



Dabigatranın Etkisinin Tersine Çevrilmesi için İdarucizumab-Tüm Kohort Analizi (RE-VERSE AD Çalışması)

Idarucizumab for Dabigatran Reversal-full Cohort Analysis (RE-VERSE AD Study)

Esme Ekizoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Dabigatran, idarucizumab, tersine çevrilme

Keywords: Dabigatran, idarucizumab, reversal

Dabigatranın Etkisinin Tersine Çevrilmesi için İdarucizumab-Tüm Kohort Analizi (RE-VERSE AD Çalışması)

Tromboz tedavisi ya da profilaksisi amacıyla oral antikoagülan kullanan hastalar, hayatı tehdit eden bir kanama geliştiğinde ya da acil cerrahi girişim gerektiğinde antikoagülan etkisini tersine çeviren tedavilerden artık yararlanabileceklerdir. İdarucizumab, dabigatranı yüksek afinite ve özgüllükle bağlayarak antikoagülan aktivitesini hızla geri çeviren insanlaştırılmış bir monoklonal antikorudur (1).

İdarucizumabın, iki farklı hasta grubuna intravenöz yolla 5 gram dozda verilmesi sonrasında dabigatranın antikoagülan etkisinin tersine çevrilip çevrilemeyeceğine bakılması için, çok merkezli, prospektif ve açık uçlu bir çalışma tasarlanmıştır (2). Bu çalışmada, kontrol edilemeyen ve hayatı tehdit eden kanaması olduğuna karar verilen hastalar A grubunu, normal hemostazın sağlanarak 8 saatten daha kısa sürede acil girişim yapılması gereken hastalar da B grubunu oluşturmuştur (3). Birincil sonlanım noktası, idarucizumab uygulamasından sonraki 4 saat içinde dabigatranın antikoagülan etkisinin maksimum geri dönüşüm yüzdesinin saptanmasıdır. Bu da dabigatran düzeyi ile lineer bağlantı gösteren dilüe trombin zamanı veya ekarin pıhtılaşma zamanına dayanarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktasını ise güvenlik ölçütleri ve hemostazın tekrar sağlanması oluşturmuştur.

Çalışmaya 173 merkez katılmış olup, A grubunda 301, B grubunda 202 hasta olmak üzere toplam 503 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %95'inden fazlasının atriyal fibrilasyona

bağlı inmeden korunmak için dabigatran kullandığı görülmüştür. Hasta bildirimine göre ilacın son olarak alındığı zaman ile ilk idarucizumab infüzyonu arasında geçen süre A grubunda 15 saat, B grubunda ise 18 saat olarak hesaplanmıştır. Hem dilüe trombin zamanı, hem de ekarin pıhtılaşma zamanı temel alındığında, idarucizumab verildikten sonraki 4 saat içinde dabigatranın medyan maksimum geri dönüşüm yüzdesi %100 [%95 güvenlik aralığı (GA), 100-100] bulunmuştur. Ayrıca bu geri dönüşüm oranının yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları ve başlangıçtaki dabigatran düzeyinden bağımsız olduğu görülmüştür. Başlangıçtaki dabigatran düzeyi ise A grubunda 110 ng/mL, B grubunda 74 ng/mL olup, bakılabilen hastalarda idarucizumab verildikten sonra 20 ng/mL veya daha düşük ölçülmüştür. Yirmi dört saat sonra çoğu hastada ilaç düzeyi düşük kalmaya devam ederken, hastaların %23'ünde 20 ng/mL'nin üstünde saptanmıştır. A grubunda 10 hastada görülen, tekrarlayan veya devam eden kanamalar bu durumla ilişkilendirilmiş, 3 hastaya ek doz 5 gram idarucizumab verilmesi gerekmiştir.

A grubundaki 137 hasta (%45,5) gastrointestinal kanama, 98 hasta (%32,6) ise intrakraniyal hemoraji ile başvurmuştur. Bu grupta, kanamanın sonlanma zamanının belirlenemediği 98 hasta hariç tutulduğunda, kalan hastaların %67,7'sinde kanamanın 24 saat içinde durduğu tespit edilmiş ve medyan sonlanma zamanı 2,5 saat (%95 GA, 2,2-3,9) olarak hesaplanmıştır. B grubunda ise planlanan cerrahi işlemin başlamasına kadar geçen sürenin medyan değeri 1,6 saat olup, işlem sırasında hemostaz, hastaların %93'ünde normal, %5,1'inde hafif düzeyde anormal ve %1,5'inde ılımlı anormal bulunmuştur. İdarucizumab

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esme Ekizoğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 225 10 17 E-posta: esmeekizoglu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4904-9994

Geliş Tarihi/Received: 22.11.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.12.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

verildikten 72 saat sonra, A grubundaki hastaların %22,9'una ve B grubundaki %66,8 hastaya tekrar antitrombotik tedavi başlanmıştır.

Bu çalışmada, 90. güne gelindiğinde trombotik olay gelişimi A grubunda %6,8 hastada, B grubunda ise %7,4 hastada görülmüş ve mortalite oranı her iki grupta sırasıyla %18,8 ve %18,9 olarak belirlenmiştir. Ciddi advers olaylar, idarucizumab verildikten sonraki 5 gün içinde gelişmiş ve A grubunda 66 (%21,9), B grubunda da 51 (%25,2) hastada görülmüştür. Öte yandan bunların çoğu indeks olay ya da eşlik eden durumla ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla ciddi bir advers güvenlik bulgusu da saptanmamıştır.

Sonuç olarak idarucizumabın, durdurulamayan bir kanama durumu gelişmiş olan ya da acil cerrahi girişimin gerekli olduğu hastaların %98'inden fazlasında dabigatranın etkisini hızla ve

tümüyle tersine çevirdiği, ve bu hasta gruplarında oldukça etkili olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzenburger T. Aspecific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-3562.
2. Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, Huisman MV, Hylek E, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke F, Stangier J, Steiner T, Wang B, Weitz JI. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;114:198-205.
3. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.