

Succesfuld behandling af svær dabigatranoverdosering med idarucizumab hos en patient med nyresvigt

Christina Gjerlev Poulsen¹, Morten Bestle² & Lene Boesby¹

KASUISTIK

1) Kardiologisk, Nefrologisk og Endokrinologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital – Hillerød

2) Anæstesiologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital – Hillerød

Ugeskr Læger
2017;179:V08160562

Vi beskriver behandling af dabigatran (DAB)-overdosering med idarucizumab (IZB) og hæmodialyse (HD). Formålet er at øge kendskabet til idarucizumab (IZB) og understrege risikoen ved behandling med DAB ved nyreinsufficiens.

DAB anvendes bl.a. til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli ved atrieflimren [1]. I bivirkningsprofilen angives der generelt færre blødningskomplikationer end ved brug af warfarin, men øget risiko for gastrointestinal blødning (ved en dosis på 150 mg × 2) [1, 2].

IZB er et antistof, der binder DAB næsten irreversibelt og medfører øjeblikkelig og fuldstændig reverse- ring af DAB-induceret antikoagulation [3]. I en inte-

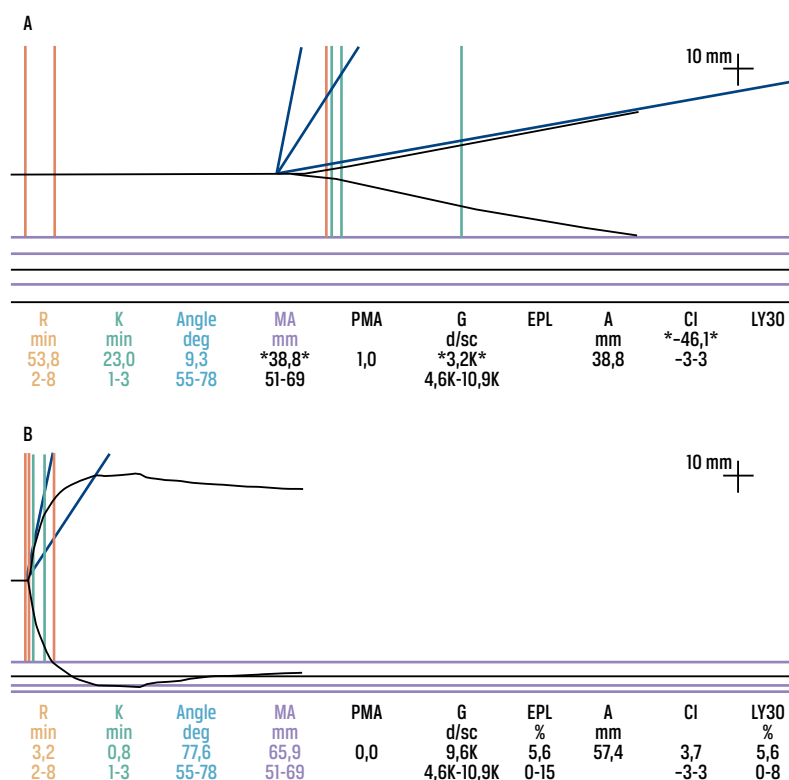
rimanalyse med 90 patienter i et igangværende studie (RE-VERSE AD) påviste man normalisering af DAB-relaterede koagulationsparametre hos 88-98% [3]. IZB blev godkendt i efteråret 2015 på baggrund af dette [3].

SYGHEHISTORIE

En 63-årig mand fik DAB-forgiftning i efterforløbet til en elektiv rutineoperation. Han havde betydelig komorbiditet med paraplegi efter et ulykkestilfælde, diabetes mellitus type 2, hjereteinsufficiens, kronisk nefropati (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) ≈ 50 ml/min, formentlig overvurderet pga. lav muskelmasse) og kronisk atrieflimren med tromboseprofy-

FIGUR 1

Tromboelastografi (TEG) før og efter indgift af idarucizumab. TEG er en fuldblodsanalyse af hele koagulationsprocessen fra initiering af koagulationskaskaden til opløsning af koaglet. TEG måler koagulationsfaktorenes, fibrinogens og trombocytternes funktionsevne. **A.** Før indgift af idarucizumab. Der ses svær patologisk forlængelse af reaktionstid (R-tid), som udtryk for forlænget tid til dannelse af koaglet. **B.** Efter indgift af idarucizumab. Normal R-tid og TEG-kurve.



TABEL 1

Koagulationsparametre før og efter indgift af idarucizumab.

	Før	Efter	Reference værdi
TEG, R-tid, min	53,8	3,2	4-9
P-dabigatrankoncentration ^a , µg/l	> 500	-	< 200 ^b
APTT, sek.	158	38	28-42
INR	4,3	1,2	< 1,2
Fibrinogenkoncentration, µmol/l	10,5	9,6	5,3-10,3
Hæmoglobinkoncentration, mmol/l	4,1	5,1	8,3-10,5
Trombocytikoncentration, × 10 ⁹ /l	139	105	145-390

APPT = *activated partial thromboplastin time*; INR = international normaliseret ratio; R = reaktion; TEG = tromboelastografi.

a) Målemetode: *diluted trombin time*. b) Terapeutisk niveau.

lakse i reduceret dosis pga. nedsat eGFR (DAB 110 mg × 2). DAB blev pauseret inden operationen og genoptaget fra dag fem, hvor eGFR blev målt til 61 ml/min.

Da patienten havde hæmorider, blev der på dag 0 anlagt en aflastende sigmoideostomi ved et ukompliceret laparoskopisk indgreb. På dag 5-8 var der tiltagende blødning fra stomien og indgangsportene, ledsaget af faldende hæmoglobinniveau, hypotension og aftagende nyrefunktion til oliguri. Fra dag seks sås begyndende, men sparsomt stomioutput. På dag otte blev patienten flyttet til en intensivafdeling med initiering af noradrenalininfusion. Det følgende døgn blev der givet store mængder blodprodukter (saltvand, adenin, glukose og mannitol (SAG-M), friskfrosset plasma og trombocytikoncentrat), i alt 3 g tranexamsyre og 2.000 IE Octaplex. DAB pauseredes på dag ni, hvor blodprøverne viste svært patologiske koagulationsparametre og abnorm tromboelastografi (TEG) (Figur 1, Tabel 1). Ved løbende klinisk vurdering og CT af abdomen fastholdtes mistanken om medicinsk blødning. Der blev ikke foretaget reoperation. HD blev påbegyndt natten mellem dag ni og ti. Patienten responderede hverken klinisk eller paraklinisk på behandlingen med dialyse og blodprodukter. På dag ti blev kontinuerlig HD påbegyndt pga. fortsat forhøjet P-DAB. Herefter blev der givet 5 g IZB efter forskrifterne med to på hinanden følgende infusioner a 2,5 g [3]. Kontrolblodprøver to timer efter IZB-indgift viste en normalisering af koagulationsparametrene (Tabel 1) samtidig med klinisk bedring og aftagende blødning. Kontinuerlig HD blev stoppet seks timer efter IZB-indgift. Efterfølgende var der indikation for kortvarig HD pga. uræmi, hvorefter nyrefunktionen blev genvundet.

DISKUSSION

Ved indikation for antikoagulationsbehandling bør nyrefunktion og alder i høj grad tages med i overvejelserne

om præparatvalg. DAB elimineres 80% renalt og er mere afhængig af nyrefunktionen, end andre antikoagulationspræparater er [2, 4]. DAB er godkendt i reduceret dosis ved GFR på 30-50 ml/min og er kontraindiceret ved GFR < 30 ml/min [4]. Patienter med kronisk nyreinsufficiens har stor risiko for forværring af nyrefunktionen ved akut sygdom, og risikoen for blødning er øget ved nyreinsufficiens under DAB-behandling [2]. Man skal være opmærksom på, at eGFR-niveaue kan være falsk forhøjet hos patienter med lav muskelmasse, og at eGFR-niveaue ikke kan anvendes i den akutte situation. Alternative præparater bør overvejes hos patienter med nyreinsufficiens uanset varighed og sværhedsgrad [4].

DAB elimineres ved langvarig HD med en reduktion af DAB-koncentrationen på 33-98%, bl.a. afhængig af flowhastighed [2]. Der er rapporteret om varierende risiko for *rebound* af DAB-koncentrationen efter HD, formentlig størst hos patienter, som er blevet overdoserede [2]. Akut HD, herunder anlæggelse af dialyseadgang, er en risikoprocedure, hvorfor det er vigtigt at kende IZB som alternativ.

Ved livstruende blødning under DAB-behandling bør IZB-behandling overvejes. Ved DAB-overdosering ses stigende R-tid (reaktionstid) på TEG som udtryk for forlænget tid til koageldannelse [5] (Figur 1). International normaliseret ratio har ingen relation til DAB. Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) forlænges ved stigende P-DAB-dosering, men over terapeutisk niveau ses der ikke længere tilsvarende stigning i APTT. Aktivt kul kan have effekt i op til to timer efter indtag [2, 3]. Hos patienten i sygehistorien var behandlingen med IZB særdeles effektiv, havde øjeblikkelig effekt og forløb uden komplikationer.

SUMMARY

Christina Gjerlev Poulsen, Morten Bestle & Lene Boesby:

Successful treatment of severe dabigatran intoxication with idarucizumab in a patient with acute kidney injury
Ugeskr Læger 2017;179:V08160562

In the course of an uncomplicated sigmoidostomy a 63-year-old male who had severe comorbidity developed a critical bleeding due to dabigatran intoxication induced by acute kidney injury. Massive blood transfusions, tranexamic acid, Octaplex and haemodialysis were not effective. Administration of idarucizumab induced immediate clinical and paraclinical improvement. Dabigatran should be carefully administered in patients who have any degree of renal insufficiency. Idarucizumab may be effective in severe bleeding caused by dabigatran.

KORRESPONDANCE: Christina Gjerlev Poulsen.

E-mail: christinagpoulsen@gmail.com

ANTAGET: 6. december 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. februar 2017

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

LITTERATUR

1. Larsen FU, Hvas A, Grove EL. Strategier for reversering af non-vitamin K orale antikoagulantia. Ugeskr Læger 2016;178:V03160212.
2. Awad NI, Brunetti L, Juurlink DN. Enhanced elimination of dabigatran through extracorporeal methods. J Med Toxicol 2015;11:85-95.
3. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J et al. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. Circulation 2015;132:2412-22.
4. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. Drugs 2012;72:1739-53.
5. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. Arch Pathol Lab Med 2015;139:665-73.