

## Kasuistik

Ugeskr Læger 2020;182:V12190706

# Svær dabigatranintoksikation kompliceret af utilstrækkelig reversering ved idarucizumab

Maja Hellfritsch<sup>1, 2</sup> & Anne-Mette Hvas<sup>3, 4</sup>

1) Hjertesygdomme, Hospitalsenheden Vest

2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

3) Klinik for Koagulation, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

4) Forskningsenheden for Trombose og Hæmostase, Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2020;182:V12190706

Det antikoagulerende (AK) lægemiddel dabigatran forebygger tromboemboli ved atrieflimren (AF). Den renale elimination af dabigatran indebærer en risiko for ophobning ved hastigt fald i nyrefunktionen og dermed for intoksikation og blødning. I 2015 blev den specifikke antidot idarucizumab tilgængelig til akut reversering af dabigatran [1] og blev hurtigt inkluderet i guidelines for håndtering af dabigatranassocieret blødning [2]. Håndtering af alvorlig dabigatranintoksikation er dog fortsat en udfordring.

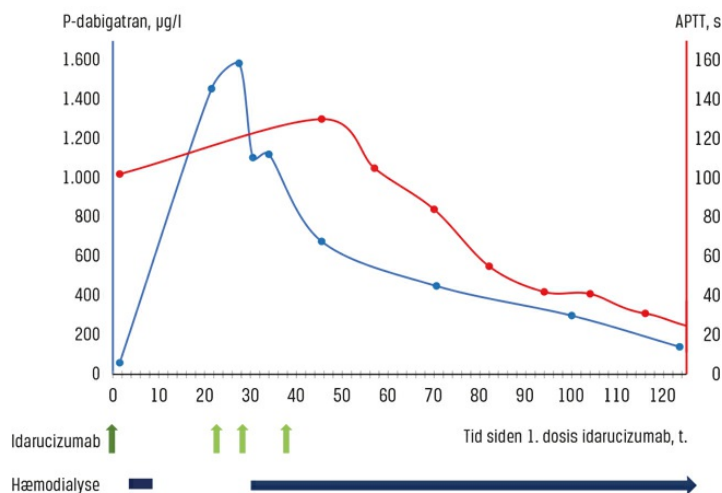
### SYGEHISTORIE

En 65-årig mand blev indlagt afkræftet, kredsløbschokeret og konfus. Han havde haft AF gennem to et halvt år og var i AK-behandling med dabigatran 150 mg × 2 dagligt. Ved den seneste kontrol 14 måneder før indlæggelsen var nyrefunktionen normal. Hans almentilstand og funktionsniveauet havde været faldende over måneder. Senest var der tilkommet lændesmerter, hvorfor der ved indlæggelsen blev rejst mistanke om aortadissektion. Akut taget blodprøver viste nyresvigt med P-kreatininniveau på 502 µmol/l, glomerulær filtrationshastighed på 10 ml/min, international normaliseret ratio > 10 og hæmoglobinniveau på 5,9 mmol/l. På mistanke om dabigatranintoksikation sekundært til akut nyresvigt blev der givet 5 g idarucizumab. Ved en CT af thorax og abdomen afkræftedes blødning og aortadissektion, men man fandt en svær urinretention.

Indlæggelsesforløbet strakte sig over ti dage og endte fatalt. Efter tre dage blev der konstateret spontan cerebellar blødning. Forløbet var ud over nyresvigt og deraf følgende dabigatranintoksikation kompliceret af sepsis, hurtig AF, delirium og tarmiskæmi.

Den første måling af P-dabigatraniveau blev foretaget 45 minutter efter administration af idarucizumab og viste et lavt niveau (49 µl/g) (Figur 1). Inden for det næste døgn steg P-dabigatraniveauet markant (1.586 µl/g) på trods af intermitterende dialyse og behandling med frisk frosset plasma. I løbet af det andet indlæggelsesdøgn blev der givet idarucizumab 2,5 g a tre omgange pga. vedvarende svært forhøjet P-dabigatraniveau. Da der fortsat var utilstrækkelig reversering, blev der påbegyndt kontinuerlig hæmodialyse. Dabigatraneliminationen gik særdeles langsomt; først fire døgn efter indlæggelsen var P-dabigatraniveauet faldet, så det var foreneligt med vedligeholdelsesbehandling [3]. Normalisering af aktiveret partiel tromboplastintid (Figur 1) og P-kreatininniveau (100 µmol/l på dag 5) skete ligeledes langsomt.

**FIGUR 1 /** Plasmakoncentrationen (P) af dabigatran<sup>a</sup> (blå), overfladeinduceret aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)<sup>b</sup> (rød) samt tidspunkter for idarucizumabadministrationer og hæmodialyse. Mørkegrønne og lysegrønne pile angiver administration af henholdsvis 5 g og 2,5 g idarucizumab.



a) Bestemt ved fotometrisk måling. P-dabigatran 35-400 µg/l er det forventede interval for plasmakoncentration af dabigatran hos patienter, der er i vedligeholdelsesbehandling med dabigatran. Intervallet er bestemt på baggrund af såvel peak- som dalkoncentrationer af P-dabigatran målt blandt 35 voksne, der var i stabil vedligeholdelsesbehandling med dabigatran 150 mg × 2 dagligt [3].  
b) Referenceinterval: 20-29 s.

Patienten udviklede i forløbet formodet toksisk betinget leverpåvirkning med isoleret alaninaminotransferaseforhøjelse til 2.300 E/l. Denne faldt sideløbende med, at dabigatran blev elimineret.

## DISKUSSION

Med et volumen på 60 l fordeles dabigatran både intra- og ekstravaskulært, men kun den intravaskulære fraktion er tilgængelig for idarucizumab. Som plasmakoncentrationen falder, bliver ekstravaskulært dabigatran redistribueret til plasma [4]. Protraheret redistribution af store

mængder ekstravaskulært ophobet dabigatran formodes at være forklaringen på de vedvarende høje værdier af P-dabigatran trods gentagne forsøg på reversering med idarucizumab. Hvis der, som hos patienten i sygehistorien, ses fornyet stigning af P-dabigatran-niveau efter initial effekt af idarucizumab, anbefales det at forsøge med én fornyet administration på 5 g [2, 5]. Tilgængelige retningslinjer støtter hverken brug af doser < 5 g pr. administration eller brug af idarucizumab mere end to gange inden for samme forløb [2]. En fortsat manglende reverserende effekt må tolkes som igangværende redistribution af dabigatran til plasma, hvilket formodes at kunne håndteres bedst ved elimination af dabigatran ved kontinuerlig hæmodialyse.

P-dabigatran-niveaut bør måles før administration af idarucizumab, da det er essentielt for vurdering af indikation og effekt af idarucizumab. P-dabigatran i niveauer > 400 µl/g indikerer intoksikation og dermed en øget blødningsrisiko [5]. Ved stærk formodning om akut behov for reversering er det acceptabelt ikke at afvente svaret, der forventes at foreligge efter 40-60 minutter.

Forløbet hos patienten i sygehistorien viser vigtigheden af løbende at monitorere nyrefunktionen ved dabigatranbehandling herunder i situationer, hvor man kan have mistanke om nyrefunktionsfald [2], f.eks. ved forringelse af almentilstanden, hvilket var tilfældet hos denne patient.

For at forebygge trombose bør AK-behandling genoptages, når det findes forsvarligt ift. blødningsrisikoen [2]. Hos patienten i sygehistorien, hvor den udløsende årsag var kendt, ville genoptagelse af AK-behandlingen have været forsvarlig, når nyre- og koagulationstal var nærnormaliserede, og den cerebellare blødning blev vurderet at have lav risiko for progression.

KORRESPONDANCE: *Maja Hellfritzs*ch. E-mail: [mmhellfritzs@health.sdu.dk](mailto:mmhellfritzs@health.sdu.dk)

ANTAGET: 4. marts 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. april 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

## SUMMARY

Severe dabigatran intoxication complicated by insufficient reversal by idarucizumab

Maja Hellfritzs & Anne-Mette Hvas:

Ugeskr Læger 2020;182:V12190706

Despite the emergence of the specific dabigatran antidote idarucizumab, reversal of dabigatran in the context of severe intoxication remains a clinical challenge. We report a case of severe intoxication secondary to acute renal failure in a 65-year-old man with atrial fibrillation. Idarucizumab was administered repeatedly but failed to reverse the effect of dabigatran, most likely due to ongoing redistribution. Full reversal of dabigatran was obtained through continuous

haemodialysis over days. Further, secondary to the intoxication, the patient developed parenchymatous acute liver injury.

## LITTERATUR

1. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Blødning under antitrombotisk behandling, 2016. [https://rads.dk/media/1841/bloedningsbilag-januar-2016-230690\\_1.pdf](https://rads.dk/media/1841/bloedningsbilag-januar-2016-230690_1.pdf) (11. feb 2020).
3. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost* 2013;11:1493-502.
4. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J et al. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015;132:2412-22.
5. Eikelboom JW, van Ryn J, Reilly P et al. Dabigatran reversal with idarucizumab in patients with renal impairment. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1760-8.