

Fatal blodig diarré under behandling med dabigatranexilat

Sebastian Nyby¹ & Olaf Hennes²

KASUISTIK

1) Anæstesi- og intensivafdelingen, Sygehus Lillebælt, Vejle
2) Anæstesi- og intensivafdelingen, Augenklinik Rendsburg, Tyskland

Ugeskr Læger
2014;176:V09140482

Den nye orale antikoagulant dabigatranetexilat (dabigatran) kan erstatte behandling med K-vitaminantagonister (VKA) som warfarin til patienter med non-valvulær atrieflimren. Dabigatran er enklere at bruge, da der ikke er behov for jævnlig kontrol af serumværdier og efterfølgende dosisjustering. I det store RE-LY-studie har man desuden påvist en lavere incidens af blødningstilfælde end ved behandling med warfarin [1]. I modsætning til warfarin er en specifik antidot til dabigatran ikke tilgængelig.

SYGEHISTORIE

Patienten var en 77 år gammel mand, der vejede 65 kg. Han led af atrieflimren pga. dilateret kardiomyopati (New York Heart Association klasse III, *left ventricular ejection fraction* 15%), kronisk obstruktiv lunge sygdom og moderat pulmonal hypertension. Han blev indlagt efter to uger med diarré, der var blevet tiltagende blodig de sidste fire-fem dage. Han var i behandling med dabigatran 150 mg × 2 dagligt og havde fortsat sit indtag under sygdomsperioden. Ved modtagelsen på sygehuset var han anurisk og havde udviklet akut nyresvigt. Værdierne for de akutte blodprøver ses i **Tabel 1**.

Patienten blev overflyttet til intensivafdelingen, og her blev der straks iværksat behandling med i.v. givet krystalloid, saltvand, adenin, glukose og mannitol samt friskfrosset plasma (FFP). Efter indgift af ti portioner FFP faldt aktiveret partiel tromboplastintid og international normaliseret ratio som anført i Tabel

1. Diureserne vendte tilbage med ukendt glomerulær filtrationsrate. Nyrefunktionsparametrene viste forbedring. Hæmofiltration blev overvejet, men ikke udført, idet man ikke ønskede at risikere ukontrollabel blødning fra et centralt kar i forbindelse med anlæggelse af dialysekateter. Indgift af 2 g fibrinogenkoncentrat, 2 g tranexamsyre og to portioner trombocyt-koncentrat havde kun begrænset effekt på koagulationsparametrene. Ved gastroduodenoskopi afslørede ingen blødningskilder; koloskopi nåede man ikke at udføre. Patienten fik transfusionsrelateret akut lungeinsufficiens (TRALI) og blev tiltagende kardialt dekompenaseret, komplet behandlingsrefraktær over for inotropi. Han døde 36 timer efter indlæggelsen. Man formoder, at dødsårsagen var en kombination af TRALI og akut hjertesvigt.

DISKUSSION

Flere studier har vist, at patienter med nonvalvulær atrieflimren i behandling med dabigatran har lavere dødelighed af alle årsager, lavere incidens af slagtilfælde og lavere incidens af større blødning end ved behandling med VKA. Imidlertid har man i ingen af de store studier, hvor fordelene ved dabigatranbehandling er dokumenteret, pointeret problemerne med manglende mulighed for at kontrollere en større blødning [2]. I modsætning til VKA-behandling er det ekstremt kompliceret at varetage dabigatranbehandling hos en patient med en større blødning, især når patienten også har kompromitteret nyrefunktion.

I den sammenhæng er det værd at bemærke, at patienter med svært nedsat nyrefunktion blev ekskluderet fra RE-LY-studiet.

I denne kasuistik påvises risikoen ved behandling med dabigatran af ældre patienter, hvis nyrefunktion hurtigt kan aftage, for eksempel pga. dehydrering betinget af lette, almindelige sygdomme. I en post hoc-analyse af RE-LY-studiet var alder en selvstændig risikofaktor for større blødning [1]. Ved behandling med dabigatran anbefales ingen kontrol af serumværdier, men da 80% af stoffet udskilles via nyrerne, kan en nedsat nyrefunktion ændre serumværdierne drastisk. Større blødning og nedsat nyrefunktion kan derfor medføre stor fare for patienten, idet FFP og aktiveret protrombinkomplekskoncentrat foreløbigt har vist in-



TABEL 1

Relevante blodprøvesvar fra sygehistorien.

	Ved modtagelsen	30 t. senere	Referenceinterval
Kreatininkoncentration, $\mu\text{mol/l}$	331	160	60-105
Karbamidkoncentration, $\mu\text{mol/l}$	56,7	46,4	3,5-8,1
INR	6,7	2,6	0,9-1,2
APTT, sek.	> 240	138	25-38
Fibrinogenkoncentration, $\mu\text{mol/l}$	< 3	< 3	6-11
Hæmoglobinkoncentration, mmol/l	5,5	6,0	8,3-10,5

APTT = aktiveret partiel tromboplastintid; INR = international normaliseret ratio (koagulation).

gen eller beskeden effekt i forhold til reversering af effekten af direkte trombinhæmmere [3, 4]. Eftersom størstedelen af dabigatran ikke er proteinbundet, er det teknisk muligt at fjerne det via hæmofiltration [5], men proceduren med at indsætte et dialysekateter hos en allerede overantikoaguleret patient giver åbenlyse problemer i form af øget risiko for blødning.

Eftersom ældre er mere tilbøjelige til at få nyresvigt på prærenal baggrund, bør man stille spørgsmål ved berettigelsen af dabigatran som standardbehandling ved denne gruppe. Som minimum bør ældre i behandling med dabigatran være grundigt instruerede i at søge læge ved selv let sygdom. Den faste læge bør være ekstra opmærksom på denne patientgruppes nyrefunktion, især i løbet af de varme sommer måneder.

SUMMARY

Sebastian Nyby & Olaf Hennes:

Fatal bleeding diarrhoea during dabigatran etexilate therapy

Ugeskr Læger 2014;176:V09140482

This is a case report of the fatal course of a 77-year-old bleeding patient in therapy with dabigatran etexilate. The report demonstrates that increased vigilance is needed for elderly patients in risk of decreased renal function. The impaired renal function may be due to seemingly benign conditions such as diarrhoea and low fluid intake during summer months.

KORRESPONDANCE: Sebastian Nyby, Anæstesi- og intensivafdelingen, Sygehus Lillebælt, Vejle, Kabbeltoft 25, 7100 Vejle. E-mail: sebastian.nyby@gmail.com

ANTAGET: 21. oktober 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. december 2014

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

LITTERATUR

1. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
2. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014;100:396-405.
3. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:191-202.
4. Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother* 2012;46:e10.
5. Wanek MR, Horn ET, Elapavaluru S et al. Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 2012;46:e21.



Information om forholdsregler ved væskemangel er vigtig forud for behandling med dabigatranetexilat.