

Multiple embolier efter DC-konvertering hos en patient forbehandlet med dabigatran

Torben Nicolai Buch, Jakob Holm & Lars Kristian Munck

Dabigatran er en direkte trombinhæmmer til forebyggelse af postoperativ venøs tromboemboli samt apopleksi og emboli hos patienter med nonvalvulær atrieflimren og dermed et alternativ til K-vitaminantagonister. I RE-LY-studiet har man belyst forskelle mellem warfarin og dabigatran og påvist, at der ikke er signifikant forskel i incidensen af emboli/apopleksi eller alvorlig blødning efter behandling med dabigatran 150 mg \times 2 og warfarin i op til 30 dage efter 1.983 DC-konverteringer [1]. Ifølge de nuværende kliniske retningslinjer kræves der ingen monitorering af antikoagulation ved brug af dabigatran, og der er færre, om end andre, lægemiddelinteraktioner end ved brug af warfarin [2]. På den anden side skal dabigatran doseres oftere og koster mere end warfarin, og der findes ingen antidot.

SYGEHISTORIE

En 65-årig mand, der vejede 150 kg og havde velbehandlet hypertension samt hjertesvigt (NYHA-klasse III, venstre ventrikel-udrivningsfraktion 35-40%) pga. atrieflimren, fik foretaget elektiv DC-konvertering uden umiddelbare komplikationer efter 66 dages behandling med dabigatran 150 mg \times 2 og metoprolol. Patienten var desuden i behandling med amiodaron, ramipril, furosemid og spironolacton. Komplians blev verificeret ved indløste recepter og interview med patienten. Værdier og biokemi ved konverteringen var upåfaldende.

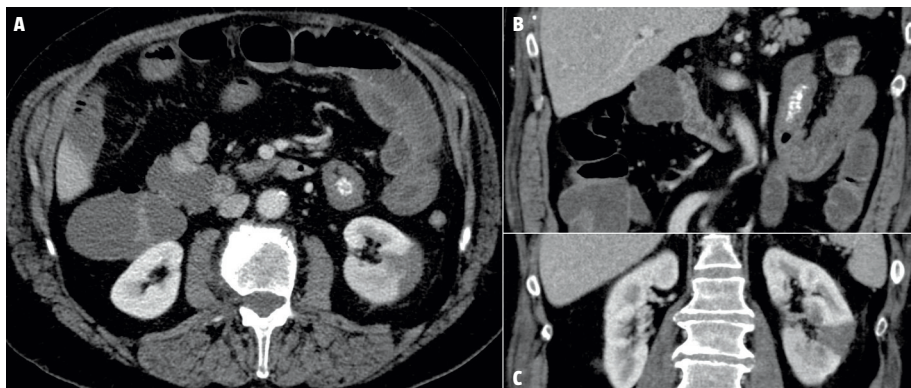
Fem dage efter konverteringen blev patienten indlagt med stærke abdominalsmerter, opkastninger og blodig afføring. Biokemi viste forhøjede infektionstal, normal trombocyt-koncentration, *international normalized ratio* (INR) 1,3, alaninaminotransferase-koncentration 109 U/l og laktatdehydrogenase-koncentration 727 U/l. En computertomografi (CT) af abdomen (**Figur 1**) viste tegn på tyndtarmssubileus, vægfortykkelse af den proksimale jejunum og et hypodent område i venstre nyre. En magnetisk resonans-skanning på dag 7 viste fri væske i abdomen.

Patienten blev opereret på dag 7 og reopereret på dag 8 med resektion af iskæmisk nekrotisk tynd- og tyktarm. Der blev efterladt 50 cm jejunum og en blindlukket venstre hemicolon. Han blev sat i behandling med terapeutiske doser dalteparin, og dabigatran blev seponeret. På dag 10 fik patienten snøvlede tale, højresidig hemiparese, *neglect* og anopsi. Ved en CT af cerebrum påviste man et nyt infarkt. Behandling blev tillagt acetylsalicylsyre og clopidogrel. Dalteparinbehandling blev fortsat. Man afstod fra trombolyse pga. blødningsrisikoen Trombofiliprøver, der blev taget efter det akutte forløb og efter påbegyndelse af warfarinbehandling, viste nedsat protein S-koncentration (0,52 kU/l), let nedsat antitrombinkoncentration ($0,73 \times 10^3$ U/l), normal faktor V- og protrombinkoncentration, forhøjet fibrinogenkoncentration (24 mikromol/l), negativ lupusantikoagulans og normal protein C-koncentration.

KASUISTIK

Medicinsk Afdeling,
Køge Sygehus

FIGUR 1



Computertomografi efter intravenøs indgift af kontrast i venøs fase. **A.** Aksialt snit med vifteformet perfusionsdefekt i venstre nyre og to vægfortykkede tyndtarms-slynger umiddelbart anterior for venstre nyre. Det højdensitive materiale i den ene af disse tyndtarms-slynger er tolket som tarmindhold uden actual betydning. **B.** Koronal rekonstruktion; vægfortykket tyndtarms-slynge i venstre side af abdomen (U-formet); det ekkorige materiale i lumen er tolket som tarmindhold uden actual betydning. **C.** Koronal rekonstruktion; vifteformet perfusionsdefekt i venstre nyre tolket som embolifølger.

DISKUSSION

Den kliniske erfaring med dabigatran er endnu begrænset. Sygehistorien viser, at dabigatran ikke nødvendigvis forhindrer komplikationer i forbindelse med DC-konvertering. Patienten scorede 3 på CHA₂DS₂-VASc pga. hjertesvigt, hypertension og alder og havde derfor en 3,2% risiko for emboli pr. år.

Dabigatran er en direkte trombinhæmmer, hvorfor hverken INR-, *activated partial thromboplastin time*- og *thrombin time*-målinger optimalt afspejler graden af antikoagulation [3]. Selv hvis plasmaværdier af dabigatran var let tilgængelige, gør døgnvariationen i koncentrationen fortolkningen af enkeltmålinger vanskelig [3].

RE-LY-studiet viste, at patienter, som vejede under 50 kg havde plasmakoncentrationer, der var 1,5 gange højere end plasmakoncentrationerne hos patienter, som vejede over 100 kg [3]. Det kan tænkes, at svært adipøse personer som patienten i sygehistorien ikke er tilstrækkeligt behandlet med antikoagulan.

Dabigatran er et substrat for efflukstransporteren P-glykoprotein (P-gp) [3]. P-gp-hæmmere øger optagelse ved at hæmme udskillelse tilbage til tarmlumen, mens de samtidig øger udskillelse i urinen [3]. RELY-studiet viste en stigning af dabigatranplasmakoncentrationen ved samtidig indtagelse af P-gp-hæmmeren amiodaron og dabigatran [3]. Man ville derfor forvente, at patienten havde højere plasmakoncentration.

Information om behandling af apopleksi hos patienter, der er i behandling med dabigatran, er yderst sparsom [3]. I en sygehistorie beskrev man god effekt

af trombolyse [4], og i en anden beskrev man fatal hjerneblødning [5]. Behandlingen af tromber, der er opstået under dabigatranbehandling, er uafklaret, mens tillæg af yderligere blodfortyndende medicin må forventes at øge blødningsrisikoen.

Denne sygehistorie beskriver livstruende komplikationer i form af multiple tromboembolier efter DC-konvertering hos en patient, der var forbehandlet med dabigatran i standarddosering. Sygehistorien tjener til at illustrere det problematiske ved DC-konvertering hos patienter, hvor der ikke er anden sikkerhed for en effektiv antikoagulerende forbehandling end anamnesen, da det modsat K-vitamin-antagonisterne ikke kan dokumenteres biokemisk.

KORRESPONDANCE: Torben Nicolai Buch, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus, Lykkebækvej 1, 4600 Køge. E-mail: torbenbuch@gmail.com

ANTAGET: 7. maj 2012

FØRST PÅ NETTET: 20. august 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Jens Friedrich Maier, Billeddiagnostisk Afdeling, Køge Sygehus, takkes for computertomografibilleder og beskrivelse, og Bo Hainau, Patologifdelingen, Roskilde Sygehus, takkes for mikroskopi af tarmresektion.

LITTERATUR

- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Ann Rev Med* 2011;62:41-57.
- Gulseth MP, Wittkowsky AK, Fanikos J et al. Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness. *Pharmacotherapy* 2011;31:1232-49.
- De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:533-4.
- Casado Naranjo I, Portilla-Cuenca JC, Jiménez Caballero PE et al. Fatal intracerebral hemorrhage associated with administration of recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient on treatment with dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:614-5.

Dabigatran som årsag til svær gastrointestinal blødning hos et Jehovas Vidne

Jakob Holm & Mustafa Taskiran

KASUISTIK

Kardiologisk Afsnit,
Medicinsk Afdeling,
Køge Sygehus

Dabigatran er en direkte trombininhibitor (Figur 1), der for nylig er godkendt til tromboseprofilakse hos patienter med nonvalvulær atrieflimren og er et alternativ til warfarin.

Dabigatran givet i lav dosering (110 mg × 2 dagl.) har i kliniske forsøg nedsat tromboembolirisikoen svarende til risikonedsettelsen ved brug af warfarin og har bevirket færre alvorlige blødningsepisoder, specielt cerebrale, end warfarin, mens det i højere doser (150 mg × 2 dagl.) har reduceret trom-

boembolirisikoen mere end warfarin og gav alvorlige blødninger som warfarin [1, 2].

Fordelen ved dabigatran er færre kontroller og dosisjusteringer, samt at interaktioner med anden medicin og fødevarer er mindre end ved warfarin [3].

Her beskrives en patient, der havde svær gastrointestinal (GI) blødning udløst af dabigatran og grundet religiøs overbevisning ikke ville modtage blod.