

Alvorlig blødning udviklet ved ophobning af dabigatranetexital pga. nedsat nyrefunktion

Anne Mette Skjødt-Jensen¹ & Anne-Mette Hvas²

KASUISTIK

1) Anæstesiologisk-intensiv Afdeling I, Aarhus Universitetshospital

2) Center for Hæmofili og Trombose, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V01140064

Det nye orale antikoagulantium dabigatran kom på markedet i Europa i 2008 og er en potent, kompetitiv, reversibel, direkte trombinhæmmer. Trombin bevirker ændring af fibrinogen til fibrin. En hæmning af trombin forhindrer udvikling af tromber. Dabigatran hæmmer både frit trombin, fibrinbundet trombin og trombininduceret trombocyttaggregation [1].

Dabigatran er indtil videre godkendt til følgende brug: primær venøs tromboseprofylakse ved knæ- eller hoftealloplastik, forebyggelse af cerebral og/eller systemisk emboli ved kronisk atrieflimren hos patienter med hjertheinsufficiens, tidligere apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi. Ca. 85% af dabigatran udskilles renalt, så dosis afhænger af patientens nyrefunktion [2].

SYGEHISTORIE

En 77-årig mand, der havde iskæmisk hjertesygdom, var koronar bypass-opereret, havde hypertension, kronisk atrieflimren og pacemaker, var i tabletbehandling for type 2-diabetes mellitus og havde hjertheinsufficiens (udrivningsfraktion på 30-40%), blev indlagt pga. makroskopisk hæmaturi. Patienten havde pga. kronisk atrieflimren været i behandling med dabigatran gennem et par år forud for indlæggelsen. Under indlæggelsen konstateredes et forhøjet P-kreatininniveau på 180 mikromol/l, og dabigatrandosis blev reduceret til 110 mg to gange dagligt jf.

gældende anbefalinger. Et halvt år forinden havde han haft urinretention og makroskopisk hæmaturi. Der blev konstateret blæresten og planlagt operation herfor.

Patienten blev genindlagt et halvt år efter med recidiv af makroskopisk hæmaturi og tilstoppet kateter. Kateteret blev skyllet igennem. Da han fik kliniske tegn på sepsis med hypotension, desaturation, konfusion og aftagende diureser, blev han overflyttet til en intensivafdeling mhp. behandling og monitoring. Anlæggelse af en ventrikelsonde lykkedes ikke pga. blødning i svælget.

P-kreatininniveauet steg til 303 mikromol/l, diuresen aftog, patienten var svært overhydreret, og hjertheinsufficiensen tiltog med et fald i udrivningsfraktion til 20-30%. Der var indikation for kontinuerlig venovenøs hæmofiltration. Før påbegyndelse viste koagulationstal F (II + VII + X) 0,09, og aktiveret partiel tromboplastintid var 122 sekunder. De øvrige standardkoagulationsanalyser viste også tegn på et svært påvirket koagulationssystem (**Tabel 1**). I samarbejde med Center for Hæmofili og Trombose, Aarhus Universitetshospital, blev det konkluderet, at der var tegn på dabigatranforgiftning pga. tiltagende nyreinsufficiens gennem længere tid samt den aktuelle urosepsis, og dabigatran blev derfor seponeret.

Der findes i dag ikke en antidot til dabigatran. Dabigatranforgiftning behandles sædvanligvis med

TABEL 1

Laboratorieværdier i plasma hos en patient, der var indlagt med ophobning af dabigatran.

Analyse	Reference-interval	Dag						
		0	1	2	3	4	6	50 (udskrivelse)
Kreatininkonc., µmol/l	60-105	194	303	190	118	98	107	80
Karbamidkonc., µmol/l	3,5-8,1			27,7	16,6	9,0	15,1	6,0
C-reaktivt protein-konc., mg/l	< 8	41,6	126,2	257,0	304,6	267,4	74,0	3,9
Koagulationsfaktor 2-7-10	0,7-1,3		0,09	0,13	0,28	0,51	0,61	–
Koagulationsfaktor 2-7-10, INR	< 1,2		3,9	2,3	1,9	1,3	1,2	–
Koagulationsfaktor, APTT, s	25-38		130	94	65	55	34	–
Antitrombinkonc., IE/l	0,8-1,2 × 10 ³		0,61	0,50	0,47	0,46	0,66	–
Koagulationstid, trombininduceret, s	< 21		> 240	> 240	147	103	48	–
Fibrinogenkonc., µmol/l	5,5-12		10,1	11,6	14,2	16	12,2	–
Fibrin-D-dimerkonc., mg/l FEU	< 0,5		> 20	13,7	5,7	3,5	4,2	–

APTT = aktiveret partiel tromboplastintid; FEU = fibrinogen equivalent units; INR = internationalt normaliseret ratio.

FIGUR 1

Prismaflexsystemet.



forceret diurese evt. ved brug af dialyse. Dabigatran er fuldt dialysabelt, men den kliniske effekt af dette er endnu ikke veldokumenteret. I dette tilfælde var patienten oligurisk, og der var påbegyndt kontinuerlig dialyse ved hjælp af Prismaflexsystemet, **Figur 1**. For at opnå samme effekt som ved forceret diurese blev ultrafiltration over dialyseapparatet øget ved at øge prædilution.

Patienten havde de følgende dage tegn på svært septisk shock, påvirkede levertal og biokemiske tegn på dissemineret intravaskulær koagulation. Koagulationstillene rettede sig over de følgende fem dage.

Da infektionen blev behandlet, rettede patientens tilstand sig på de øvrige parametre, og han kunne ekstuberet syv dage efter indlæggelsen på intensivafdelingen. Der var fortsat indikation for antikoagulerende behandling pga. kronisk atrieflimren. For at undgå en lignende situation fik patienten warfarin i stedet for dabigatran. Han blev udskrevet i velbefindende til eget hjem uden men og yderligere blødningsepisoder og med normaliseret nyrefunktion med et P-kreatininniveau på 80 mikromol/l.

DISKUSSION

Selvom dabigatrandosis blev reduceret pga. forhøjet P-kreatininniveau iht. gældende anbefalinger, fik pa-

tienten i sygehistorien svær koagulopati under indlæggelse for hæmaturi og efterfølgende udvikling af svær urosepsis med akut nyreinsufficiens som forværring af en kendt let kronisk nyreinsufficiens.

Det kan ikke udelukkes, at den makroskopiske hæmaturi hele tiden har skyldtes dabigatranbehandling.

Sygehistorien illustrerer, at patienter, der er i dabigatranbehandling og har nedsat nyrefunktion, bør følges tæt. Ved mindste tegn på blødning og tiltagende nyreinsufficiens bør det overvejes, om dabigatran skal erstattes af et andet antikoagulerende præparat, særligt fordi der endnu ikke findes en antidot til dabigatran på markedet. Dabigatran bør pauseres hos sepsispatienter, der har risiko for udvikling af dissemineret intravaskulær koagulation, da der er øget risiko for udvikling af akut nyreinsufficiens og dermed risiko for dabigatranophobning. I stedet kan det overvejes at anvende lavmolekylært heparin som antikoagulantium i den akutte situation.

SUMMARY

Anne Mette Skjødts-Jensen & Anne-Mette Hvas:

Serious bleeding as a consequence of accumulation of dabigatran caused by renal failure
Ugeskr Læger 2014;176:V01140064

A 77-year-old male was hospitalized due to haematuria and developed septicaemia. He received dabigatran due to chronic atrial fibrillation. Doses were reduced because of renal failure according to guidelines. The patient showed extensive changes in his entire coagulation system. Due to renal failure forced diuresis was not possible, and continuous dialysis was performed. Patients with renal failure should be monitored closely – if there are any sign of bleeding it is important to consider change of anticoagulant therapy as long as an antidote does not exist.

KORRESPONDANCE: Anne Mette Skjødts-Jensen, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling I, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N.
E-mail: anneskjo@rm.dk

ANTAGET: 20. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. juni 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (30. jan 2014).
2. pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4423 (30. jan 2014).