

Strategier for reversering af non-vitamin K orale antikoagulantia

Frederik Uttenthal Larsen¹, Anne-Mette Hvas^{2,3} & Erik Lerkevang Grove^{1,3}

STATUSARTIKEL

1) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
 2) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital
 3) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger
 2016;178:V03160212

Orale antikoagulantia har en central plads i forebyggelse og behandling af tromboemboliske sygdomme, og forbruget i Danmark er kraftigt stigende (**Figur 1**). I de senere år er flere nye antikoagulantia blevet introduceret på markedet, hvor der indtil 2009 kun fandtes vitamin-K-antagonister (VKA). De nye farmaka betegnes non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAKs). Blødning er den hyppigste komplikation i forbindelse med behandling med antikoagulantia, herunder også NOAKs, hvilket er dokumenteret i både fase III- og senere kliniske studier [1], og reversering af den antikoagulerende effekt kan ved akutte alvorlige blødninger potentielt være livreddende. Effekten af VKA kan i et vist omfang reverseres [2], hvilket hidtil har været problematisk ved NOAK-behandling. Formålet med denne statusartikel er at diskutere aktuelle og kommende muligheder for reversering af NOAKs.

ORALE ANTIKOAGULANTIA

NOAKs kan inddeles i to typer med forskellige virkningsmekanismer: den direkte faktor IIa-hæmmer, dabigatranetexilat, samt de direkte faktor Xa-hæmmere, rivaroxaban, apixaban og edoxaban. Farmakodynamik og kinetik for NOAKs fremgår af **Tabel 1** [3, 4]. NOAKs har en hurtigt indsættende og stabil virkning, som muliggør, at præparaterne gives i faste doser uden behov for monitorering. Plasmahalveringstiden er relativt kort, hvilket er en fordel ved blødning eller behov for akut kirurgi. Omfanget af interaktioner med fødevarer og andre lægemidler er beskedent. NOAKs' effekt og sikkerhed som forebyggende behandling mod iskæmisk apopleksi og systemisk tromboembolisk sygdom hos patienter med nonvalvulær atrieflimren er veldokumenteret [5, 6], og det samme gælder forebyggelse og behandling af dyb venøs trombose [7] og lungeemboli [8]. Patienter med mekaniske hjerteklapper er en vigtig undtagelse [9], hvor kun VKA anvendes. Sammenholdt med VKA-behandling indebærer behandling med NOAKs omtrent 50% risikoreduktion for hæmoragisk apopleksi [5, 6]. Dette er medvirkende til, at man i internationale retningslinjer anbefaler NOAKs frem for VKA til patienter med nonvalvulær atrieflimren. Selvom NOAK-behandling generelt medfører lavere risiko for større blødninger, er der for de fleste NOAKs en øget risiko for gastrointestinal blødning [5, 6].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAKs) imødekommer flere af vitamin-K antagonisternes begrænsninger, men blødning er fortsat den hyppigste komplikation, og præparaterne er markedsført uden antidot.
- ▶ Idarucizumab er netop introduceret som antidot til dabigatran, og flere antidoter er på vej til behandling af livstruende blødning under behandling med de øvrige NOAKs.
- ▶ Disse antidoter har potentiale til at give en bedre blødningskontrol ved akut livstruende blødning, som skyldes NOAKs og dermed en større sikkerhed for patienter, der er i antikoagulationsbehandling.

Blødning under antikoagulationsbehandling er forbundet med høj mortalitet uanset typen af antikoagulantia [10, 11]. Det stigende forbrug af NOAKs har tydeliggjort nødvendigheden af at kunne reversere den antikoagulerende effekt hurtigt og effektivt.

LABORATORIEANALYSER

Rutinemæssig monitorering af NOAKs antikoagulerende effekt har ingen rolle i behandlingen, men kvantificering af effekten er nyttig ved alvorlig blødning, mistanke om behandlingssvigt, overdosering eller behov for akut kirurgi. Analyserne har tillige relevans ved overvejelser om reversering af den antikoagulerende effekt, hvor hurtige analysesvar er afgørende. Generelle koagulationsanalyser som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og international normaliseret ratio er vidt tilgængelige, men er ikke velegnede til vurdering af effekten af NOAKs.

Trombintids (TT) sensitivitet for dabigatran er meget høj. TT i normalområdet udelukker derfor tilstedeværelse af dabigatran i plasma og dermed også blødningsrisiko, der er associeret med lægemidlet [12]. Fortyndet TT (dTT), trombininhibitor, forlænges koncentrationsafhængigt under behandling med dabigatran og kan anvendes som kvantitativt mål. *Ecarin clotting-tid* (ECT) har høj sensitivitet og korrelerer lineært med dabigatrans plamakoncentration [13, 14]. Analysen udføres dog kun få steder i Danmark.

Specifikke anti-Xa-analyser anvendes til at måle fak-

tor Xa-hæmmers aktivitet direkte. Der er en stærk linær sammenhæng mellem aktivitetsmål og plasmakoncentration [12]. For alle analyserne gælder, at sammenhængen mellem plasmakoncentration og den klinisk antikoagulerende effekt ikke er dokumenteret endnu.

NOAK-forgiftning vil afspejles ved analyse med tromboelastografi/metri (TEG/ROTEM), hvor koagulationsinitieringen forlænges [15]. Et normalt ROTEM-resultat udelukker dog ikke tilstedeværelse af NOAK [16].

REVERSERING AF NON-VITAMIN K ORALE ANTIKOAGULANTIA

Aktivt kul kan reducere absorptionen af nyindtaget NOAK (inden for to timer). Behandling med protrombinkomplekskoncentrat (PCC), 25 IE/kg, kan overvejes ved alvorlig blødning efter overdosering med faktor IIa- eller Xa-hæmmere. PCC indeholder koagulationsfaktor II, VII, IX, X samt protein C og S. Plasmakoncentrationen af disse koagulationsfaktorer øges, hvorved trombingenerationen stimuleres, hvilket indirekte modvirker effekten af faktor IIa- og Xa-hæmmerne. Effekten er dog ikke overbevisende, specielt ikke for dabigatran [17], og der er risiko for tromboemboliske komplikationer [18]. Rekombinant faktor VIIa (eptacog alfa (Novoseven)) er ikke undersøgt til reversering af NOAKs og bør ikke anvendes.

Dabigatran kan fjernes ved hæmodialyse, men denne behandling er vanskelig at effektuere i en akut situation med en blødende patient [19]. Processen er tidskrævende og bør formentlig forlænges længe efter, at man har opnået lave koncentrationer af stoffet i blodet, da NOAKs fordeler sig i såvel det intravaskulære som det ekstravaskulære rum. Når dabigatran fjernes fra blodbanen, redistribueres det frie aktive stof fra ekstravaskulærrummet til blodbanen [20].

ANTIDOT TIL FAKTOR IIA-HÆMMERE

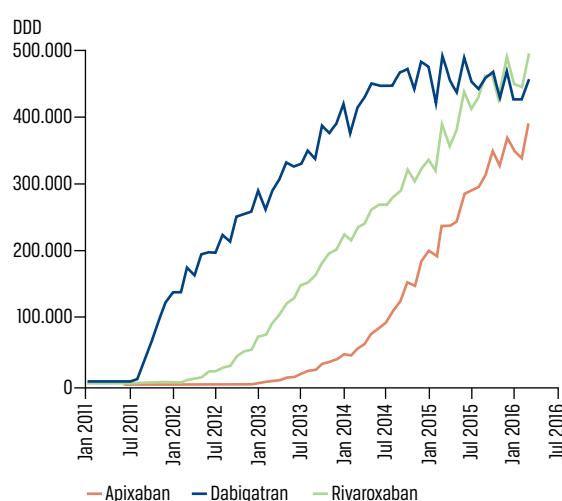
Idarucizumab er en specifik antidot til dabigatran og blev markedsført i Danmark i december 2015 under navnet Praxbind. Idarucizumab er et rekombinant, humaniseret fragment af monoklonalt antistof, som binder selektivt til dabigatran med ca. 350 gange højere affinitet end trombin [21]. Idarucizumab binder både frit og trombinbundet dabigatran. Det samlede kompleks kan ikke interagere med trombin, men filtreres og elimineres renalt. Indgift af idarucizumab medfører en umiddelbar stigning i dabigatrans totalplasmakoncentration, hvilket afspejler dabigatran bundet til antidoten, idet der ikke måles forlængede koagulationstider. Når idarucizumab binder dabigatran, diffunderer frit dabigatran fra ekstravaskulærrummet til blodbanen drevet af en vedvarende høj gradientforskel som følge af den øjeblikkelige neutralisering af redistribueret stof

[20]. Et dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase I-studie med idarucizumab med 110 unge, raske mænd viste, at indgift af supraterapeutiske doser (8 g idarucizumab) var uden pro- eller antikoagulerende effekt [22]. I alt 35 personer fik herefter 220 mg dabigatran/dag over fire døgn, og på fjerdedagen fik de tillige idarucizumabinfusioner i varierende doser. Resultatet var en hurtig neutralisering af koagulationstiden (dTT, ECT, aPTT og TT) og vedvarende reversering (over 72 timer) af dabigatrans antikoagulerende effekt [20].

I interimanalysen af REVERSE AD-studiet, et kohortestudie uden kontrolgruppe, inkluderede man 90 patienter, der var i dabigatranbehandling og havde enten: a) alvorlig blødning eller b) uopsætteligt behov for en invasiv procedure. Patienterne blev behandlet med 5 g idarucizumab givet intravenøst, hvilket normaliserede dTT og ECT hos hhv. 98% og 89% af patienterne i gruppe a samt 93% og 88% i gruppe b i løbet af minutter. Mediantiden til blødningskontrol var 11,4 timer i førstnævnte gruppe, hvilket understreger vigtigheden af andre hæmostasetiltag. Idarucizumab kan eliminere dabigatrans rolle, men andre årsager skal også håndteres, f.eks. ved multitraumer og kirurgi. Fem patienter fik tromboemboliske komplikationer (5,6%), og 18 patienter døde (20%) [23], heraf halvdelen mere end fire døgn efter indgift af antidoten, hvilket må tilskrives patienternes alvorlige tilstand og komorbiditet.

REVERSE AD-studiets åbenlyse svaghed er fraværet af en kontrolgruppe, der ikke muliggør en definitiv konklusion om en klinisk behandlingsgevinst. Alvorlige blødningskomplikationer under behandling med NOAKs kan medføre et hurtigt og eklatant blodtab. Udfaldet kan da i højere grad være betinget af blødningskildens størrelse, lokalisation og tilgængelighed

FIGUR 1



Salg af non-vitamin K orale antikoagulantia i Danmark opgjort i definerede daglige doser (DDD).

TABEL 1

Farmakodynamik og farmakokinetik for non-K-vitamin orale antikoagulantia.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Virkningsmekanisme	Trombinhæmmer	Faktor Xa-hæmmer	Faktor Xa-hæmmer	Faktor Xa-hæmmer
Biotilgængelighed, %	3-7	60-70	66	62
Halveringstid, t.	12-16	5-13	8-15	10-14
Tid til maksimal plasmakoncentration, t.	2	2-4	3-4	1,5
Binding til plasmaproteiner, %	35	90	87	80
Renal udskillelse, %	85	Ca. 33	Minimum 27 [30]	50
Metabolisering via lever, galde, %	15	70	70	50

samt eventuel komorbiditet hos den pågældende patient snarere end muligheden for hurtig neutralisering af koagulationstiden. Data for det samlede REVERSE AD-studie, ca. 500 patienter, offentliggøres ultimo 2016. Grundet risikoen for tromboemboliske episoder og den sparsomme kliniske erfaring har fagudvalget under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i retningslinjer fra januar 2016 anbefalet at reservere overvejelser om indgift af idarucizumab til patienter med livstruende blødning, hvor det samtidig kan sandsynliggøres, at dabigatran er årsag til blødningen. Akut uopsættelig kirurgi er derfor ikke en indikation ifølge RADS. Behandlingen regnes for at være en specialstopgave. Er indikationen klar, gives der 5 g idarucizumab fordelt på to doser over 5-10 minutter.

ANTIDOT MOD FAKTOR XA-HÆMMERE

Andexanet alfa (AnXa) er et modificeret, rekombinant faktor Xa-protein, som er katalytisk inaktivt. Molekylet binder de direkte faktor Xa-hæmmere og heparinanti-trombinkomplekser med høj affinitet uden at influere på den normale koagulationskaskade. Plasmahalveringstiden er ca. en time. AnXa binder tillige lavmolekylært heparin (LMH)-aktiveret antitrombin og modvirker dermed antitrombins inaktivering af faktor Xa. LMH hæmmer dog også i nogen grad faktor IIa, som ikke påvirkes af AnXa [18, 24].

I et randomiseret, placebokontrolleret fase II-studie fik deltagerne 5 mg apixaban/dag i 3,5 døgn og blev herefter allokeret til intravenøst givet AnXa-bolus (400 mg) eller samme bolus fulgt af kontinuerlig infusion 4 mg/min over to timer. I samme studie blev raske behandlet med rivaroxaban til *steady state*-plasmaniveau og fik herefter 800 mg AnXa som bolusinjektion eller bolus fulgt af kontinuerlig infusion 8 mg/min over to timer. Anti-faktor Xa-aktiviteten faldt hhv. 94% og 92% inden for minutter i apixaban- respektive rivaroxaban-gruppen efter bolusinfusion og persisterede under den kontinuerlige indgift. Reversering af anti-faktor Xa-aktiviteten varede 1-2 timer efter indløb af AnXa, men returnerede herefter til placeboniveau. Forbigående forhøjede niveauer af fibrin D-dimer og protrombin-

fragmenter blev set, men der var ingen tromboemboliske komplikationer [25]. Hvis AnXa anvendes i tilfælde af akut blødning, indikerer de publicerede data, at kontinuerlig infusion kan være nødvendig, indtil NOAKs er elimineret fra cirkulationen. Desuden kan immungenicitet, dvs. antistofdannelse mod strukturelt modificerede proteiner, teoretisk set føre til autoimmun faktor X-mangel [18, 25]. Fase 3-studier, hvor man undersøger effekten af AnXa i faktor Xa-hæmmerrelateret blødning, er undervejs (ClinicalTrials.gov NCT02329327).

ANTIDOT MOD FAKTOR IIA- OG XA-HÆMMERE

PER977 (ciraparantag/aripazin) er et lille vandopløseligt molekyle, der binder og inhiberer den antikoagulerende virkning af dabigatran, rivaroxaban, apixaban og edoxaban, men også ufraktioneret heparin og LMH. Det binder ikke til koagulationsfaktorer eller albumin [26]. Ex vivo-studier på humant plasma har vist komplet PER977-medieret reversering af anti-faktor Xa-aktivitet udløst af rivaroxaban og apixaban. I en dyremodel er der påvist > 90% blødningsreduktion ved PER977-behandling af rotter, som fik en massiv overdosis af NOAKs [27]. Andre betvivler, hvorvidt PER977 direkte reverserer NOAKs antikoagulerende effekter, eller om det endda i stedet virker prokoagulerende [28].

Der foreligger in vivo-data om 80 personer, som fik en intravenøs bolus PER977 i doser på 5-300 mg enten uden forbehandling eller efter behandling med 60 mg edoxaban. En bolusinfusion af PER977 på 100-300 mg normaliserede koagulationstiden i fuldblod inden for 10-30 minutter, og den forblev stabil over et døgn [29]. Der blev ikke målt prokoagulerende aktivitet (fibrin D-dimer, protrombinfragmenter). Erfaring og viden savnes især om virkningsmekanismen.

KONKLUSION

NOAKs har på flere måder en gunstig profil ved anti-koagulansbehandling. Særligt den mere forudsigelige behandlingseffekt og den lavere risiko for intrakranial blødning sammenholdt med VKA kommer patienterne til gode. Idarucizumab er netop markedsført som anti-

dot og kan potentielt bedre prognosen for patienter, der har livstruende blødning under dabigatranbehandling. Andre præparater til reversering af de øvrige NOAKs er på vej.

SUMMARY

Frederik Uttenthal Larsen, Anne-Mette Hvas & Erik Lerkevang Grove:

Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Ugeskr Læger 2016;178:V03160212

Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are alternatives to vitamin K antagonists and provide consistent anticoagulation with equal or better clinical outcome and no need for routine monitoring. Bleeding is a feared complication of anticoagulants. Until recently, no specific agent has been available for reversal of NOACs. Idarucizumab binds dabigatran for rapid reversal of its activity without procoagulant effects. Andexanet alpha (expected release in 2016) and PER977 are antidotes under clinical development. This article summarizes current and potential future options to antagonize NOACs.

KORRESPONDANCE: Erik Lerkevang Grove. E-mail: erikgrove@dadnet.dk
ANTAGET: 3. august 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. oktober 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in »real-world« patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73.
- Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;385:2077-87.
- Fenger-Eriksen C, Münster A-M, Grove EL. New oral anticoagulants: clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:651-9.
- Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012;72:1739-53.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
- Providencia R, Grove EL, Husted S et al. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thromb Res* 2014;134:1253-64.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during rivaroxaban therapy in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-63.
- Held C, Hylek EM, Alexander JH et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2015;36:1264-72.
- Cuker A, Siegal DM, Crowther MA et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128-39.
- Douxflis J, Mullier F, Robert S et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays: laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97.
- Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol* 2015;172:315-36.
- Solbeck S, Meyer MAS, Johansson PI et al. Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thrombelastography. *Int J Cardiol* 2014;176:794-9.
- Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM. *Anaesthesist* 2012;61:948-53.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
- Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015;113:931-42.
- Singh T, Maw TT, Henry BL et al. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1533-9.
- 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;386:680-90.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: Functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-62.
- 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;113:1-9.
- Pollack CV, Reilly P, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19:446-51.
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.
- Laulicht B, Bakhru S, Jiang X et al. Antidote for new oral anticoagulants: mechanism of action and binding specificity of PER977. *J Thromb Haemost* 2013;11:75.
- Laulicht B, Bakhru S, Lee C et al. Small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation* 2012;126:A11395.
- Hollenbach S, Lu G, DeGuzman F et al. Andexanet-alfa and PER977 (arapazine) correct blood loss in a rabbit liver laceration model - only andexanet reverses markers of fXa-mediated anticoagulation. *Circulation* 2014;130:A14657.
- Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:1-2.
- Hellfritzsch M, Damkier P, Pottegård A et al. Inconsistencies in reporting of renal elimination among NOACs: the case of apixaban. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2016;25:346-8.