

Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα του Παράγοντα Αναστροφής Δράσης του Dabigatran (Pradaxa) στην Καθημερινή Κλινική Πρακτική

Κ. Γ. ΤΣΑΤΙΡΗΣ, Γ. ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ,
Σ. ΠΛΑΚΙΑΣ, Ι. ΚΟΓΙΑΣ

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας

Λέξεις Ευρετηρίου:

Παράγοντας αναστροφής δράσης, dabigatran (Pradaxa), idarucizumab (Praxbind), νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC)

Κωνσταντίνος Τσατίρης

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Καρδίτσας,
43100 Ταυρωπού Τέρμα, Καρδίτσα
Τηλ.: +30 2441065332-6
E-mail: ktsatiris@yahoo.gr

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC), με την γενίκευση της χρήσης τους σε ολοένα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή,¹ θα φέρουν συχνά τους θεράποντες ιατρούς αντιμέτωπους με το ζήτημα της διαχείρισης των αιμορραγικών επιπλοκών τους. Η πρόσφατη κυκλοφορία του πρώτου ειδικού παράγοντα αναστροφής του Dabigatran (Pradaxa) εισάγει νέα δεδομένα για την ολοκληρωμένη διαχείριση των ασθενών αυτών.

Περίπτωση 1

Περιγράφεται η περίπτωση γυναίκας ασθενούς, ηλικίας 72 ετών, που εισήχθη στην Παθολογική κλινική του Νοσοκομείου μας λόγω αιμορραγίας πεπτικού. Η ασθενής εμφάνιζε βυσινόχροες κενώσεις από 24ώρου προ της εισαγωγής της, με έντονη καταβολή, αδυναμία και προλιποθυμικό επεισόδιο κατά την είσοδό της, λόγω ορθοστατικής υπότασης. Παρουσίαζε σημαντική πτώση του αιματοκρίτη (>12 μονάδες από την αρχική τιμή, Hct = 23,7%).

Η ασθενής είχε ατομικό αναμνηστικό καρδιακής ανεπάρκειας λειτουργικής κλάσης NYHA II – III, χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, με πρόσφατη (προ μηνός) αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής από Sintrom σε Dabigatran 110mg (Pradaxa 110mg) από τον θεράποντα ιατρό της, λόγω αρρύθμιστου INR. Εκ του ατομικού αναμνηστικού η ασθενής παρουσίαζε επίσης αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αγωγή με βιολογικούς παράγοντες.

Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας της ασθενούς (συνεχιζόμενη αιμορραγία παρά την αρχική αντιμετώπιση με μεταγίσεις πλάσματος και συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων) και η μη εξοικείωση με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, ανάγκασε τους συναδέλφους της Παθολογικής κλινικής να ζητήσουν την συνδρομή μας. Σημειώτεον ότι δεν εφημέρευε γαστρεντερολόγος στο Νοσοκομείο για επείγουσα ενδοσκόπηση.

Επρόκειτο λοιπόν για μείζονα αιμορραγία πεπτικού, που δεν ελεγχόταν με τα υπόλοιπα μέτρα. Αποφασίσαμε την άμεση χορήγηση του παράγοντα αναστροφής του Dabigatran (idarucizumab - Praxbind), στο προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα των 5gr στάγδην ενδοφλεβίως, δεδομένου ότι η ασθενής ελάμβανε κανονικά τις δόσεις του Dabigatran μέχρι την ημέρα της εισαγωγής. Η ασθενής δεν παρουσίασε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά ή μετά την έγχυση του παράγοντα αναστροφής. Σταθεροποιήθηκε δε αιμοδυναμικά και κλινικά τις επόμενες ημέρες, με σταδιακή άνοδο του Hct. Η γαστροσκόπηση δεν κατέδειξε στοιχεία ενεργού αιμορραγίας εκ του ανωτέρου πεπτικού, ενώ κατά την κολonosκόπηση παρατηρήθηκε μεγάλη ποσότητα ερυθρομελανού υδαρούς περιεχομένου σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου, χωρίς εμφανή εστία αιμορραγίας.

Η ασθενής εξήλθε του Νοσοκομείου με σύσταση για

ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για 20 ημέρες και επανεκτίμηση για έναρξη από του στόματος αντιπηκτικών, διότι επρόκειτο για ασθενή υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου (CHADS – VASC 5). Η ασθενής επανεισήχθη στην Καρδιολογική κλινική του Νοσοκομείου μετά μία εβδομάδα περίπου λόγω μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας (οιδήματα κάτω άκρων, αμφίπλευρη πλευριτική συλλογή, ασκίτικη συλλογή). Η κλινική της κατάσταση βελτιώθηκε τις επόμενες ημέρες με φαρμακευτικά μέσα. Παρέμεινε σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη 40mg υποδορίως), λόγω της πρόσφατης αιμορραγίας και της προοδευτικής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Περίπτωση 2

Πρόκειται για άνδρα ασθενή, ηλικίας 68 ετών, ο οποίος προσεκομίσθη από τους οικείους του στο Νοσοκομείο, λόγω αυτοκτονικής απόπειρας με σκόπιμη φαρμακευτική υπερδοσολογία με Dabigatran (περισσότερες από 10 κάψουλες). Ο ασθενής κατά την προσέλευση του ήταν αιμοδυναμικά σταθερός, χωρίς σημεία ενεργού αιμορραγίας.

Ο ασθενής είχε ιστορικό καταθλιπτικής συνδρομής υπό φαρμακευτική αγωγή, νόσου Parkinson, παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής, σακχαρώδους διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης. Ελάμβανε Dabigatran από μηνών περίπου. Ο ίδιος δεν ήταν ικανός να παρέχει πληροφορίες για την ακριβή ποσότητα αλλά και το χρόνο λήψης του αντιπηκτικού.

Αποφασίστηκε η χορήγηση του παράγοντα αναστροφής της δράσης του Dabigatran, σύμφωνα με τις ληφθείσες οδηγίες μετά από τηλεφωνική επικοινωνία με το Κέντρο Δηλητηριάσεων. Είχε προηγηθεί γαστρική πλύση και χορήγηση ενεργού άνθρακα από του στόματος, καθώς δεν ήταν γνωστός ο ακριβής χρόνος λήψης.

Η χορήγηση του παράγοντα αναστροφής δεν συνοδεύτηκε από ανεπιθύμητες ενέργειες ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Ο ασθενής εξήλθε την επομένη του Νοσοκομείου σε καλή κατάσταση, με την σύσταση επανέναρξης του Dabigatran και της λοιπής φαρμακευτικής αγωγής λόγω των παθολογικών και νευροψυχιατρικών συννοσηροτήτων, υπό την αυστηρή όμως επίβλεψη των οικείων του και τακτική ψυχιατρική παρακολούθηση.

Συζήτηση

Η χορήγηση του παράγοντα αναστροφής της δράσης του dabigatran (Praxbind) και στις δύο προ-

ναφερθείσες περιπτώσεις ήταν καλώς ανεκτή από τους ασθενείς, οι οποίοι δεν παρουσίασαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά την διάρκεια ή μετά την έγχυση αυτού. Ο παράγοντας αναστροφής (Praxbind) χορηγήθηκε σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 – 20min, στην πλήρη δόση των 5 gr (δύο vials των 2,5gr έκαστο διαδοχικά), όπως αναγράφεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης, ανεξάρτητα της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς ή της ηλικίας του. Η μόνη αντένδειξη χορήγησης αφορά ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη, λόγω κινδύνου ανάπτυξης σοβαρών επιπλοκών.

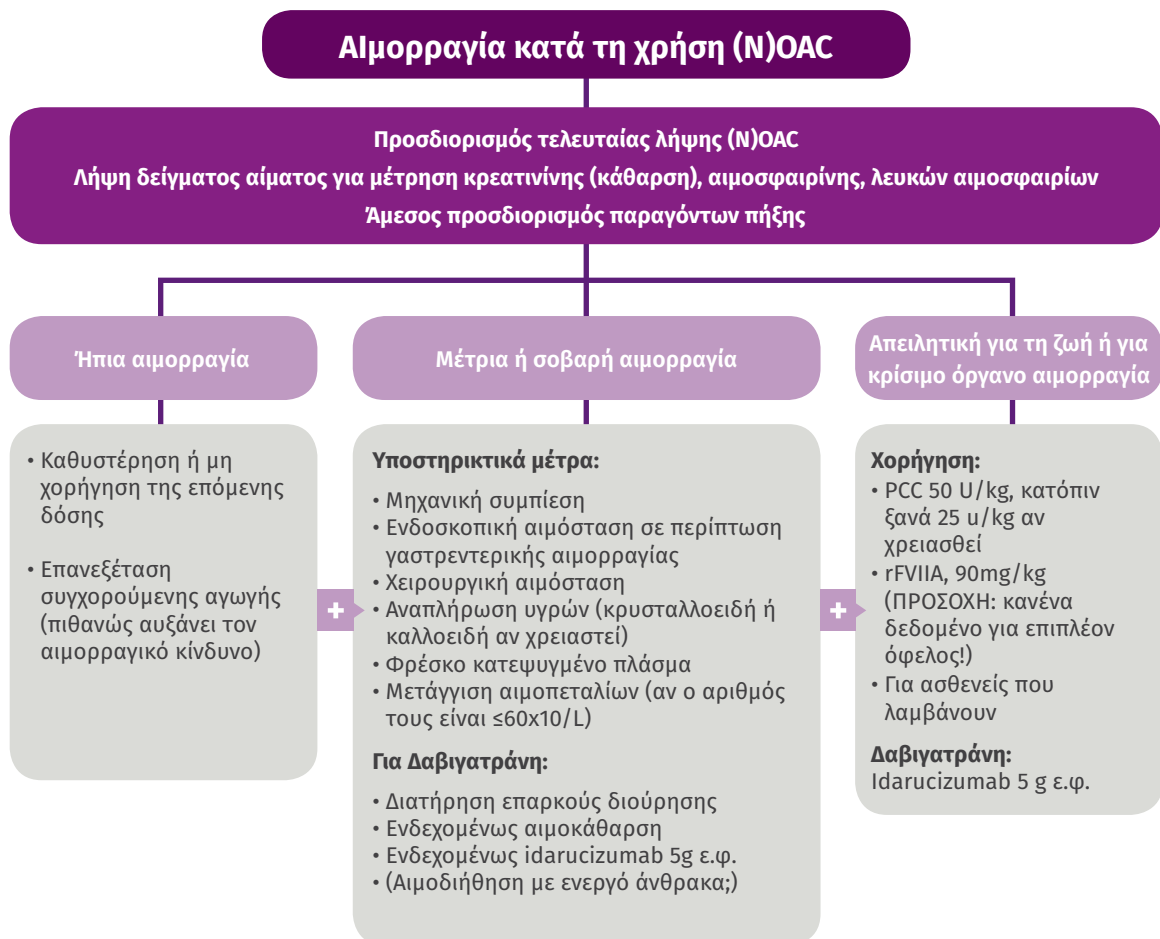
Οι ενδείξεις χορήγησης του idarucizumab (Praxbind) αφορούν ασθενείς θεραπευόμενους με Dabigatran, στους οποίους απαιτείται άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του, είτε λόγω επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή λόγω ανεξέλεγκτης ή απειλητικής για την ζωή αιμορραγίας.

Η πρώτη περίπτωση της σοβαρής αιμορραγίας εκ του πεπτικού, που δεν ελεγχόταν με τα λοιπά μέσα, αποτελεί απόλυτη ένδειξη χορήγησης του παράγοντα αναστροφής και η χρήση του συνέβαλε στην αιμόσταση και σταθεροποίηση της ασθενούς.

Στην δεύτερη περίπτωση της υπερδοσολογίας του dabigatran, η χορήγηση του παράγοντα αναστροφής έγινε για προληπτικούς λόγους – off label χορήγηση- καθώς ο ασθενής δεν εμφάνιζε ενεργό αιμορραγία, προς αποφυγή σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, μετά και την σύσταση του Κέντρου Δηλητηριάσεων. Ενδεχομένως ο έλεγχος των ειδικότερων εξετάσεων ηκτικότητας, όταν αυτές είναι διαθέσιμες, όπως το APTT που φαίνεται να σχετίζεται ικανοποιητικά και να παρέχει ποιοτική εκτίμηση του επιπέδου αντιπηξίας του Dabigatran, να βοηθούσε στην απόφαση περί της αναγκαιότητας χορήγησης του παράγοντα αναστροφής, αφού δεν υπήρχε επείγουσα ένδειξη για την χρήση του.

Το idarucizumab (Praxbind) είναι ειδικός παράγοντας αναστροφής του Dabigatran, χωρίς ενδογενή προθρομβωτική δράση. Πρόκειται για τμήμα ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος, με μεγάλη συγγένεια για το Dabigatran (350 φορές

Εικόνα 1. Διαχείριση αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή από του στόματος ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου. Προσαρμοσμένη από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6), ε.φ.: ενδοφλέβια, (N)OAC = (non vitamin K-dependent) oral anticoagulants(s). PCC = συμπτυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης.



ισχυρότερη της συγγένειας του dabigatran για την θρομβίνη). Το idarucizumab δεσμεύεται εκλεκτικά με το Dabigatran και τους μεταβολίτες του εξουδετερώνοντας την αντιπηκτική τους δράση. Η αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, επιτυγχάνεται άμεσα και ολοκληρωτικά στις πρώτες 4 ώρες μετά την έγχυση του idarucizumab στην πλειονότητα των ασθενών, όπως εκτιμάται με ειδικότερες εξετάσεις πηκτικότητας (dTT, ECT), ενώ ο διάμεσος χρόνος διακοπής της αιμορραγίας ήταν περίπου 11 ώρες, στην μελέτη φάσης III κλινικής αξιολόγησης του idarucizumab (RE-VERSE AD).^{2,3} Ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής του idarucizumab (45min), επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, επιτρέπει την επανέναρξη χορήγησης του Dabigatran εντός 24ώρου, προς αποφυγή θρομβωτικών επιπλοκών

στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.⁴

Οι ενδείξεις χορήγησης του idarucizumab (Praxbind) αφορούν ασθενείς θεραπευόμενους με Dabigatran, στους οποίους απαιτείται άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του, είτε λόγω επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή λόγω ανεξέλεγκτης ή απειλητικής για την ζωή αιμορραγίας.

Η διαθεσιμότητα του παράγοντα αναστροφής του Dabigatran (Praxbind – idarucizumab) βελτιώνει σημαντικά το προφίλ ασφάλειας του εν λόγω αντιπηκτικού, παρέχοντας μία επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την χρήση του Dabigatran αιμορραγικών συμβαμάτων.

Το idarucizumab (Praxbind) έχει ήδη αρχίσει να εντάσσεται σε σύγχρονους αλγόριθμους διαχείρι-

σης των απειλητικών αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, όπως για παράδειγμα αυτός που συστήνεται στις επικαιροποιημένες οδηγίες του European Heart Rhythm Association - EHRA της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (εικ.1).¹

Συμπερασματικά, η ανάπτυξη ειδικών παραγόντων αναστροφής των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών, με πρώτο διαθέσιμο το «αντίδοτο» του Dabigatran, αποτελεί σημαντική εξέλιξη και μας εισάγει σε μια νέα εποχή για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών από NOAC. Η άθροιση κλινικής εμπειρίας από την χορήγηση του πρώτου παράγοντα αναστροφής σε ασθενείς, θα συμβάλει στην ορθή χρήση του και οριστικοποίηση των ενδείξεών του.

Σύγκρουση συμφερόντων: καμία

Βιβλιογραφία

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10): 1467-507.
2. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015; 132(25): 2412-22.
3. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015; 373(6): 511-20.
4. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015; 114(1): 198-205.

Safety and efficacy of idarucizumab, a specific reversal agent for Dabigatran, in clinical practice

K. G. Tsatiris, G. Deligiannis, S. Plakias, J. Kogias

Cardiology Department, Karditsa General Hospital

Abstract

The recent release of the first specific reversal agent for dabigatran, improves its safety profile considerably, providing an additional therapeutic option for the management of bleeding complications related to the use of dabigatran. Two cases of use of the specific reversal agent idarucizumab in clinical scenarios of everyday practice are described in the present article.

KEYWORDS:

dabigatran (Pradaxa), idarucizumab (Praxbind), non vitamin - k oral anticoagulants