

Spontanní “re-dabigatranizace” po podání antidota

MUDr. Jaroslav Pažout



KLINIKA
ANESTEZIOLOGIE
A RESUSCITACE

3. LF UK a FNKV



perorálně užívané antikoagulační látky

- 50 let trhu dominoval warfarin
- od roku 2008 na trhu dabigatran (přímý inhibitor trombinu)
- v roce 2011 uveden na trh rivaroxaban (přímých inhibitor aktivovaného faktoru X)
- používán akronym NOAC = Non-vitamin K Oral Anticoagulans, dříve jako New Oral Anticoagulans
- užívá se též i DOAC = Direct Oral Anticoagulans

indikace dabigatranu

- u pacientů s fibrilací síní jako prevence iktu a systemové embolizace
 - v porovnání s warfarinem nižší výskyt tromboembolických příhod při stejném riziku krvácivých komplikací
- léčba a profylaxe plicní embolie a hluboké žilní trombózy
 - stejný účinek a bezpečnostní profil jako u warfarinu

dabigatran vs warfarin

- výhodnější farmakokinetika
 - rychlý nástup účinku (3 hodiny vs 3 dny)
 - predikovatelné vstřebávání z GIT
 - kratší biologický poločas (12 vs 30 hodin)
 - menší interindividuální variabilita

U většiny pacientů není nezbytné monitorovat efekt léčby

Dabigatran: how the drug company withheld important analyses

In an investigation by *The BMJ* Deborah Cohen finds that recommendations for use of new generation oral anticoagulants may be flawed because regulators did not see evidence showing that monitoring drug plasma levels could improve safety

Deborah Cohen *investigations editor, The BMJ*

- výrobce zamlčel, že monitorováním antikoagulačního účinku a následnou úpravou dávky klesne počet závažných krvácivých komplikací o 30-40%
- ve studii RE-LY (na jejímž základě FDA schválila užívání dabigatranu) bylo testováno relativně méně osob vyššího věku než odpovídá skutečnému nasazení léku v praxi (17% vs 30% pacientů starších 80) let

Nevýhody dabigatranu

- cena preparátu, cena antagonisty
- interakce s ostatními léky:
 - pokles hladiny léku s rizikem trombogenních komplikací při užívání rifampicinu, některých antiepileptik, kortikoidů, preparáty s třezalkou
 - vzestup hladiny dabigatranu s rizikem krvácení při užívání azolových antimykotik, makrolidů a antiarytmik (amiodaron)
- dabigatran se vylučuje ledvinami - riziko kumulace při renální insuficienci

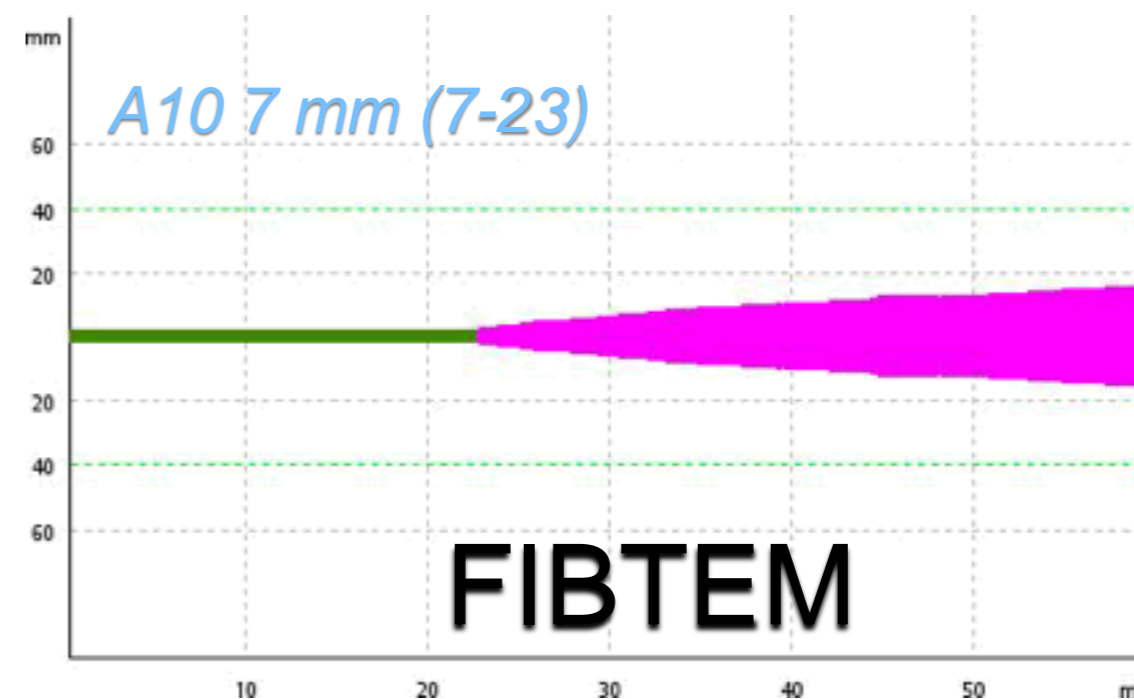
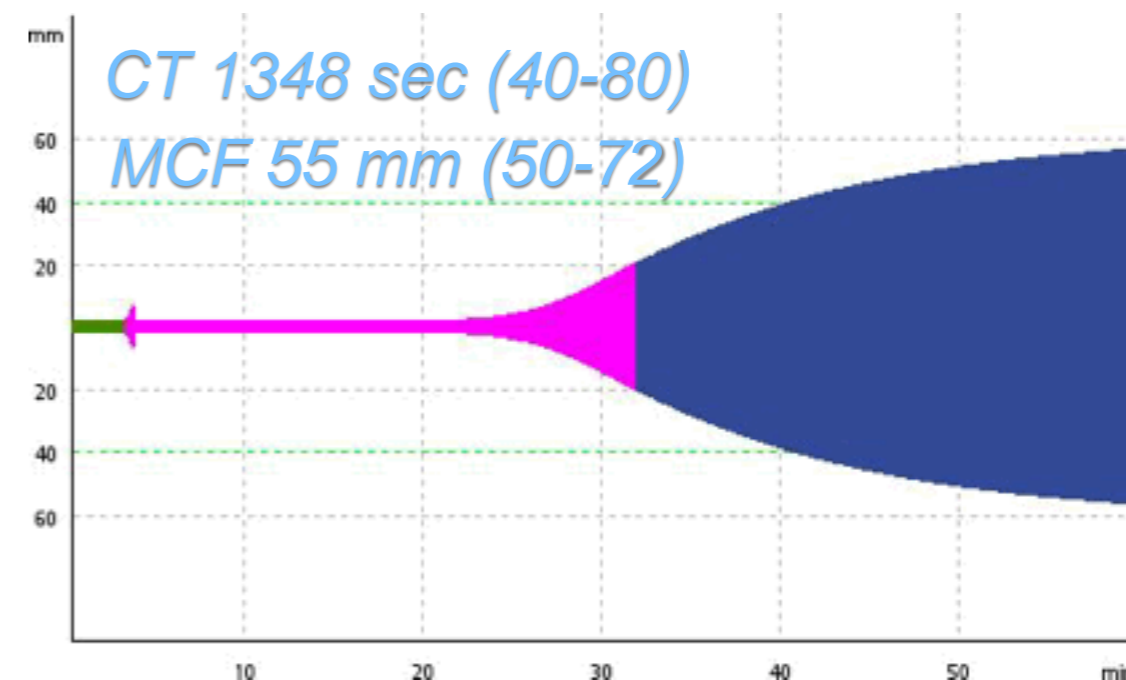
Kazuistika pacienta předávkovaného dabigatranem

Pacient 81 let, antikoagulován pro paroxysmy FiS, st. p. nefrektomií pro Grawitze, CrCL 34 ml/hod.

- pád s fr. L2 před 1/2 rokem, následně imobilní, rehabilitován v LDN
- nyní akutní krvácení do GIT, šokový stav, přijmán na lůžko KAR
- v dokumentaci zmínka o užívání warfarinu
- gastroskopie nenalezla zdroje krvácení

příjmová laboratoř

HB	95 g/L
PT INR	> 10
APTT INR	> 6
PLT	250 * 10 ⁹ mL
kreatinin	178 umol/L



jak postupovat v případě život-ohrožujícího krvácení navozeného perorálními antikoagulancii ?

- pokud je krvácení způsobené warfarinem, podat vitamín K + PCC (při $INR > 6$ je doporučená dávka PCC 50 j/kg)
- pokud je krvácení způsobené dabigatranem, podat idarucizumab 5 g
- pokud je krvácení vyvolané neznámým NOAC je doporučeno podat PCC v dávce 25-50 j PCC na kg
- máme podezření na warfarin, podán vitamín K a 3500 j PCC

Laboratoř po podání PCC

- Protrombinový čas (INR) > 10
- APTT - ratio > 6
- Trombinový čas - ratio > 7
- Anti-Xa $< 0,10$ UI/ml



- dalším dotazováním potvrzeno užívání dabigatranu v dávce 2 x 110 mg / den
- hladina dabigatranu toho času ve FNKV nestanovována (vzorek uchován k dodatečnému stanovení hladiny dabigatranu)
- pacient dále 48 hodin bez známek krvácení, stav se stabilizoval
- po 48 hodinách opět krváčí do GIT - podán idarucizumab i.v. v dávce 5 gramů

idarucizumab (Praxbind®)

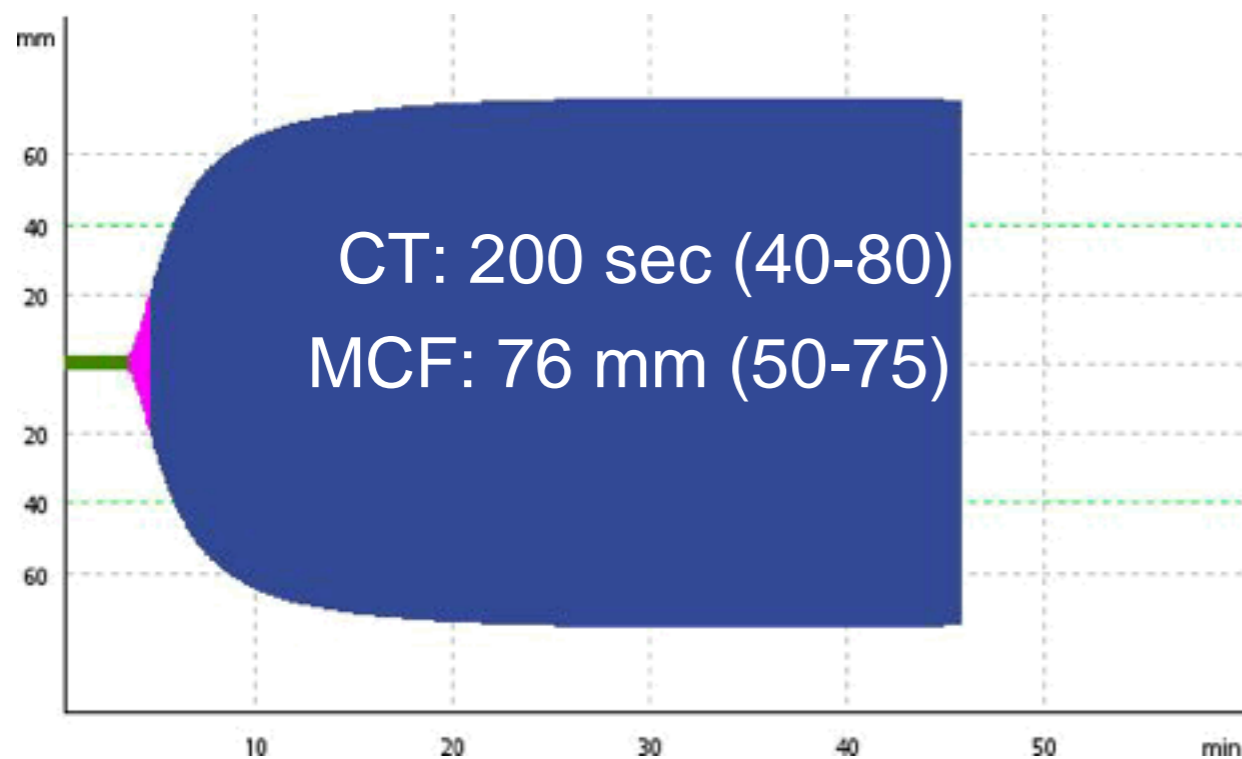
- “humanizovaný” Fab fragment myší monoklonální protilátky s vysokou afinitou k dabigatranu
- idarucizumab má v porovnání s dabigatranem velmi malý distribuční objem (je jen v plazmě) a rychle se eliminuje (biologický poločas 45 minut)
- doporučená dávka 5 gramů (2 lahvičky po 2,5 g) podaná během 5-20 minut
- tato dávka je navržena tak, aby neutralizovala dabigatran u 98% pacientů

dynamika laboratorních testů

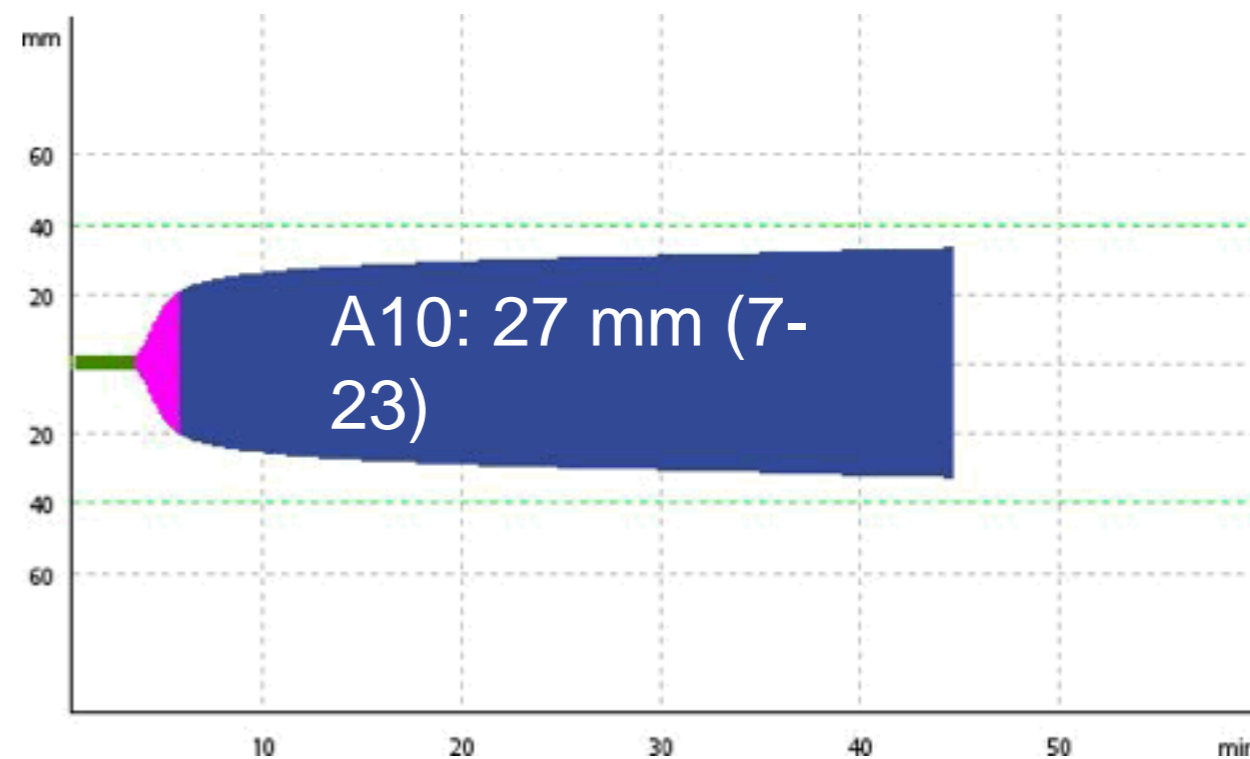
	příjem	za 24 h	za 48 h	po podání Praxbindu	za 72 h	za 96 h	
Hladina dabigatra nu ng/ml (ug/l)	-	3306	1541	< 20	489		48-200
PT INR	> 10	> 10	5,3	1	2	1,6	0,8-1,2
APTT INR	> 6	> 6	4,8	1,3	3,2	2,5	0,8-1,2
TT INR		>7	>7	1	>7	>7	0,8-1,2

- pacient po první dávce idarucizumabu nekrvácí, další dávka nepodána
- koagulační parametry se postupně normalizovaly

ROTEM ZA 24 hodin po podání idarucizumabu



EXTEM



FIBTEM

závěr

- stanovení hladiny dabigatranu u rizikových pacientů (renální selhání, hypovolemie, věk > 75 let, užívání léků zvyšující vstřebávání dabigatranu)
- v případě supratherapeutických hladin (během terapie nemá hladina dabigatranu překračovat 200 ug/ml) nemusí doporučená dávka 5 gramů idarucizumabu stačit
- pokud nelze stanovit hladinu léku, je možné se orientovat podle aPTT (hodnota > 1,3 je spojene se zvýšeným rizikem krvácení) + klinický stav
- kapsle s dabigaranem se musí polykat celé (nedrtit, nerozpouštět obsah)!

Děkuji za pozornost!

- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., et al., S. Y. E. J., 2009. (n.d.). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>)
- Schulman, S., Kearon, C., et al., A. K. E. J., 2009. (n.d.). Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>)
- Cohen, D. (2014). Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *Bmj*, 349(jul23 12), g4670–g4670. <http://doi.org/10.1136/bmj.g4670>
- Hemostázu, Č. S. P. T. A. (2016, January 13). Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními anticoagulancii (NOACs), <https://csth.cz/soubory/csth-postup-pri-krvaceni.pdf>
- Česko-slovenský mezioborový doporučený postup, „Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči,“
- Eikelboom, J. W., Quinlan, D. J., van Ryn, J., & Weitz, J. I. (2015). Idarucizumab. *Circulation*, 132(25), 2412–2422. <http://doi.org/10.1161/circulationaha.115.019628>
- Pollack, C. V., Reilly, P. A., van Ryn, J., Eikelboom, J. W., Glund, S., Bernstein, R. A., et al. (2017). Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 431–441. <http://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>