



# A dabigatran iv. antidótumának, az idarucizumabnak első hazai alkalmazásai sürgős műtétek esetén

Driesz Lajos<sup>1</sup>, Barabás Éva<sup>1</sup>, Bodócs Ildikó<sup>1</sup>, Szántó Zoltán<sup>1</sup>, Hajdú Attila<sup>1</sup>,  
Herr György<sup>1</sup>, Bencsik Gábor<sup>1</sup>, Pál László<sup>2</sup>, Borbola József<sup>3</sup>

<sup>1</sup>JNKSZ Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Szolnok

<sup>2</sup>Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Magyarországi Fióktelepe, Budapest

<sup>3</sup>Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím: Dr. Borbola József, Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, 1450 Budapest, Pf. 88

E-mail: borbola@kardio.hu

Az új típusú, direkt orális antikoagulánsok közül jelenleg egyedül a direkt trombingátló dabigatran rendelkezik hatékony antidótummal. Az idarucizumab egy humanizált, monoklonális dabigatrant megkötő antitest-fragmentum, amely a gyógyszer szelektív véralvadásgátló hatását azonnal, tartósan, biztonságosan felfüggeszti. A szerzők a dabigatran iv. antidótuma, az idarucizumab első hazai alkalmazásait ismertetik sürgős műtéti indikációk esetén. Az első beteg (2016.05.23.) egy magas stroke-rizikójú, csökkent vesefunkciós 79 éves nőbeteg volt, aki nonvalvuláris paroxizmális pitvarfibrillációja miatt dabigatran (2×110 mg/nap) kezelést kapott, de gyulladt, köves epehólyag okozta hasi panaszai miatt akut hasi műtétre szorult. A második beteg szintén magas stroke-rizikójú, 72 éves férfi volt, aki nonvalvuláris permanens pitvarfibrillációja miatt dabigatran (2×150 mg/nap) kezelésben részesült, de akut szeptikus jobb vállízületi gyulladása miatt emergenciális műtéti indikáció állt fenn. Mindkét betegnél a preoperatív hemosztázis-vizsgálat antikoaguláns hatásra utalt. Mindkét beteg a sürgető műtét előtt dabigatran antidótumot (idarucizumab 2×2,5 g/50 ml iv.) kapott, az iv. beadás kapcsán mellékhatást, szövődeményt nem észleltek. Az urgens műtétek kapcsán kontrollálhatatlan vérzés nem volt. A betegek felgyógyulásuk után ismét dabigatran kezelésre lettek visszaállítva.

**Kulcsszavak:** direkt orális antikoagulánsok, dabigatran, antidótum, idarucizumab

## The first uses of iv. idarucizumab for dabigatran reversal in cases of urgent surgeries in Hungary

At present, the direct thrombin inhibitor dabigatran is the only one amongst the new direct anticoagulants which has an effective, specific reversal agent. The novel agent idarucizumab is a humanized, monoclonal antibody fragment binds to dabigatran within minutes thereby offers an opportunity to induce a safe, long-lasting reverse of the anticoagulant effects of dabigatran. The authors describe the first use of idarucizumab in the country in the cases of urgent surgery. The first case was a 79 years old female patient (23.05.2016) with non-valvular atrial fibrillation of high stroke risk-score and renal dysfunction who was taking dabigatran (2×110 mg/day) when acute abdomen has been developed due to acute cholecystitis and cholelithiasis requiring emergency surgery. The second case was a 72 years old male patient with non-valvular atrial fibrillation of high stroke risk score who was on dabigatran therapy (2×150 mg/day), when an acute right shoulder joint inflammation had been developed requiring urgent surgery. The preoperative haemostasis investigation revealed anticoagulant influence in both patients. Both patient was received dabigatran antidote (idarucizumab 2×2,5 g iv.) before the surgery, the antidote was feasible and safe without any side-effect. During the surgeries there was no any uncontrollable bleeding. Both patients received the dabigatran treatment back after their recovery.

**Keywords:** direct oral anticoagulants, dabigatran, antidote, idarucizumab

Az elmúlt években négy új, direkt orális antikoaguláns (DOAC) gyógyszer (a direkt trombin-inhibitor dabigatran-etexilát (továbbiakban dabigatran) és a három szelektív Xa véralvadási faktor gátló (rivaroxaban, apixaban, majd az edoxaban) került hazai forgalomba (1, 2, 3, 4). Ezeknek a DOAC-szereknek az indikációja az iszkémiás stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nonvalvuláris pitvarfibrilláció (PF)-ban, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknek. Továbbá a mélyvénás trombózis (deep vein thrombosis – DVT) és a pulmonalis embólia (PE) kezelése és az ismétlődő DVT és PE megelőzése felnőttekben a heparinok és a hagyományos K-vitamin-antagonista (KVA) gyógyszerek alternatívájaként (5, 6). A DOAC-szerek legalább olyan hatékonyak bizonyultak nagy klinikai vizsgálatokban, mint a KVA-gyógyszerek, ugyanakkor számos előnyük mellett kevesebb életveszélyes, súlyos vérzést okoznak, különösen az intracranialis haemorrhagiák tekintetében (7, 8). A DOAC-ot szedő betegeknek is előfordulhatnak azonban súlyos, életveszélyes, nem kontrollálható vérzések, többnyire gasztrointesztinális okok, traumatizáció miatt, vagy ritkábban gyógyszer-interakciók, túladagolások következtében. Ezen felül a DOAC-kezelést kapó betegeken nemritkán sürgősségi műtétek, azonnali invazív beavatkozások is szükségessé válhatnak. A RE-LY-vizsgálatban résztvevő 18 113 betegnél 359 esetben (2%) került sor sürgős műtetre (9). Ezért a DOAC-szerek bevezetése óta fontos orvosi igény, kíváncsi volt ezeknek a gyors beavatkozást igénylő, sürgős helyzeteknek a megnyugtató megoldása, rendezése a véralvadást gátló azonnali felfüggesztésével iv. antidótum adásával. A DOAC-gyógyszerek közül elsőként a direkt trombin-inhibitor dabigatran antidótuma, az idarucizumab került kifejlesztésre, amely specifikusan kötődik a dabigatranhoz és semlegesíti annak antikoaguláns hatását (10, 11, 12). Az idarucizumab egy humanizált, monoklonális, dabigatrant megkötő antitest-fragmens, amely a gyógyszer szelektív véralvadást gátló hatását azonnal, teljesen és tartósan felfüggeszti. Az antitest-fragmentum kizárólag a szabad dabigatran molekulához és metabolitjaihoz kötődik, körülbelül 350-szer erősebb affinitással, mint amilyen a dabigatran-trombin kötődés. Az idarucizumab-dabigatran komplexet a nagy stabilitás jellemzi, mivel igen gyors a képződése, de extrém lassú a lebomlási képessége (10, 11, 12). Laboratóriumi vizsgálatok igazolták, hogy az idarucizumab prompt helyreállítja, normalizálja a dabigatran által megnyúlt, említett paramétereket. Klinikai vizsgálatokban az antidótum iv. adása percekben belül, tartósan megszüntette a dabigatran antikoaguláns hatását egészséges önkéntesekben, majd dabigatrant szedő életveszélyes vérzések vagy akut műtetre váró, sürgős invazív beavatkozásra szoruló betegek túlnyomó többségében. A vizsgálatokban az antidótum iv. beadása után a szabad dabigatran plazma koncentrációja több mint 90%-kal csökkent, ami antikoaguláns hatással nem járó vérszintet eredményezett (13).

Az idarucizumabbal végzett RE-VERSE AD klinikai vizsgálat (14) megerősítette az ellenszer kedvező hatosságát és biztonságosságát. Az eredmények alapján nemrégiben engedélyezték az első DOAC-gyógyszer, a dabigatran iv. antidótumának a forgalomba hozatalát először 2015 októberében az USA-ban, majd 2015 novemberében Európában is.

Jelen közlemény célja a dabigatran iv. antidótuma, az idarucizumab első hazai alkalmazásainak ismertetése nonvalvuláris pitvarfibrilláció miatt dabigatrant szedő, de társbetegségeik miatt akut műtetre szoruló két betegen.

## Esetismertetés

### 1. eset

S.J.-né 79 éves nőbeteg (160 cm, 55 kg) 2016. 05. 23-án került felvételre (11:40) a JNKSZ Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet Általános Sebészeti Osztályára akut has klinikai tüneteivel. Kórelőzményében hipertónia, COPD, kezelt hypothyreosis, nőgyógyászati műtét, pyelonephritis chronica, osteoporosis, diabetes mellitus (NIDDM2), spondylosis universalis, 2007 óta paroxizmális pitvarfibrillációs epizódok miatti kardiológiai kezelések szerepeltek. 2010-ben átmeneti icterusa háttérben epe aprókövességet állapítottak meg. 2012-ben már észlelték anémiáját (Hgb: 88 G/l; Htk: 0,27 l/l), széklet Weber-vizsgálata negatív lett, hasi UH-vizsgálata során tumoros eltérést nem találtak. Echokardiográfiás vizsgálata (2015) jó szisztolés balkamra-funkciót, tág pitvarokat, balkamra-hipertrofiát véleményezett. A paroxizmális pitvarfibrillációs epizódok miatt alacsony dózisu amiodaron (másnaponta 200 mg/nap), valamint kezdetben acenocoumarol, majd dabigatran (2×110 mg/nap) kezelésben részesült (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score: 6, HAS-BLED score: 4). 2016. februártól többször gyógykezeltek belgyógyászati osztályokon, cholecystolithiasis, choledocholithiasis okozta panaszokkal. Emiatt ERCP, EST, kőextrakció, stentbehelyezés történt. Felvétele napján egy hete fennálló felhasi jobb oldali panaszok, aznap hajnal óta jelentősen fokozódó fájdalmak miatt az OMSZ szállította a Sebészeti Osztályra. A felvételi vizsgálat, a laborleletek, a hasi UH-vizsgálat megerősítette az akut has diagnózisát. A preoperatív hemosztázis-vizsgálat (aktivált parciális tromboplastin idő: 50,1 sec – kontroll: 25-43 sec – antikoaguláns hatására utalt. A dabigatran előző adagját felvételi napja előtti este vette be utoljára. Az aneszteziológiai konzílium dabigatran antagonistá idarucizumab (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim 2×2,5 g/50 ml iv. infúzió), valamint egy amp. K-vitamin és egy amp. Tranexam sav adását javasolta műtét előtt. Az antidótum beadása során mellékhatás, szövődmény nem volt. A hasi műtét (17:00) során gyulladt, hasüregbe perforált, vérző epehólyagot találtak. Cholecystectomy történt a hasüreg kimosásával és drenázzsal. A műtét során 2E csoportazonos vvt-masszát kapott. Az idarucizumab beadása után a

parciális plazma trombolasztin idő normalizálódott (1. táblázat). Átmeneti javulás után a 4. posztoperatív napon panaszai fokozódtak, belgyógyászati, laboratóriumi, hasi UH-kontroll után szepszis miatt reoperáció, exploratív laparotómia (05.27.) történt, amely zajló akut, diffúz peritonitis képet, nem friss vézést talált. Lavage, drenázs történt, majd a beteg az ITO-ra került. Intenzív ápolása, sebkezelése mellett gépi lélegeztetésben, analgoszedációban részesült, antitrombotikus (nadroparin 2×0,4 ml sc.), antiulceratív kezelést kapott, célzott antibiotikum-terápiában részesült. Állapota fokozatosan javult, visszahelyezésre került a Sebészeti Osztályra. Gyógyulását kialakult pneumóniája átmenetileg késleltette, amely azután antibiotikum-kezelésre szanalódott. Fokozatos mobilizáció kapcsán állapota stabilizálódott, vesefunkciója javult (GFR: 48 ml/perc). A kórházi szakban kapott nadroparin kezeléssel visszaállították a dabigatran stroke prevencióra (2×110 mg/nap), később pedig otthonába bocsátották.

## 2. eset

T.M. 72 éves férfi (176 cm, 85 kg), 2016.07.18-án került felvételre (17:55) a JNKSZ Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet Traumatológiai Osztályára jobb vállízületi akut purulens gyulladás tüneteivel. Kórelőzményében hipertónia, korábbi stroke, pitvarfibrilláció miatti dabigatran (2×150 mg/nap) kezelés (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score: 4; HAS-BLED score: 3) szerepeltek. A dabigatrant felvétele napján reggel vette be utoljára. A jobb váll CT-vizsgálata, a labormarkerek megerősítették a felvételi diagnózist. A sürgős hemosztázis-vizsgálat (aktivált plazma trombolasztin idő: 52,2 sec [kontroll: 34,5 sec]) antikoaguláns hatásra utalt. A sürgős műtéti indikáció miatt a beteg preoperatív dabigatran antidótumot, idarucizumabot (Praxbind®, Boehringer-Ingelheim, 2×2,5 g/50 ml iv.) kapott. Mellékhatás, szövődmény nem volt. A műtetre aznap este 20:00 órakor került sor, a reggeli dabigatran bevétele után kb. 12 órával. A vesefunkció

normális volt (GFR: 71 ml/perc). A műtét során (vállízületi feltárás, debridement, öblítő drenázs felhelyezés) számottevő vérzés nem volt. (Műtét előtt Hgb: 140,0 g/l; Htk: 0,42 l/l; műtét után Hgb: 133,0 g/l, Htk: 0,39 l/l). A beteg célzott, további antibiotikum-kezelésre meggyógyult. A kórházi szakban alacsony molekulású heparint kapott. Hazabocsátása során (2016.07.26.) a dabigatran kezelésre visszaállították.

## Megbeszélés

A dabigatran antidótumának (idarucizumab) első hazai alkalmazására – a DOAC-gyógyszerek közül elsőként – egy nonvalvuláris, paroxizmális PF-epizódok (magas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score: 6) miatt dabigatran kezelésben (2×110 mg/nap) részesülő idős nőbeteg esetében került sor, akinek epekövessége kapcsán kialakult akut hasi tünetei miatt emergenciális sebészeti műtétre volt szüksége. A betegnek az aneszteziológiai konzílium műtét előtt idarucizumab adását (2×2,5 g/50 ml iv.) írta elő, amelyet a beteg szövődménymentesen megkapott a tervezett műtete előtt kb. 2 órával, az utolsó dabigatran adag bevétele után 20 órával. A hasi műtét során vérző, a hasüregbe perforált gyulladt epehólyagot találtak a sebészek, csillapíthatatlan vérzés nem volt. A beteg műtét előtt 1 amp. iv. K-vitamint és 1 amp. Tranexamot is kapott. A műtét után 2E vvt-massza adására is sor került az eleve ismert anémiás idős nőbetegnél. A beteg néhány kiemelt laboratóriumi értékének a kontrollhoz képesti változását az idarucizumab javasolt dózisának iv. beadása előtt, majd a hasi műtét után az 1. táblázatban tüntettük fel. Az idarucizumab beadása előtti hemostátus vizsgálata fokozott antikoaguláns hatásra (emelkedett APTI-érték) utalt. Az 1. táblázatból az is kiténik, hogy az antidótum beadása után, másnap reggelre az APTI-érték normalizálódott, másrészt pedig látható, hogy a beteg műtét előtti vesefunkciója jelentősen

1. TÁBLÁZAT. Néhány kiemelt laboratóriumi paraméter változása az iv. idarucizumab (2×2,5 g/50 ml iv.) beadása előtt és után

Vérvétele ideje	Idarucizumab beadása előtt	Idarucizumab beadása után	Laboratóriumi paraméterek normál értékei
	05.23. 11:57	05.24. 05:35	
Hemoglobin	93,70	90,10	120-160 g/l
Hematokrit	0,28	0,26	0,36-0,46 l/l
Fehérvérsejtszám	19,70	25,00	4,0-10,0 G/l
Trombocitaszám	464,00	361,00	150,0-400,0 G/l
INR	1,88	1,87	0,9-1,3
Protrombinidő	22,00	22,00	10-17 sec
APTI	50,1	42,2	25-43 sec
Karbamid	17,7	17,1	2,5-7,5 mmol/l
Kreatinin	251,0	205,0	40-88 µmol/l
GFR	15,0	19,0	>90 ml/min
CRP	149,5	200,3	<5,0 mg/l

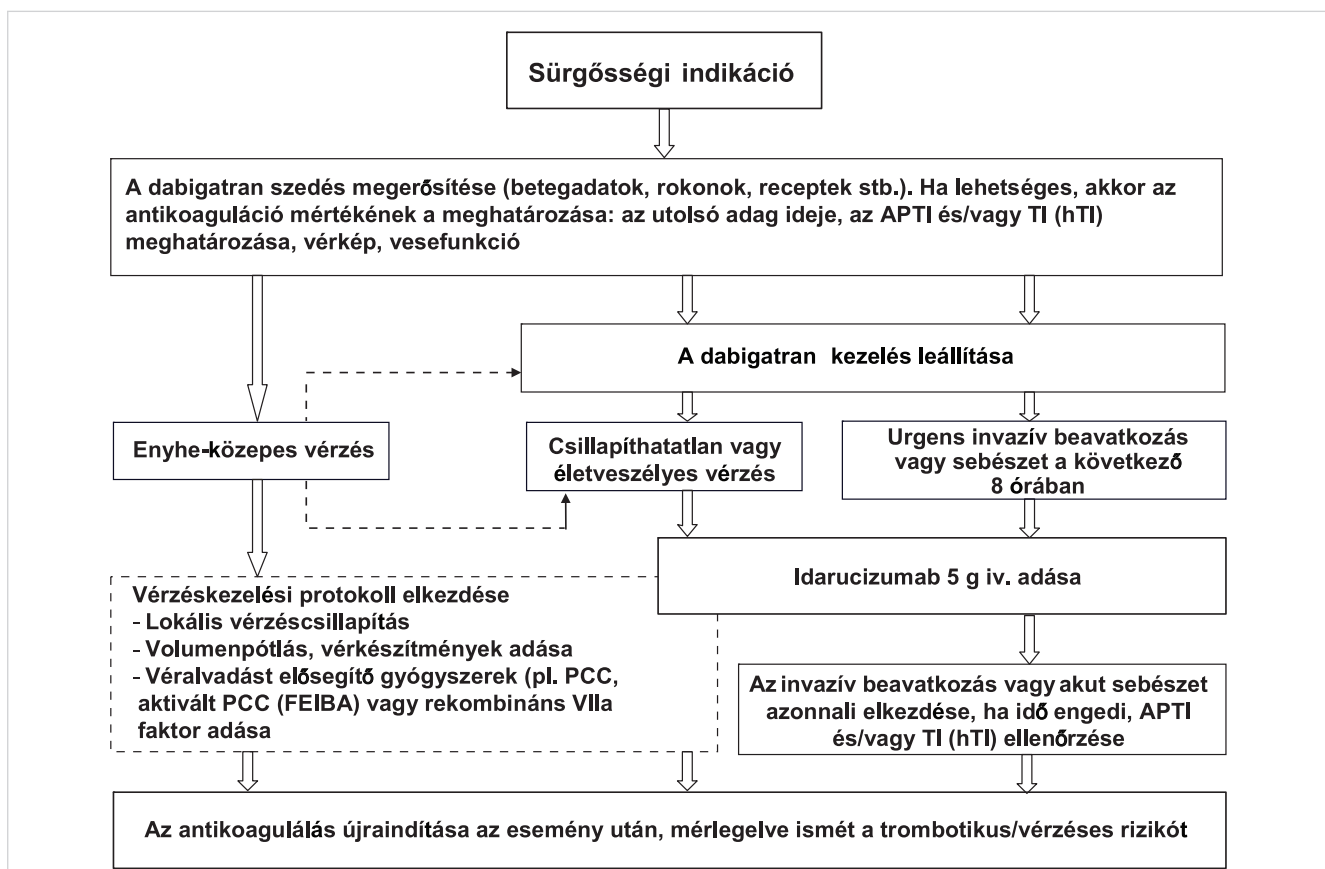
(A dabigatran utolsó adagjának bevétele: 2016.05.22 [19–20 óra között]. Az idarucizumab beadása 2016.05.23. 15:00 A hasi műtét kezdete 17:00. A beteg a hasi műtét után 2E vvt-massza transfúziót kapott.)

csökkent volt. Ez utóbbi a főként renalis clearance-ű dabigatran eliminációját jelentősen megnyújtja (becsült felezési idő  $\sim \geq 20$  óra), plazmakoncentrációját megnöveli. Ebben az esetben, antidótum adása nélkül, a magas operatív vérzési rizikó miatt  $\geq 96$  órás dabigatran leállítás javasolt elektív invazív vagy sebészeti beavatkozás előtt (6, 15). Esetünkben az akut has miatt a hasi műtét sürgős volt, így feltétlenül indokolt volt az antidótum, az idarucizumab beadása. Az említetteken kívül a vérzési kockázatot tovább növelte az otthoni NSAID szedése, valamint a májfunkció-zavarra utalható magasabb INR-érték (1,88) is. A beteg HAS-BLED pontszáma (4) is fokozott vérzéses rizikót jelzett (7).

A második beteg esetében akut jobb vállízületi purulens gyulladás miatt halaszthatatlan műtéti kezelésre volt szükség. Az antidótum beadása után a műtét elvégezhetővé vált, számottevő vérzés nem volt, a vérkép közel változatlan maradt a beavatkozás után. A dabigatran eliminációját befolyásoló vesefunkció ebben az esetben normális volt.

A rutin, jelenlegi gyakorlatban sajnos nem áll rendelkezésre megbízható módszer, paraméter a dabigatranal elért alvadásgátlás intenzitásának a pontos megítélésére a dabigatran vérszinten kívül. Az APTI értéke

csak megközelítőleg jelzi az antikoaguláns hatást, a vizsgálatok nem standardizáltak, az eredményeket pedig körültekintéssel kell értékelni (10). Hasznos lehet a trombinidő (TI), a hígított trombinidő (h-TI) és az ecarin alvadási idő (ECI) meghatározása is, de ezek sem standardizáltak, az eredményeket szintén körültekintéssel kell fogadni (10, 16). Az említetteken kívül az antikoaguláns paraméterek nemcsak a mintavétel, hanem az utolsó dabigatran dózis bevitelének az időpontjától is függenek. A dabigatran bevitelét követően 2 órával levett vérminta (csúcskoncentrációt jelzi), más, magasabb értéket ad minden alvadási paraméter vizsgálata esetén, mint az ugyanazon adag bevitelét 10-16 órával követő vérminta (mélyponti szint) kapcsán (16). Az első esetünkben az első vérminta vétele az előző esti dabigatran bevitel után kb. 16 órával később történt, amely a mélyponti szintnek felel meg. A második betegnél a műtetre a reggeli dabigatran bevitel után kb. 12 órával került sor, az ún. mélyponti dabigatran vérszinthez közeli állapotban. Az eleve anémiás, idős nőbeteg esetében a gyulladt, hasüregbe perforált, vérző epehólyagműtéte kapcsán az antidótumnak is köszönhetően kontrollálhatatlan vérzés nem volt, de a beteg a műtét után transfúzióra szorult.



**1. ÁBRA.** A dabigatran antidótum idarucizumab alkalmazása sürgős ellátást igénylő esetekben. A dabigatranal kezelt betegek iv. idarucizumab adásának javasolt algoritmus. (Két 50 ml-es idarucizumab iv. adása infúzióban vagy bólus injekcióban (mind-egyik 2,5 g-ot tartalmaz) az oldat azonnali használatra kész. Ha ritkán a dabigatran antikoaguláció fennmaradna, és a vérzés folytatódna, akkor egy második 5 g-os adag adása megfontolandó. APTI: aktivált parciális tromboplastin idő, PCC: protrombin komplex koncentrátum, aktivált PCC (FEIBA), TI: trombinidő, hTI: hígított trombinidő)



**2. TÁBLÁZAT.** A dabigatran specifikus antidótuma, az idarucizumab néhány fontos tulajdonsága és alkalmazása

<b>Idarucizumab (Praxbind®)</b>	
Hatás	A dabigatran antikoaguláns hatásának azonnali, teljes és tartós felfüggesztése
Biztonságosság	Nincsen protrombotikus hatása
	Immunreakció generálási lehetőség minimális
	Nemkívánatos eseményt nem figyeltek meg
Adagolás	5 g (2 db 2,5 g/50 ml-es ampulla) gyors iv. infúzióban vagy bólusban
	Azonnali használatra kész oldatban
	Azonos dózis minden beteg számára, dózismódosítás nem szükséges
	Más iv. gyógyszerekkel elegyíteni tilos
Féléletidő	Terminális féléletidő: 10,3 óra
	A dabigatran az idarucizumab beadása után 24 óra múlva ismét alkalmazható
Kiürülés	Főleg a vesén keresztül ürül
Gyógyszer-interakciók	Nem lép más gyógyszerekkel kölcsönhatásba
	Egyéb antitrombotikus kezelés (pl. LM WH) a szer beadása után azonnal alkalmazható
Más támogató kezelés lehetősége	A szer igény szerint alkalmazható egyéb támogató jellegű kezelésekkel együtt

Az idarucizumab a direkt trombininhibitor dabigatran specifikus ellenszere, antidótuma, amely sürgősségi helyzetekben felnőtteknél alkalmazható, amikor a dabigatran hatásának a gyors felfüggesztésére van szükség sürgős műtétek/beavatkozások vagy életveszélyes, csillapíthatatlan vérzések esetén. A dabigatranal kezelt betegek idarucizumab adásának javasolt algoritmusát az 1. ábrán látható. Klinikai vizsgálatokban (RE-VERSE AD) az idarucizumab iv. adása percekben belül, tartósan felfüggesztette a dabigatran antikoaguláns hatását. Az antikoaguláns hatás felfüggesztése után a betegek 92%-ánál normál intraoperatív hemosztázist értek el, protrombotikus, prokoaguláns hatást nem tapasztaltak (13, 14, 17). Az antidótum adása kontraindikált idarucizumab allergia, örökletes fruktóz-intolerancia (szorbitot tartalmaz a gyógyszer), terhesség vagy szoptatás esetén. Az idarucizumab néhány fontos tulajdonságát és klinikai alkalmazását a következő 2. táblázat foglalja össze.

Nemrégben számoltak be dabigatranal kezelt non-valvuláris PF-ben elszenvedett iszkémiás stroke sikeres szisztémás trombolitikus kezeléséről 5 perccel az iv. antidótum beadása után (18, 19). Ugyancsak leírták (20) az iv. antidótum sikeres alkalmazását túladagolás esetén egy 68 éves nőbetegen, aki 125 kapszula da-

bigatrant nyelt le. Nála az eredetileg tervezett hemodialízisre sem volt szükség (a dabigatran az egyetlen dializálható DOAC-készítmény).

### Következtetések

Első tapasztalataink szerint a DOAC-szerek közül a dabigatran kezelés egyedülálló biztonságot nyújt azáltal, hogy a speciális antidótuma, az idarucizumab is a kezelőorvos rendelkezésére áll vészhelyzetekben, amely eseteinkben is lehetővé tette a sürgős műtétek biztonságos elvégzését.

### Irodalom

- Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Conolly SJ, Eikelboom J, Joyner D, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2010; 160: 635–641. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.042>
- Urooj F, Kulkarni A, Stapleton D, et al. New oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2016; 39: 739–746. <https://doi.org/10.1002/clc.22582>
- Narisimha D, Curtis AB. Anticoagulation for atrial fibrillation in the elderly. *Arch Med* 2015; 7: 1–12.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Allings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651. <https://doi.org/10.1093/europace/eut083>
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176(11): 1662–1671. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.5954>
- Healy JS, Eikelboom J, Doukatis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin. *Circulation* 2012; 126: 343–348. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464>
- VanRyn J, Strangier J, Haertterm S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2012; 103: 1116–1127. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758>
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom I, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Engl J Med* 2015; 373: 511–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Ryn J, et al. Idarucizumab the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015; 132(25): 2412–2422. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019628>
- 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 random-ised, placebo-controlled, double-blind phase-1 trial. *Lancet* 2015; 386: 680–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60732-2)

14. Pollack CV, 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; 114: 1736–1746. <https://doi.org/10.1160/TH15-03-0192>

15. Graham DJ, Reichmann ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risk in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131(2): 157–164. <https://doi.org/10.1160/TH15-03-0192>

16. Pradaxa® (dabigatran etexilát) prescribing guideline (Felírói út-

mutató). Boehringer Ingel-heim 2015.

17. Praxbind® Summary of the product (alkalmazási előírás). Boehringer-Ingelheim 2016.

18. Schäfer N, Müller A, Wüllner U. Systemic thrombolysis for ischemic stroke after antagonizing dabigatran with idarucizumab – A case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(8): 126–127.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.006>

19. Berrouschot I, Stoll A, Hogh T, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke* 2016; 47(7): 1936–1938.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013550>

20. Peetermans M, Pollack C, Reilly P, et al. Idarucizumab for dabigatran overdose. *Clin Toxicol* 2016; 54(8): 644–646.

<https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1187737>

*A közlemény megjelenését a Boehringer-Ingelheim támogatta.  
Az itt közölt információk a szerzők véleményét tükrözik, amely eltérhet a Boehringer-Ingelheim álláspontjától.  
A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*