

# Dabigatraani ja vatsakalvotulehduspotilaan päivystysleikkaus

Dabigatraani on otettu Suomessakin käyttöön eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksen estossa RE-LY-tutkimuksen osoitettua sen olevan annoksesta riippuen varfariinia tehokkaampi tai turvallisempi valikoidussa potilasjoukossa. Dabigatraanin vaikutuksen seuranta ja kumoaminen on haastavaa. Lääkettä käyttävän potilaan päivystysleikkaus on vaativa toimenpide, ja verenvuodon hoitaminen saattaa olla ongelmallista. Tavanomaiset hyytymistutkimukset eivät suoraan mittaa dabigatraanin vaikutusta. Akuutin vuodon hoitosuositukset perustuvat tutkimusnäytön puuttuessa asiantuntijankemeyksiin. Dabigatraanille ei ole vastalääkettä, mutta sen vaikutus on mahdollisesti osittain kumottavissa rekombinantti hyytymistekijä VIIa:lla ja dialyysillä. Dabigatraanin käytön lisääntyessä on odotettavissa, että siihen liittyvät henkeä uhkaavat, vaikeasti hoidettavat verenvuodot sekä ongelmat päivystysleikkauksissa lisääntyvät. Jatkossa pitääkin löytyä nopeita ratkaisumalleja ja uusia hoitomenetelmiä näihin tilanteisiin.

**Varfariinin käyttöön** liittyy ongelmia, kuten lääkevaikutuksen vaihtelu ravintotekijöiden, lääkeinteraktioiden ja geneettisen tekijöiden mukaan sekä säännöllisen laboratorioseurannan välttämättömyys. Varfariini onkin saanut rinnalleen useita uusia antikoagulantteja.

Dabigatraani on suora trombiinestäjä. Se estää trombiinivälitteistä fibriniin muodostumista sekä muiden hyytymistekijöiden ja trombosyyttien aktivaatiota. Lisäksi se toimii hyytymän pinnassa ja edistää fibrinolyysia. Ennustettava farmakokinetiikka mahdollistaa vakioidun annostelun ilman laboratorioseurainta. Dabigatraani erittyy 80-prosenttisesti

munuaisten kautta, joten munuaisfunktio vaikuttaa lääkkeen pitoisuuteen plasmassa ja sen puoliintumisaikaan. Lääkeinteraktiot ovat vähäisiä (Hankey ja Eikelboom 2011).

Dabigatraania käytetään laskimotukosten estoon elektiivisen tekonivelleikkauksen jälkeen. Syyskuussa 2011 lääke sai Suomessa myyntiluvan myös eteisvärinän hoitoon. Luvan myöntäminen perustui RE-LY-tutkimukseen (Connolly ym. 2009a), jossa todettiin dabigatraanin olevan varfariinia tehokkaampi ja turvallisempi valikoitujen eteisvärinäpotilaiden aivohalvausten estossa.

Dabigatraanin vaikutuksen seuranta ja kumoaminen on vaativaa. Hyytymistutkimuksista trombiiniajan määrittäminen (P-Trombai) on käyttökelpoisin (van Ryn ym. 2010). Dabigatraanin käyttö tulee tauottaa ennen suunniteltuja toimenpiteitä (TAULUKKO 1), mutta akuutit toimenpiteet ja verenvuodot ovat ongelmallisia, koska dabigatraanille ei ole vastalääkettä, toisin kuin varfariinille (protrombiinikompleksikonsentraatti, PCC, ja K-vitamiini). Dabigatraani poistuu osittain dialyysissä (Stan-

**TAULUKKO 1.** Dabigatraanin tauotus ennen leikkausta.

Munuaisfunktio Kreatiniini- puhdistuma (ml/min)	Puoliintumisaika (t)	Tauotus leikkaustyy- pin mukaan	
		Suuri vuoto- riski	Tavan- omainen vuotoriski
> 80	13 (11–22)	2–4 vrk	24 t
50–80	15 (12–34)	2–4 vrk	24 t
30–50	18 (13–23)	4 vrk	vähintään 2 vrk
< 30 <sup>1</sup>	27 (22–35)	> 5 vrk	2–5 vrk

(van Ryn ym. 2010)

<sup>1</sup>Dabigatraani on vasta-aiheinen potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min

gier ym. 2010), ja rekombinatti hyyttymistekijä VIIa (rFVIIa) saattaa tehostaa hemostaasia (van Ryn ym. 2010).

Kuvaamme tapauksen, jossa dabigatraania eteivärinän vuoksi käyttänyt potilas sai massiivisen verenvuodon päivystysleikkauksessa, johon ei yleisesti liity merkittävää vuotoriskiä.

## Oma potilas

Verenpainetauti sairastavalla 68-vuotiaalla miehellä oli lisäksi hyperkolesterolemia, eteivärinä ja munuaisten keskivaikea vajaatoiminta (munuaisten laskennallinen suodatusnopeus eli eGFR oli 30 ml/min). Eteivärinän vuoksi hän käytti dabigatraania 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Muuna säännöllisenä lääkityksenä oli digoksiini, nebivololi, furosemiidi, atorvastatiini ja famotidiini sekä lisäksi prednisoloni amidaronin aiheuttamaan keuhkovaurioon.

Potilaan vatsa oli kipeytynyt muutamassa päivässä. Sairaalaan tullessa todettiin vatsakalvotulehdus sekä vaikean sepsiksen merkinä verenkiertovajaus, hengitysvajaus ja munuaisten akuutti vajaatoiminta. Vatsan tietokonetomografiassa (TT) vatsakalvotulehduksen syyksi paljastui sigmasuolen puhkeama. Tulovaiheessa potilaan hyyttymistilanne oli dabigatraanista huolimatta varsin normaali pidentynyttä APTT:tä ja mittaamattomissa olevaa trombiiniaikaa lukuun ottamatta (TAULUKKO 2). Edellisestä dabigatraaniantoksesta oli kulunut 12 tuntia.

Potilaalle tehtiin kiireellinen päivystyslaparotomia, sigmasuolen resektio ja päätekolostooma (Hartmannin leikkaus). Leikkauslöydöksenä oli märkäinen vatsakalvotulehdus ja pikkulantion paise.

Dialyysistä dabigatraanin poistamiseksi pidättäydettiin potilaan epävakaan tilan vuoksi. Potilas sai

leikkauksen alussa PCC-valmistetta ja fibrinogeenia, ja verituotteiden antaminen aloitettiin heti (TAULUKKO 3). Tästä huolimatta alkoi runsas diffuusi vuoto eikä leikkausalueelle saatu aikaan hemostaasia. Suolen irrottelun jälkeen leikkausalueelle pakattiin lämpimät keittosuolaliinat ja potilas sai 8 mg (80 µg/kg) rFVIIa-valmistetta. Tässä vaiheessa potilas oli normoterminen. Plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuus ja valtimoveren pH-arvo olivat viitealueella. Hemoglobiinipitoisuus oli 99 g/l ja trombosyyttimäärä 132 x 10<sup>9</sup>/l. Plasman tromboplastiiniaika oli yli 98 % ja APTT oli pidentynyt, 93 sekuntia. Lantion alueelta jatkui sitkeä tihkuvuoto, joten potilas sai toisen 8 mg:n rFVIIa-annoksen. Paikallishemostaatteina käytettiin fibrinogeenia ja trombiinia sisältävää kollageeniverkkoa ja selluloosasideksiä. Leikkauksen lopussa leikkausalue jäi kuivaksi 6800 ml:n kokonaisvuodon jälkeen.

Teho-osastolla potilaan tila oli aluksi vakaa haavan ja pistokohtien tihkuvuodosta huolimatta. Kahdeksan tunnin kuluttua leikkauksesta alkoi verenvuoto dreenistä ja potilas muuttui hypotensiiviseksi verenkierron tukilääkityksestä huolimatta. Vuoto asettui verituotteilla ja hyyttymistekijäkonsentraateilla (TAULUKKO 3). Dabigatraanin poistamiseksi ja munuaisten akuutin vajaatoiminnan vuoksi potilaalle aloitettiin jatkuva suuriannoksinen (60–100 ml/kg) keino-munuaishoito (CVVHDF) ilman antikoagulaatiota. CVVHDF:n teho dabigatraanin poistossa oli heikko (TAULUKKO 4). Hoitoa jatkettiin kuusi vuorokautta, jonka jälkeen siirryttiin kertadialyysieihin.

Toisena leikkauksen jälkeisenä päivänä potilaalle tehtiin uusi laparotomia ja uusi avanne, koska alku-peräinen oli mennyt kuolioon. Vatsaontelosta poistettiin vanhaa verta ja hyyttymiä, mutta leikkauksessa ei ilmennyt poikkeavaa vuotoa. Neljäntenä leikkauksen jälkeisenä päivänä aloitettiin asteittainen antikoagulaatio daltepariinilla. Potilas oli tehohoi-

**TAULUKKO 2.** Verenkuva ja hyyttymistutkimukset.

Postop. päivä	B-Hb (134–167 g/l)	B-Trom (150–360 x 10 <sup>9</sup> /l)	P-APTT (23–33 s)	P-TT (70–130 %)	P-Trombai (17–22 s)	P-Fibr (1,7–4,0 g/l)
Preop.	128	271	47	72	> 140	3,6
0	92	166	51	77	> 140	3,2
1	87	127	39	77	> 140	–
2	91	159	35	130	> 140	–
3	92	136	32	127	78	6,9
4	85	155	29	140	35	7,7
5	78	218	–	145	27	–
6	94	285	–	137	21	–

Lyhenteet: B-Hb = veren hemoglobiinipitoisuus, B-Tromb = veren trombosyyttimäärä, P-APTT = plasman aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, P-TT = plasman tromboplastiiniaika, P-Trombai = plasman trombo-

**TAULUKKO 3.** Käytetyt verituoitteet ja hyytymistekijäkonsentraatit.

	Leikkaus-sali	Teho-osasto
Punasolut	14 yks.	11 yks.
Jääplasma (Octaplas)	22 yks.	4 yks.
Trombosyytit	8 yks.	12 yks.
PCC (Cofact)	2 000 U	3 000 U
Fibrinogeeni (Haemocomplettan)	4 g	7 g
rFVIIa (NovoSeven)	16 mg	–
Traneksaamihappo (Caprilon)	1 g	1,5 g
FVIII / vWF (Haemate)	–	4 800 vWF U
FXIII (Fibrogammin)	–	2 500 U

PCC = protrombiinikompleksikonsentraatti, vWF = von Willebrandin tekijä.

Verituoitteiden ja hyytymistekijäkonsentraattien kokonaiskustannukset olivat 28 686 euroa.

dossa 12 vuorokautta, joista viisi hengityskoneessa. Dialyysit voitiin lopettaa sairaalassa, ja potilas kotiutui kaksi viikkoa tehohoidon jälkeen. Dabigatraanilääkitystä ei jatkettu.

## Pohdinta

Vaikka dabigatraani vaikuttaa varfariinia turvallisemmalla vaihtoehdolla eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksen estossa, sen käyttö ei ole ongelmattonta. Akuuttitilanteissa, esimerkiksi vakavan verenvuodon, trauman tai päivystysleikkauksen yhteydessä, dabigatraanin vaikutuksen seuranta ja kumoaminen on vaikeaa, ellei mahdotonta.

Potilaallamme oli pidentynyt P-APTT ja trombiiniaika oli mittaamattomissa. Sen sijaan tromboplastiiniaika oli normaali. Tavanomai-

set hyytymistutkimukset soveltuvatkin huonosti dabigatraanivaikutuksen arvioimiseen. Dabigatraanilla on hoitoannoksia käytettäessä vain vähäinen vaikutus tromboplastiiniaikaan tai INR-arvoihin (Stangier ym. 2007). Mikäli INR on suurentunut, tulee epäillä dabigatraanin kumuloitumista tai muuta syytä (K-vitamiinin puute tai imeytymishäiriö, maksan vajaatoiminta, varfariinin vaikutus). P-APTT puolestaan on lähes kaikilla potilailla jonkin verran pidentynyt dabigatraanin hoitoannoksia käytettäessä. Se on siten epäherkkä lääkkeen vaikutukselle (van Ryn ym. 2010).

Plasman dabigatraanipitoisuutta kuvaa trombiiniajan määräys laimennossarjana (Hemoclot) (van Ryn ym. 2010), mutta tutkimus on toistaiseksi saatavilla vain joissakin yliopistosairaaloissa. Käytettäessä dabigatraania hoitoannoksilla tavanomaista trombiiniaikaa ei yleensä voi mitata, mutta normaali trombiiniaika sulkee pois lääkevaikutuksen. Potilaallamme trombiiniaika oli leikkausten yhteydessä yli 140 sekuntia, mutta runsasta vuotoa esiintyi vain ensimmäisessä leikkauksessa. Pidentynyt trombiiniaika veressä ei siis välttämättä kuvaa vuotoriskiä, sillä dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on tehokas (toisin kuin hepariineilla) myös hyytymän pinnassa ja kudostasollakin.

Dabigatraanille ei ole vastalääkettä, eikä esimerkiksi RE-LY-tutkimuksessa ilmenneiden verenvuotojen hoitomenetelmiä ole julkaistu. Hoitosuosituksen perustuvatkin kokeellisten tutkimusten ja yhden terveillä koehenkilöillä tehdyn tutkimuksen (Eerenberg, ym. 2011) lisäksi asiantuntijankemeyksiin (Schulman 2011, SSTH 2011, Pengo ym. 2011, Young 2011).

**TAULUKKO 4.** Munuaiskorvaushoidon vaikutus trombiiniaikaan.

Leikkauksen jälkeinen päivä	0	0	0	1	1	2	2	3	4	5
CVVHDF kesto (t)	0	8	12	22	34	TAUKO	TAUKO	65	93	141
P-Trombai (17–22 s)	> 140	> 140	> 140	113	106	> 140	> 140	78	35	27

TAUKO – CVVHDF tauotettiin toisen leikkauksen takia kolmeksi tunniksi

Lyhenteet: CVVHDF = keinomunuaishoito, P-Trombai = plasman tromboplastiiniaika

Lääkehiili sitoo dabigatraania ennen sen imeytymistä. Koska dabigatraani imeytyy nopeasti (huippupitoisuus plasmassa 1–2 tunnissa), lääkehiili kannattaa antaa potilaille, jotka ovat ottaneet dabigatraania korkeintaan kaksi tuntia aiemmin. Potilaamme edellisestä dabigatraaniannoksesta oli 12 tuntia, joten lääkehiiltä ei annettu.

Dabigatranin vaikutuksen kumoamiseen suositellaan PCC-valmisteita ja rFVIIa:ta. Koe-eläinmallissa aktivoitu PCC (hyyttymistekijät II, IX, X, VIIa) ja rFVIIa lyhentävätkin vuotoaikaa (van Ryn ym. 2008). Tuoreen tutkimuksen mukaan PCC suurella annoksella 50 U/kg (hyyttymistekijät II, VII, IX, X, proteiinit C ja S) on kuitenkin tehoton terveillä koehenkilöillä (Eerenberg ym. 2011), ja tulokset rFVIIa:n tehosta trombiininestäjien vaikutuksen kumoamisessa ovat ristiriitaisia (Crowther ja Warkentin 2009). Potilaallamme toinen rFVIIa-annos lopetti verenvuodon tilapäisesti, mutta kun dabigatranin vaikutus jatkui, vuoto alkoi uudestaan. Yksittäiset rFVIIa-annokset ovatkin todennäköisesti riittämättömiä hemostaasin ylläpitämisessä, ellei dabigatranin poistumista elimistöstä samanaikaisesti nopeuteta.

Dialyysi poistaa noin 60 % dabigatranista lääkkeen kerta-annoksen jälkeen (Strangier ym. 2010), ja dialyysia suositellaan akuuttitilanteissa. Potilaallamme suuriannoksinen jatkuva munuaiskorvaushoito (CVVHDF) poisti dabigatraania hitaasti; trombiiniaika normalisoitui vasta kuudentena hoitopäivänä. Dabigatranin jakautumistilavuus on 60–70 l. Vapautuminen kudoksista selittääkin trombiiniajan pidentymisen CVVHDF-hoidon tauon aikana ja hitaan vasteen dialyysiin. Potilastapauksemme perusteella akuutissa vuototilanteessa kertadialyysin ei voi odottaa pienentävän nopeasti plasman dabigatranipitoisuutta tai parantavan fysiologisia hyyttymisominaisuuksia dabigatraania säännöllisesti käyttävällä potilaalla.

Dabigatraniiin liittyvät vasta- ja varoaiheet ja ongelmat on huomioitava ennen lääkkeen käytön aloittamista. RE-LY-tutkimuksen poissulkukriteerit (Connolly 2009b) olivat tiukemmat kuin valmisteyhteenvedossa mai-

nitut vasta-aiheet. Munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30 ml/min) sairastavalle potilaallemme oli aloitettu dabigatranilääkitys normaaliannoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa, mikä oli johtanut dabigatranin kertymiseen kudoksiin. Dabigatraani on vasta-aiheinen, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ja annosta on pienennettävä, kun puhdistuma on 30–50 ml/min (Harder 2011).

### Lopuksi

Dabigatranin käytön lisääntyessä myös siihen liittyvien henkeä uhkaavien verenvuotojen voi odottaa lisääntyvän. Niiden hoito on hankalaa ja tulee lisäksi erittäin kalliiksi. Dabigatraania määrätessä tuleekin varmistaa, ettei potilaalla ole RE-LY-tutkimuksen mukaisia vasta-aiheita lääkkeen käyttöön. Uusiin antikoagulantteihin liittyvien verenvuotojen hoidosta on laadittu alustavat kansalliset ohjeet ([www.hematology.fi/hyytymishairiot](http://www.hematology.fi/hyytymishairiot)). Vuotokomplikaatioiden tilastoimiseksi potilasasiakirjoihin tulee merkitä ICD-10-diagnosikoodi D68.3 ”antikoagulaatiohoidon aiheuttama vakava verenvuoto (dabigatranin käyttö)” ja ilmoittaa haitasta Fimealle (Lassila ym. 2011). ■

**MINNA ILMAKUNNAS, LT, erikoislääkäri**  
HUS, operatiivinen tulosyksikkö  
ATEK  
HYKS, Meilahden sairaala

**JOHANNA LOUHIMO, LT, erikoislääkäri**  
HUS, operatiivinen tulosyksikkö  
HYKS, Kirurginen sairaala, vatsaelinkirurgian klinikka

**RIITTA LASSILA, dosentti, erikoislääkäri**  
Hematologia ja HUSLAB, hyyttymishäiriöt  
HYKS, Meilahden kolmiosairala

### SIDONNAISUDET

**Minna Ilmakunnas:** Ei sidonnaisuuksia

**Johanna Louhimo:** Ei sidonnaisuuksia

**Riitta Lassila:** Asiantuntijapalkkio (Bayer, Bayer, Boehringer Ingelheim, Orion, Pfizer, Sanofi Aventis), Luentopalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer)

#### KIRJALLISUUTTA

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009(a);361:1139–51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009(b);361. Supplementary appendix. [www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0905561/suppl\\_file/nejm\\_connolly\\_1139sa1.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0905561/suppl_file/nejm_connolly_1139sa1.pdf)
- Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:107–10.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, ym. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573–9.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011;123:1436–50.
- Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2011, julkaistu verkossa 24.5.2011.
- Lassila R, Armstrong E, Halinen M, ym. Uusien antikoagulanttien hallittu käyttöönnotto. *Suom Lääkäril* 2011;66:2753–62.
- van Ryn J, Ruehl D, Priepe H, Huel N, Wienen W. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIA or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008;93 Suppl 1:148, abstrakti nro 0370.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, ym. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116–27.
- Pengo V, Crippa L, Falanga A, ym. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers. *Thromb Haemost* 2011;106:868–76.
- Schulman S. Clinical protocols (and reversals): Dabigatran. McMaster University, Department of Medicine, Division of Hematology & Thromboembolism. [siteerattu 17.10.2011] [http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/anticoag\\_dabigatran.htm](http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/anticoag_dabigatran.htm)
- SSTH. Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas. Kliniska råd vid behandling med nya perorala antikoagulantia. 26.8.2011. <http://ssth.se/images/documents/VP110826.pdf>
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Dago M. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259–68.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
- Young L. The (clinical) trials and tribulations of dabigatran – management of surgical and bleeding patients. Annual Queenstown Update in Anaesthesia 2011. [www.aqua.ac.nz/past\\_meetings/AQUA\\_2011 - Dabigatran.pdf](http://www.aqua.ac.nz/past_meetings/AQUA_2011_-_Dabigatran.pdf)

## Summary

### **Dabigatran and emergency operation on a peritonitis patient**

Dabigatran has been introduced into the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Monitoring of the effect and reversing the action of dabigatran as well as management of an emergency operation and bleeding in a patient who is using the drug is demanding. In such patients, clinical guidelines for the treatment of acute bleeding are based on expert opinions. There is no antidote for dabigatran, but its effect can possibly be partly reversed with recombinant coagulation factor VIIa and dialysis. With increasing use of dabigatran, more frequent severe bleeding complications and problems in emergency operations are to be expected.