

Antikoagulation mit DOAK

## Wirksamkeit von Faktor-Xa-Inhibitoren mit Antidot zuverlässig aufheben

Leoni Burggraf, Hamburg

**Faktor-Xa-Inhibitoren werden effektiv und häufig zur Prophylaxe und Behandlung venöser Thromboembolien und zur Prävention von ischämischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmern eingesetzt. Allerdings kann ihre Gabe schwere Blutungen hervorrufen. In diesem Fall ist eine schnelle und zuverlässige Aufhebung der Wirkung indiziert, wie Experten auf einem von Portola initiierten Symposium im Rahmen des DIVI-Kongresses erklärten. Mit Andexanet alfa steht nun das erste Antidot für die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zur Verfügung.**

**D**irekte orale Antikoagulanzen (DOAK) beeinflussen – anders als die Vitamin-K-Antagonisten – nicht die Synthese der Gerinnungsfaktoren, sondern interagieren direkt mit ihnen. Zudem binden sie nicht nur freie, sondern auch Clot-gebundene Zielmoleküle. Die Gerinnungsfaktoren können dann nicht mehr als Proteasen aktiv sein. Faktor-Xa-Inhibitoren unterbinden durch Hemmung des Faktors Xa die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Hinsichtlich der pharmakokinetischen Interaktionen stehen die Enzyme vom Typ Cytochrom P450 und das Transportprotein P-Glykoprotein (P-gp) im Fokus. Eine Hemmung führt zu einer Wirkungsverstärkung mit der Folge einer höheren Blutungsneigung. Die Kombination der oralen Gerinnungshemmer mit Thrombozytenfunktionshemmern, Heparinen oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern kann ebenfalls zu einer Wirkungsverstärkung inklusive unerwünschter Blutungen führen. Vor allem bei älteren, multimorbiden Patienten, die häufig fünf oder mehr Medikamente gleichzeitig einnehmen, sollte daher besonders achtsam agiert werden.

### Antidot im Fokus

Tritt eine lebensbedrohliche oder unkontrollierte Blutung auf, muss die Wirkung des DOAK schnell und zuverlässig aufgehoben werden. Für die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban steht mit Andexanet alfa (Ondexxya®) nun das erste zugelassene Antidot zur Verfügung. Es handelt sich um eine rekombinante Form des humanen Faktor-Xa-Proteins, bei dem allerdings die enzymatische Aktivität fehlt. Dadurch ist das Molekül nicht mehr in der Lage, Prothrombin zu spalten und zu aktivieren. Darüber hinaus kann es keinen Prothrombinasekomplex mehr bilden, sodass das Protein keinerlei antikoagulatorische Wirkungen mehr aufweist.

### Mehr Sicherheit für die Therapie mit Faktor-Xa-Inhibitoren

In einer prospektiven, einarmigen, unverblindeten Phase-IIIb/IV-Studie wurden die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität sowie die Rate einer guten oder sehr guten hämostatischen Wirksamkeit innerhalb von 12 Stunden nach der Infusion bewertet [1]. Nach

der niedrigen bzw. hohen Gabe eines Bolus Andexanet alfa (400 mg/800 mg) gefolgt von einer zweistündigen Infusion (480 mg/960 mg) zeigte sich, dass die Anti-Faktor-Xa-Aktivität

- bei Patienten unter Apixaban im Mittel von 149,7 ng/ml auf 11,1 ng/ml (92%-Reduktion) und
- bei Patienten unter Rivaroxaban im Mittel von 211,8 ng/ml auf 14,2 ng/ml (92%-Reduktion) sank.

Bei einem Großteil der Patienten (82%) konnte zwölf Stunden nach der Behandlung eine gute bis exzellente hämostatische Wirksamkeit festgestellt werden. Prof. Dr. med. Pawel Kermer, Sande, ist nach ersten klinischen Erfahrungen der Meinung, dass das Antidot Andexanet alfa mehr Sicherheit für die Therapie mit Faktor-Xa-Inhibitoren bietet.

### Quelle

Prof. Dr. med. Sirak Petros, Leipzig, Prof. Dr. med. Dietmar Fries, Innsbruck, Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Grottke, Aachen, Prof. Dr. med. Pawel Kermer, Sande; Symposium „Blutungen unter Antikoagulanzen – Herausforderungen, Management und Aufhebung der Wirkung von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren“, veranstaltet von Portola im Rahmen des Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) 2019, Hamburg, 5. Dezember 2019.

### Literatur

1. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326–35.

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

## Vielversprechende Therapieoption bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Dr. Jasmine Thibaut, Stuttgart

Im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) diskutierten Experten in einem von der Firma Alexion veranstalteten Symposium über neue Therapieoptionen für Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD).

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) sind seltene und schwerwiegende entzündliche Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems, die meist die Sehnerven und das Rückenmark betreffen. Die Prävalenz liegt mit 1–4 pro 100 000 Personen deutlich niedriger als bei multipler Sklerose (MS). Frauen sind 9-mal häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung verläuft in Schüben. Der Altersgipfel bei Erstmanifestation ist mit 39 Jahren etwas später als bei MS. Die Erkrankung kommt in der asiatischen und afro-amerikanischen Bevölkerung etwas häufiger vor. Es besteht eine Verwandtschaft zu anderen Antikörper-assoziierten Erkrankungen wie das Sjögren-Syndrom, Lupus erythematoses und Myasthenia gravis.

Dr. med. Refik Pul, Essen, erläuterte in seinem Vortrag die Bedeutung des Komplementsystems sowie dessen unkontrollierte Aktivierung bei NMOSD. Priv.-Doz. Dr. Ilya Aizenberg, Bochum, ging in seinem Vortrag auf den aktuellen Stand der Pathophysiologie und der Diagnostik der NMOSD ein. Histopathologisch sind demyelinisierende Läsionen mit hochgradiger axonaler Degeneration und krankheitsspezifische Autoantikörper gegen das astrozytäre Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (AQP4) zu beobachten. Mehr als drei Viertel aller NMOSD-Patienten sind AQP4-Antikörper-positiv. Ziele bei NMOSD sind:

- frühe Diagnosestellung

- aktive Schubtherapie mit früher Apherese-Therapie
- langjährige Immunotherapie bereits nach dem 1. Schub

Die Erkrankung wird oft mit anderen neurologischen Erkrankungen wie der MS verwechselt. Doch gerade MS-Arzneimittel können das Fortschreiten von NMOSD verschlimmern.

### Komplement-Inhibitor Eculizumab

Priv.-Doz. Dr. Nico Melzer, Münster, berichtete über die Therapie mit dem Komplement-Inhibitor Eculizumab (Soliris®). Eculizumab ist der erste Vertreter einer Arzneimittelklasse, die über eine Hemmung des C5-Proteins im terminalen Teil der Komplement-Kaskade wirkt. Dabei adressiert es zielgerichtet den zentralen Pathomechanismus der unkontrollierten Komplement-Aktivierung: Der monoklonale IG2/4k-Antikörper bindet selektiv und hoch affin an den Komplementfaktor C5 und verhindert dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b. Dadurch blockiert er die terminale Komplement-Kaskade mit Bildung des Membranangriffskomplexes (MAK), der als transmembranöse Pore die postsynaptische Membran schädigt. Eculizumab ist bereits mehrere Jahre zugelassen:

- seit 2007 zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie
- seit 2011 zur Behandlung des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms

- seit 2017 zur Behandlung von erwachsenen, therapierefraktären Patienten mit Acetylcholin-Rezeptor-(AChR)-Antikörper-positiver Myasthenia gravis
- Seit 2019 hat Eculizumab eine Zulassungserweiterung in der EU als erste Therapieoption zur Behandlung von NMOSD bei erwachsenen Patienten, die positiv für AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf haben, erhalten.

### PREVENT-Studie

Die Daten zu Eculizumab basieren auf der PREVENT (Prevention of Relapses and Evaluation of Eculizumab in NMOSD Treatment/ECU-NMO-301)-Studie (Tab. 1), in der Eculizumab zusätzlich zur bestehenden Therapie bei Patienten mit AQP4-Antikörper-positiven NMOSD untersucht wurde.

Einschlusskriterien waren:

- eine bestätigte NMOSD-Diagnose
- seropositiv auf AQP4-Antikörper
- schubförmiger Krankheitsverlauf

Für die Studie wurden 143 erwachsene Patienten 2:1 auf Verum bzw. Placebo randomisiert. Sie durften zur Schubprävention eine stabile Erhaltungsdosis der nach Protokoll erlaubten, supportiven immunsuppressiven Therapie (IST) erhalten und wurden vor Studienbehandlung

Tab. 1. Studiendesign der PREVENT-Studie

Erkrankung	NMOSD
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab vs. Placebo bei Patienten mit AQP4-Antikörper-positiver NMOSD
Studientyp/Design	Interventionell, randomisiert, multinational, doppelblind, parallel, Phase-III
Patienten	143
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Eculizumab (n = 96)</li> <li>■ Placebo (n = 47)</li> </ul> jeweils zusätzlich zur bestehenden Therapie
Primärer Endpunkt	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
Sponsor	Alexion Pharmaceuticals
Studienregister-Nr.	NCT01892345 (ClinicalTrials.gov)

NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

## Pressekonferenz

gegen *Neisseria meningitidis* geimpft. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub.

### Signifikante Schubreduktion unter Eculizumab

Ein signifikanter Effekt von Eculizumab im Vergleich zu Placebo konnte bezüglich des primären Endpunktes beobachtet werden (94 %, Hazard-Ratio 0,058;  $p < 0,0001$ ). Nach 48 Wochen waren 98 % der Patienten in der Verum-Gruppe noch schubfrei, verglichen mit 63 % in der Placebo-Gruppe. Nach 144 Wochen waren noch 96 % versus 45 % der Patienten schubfrei. Die Anzahl der Schübe war

unter Eculizumab signifikant geringer als unter Placebo, unabhängig davon, ob die Patienten eine begleitende IST erhielten.

### Sicherheitsprofil

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis. Allerdings erhöht Eculizumab das Risiko einer Meningokokkeninfektion, die sehr schnell einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen kann. Daher müssen Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden sollen, mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung mit einem Meningokokkenimpfstoff geimpft

werden. Sollte der Abstand zwischen Impfung und Eculizumab-Verabreichung weniger als 2 Wochen betragen, so ist eine zweiwöchige prophylaktische Antibiotikagabe nach Impfung indiziert. Alle Patienten sollten auf frühe Anzeichen einer Meningokokkeninfektion beobachtet werden.

### Quelle

Dr. med Refik Pul, Essen, Priv.-Doz. Dr. Ilya Ayzenberg, Bochum, Priv.-Doz. Dr. Nico Melzer, Münster, Symposium „Eine neue Ära bei NMOSD“, veranstaltet von Alexion im Rahmen des DGN-Kongresses, Stuttgart, 27. September 2019, .

## Nosokomiale Infektionen

### Ceftolozan/Tazobactam bei nosokomialer Pneumonie

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

**Die Cephalosporin/Beta-Lactamase-Hemmer-Kombination Ceftolozan/Tazobactam hat nun auch eine Zulassung zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie. Im Vergleich zu den anderen Indikationen wird es hier in doppelter Dosierung eingesetzt. Klinische Studienergebnisse wurden bei einem Satellitensymposium und einem Pressegespräch der Firma MSD im Rahmen des 19. DIVI-Kongresses vorgestellt.**

Die Diagnose nosokomiale Pneumonie (Hospital-acquired pneumonia [HAP]) ist klinisch definiert:

- Auftreten frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme
- Vorliegen von (mindestens) zwei von drei klinischen Kriterien (eitriges Trachealsekret; Fieber  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ; Leukozyten  $> 10\,000/\mu\text{l}$  oder  $< 4000/\mu\text{l}$ )
- Radiologische Kriterien (Nachweis eines persistierenden oder progredienten pulmonalen Infiltrats in der Röntgenthoraxuntersuchung (oder einer Computertomographie des Thorax) [1])

Eine *beatmungsassoziierte* Pneumonie (Ventilator-associated pneumonia [VAP])

liegt vor, wenn die Pneumonie in Zusammenhang mit einer mindestens 48-stündigen maschinellen Beatmung auftritt (Aufreten einer Hypoxämie oder/und akute Veränderungen an den Beatmungseinstellungen, um eine adäquate Oxygenierung zu ermöglichen). Davon zu unterscheiden sind die Patienten, die infolge einer nosokomialen Pneumonie *beatmungspflichtig* geworden sind (ventilated HAP [vHAP]); sie sind in der Regel besonders schwer erkrankt.

Ausschlaggebend für das Infektionsrisiko im Krankenhaus sind das lokale Erregerspektrum und das Vorkommen Antibiotika-resistenter Erreger, insbesondere der

multiresistenten. Ein bedeutender Risikofaktor für das Auftreten multiresistenter Erreger ist der (zu) großzügige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika.

### Kalkulierte antibiotische Therapie

Gemäß S3-Leitlinie soll die kalkulierte antibiotische Therapie der nosokomialen Pneumonie nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial (Erregernachweis, Resistenztestung) so rasch wie möglich begonnen werden, bei sepsisassoziierten Organdysfunktion sogar innerhalb einer Stunde [1]. Die Substanzauswahl soll dabei immer vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden.

Bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger (MRE) gehören Aminopenicilline (mit Beta-Lactamase-Inhibitor), Cephalosporine der Gruppe 3a (Ceftriaxon, Cefotaxim) und pneumokokkenwirksame Fluorchinolone zu den empfohlenen Therapieoptionen [1].

Bei erhöhtem Risiko für Infektionen mit MRE sollen zur kalkulierten Monotherapie oder initial in Kombination eingesetzt werden: Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ceftazidim (nur in Kombination mit einer gegen grampositive Erreger wirksamen Substanz), Imipenem oder Meropenem. Bei sepsisassoziierten Organdys-

funktion oder/und invasiver Beatmung soll mit einem Fluorchinolon oder einem Aminoglykosid kombiniert werden, bei Verdacht auf eine MRSA-Infektion mit einer MRSA-wirksamen Substanz (Linezolid oder Vancomycin).

Die Therapie soll nach 48 bis 72 Stunden reevaluiert werden und wenn möglich deeskaliert werden. Insgesamt beträgt die Therapiedauer in der Regel 7 bis 8 Tage.

### Neue Option bei nosokomialer Therapie

Als weitere Option für die kalkulierte Therapie der nosokomialen Pneumonie (einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie) wurde im August 2019 Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa<sup>®</sup>,

**Kasten**) in einer Dosierung von dreimal täglich 3 g i. v. (2 g Ceftolozan/1 g Tazobactam) zugelassen.

Grundlage für diese Zulassungserweiterung war eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie, in der Ceftolozan/Tazobactam mit Meropenem verglichen wurde [2].

### Nichtunterlegenheit vs. Meropenem

Eingeschlossen wurden erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) Patienten mit nosokomialer Pneumonie, die intubiert waren und mechanisch beatmet wurden. Sie erhielten über 8 bis 14 Tage alle acht Stunden

- 3 g Ceftolozan/Tazobactam (n = 362) oder
- 1 g Meropenem (n = 364) als einstündige Infusion.

Nach 28 Tagen waren in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe 87 Patienten (24,0 %) verstorben, in der Meropenem-Gruppe 92 Patienten (25,3 %; primärer Endpunkt). Die gewichtete Differenz betrug 1,1 Prozentpunkte mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von -5,1 bis 7,4; Ceftolozan/Tazobactam war demnach gegenüber Meropenem nicht unterlegen. In der Subgruppe der

### Ceftolozan/Tazobactam

Die Kombination Ceftolozan/Tazobactam ist in der Dosierung dreimal täglich 1,5 g bereits seit 2015 zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen und komplizierter Harnwegsinfektionen verfügbar. Es wirkt gegen die hier häufig ursächlichen gramnegativen Erreger *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*, die alle auch als Erreger nosokomialer Pneumonien eine Rolle spielen, sowie gegen die grampositiven Erreger *Streptococcus anginosus*, *S. constellatus* und *S. salivarius*. Weitere Ceftolozan/Tazobactam-empfindliche gramnegative Erreger nosokomialer Pneumonien sind *Haemophilus influenzae* und *Serratia marcescens*.

Mit der Dosierung von dreimal täglich 3 g i. v. bleibt die durchschnittliche Ceftolozan-Konzentration in der bronchoalveolären Epithelflüssigkeit (epithelial lining fluid [ELF]) über das gesamte Dosierungsintervall  $> 8$  mg/l, also über der minimalen Hemmkonzentration der relevanten Erreger.

Die genannten Dosierungen gelten bei einer Creatinin-Clearance  $> 50$  ml/min; bei schlechterer Nierenfunktion sind Anpassungen erforderlich.

beatmungspflichtigen Patienten (n = 207) zeigte sich sogar ein Vorteil von Ceftolozan/Tazobactam, nicht dagegen bei den Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie (n = 519).

Wichtigster sekundärer Endpunkt war die klinische Heilung bei einer Kontrolluntersuchung 7 bis 14 Tage nach Ende der Behandlung. Sie wurde in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe bei 139 von 218 Patienten (63,8 %) und in der Meropenem-Gruppe bei 143 von 221 Patienten (64,7 %) erreicht. Auch hier errechnete sich eine Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam.

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten unter Ceftolozan/Tazobactam bei 11 % und unter Meropenem bei 8 % der Patienten auf, schwere Nebenwirkungen bei 2 % vs. 1 %.

### Fazit

Ceftolozan/Tazobactam als weitere Option zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie kann dazu beitragen, Carba-peneme in dieser Indikation einzusparen

und ihnen ihre wichtige Rolle als Reserveantibiotika im Krankenhaus zu erhalten.

### Quelle

Prof. Dr. Holger Rohde, Hamburg, Dr. Hartmuth Nowak, Bochum, Priv.-Doz. Dr. Dominic Wichmann, Hamburg, Satellitensymposium „Gramnegative Infektionen – Bleibt alles beim Alten?“ und Presse-Roundtable „Neue Indikation: Zerbaxa<sup>®</sup> als Therapieoption bei HAP/VAP“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen des 19. Kongresses der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Hamburg, 5. Dezember 2019.

### Literatur

1. Dalhoff K, et al. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. AWMF-Register Nr. 020–013.
2. Kollef MH, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1299–311. Epub 2019 Sep 25.