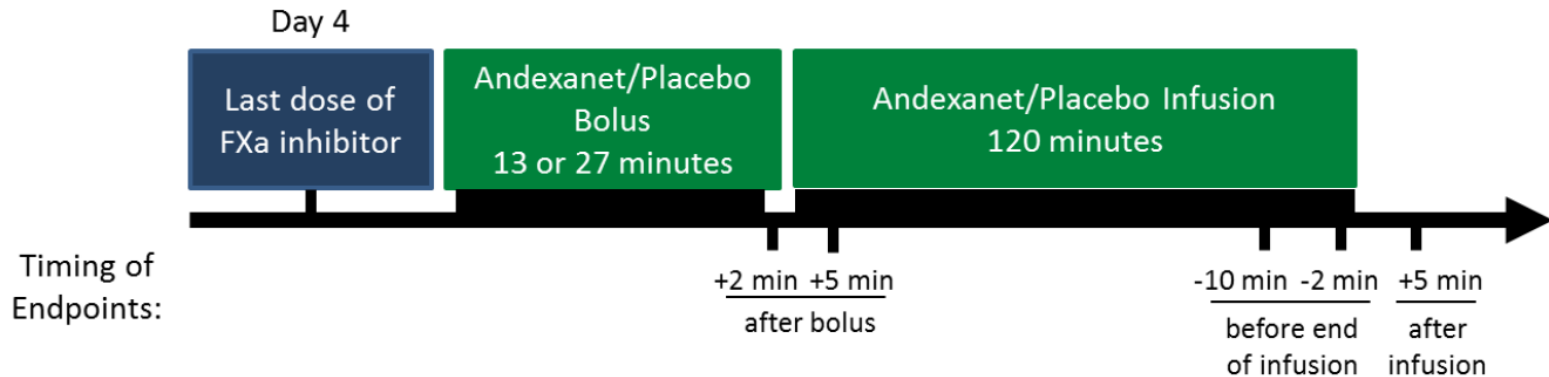
ANNEX A und ANNEXA R Studiendesign

- Probanden 50 – 75 Jahre alt
- ANNEXA A: Behandlung mit 2 x 5 mg Apixaban für 3.5 Tage
- ANNEXA R: Behandlung mit 1 x 20 mg Rivaroxaban für 4 Tage
- Gabe von Andexanet 3 (A) bzw. 4 (R) Stunden nach Einnahme

Study Part 1

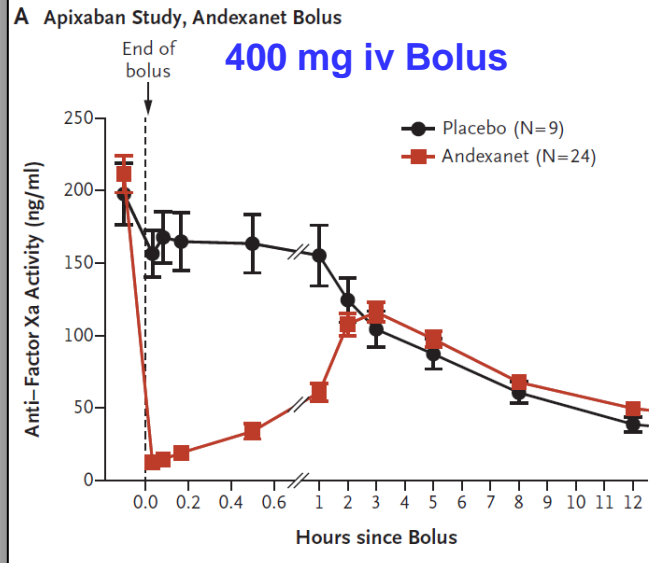


Study Part 2

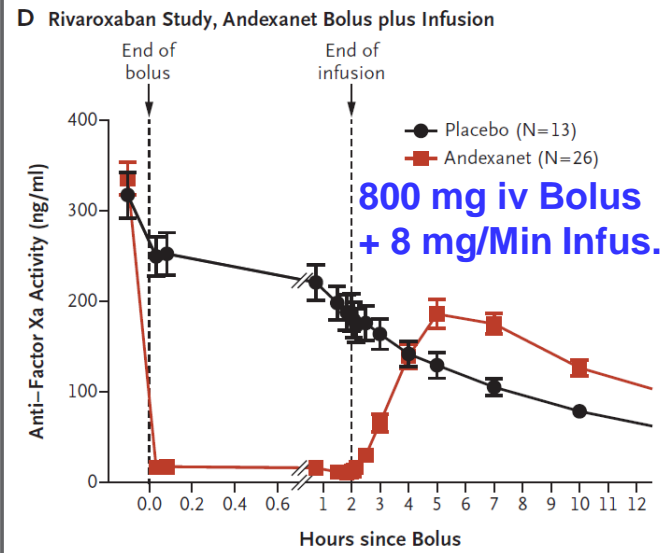
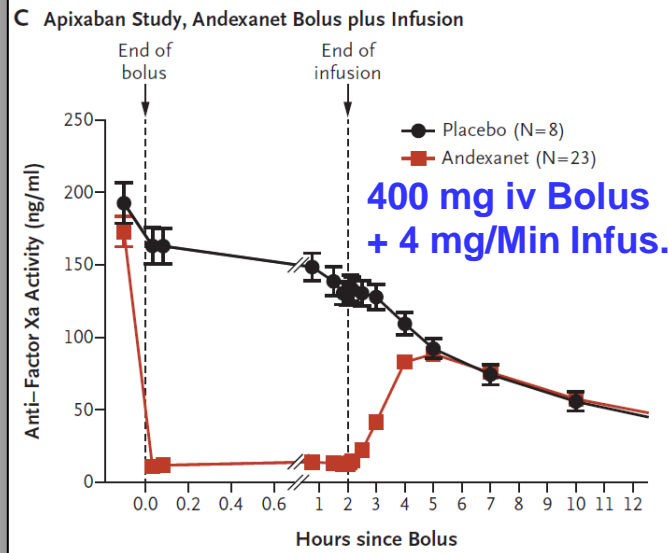
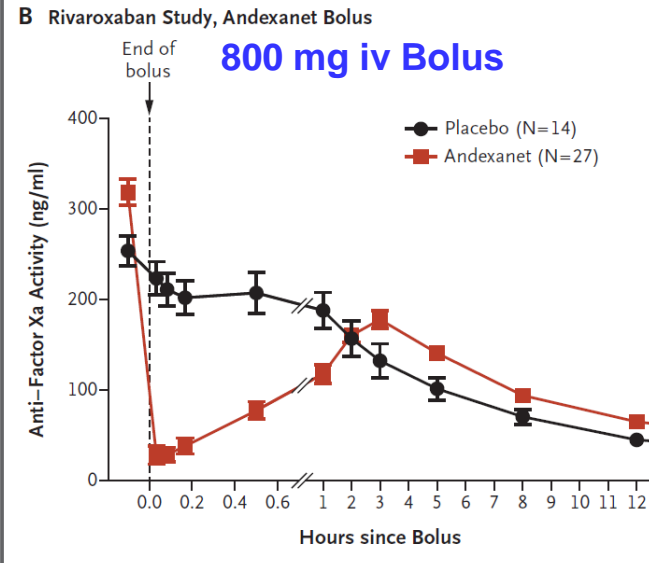


Anti-Xa Aktivität nach Andexanet zur Antagonisierung der Faktor Xa Inhibitoren

Apixaban
2 x 5 mg



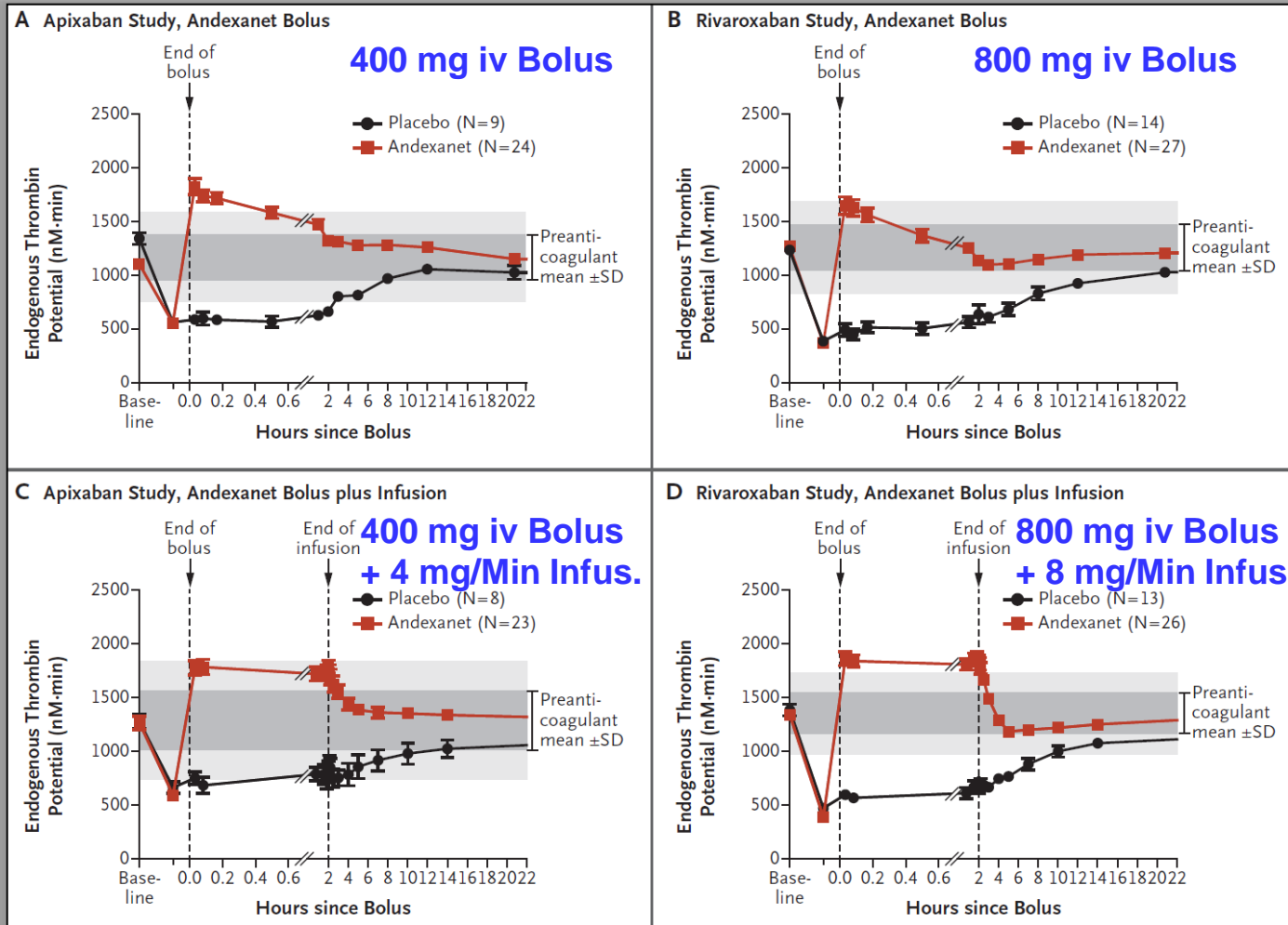
Rivaroxaban
1 x 20 mg



Thrombinbildung nach Gabe von Andexanet zur Antagonisierung der Faktor Xa Inhibitoren

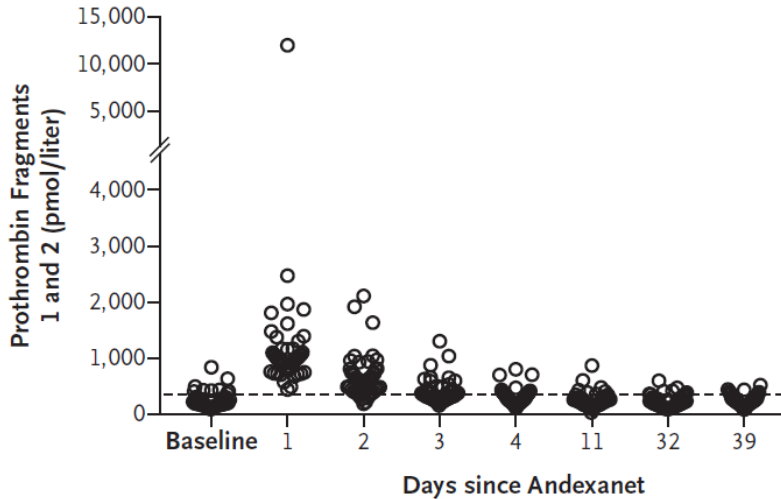
Apixaban
2 x 5 mg

Rivaroxaban
1 x 20 mg

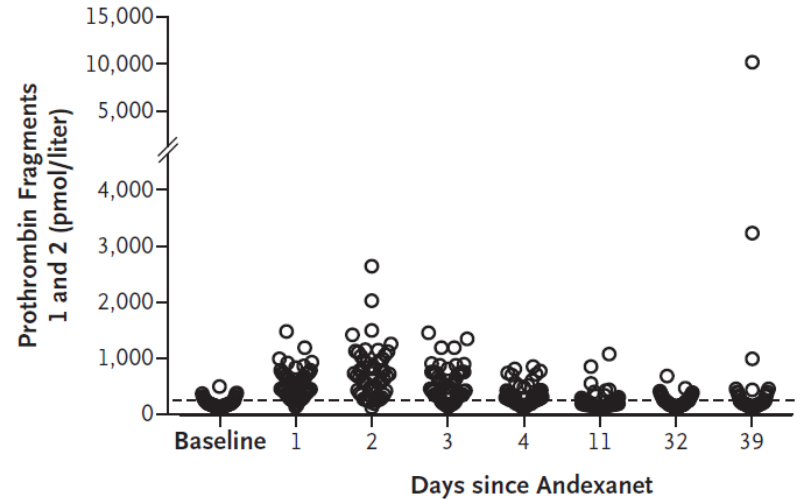


Prothrombin Fragment 1 und 2 sowie D-Dimer-Spiegel nach Gabe von Andexanet

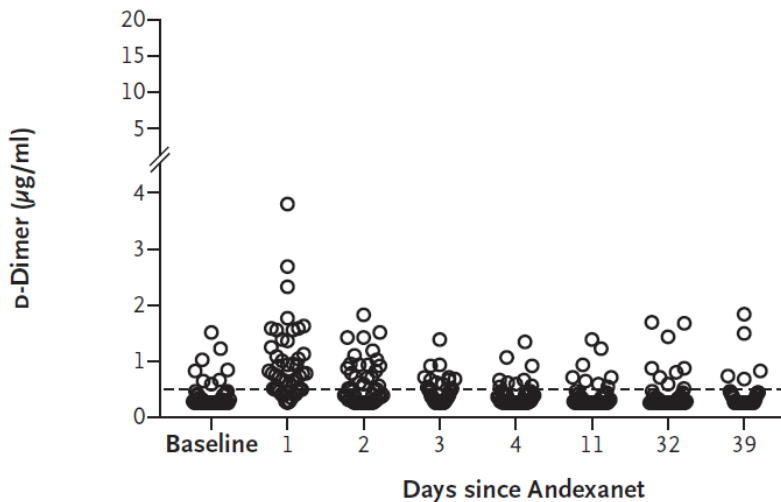
A Apixaban Study, Prothrombin Fragments 1 and 2



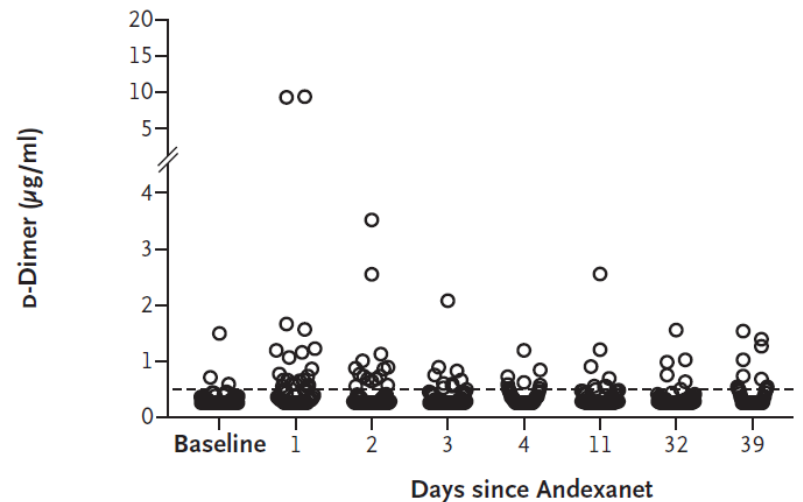
B Rivaroxaban Study, Prothrombin Fragments 1 and 2



C Apixaban Study, D-Dimer



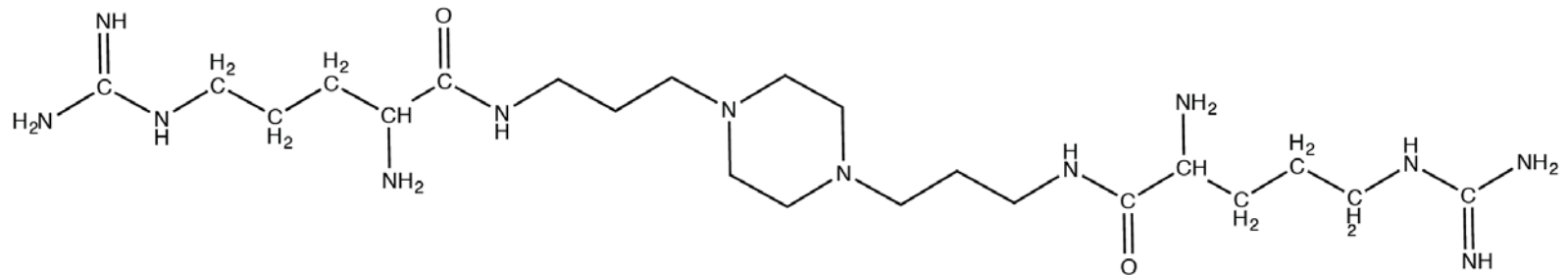
D Rivaroxaban Study, D-Dimer



Antidota bei NOAKs: Update und Ausblick zur klinischen Entwicklung für spezifische Gegenmittel in der NOAK Therapie

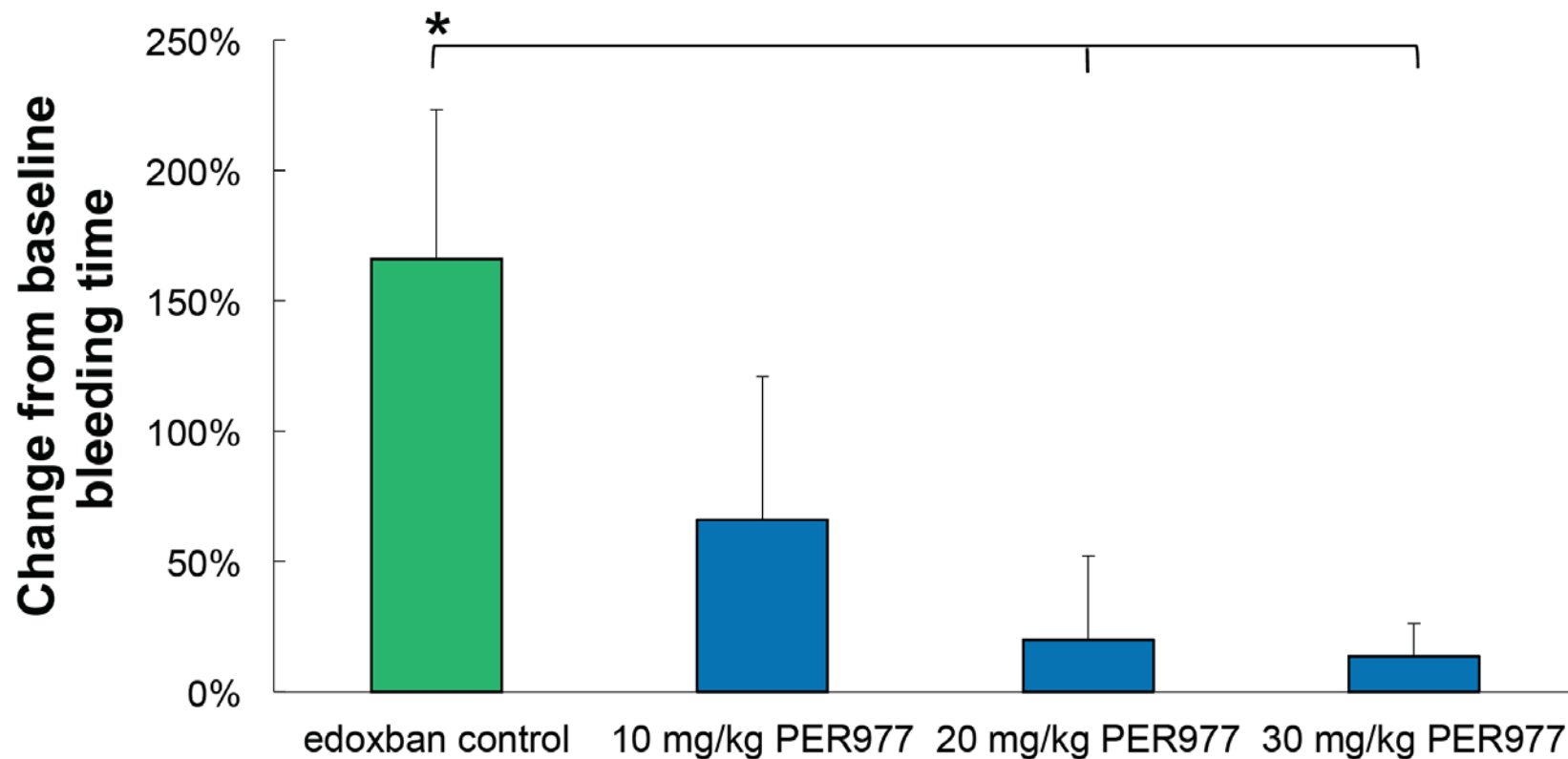
- Einleitung
- Idarucizumab (Praxbind[®]) → Dabigatran
- Andexanet alpha → Faktor Xa-Inhibitoren
- **Ciraparantag (PER977)**
→ Dabigatran, Faktor Xa-Inhibitoren, UFH, LMWH
- Zusammenfassung

Strukturformel von Ciraparantag (PER077- Perosphere)



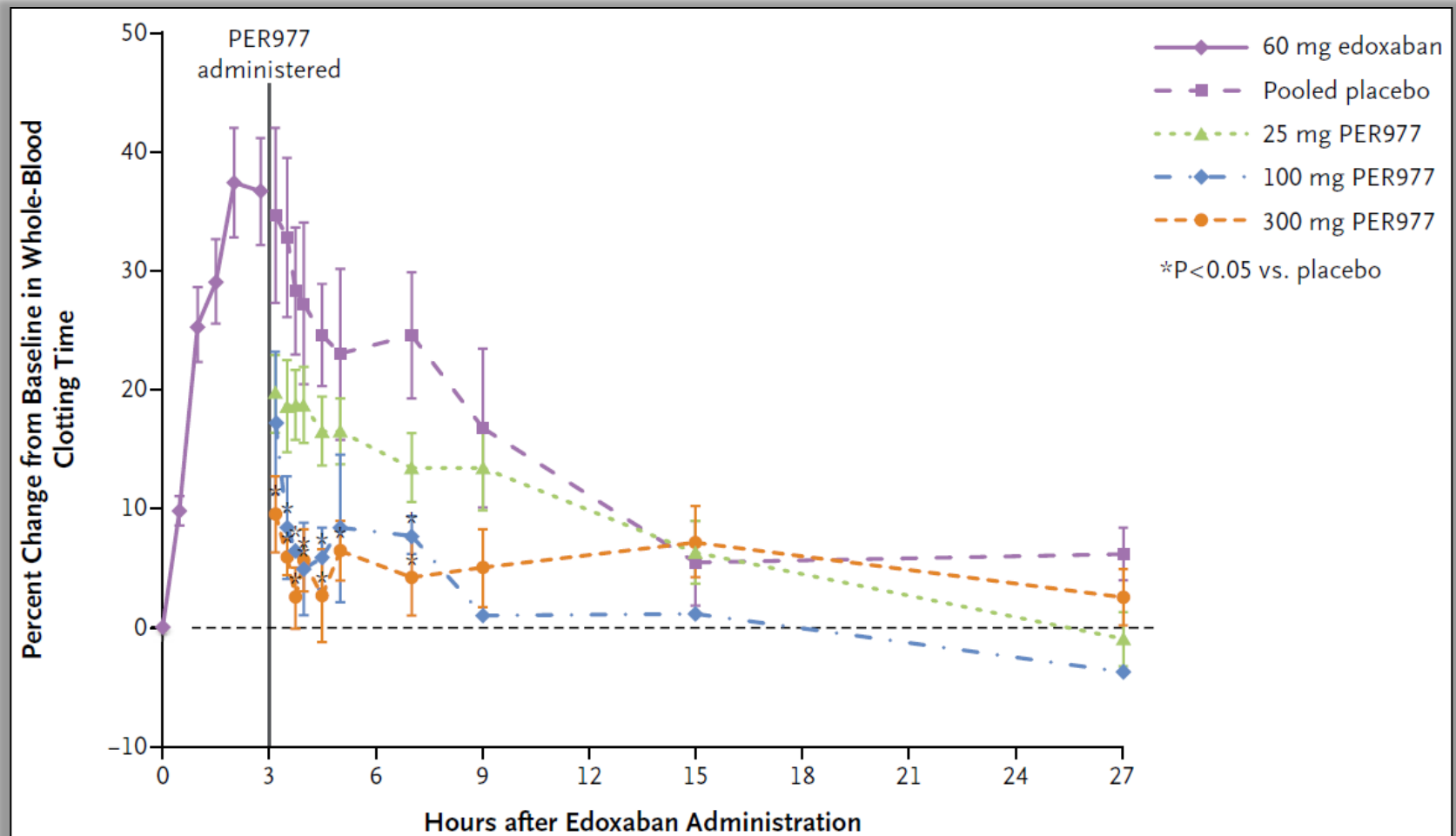
- Composed of naturally occurring amino-acid derived substituents (piperazine and arginine) with short linking elements
- $M_w = 512\text{Da}$, $C_{22}H_{48}N_{12}O_2$, acetate salt
- Freely water soluble
- Stable as a ready-to-use sterile i.v. solution for > 2 years

PER977 reduziert die durch Edoxaban verlängerte Blutungszeit im “Rat Liver Laceration Model”



* $p < 0.05$

Einfluß von PER077 (Ciraparantag) auf die Vollblut-Gerinnungszeit nach 60 mg Edoxaban



Stand: Spezifische Antidote gegen NOAKs

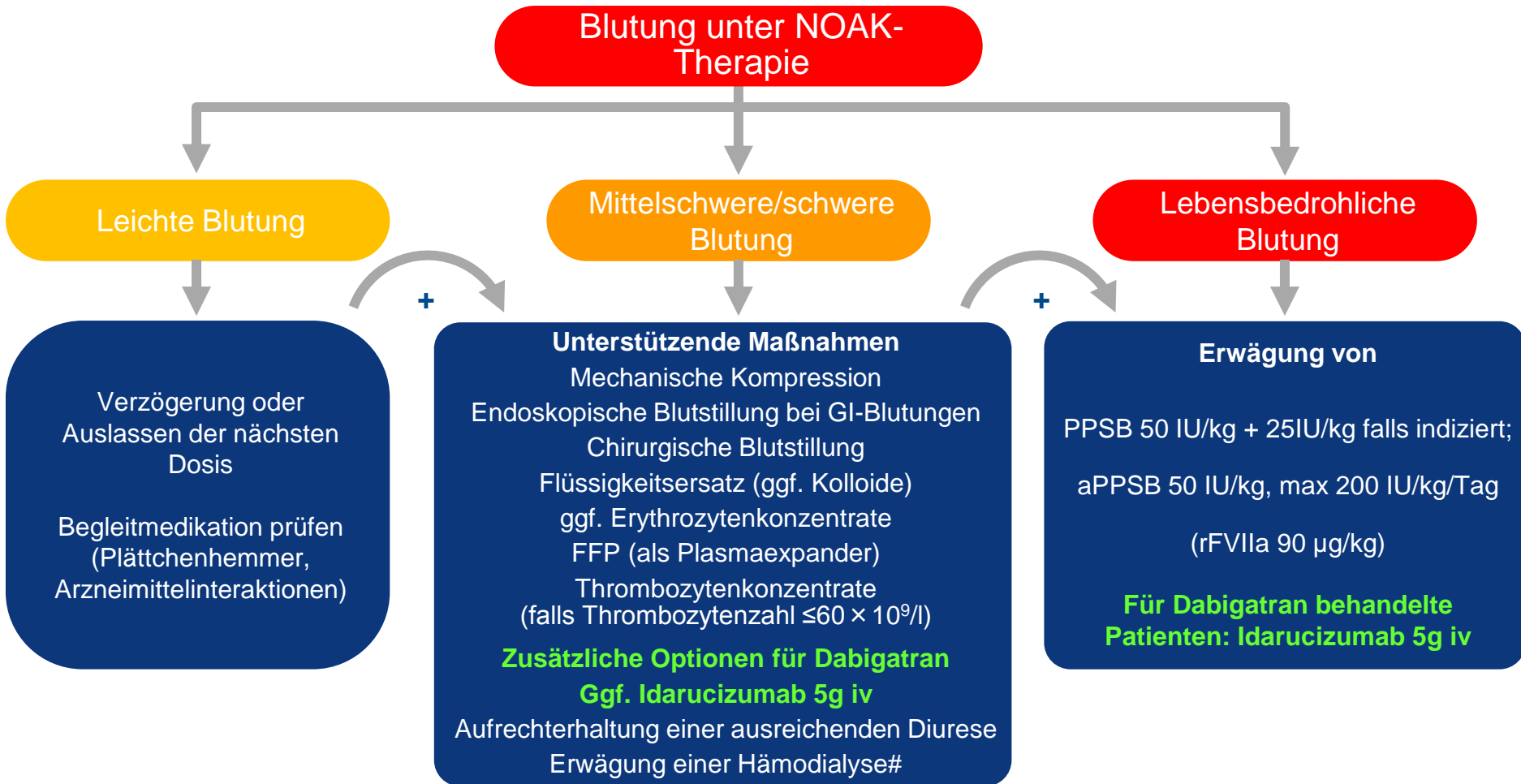
● Idarucizumab:

- Spezifisches Antidot gegen Dabigatran
- Seit Mitte Januar 2016 in der Klinik verfügbar
- „One size fits all“: 5g (2x2.5g) als iv Bolus / Kurzinfus. 5-10 Min.
- Lagerung im Kühlschrank, 2 Jahre haltbar

● Andexanet:

- Antidot gegen Faktor Xa-Inhibitoren, LMWH, Fondaparinux
- Zulassung für 2016 erwartet – Verfügbarkeit 2017?
- Anwendung als iv Bolus mit anschließender Infusion (2 h?)
- Dosierung abhängig vom Antikoagulans
- Bildung von nicht-neutralisierenden Antikörpern bei 17% der Patienten
- Erhöhung von D-Dimer und Prothrombin Fragment 1 und 2 bei einzelnen Patienten – klinische Relevanz?

Management von Blutungen unter NOAKs: Modifizierter EHRA-Algorithmus



Hämodialyse Clearance-Daten:

- 62 % nach 2 Stunden
- 68 % nach 4 Stunden

* Limitierte klinische Erfahrung