

Stellungnahme der DSG zum Einsatz von Andexanet Alpha

Faktor Xa-Antagonisten sind wirksame und häufig eingesetzte Medikamente zur Vorbeugung und Behandlung venöser Thrombembolien und zur Prävention von ischämischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmern. Trotz des geringeren Risikos für intrakranielle Blutungen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten, gehen auch Faktor Xa-Inhibitoren mit schweren und auch tödlichen Blutungsereignissen einher.

Andexanet Alpha wurde im April 2019 zur Behandlung schwerwiegender Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban – nicht aber unter Edoxaban oder Heparinen - in Europa zugelassen. Die Zulassung ist auf Erwachsene im Krankenhaus begrenzt, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierbarer Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Seit Kurzem ist das Präparat unter dem Handelsname Ondexxya^R nun auch verfügbar. Zu den schwerwiegenden Blutungen gehören Hirnblutungen, die grundsätzlich zunächst immer als lebensbedrohlich anzusehen sind.

Das Medikament wurde bislang nicht gegen die aktuelle Standardtherapie (z.B. PPSB) getestet. Insofern ist derzeit ungeklärt, inwieweit sich das klinische Outcome durch Andexanet verbessern lässt. Eine entsprechende Studie dazu wurde von FDA und EMA gefordert und rekrutiert zur Zeit Patienten. Die Zulassung durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) erfolgte als bedingte Zulassung unter der Auflage regelmäßiger Unbedenklichkeitsberichte, den ersten bereits nach 6 Monaten, der Einhaltung eines Risikomanagementsplans und der Durchführung weiterer Studien. Hierzu gehört eine einarmige Studie zur Untersuchung der Korrelation der Anti-Faktor Xa-Aktivität mit der Blutstillung und des Thromboserisikos sowie einer randomisierten Vergleichsstudie gegenüber dem bisherigen Standard bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen.

Fazit:

Die DSG sieht in Andexanet Alpha eine zusätzliche therapeutische Option in der Behandlung schwerer Blutungen unter den beiden Faktor Xa-Antagonisten. Die zugelassene Therapieoption mit Andexanet kann die Behandlung mit Apixaban und Rivaroxaban sicherer machen; die Datenlage erlaubt jedoch noch keine abschließende Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit.

Andexanet kann auf neuromedizinischem Fachgebiet bei intrakraniellen Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban im ärztlichen Ermessen eingesetzt werden. Dazu bedarf es einer

ausreichenden neurovaskulären Fachexpertise und einer kritischen Risiko-Nutzen-Abwägung im Einzelfall. Unter diesen Voraussetzungen empfiehlt die Europäischen Schlaganfallorganisationen (ESO) die Gabe von Andexanet bei Hirnblutungen unter Rivaroxaban und Apixaban..(1).

Als Alternative steht eine Behandlung mit Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB) zur Verfügung. Ob Andexanet der bisherigen Standardtherapie v.a. mit PPSB überlegen ist, ist derzeit nicht geklärt. Die DSG unterstützt die Durchführung weiterer Studien zur Klärung der Sicherheit und Wirksamkeit von Andexanet im Vergleich zu Alternativtherapien sowie die Klärung der Frage der Vergütung in Deutschland.

Hintergrund

Andexanet Alpha ist eine rekombinante inaktive Form des humanen Faktor Xa Proteins, das Faktor Xa-Inhibitoren kompetitiv bindet und ihre Wirkung hemmt. Bei gesunden älteren Freiwilligen, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden, antagonisierte Andexanet die Anti-Faktor Xa- Aktivität wirksam, ohne dass häufig schwere Nebenwirkungen auftraten (2).

Die multizentrische, offene, einarmige ANNEXA-4 Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa bei akuten, schweren Blutungen bei Patienten unter einer gerinnungshemmenden Therapie mit Faktor-Xa-Inhibitoren zu evaluieren. Nach einem Zwischenbericht mit 67 Patienten (3) wurden 2019 die Ergebnisse der Gesamtstudie mit 352 Patienten mit schwerer akuter Blutung (meist intrakranielle Blutungen (64%) oder gastrointestinale Blutungen (26%) innerhalb von 18 Stunden nach Einnahme eines Faktor Xa Inhibitors publiziert (4). 254 Patienten erfüllten die Kriterien für die Effektivitätsanalyse von Andexanet. Darunter waren neben Patienten, die Rivaroxaban und Apixaban erhielten, auch wenige Patienten, die Edoxaban oder Enoxaparin eingenommen hatten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 77 Jahren, die meisten litten unter einer kardiovaskulären Vorerkrankung.

Die Therapie bestand aus der Gabe eines Bolus Andexanet Alpha gefolgt von einer zweistündigen Infusion. Die Dosierung von Andexanet wurde auf das zuvor eingenommene Antikoagulans und den zeitlichen Abstand zur Einnahme abgestimmt. Ausgeschlossen waren u.a. Patienten, bei denen innerhalb von 12 Stunden eine größere OP geplant war oder die in den letzten zwei Wochen ein thrombotisches Ereignis erlitten haben.

Die beiden Endpunkte der Studie waren der Abfall der Anti-Faktor-Xa-Aktivität nach Andexanet alfa-Applikation und der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine gute bis exzellente Wirksamkeit erreicht werden konnte bei Teilnehmern, die zuvor Apixaban oder Rivaroxaban eingenommen hatten. Eine Placebogabe verbot sich aufgrund der Schwere der Erkrankung aus ethischen Gründen.

Nach dem Andexanet-Bolus sank die Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Patienten unter Apixaban (n=134) im Mittel von 149,7 ng/ml auf 11,1 ng/ml (92% Reduktion) und bei Patienten unter Rivaroxaban (n=100) im Mittel von 211,8 ng/ml auf 14,2 ng/ml (92% Reduktion). Bei 82% der Patienten konnte zwölf Stunden nach der Behandlung eine gute bis exzellente hämostatische Wirksamkeit von Andexanet festgestellt werden.

Im 30-Tage-Beobachtungszeitraum verstarben 49 Patienten (14%). Bei 34 Patienten (10%) traten Thrombosen auf. Sieben Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, 14 einen Schlaganfall, 13 eine tiefe Venenthrombose und fünf eine Lungenembolie.

Aufgrund dieser Studien hat die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) jetzt eine bedingte Zulassung von Andexanet als Gegenmittel bei schweren Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban ausgesprochen (5)

Für eine normale Zulassung reichte die Datenlage nicht aus. Andexanet alfa ist nicht zur Vorbehandlung vor einer dringenden Operation geeignet. Aufgrund fehlender Daten wird die Anwendung zur Aufhebung der Wirkung von Edoxaban oder Enoxaparin nicht empfohlen. FDA und EMA haben vom Hersteller Portola eine Vergleichsstudie gegen Standardtherapie (z.B. PPSB) gefordert, die gerade anläuft. Ein Entgelt für die Anwendung von Andexanet ist noch nicht vereinbart.

Als Alternative zu Andexanet Alpha stehen insbesondere Prothrombinkomplex-Präparate zur Verfügung, die jedoch ebenfalls nicht in randomisierten Studien untersucht wurden und für die keine explizite Zulassung für Blutungen unter Faktor Xa-Hemmern vorliegt (6). In prospektiven Studien ließ sich mit Prothrombinkomplex-Konzentraten bei 65% bis 81% der Patienten mit schweren Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban eine gute Blutstillung erreichen (7-9).

Literatur:

1) Christensen H, et al. European Stroke Organisation's Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in acute Intracerebral Hemorrhage. *Eur Stroke J.* 2019;published 15.5.2019:2396987319849763

2) Siegal DM et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.

- 3) Connolly SJ et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors.. N Engl J Med 2016;375:1131-1141
- 4) Connolly SJ et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019 ;380: 1326–1335
- 5) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf
- 6) Maegle M, et al.: Dt. Ärztebl. Int. 2016; 113: 575-82
- 7) Majeed, A. et al.: Blood 2017; 130: 1706-12
- 8) Schulman, S et al.: Thromb. Haemost. 2018; 118: 842-51
- 9) Smith, MN. et al.: J. Thromb. Thrombolysis 2019; 48: 250-5