

## Toksik dozda alınan yeni nesil oral antikoagülanların neden olduğu gastrointestinal kanamada tedavi seçenekleri: Tek merkez deneyimi ve olgu serisi

Treatment options in gastrointestinal bleeding caused by toxic doses of new generation oral anticoagulants: single center experience and case series

Mustafa Yıldırım,<sup>1</sup> Emin Taşkiran,<sup>1</sup> Semih Gülle,<sup>1</sup> Muhammed Ali Kaypak,<sup>1</sup>  
Utku Erdem Soyaltın,<sup>1</sup> Harun Akar,<sup>1</sup> Cengiz Ceylan,<sup>2</sup> Coşkun Yıldız<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Yeni nesil oral antikoagülan ilaçlardan biri olan dabigatran, direkt etkili trombin inhibitörüdür ve renal klirens ile atılır. Dabigatran toksisitesinde uygulanacak tedavi yöntemleri belirsizdir. Bu yazıda, non-valvüler atriyal fibrilasyon nedeniyle dabigatran kullanan ve gastrointestinal kanama gelişen üç hastaya uygulanan faktör konsantrasi infüzyonu, taze donmuş plazma infüzyonu ve hemodiyalizi içeren tedavi yöntemlerinin etkinlikleri değerlendirildi. Üç hastadan biri kaybedildi, diğer ikisi iyileşti.

**Anahtar sözcükler:** Dabigatran; dabigatran toksisitesi; gastrointestinal kanama.

### ABSTRACT

Dabigatran, which is one of the new generation oral anticoagulants, is a direct thrombin inhibitor and is eliminated by renal clearance. The treatment modalities to be used in dabigatran toxicity is unclear. In this article, we evaluated the efficacies of treatment modalities consisting of factor concentrate infusion, fresh frozen plasma infusion, and hemodialysis performed in three patients who were using dabigatran due to non-valvular atrial fibrillation and who developed gastrointestinal hemorrhage. One of three patients died, the other two were healed.

**Keywords:** Dabigatran; dabigatran toxicity; gastrointestinal hemorrhage.

Dabigatran non-valvüler atriyal fibrilasyonda (AF) sistemik emboli ve inme riskini azaltan direkt trombin inhibitörü bir ilaçtır. Dabigatran non-valvüler atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesinde varfarin kadar etkili olup, benzer veya daha az kanama riski oluşturur. Ayrıca öngörülebilir rutin bir farmokinetik-farmakodinamik profili olduğu için rutin izlem gerektirmez. Dabigatran yarılanma ömrü 12-17 saat olup böbreklerden atılır. Ancak dabigatranın azalmış glomerüler filtrasyon hızı

(GFH) olan hastalarda böbrekten atılımı azalır. Bu klinikteki hastalarda dabigatran kullanımı önemli kanama komplikasyonları ile başvuruya neden olabilir. Aktif kanama ile başvuran hastalarda günümüzde maalesef dabigatranın antikoagülan etkisini hızla belirleyebilecek veya antidot olarak kullanılacak madde bulunmamaktadır. Üretici firma dabigatranın indüklediği kanamalarda aralıklı hemodiyaliz uygulanabileceğini belirtse de bu uygulama kesinlik kazanmamıştır. Buna rağmen

**Geliş tarihi:** 07 Temmuz 2015 **Kabul tarihi:** 06 Ocak 2016

**İletişim adresi:** Dr. Mustafa Yıldırım, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 35120 Tepecik, İzmir, Türkiye.  
Tel: 0544 - 553 86 62 e-posta: dryildirim203@hotmail.com

aralıklı hemodiyaliz uygulanan kanaması olmayan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında dabigatran düzeyinin kısmen azaldığı gösterilmiştir. Dabigatran ilişkili kanamalarda uygulanan aralıklı-sürekli renal replasman tedavisi veya plazmaferez uygulamasında karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Bu makalede kliniğimize akut gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ile başvuran non-valvüler AF nedeniyle dabigatran kullanan üç hastanın klinik seyri ve uygulanan tedavileri sunuldu.

## OLGU SUNUMU

**Olgu 1-** Seksen dört yaşındaki kadın hasta Alzheimer tipi demans, esansiyel hipertansiyon, non-valvüler AF tanıları ile günde iki kez peroral (po) dabigatran 110 mg almaktadır. Hasta yaklaşık 12 saattir toplamda üç kez olan melena yakınması ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Fizik muayenesinde Tansiyon arteriyel: 90/60 mmHg nabız: 120 atım/dk ateş: 36.8 derece idi. Deri soğuk, terli ve rektal tuşede melena saptanması dışında diğer sistem bakıları olağandı. Acil serviste hastaya nazogastrik sonda takıldı. Nazogastrik sonda ile mide lavajında hematinize kan içeriği saptandı ve yıkamakla aktif taze kanama olduğu görüldü. Hastanın hipotansif seyretmesi üzerine hastaya acil üst GİS endoskopisi yapılması planlandı. Hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde hemoglobin (hgb): 7.9 gr/dL, hematokrit (hct): %23 trombosit (plt): 229000/uL glukoz: 130 mg/dL, üre: 244 mg/dL kreatinin: 2.2 mg/dL, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 114 sn, uluslararası düzeltme oranı (INR): 4.68 protrombin zamanı: 55.6 sn saptandı. Endoskopik bakıda midede dev pıhtı, deforme pilor-antrum ve bulbusta dev ülser (forrest 1b) saptandı. Skleroterapi uygulandı, fakat sızıntı tarzında kanamanın devam ettiği saptandı. Dabigatran yüksek doza bağlı gastrointestinal kanama düşünülen hastaya proton pompa inhibitörünü infüzyonu başlandı, üç ünite eritrosit süspansiyonu ve K vitamini intravenöz olarak yapıldı. Burun kanaması olan hastaya kulak burun boğaz kliniğince nasal tampon konuldu. Hastanın takibinde bakılan kontrol koagülasyon testlerinde gerileme saptanmadı. Takiplerinde hipotansif seyreden bilinç kaybı gelişen hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaya intravenöz noradrenalin infüzyonu başlandı. Hastanın altı saat sonra kontrol hemogramına ve koagülasyonuna bakıldı. Hemoglobin: 8.2 gr/dL, hct: %24,

lökosit: 15500/uL, INR: 6.77, aPTT: pıhtılaşma olmadı. Hastaya iki ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Hastaya kombine faktör konsantresi (kofakt 2, 7, 9, 10') replasmanı planlandı, 15 IU/kg dozunda kofakt intravenöz infüzyonu yapıldı, sonrasında bakılan INR: 2.9, aPTT: 86 sn olarak saptandı. Hastanın hemodiyalize alınması planlandı. Hastaya geçici femoral hemodiyaliz kateteri takıldı. Hastaya iki saat heparinsiz düşük pompa hızında ultrafiltrasyon yapılmadan hemodiyaliz yapıldı. Hastanın idame tedavisine hemodiyafiltrasyon ile devam edildi. On iki saat hemodiyafiltrasyon uygulanan hastanın bakılan kontrol INR: 1.78, aPTT: 57 sn saptandı, kontrol hemogramda (Hgb: 11.1 gr/dL hct: %33) düşme gözlenmedi. Nazogastrik sondadan kanlı geleni olmadı. Hemodiyafiltrasyon sonlandırıldı. Hastanın 12 saat sonra bakılan kontrol INR'si: 2.81 idi ve aPTT'de pıhtılaşma olmadı. Kontrol tam kan sayımında hgb: 9.8 gr/dL, hct: %27 saptanan ve nazogastrik sondadan hematinize mayi geleni olan hastaya hipotansif ve taşikardik olması nedeniyle endoskopi yapılamadı. 15 IU/kg dozunda intravenöz kofakt infüzyonu yapıldı, bakılan INR: 1.57, aPTT: 57 sn saptandı. Hastaya tekrar hemodiyafiltrasyon uygulandı. Altı saat sonra bakılan kontrol INR: 1.18, aPTT: 45 sn saptandı. Kontrollerde hastanın nazogastrik sondasından geleni olmadı, tam kan sayımında hemoglobin ve hematokrit düşüşü saptanmadı. Hastanın intravenöz noradrenalin infüzyonuna rağmen hipotansif olması ve idrar çıkışı olmaması nedeniyle hemodiyafiltrasyon tedavisine devam edildi. Hastanın yoğun bakım ünitesine kabulünün beşinci gününde hastada kardiyopulmoner arrest gelişti. Hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon yapıldı fakat hasta kaybedildi.

**Olgu 2-** Bilinen non-valvüler AF ve benign prostat hiperplazisi tanısı olan 92 yaşında erkek hasta bir gündür olan melena yakınması ile başvurdu. Non-valvüler AF için dabigatran 150 mg 2x1 kullanan hastanın fizik muayenesinde: tansiyon arteriyel: 92/60 mmHg nabız: 106 atım/dk ateş: 36.6 °C, rektal tuşede melena, nasogastrik tüp ile hematinize kanlı geleni vardı. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Laboratuvar incelemelerinde INR: 10.6, aPTT: 82.8 sn, hct: %32.9, hgb: 11gr/dL, üre: 140 mg/dL, kreatinin: 1.6 mg/dL olarak saptandı. Hastaya üst GİS endoskopisi yapıldı. Endoskopide hemorajik antral gastrit saptandı, sızdırır tarzda kanaması vardı, bu nedenle

endoskopik müdahale yapılamadı. Hasta GİS kanama tanısı ile dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hemogram takibi yapılan hastada kontrol hgb: 8.7 gr/dL olarak saptandı. Hastaya iki ünite eritrosit süspanسیون transfüzyonu yapıldı. Aktif GİS kanaması olan ve aPTT'de iki kat fazla uzama olan hasta dabigatran yüksek doz olarak değerlendirildi. Hastaya protrombin kompleks konsantratu 15 IU/kg intravenöz verildi. Kontrol hgb: 10.2 gr/dL, aPTT: 29.4 sn, INR: 1.1 olarak saptandı. Hastanın günlük hemogram ve koagülasyon takibi yapıldı. Hastanın takiplerinde hemoglobin düşüşü, kontrol koagülasyon değerlerinde uzama saptanmadı. Önce servis takibine alınan hasta daha sonra şifa ile taburcu edildi.

**Olgu 3-** Bilinen non-valvüler AF, esansiyel hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık tanıları olan 76 yaşında kadın hasta, son bir haftadır olan siyah renkli dışkılama, nefes darlığı ve halsizlik şikayetleriyle acil servise başvurdu. Hasta son 1.5 yıldır AF nedeniyle dabigatran 110 mg 2x1 po kullanmaktaydı. Fizik muayenede TA: 100/50 mmHg, nabız: 90 atım/dk ateş: 36.8 derece deri soğuk, konjonktivalar soluk, rektal tuşede melena saptandı. Diğer sistem bakıları normal olan hastaya nazogastrik sonda ile mide lavajı uygulandı ve hematimize kanlı geleni olduğu görüldü. Laboratuvar verileri: kreatinin: 2.0 mg/dL, hgb: 7.1 gr/dL, aPTT: 90 sn, PT: 45 sn, INR: 8.2 şeklinde saptanan hastada dabigatran yüksek doza bağlı üst gastrointestinal kanama tanısıyla dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırıldı (Tablo 1). Hastaya acil serviste eritrosit ve taze donmuş plazma infüzyonu ve intravenöz K vitamin uygulaması yapıldı. Ancak taze dondurulmuş plazma ve K vitamini uygulaması ile koagülasyon testlerinde düzelme görülmeyen hasta için faktör konsantrasi verilmesi planlandı. Bu sırada eritrosit transfüzyonu ve intravenöz hidrasyon ile böbrek fonksiyon testleri normale gerileyen hastada kontrol nazogastrik lavajda aktif gastrointestinal kanama saptanmadı. Üst GİS endoskopisinde de aktif kanama saptanmadı. Kontrol hemoglobin değeri 9.7 gr/dL saptandı.

nan hastada kanamanın böbrek fonksiyonlarının düzelmesi sonrası dabigatran eliminasyonunun sağlanması sonucu durduğu düşünülerek servis takibine alındı ve şifa ile taburcu edildi. Hastalar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı.

## TARTIŞMA

Dabigatran eteksilat, non-valvüler AF tanılı hastalarda inme ve sistemik embolizm riskini azaltmak için kullanılan, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı, hızlıca aktif metabolite olan dabigatrana metabolize olarak etkisini gösteren bir ön ilaçtır. Yapılan çalışmalarda varfarin kadar etkili olduğu ve kanama riski açısından ise varfarine kıyasla daha güvenli olduğu saptanmış olup, farmakokinetiği GFH normal olan hastalarda tahmin edilebilir olduğundan etkin dozu kontrol etmek için herhangi bir laboratuvar incelemesine ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu da varfarin kullanımına göre hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. Ancak GFH hedef popülasyonun yaşı düşünüldüğünde, başlangıçta normal olmasına rağmen akut dehidratasyon, non steroid ilaç kullanımı ve ACE inhibitörü kullanımı ile aniden düşebilmekte ve bu da ilacın renal klirensini azaltarak toksik doza ulaşmasına neden olmaktadır. Sık poliklinik takibine gelmeyen hastalarda GFH'deki yani serum kreatinin düzeyindeki değişiklikler hemen fark edilememektedir. Piyasaya ilk çıktığında çok az dabigatran ilişkili toksisite ve ilişkili kanama komplikasyonu beklenmekteyken, yeni nesil oral antikoagülanların yaygın kullanılmasıyla toksik doz ilişkili gastrointestinal kanama olguları merkezimize art arda başvurmuştur. Bizim bu olguları seri yaparak sizlerle paylaşma nedenimiz alışkın olmadığımız dabigatran gibi yeni nesil oral antikoagülanların yol açtığı gastrointestinal kanama tablosunda tedavi olanaklarını gözden geçirmektir.

Dabigatran dozu kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın üstünde olan hastalarda 2x150 mg, 15-30 mL/dk arasında olan hastalarda 2x75 mg

**Tablo 1.** Olguların başvuru anındaki laboratuvar verileri

	aPTT	INR	Kreatinin (mg/dL)	Üre (mg/dL)	Hemoglobin (gr/dL)	Aktif kanama	Hemodiyaliz tedavisi	Faktör konsantrasi	TDP
Olgu 1	114	4.68	2.2	244	7.9	Var	Var	Var	Var
Olgu 2	82	10.6	1.6	140	11	Var	Yok	Var	Var
Olgu 3	90	8.2	2.0	200	7.1	Yok	Yok	Yok	Var

aPTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı; INR: Uluslararası düzeltme oranı; TDP: Taze dondurulmuş plazma.

**Tablo 2.** Hastaların glomerüler filtrasyon hızı değerleri ve dabigatran dozları

	GFR (mL/dk)	Dabigatran dozu
Olgu 1	21	2x110 mg/gün
Olgu 2	41	2x150 mg/gün
Olgu 3	24	2x110 mg/gün

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

olarak belirlenmiştir. Kreatinin klirensi 15'in altında olan hastalarda ise kontrendikedir. Kanama riskinin yüksek olduğu kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın üstünde olan hastalarda ise 2x110 mg olarak kullanılmaktadır. Renal fonksiyonu normal olan hastalarda ilacın yarı ömrü 13 saat olup GFH azaldıkça bu yarı ömür uzamaktadır.<sup>[1]</sup>

Dabigatran aPTT, PT ve INR testlerini uzatmaktadır ancak direkt trombin inhibitörü olduğundan en duyarlı olarak uzattığı test trombin zamanıdır. Trombin zamanı rutin olarak tüm merkezlerde bakılabilen bir test değildir.

Dabigatran toksisitesinde kullanılacak yöntemlerden biri hemodiyalizdir. Dabigatran molekül ağırlığı 630 kDa olan küçük boyutlu, proteine az bağlanan bir ilaç olduğundan hemodiyaliz membranından kolayca filtre olmaktadır. Üretici firma, dabigatranın dört saat yüksek akımlı diyalizörle plazma konsantrasyonunun %57'sinin temizlenebildiğini bildirmiştir. Ancak bugüne kadar aktif kanama varlığında bu tedavi araştırılmamıştır.<sup>[2]</sup>

Bizim üç olgumuzun ikisinde GFH değerlerine göre toksik dozda dabigatran kullanımı görüldü (Tablo 2). Birinde ise uygun dozda dabigatran kullanımı mevcuttu. Kan dabigatran düzeyi ölçülemediğinden klinik tablo ile üçü de dabigatran yüksek doz olarak değerlendirildi. Hastalara dahiliye yoğun bakıma yatmadan önce acil serviste taze donmuş plazma transfüzyonu yapılmış olmasına rağmen klinik olarak kanama durdurulamadı ve koagülasyon testlerindeki uzama tersine çevrilemedi. Varfarin yüksek dozla kıyasla dabigatran yüksek doz tedavisindeki temel fark-

lıklardan biri de budur. Taze donmuş plazma içerisinde labil faktörler olan 2, 7, 8 çok az miktarda bulunduğundan tedavide işe yaramadı. Hastaların birine hemodiyaliz tedavisi uygulandı ve kanama kontrol altına alındı ancak hasta uzun süren hipotansiyona bağlı multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi. İki hastaya dahiliye yoğun bakım yatışı sonrası kombine faktör konsantresi (kofakt 15-20 IU/kg) hematoloji önerisiyle verildi ve aktif kanamayı durdurmada başarılı olundu. Faktör kompleksi konsantresi infüzyonu yüksek dozda varfarine gerek duyulmayan bir tedavi olup dabigatran yüksek doz ilişkili kanama tedavisinde öncelikle kullanılabilecek yöntemlerden biri olarak ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, piyasaya yeni çıkan yeni nesil oral antikoagülanların non-valvüler AF'de etkili ve varfarine oranla daha güvenilir olduğu çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşın, toksik doz ilişkili gastrointestinal kanama gibi bir komplikasyonda tedavi seçenekleri varfarin yüksek dozla göre daha kompleks ve ulaşılması güç yöntemlerdir. Kanama riski yüksek ve renal fonksiyonları sınır düzeyde olan hastaların belirlenmesi ve uygun doz seçimi önem arz etmektedir.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Singh T, Maw TT, Henry BL, Pastor-Soler NM, Unruh ML, Hallows KR, et al. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:1533-9.
2. Cronin JN, Sivarajaratnam M. Poor efficacy of haemodiafiltration to treat dabigatran-associated coagulopathy. JICS 2014;15:154-7.