

První zkušenost s použitím idarucizumabu při transplantaci jater

Libuše Husová

Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

SOUHRN

Klíčová slova:

Antidotum
Dabigatran
Idarucizumab
Krvácení
Transplantace jater

Budd-Chiariho syndrom je závažným stavem, který u chronického průběhu vede k rozvoji jaterní cirhózy. Antikoagulační léčba tohoto syndromu je plně indikována a v léčbě lze užít dabigatran. Pokročilá jaterní cirhóza v důsledku tohoto onemocnění může být indikací k transplantaci jater. V tomto případě je velkou výhodou existence antidota dabigatranu (idarucizumab) s cílem upravit koagulační poměry a zabránit krvácivým projevům. Uvedená kazuistika popisuje první zkušenost s idarucizumabem v souvislosti s transplantací jater u pacientky s Budd-Chiariho syndromem. Jde o výjimečný případ jak z hlediska indikace k transplantaci jater u nemocných s Budd-Chiariho syndromem, tak v užití idarucizumabu před náročnou operací, jako je transplantace jater.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Antidote
Bleeding
Dabigatran
Idarucizumab
Liver transplant

Budd-Chiari syndrome is a serious condition which, if becoming chronic, leads to the development of liver cirrhosis. Anticoagulation therapy in this syndrome is fully indicated, with dabigatran being one of the medications available. Advanced liver cirrhosis as a sequel of this syndrome may be an indication for liver transplantation. A major advantage in this particular case is the availability of the antidote dabigatran (idarucizumab) capable of modulating the coagulation pattern while preventing hemorrhagic episodes. This case report presents initial experience with idarucizumab used in a patient with Budd-Chiari syndrome scheduled for liver transplantation. This is an exceptional case both in terms of indicating a patient with Budd-Chiari syndrome for liver transplantation and idarucizumab use prior to such a demanding procedure that liver transplantation no doubt is.

Úvod

Závažné jaterní onemocnění ve svém důsledku způsobuje poruchu koagulace a vede k závažným krvácivým stavům. I přes tuto skutečnost existují v hepatologii případy, kdy je nutné užít antikoagulační léčbu. Mezi tyto stavy patří i Budd-Chiariho syndrom, který je charakterizován ztíženým odtokem krve z jater na úrovni malých či velkých jaterních žil, často i části dolní duté žíly a u 15 % nemocných se přidružuje i porucha průchodnosti kmene portální žíly. Klinický obraz je určen kombinací portální hypertenze a ischemického postižení hepatocytů v důsledku spotřebování kyslíku v krvi městnající v játrech v závislosti na rychlosti vzniku obstrukce. U chronického průběhu vede toto postižení k vývoji jaterní cirhózy.¹

Popis případu

Žena (40 let) od listopadu 2016 s rozvojem Budd-Chiariho syndromu s masivním ascitem (zjištěn uzávěr pravé jaterní žíly a stenóza střední a levé jaterní žíly), pacientka byla kompletně vyšetřena ve Fakultní nemocnici Olomouc. V době stanovení diagnózy byla pacientka na mateřské dovolené s dvouletým dítětem, do té doby byla plně aktivní, rekreačně sportující. Před mateřskou dovolenou pracovala jako asistentka. Provedená vyšetření vyloučila trombofilii a myeloproliferaci. U pacientky byla po stanovení diagnózy zahájena léčba nízkomolekulárním heparinem. Z anamnézy byla známá diagnóza Wegenerovy granulomatózy před lety s granulomatozním plicním procesem, opakovanými

pneumoniemi a postižením ledvin. V té době byla pacientka léčena azathioprinem, prednisonem, sulfamethoxazolem/trimethoprinem s postupnou redukcí terapie a navozením remise onemocnění od roku 2009 do porodu v roce 2014, kdy stále trvala remise onemocnění a pacientka byla léčena malými dávkami prednisonu 2,5 mg à tři dny. Od stanovení diagnózy Budd-Chiariho syndromu klinický stav pacientky postupně progredoval dekompenzací portální hypertenze – refrakterním ascitem s nutností opakovaných odlehčovacích punkcí. Pacientka neměla v anamnéze krvácení z gastrointestinálního traktu a na gastroskopii měla prokázané malé jícnové varixy bez stigmat krvácení. V srpnu a září 2017 byla provedena perkutánní radiologická dilatace pravé jaterní žíly (s optimálním výsledkem) a střední jaterní žíly s reziduální stenózou. Klinický efekt byl velmi dobrý, ustoupil ascites a došlo k vzestupu koncentrace albuminu v séru. Vzhledem k nežádoucím účinkům léčby nízkomolekulárním heparinem (výrazné indurace a hematomy v místě vpichu) byla pacientka převedena na apixaban v dávce 2,5 mg 2x denně. Účinek radiologického zákroku spolu s pokračující konzervativní terapií byl však přechodný, opět se objevil refrakterní ascites a postupně i metabolická dekompenzace rozvinuté jaterní cirhózy. Pacientka byla dne 16. 11. 2017 zařazena na čekací listinu k transplantaci jater. Vzhledem k plánovanému operačnímu výkonu byla pacientka převedena z apixabanu na dabigatran v dávce 150 mg 2x denně. V dalším průběhu bylo nezbytné provádět opakované odlehčovací punkce ascitu, což se dělo bez vysazení antikoagulační léčby a bez komplikací krvácení po výkonu. Transplantace jater byla provedena 11. 5. 2018, po předchozím zrušení účinku dabigatranu specifickým antidotem idarucizumabem v dávce 5 gramů. Účinnost byla kontrolována Hemoclot antilla testem (před podáním 0,3 µg/ml, po podání 0,1 µg/ml). Operační zákrok i pooperační průběh se obešel bez komplikací jak co do krvácení, tak funkce transplantovaného orgánu. Po 12 hodinách od transplantace byla pacientka léčena nízkomolekulárním heparinem, a to po dobu dvou měsíců a následně pro hematomy a infiltráty opět převedena na antikoagulační léčbu přímými perorálními antikoagulanty (direct oral anticoagulants, DOAC). Histologický nále z explantovaných jater prokázal játra s multifokálně organizovanou či organizující se trombózou větších větví hepatálních vén, potvrdil obraz kompatibilní s Budd-Chiariho syndromem. Histologický nále nepotvrdil primární jaterní onemocnění, ale zcela nevyloučil možnost fokální vaskulitidy v rámci Wegenerovy granulomatózy. Pacientka byla propuštěna z hospitalizace 13. den po provedené transplantaci jater. Klinický stav pacientky je i nadále velmi dobrý stejně jako funkce transplantovaných jater.

Diskuse

Mezi tradiční antikoagulanty patří hepariny a antagonisté vitamínu K (warfarin), které mají pro pacienty jisté nevýhody (laboratorní kontroly, aplikaci, krvácivé projevy atd.).² Proto byla vyvinuta řada nových antikoagulantů s lepším bezpečnostním profilem, dobrou účinností, možností perorálního užití a bez nutnosti laboratorních kontrol. Mezi DOAC patří inhibitor faktoru X (skupina xabanů a přímý inhibitor trombinu [dabigatran]). K výhodám lze počítat nejen perorální podání bez nutnosti laboratorního sledování, ale i nižší výskyt fatálních krvácivých komplikací. Nespornou výhodou dabigatranu je i existence specifického antidota – idarucizumabu (Praxbind), který je již schválen pro klinické použití a umožňuje rychlé zrušení jeho účinku a možnost provést i neodkladné chirurgické operace.³⁻⁵ U pacientů s portální hypertenzí a jícnovými varixy je však jisté riziko použití antikoagulační léčby při možném krvácení z jícnových varixů. Rozhodnutí o jejich použití je velmi obtížné a řídí se klinickým stavem pacienta, gastroskopickým nálezem a anamnézou předchozího krvácení z gastrointestinálního traktu. V současné době nejsou literárně dostupné údaje o užití idarucizumabu v souvislosti s transplantací jater.

Závěr

Uvedená kazuistika popisuje první zkušenost s idarucizumabem v souvislosti s transplantací jater. Výhoda antikoagulační léčby dabigatranem je v existenci jeho antidota idarucizumabu, díky kterému lze provést i tak závažnou operaci, jako je transplantace jater. Díky antidotu lze zrušit účinek dabigatranu prakticky ihned, to vše umožní okamžitě začít s operací a umožní i provedení operací, které nelze naplánovat a je nutné pacienta operovat akutně, tak jako je tomu v případě transplantace jater.

Odkaz na článek online:

Literatura

1. Š. Šembera, P. Hůlek, Onemocnění jaterních cév, in: P. Hůlek, P. Urbánek, et al., Hepatologie, 3. vydání, Praha: GRADA, 2018:437–451.
2. Warfarin. Souhrn údajů o přípravku. Informace z <http://www.sukl.cz/>.
3. J. Kvasnička, M. Penka, T. Kvasnička, et al., Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem, Vnitřní lékařství 61 (2015) 537–546.
4. Pradaxa. Souhrn údajů o přípravku. Informace z <http://www.sukl.cz/>.
5. C.V. Pollack, P.A. Reilly, J. Eikelboom, et al., Idarucizumab for Dabigatran Reversal, New England Journal of Medicine 376 (2015) 511–520.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Libuše Husová, Ph.D., je členkou revizní komise výboru České hepatologické společnosti ČLS JEP od roku 2014, členkou výboru České hepatologické společnosti ČLS JEP od roku 2018. Studium na LF UJEP Brno (nyní MU) v letech 1981–1987.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno od roku 1987 a současně od roku 2011 Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno.

Atestace I. stupně z vnitřního lékařství v roce 1993. Atestace z gastroenterologie v roce 1998.

Ph.D. v roce 2007 téma: Krvácení z jícnových varixů ve vztahu k infekci.

Autorka i spoluautorka národních i mezinárodních publikací, hlavní řešitelka mezinárodní studie na NASH a spoluřešitelka několika mezinárodních studií z oboru transplantace jater a ledvin a nespecifických zánětů střevních.

Hlavní profesní obor: onemocnění jater ve vztahu k transplantacím jater.