

Efektivnost idarucizumabu u spontánního intracerebrálního krvácení

Stanislava Jakubíček, Michal Reif

I. neurologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

SOUHRN

Klíčová slova:
Dabigatran
Idarucizumab
Intracerebrální hemoragie

Spontánní intracerebrální hemoragie (ICH) představují závažné onemocnění. Až 40 % pacientů umírá v průběhu prvních 30 dnů. Roční mortalita je až 50 %. Nejčastějším rizikovým faktorem je arteriální hypertenze, která v důsledku hypertenzní arteriopatie na podkladě hypertrofie a degenerace v tunica media malých tepen a fibrinoidní nekrózy může indukovat vznik hematomu lokalizovaného v hlubokých mozkových strukturách, jako např. bazální ganglia, thalamus, pons. Pacienti užívající dlouhodobě antikoagulační mají vyšší riziko progresse hematomu, a tím i horšího klinického stavu. Základním terapeutickým postupem u těchto pacientů je tedy snaha o rychlé zrušení antikoagulačního účinku, které bývá u v současnosti hojně používaných nových perorálních antikoagulancií (NOAC) problémem. Dabigatran je jediný lék ze skupiny NOAC, který má v klinické praxi dostupné účinné antidotum – idarucizumab (Praxbind). Nedávný klinický výzkum prokázal, že u pacientů s ICH při terapii dabigatranem může idarucizumab zabránit růstu hematomu a zlepšit výsledný klinický stav pacienta.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:
Dabigatran
Idarucizumab
Intracerebral hemorrhage

Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) is a life threatening condition. Up to 40% of patients have fatal outcome within the first 30 days. Mortality rate is 50% per year. The most frequent cause of ICH is arterial hypertension, which as a result of hypertensive arteriopathy based on hypertrophy and degeneration in the tunica media of small arteries and fibrinoid necrosis, can induce the hematoma located in deep brain structures such as basal ganglia, thalamus, pons. Patients treated with chronic anticoagulation therapy have higher risk of hematoma progression and thus worse clinical outcome. Basal therapeutic approach for these patients is aimed to cancel the anticoagulation effect as soon as possible. This can be difficult in cases when novel oral anticoagulants (NOAC) are used for anticoagulation. Dabigatran is the only NOAC having effective specific antidote called idarucizumab (Praxbind) that is used in clinical practice. A recent clinical research has shown that in patients with intracerebral hemorrhage on dabigatran, idarucizumab can prevent the growth of hemorrhage and improve the clinical outcome.

Úvod

Spontánní intracerebrální hemoragie (ICH) představují závažné onemocnění s vysokou mortalitou. Až 40 % pacientů od začátku příhody umírá do jednoho měsíce, nicméně dvě třetiny z těchto nemocných umírají již v průběhu prvního týdne.¹ Nejčastější příčinou ICH je arteriální hypertenze. Vysoký krevní tlak je asociován se zvýšeným rizikem progresse velikosti hematomu a zhoršenou prognózou pacienta.² Riziko vzniku ICH u dlouhodobé antikoagulační léčby je méně než 2 %.³ Proto je zásadním terapeutickým postupem agresivní léčba arteriální hypertenze a korekce koagulačních poruch.

Popis kazuistiky

Čtyřiaosmdesátiletá pacientka s anamnézou fibrilace síní léčenou dabigatranem, byla přijata na naši kliniku pro akutní intracerebrální krvácení v oblasti putamen vlevo o velikosti 35 × 19 mm dle CT vyšetření mozku. V objektivním neurologickém nálezu byla přítomna deviace hlavy a bulbů doleva, smíšená fatická porucha, těžká centrální léze n. VII vpravo a těžká pravostranná hemiparéza, NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) 13. Etiologie krvácení byla verifikována při dekompenzované arteriální hypertenzi. Neurochirurg doporučil konzervativní postup. Laboratorní testy vykazovaly antikoagulační

aktivitu dabigatranu, proto byl aplikován intravenózně Praxbind v dávce 5 g. Kontrolní CT mozku za 24 hodin vyloučilo progresi velikosti hematomu. V průběhu hospitalizace stabilizovaná dekompenzovaná arteriální hypertenze, implantován kardiostimulátor a zaléčena bronchopneumonie včetně umělé plicní ventilace. Kompletní resorpce hematomu dle CT vyšetření nastala za 34 dní. Došlo k regresi neurologického deficitu, přítomna středně těžká dysartrie, centrální léze n. facialis vpravo, pravostanná hemiparéza lehkého až středního stupně, NIHSS 6. Navrácena byla antikoagulační léčba dabigatranem.

Osobní anamnéza: Chronická fibrilace síní, arteriální hypertenze, stav po mozkovém infarktu v roce 2007, Alzheimerova nemoc s pozdním začátkem, postmenopauzální osteoporóza s kompresivní frakturou obratle L3.

Farmakoterapie

Chronická medikace: Pradaxa tbl. 110 mg 1-0-1, Prestarium Neo tbl. 5 mg ½-0-0, Promemore tbl. 10 mg 1-0-0, Caltrate tbl. 600 mg/400 IU D₃ 0-1-0.

Léčba v průběhu hospitalizace: K neutralizaci antikoagulačního účinku dabigatranu byl podán po přijetí pacientky Praxbind v dávce 5 g (2× 2,5 g/50 ml) jako dvě po sobě následující infuze, každá infuze byla aplikována v délce 5–10 minut. V průběhu hospitalizace byl pacientce implantován kardiostimulátor pro syndrom chorého sinu a kompenzovaná arteriální hypertenze. Pro rozvoj bronchopneumonie vpravo s akutní respirační insuficiencí byla indikována přechodná umělá plicní ventilace a zaléčena antibiotiky (Tazocin) s efektem.

Sekundární prevence: U pacientky byla po resorpci hematomu navrácena antikoagulační léčba dabigatranem v redukované dávce 2× 110 mg vzhledem k věku.

Výsledky relevantních laboratorních vyšetření

Vstupní aPTT bylo prodloužené 65,3 s, rovněž i trombinový čas (TT) byl prodloužený > 60 s a Hemoclot byl 0,04 µg/ml. Tyto laboratorní výsledky až na nižší hodnotu Hemoclotu prokazovaly antikoagulační aktivitu dabigat-

ranu. Kontrolní laboratorní výsledky po podání antidota nepřesahovaly horní limit laboratoře.

Zobrazovací vyšetření

Obrázek 1 zobrazuje vstupní nativní CT mozku a obrázky 2, 3 kontrolní CT mozku za 24 hodin a za 34 dní.

Diskuse

Důležitými prognostickými faktory u ICH je velikost a sekundární expanze hematomu.⁴ Proto je hlavním terapeutickým cílem prevence progresse hematomu, a to důslednou léčbou arteriální hypertenze, a korekce koagulačních poruch. ICH způsobené dlouhodobou antikoagulací antagonisty vitamínu K (VKA) tvoří 10 % až 25 % ze všech ICH a jsou asociovány s progresí velikosti hematomu a vyšší mortalitou.^{5,6} Výhodou NOAC ve srovnání s VKA je podstatně nižší riziko ICH.⁷

Nevýhodou některých NOAC je obtížné zrušení jejich antikoagulačního působení. Dabigatran jako jediný ze všech NOAC má schválené antidotum idarucizumab (Praxbind), které dokáže v intervalu několika minut zrušit jeho účinek. Jedná se o fragment humanizované monoklonální protilátky, která se specificky váže pouze k molekulám dabigatranu a neutralizuje jeho antikoagulační účinek v průběhu několika minut.^{8,9} Praxbind je indikován u pacientů užívajících dabigatran se život ohrožujícím nebo nekontrolovatelným krvácením, kteří potřebují naléhavou operaci nebo jinou akutní intervenci, jako je např. i cévní mozková příhoda. Nedávná observační studie prokázala, že u pacientů s ICH při terapii dabigatranem může idarucizumab zabránit růstu hematomu a zlepšit výsledný klinický stav.¹⁰

Naše kazuistika popisuje situaci, kdy u pacientky z důvodu hluboko uloženého ICH nebyla indikována neurochirurgická intervence, ale zrušení antikoagulační aktivity dabigatranu bylo uskutečněno právě pomocí antidota Praxbind v doporučené dávce 5 g (2× 2,5 g/50 ml) intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5–10 minut nebo jako bolusová injekce. Výsledný



Obr. 1 – Vstupní nativní CT mozku



Obr. 2 – Kontrolní CT mozku za 24 hodin



Obr. 3 – Kontrolní CT mozku za 34 dní

příznivý CT nález a zlepšený klinický stav pacientky podporuje výsledky zmíněných observačních studií o účinnosti a bezpečnosti idarucizumabu.

Závěr

Použití idarucizumabu k zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu se dle dosud dostupných informací jeví bezpečné a účinné i u intrakraniálních hematomů, u nichž by tak idarucizumab mohl snižovat mortalitu a zlepšovat výsledný klinický stav pacienta.

Odkaz na článek online

Literatura

1. J.P. Broderick, T.G. Brott, J.E. Duldner, et al., Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality, *Stroke* 24 (1993) 987–993.
2. J.C. Hemphill 3rd, D.C. Bonovich, L. Besmertis, et al., The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage, *Stroke* 32 (2001) 891–897.
3. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.
4. S.M. Davis, J. Broderick, M. Hennerici, et al.; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators, Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage, *Neurology* 66 (2006) 1175–1181.
5. J.J. Flibotte, N. Hagan, J. O'Donnell, et al., Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage, *Neurology* 63 (2004) 1059–1064.
6. J.B. Kuramatsu, S.T. Gerner, P.D. Schellinger, et al., Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage, *Journal of the American Medical Association* 313 (2015) 824–836.
7. S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *New England Journal of Medicine* 361 (2009) 1139–1151.
8. F. Schiele, J. van Ryn, K. Canada, et al., A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization, *Blood* 121 (2013) 3554–3562.
9. C.V. Pollack Jr, P.A. Reilly, J. Eikelboom, et al., Idarucizumab for dabigatran reversal, *New England Journal of Medicine* 373 (2015) 511–520.
10. P. Kermer, C.C. Eschenfelder, H.C. Diener, et al., Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany: a national case collection, *International Journal of Stroke* 12 (2017) 383–391.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Stanislava Jakubiček absolvovala v roce 2003 Lékařskou fakultu Univerzity Komenského v Bratislavě a v roce 2010 složila atestaci v oboru neurologie. Od roku 2011 pracuje na I. neurologické klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Věnuje se převážně akutní neurologii v rámci Komplexního cerebrovaskulárního centra v Brně a jejím odborným zájmem je neurosonologie.