

Prvé podanie idarucizumabu s následnou intravenóznou trombolýzou a mechanickou trombektómiou na Slovensku

MUDr. Oto Petrík, MPH¹, MUDr. Iuliia Travkina¹, MUDr. Rastislav Bažík²,
MUDr. Ivan Vulev, PhD., MPH, FCIRSE², MUDr. Eva Unčovská²

¹Neurologické oddelenie, NsP Sv. Lukáša, Galanta, Svet Zdravia, a. s., Bratislava

²CINRE – Centrum intervenčnej neuroradiológie a endovaskulárnej liečby, s. r. o.,

a ProCare Medissimo, Svet Zdravia, Bratislava

Intravenózna trombolýza ako základná kauzálna liečba akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody je u pacientov liečených novými orálnymi antikoagulanciami za určitých okolností kontraindikovaná. Dabigatran ako jediný NOAK má svoje špecifické antidotum – monoklonálnu protilátku idarucizumab. Podanie antidotu vyblokuje účinok antikoagulačnej terapie a umožní podanie kauzálnej liečby hyperakútneho štádia ischémie mozgu (trombolýza, mechanická trombektómia). Prezentujeme prípad 59-ročnej pacientky liečenej dabigatranom pre stav po ischemickej mozgovej príhode v minulosti s fibriláciou predsiení, ktorá utrpela recidívu, avšak pre antikoagulačnú terapiu bola trombolýza kontraindikovaná. Po podaní idarucizumabu sme boli schopní pacientke podať trombolytikum a vzhľadom na nález oklúzie veľkej cerebrálnej tepny následne aj mechanickú trombektómiu. Po uvedenej terapii sa stav pacientky zlepšil a pri NIHSS 2b bola prepustená do domácej starostlivosti.

Kľúčové slová: idarucizumab, trombolýza, dabigatran, manažment cievnej mozgovej príhody

The first administration of idarucizumab with subsequent intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in Slovakia (a case report)

Intravenous thrombolysis as the basic causal therapy for acute ischaemic stroke in patients treated with novel oral anticoagulants is contraindicated under certain circumstances. Dabigatran, as the only novel oral anticoagulant, has its specific antidote – the monoclonal antibody idarucizumab. Delivery of the antidote blocks the effect of anticoagulant therapy and allows for administration of causal therapy for hyperacute-stage cerebral ischaemia (thrombolysis, mechanical thrombectomy). We report a case of a 59-year-old female patient treated with dabigatran for a post-ischemic stroke state with a history of atrial fibrillation who had a recurrence, but thrombolysis was contraindicated because of anticoagulant therapy. Following the administration of idarucizumab, we were able to give the patient a thrombolytic drug and, given the finding of occlusion of a large cerebral artery, subsequent mechanical thrombectomy. After providing this treatment, the patient's condition improved and she could be discharged to home care with an NIHSS of 2b.

Key words: idarucizumab, thrombolysis, dabigatran, stroke management

Úvod

Intravenózna trombolýza je plne etablovaná kauzálna liečba akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody (AICMP). Avšak u pacientov, ktorí sú efektívne antikoagulovaní, je kontraindikovaná. Pacienti sú antikoagulovaní z viacerých príčin a rôznymi látkami. Nadalej je najčastejšie celosvetovo preskribovaný warfarín (Franchini et al., 2016), avšak posledné roky významne vzrástol podiel nových orálnych antikoagulancií (NOAK). Tie sú indikované u neurologických pacientov najmä ako sekundárna prevencia AICMP pri nonvalvulárnej fibrilácii predsiení (Powers et al., 2018), ktorej prevalencia medzi pacientmi s AICMP podľa rôznych štatistík kolíše medzi 15–38 % (Asberg et al., 2010; Díaz

Guzmán, 2012; Hannon et al., 2010; Thy Gesen et al., 2009; Wolf et al., 1987; Björck et al., 2013). Aktuálne sú na Slovensku dostupné 4 NOAK: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban.

Od roku 2016 je v Slovenskej republike dostupné špecifické antidotum dabigatranu – idarucizumab. Ide o monoklonálnu protilátku, ktorá má vysokú afinitu k dabigatranu, pričom nemá protrombotické účinky a plne ruší jeho antikoagulačné účinky, pri štandardnej dávke 5 g i. v., čo potvrdila aj medzinárodná štúdia RE-VERSE AD (Polack et al., 2015; Polack et al., 2017).

Aktuálne podanie idarucizumabu v Slovenskej republike je obmedzené na podanie pri nutnosti reverzie antikoagulačných účinkov dabigatranu

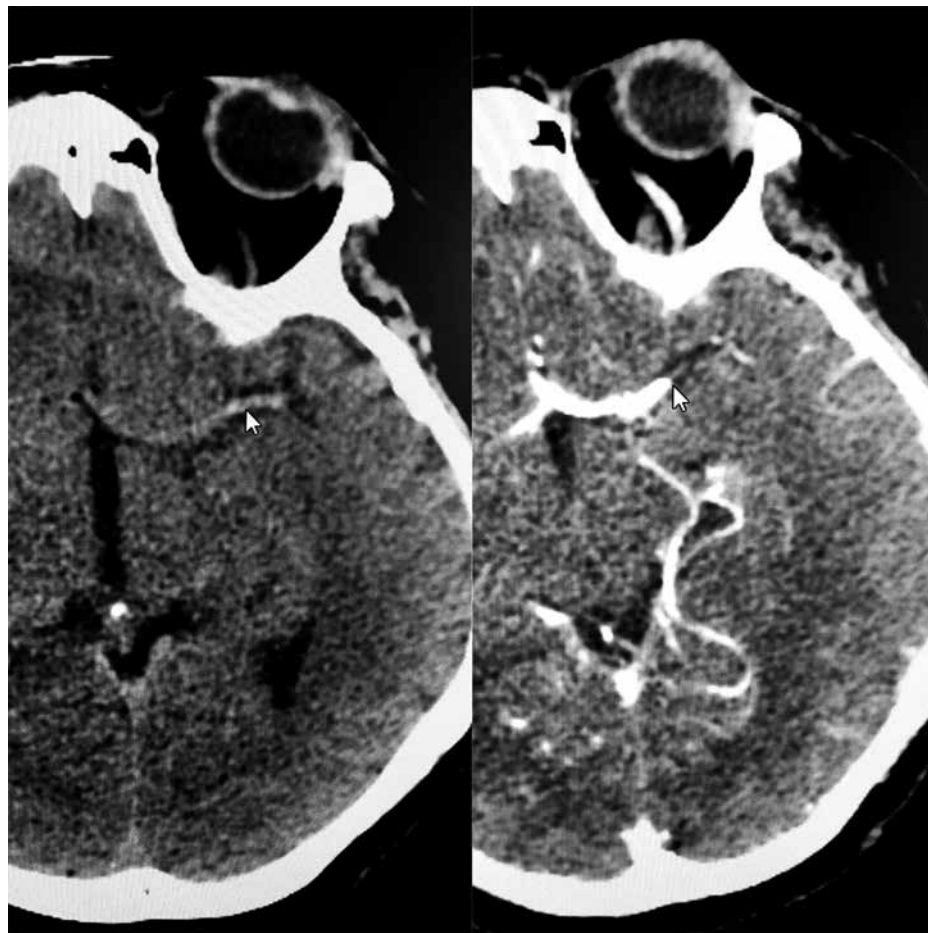
pri neodkladných chirurgických alebo urgentných zákrokoch alebo pri život ohrozujúcom alebo nekontrolovanom krvácaní (Súhrn charakteristických vlastností lieku: Praxbind).

Predkladáme kazuistiku pacientky s ischemickou cievnu mozgovou príhodou v hyperakútnom štádiu, ktorá bol antikoagulovaná dabigatranom a vďaka prítomnosti antidotu v našej nemocnici sme mohli antikoagulačný efekt vyblokovat a následne realizovať systémovú trombolýzu a aj mechanickú trombektómiu.

Opis prípadu

Ženu (59 rokov) priviezla posádka rýchlej zdravotnej služby (RZP) začiatkom apríla 2018 o 12.40 na urgentný

Obr. 1. CT mozog natív: dense artery sign ACM vľavo v M1, CTAG intrakránia: oklúzia ACM vľavo v M1



príjem potom, ako o 12.00 skolabovala. Z dokumentácie sme zistili, že sa lieči na arteriálnu hypertenziu a v roku 2010 prekonala ložiskovú ischemiu mozgu okcipitálne vľavo, s reziduálnou pravostrannou hornou kvadrantovou hemianopsiou. Etiologicky išlo o kardioembolickú príhodu pri non-valvulárnej fibrilácii predsiení, preto sme ako sekundárna prevenciu cievnej mozgovej príhody (CMP) zvolili dabigatran v dávke 150 mg 2-krát denne. Ďalšie užívané lieky: telmisartan 80 mg 1-0-0, bisoprolol 5 mg 1/2-0-0, atorvastatin 20 mg 0-0-1, omeprazol 20 mg 1-0-0. Podľa anamnestických údajov od syna rannú dávku (cca 7.00) dabigatranu užila.

Objektívne pri prijatí sme zaznamenali globálnu afáziu, centrálnu léziu n. facialis vpravo a pravostrannú hemiplegiu, skóre v škále National Institutes of Health Stroke (NIHSS) bolo 20 bodov a modifikovaná Rankinova škála (mRS) 5 bodov. Realizovali sme vitálne CT mozgu vrátane CT angiografie intrakraniálnych aj extrakraniálnych prívodných

tepíen, ktoré zobrazilo oklúziu arteria cerebri media (ACM) vľavo v úseku M1/2 a postmalatickú léziu okcipitálne vľavo (obrázok 1).

V laboratórnych odberoch bolo ľahko predĺžené APTT 38,7 s a APTT-R 1,25, trombínový čas (TT) nebol vyšetrený. Ostatné laboratórne parametre boli bez pozoruhodností. Vzhľadom na ranné užitie dabigatranu, o ktorom svedčilo aj zvýšenie APTT, sme i. v. trombolytickú terapiu kontraindikovali. Ľahké navýšenie APPT taktiež podporovalo fakt, že pacientka dabigatran ráno (cca 7.00) užila.

Stav sme vyhodnotili ako urgentnú situáciu, a preto sme o 13.00 podali špecifické antidotum idarucizumab podľa štandardnej schémy (2-krát 2,5 mg i. v. bolusovo). Bez následnej kontroly koagulogramu sme 13.10 začali intravenóznou trombolýzou (rt-PA v dávke 90 mg i. v., door-to-needle time 30 min.). Pre nález oklúzie ACM vľavo v M1/2 úseku sme paralelne konzultovali aj intervenčného rádiológa, ktorý indikoval mechanickú tromboektómiu (MT).

Pacientku sme bez časového zdržania preložili do komplexného iktového centra (CINRE – Centrum intervenčnej neuroradiológie a endovaskulárnej liečby, Bratislava), počas prevozu 13.30 – 14.30 pokračovalo podávanie rt-PA. O 14.30 pacientku priviezli na JIS Neurologického oddelenia, CINRE. O 14.45 príchod na angio-sálu, kde sa o 14.56 začalo s katetrizáciou. Úplná rekanalizácia sa dosiahla o 15.19 (obrázok 2).

Na kontrolnom CT mozgu 2. 4. 2018 sa nezobrazili čerstvé ložiskové zmeny ani zakrvácanie, klinicky NIHSS 2b. 4. 4. 2018 bola pacientka preložená späť na naše pracovisko s cieľom ďalšej starostlivosti.

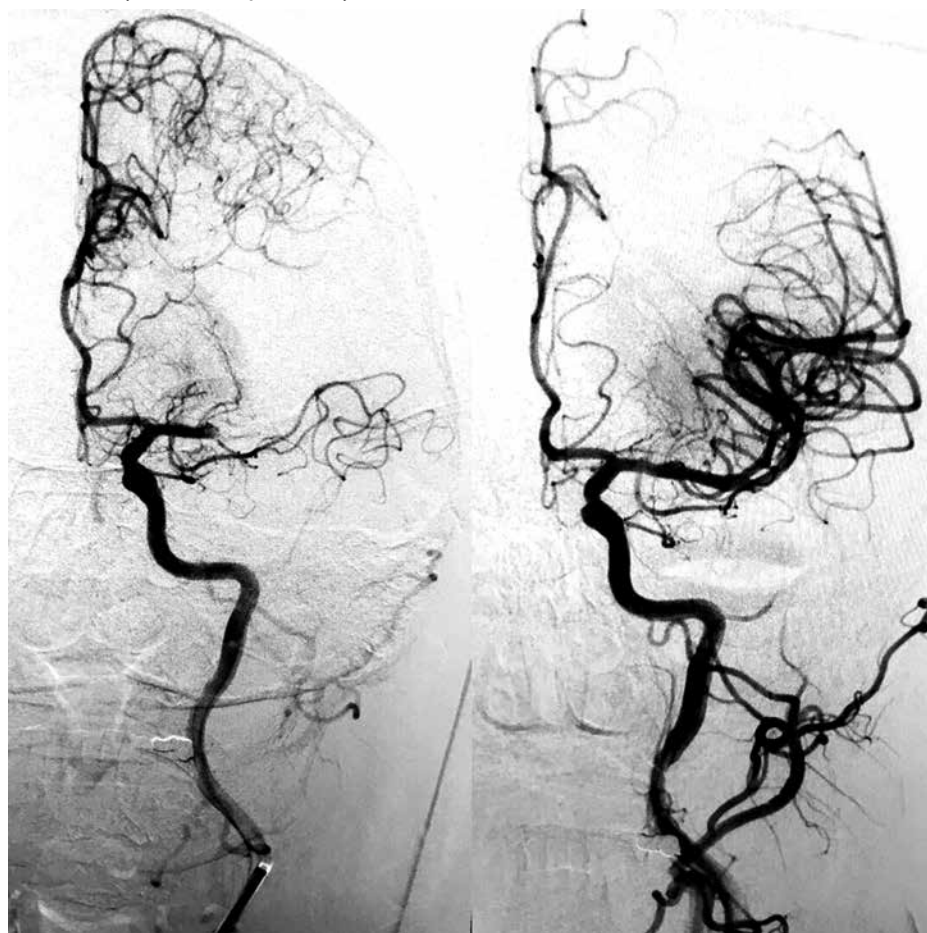
Počas ďalšej hospitalizácie na našom oddelení sme pokračovali v rehabilitácii. Ako premostovaciu liečbu sme zvolili kyselinu acetylsalicylovú (ASA) 100 mg 1krát denne a ako prevenciu tromboembolickej choroby nízkomolekulárny heparín (LMWH) v redukovanej dávke (nadroparín 0,6 ml 1-krát denne s. c.) (10) (Jianhong et al., 2014). Na 10. deň od vzniku ťažkostí, teda 10. 4. 2018, sme reinitiovali antikoagulačnú liečbu, pričom sme opäť zvolili dabigatran v dávke 150 mg 2krát denne. 11. 4. 2018 sme pacientku prepustili do domácej starostlivosti s minimálnym neurologickým deficitom – frustná hemiparéza vpravo, NIHSS 2b, mRS 1.

Diskusia

V prezentovanom prípade sme vďaka dostupnosti špecifického antidota dabigatranu idarucizumabu boli schopní špecificky vyblokovat účinok antiagulačnej liečby a poskytnúť všetky modalities kauzálnej liečby akútnej oklúzie veľkej mozgovej tepny.

Pri našom terapeutickom rozhodovaní sme vychádzali z kazuistik publikovaných vo svete, v Čechách aj na Slovensku (Kermer et al., 2017; Kravcová, 2017; Šaňák et al., 2017; Šaňák et al., 2018). Vo väčšine týchto prípadov však išlo o podania idarucizumabu len s následnou trombolýzou, bez mechanickej tromboektómie, čo nebol náš prípad. Aktuálne odporúčania American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) z roku 2018 (Powers et al., 2018) použitie špecifického antidota neupresňujú. Z odbornej

Obr. 2. Periprocedurálna selektívna angiografia: oklúzia ACM vľavo v M1, následne úplná rekanalizácia 21. elderly. The framingham study. Arch Intern Med. 1987; 147: 1561–1564



stránky vychádzame z odporúčania na úrovni expert opinion, ktoré bolo publikované v 2017 v Journal of Stroke (Diener et al., 2017).

V našom prípade sme v 2 bodoch nepostupovali podľa tohto odporúčania. 1) V prípade nálezu vhodného na mechanickú trombektómiu by pacient nemal vôbec dostať trombolýzu, respektíve vyblokovanie dabigatranu s následnou trombolýzou, ale mala by sa priamo realizovať mechanická trombektómia. 2) Po podaní idarucizumabu sme na verifikáciu vyblokovania koagulačného účinku dabigatranu nerealizovali kontrolný koagulogram.

Ad 1): Z nášho pohľadu by bol tento postup pre našu pacientku nebezpečný v zmysle následkov z oddalenej terapie. Naše pracovisko neposkytuje MT, a preto by nepodanie trombolýzy viedlo k oddialeniu akútnej liečby. Zvolili sme postup – idarucizumab → rtPA → mechanická trombektómia. Rovnaký postup zvolili aj autori Binet et al. 2018 (Binet et al., 2018), taktiež s dobrým efektom.

Ad 2): V tomto bode pripúšťame naše zlyhanie. Po aplikácii monoklonálnej protilátky sme mali na verifikáciu vyblokovania účinku dabigatranu realizovať kontrolné odbery, pretože týmto spôsobom sme pri podaní trombolýzy vystavili pacientku riziku.

Ako premostovacu liečbu akútnej kardioembolickej CMP sme zvolili ASA 100 mg 1-krát denne a ako prevenciu trombembolickej choroby preventívnu dávku LMWH. Pri rozhodovaní o tejto liečbe sme vychádzali z aktuálnych AHA/ASA Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke (Powers et al., 2018), ktoré urgentnú antikoaguláciu vrátane LMWH neodporúčajú. Síce redukuje výskyt NCMP, respektíve progresiu neurologického deficitu, ale rovnako zvyšuje riziko hemoragickej transformácie (Hallevi et al., 2008; Sandercock et al., 2015), preto sme sa rozhodli pre prechodnú liečbu ASA, ktorá je v zmysle hemoragických intrakraniálnych komplikácií bezpečnejšia ako antikoagulačná dávka LMWH (Hallevi et al., 2008; Sandercock et al., 2015). Na

10. deň sme reštartovali antikoagulačnú liečbu NOAK, čo je v súlade s AHA/ASA Guidelines (Powers et al., 2018), ktoré odporúčajú reštart medzi 4. a 14. dňom od vzniku ischémie mozgu.

Ako antikoagulačnú terapiu sme opätovne zvolili dabigatran. Rovnaký postup zvolili v 70 % prípadov aj českí kolegovia (Šaňák et al., 2018). Rozhodnutie sa opieralo o 2 argumenty. Pacientka v rokoch 2010–2018 neutrpela recidívu CMP, čo bol pre nás dostačujúci dôkaz biologickej účinnosti antikoagulačnej liečby. Druhým dôvodom bol fakt jednoduchšieho manažmentu prípadného život ohrozujúceho krvácania v budúcnosti na dabigatrane ako pri iných NOAK. V rámci dispenzára pacientky plánujeme rozšírené koagulačné testy a transezofageálnu echokardiografiu na vylúčenie embolizácie z ľavej predsene.

Záver

Antikoagulačná liečba NOAK za určitých okolností limituje podanie trombolýzy. Pre pacientov liečených dabigatranom máme k dispozícii špecifické antidotum, ktorým vieme relatívne rýchlo neutralizovať jeho antikoagulačný účinok. Pri uvedenej liečbe došlo k významnému zlepšeniu neurologického deficitu a nezaznamenali sme komplikácie liečby. Pri nepodaní antidota a následnej kauzálnej liečby (rtPA + mechanická trombektómia) by došlo k devastujúcemu poškodeniu mozgu s následným významným funkčným obmedzením pacienta.

Literatúra

1. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke* 2010; 41: 1338–1342.
2. Binet Q, et al. Systemic thrombolysis and endovascular thrombectomy in severe acute: ischemic stroke after dabigatran reversal with idarucizumab. *Clinical Case Reports* 2018; 6(4): 698–701.
3. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013; 44: 3103–3108.
4. Díaz Guzmán J. Cardioemboli stroke: epidemiology. *Neurologia*. 2012; 27(Suppl. 1): 4–9.
5. Diener HC, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke*. 2017; 12(1): 9–12.
6. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfati C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus*. 2016; 14(2): 175–184.

7. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, et al. Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29: 43–49.
8. Hallevi H, Albright KC, et al. Anticoagulation after cardioembolic stroke: to bridge or not to bridge. *Arch Neurol.* 2008; 65(9): 1169–1173.
9. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD000024.
10. Jianhong W, et al. Safety of combination of aspirin and low molecular weight heparin for acute ischemic stroke treatment. *Int Medical Journal* 2014; 21(6): 525–527.
11. Kermer P, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – a national case collection. *Int J Stroke.* 2017; 12(4): 383–391.
12. Kravecová A. 1. aplikácia v SR idarucizumabu u pacienta s ischemickou CMP na dabigatrane, prezentácia na podujatí 45. slovenský a český cerebrovaskulárny kongres 3. – 6. 10. 2017, Košice.
13. Polack CV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373: 511–520.
14. Polack CV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 431–441.
15. Powers J, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2018; 49: eXXX–eXXX.
16. Súhrn charakteristických vlastností lieku: Praxbind, INN-Idarucizumab [online]. Dostupný z: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138348/anx_138348_sk.pdf>.
17. Šaňák D, et al. Intravenózní trombolýza po zrušení účinku dabigatranu specifickým antidotem idarucizumabem. *Cesk Slov Neurol N.* 2017; 80/113(4): 474–476.
18. Šaňák D, Jakubíček S, Černík D, et al. Intravenous thrombolysis in patient with acute ischemic stroke after a reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: real-world clinical experience. *J Stroke and Cerebrovasc Dis.* 2018 May; 25. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2018.05.004.
19. Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP. Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: a population-based study. *Clin Epidemiol.* 2009; 1: 55–65.
20. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987; 147(9): 1561–1564.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi 2018; 19(5): 376–379

MUDr. Oto Petřík, MPH
Neurologické oddelenie, NsP Sv.
Lukáša, Galanta, Svet Zdravia, a. s.
Hodská 373/38, 924 22 Galanta
oto.petrik@svetzdravia.com

