

Erfarenheter av idarucizumab, en antidot mot den direkta antikoagulansen dabigatran

HANNA-KAISA HAATAINEN, TIMO SUONSYRJÄ OCH RIITTA LASSILA

Användningen av direktverkande orala antikoagulantia (DOAC) har ökat kraftigt under de senaste åren. Hittills har endast en specifik antidot, idarucizumab mot den direkta trombinhämmaren dabigatran, funnits men nu har en antidot mot koagulationsfaktor Xa, andexanet alfa, fått försäljningstillstånd. Det finns endast ett fåtal kliniska studier av idarucizumab.

Vi analyserade data på 20 patienter som inom HUS fått idarucizumab och undersökte prognosen samt hur de nationella behandlingsrekommendationerna följdes.

Mortaliteten var hög, 25 procent. Dödsorsaken var oftast en allvarlig, spontan blödning.

Alla 9 kirurgiska patienter överlevde.

Risikfaktorer för mortalitet var alkoholism, anemi, hjärtsvikt och samsjuklighet, men kirurgiska ingrepp kunde utföras komplikationsfritt under behandling med idarucizumab.

Användningen av antikoagulantia med direkt verkningsmekanism (DOAC) har blivit vanligare och har gått förbi warfarin (IQVIA 2019) (Helin och Joutsi-Korhonen i detta nummer av FLH). DOAC kräver inte rutinuppföljning av INR, vilket är en fördel framför warfarin (1, 2). Dabigatran (Pradaxa®) är en direkt trombinhämmare som har indikationerna strokeprofylax vid förmaksflimmer, profylax och behandling av djup ventrombos och lungemboli samt profylax av dessa vid elektiv endoproteskirurgi (3–5).

Idarucizumab (Praxbind®) är ett specifikt humaniserat monoklonalt antikroppsfragment mot dabigatran, som snabbt häver antikoagulationen utan att inverka på koagulationssystemet (6–13). Idarucizumab används i

nödsituationer, såsom jourmässiga operationer och svår blödning, vid sidan av stödbehandling för hemostasen (14). Europeiska läkemedelsmyndigheten beviljade försäljningstillstånd för idarucizumab 11/2015, och 2/2019 också för andexanet alfa, en antidot mot koagulationsfaktor Xa-hämmarna apixaban och rivaroxaban.

Erfarenheter av idarucizumab och nationella riktlinjer

Forskningsevidensen om effekt och biverkningar av idarucizumab är än så länge begränsad. I en framskridande fas III-prövning (n = 503) avled 19 procent av patienterna såväl i en grupp med blödning (n = 301) som i en grupp med nödopererade (n = 202) 0–3 månader efter infusion med idarucizumab (6, 7).

I slutet av 2015 publicerades en nationell rekommendation om användning av idarucizumab under jourförhållanden i Finland (15). Den intravenösa doseringen av idarucizumab är sammanlagt 5 g uppdelad på två doser (2 x 2,5 g/50 ml med 5–10 minuters intervall), och dosen kan vid behov upprepas. Indikationerna är enligt rekommendationen 1) sannolik läkemedelsverkan av dabigatran och 2) livshotande eller okontrollerad blödning, eller behov av nödoperation eller annat brådskande invasivt ingrepp.

Dabigatran utsöndras i huvudsak via njurarna ($T_{1/2} = 8–17$ t vid normal njurfunktion) (16).

SKRIBENTERNA

ML **Hanna-Kaisa Haatainen** enheten för koagulationsstörningar, Hematologiska kliniken, Cancercentrum, Helsingfors universitetssjukhus
MD **Timo Suonsyrjä** HUS Akut, jourverksamhet
Prof. **Riitta Lassila** enheten för koagulationsstörningar, Hematologiska kliniken, Cancercentrum, Helsingfors universitetssjukhus och Research Program in Oncology, Medicinska fakulteten, Helsingfors universitet

Återupprättad hemostas är att vänta 12–24 timmar efter den sista dosen (17). Idarucizumab har effekt om det är mindre än 15 timmar sedan intaget av dabigatran (15). Efter 24 timmar är antidoten inte till någon nytta om njur- och leverfunktionen är normal. Vid njursvikt kan dabigatran ackumuleras också om det har gått mer än 24 timmar sedan intaget (18).

Målet med undersökningen

Vårt registersampel utvärderade indikationerna för idarucizumab, hämningen av dabigatran och patienternas prognos inom Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt (HUS) 2016–2017.

Material och metoder

HUS Apotek levererade 60 doser idarucizumab till olika jourenheter inom HUS 2015–2018 (tabell 1). Vårt forskningsmaterial består av uppgifter om tjugo patienter som har fått idarucizumab. Patientuppgifterna kom dels ur de elektroniska patientdatasystemen, dels via leveransdatum för läkemedlet. Datainsamlingen var slumpmässig, eftersom det bara i en tredjedel av fallen gick att kombinera apoteksuppgifterna med hur läkemedlet verkligen användes. Patienternas basuppgifter kartlades enligt på förhand bestämda variabler och uppgifterna behandlade pseudonymt i ett tillfälligt register (forskningstillstånd från HUS).

Tabell 1. Leverans av idarucizumab från HUS Apotek 2015–2018.

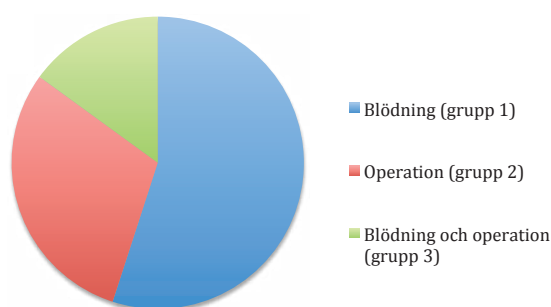
År	Doser (n)
2015	1
2016	14
2017	27
2018	18

Väsentliga uppgifter var ålder, sjukdoms-, trombos- och blödningsanamnes, riskbe- teende (alkoholkonsumtion), regelbunden medicinering, andra hemostatiska faktorer, laboratorieresultat samt huruvida patienten tillfrisknade eller avled under uppföljnings- tiden som var en månad. Följande komplet- terande uppgifter samlades: kroniska sjuk- domar, njur- och leverfunktion, hypertoni, indikationen för dabigatranbehandling, när den inletts och hur länge den var planerad att pågå, dosering av idarucizumab, andra prepa- rat som inverkade på koagulationen, uppgifter om på nytt insatt antikoagulationsbehandling

och behandlingens slutresultat. Dessutom antecknades resultaten av blodprover som tagits före idarucizumabbehandling: hemo- globin (Hb), trombocyter (Trom), kreatinin (Krea), njurarnas uppskattade filtreringsför- måga (eGFR), alaninaminotransferas (ALAT), tromboplastintid (TT) eller International Normalized Ratio (INR), aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), trombintid (Trom- btid) och dabigatrankoncentration (Dabi-Ta).

Resultat

Patienterna indelades i tre grupper enligt indikation för idarucizumabbehandling (figur 1). Den första gruppen (n = 11) utgjordes av patienter med akut blödning. Sex patienter hade blödning i matspjälkningskanalen, fyra hade intrakraniell blödning och en hade allvarlig hematuri. Av blödningarna var tio spontana och endast en berodde på trauma som behandlades konservativt.



Figur 1. Indelning av patienterna enligt indikation för idarucizumabbehandling. Andelen spontana händelser var i grupp 1 (n = 11) 91 % (n = 10), grupp 2 (n = 6) 50 % (n = 3) och grupp 3 (n = 3) 33 % (n = 1).

I den andra gruppen (n = 6) var indikatio- nen nödoperation som krävde omedelbart hävande av antikoagulationsverkan. Två patienter opererades för ileus, två för fraktur på lårbenshalsen eller låret, en för kompli- kation efter elektiv operation och en för pneumomediastinum. I hälften av fallen var operationsindikationen trauma.

Den tredje gruppen (n = 3) bestod av patient- er med akut blödning som dessutom krävde omedelbar operation. Två patienter hade in- trakraniell blödning och en hade en komplika- tion efter ett tidigare kirurgiskt ingrepp. Hos två låg trauma bakom blödningen och hos en var den spontan.

Sammanlagt 14 patienter fick idarucizumab för akut blödning och av dem hade största

Tabell 2. Mortaliteten i patientgrupperna enligt indikation för idarucizumab

Händelse	Överlevde	Avled	Mortalitet
Blödning (n = 11)	6	5	45 %
Operation (n = 6)	6	0	0 %
Blödning + operation (n = 3)	3	0	0 %
Predisponerande faktor	Överlevde	Avled	Mortalitet
Trauma (n = 6)	5	1	17 %
Ej trauma (n = 14)	10	4	29 %

Den sammanlagda mortaliteten i materialet var 25 procent (n = 5). Uppföljningstiden för patienterna var 30 dygn.

delen (79 procent) uppkommit spontant.

Alla de avlidna hörde till grupp 1, alltså de som behandlades för akut, mestadels spontan blödning där det inte fanns behov av operativ behandling (tabell 2). De behandlingar som gavs för operationen gick utan komplikationer också hos de tre patienter där operationen föregicks av akut blödning.

Patienternas ålder var i genomsnitt 72 år (46–88). Av patienterna var 11 i åldern 70–79, och av kvinnorna hörde största delen (78 procent) till denna åldersgrupp (tabell 3). Den vanligaste indikationen (89 procent) för dabigatranbehandling var förmaksflimmer eller -fladder. Andra indikationer var recidiverande djup ventrombos eller lungemboli. I åldersgruppen över 70 år var mortaliteten betydande; 25–33 procent av patienterna

avled trots behandling med idarucizumab. Mortaliteten skiljde sig inte mellan könen.

De mest betydande riskerna för mortalitet visade sig vara alkoholism och anemi. Patienter ansågs använda rikligt med alkohol om det fanns anteckningar om skadlig alkoholkonsumtion i deras journal. Av dessa fem patienter avled tre. I de övriga 15 patienternas journaler fanns inga anteckningar om alkoholkonsumtion, och av dem avled två. Också lågt Hb vid ankomsten hade samband med mortalitet. Hälften av patienterna hade ett Hb över 117 g/l och av dem avled en. Av patienterna med lägre Hb än 117 g/l avled fyra. I materialet fanns tre patienter med mycket lågt hemoglobin, hos två under 50 g/l. Alla dessa tre hade tidigare symtom på gastrointestinal blödning. Trombocytopeni förekom inte.

Tabell 3. De viktigaste faktorerna som inverkar på mortaliteten

Variabel	Överlevde (n)	Avled (n)	Mortalitet
Ålder (år)			
< 60	2	0	0 %
60–69	3	1	25 %
70–79	8	3	27 %
> 80	2	1	33 %
Alkoholkonsumtion			
Stor	2	3	60 %
Inte betydande eller ingen uppgift	13	2	13 %
Hemoglobin (g/l)			
Hb > 117	9	1	10 %
Hb < 117	6	4	40 %
Hjärtsvikt			
Ja	3	2	40 %
Nej	12	3	20 %
Kroniska sjukdomar (n)			
0	0	0	0 %
1–2	3	1	25 %
> 2	12	4	25 %

Av betydande kroniska sjukdomar förekom hjärtsvikt hos fem patienter, av vilka två avled. Hos patienter utan tecken på hjärtsvikt var mortaliteten hälften så stor. Också artärsjukdom och malignitet predisponerade för dödlig utgång. Behandlad hypertoni och njursvikt (eGFR, Krea) invergade inte på mortaliteten.

Slutsatser

Allvarlig blödning under dabigatranbehandling orsakar mortalitet oberoende av idarucizumab, särskilt om blödningen är spontan. Däremot klarade sig de patienter som behövde operativ behandling utan komplikationer. Tidig behandling och blodtransfusioner räddade också svårt anemiska operationspatienter. Alkoholism och underliggande sjukdomar hos ålderstigna patienter verkar öka mortaliteten, men med ett litet patientmaterial kan bara begränsade slutsatser dras. Att ge antidot före en jouroperation kan rekommenderas. Erfarenheterna av användning av idarucizumab är till nytta när man i framtiden överväger användning av andexanet alfa.

Mortalitet i akut spontan blödning

Den totala mortaliteten i vårt lilla material var 25 procent, vilket är mycket i internationell jämförelse. Alla avlidna patienter (i åldern 63–88 år) fick idarucizumab på grund av akut blödning. Av dessa blödningar var 80 procent spontana – vi kände till bara ett fall av trauma och där behövdes inte operativ behandling. Två av patienterna hade blödning i matspjälkningskanalen, två hade intrakraniell blödning och en hade allvarlig hematuri.

De avlidna hade flera kroniska sjukdomar. Minst en tidigare kärltromb eller blödning fanns i anamnesen hos 60 procent, och största delen hade oblitererande arterioskleros eller hjärtsvikt. Stor alkoholkonsumtion förekom hos 60 procent av patienterna, vilket försämrar syntesen av koagulationsfaktorer och hemostasen. Anemi förekom hos 80 procent (Hb < 117 g/l).

Uppföljning av idarucizumab med laboratorieprov

Före behandling med idarucizumab bör det tas laboratorieprover för att bedöma hemostasen (referensvärden från HUSLAB): P-APTT (28–37 s), P-TT (70–130 %), P-trombintid (17–25 s), blodstatus och trombocyter samt P-Dabi-Ta. Provtagningen får inte fördröja administreringen av idarucizumab. Dessa prover hade tagits bara på en del av patienterna, trots

att resultatet skulle underlätta den kliniska bedömningen och styra blodtransfusionerna, den hemostatiska stödbehandlingen och återgången till antikoagulationsbehandling. Bara hos cirka en tredjedel hade undersökningen Dabi-Ta beställts akut. Den skulle vara till nytta också efter jourtiden, exempelvis vid ackumulering av dabigatran. Laboratorieundersökningarna är till hjälp för att bedöma en ny behandlingsmetod, också beträffande kostnaderna.

Återupptagande av antikoagulationsbehandling

För att uppnå ett lyckat resultat och förebygga tromber är det viktigt att återuppta antikoagulationsbehandlingen när det kliniska tillståndet och hemostasen har stabiliserats. Eftervärden bedöms individuellt. Det säkraste är att framskrida stegvis med lågmolekylärt heparin subkutant, som inte har läkemedelsinteraktioner eller problem med absorption. I vårt material hade man i själva verket hos lämpliga patienter övergått till denna typ av trombosprofilax.

Utmaningar med den kliniska vårdvägen

Studien visade på problem med den genomförda behandlingen och med journalanteckningarna. En patient fick idarucizumab i onödan, eftersom hen inte använde dabigatran utan apixaban. Journalanteckningarna var rätt bristfälliga. Hos en femtedel hade dosen av idarucizumab antecknats fel, ofta 5 mg när den rätta dosen är 5 g. I två patientjournaler fanns ingen anteckning om idarucizumab, utan uppgiften grundade sig på läkemedelsregistringen i patientdatasystemet.

Problem med vår studie

Materialet är litet, eftersom datasystemen inom HUS jourverksamhet, varierande anteckningspraxis och bristen på ett särskilt register gjorde att det gick att spåra bara en del av de patienter som fick idarucizumab.

I jourverksamheten kunde journalanteckningarna under tidspress bli bristfälliga och det gick inte att optimalt samla in alla uppgifter. Det är dock att märka att det finns likheter med internationella data om riskfaktorer för blödning och mortalitet (6, 7).

Våra data kan utnyttjas för att komplettera lokala behandlingsrekommendationer, för att främja effektivt och säkert patientarbete och i fortsättningen också när behandling med koagulationsfaktor Xa-hämmare inleds. Det nya informationssystemet Apotti ger förhopp-

ningsvis verktyg för att göra antikoagulationsbehandlingens säkrare.

För att i framtiden optimera användningen av idarucizumab vore det viktigt att identifiera de patienter som har störst nytta av behandlingen. Ett gemensamt dataregister skulle underlätta senare utvärdering av behandlingen. Alla de patienter som hade en jourkirurgisk indikation klarade sig, vilket är ett utmärkt resultat. Jourarbetande kliniker har för sina behandlingsbeslut nytta av den nationella rekommendationen (15) och av väsentliga laboratorieresultat. En guide om läkemedel inom akutvården, där ämnet behandlas på ett praktiskt sätt, är för närvarande i tryck. För att förhindra blödningar är det av central betydelse att identifiera och behandla anemi (ofta järnbrist), alkoholism och brist på vitamin K.

Kärnbudskap

- Spontan allvarlig blödning under dabigatranbehandling orsakar betydande mortalitet (40 procent) trots behandling med idarucizumab.
- Alkoholism, obehandlad anemi och flera kroniska sjukdomar är betydande riskfaktorer vid blödningar som man försöker behandla med idarucizumab, en antidot mot dabigatran.
- Man bör satsa på att göra den nationella rekommendationen (15) mer känd och på att använda viktiga laboratorieundersökningar.
- Att jourmässiga kirurgiska ingrepp lyckas på ett säkert sätt under behandling med idarucizumab är ett utmärkt resultat.

Tack

Till farmaceuten Miia Kallio, HUS Apotek, för att ha tillhandahållit originalmaterialet.

Hanna-Kaisa Haatainen
hanna-kaisa.haatainen@hus.fi

Timo Suonsyrjä
timo.suonsyrja@hus.fi

Riitta Lassila
riitta.lassila@hus.fi

Inga bindningar

Summary

Experiences with idarucizumab, an antidote against the direct anticoagulant dabigatran
Lately, the use of direct oral anticoagulants (DOACs) has increased. Idarucizumab, a specific antidote for reversal of dabigatran, has been an antidote available for any DOAC. However, the experience of idarucizumab is limited. Patients (n=20) who received idarucizumab in HUS area were randomly selected and followed for 30 days afterwards. We studied the pattern of use, results, and accordance with guidelines. Mortality was 25%, mainly due to severe, spontaneous, bleeds managed conservatively. However, all surgical patients survived. Alcohol abuse, anemia, congestive heart failure and comorbidities increased the risk for mortality. However, surgical patients benefitted from antidote as all operations underwent safely.

Referenser

- 1) van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27.
- 2) Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J et al. Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA Cardiol.* 2017 May 1;2(5):566-574.
- 3) Lassila R. Suorat oraaliset antikoagulantit. *Lääkärin käsikirja.* 6.2.2019. (www.terveysportti.fi)
- 4) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-93.
- 5) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 6) Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-441.
- 7) Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):198-205.
- 8) Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2015 May 2;121(18):5554-62.
- 9) Glund S, Moschetti V, Norris S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015 May;113(5):943-951.
- 10) Glund S, Stangier J, van Ryn J et al. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Jan;56(1):41-54.
- 11) Glund S, Coble K, Gansser D et al. Pharmacokinetics of idarucizumab and its target dabigatran in patients requiring urgent reversal of the anticoagulant effect of dabigatran. *J Thromb Haemost.* 2019 May 3.
- 12) Lu VM, Phan K, Rao PJ et al. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: A systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Jun;181:76-81.
- 13) Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation.* 2019 Feb 5;139(6):748-756.
- 14) Cuker A, Burnett A, Triller D et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019 Jun;94(6):697-709.
- 15) Armstrong E, Harjola V-P, Harrison L et al. Kansallinen suositus 12/2015 idarusitsumabin (Praxbind®) käytöstä dabigatranin (Pradaxa®) antikoagulaatiovaikutuksen kumoamiseen. (<http://www.finnanest.fi/files/idarusitsumabi.pdf>)
- 16) Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Sep; 64(3): 292–303.
- 17) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M 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 Oct;17(10):1467-507.
- 18) Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Apr;49(4):259-268.