

namického účinku idarucizumabu, které tyto limity podmiňují.

Dabigatran je léčivo s poměrně velkým distribučním objemem (rozmezí 0,7–1,0l/kg) (1, 5), zatímco idarucizumab jako fragment monoklonální protilátky má díky své molekule hmotnosti pouze malou tkáňovou distribuci (5, 9). Idarucizumab váže volné i na trombin vázané molekuly dabigatranu, a to v ekvimolárním poměru 1 : 1, neváže ale dabigatran distribuovaný v tkáních. Z dostupných dat studie REVERSE-AD vyplývá, že při běžné dávce 2×2,5g je idarucizumab schopný plně a trvale antagonizovat dabigatran v plazmatické koncentraci dosahované standardním dávkováním (medián údolní/píkové plazmatické koncentrace v ustáleném stavu při dávce 110 mg 2× denně 65,9/133 ng/ml, při dávce 150 mg 2× denně 93/184 ng/ml) (studie REVERSE-AD, RE-LY) (6, 10, 17). Nicméně vylučovacím kritériem studie RE-LY byla clearance kreatininu < 30 ml/min; ve studii REVERSE-AD bylo pacientů s tímto stupněm renální insuficience zařazeno v jednotlivých větvích pouze 10%, resp. 18% subjektů (10, 17). Právě tato skupina pacientů se jeví jako riziková z hlediska iniciálně vysoké plazmatické koncentrace dabigatranu a/nebo rebound fenoménu podmíněného redistribucí dabigatranu z tkání při současně omezené eliminaci léčiva z organismu. Pochopitelně pak může dojít k překročení vazebné kapacity idarucizumabu v plazmě. Za připomenutí jistě stojí i skutečnost, že díky absolutnímu poklesu plazmatické koncentrace dabigatranu po podání protilátky je redistribuce z tkání po koncentračním gradientu potencována. Druhým faktorem je rozdílnost biologických poločasů dabigatranu a idarucizumabu a jejich změna při renální insuficienci (v případě idarucizumabu pouze změna iniciálního, nikoli terminálního poločasu) (1, 5, 8). Doba redistribuce dabigatranu z tkání tak může překročit dobu přítomnosti protilátky v organismu (18).

Pacienti s akutním renálním selháním se tak jeví jako skupina citlivá k omezenému či pouze přechodnému účinku idarucizumabu, resp. jako populace v riziku vysycení molární kapacity idarucizumabu v horizontu několika hodin po podání dávky. To potvrzují práce, kde byla podána nižší dávka idarucizumabu (8), publikované kazuistiky (11–15) a studie (16),

včetně práce McBride et al., kteří kazuistiku doplňují souhrnem nejdůležitějších poselství pro praxi a právě omezená účinnost idarucizumabu u pacientů s akutním renálním selháním je jedním z nich (18). Nicméně klinické konsekvence opětovné elevace plazmatických koncentrací dabigatranu zůstávají s otázníkem. Minimálně Eikelboom et al., nepozoroval souvislost mezi renální insuficiencí a dobou do zastavení krvácení či dobou do dosažení adekvátní hemostázy (16).

Navzdory opakovaně kontrolované hodnotě anti-IIa ve výše popsaném případě je třeba zdůraznit, že tato hodnota nemá být vodítkem pro terapii idarucizumabem. Jinými slovy, idarucizumab má být indikován na základě zhodnocení celkového stavu pacienta (hemodynamická stabilita pacienta, lokalizace a závažnost krvácení, potřeba chirurgického výkonu či jiné urgentní intervence, apod.), nikoli na základě laboratorních hodnot (19). Hodnota anti-IIa má pomocný charakter a umožňuje lépe odhadovat přítomnost dabigatranu v plazmě a jeho možný podíl na krvácení, případně ilustrovat překročení vazebné kapacity idarucizumabu při omezené renální exkreci dabigatranu. Vrátime-li se k výše popsanému případu, indikací pro druhou dávku idarucizumabu nebyla laboratorní hodnota anti-IIa, nýbrž celkový stav pacientky (progrese hematomu, anemizace).

S ohledem na doporučení bude idarucizumab pravděpodobně postupem volby u pacientů s dabigatranem indukovaným nekontrolovaným či život ohrožujícím krvácením nebo u pacientů léčených dabigatranem, kteří potřebují urgentní operační výkon či jinou invazivní proceduru (9, 19). Důležité je připomenout, že ani pro ně ale idarucizumab nepředstavuje jedinou terapeutickou alternativu (symptomatická terapie, mechanická komprese, náhrada intravazálního objemu, hemodynamická podpora, krevní transfúze, plasma, koncentrát protrombinového komplexu se čtyřmi faktory, tranexamová kyselina, hemodialýza) a v řadě případů může být vhodnější a ekonomičtější idarucizumab nepoužít, či jej využít jako přemosťující intervenci k další terapii (19, 20). Příklad rozhodovacího schématu pro různé situace nabízí Doporučený postup České společnosti pro trombózu a hemostázu (19) nebo Gallasi et al., který v managementu zohledňuje

i riziko rebound fenoménu dabigatranu u vybraných skupin pacientů (20).

Při snížené funkci ledvin se logicky nabízí otázka časem podmíněné disociace protilátky a dabigatranu a jeho uvolnění nejen z tkáňového, ale i z plazmatického depa. Nicméně komplex má disociační poločas přibližně 11,5 dne a disociace byla minimální i u pacientů s renální insuficiencí (7, 21). Rebound fenomén je tak pravděpodobně podmíněn pouze redistribucí z periferních tkání při omezené exkreci aktivního léčiva z organismu.

S použitím monoklonálních protilátek se pojí riziko produkce tzv. anti-drug (anti-idarucizumab) antibodies. Jejich nízký titer byl zachycen ve studii REVERSE-AD, ale bez vlivu na farmakokinetiku a farmakodynamiku idarucizumabu (22).

U výše popsané pacientky nebyl po podání idarucizumabu zaznamenán žádný nežádoucí účinek. Renální funkce se postupně restaurovaly a intermitentní dialýza mohla být ukončena. V kontextu výše uvedeného za zmínku jistě stojí fakt, že chronicky užívaná dávka dabigatranu u této pacientky měla být s ohledem na věk redukována na 110 mg 2× denně.

## Závěr

Idarucizumab podaný ve standardní dávce je účinným antidotem dabigatranu pro většinu pacientů (pochopitelně za předpokladu splnění kritérií pro jeho použití) a může tak být užitečnou terapeutickou alternativou samostatně, či v kombinaci. Limitovanou účinnost idarucizumabu je možné pozorovat u pacientů s kumulací dabigatranu a iniciálně vysokými plazmatickými koncentracemi nebo u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, u nichž může dojít k opětovnému nárůstu plazmatické koncentrace dabigatranu v řádu hodin po podání idarucizumabu. U těchto pacientů je tedy na místě pečlivě zvážit indikaci a benefity (opakovaného) použití idarucizumabu ve srovnání s dalšími terapeutickými alternativami.

*Vytvořeno ve spolupráci s LF MU prostřednictvím projektu CZECRIN (LM2023049), podpořeného ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT. Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN\_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001826)*