

Reversibilität bei direkten oralen Antikoagulantien

## Hemmung der Wirkung der Faktor-Xa-Inhibitor-Aktivität durch Andexanet Alfa

**Blutungen stellen eine wesentliche Komplikation bei der Behandlung mit Faktor Xa-Inhibitoren dar. Spezifische Mittel zur Hemmung der Wirkungen dieser Arzneimittel fehlen bislang. Andexanet soll die gerinnungshemmende Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren umkehren. wie Autoren aus Kalifornien berichten.**

In einer Untersuchung bei gesunden älteren Probanden wurden 5 mg Apixaban zweimal täglich oder 20 mg Rivaroxaban täglich gegeben. Für jeden Faktor Xa-Inhibitor wurde eine zweiteilige randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit Andexanet durchgeführt. Letzteres wurde als Bolus oder als Bolus plus eine 2-Stundeninfusion verabreicht. Das primäre Outcome war die mittlere prozentuale Änderung der Anti-Faktor Xa-Aktivität, die ein Maß für die Faktor Xa-Hemmung durch das Antikoagulans darstellt.

Unter den mit Apixaban behandelten Teilnehmern wurde durch den Andexanet-Bolus die Anti-Faktor-Xa-Aktivität um 94% (24 Teilnehmer) reduziert im Vergleich zu einer 21%-igen Reduktion der mit Placebo therapierten Teilnehmern (9 Teilnehmer) ( $P < 0.001$ ). Die ungebundene Apixaban-Konzentration verringerte sich um 9.3 ng/ml unter Andexanet Alfa im Vergleich zu 1.9 ng/ml unter Placebo ( $P < 0.001$ ). Die Thrombin-Bildung wurde innerhalb von 2 bis 5 Minuten zu 100% vollständig wiederhergestellt im Ver-

gleich zu 11% der mit Placebo-therapierten Teilnehmer ( $P < 0,001$ ). Unter den mit Rivaroxaban behandelten Teilnehmern war die Anti-Faktor-Xa-Aktivität um 92% bei denjenigen, die einen Andexanet-Bolus erhielten, reduziert (27 Teilnehmer), im Vergleich zu 18% unter denen, die Placebo erhielten (14 Teilnehmer) ( $P < 0.001$ ). Die ungebundene Rivaroxaban-Konzentration wurde um 23.4 ng/ml reduziert im Vergleich zu 4.2 ng/ml ( $P < 0.001$ ). Die Thrombin-Bildung wurde in 96% der mit Andexanet-Bolus therapierten Personen im Vergleich zu 7% der Placebo therapierten Teilnehmer ( $P < 0,001$ ) wiederhergestellt. Diese Effekte wurden auch aufrechterhalten, wenn Andexanet als Bolus und Infusion verabreicht wurde.

In einer Untergruppe der Teilnehmer wurde eine vorübergehende Erhöhung des Niveaus von D-Dimer und der Prothrombin-Fragmente 1 und 2 beobachtet, die sich innerhalb von 24 bis 72 Stunden auflösten. Es wurde über keine schwerwiegenden unerwünschten oder thrombotischen Ereignisse berichtet.

**FAZIT:** Andexanet kehrt die gerinnungshemmende Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban bei älteren gesunden Probanden innerhalb von Minuten nach Verabreichung und für die Dauer der Infusion mit Andexanet Alfa um, ohne Hinweise auf klinisch relevante toxische Wirkungen. ▼ WFR

Quelle: Siegal et al N Engl J Med 2015;373(25):2413-24

Entresto® verbessert Überlebensaussichten

## Neue Herzinsuffizienz-Therapie: Bis zu zwei Jahre länger leben

**Der Wechsel von der Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer auf die dual wirksame Angiotensin- und Neprilysin-Hemmung verlängert die Lebenszeit um ein bis zwei Jahre, wie Experten auf Basis der PARADIGM-HF-Studie berechnet haben.**

Entresto® (Sacubitril/Valsartan) ist seit November 2015 für die Indikation symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zugelassen. Das neue Medikament verhindert den Abbau natriuretischer Peptide durch Hemmung von Neprilysin und verstärkt damit deren kardioprotektive Wirkung. Andererseits supprimiert es das bei Herzinsuffizienz überaktive Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).

Der klinische Nutzen von Entresto® wurde in der Studie PARADIGM-HF dokumentiert. Das neue Medikament erwies sich in der Studie dem ACE-Hemmer Enalapril als klar überlegen. Kardiovaskuläre Todesfälle und Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz (primärer kombinierter Endpunkt) wurden signifikant um 20 Prozent gegenüber Enalapril reduziert. Die Gesamtsterberate war signifikant um 16 Prozent und die Rate für die kardiovaskuläre Mortalität signifi-

kant um 20 Prozent niedriger. Die Zahl der Klinikeinweisungen wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz wurde signifikant um 21 Prozent verringert.

PARADIGM-HF wurde aufgrund der deutlich besseren Wirksamkeit der Kombination nach einer medianen Behandlungszeit von 27 Monaten vorzeitig abgebrochen. Es stellt sich daher die Frage, wie der prognostische Nutzen von Entresto® auf längere Sicht aussehen würde. Autoren der Studie haben versucht, darauf eine Antwort zu geben.

Mit Hilfe komplexer mathematischer Methoden, wie sie die Lebensversicherer benutzen, wurde altersspezifisch die noch verbleibende Lebenszeit von Personen, die den Teilnehmern der PARADIGM-HF Studie entsprechen, analysiert. Der so projizierte Gewinn an zusätzlicher Lebenszeit betrug im Alter zwischen 45 und 75 Jahren konsistent ein bis zwei Jahre, vorausgesetzt, dass die Wirkung von Entresto® konstant über Jahre und Jahrzehnte erhalten bleibt.

▼ WFR

Quelle: Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan N Engl J Med 2015; 373:2289-2290 DOI: 10.1056/NEJMc1509753