

Målstyrd antidotterapi vid reversering av dabigatran

Erik Lindeman,
överläkare, Giftinfor-
mationscentralen,
Stockholm
● erik.lindeman@gic.se

Under den senaste dryga 5-årsperioden har NOAK (nya orala antikoagulantia) introducerats som ett alternativ till warfarin som trombosprofylax vid förmaksflimmer och som profylax och behandling av djup ventrombos och lungemboli. Blödningar som uppkommer under pågående antikoagulationsbehandling riskerar att bli svårkontrollerade oavsett vilket preparat som använts om antikoagulationen inte reverseras. Warfarin hämmar syntesen av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna och reverseras genom att de saknade koagulationsfaktorerna återförs. Detta kan ske genom tillförsel av K-vitamin vilket återställer leverns syntesförmåga, eller genom tillförsel av plasma eller faktorkoncentrat direkt till blodbanan. Vid behandling med NOAK finns ingen brist på koagulationsfaktorer, utan effekterna utövas av inhibitorsubstanter som kan hämma även exogent tillförda koagulationsfaktorer vid uppkommen blödning.

Bristen på tillförlitliga och lättillämpade metoder för att reversera effekterna av NOAK i samband med blödning eller vid behov av akut kirurgi har stimulerat till en snabb utveckling av innovativa antidoter. För dabigatran, en hämmare av trombin (FIIa) har antidoten idarucizumab funnits tillgänglig i snart 2 år. För rivaroxaban, apixaban och edoxaban, som hämmar aktiverad faktor X (FXa), är antidoten andexanet alfa för närvarande under myndighetsutredning i flera länder [1,2].

Idarucizumab

Idarucizumab är ett monoklonalt antikroppsfragment som binder till och neutraliserar dabigatran. Till skillnad från befintliga antikroppsantidoter (digitalisantidoten DigiFab och huggormsserumet VipeiraTab), som är djurantikroppar utvunna ur immuniserade får, är idarucizumab en så kallad humaniserad

antikropp. Detta innebär att man med rekombinant genteknik satt samman gener från möss (den antigenbindande domänen) och människa (resten) till en DNA-sekvens som i cellkultur (en »bioreaktor«) utgör mall för antikropps syntes [3]. Idarucizumab binder dabigatran med ett stökiometriskt förhållande på 1:1 och en affinitet som är 350 ggr högre än dabigatranets för trombin. Bindningen är närmast irreversibel och

»Standarddosen idarucizumab på 5 g har beräknats neutralisera allt dabigatran i kroppen vid höga normalkoncentrationer ...«

dabigatran-idarucizumabkomplexet bryts huvudsakligen ner i och utsöndras via njurarna. Idarucizumab saknar helt egeneffekt på koagulationen [1, 4]. Doseringen är 5 g (2 ampuller à 2,5 g) som ges som intravenös infusion eller långsam intravenös injektion. Idarucizumab lagerhålls i 1-2 behandlingsdoser på ett sjuttioal svenska sjukhus som listas och uppdateras kontinuerligt i Giftinformationscentralens antidotregister (<https://antidot.gic.se/antidot-web/?3>).

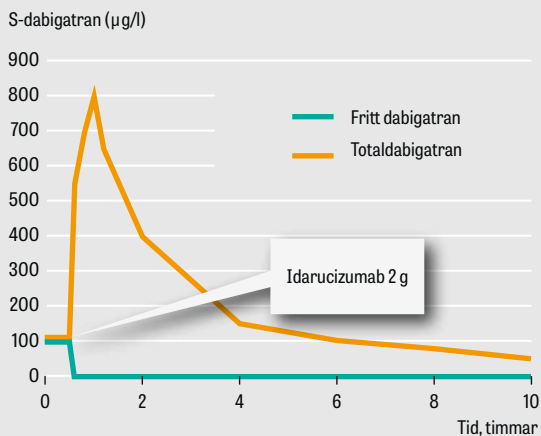
Färre biverkningar men mera kortverkande

Användningen av antikroppar mot bakteriella toxiner (difteri, tetanus) och ormgifter var, vid sidan om vacciner, en central pusselbit när immunologin som vetenskap utvecklades vid Pasteurs och Kochs respektive institut i slutet av 1800-talet. Tidiga antisera, som innehöll hela IgG-antikroppar såväl som andra animaliska plasmaproteiner och celler, ledde till behandlingsframgångar men gav ofta upphov till allvarliga biverkningar som anafylaxi och serumsjuka vilket kraftigt begränsade deras kliniska användning. Dessa bieffekter har nästan helt försvunnit från moderna animaliska antikroppsantidoter som bara innehåller den antigenbindande delen av IgG (Fab) och renats från övriga reaktogena komponenter [5]. Nackdelen med moderna antikroppsantidoter är att den kraftigt minskade molekylstorleken leder till en snabbare elimination. Fab-fragmenten kan då försvinna fortare än giftet de är givna för att neutralisera. När så sker kan giftverkan återkomma genom en så kallad rekyleffekt. Detta ses vid huggormsbett där upp mot en tredjedel av patienterna som erhållit antiserum behöver en andra dos 6-12 timmar efter den första för återkommande symtom. Även idarucizumab försvinner

HUVUDBUDSKAP

- Antikroppsantidoten idarucizumab kan effektivt reversera antikoagulation orsakad av dabigatran, och behandling är indicerad vid svåra blödningar eller inför akut kirurgi.
- Otillräcklig initial effekt eller återkommande »rekylantikoagulation« är förutsägbara fenomen kopplade till höga initiala dabigatrankoncentrationer.
- Effekterna av antidottillförsel bör monitoreras genom upprepad provtagning av PK och APTT – eller hellre direkt trombintidstest (dTT).
- Kvarvarande eller återkommande påverkan på dessa prov bör föranleda upprepad administrering av idarucizumab om klinisk indikation föreligger.

FIGUR 1 a. Redistribution av dabigatran efter idarucizumab



► Bilden visar effekten av 2 g idarucizumab på en försöksperson som förbehandlats med 220 mg dabigatran x 2 i tre dygn. Den gröna kurvan visar hur fritt dabigatran momentant sjunker från cirka 100 µg/l till 0 µg/l efter tillförelse av idarucizumab. Den orangea kurvan visar att totaldabigatran (det vill säga dabigatran bundet till idarucizumab) ökar snabbt till följd av omdistribution av fritt dabigatran från den extravasala reservoaren till blodbanan där det binds till idarucizumab som finns i överskott. Eftersom fritt dabigatran förblir omätbart sker ingen rekylantikoagulation under mättiden. Figuren modifierad från [12] med författarens tillstånd.

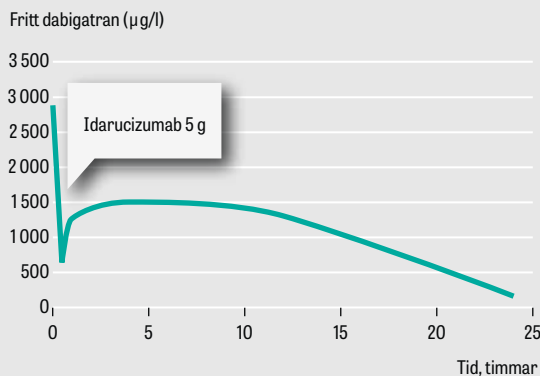
mycket snabbt ur blodbanan, och mindre än 4 procent av toppkoncentrationen finns kvar efter 4 timmar [4].

Risk för terapivikt vid behandling med idarucizumab

Standarddosen idarucizumab på 5 g har beräknats neutralisera allt dabigatran i kroppen vid höga normalkoncentrationer, uppmätta i en fas 3-studie av dabigatran som omfattade nästan 10 000 patienter i jämviktstillstånd [6]. Denna dos visade sig tillräcklig för att varaktigt eliminera fritt dabigatran ur blodbanan hos de flesta patienter i en publicerad interimanalys ur den pågående fas 3-studien av idarucizumab där dabigatranbehandlade patienter med allvarliga blödningar eller behov av akut kirurgi inkluderas [1]. För en subgrupp med högre dabigatrannivåer var dosen idarucizumab dock otillräcklig för att laboratoriemässigt reversera dabigatraneffekterna. Ofullständig initial reversering förelåg hos 1/86 och »rekylantikoagulation« utvecklades hos 20 procent av patienterna under det första dygnet (3/86 4h, 6/83 12h och 16/78 24h efter idarucizumab). Förklaringen till fynden kan sammanfattas i 2 punkter (se även Figur 1 a och b):

- Antikroppsantidoter måste ges i en mängd som är tillräcklig för att neutralisera den mängd gift som finns i kroppen. Detta är förklaringen till att den pediatrika dosen av huggormsserum inte skiljer sig från vuxendosen, eftersom ormen inte gör åtskillnad mellan barn och vuxna när den biter. För idarucizumab blir storleken på dosen som krävs för att reversera antikoagulationen beroende på dabigatrannivåerna, som kan vara kraftigt förhöjda i samband med avsiktliga överdoser eller vid njursviktsorsakad ackumulation.
- Antikroppsantidoter är i stort sett begränsade till

FIGUR 1 b. Idarucizumab med otillräcklig reverserande effekt och rekylantikoagulation



► Bilden visar effekten av 5 g idarucizumab givet till en patient med en mycket hög serumkoncentration av dabigatran. Normalt terapeutiskt intervall är 40–120 µg/l. Den aktuella patientens S-dabigatran sjunker från en initial serumkoncentration på 2 880 µg/l till 669 µg/l efter tillförelse av idarucizumab. Serumnivåerna av fritt dabigatran och därmed graden av antikoagulation ökar härefter åter, till följd av en omdistribution av dabigatran från de extravaskulära depåerna. Rekylantikoagulationen når sitt maximum någon gång 4–12 timmar efter idarucizumab tillförelse. Data hämtade från [4], supplementary appendix, tabell S8.

blodbanans kompartment. Detta är det kompartment där dabigatran verkar på koagulationen, och den önskade neutraliseringen blir därför blixtn snabb vid tillförelse av idarucizumab. Dabigatran har emellertid en distributionsvolym som är cirka 10 gånger större än idarucizumabs och kommer att vandra tillbaka till blodet från extravaskulära kompartment efter idarucizumab tillförelse. Om idarucizumab mätts av dabigatran eller eliminerats ur blodbanan kommer rekylantikoagulation att ske [7].

I en djurstudie uppkom påtaglig rekylantikoagulation redan en timme efter idarucizumab tillförelse hos grisar med höga dabigatran nivåer i blodet som tillfogats ett upprepat standardiserat blödningstrauma. Grisar som inte erhöll en upprepat dos idarucizumab gick in i blödningschock, medan grisar som erhöll en andra dos idarucizumab stabiliserades [8]. Ett flertal fallrapporter publicerade under det senaste året bekräftar förekomsten av såväl otillräcklig initial reversering som rekylantikoagulation, i vissa fall med dödlig utgång [9–14].

Målstyrd antidottillförelse

För att undvika otillräcklig reversering bör effekterna av idarucizumabbehandlingen monitoreras fortlöpande och tillförelse av ytterligare antidot övervägas. Koagulationsproven PK och i synnerhet APTT påverkas vid höga terapeutiska serumnivåer av dabigatran och kan båda bli kraftigt förhöjda vid dabigatranöverdos eller ackumulation till följd av njursvikt [15]. Idarucizumab tillförelse leder, om dosen är tillräcklig, till en fullständig normalisering av PK och APTT [1]. Kvarstående eller återkommande påverkan bör tolkas som tecken på ofullständig initial reversering el-

ler att rekyleffekt uppkommit. Normala värden av PK och APTT utesluter dock inte förekomst av låga terapeutiska serumnivåer av dabigatran, och i situationer med pågående blödningar kan faktorer andra än dabigatranpåverkan leda till påverkan på PK och APTT. För att säkert kunna bedöma graden av dabigatranpåverkan och därmed indikationen för ytterligare idarucizumab tillförsel behöver det specifika funktionella trombintidstestet dTT (Hemoclot) utföras. Detta test finns i dag emellertid bara att tillgå på ett fåtal laboratorier i landet och ofta endast under kontorstid (med undan-

tag för Stockholmsregionen där Karolinska universitetetslaboratoriet analyserar dTT [»P-dabigatran«] dygnet runt). Laboratoriemässiga tecken till kvarvarande eller återkommande dabigatranpåverkan får aldrig ensamma utgöra indikation för upprepad tillförsel av idarucizumab, men vid klinisk indikation, exempelvis hotande expansion av intrakraniell blödning, bör denna behandlingsåtgärd inte förbises. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ESF3

REFERENSER

- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
- Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-41.
- Arbit B, Nishimura M, Hsu JC. Reversal agents for direct oral anticoagulants: a focused review. *Int J Cardiol*. 2016;223:244-50.
- Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, et al. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am J Emerg Med*. 2016;34(11S):26-32.
- Dixit R, Herz J, Dalton R, et al. Benefits of using heterologous polyclonal antibodies and potential applications to new and undertreated infectious pathogens. *Vaccine*. 2016;34(9):1152-61.
- Reilly PA, Lehr T, Haertler S, et al; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-8.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386(9994):680-90.
- Honickel M, Spronk HM, Rossaint R, et al. Dose requirements for idarucizumab reversal of dabigatran in a lethal porcine trauma model with continuous bleeding. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1370-8.
- Marino KK, Santiago RA, Dew RB 3rd, et al. Management of dabigatran-associated bleeding with two doses of idarucizumab plus hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2016;36(10):e160-5.
- Rottenstreich A, Jahshan N, Avraham L, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - does one dose fit all? *Thromb Res*. 2016;146:103-4.
- Gendron N, Feral-Piersens AL, Jurcisin I, et al. Real-world use of idarucizumab for dabigatran reversal in three cases of serious bleeding. *Clin Case Rep*. 2017;5(3):346-50.
- Quintard H, Viard D, Drici MD, et al. Idarucizumab administration for reversing dabigatran effect in an acute kidney injured patient with bleeding. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):196-7.
- Simon A, Domanovits H, Ay C, et al. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1317-21.
- Novak JE, Alamiri K, Yee J. Dabigatran reversal in a patient with end-stage liver disease and acute kidney injury. *Am J kidney dis*. Epub 24 maj 2017. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.03.025.
- Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):236-48.

SUMMARY

Goal-directed administration of antidote for reversal of dabigatran anticoagulation

Idarucizumab is a monoclonal antibody fragment that acts as an antidote to dabigatran. Idarucizumab is indicated in dabigatran-associated serious bleeds and to reverse dabigatran anticoagulation before acute surgical interventions or invasive medical procedures. The recommended dose of 5 g idarucizumab is sufficient to achieve a lasting restoration of coagulation in most patients. In a number of cases however, notably in deliberate overdoses and in accumulation of dabigatran in renal failure, repeated doses of idarucizumab may be necessary to avoid persisting or rebound anticoagulation. This article gives a brief explanation of the mechanisms responsible for this phenomenon and argues that it should be anticipated. Serial monitoring of APTT or dTT in patients treated with idarucizumab should enable the early detection of treatment failure or rebound anticoagulation and, if clinically indicated, prompt administration of additional doses of antidote.