

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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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 tromboseprofylakse 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-

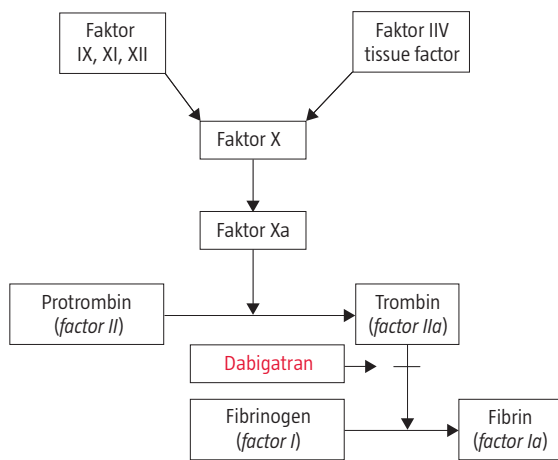
boembolirisikoen mere end warfarin og gav alvorlige blødninger som warfarin [1, 2].

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.

 FIGUR 1

Dabigatrans påvirkning af koagulationsskaden.



SYGEHISTORIE

En 67-årig kvinde, der var Jehovas Vidne, blev indlagt pga. anfald af atrieflimren. Patienten havde hypertension, moderat mitralinsufficiens, svær pulmonal hypertension, paroksysisk atrieflimren og en mild hæmolytisk anæmi, der blev tilskrevet tidligere mitralklapsplastik. Hun havde i årevis haft stabilt hæmoglobinniveau (hgb) på omkring 6,5 mmol/l. Patienten tog tilskud af jern og folinsyre og var ti dage forinden blevet sat i behandling med amiodaron og dabigatran. Hun havde ikke tidligere haft ulcussygdom eller GI-blødning.

Patienten konverterede spontant til sinusrytme, men klagede over vandtynde ildelugtende diareer. Ved klinisk undersøgelse fandt man, at hun var anæmisk, og en rektaleksploration afslørede hæmatokeksi. Under det første døgn indlæggelse og pause-ring af al blodfortyndende medicin faldt hgb fra 6,2 til 4,7 mmol/l.

Patienten nægtede at modtage blod, selv om hun blev forelagt, at hun kunne risikere at dø af blødningen. Man foretog akut gastroskopi uden fund af øvre blødning. En sigmoideoskopi viste diffus slimhindeblødning med rigelige koagler, hvilket er foreneligt med medikamentelt udløst blødning.

Patienten accepterede efter nogen overvejelse at få friskrossent plasma (FFP) og tranexamsyre. Hgb faldt løbende til 2,0 mmol/l som laveste værdi. På den syvende indlæggelsesdag normaliseredes afføringen. En fornyet koloskopi viste koagler, men ingen frisk blødning. Resultatet af en regastroskopi var upåfaldende. En kapselendoskopi på ottendedagen viste en enkelt tyndtarmsangiodyplasi og få tyndtarmsvaricer, alle uden blødningsstigmata.

I løbet af ca. to ugers indlæggelse bedredes patienten langsomt med stigende hgb på behandling med erythropoietin og jerntilskud, og hun blev udskrevet i velbefindende med hgb på 3,7 mmol/l.

DISKUSSION

Al antikoagulationsbehandling er forbundet med en risiko for blødning. Ved warfarinbehandling er K-vitamin-indgift effektivt, men der er ingen antidot mod dabigatran. Anbefalingen ved dabigatranassocieret blødning er målrettet kirurgisk intervention og erythrocyttransfusion samt FFP ved behov. Overvejelser om transfusion med FFP er overvejende teoretisk baseret. Hæmodialyse og transfusion med rekombinant aktiveret faktor VII og aktiveret protrombinkomplekskoncentrater har muligvis en plads i behandlingen og kan overvejes ved svær blødning [3].

Dabigatran har en række P-glykoprotein-effluxtransportermedierede interaktioner, og dermed øges plasmakoncentrationen ved samtidig amiodaronbehandling [3]. Man må således regne med, at den samtidige amiodaronbehandling (og ikke tilsvarende reducerede dabigatrandosis) var en medvirkende årsag til blødningen.

I RELY-studiet [1] fandt man betydeligt flere GI-blødninger ved behandling med højdosis dabigatran end ved behandling med warfarin. Dette kan muligvis tilskrives indholdet af tartarsyre i kapslerne, idet lav pH-værdi er påkrævet, for at lægemidlet kan optages.

I første kvartal af 2011 blev der i USA indrapporteret langt flere blødningsepisoder – de fleste intrakranielle hos ældre patienter – ved dabigatranbehandling end ved warfarinbehandling [4]. Der kan dog være tale om selektionsbias, idet man kunne tro, at opmærksomheden på dabigatran er større end opmærksomheden på et ældre præparat som warfarin. Dette ændrer ikke ved, at det bør diskuteres, om samme dosis dabigatran og warfarin giver samme effekt/bivirknings-ratio hos alle aldersgrupper og patientkategorier.



Blodprodukter er centrale i behandlingen af dabigatranassocieret blødning.

Denne sygehistorie illustrerer det problematiske ved brug af et nyt stof, som ikke har en antidot, og hvor der endnu ikke er solid evidens eller klinisk erfaring for behandlingen af akut blødning. I overvejelsen om antikoagulationsbehandling til patienter med atrieflimren bør man derfor inddrage dette aspekt, i særdeleshed hos patienter, som ikke ønsker blodtransfusion, såsom Jehovas Vidner. Der findes ca. 7 mio. Jehovas Vidner i 230 lande, hvorfor ovenstående problemstilling er yderst relevant for mange læger [5].

KORRESPONDANCE: Jakob Holm, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus, Lykkebækvej 1, 4600 Køge. E-mail: jakobph@hotmail.com

ANTAGET: 7. maj 2012

FØRST PÅ NETTET: 25. juni 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. Oldgren J, Alings M, Darius H et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-7.
3. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD et al. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol* 2011;7:281-7.
4. Institute for Safe Medication Practices. QuarterWatch. Signals for dabigatran and metoclopramide. January 12, 2012 Data from 2011 Quarter 1. www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2011Q1.pdf (4. febr 2012).
5. Berend K, Levi M. Management of adult Jehovah's Witness patients with acute bleeding. *AM J Med* 2009;122:1071-6.

Forskning på regionshospitaler kan styrkes

Ann Nielsen¹, Lars Frost^{2,3}, Gunnar Lauge Nielsen^{3,4}, Finn F. Lauszus^{3,5}, Ole Lederballe^{3,6}, Claus Rasmussen^{3,7}, Pia Kürstein Kjellberg¹

UDVIKLINGS-ARTIKEL

- 1) Dansk Sundhedsinstitut, DSI
- 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Midt, Silkeborg
- 3) Klinisk Institut, Center for Regional Sundhedsforskning, Aarhus Universitet
- 4) Medicinsk Afdeling, Sygehus Himmerland, Farsø
- 5) Gynækologisk Afdeling, Regionshospitalet Vest, Herning
- 6) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Midt, Viborg
- 7) Reumatologisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel, Hjørring

Dansk sundhedsforskning har traditionelt stået stærkt [1, 2]. Imidlertid er der uudnyttede resurser på regionshospitalerne, hvor mange patienter med »almindelige sygdomme« behandles. En spørgeskemaundersøgelse fra 2007 viste, at økonomiske resurser og infrastruktur til forskning traditionelt har været lavt prioriteret på regionshospitalerne [1, 3].

Ved strukturreformen overtog regionerne ansvaret for den danske sundhedsforskning ved både universitetshospitaler, regionshospitaler og i praksissektoeren [4]. Imidlertid er der fortsat stor variation i regionshospitalernes forskningsindsats, også inden for den enkelte region [1].

Vi har undersøgt, hvad der fremmer og hæmmer den lægefaglige sundhedsforskning på regionshospitaler i Danmark, fire år efter at regionerne overtog ansvaret for den danske sundhedsforskning. Denne viden er nødvendig, hvis regionshospitalernes forskningspotentiale skal udnyttes i fremtiden.

METODE OG MATERIALE

Undersøgelsen er baseret på interview med repræsentanter for de styrende myndigheder: Indenrigs- og Sundhedsministeriet (nu Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse), Region Syddanmark og Region Midtjylland samt repræsentanter for sygehusledelse, afdelingsledelse og overlæger/uddannelseslæger på tre strategisk udvalgte sygehuse. Der er i alt gennemført 12 interview (Figur 1).

De tre sygehuse er udvalgt, så de repræsenterer: 1) et regionshospital, der er kendt for at levere lægefaglig sundhedsforskning af høj faglig kvalitet, 2) et almindeligt regionshospital og 3) et universitetshospital beliggende i samme region som det almindelige regionshospital.

Udvælgelsen er sket i dialog med de forskningsansvarlige lektorer i Region Midtjylland og Region Nordjylland.

Vi har på alle tre sygehuse interviewet cheflægen, den ledende overlæge fra medicinsk afdeling og en gruppe på 3-5 uddannelsesansvarlige, forskningsansvarlige og uddannelsessøgende læger fra medicinsk afdeling.

Interviewene er gennemført som semistrukturerede forskningsinterview [5] med følgende temaer: organisering (resurser, prioritering og erfaring med forskning), strategi (formidling, synliggørelse og monitorering af forskning) og visioner (muligheder og udfordringer ved fremtidig forskning). De er optaget på bånd, transskriberet og analyseret med udgangspunkt i en casestudietilgang [6], hvor vi dels har identificeret generelle opfattelser af, hvad der fremmer/hæmmer lægefaglig sundhedsforskning, dels har identificeret forskelle mellem niveauer (styrings-, sygehusledelses-, afdelingsledelses- og medarbejderniveau) og hospitaler (universitetshospitalet og de to forskellige regionshospitaler), der kan forklare forskellene i forskningsindsatsen.