

Limitace účinnosti idarucizumabu při akutním renálním selhání – kazuistika

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Tomáš Trávníček³, Tereza Jelínková³, Jan Žák⁴

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny v Brně

³Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, FN u sv. Anny v Brně

⁴I. chirurgická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny v Brně

Idarucizumab, fragment monoklonální protilátky schopný vázat molekuly dabigatranu v ekvimolárním množství, je specifickým antidotem pro dabigatran. Dávka idarucizumabu byla odhadnuta na základě pozorovaných plazmatických koncentrací dabigatranu tak, aby vedla k okamžitému, úplnému a trvalému zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu. Aktuálně je doporučeno jednorázové podání 5 g intravenózně. Za určitých situací ale může dojít k vyčerpání kapacity idarucizumabu a k opětovnému nárůstu plazmatických koncentrací dabigatranu v řádu několika hodin po iniciálním podání. Jednu z takových situací ilustrujeme případem pacientky s akutním renálním selháním, kdy ani navzdory podání druhé dávky idarucizumabu nedošlo k trvalé reverzi účinku dabigatranu. Dostupnost specifického antidota je nespornou výhodou dabigatranu oproti ostatním přímým antikoagulanciím. Jeho použití je s ohledem na limitace jeho účinnosti třeba kriticky zhodnotit. A to především u pacientů s akutním renálním selháním či s velmi vysokými plazmatickými koncentracemi dabigatranu.

Klíčová slova: dabigatran, idarucizumab, akutní renální selhání, účinnost, limity.

Limitations of idarucizumab efficacy in acute renal failure – a case report

Idarucizumab, a monoclonal antibody fragment capable of binding dabigatran molecules in a 1 : 1 stoichiometric relationship, is a specific antidote for dabigatran. The dose of idarucizumab was estimated based on observed plasma concentrations of dabigatran to achieve immediate, complete, and sustained reversal of the anticoagulant effect of dabigatran. Currently, a single dose of 5 g intravenously is recommended. However, in certain situations, the capacity of idarucizumab may be exhausted, and dabigatran plasma concentrations may rise again within hours of initial administration. We illustrate one such situation with a patient with acute renal failure, where despite the administration of the second dose of idarucizumab, there was no sustained reversal of the effect of dabigatran.

The availability of a specific antidote is an indisputable advantage of dabigatran over other direct anticoagulants. Its use needs to be critically evaluated in view of the limitations of its efficacy. This is especially true in patients with acute renal failure or very high plasma concentrations of dabigatran.

Key words: dabigatran, idarucizumab, acute renal failure, efficacy, limits.

Úvod

Dabigatran, přímý inhibitor trombinu a aktuálně jediný perorální zástupce této skupiny, je indikován v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní a v prevenci a léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie (1).

Ve srovnání s warfarinem se při srovnatelné účinnosti jeví bezpečnější (2–4), nicméně závažná a život ohrožující krvácení zůstávají reálným rizikem. Určitou nevýhodou dabigatranu je jeho farmakokinetika – je vylučován z 85 % v aktivní formě glomerulární filtrací, z čehož

plyne jeho kontraindikace u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a potenciál k úpravě dávky u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30–50 ml/min) (1, 5). Další úpravy dávky dabigatranu jsou

podmíněné věkem, komorbiditami, konkomitantní medikací či kombinací těchto faktorů a konkrétní úpravy jsou pro jednotlivé situace podrobně popsány v souhrnu údajů o přípravku (1). Cílem je redukce rizika krvácení, které je dávkově závislým účinkem všech antikoagulancií; redukce dávky dabigatranu není současně spojena s proporcionální ztrátou účinnosti díky relativně konstantnímu riziku ischemických příhod v klinicky relevantních plazmatických koncentracích (6). Narozdíl od ostatních přímých perorálních antikoagulancií má dabigatran běžně na trhu k dispozici specifické antidotum idarucizumab.

Idarucizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky, který s vysokou afinitou a specifitou vyvazuje volný i na trombin vázaný dabigatran (afinita dabigatranu k idarucizumabu je přibližně 300násobně vyšší než k trombinu) (7). Standardně se podává ve dvou po sobě jdoucích 2,5g dávkách podaných i.v. bolusem či jako 5–10minutová infuze (9). Takto idarucizumab zajistí prakticky okamžité a úplné zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu u většiny pacientů (8, 10), ač některé práce stejně jako níže popsaná kazuistika ukazují, že za určitých okolností

může být jedna samostatná dávka nedostatečná (11–16).

Popis případu

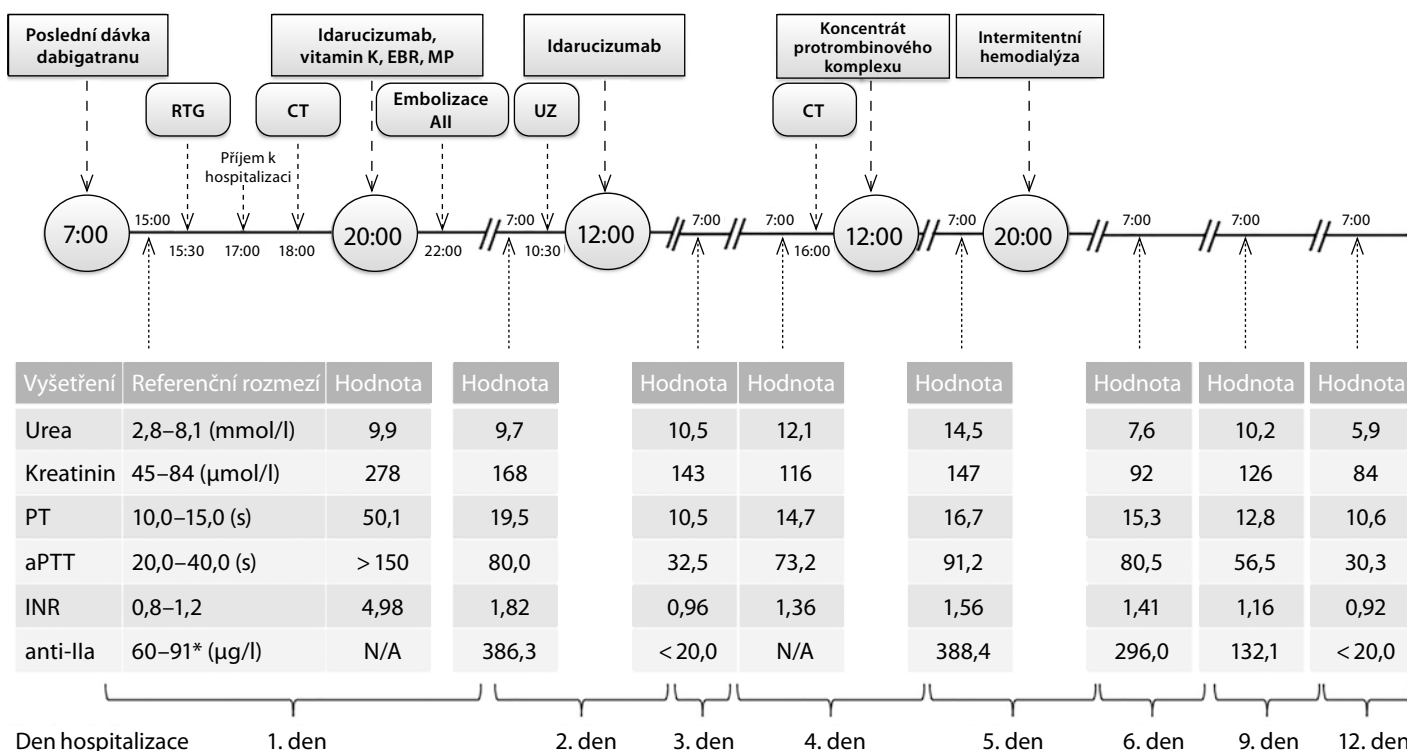
82letá polymorbidní pacientka s fibrilací síní léčená dabigatranem (150 mg 2× denně) a metoprolol sukcinátem (100 mg 1× denně) byla přijata k hospitalizaci po pádu v domácnosti. V rámci RTG vyšetření byla zjištěna fraktura raménka stydké kosti a následné CT vyšetření ukázalo přítomnost objemného hematomu v malé pánvi s akutním leakem v oblasti fraktury, následně částečně ošetřeným neselektivní embolizací arteria iliaca interna. V laboratorním nálezu dominovala elevace renálních parametrů a významně prodloužené koagulační časy (Obr. 1). Pro anemizaci byl podán idarucizumab 5 g, vitamin K 10 mg intravenózně, mražená plazma a erytrocytární koncentráty. Kontrolní odběr 11 hodin po podání idarucizumabu potvrdil nedostatečnou účinnost/rebound fenomén dabigatranu (anti-IIa 386,3 µg/l). Současně došlo k progresi hematomu v malé pánvi a další anemizaci. V odstupu 16 hodin od první dávky byl tudíž znovu podán idarucizumab (5 g). Po 19 hodinách od podání druhé dávky idaru-

cizumabu se normalizovaly koagulační časy a poklesla i hodnota anti-IIa (< 20 µg/l). Pro kardiální dekompenzaci při pozitivní bilanci tekutin a oligurii byla indikována intermitentní hemodialýza. Kontrolní odběr anti-IIa před intermitentní hemodialýzou potvrdil opětovnou redistribuci dabigatranu a nárůst anti-IIa (388,4 µg/l) navzdory podání druhé dávky idarucizumabu. Intermitentní dialýza přispěla k mírnému snížení koncentrace dabigatranu (anti-IIa 296 µg/l). Díky postupné obnově diurézy nebyly další cykly dialýzy nutné. Postupně docházelo k normalizaci renálních funkcí a poslední kontrola anti-IIa v odstupu 10 dní po podání poslední dávky idarucizumabu potvrdila kompletní eliminaci dabigatranu. Hematom postupně regredoval a nedocházelo již k dalšímu prohloubení anemizace. Konkrétní načasování jednotlivých intervencí a laboratorních vyšetření shrnuje Obr. 1.

Diskuze

Dostupnost specifického antidota je, navzdory jeho finanční nákladnosti, mnohdy považována za výhodu dabigatranu oproti ostatním přímým perorálním antikoagulanciím. Výše uvedená kazuistika nicméně dokládá limitace

Obr. 1. Souhrn intervencí a vývoj laboratorních parametrů v čase



Legenda: aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, EBR – erytrocytární koncentrát, MP – mražená plazma, PT – protrombinový test, *průměrná údolní koncentrace

účinnosti tohoto antidota u specifických skupin pacientů. Je třeba si připomenout rozdíly ve farmakokinetice dabigatranu a idarucizumabu a povahu vlastního farmakodynamického účinku idarucizumabu, které tyto limity podmiňují.

Dabigatran je léčivo s poměrně velkým distribučním objemem (rozmezí 0,7–1,0 l/kg) (1, 5), zatímco idarucizumab jako fragment monoklonální protilátky má díky své molekulové hmotnosti pouze malou tkáňovou distribuci (5, 9). Idarucizumab váže volné i na trombin vázané molekuly dabigatranu, a to v ekvimolárním poměru 1 : 1, neváže ale dabigatran distribuovaný v tkáních. Z dostupných dat studie REVERSE-AD vyplývá, že při běžné dávce 2 × 2,5 g je idarucizumab schopen plně a trvale antagonizovat dabigatran v plazmatické koncentraci dosahované standardním dávkováním (medián údolní/píkové plazmatické koncentrace v ustáleném stavu při dávce 110 mg 2 × denně 65,9/133 ng/ml, při dávce 150 mg 2 × denně 93/184 ng/ml) (studie REVERSE-AD, RE-LY) (6, 10, 17). Nicméně vylučovacím kritériem studie RE-LY byla clearance kreatininu < 30 ml/min; ve studii REVERSE-AD bylo pacientů s tímto stupněm renální insuficience zařazeno v jednotlivých větvích pouze 10 %, resp. 18 % subjektů (10, 17). Právě tato skupina pacientů se jeví jako riziková z hlediska iniciálně vysoké plazmatické koncentrace dabigatranu a/nebo rebound fenoménu podmíněného redistribucí dabigatranu z tkání při současně omezené eliminaci léčiva z organismu. Pochopitelně pak může dojít k překročení vazebné kapacity idarucizumabu v plazmě. Za připomenutí jistě stojí i skutečnost, že díky absolutnímu poklesu plazmatické koncentrace dabigatranu po podání protilátky je redistribuce z tkání po koncentračním gradientu potencována. Druhým faktorem je rozdílnost biologických poločasů dabigatranu a idarucizumabu a jejich změna při renální insuficienci (v případě idarucizumabu pouze změna iniciálního, nikoli terminálního poločasu) (1, 5, 8). Doba redistribuce dabigatranu z tkání tak může překročit dobu přítomnosti protilátky v organismu (18).

Pacienti s akutním renálním selháním se tak jeví jako skupina citlivá k omezenému či pouze přechodnému účinku idarucizumabu, resp. jako populace v riziku vysycení molární kapacity idarucizumabu v horizontu několika hodin po podání dávky. To potvrzují práce,

kde byla podána nižší dávka idarucizumabu (8), publikované kazuistiky (11–15) a studie (16), včetně práce McBride et al., kteří kazuistiku doplňují souhrnem nejdůležitějších poselství pro praxi a právě omezená účinnost idarucizumabu u pacientů s akutním renálním selháním je jedním z nich (18). Nicméně klinické konsekvence opětovné elevace plazmatických koncentrací dabigatranu zůstávají s otazníkem. Minimálně Eikelboom et al. nepozoroval souvislost mezi renální insuficiencí a dobou do zastavení krvácení či dobou do dosažení adekvátní hemostázy (16).

Navzdory opakovaně kontrolované hodnotě anti-IIa ve výše popsaném případě je třeba zdůraznit, že tato hodnota nemá být vodítkem pro terapii idarucizumabem. Jinými slovy, idarucizumab má být indikován na základě zhodnocení celkového stavu pacienta (hemodynamická stabilita pacienta, lokalizace a závažnost krvácení, potřeba chirurgického výkonu či jiné urgentní intervence, apod.) nikoli na základě laboratorních hodnot (19). Hodnota anti-IIa má pomocný charakter a umožňuje lépe odhadovat přítomnost dabigatranu v plazmě a jeho možný podíl na krvácení, případně ilustrovat překročení vazebné kapacity idarucizumabu při omezené renální exkreci dabigatranu. Vrátime-li se k výše popsanému případu, indikací pro druhou dávku idarucizumabu nebyla laboratorní hodnota anti-IIa, nýbrž celkový stav pacientky (progrese hematomu, anemizace).

S ohledem na doporučení bude idarucizumab pravděpodobně postupem volby u pacientů s dabigatranem indukovaným nekontrolovaným či život ohrožujícím krvácením nebo u pacientů léčených dabigatranem, kteří potřebují urgentní operační výkon či jinou invazivní proceduru (9, 19). Důležité je připomenout, že ani pro ně ale idarucizumab nepředstavuje jedinou terapeutickou alternativu (symptomatická terapie, mechanická komprese, náhrada intravazálního objemu, hemodynamická podpora, krevní transfúze, plasma, koncentrát protrombinového komplexu se čtyřmi faktory, tranexamová kyselina, hemodialýza) a v řadě případů může být vhodnější a ekonomičtější idarucizumab nepoužít, či jej využít jako přemostující intervenci k další terapii (19, 20). Příklad rozhodovacího schématu pro různé situace nabízí Doporučený postup České společnosti pro trombózu a hemostázu (19) nebo

Gallasi et al., který v managementu zohledňuje i riziko rebound fenoménu dabigatranu u vybraných skupin pacientů (20).

Při snížené funkci ledvin se logicky nabízí otázka časem podmíněné disociace protilátky a dabigatranu a jeho uvolnění nejen z tkáňového, ale i z plazmatického depa. Nicméně komplex má disociační poločas přibližně 11,5 dne a disociace byla minimální i u pacientů s renální insuficiencí (7, 21). Rebound fenomén je tak pravděpodobně podmíněn pouze redistribucí z periferních tkání při omezené exkreci aktivního léčiva z organismu.

S použitím monoklonálních protilátek se pojí riziko produkce tzv. anti-drug (anti-idarucizumab) antibodies. Jejich nízký titr byl zachycen ve studii REVERSE-AD, ale bez vlivu na farmakokinetiku a farmakodynamiku idarucizumabu (22).

U výše popsané pacientky nebyl po podání idarucizumabu zaznamenán žádný nežádoucí účinek. Renální funkce se postupně restaurovaly a intermitentní dialýza mohla být ukončena. V kontextu výše uvedeného za zmínku jistě stojí fakt, že chronicky užívaná dávka dabigatranu u této pacientky měla být s ohledem na věk redukována na 110 mg 2 × denně.

Závěr

Idarucizumab podaný ve standardní dávce je účinným antidotem dabigatranu pro většinu pacientů (pochopitelně za předpokladu splnění kritérií pro jeho použití) a může tak být užitečnou terapeutickou alternativou samostatně či v kombinaci. Limitovanou účinnost idarucizumabu je možné pozorovat u pacientů s kumulací dabigatranu a iniciálně vysokými plazmatickými koncentracemi nebo u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, u nichž může dojít k opětovnému nárůstu plazmatické koncentrace dabigatranu v řádu hodin po podání idarucizumabu. U těchto pacientů je tedy na místě pečlivě zvážit indikaci a benefity (opakovaného) použití idarucizumabu ve srovnání s dalšími terapeutickými alternativami.

Vytvořeno ve spolupráci s LF MU prostřednictvím projektu CZECRIN (LM2023049), podpořeného ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT. Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826)

LITERATURA

1. EMA. Pradaxa [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-1151.
3. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9(2):126-134.
4. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-164.
5. Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook [Internet]. 5th ed. CRC Press; 2019 [cited 2023 Jan 3]. Available from: https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/The_Renal_Drug_Handbook_The_Ultimate.pdf
6. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(4):321-328.
7. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554-3562.
8. Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(1):41-54.
9. EMA. Praxbind [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en.pdf
10. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(6):511-520.
11. Simon A, Domanovits H, Ay C, Sengoelge G, Levy JH, Spiel AO. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1317-1321.
12. Rottenstreich A, Jahshan N, Avraham L, Kalish Y. Idarucizumab for dabigatran reversal - Does one dose fit all? *Thromb Res*. 2016;146:103-104.
13. Steele AP, Lee JA, Dager WE. Incomplete dabigatran reversal with idarucizumab. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(3):216-8.
14. Novak JE, Alamiri K, Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient With End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(1):137-141.
15. Thorborg C, Horn EP, Mofid H, Langer F. Reversal by the specific antidote, idarucizumab, of elevated dabigatran exposure in a patient with rectal perforation and paralytic ileus. *Br J Anaesth*. 2016;117(3):407-409.
16. Eikelboom JW, van Ryn J, Reilly P, Hylek EM, Elsaesser A, Glund S, et al. Dabigatran Reversal With Idarucizumab in Patients With Renal Impairment. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1760-1768.
17. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American Heart Journal*. 2009;157(5):805-810.e2.
18. McBride L, Wang J, Ho P, Langsford D. Dabigatran Toxicity in Acute Kidney Injury: Hemodialysis and Idarucizumab Required. *Kidney Int Rep*. 2018;4(3):500-504.
19. Postup při krvácení a management nemocných léčených novými perorálními anticoagulanciemi (NOACs): dabigatran-etexilát (PRADAXA®), rivaroxaban (XARELTO®), apixaban (ELIQUIS®) a edoxaban (LIXIANA®) [Internet]. Česká společnost pro trombózu a hemostázu. 2018 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/05/Postup-p%C5%99i-krv%C3%A1cen%C3%AD.pdf>
20. Galassi A, Podda G, Monciino P, et al. Dabigatran overload in acute kidney injury: haemodialysis or idarucizumab? A case report and proposal for a decisional algorithm. *Clinical Kidney Journal*. 2021;14(2):712-714.
21. Pollack CV. Evidence supporting idarucizumab for the reversal of dabigatran. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(11, Supplement):33-38.
22. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-441.