

Idarucizumab for urgent reversal of dabigatran before orthotopic heart transplantation

Idarucizumab na urgentné zrušenie účinku dabigatranu pred ortotopickou transplantáciou srdca

Danková M¹, Lesný P¹, Luknár M¹, Lauko V², Gonçalvesová E¹

¹Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Dankova M, Lesny P, Luknar M, Lauko V, Goncalvesova E. **Idarucizumab for urgent reversal of dabigatran before orthotopic heart transplantation.** Cardiology Lett. 2018;27(5):238–241

Abstract: *Background:* The use of dabigatran in patients with atrial fibrillation enlisted for heart transplantation has been limited by unpredictable timing of surgery and high bleeding risk.

Case presentation: A 58-year-old male patient on dabigatran for atrial fibrillation was enlisted for heart transplantation due to advanced heart failure. Upon notification of a suitable heart donor, we prepared the patient for surgery. The last dose of dabigatran was 16 hours prior to the haemocoagulation blood tests. We recorded prolonged activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and confirmed the presence of dabigatran at 31,3ng/ml. Before general anesthesia and extracorporeal circulation we received two boluses of 2.5 mg idarucizumab. Surgery and postoperative period were without complications.

Conclusions: Idarucizumab was associated with an affective hemostasis in the setting of heart transplantation, which allows the use of dabigatran in patients with atrial fibrillation on the heart transplant waiting list. Tab. 2, Ref. 11, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: dabigatran – idarucizumab – heart transplantation

Danková M, Lesný P, Luknár M, Lauko V, Gonçalvesová E. **Idarucizumab na urgentné zrušenie účinku dabigatranu pred ortotopickou transplantáciou srdca.** Cardiology Lett. 2018;27(5):238–241

Abstrakt. *Úvod:* Využitie dabigatranu u pacientov s fibriláciou predsieni zaradených na listinu čakaťelov na transplantáciu srdca bolo limitované nepredvídateľným termínom operačného výkonu s vysokým rizikom krvácania. V článku opisujeme úspešný prípad využitia idarucizumabu pri zrušení účinku dabigatranu u pacienta pred ortotopickou transplantáciou srdca.

Prípad: 58-ročného pacienta s fibriláciou predsieni na antikoagulačnej liečbe dabigatranom sme zaradili na listinu čakaťelov pre manifestné pokročilé srdcové zlyhávanie. Po oznámení vhodného darcu srdca sme pacienta prijali na operačný výkon. Posledné užitie dabigatranu bolo 16 hodín pred realizovanými hemokoagulačnými vyšetreniami. Zaznamenali sme predĺženú hodnotu aktivovaného parciálneho tromboplastinového času (APTT), trombinového času (TT) a potvrdili sme prítomnosť dabigatranu v koncentrácii 31,3 ng/ml. Pred úvodom do anestézy a spustením extrakorporálneho obehu sme podali dva bolusy 2,5 mg idarucizumabu. Samotný výkon a pooperačný priebeh bol bez komplikácií.

Záver: Idarucizumab umožnil efektívne nastolenie hemostázy pred transplantáciou srdca, čo umožňuje využitie dabigatranu aj u čakaťelov na transplantáciu srdca. Tab. 2, Lit. 11, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: dabigatran – idarucizumab – transplantácia srdca

Z ¹Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava a ²Pracoviska hematológie a transfúziológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 9. októbra 2018; prijaté dňa 11. októbra 2018

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Marcela Danková, PhD., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, NÚSCH, a.s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: marcela.dankova@nusch.sk

Veľká časť pacientov s fibriláciou predsiení spĺňa indikačné kritériá antikoagulačnej liečby v redukcii rizika tromboembolických príhod a ich následkov (1). V ostatných rokoch sa v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémového embolizmu čoraz častejšie uplatňujú non-vitamín K dependentné antikoagulanty (NOAK). Celosvetové registre poukázali na prinajmenšom rovnaký antitrombotický účinok a menej krvácajúcich komplikácií u NOAK v porovnaní k antagonistom vitamínu K (2, 3). Nedostatok antidot v prípade nevyhnutnosti rýchleho nastolenia hemostázy (pri živote ohrozujúcom krvácaní, chirurgické výkony s vysokým rizikom krvácania) predstavuje istú nevýhodu vo využití NOAK (4). Dabigatran je prvé non-vitamín K dependentné antikoagulantum, u ktorého bola vyvinutá monoklonálna protilátka – idarucizumab za účelom zrušenia jeho účinku v prípade život ohrozujúceho krvácania alebo urgentnej invazívnej procedúry (5). V článku popisujeme prvý prípad použitia idarucizumabu u pacienta podstupujúceho transplantáciu srdca.

Opis prípadu

58-ročný pacient s krvnou skupinou 0 RhD pozitívny bol zaradený na listinu čakateľov na transplantáciu srdca v auguste 2017 pre pokročilé manifestné srdcové zlyhávanie na podklade hypertrofickej kardiomyopatie bez obštrukcie LVOT s vyčerpanými konzervatívnymi možnosťami liečby. Ochorenie srdca bolo u pacienta známe od roku 1988. Dlhoročne sa liečil aj na arteriálnu hypertenziu a diabetes mellitus na diéte. Od roku 2012 boli dokumentované opakované paroxysmy fibrilácie predsiení s krátkodobým efektom opakovaných priamych elektrických kardioverzií. V roku 2013 pacient prekonala tranzitórny ischemický atak (TIA) v povodí a. cerebri media vľavo s pravostrannou symptomatológiou a úpravou ad integrum. V antiarytmickej profylaxii užíval amiodarón do roku 2014, čo však viedlo k prejavom nežiaducich účinkov v zmysle tyreotoxikózy a amiodarónovej pľúcnej intersticiopatie, preto bol amiodarón vysadený a pacient bol liečený systémovými kortikoidmi. V liečbe fibrilácie predsiení, ktorá bola hodnotená neskôr ako permanentná, sa zvolila stratégia kontroly komorovej odpovede. Vzhľadom na CHA₂DS₂VASc skóre 5 s očakávaným 7,2 % ročným rizikom cievnej mozgovej príhody bol od roku 2013 na antikoagulačnej liečbe dabigatranom 150 mg dvakrát denne. Prevedenie pacienta na warfarín v čase jeho zaradenia na listinu čakateľov na transplantáciu srdca nevedlo k adekvátnemu terapeutickému rozmedziu INR medzi 2 – 3, preto sme ho ponechali na liečbe dabigatranom. Okrem toho denne užíval furosemid forte 375 mg, eplerenón 50 mg, metoprolol sukcinát 25 mg, prednizón 5 mg, minerálne soli a vitamín D 600/400 UI, chlorid draselný 600 mg, horčík 1000 mg a pantoprazol 20 mg.

23. apríla 2018 sme prijali o 22:00 h oznámenie o vhodnom darcovi srdca po intrakraniálnej hemorágii a stanovenej mozgovej smrti. Echokardiografické a koronarografické parametre darcu boli vyhovujúce. Odbor orgánu bol plánovaný na 24. apríla 2018.

Čakateľa na transplantáciu srdca sme prijali o 00:20 h. Posledný perorálny príjem tuhej stravy vrátane užitia dabigatranu bol o 18:00 h 23. apríla 2018. Objektívne pri prijatí bola prítomná zvýšená náplň jugulárnych vén, auskultačne čisté dýchanie, nepravidelná akcia srdca, mierna hepatomegália a obojstranné opuchy členkov. Na EKG bola prítomná fibrilácia predsiení s primeranou komorovou odpoveďou, znaky hypertrofie ľavej komory. Vybrané laboratórne parametre pri prijíme sú uvedené v **tabuľke 1**. So zreteľom na predoperačný hematologický profil sme zaznamenali mierne predĺženú hodnotu protrombínového času, hranične predĺženú hodnotu APTT a predĺženú hodnotu TT v dôsledku prítomnosti dabigatranu (**tabuľka 2**). Vyšetrením dilučného trombínového času sme potvrdili prítomnosť dabigatranu vo vyšetrenej vzorke krvi v koncentrácii 31,3 ng/ml, čo bola nižšia koncentrácia, ako by zodpovedala očakávanej hladine po 16 hodinách od užitia poslednej dávky. Vzhľadom na charakter chirurgického výkonu s vysokým rizikom krvácania a preukázanú prítomnosť dabigatranu vo vyšetrovanej vzorke krvi sme predoperačne (o 15:00 h) podali antidotum dabigatranu – idarucizumab v celkovej dávke 5 g i.v. (2 x 2,5 g). V celkovej anestézii po mediánnej sternotómii (o 15:30 h) bol podaný heparín 10000 IU, pacient bol napojený na mimotelový obeh (ECC). Po opracovaní štep, našíchvaní anastomóz a reperfúzie bol pacient odpojený z ECC s použitím oxidu dusnatého, inotropnej a vazopresorické podpory a preložený na oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny o 19:40 h. Aktivovaný čas zrážania (ACT) dosahoval pri úvode do ECC 462 sekúnd s maximálnym vrcholom 477 sekúnd. Celková dĺžka ECC

Tabuľka 1 Vybrané laboratórne parametre pri prijíme

Table 1 Selected laboratory parameters at admission

Parameter (Parameter)	Hodnota (Value)
NTproBNP (ng/l)	4743
Troponín T (Troponine T) (ug/l)	20,9
Kreatinín (Creatinine) (μmol/l)	87
Bilirubín celkový (Bilirubin total) (μmol/l)	23,5
Glukóza (Glucose) (mmol/l)	6,5
Sodík (Sodium) (mmol/l)	136
Draslík (Potassium) (mmol/l)	4,1
Chloridy (Chlorides) (mmol/l)	93,5
Leukocyty (Leukocytes) (x10 ⁹ /l)	7,3
Hemoglobín (Haemoglobin) (g/l)	131
Trombocyty (Thrombocytes) (x10 ⁹ /l)	170

NTproBNP – N terminálny fragment natriuretického peptidu B (N terminal fragment of natriuretic peptide type B)

Tabuľka 2 Hemokoagulačné parametre**Table 2** Parameters of haemocoagulation

Parametre (Parameters)	16 h po užití dabigatranu (16 hours after dabigatran use)	4,5 h po podaní idarucizumabu (4,5 hours after idarucizumab administration)	24 h po podaní idarucizumabu (24 hours after idarucizumab administration)	Referenčné hodnoty (Reference values)
Protrombínový test (%) (Prothrombin test)	62,3	53,2	51,0	70,0 – 130,0
Protrombínový test (PT-R) (Prothrombin test)	1,33	1,48	1,53	0,8 – 1,2
APTT (s)	32,2	30,3	27,1	22,0 – 28,0
APTT (R)	1,24	1,17	1,04	0,8 – 1,2
Trombínový čas (s) (Thrombin time)	53,6	20,6	17,7	0,0 – 22,0
dTT (ng/ml)	31,3	n.a.	n.a.	n.a.
Antitrombín III (%) (Antithrombin III)	91,3	77,4	81,8	75,0 – 125,0
Fibrinogén (g/l) (Fibrinogen)	2,91	2,96	3,69	1,8 – 3,5

APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (activated partial thromboplastin time), dTT – dilučný trombínový čas (diluted thrombin time), n.a. – nie je použiteľné (not applicable)

bola 151 minút, klem na aorte trval 81 minút a ischemický čas štepu bol 160 minút. V priebehu operácie nebolo zaznamenané zvýšené krvácanie.

Po 24 hodinách od podania idarucizumabu sme v hemokoagulačných parametroch pozorovali predĺženú hodnotu protrombínového času v. s. pri hepatopatii, miernu hyperfibrinogémiu, normálnu hodnotu trombínového času, čo vylučovalo prítomnosť dabigatranu v krvi, preto sme opakované vyšetrenie koncentrácie dabigatranu nerealizovali.

V ďalšom priebehu bol pacient na prvý pooperačný deň extubovaný, na tretí pooperačný deň boli odstránené hrudné drény, vazopresorická podpora bola ukončená na druhý a inotropná podpora na štvrtý pooperačný deň. Pacient bol bez krvávacích a trombotických príhod prepustený na 21. deň.

Diskusia

Dabigatran je priamy inhibítor trombínu dostupný ako prodrug dabigatranetexilát. Vrcholové plazmatické hladiny a plnú antikoagulačnú aktivitu dosahuje dve hodiny po prvom užití lieku. Liek má prevažne (80 %) renálnu elimináciu. V prípade zachovaných renálnych funkcií je polčas dabigatranu 12 – 17 hodín, ale môže sa predĺžiť aj na 28 hodín v prípade renálnej dysfunkcie (6).

Stupeň antikoagulačného efektu je kvalitatívne aj kvantitatívne zhodnotiteľný. Na kvalitatívne zhodnotenie intenzity koagulácie sme v našom prípade použili trombínový čas. Ak sú jeho hodnoty normálne, nie je účinok dabigatranu prítomný (7). Kvantitatívne testovanie sa realizuje prostredníctvom vyšetrenia dilučného trombínového času, kde po pridaní konštantného množstva trombínu predĺženie koagulačného času závisí od koncentrácie priameho inhibítora trombínu (8).

Na zvrátenie antikoagulačného účinku možno ako nešpecifické hemostatické produkty použiť koncentráty

koagulačných faktorov, ich vyššie dávky však môžu viesť k zvýšenej generácii trombínu a vzniku trombotických nežiaducich účinkov. Alternatívne stratégie, ako hemodialýza, sú síce možné, ale časovo náročné pre veľký distribučný objem liečiva a možné komplikácie pri zabezpečovaní venózneho prístupu v hypokoagulačnom stave (9). Idarucizumab je humanizovaný fragment monoklonálnej protilátky s 350-krát vyššou afinitou k dabigatranu ako k trombínu, ktorý okamžite neutralizuje jeho účinok. V štúdii RE-VERSE AD 503 pacientov s predĺženým dTT, ktorí podstúpili urgentný zákrok alebo sa vyskytlo nekontrolované krvácanie, idarucizumab zvrátil rýchlo a úplne antikoagulačný účinok dabigatranu u 98 % pacientov (10). V štúdii však neboli zahrnutí pacienti podstupujúci transplantáciu srdca, čo si vyžaduje použitie mimotelového obehu. Transplantácia srdca je výkon, ktorý sa nedá z časového hľadiska naplánovať a realizuje sa v urgentnom režime, preto sú pacienti vyžadujúci dlhodobú antikoagulačnú liečbu výzvou. Nášho pacienta sme s vedomím dostupnosti antidota zaradili na listinu čakateľov na transplantáciu srdca a ponechali sme dabigatran v liečbe. Z hľadiska inhibítorov faktora Xa sa monitoruje efekt andexanetu-alfa, toto antidotum však ešte nie je v Európe komerčne dostupné (11).

Záver

Existencia špecifického antidota pri užívaní dabigatranu otvára možnosť jeho použitia aj u čakateľov na transplantáciu srdca, čo predstavuje výkon, ktorý sa nedá naplánovať a vyžaduje použitie mimotelového obehu. Preto je rýchle zavedenie hemostázy kľúčové. V našom prípade prvé úspešné využitie idarucizumabu otvára priestor na využitie dabigatranu aj u tejto skupiny pacientov. Sú však potrebné podrobné usmernenia a vzdelávanie na inštitucionálnej úrovni pre optimálne využitie idarucizumabu.

Literatúra

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
2. Carmo J, Moscoso CF, Ferreira J, et al. Dabigatran in real/world atrial fibrillation. Metaanalysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2016;116:754-763.
3. 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* 2017;383:955-962.
4. Vilchez JA, Gallego P, Lip GYH, et al. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:8-20.
5. Schiele F, VanRyn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterisation. *Blood* 2013;121:3554/62.
6. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor Dabigatran Etxilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-295.
7. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-1127.
8. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:138-143.
9. Remková A. Hodnotenie antikoagulačnej aktivity a zvrátenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií – aké máme možnosti? *Cardiology Lett* 2013;22:213-288.
10. Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
11. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141.