

Vaginale Blutung als Symptom eines internistischen Notfalls – Tücken der Therapie mit neuen oralen Antikoagulanzen

Fall 5/2014

25.7.2014

Nephrologie
Gynäkologie

Vaginal bleeding as symptom of a medical emergency – pitfalls of therapy with new oral anticoagulants

Dorothea Baumann¹, Michael Haap¹, Christos Tsaousidis², Bernhard Krämer², Jürgen Schreieck¹, Karl Jaschonek¹, Ingo Rettig¹, Andreas Peter¹, Diethelm Wallwiener², Ferruh Artunc¹

¹ Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen

² Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen



Einleitung

- Vaginale Blutungen treten physiologischerweise als Menses auf. Unter pathologischen Bedingungen findet man vaginale Blutungen bei hormonellen Störungen, gutartigen Erkrankungen des Uterus (Myome oder Polypen) oder im Rahmen einer Schwangerschaft. Postmenopausale Blutungen sind als Malignom-suspekt zu werten.
- Vaginale Blutungen verlaufen bei Patientinnen mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen typischerweise verstärkt und können als erstes Symptom auf eine derartige Störung hindeuten.
- Im hier vorgestellten Fall erwies sich eine vaginale Blutung als gynäkologisches Symptom eines internistischen Notfalls, das durch die Einnahme eines neuen oralen Antikoagulanz aggraviert wurde.

Kasuistik | Anamnese

- Übernahme einer 90-jährigen Patientin auf die internistische Intensivstation aus der Frauenklinik
- Zuvor hatte sich die Patientin in einem heimatnahen Krankenhaus bei spontan aufgetretener vaginaler Blutung vorgestellt.
 - Dort wurde vor Verlegung notfallmäßig eine vaginale Tamponade eingelegt.
- Vor 2 Monaten wurde mittels Abrasio ein Endometriumkarzinom diagnostiziert. Die geplante Hysterektomie war bisher noch nicht erfolgt.

Kasuistik | Vorerkrankungen

- Die Patientin hatte zahlreiche Komorbiditäten, insbesondere mit kardialen Schwerpunkt:
 - Zweifache Synkope infolge eines symptomatischen Sick-Sinus-Syndroms
 - Schrittmacherimplantation (DDD) vor 8 Jahren
 - Linksschenkelblock
 - Vorderwandinfarkt vor 35 Jahren mit leicht reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion
 - Leichtgradige Aortenklappenstenose
 - Intermittierendes Vorhofflimmern

- Weitere Diagnosen waren
 - Lungenarterienembolie bei tiefer Beinvenenthrombose rechts vor 11 Jahren
 - Chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3
 - V.a. Myelodysplastisches Syndrom (MDS) bei Panzytopenie
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
 - Anaphylaxie mit konsekutiver Reanimation bei multiplen Nahrungsmittelallergien

Kasuistik | Medikation vor Aufnahme

- > Bisoprolol 5 mg 1-0-1
- > Candesartan 16 mg ½-0-0
- > Digitoxin 0,1 mg 1-0-0
- > Dabigatran 110 mg 1-0-1
 - > Therapiebeginn zwei Wochen vor Eintreten der vaginalen Blutung, letzte Einnahme am Abend vor Vorstellung in der heimatnahen Klinik; zuvor Therapie mit Phenprocoumon
- > Spironolacton 50 mg 1-0-0
- > Torasemid 10 mg 1-1-0

Kasuistik | Körperlicher Untersuchungsbefund

- > **Allgemein**
 - > 90 Jahre, reduzierter Allgemein- und kachektischer Ernährungszustand, Gewicht bei Aufnahme anamnestisch 60 kg; Größe anamnestisch 168 cm; BMI 21 kg/m²
 - > ausgeprägter Foetor uraemicus
 - > trockene Haut, reduzierter Hautturgor
- > **Cor**
 - > Herztöne leise, rein, rhythmisch, Herzfrequenz 60/min, Blutdruck 100/55 mmHg, Schrittmacheraggregat links pectoral sichtbar, kein Perikardreiben
- > **Pulmo**
 - > vesikuläres Atemgeräusch, seitengleich belüftet, keine Nebengeräusche bds.
- > **Abdomen**
 - > Bauchdecke weich, Darmgeräusche regelrecht über allen Quadranten
- > **Extremitäten**
 - > seitengleich hinsichtlich Umfang und Temperatur, keine Ödeme
- > **Neurologischer Status**
 - > Hirnnerven o.B., kein fokalneurologisches Defizit; Orientierung zur Zeit unscharf, sonst uneingeschränkt

Kasuistik | Diagnostik | Labor bei Aufnahme

Parameter	Wert	Referenzbereich	Parameter	Wert	Referenzbereich
Leukozyten [1/ μ l]	10180	4100 - 11800	Natrium [mmol/l]	136	136 - 148
Hämoglobin [g/dl]	9,9	12,0 - 16,0	Kalium [mmol/l]	6,3	3,5 - 4,8
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) [pg]	30,1	27 - 34	Kalzium [mmol/l]	2,6	2,1 - 2,3
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) [fl]	87,3	80 - 93	Phosphat [mmol/l]	2,4	0,8 - 1,5
Thrombozyten [Tausd/ μ l]	97	150 - 450	C-reaktives Protein [mg/dl]	0,28	< 0,5
International Normalized Ratio (INR)	7,8	< 1,2	Gesamteiweiß [g/dl]	6,2	6,5 - 8,5
Partielle Thrombin-Zeit (PTT) [sec.]	140	< 40	pH venös	7,2	7,34 - 7,43
Kreatinin [mg/dl]	4,5	0,5 - 0,8	pCO ₂	37,2	35 - 45
MDRD-GFR [ml/min/1,73 m ²]	9	> 60	Standard-Bicarbonat [mmol/l]	17,1	20 - 25
Harnstoff [mg/dl]	347	12 - 46			

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate



Kasuistik | Diagnostik | Weitere Laboruntersuchungen

Parameter	Wert	Referenzbereich
Digitoxin [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	3,2	1,2 - 2,5 (therapeutischer Bereich)
Dabigatran [ng/ml] ¹	2230	Erwartete Werte:
		117 - 275 Spitzenspiegel ²
		61 - 143 Talspiegel (TS) ²
		TS > 200 erhöhtes Blutungsrisiko ²

¹ gemessen mit dem Hemoclot®-Assay

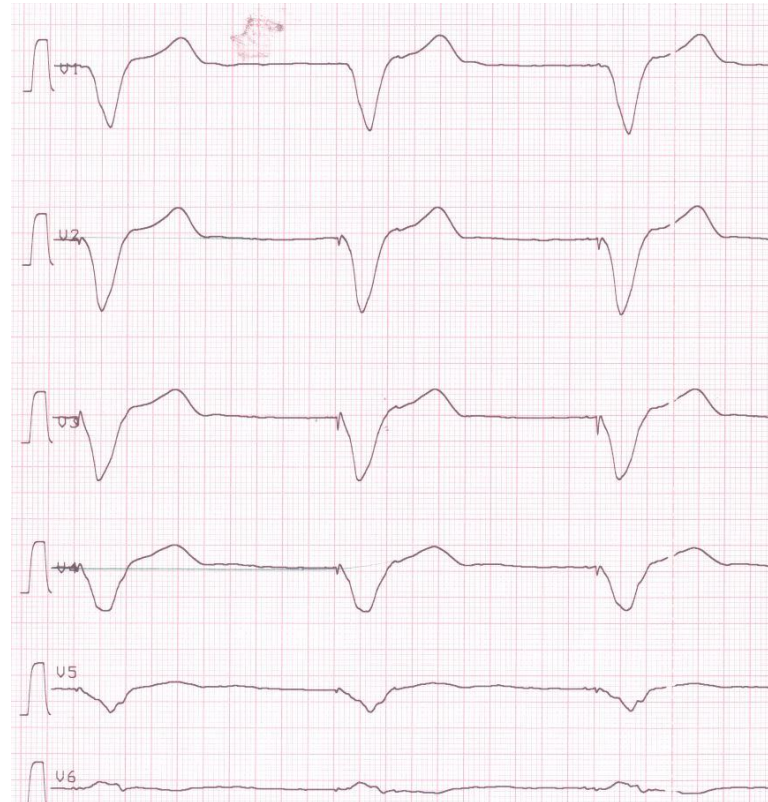
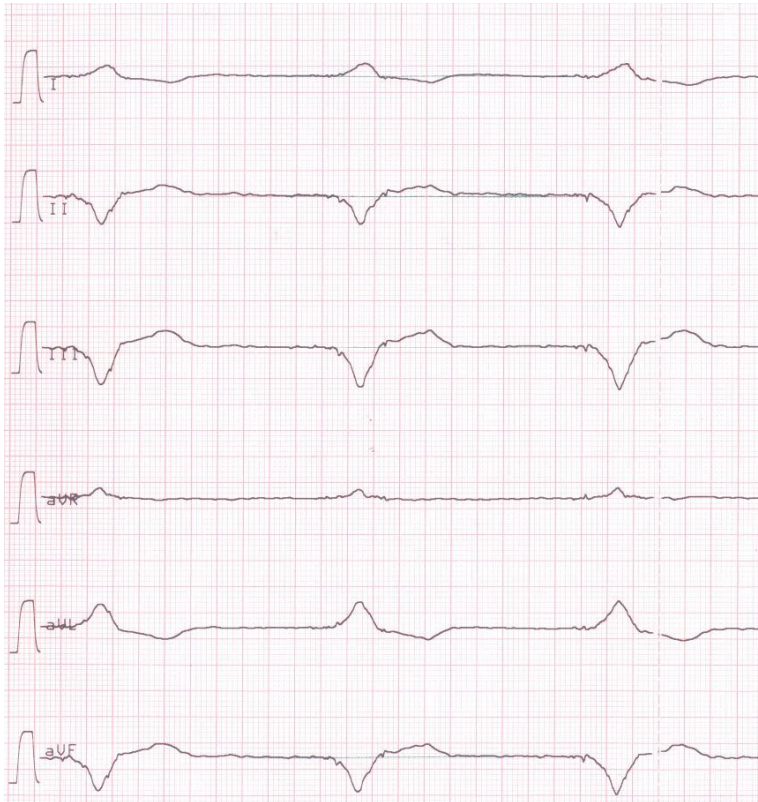
² Fachinfo Stand 09/2013

> Abdomen-Sonographie:

- > Nieren altersentsprechend verkleinert, Harnblase leer, kein Harnstau
- > V. cava inferior komplett kollaptisch, kein Aszites, keine Pleuraergüsse
- > geringgradiger Perikardsaum



Kasuistik | EKG

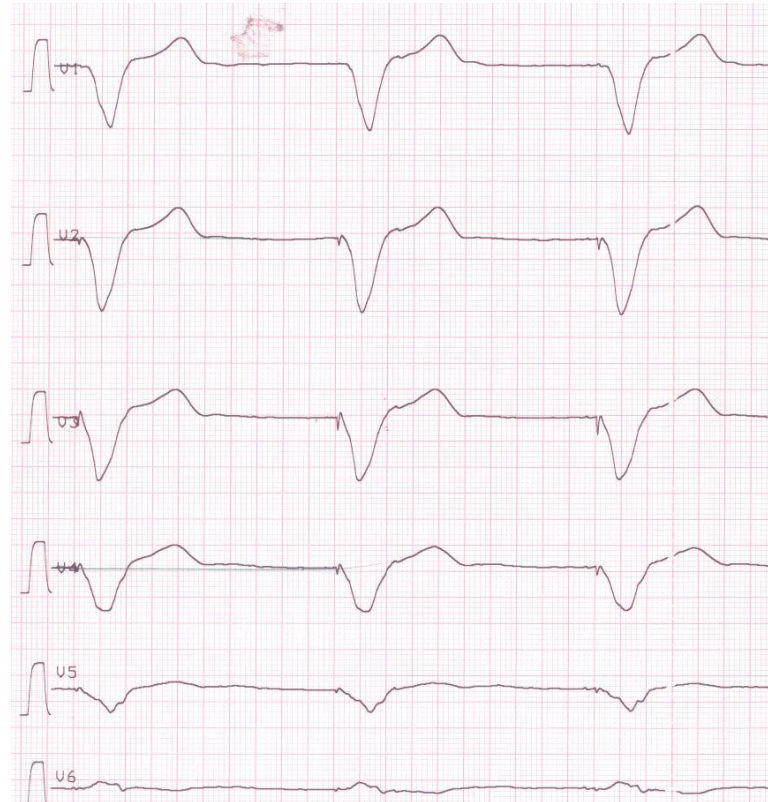
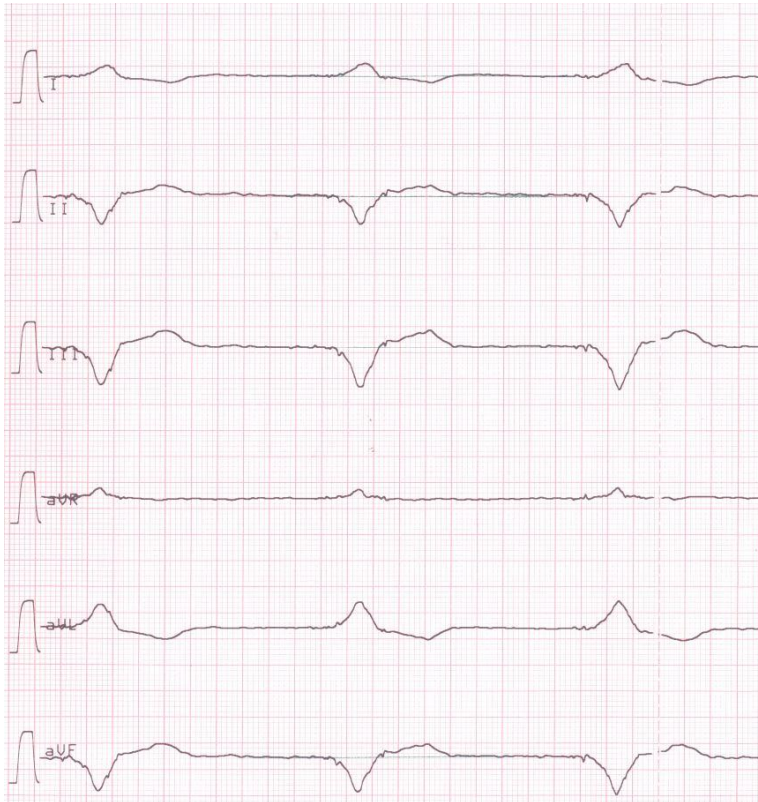


10 mm/mV
50 mm/s

> Ihr Befund?



Kasuistik | EKG



10 mm/mV
50 mm/s

- Schrittmacher-EKG, ventrikuläre Stimulation, Herzfrequenz 60/min



Kasuistik | Diagnose

- Vital gefährdende Dabigatran-Akkumulation bei akut-auf-chronischer Niereninsuffizienz mit Anurie infolge Diuretika-assoziiertes Exsikkose

Kasuistik | Therapie

- Intravenöse Flüssigkeitsgabe (balancierte kristalloide Lösung [Jonosteril®], initial 3500 ml in 6 h)
 - hierunter Einsetzen der Diurese
- Pausierung aller Medikamente (Diuretika, AT-Blocker, Digitoxin, Beta-Blocker, Dabigatran)
- Indikationsstellung zur Hämodialyse (HD) aufgrund der urämischen Stoffwechsellage (urämischer Fötör) und der Dabigatran-Kumulation mit veränderter Gerinnung
- Substitution von Gerinnungsfaktoren vor Shaldon-Katheteranlage:
 - 2 mg rekombinater Faktor VIIa
 - 2000 I.E. Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) bestehend aus Prothrombin (Faktor II), Prokonvertin (Faktor VII), Stuart-Prower-Faktor (Faktor X), antihämophiler Faktor B (Faktor IX)
- Komplikationslose Shaldon-Katheteranlage und Einleitung einer Hämodialyse (HD)

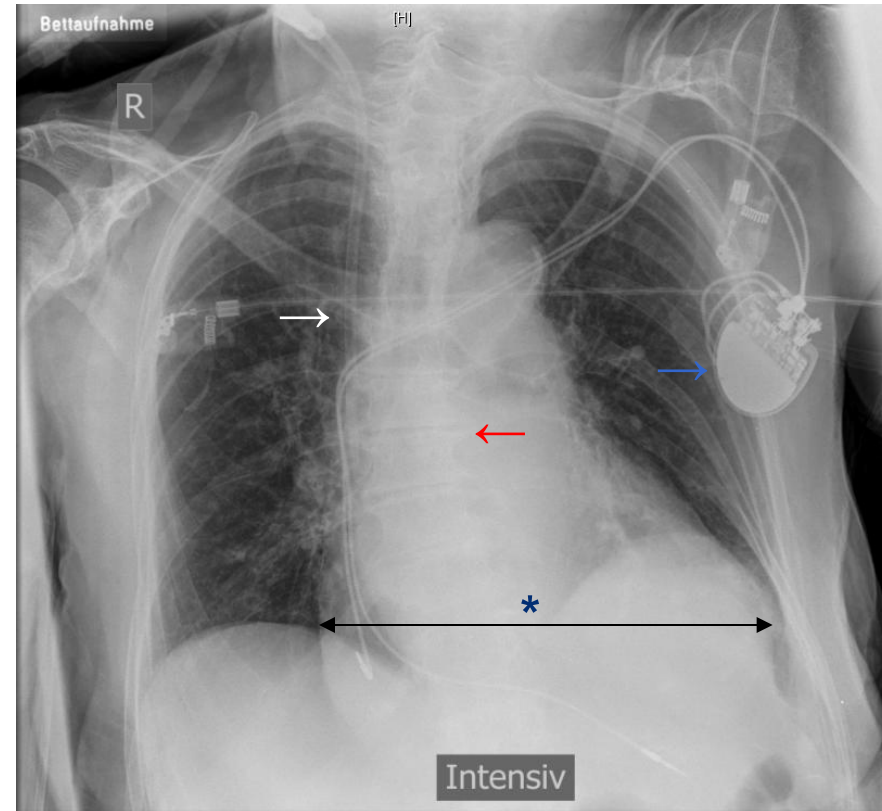
Kasuistik | Röntgen-Thorax



> Ihr Befund?

Kasuistik | Röntgen-Thorax

- Kardiomegalie ohne Stauungszeichen (*)
- Keine Belüftungsstörung oder Infiltrat
- Shaldon-Katheter rechts jugulär in Höhe der Vena cava superior (weißer Pfeil)
- Kein Pneumothorax
- Schrittmacheraggregat links pectoral mit konnektierenden Sonden in Projektion auf den rechten Ventrikel und den rechten Vorhof (blauer Pfeil)
- Rechtskonvexe Thorakalskoliose (roter Pfeil)

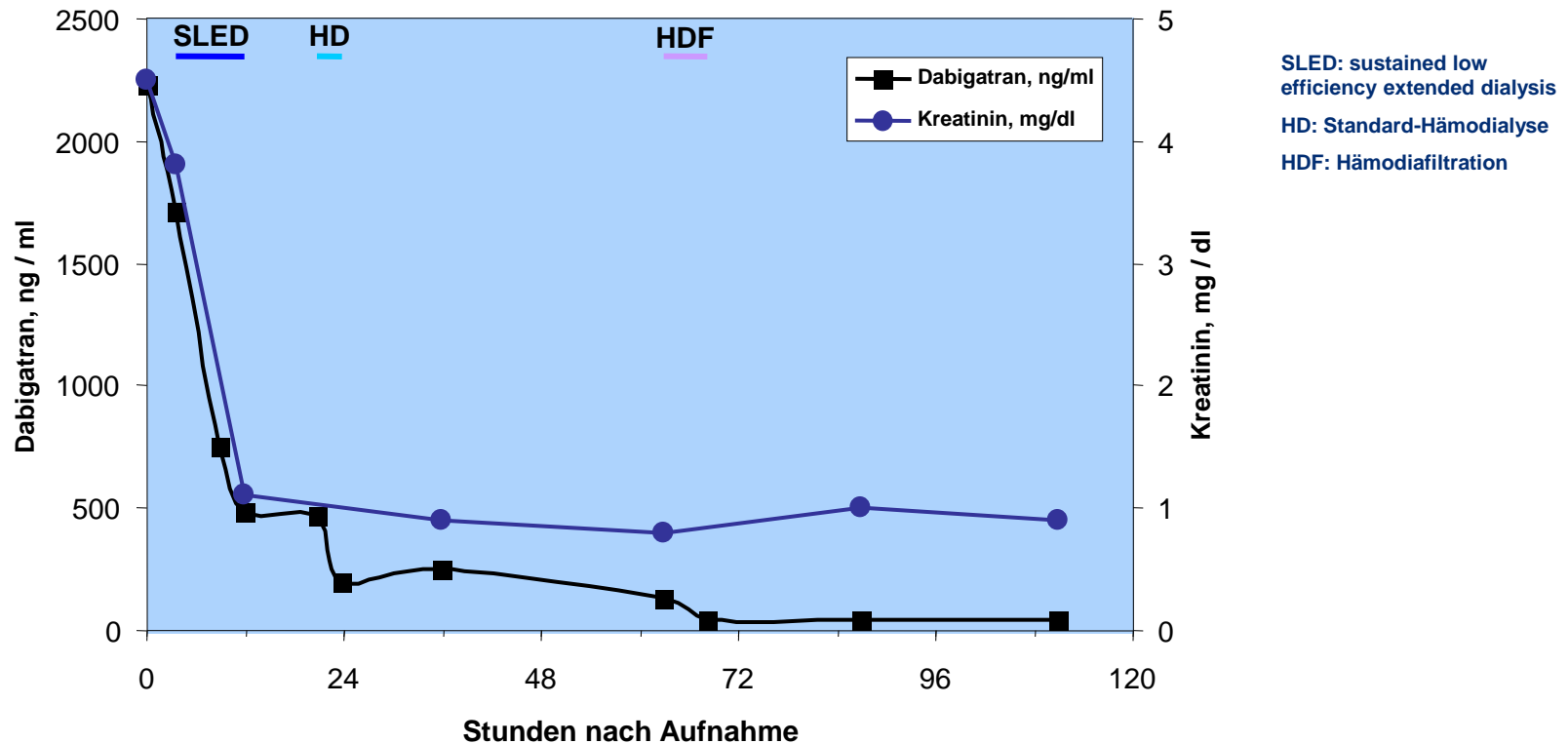


Kasuistik | Therapie

- Die erste HD erfolgte als SLED (sustained low efficiency dialysis) über Nacht mit einem Fresenius Genius 90-Gerät:
 - Dauer: 10 h, Blutfluss 150 ml/min, Dialysatfluss 150 ml/min, High-Flux-Dialysator
- Am Nachmittag des 1. Tages wurde eine Standard-HD mit einem Fresenius 4008S-Gerät durchgeführt:
 - Dauer: 3 h, Blutfluss 300 ml/min, Dialysatfluss 500 ml/min, High-Flux-Dialysator
- Nach 2 Tagen wurde eine Online-Hämodiafiltration (OL-HDF) mit einem Fresenius 5008-Gerät durchgeführt:
 - Dauer: 4 h, Blutfluss 300 ml/min, Dialysatfluss 300 ml/min, Substitutat 24 l, High-Flux-Dialysator
- Die HD-Sitzungen erfolgten ohne zusätzliche Antikoagulation.

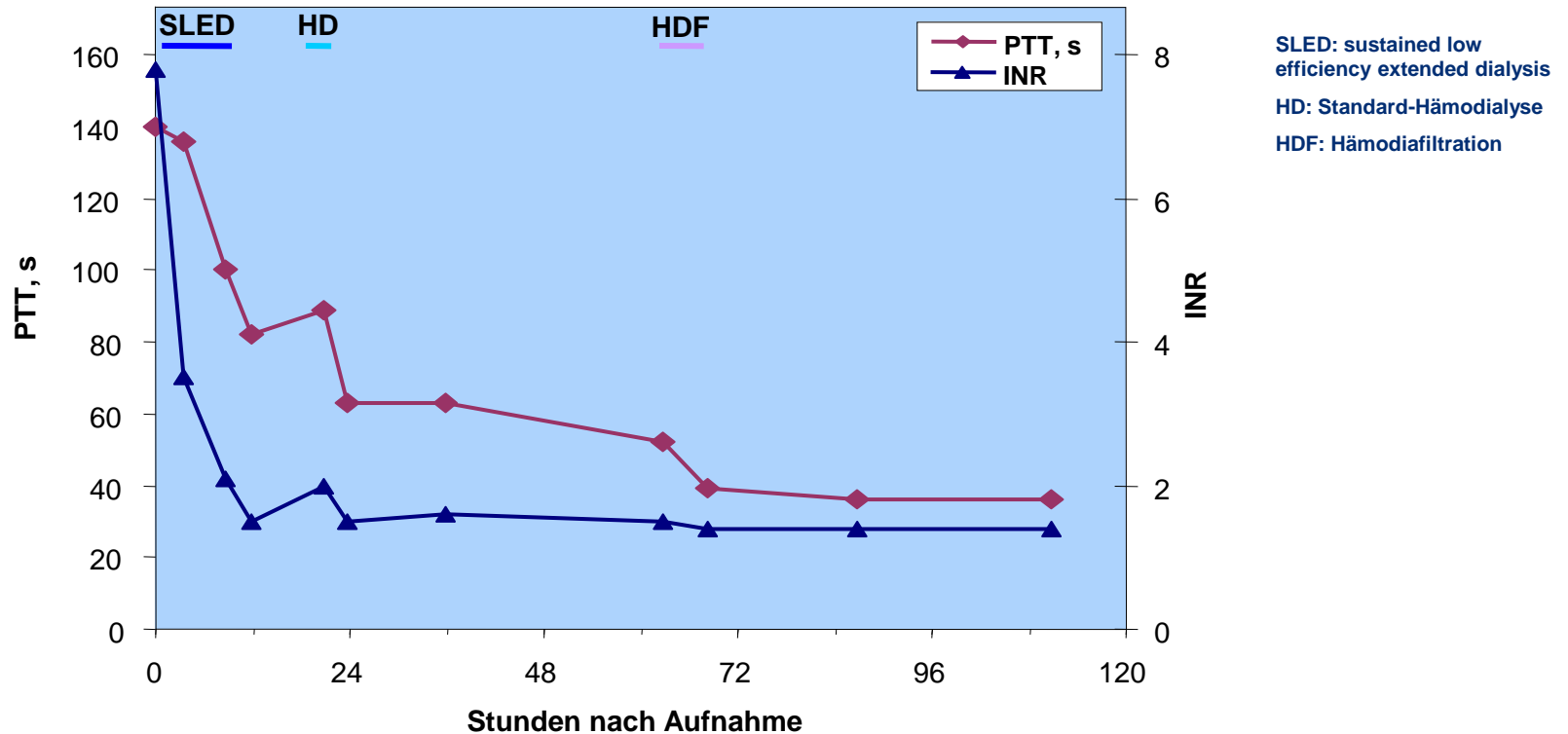
Kasuistik | Kreatinin- und Dabigatran-Spiegelverlauf

- Die Kreatinin- und Dabigatran-Plasma-Konzentrationen sanken unter Hämodialyse und einsetzender Nierenfunktion:



Kasuistik | Verlauf der Gerinnungstests

- Mit Abfall der Dabigatran-Konzentration normalisierten sich die Gerinnungstests weitgehend:



Kasuistik | Diagnostik | Labor an Tag 4 nach Aufnahme

Parameter	Wert	Referenzbereich	Parameter	Wert	Referenzbereich
Leukozyten [1/ μ l]	9440	4100 - 11800	Harnstoff [mg/dl]	25	12 - 46
Hämoglobin [g/dl]	10,2	12,0 - 16,0	Natrium [mmol/l]	143	136 - 148
Thrombozyten [Tausd/ μ l]	39	150 - 450	Kalium [mmol/l]	3,7	3,5 - 4,8
Kreatinin [mg/dl]	1,1	0,6 - 0,8	Kalzium [mmol/l]	2,2	2,1 - 2,3
MDRD-GFR [ml/min/1,73 m ²]	47	> 60	Phosphat [mmol/l]	0,5	0,8 - 1,5
Cystatin C [mg/l]	2,3	0,5 - 1,0	International Normalized Ratio (INR)	1,5	< 1,2
CKD-EPI-Cys-C-GFR [ml/min/1,73 m ²]	21	> 60	Partielle Thrombin-Zeit (PTT) [sec.]	39	< 40
24-Stunden-Sammelurin					
Volumen [ml]	1550		Eiweiß [g pro 24 h]	0,17	< 0,15
Kreatinin-Clearance [ml/min]	30	> 60	Albumin [mg pro 24 h]	29	< 30
GFR* [ml/min]	23	> 60			

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
* Errechnet aus dem Mittelwert der Kreatinin- und Harnstoff-Clearance

> Ihr Befund?



Kasuistik | Diagnostik | Labor an Tag 4 nach Aufnahme

Parameter	Wert	Referenzbereich	Parameter	Wert	Referenzbereich
Leukozyten [1/ μ l]	9440	4100 - 11800	Harnstoff [mg/dl]	25	12 - 46
Hämoglobin [g/dl]	10,2	12,0 - 16,0	Natrium [mmol/l]	143	136 - 148
Thrombozyten [Tausd/ μ l]	39	150 - 450	Kalium [mmol/l]	3,7	3,5 - 4,8
Kreatinin [mg/dl]	1,1	0,6 - 0,8	Kalzium [mmol/l]	2,2	2,1 - 2,3
MDRD-GFR [ml/min/1,73 m ²]	47	> 60	Phosphat [mmol/l]	0,5	0,8 - 1,5
Cystatin C [mg/l]	2,3	0,5 - 1,0	International Normalized Ratio (INR)	1,5	< 1,2
CKD-EPI-Cys-C-GFR [ml/min/1,73 m ²]	21	> 60	Partielle Thrombin-Zeit (PTT) [sec.]	39	< 40
24-Stunden-Sammelurin					
Volumen [ml]	1550		Eiweiß [g pro 24 h]	0,17	< 0,15
Kreatinin-Clearance [ml/min]	30	> 60	Albumin [mg pro 24 h]	29	< 30
GFR* [ml/min]	23	> 60			

* Errechnet aus dem Mittelwert der Kreatinin- und Harnstoff-Clearance

- Zunehmende Thrombopenie (am ehesten durch vermehrten Verbrauch), spontan eingeschränkte INR, deutliche Niereninsuffizienz, Überschätzung der GFR durch MDRD-Formel, Hypophosphatämie (Mangelernährung)



Kasuistik | Verlauf

- Die vaginalen Blutungen gingen zurück, sistierten aber nicht vollständig. Die Tamponaden mussten entsprechend mehrfach ausgetauscht werden.
- Insgesamt wurden 5 Erythrozytenkonzentrate substituiert.
- Am 5.Tag wurde die Patientin zur vaginalen Hysterektomie in die Frauenklinik verlegt.
- Bei stabilem Zustand starb die Patientin 2 Tage vor dem geplanten Eingriff am plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern.

Diskussion | Akut-auf-chronisches Nierenversagen

- In vorliegendem Fall kam es zu einem akut-auf-chronischem Nierenversagen und in der Folge zu einer massiven Kumulation von Dabigatran auf mehr als das 20-Fache der Talspiegel.
 - Ursächlich dafür war ein Volumenmangel durch eine Diuretika-Therapie bei Herzinsuffizienz (prärenale Genese).
- Derartige Episoden von prärenalem Nierenversagen sind bei herzinsuffizienten Patienten sehr häufig [1].
 - In einer Studie aus der Schweiz zeigte sich eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei bis zu 22% aller herzinsuffizienten Patienten innerhalb von 6 Monaten.
 - Die Behandlung mit Schleifendiuretika oder Spironolacton war unabhängiger Risikofaktor.
- Bei höhergradiger Herzinsuffizienz besteht eine renale Minderperfusion, die zu einer GFR-Reduktion und chronischen Niereninsuffizienz führt und einem kardiorenenalen Syndrom (Typ 2) entspricht [2,3].
 - Unter Volumenmangel kann schließlich die renale Minderperfusion so verschlechtert werden, dass der glomeruläre Filtrationsdruck und die Filtrationsrate kritisch abfallen und ein akut-auf-chronisches Nierenversagen induziert wird.

➤ PubMed 1 Maeder MT et al. Am Heart J 2012; 163:407-414

➤ PubMed 2 Ronco C et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52:1527-1539

➤ PubMed 3 Artunc F et al. Dtsch med Wochenschr 2011; 136:948



Pharmakologie | Die neuen oralen Antikoagulanzen

- Zu den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) gehören Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban [1].
- Sie zeichnen sich durch eine führende renale Elimination aus. Die Präparate sind daher bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz kontraindiziert.
- Patienten unter laufender Therapie benötigen kein Monitoring der Gerinnung.
- Dabigatran wird als Prodrug aufgenommen und mittels Hydrolyse aktiviert, das Plasmaverteilungsvolumen beträgt ca. 60-70 l [2].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Wirkmechanismus	Direkter Thrombin-Inhibitor	Faktor-Xa-Inhibitor	Faktor-Xa-Inhibitor
Spitzenspiegel nach (h)	0,5 - 3	2 - 4	1 - 3
Plasmaeiweißbindung (%)	35	92 - 95	87
Renale Elimination (%)	85	66	25
Halbwertszeit (h)	12 - 17	9 - 13	10 - 14
Kontraindikation	CrCl <30ml/min	CrCl <30ml/min	CrCl <15ml/min

CrCl = Kreatinin-Clearance; in den meisten Studien durch Cockcroft-Gault-Formel abgeschätzt

➤ PubMed 1 Simon L et al. Dtsch med Wochenschr 2014; 139:94-99

➤ PubMed 2 Blech S et al. Drug Metab Dispos 2008; 36:386-399



Pharmakologie | Dosierung von Dabigatran

- > Primärprävention einer tiefen Beinvenenthrombose nach Gelenkersatz (Hüfte/Knie) [1]:
 - > 1 x 220 mg/Tag für 10 Tage bei Knieersatz bzw. 28-35 Tage nach Hüftersatz
 - > bei eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) 1 x 150 mg/Tag
- > Prävention eines Schlaganfalls bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem CHA2DS2-Vasc-Score > 1 [1]
 - > 2 x 150 mg/Tag
 - > bei eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) und einem erhöhten Blutungsrisiko 2 x 110 mg/Tag
- > Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht bei [2]
 - > Alter \geq 75 Jahre
 - > CrCl 30-50 ml/min
 - > gleichzeitiger Therapie mittels ASS, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika
- > Kontraindikationen
 - > akute Blutungen
 - > Niereninsuffizienz mit CrCl <30ml/min
 - > eingeschränkte Leberfunktion
 - > Therapie mittels Proteasehemmer, Ketokonazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus (verminderter Abbau von Dabigatran durch P-Glykoprotein)

1 Rote Liste®

➔ Link

2 Rote Hand Brief (Böhringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 27.10.2011)



Pharmakologie | Dabigatran-Monitoring

- Grundsätzlich ist ein Gerinnungs-Monitoring nicht erforderlich [1].
- Die gebräuchlichen Gerinnungstests (wie PTT oder Quick) werden durch Dabigatran nur gering und nur während der Spitzenspiegel (1-3 Stunden nach Einnahme) verlängert, sie werden in der Regel am Ende des Dosisintervalls (Talspiegel) nicht verändert [2,3].
 - Hingegen ist die Verlängerung der PTT bei erhöhten Dabigatran-Konzentrationen nicht linear und erreicht ein Plateau [2].
- Am sensitivsten wird die Dabigatran-Wirkung durch eine Verlängerung der Thrombinzeit (TZ) und die Ecarin-Clotting-Zeit erfasst [3,4].
 - Diese Tests sind jedoch im klinischen Alltag nicht allseits verfügbar.
- Mit der verdünnten TZ (dTZ; Hemoclot-Test[®], HYPHEN BioMed, Frankreich, Vertrieb in Deutschland durch CoaChrom Diagnostica GmbH) steht ein Test zur Verfügung, der die Wirkung direkter Thrombin-Inhibitoren messen kann (neben Dabigatran auch Argatroban und Hirudin) und das Ergebnis auf eine Dabigatran-Plasma-Konzentration zurückrechnet.
 - Die Verlängerung der TZ durch Dabigatran war über einen weiten Konzentrationsbereich von 0-1886 ng/ml linear [5].
 - In unserem Fall wurde die Dabigatran-Plasma-Konzentration ebenfalls mit dem Hemoclot[®]-Test erfasst.

➤ **Link** 1 Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Version 1.0 September 2012

➤ **PubMed** 2 Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303

➤ **PubMed** 3 Ryn J et al. Thrombosis and Haemostasis 2010; 103:1116-1127

➤ **Link** 4 Steiner T. Dtsch Arztebl 2012; 109: A-1928 / B-1570 / C-1542

➤ **PubMed** 5 Stangier J, Feuring M. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23:138-143



Pharmakologie | Dabigatran-Monitoring

- Für die Plasma-Dabigatran-Konzentration gibt es keine Ziel- oder Normwerte. Anhand der Dosierung sind folgende Plasma-Konzentration in Abhängigkeit von der Einnahme zu erwarten:

Dosis	Dabigatran-Konzentration im steady state		Blutungsrisiko	
	Spitzenspiegel (2 h nach Einnahme)	Talspiegel	wenn Talspiegel > 90. Perzentile dTZ	wenn Talspiegel > 90. Perzentile aPTT
150 mg alle 12 h (Standarddosis)	175 ng/ml 117 – 275 ng/ml (= 25. – 75. Perzentile)	91ng/ml (nach 12 h) 61 – 143 ng/ml (= 25. – 75. Perzentile)	> 200 ng/ml (nach 10 – 16h)	> 80 s d. h. > 2-fach des oberen Referenzwerts
110 mg alle 12 h	keine Angabe: Verweis auf 150 mg alle 12 h			
2 x 110 mg alle 24 h	71 ng/ml 35 – 162 ng/ml (= 25. – 75. Perzentile)	22 ng/ml (nach 24 h) 13 – 36 ng/ml (= 25. – 75. Perzentile)	> 67 ng/ml (nach 20 – 28h)	> 51 s d. h. > 1,3-fach des oberen Referenzwerts
2 x 75 mg alle 24 h	keine Angabe: Verweis auf 2 x 110 mg alle 24 h			

nach Fachinformation, Stand 09/2013. Spiegelangaben aus verdünnter Thrombinzeit (dTZ).



Pharmakologie | Abschätzung der Nierenfunktion

- Die Abschätzung der Nierenfunktion ist vor Beginn einer Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen von größter Bedeutung.
- Dies kann einerseits durch die errechnete GFR geschehen, die aus der Plasma-Kreatinin-Konzentrationen und auf weitere Variablen wie Alter oder Geschlecht zurückgreifen.
 - Am bekanntesten ist MDRD-Formel [1], deren vereinfachte Form am weitesten verbreitet ist.
 - Die CKD-EPI-Formel [2] hat Vorteile im Grenzbereich zur eingeschränkten Nierenfunktion (GFR 60 - 90 ml/min). Ab dem Stadium 3 besteht kein Unterschied zu MDRD-Formel.
- Alternativ kann die Cystatin-C-Plasma-Konzentration bestimmt und daraus eine GFR errechnet werden.
 - Sie ist vorteilhaft bei Älteren und insbesondere kachektischen Patienten (geringere Muskelmasse und falsch hohe Einschätzung der GFR anhand Kreatinin-basierter Methoden).
- Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance aus einem Sammelurin hat folgende Einschränkungen:
 - Sie überschätzt die GFR durch tubuläre Sekretion von Kreatinin, was mit zunehmender Niereninsuffizienz weiter zunimmt.
 - Durch Sammelfehler wird die GFR hingegen unterschätzt.
- Bei höhergradiger Niereninsuffizienz kommt der Mittelwert aus Kreatinin- und Harnstoff-Clearance der GFR am nächsten.

➤ PubMed 1 Levey AS et al. Ann Intern Med 2006; 145:247

➤ PubMed 2 Levey AS et al. Ann Intern Med 2009; 150:604



Diskussion | Tücken der Dabigatrantherapie -1-

- Die Gerinnung der Patienten unter laufender Therapie mit NOAK wird nicht überwacht, da die Talspiegel nicht mit den üblichen Globaltest (PTT, INR) erfasst werden und dies nur von bestimmten Tests geleistet wird.
 - Liegt jedoch eine signifikante Verlängerung der PTT (auf mehr als das 1,5-Fache) oder eine INR-Erhöhung vor, ist von einer Überdosierung bzw. Kumulation mit erhöhtem Blutungsrisiko auszugehen.
 - Im vorliegenden Fall betrug die PTT 140 s (entsprechend einer 3,5-fachen Verlängerung), die INR 7,8!

Diskussion | Tücken der Dabigatrantherapie -2-

- Eine Kumulation von Dabigatran infolge Niereninsuffizienz ist ein lebensgefährlicher Zustand und war nach Markteinführung mit einer Reihe von Todesfällen assoziiert [1].
- Dieser Fall verdeutlicht, dass das Monitoring der Nierenfunktion von ebenso großer Bedeutung ist.
- Die europäische kardiologische Leitlinie von 2013 empfiehlt eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 6 Monate bei Niereninsuffizienz Stadium 3 (CrCl 30 – 60 ml/min), Alter > 75 Jahre oder reduziertem Allgemeinzustand/Gebrechlichkeit („frailty“) [2].
- Bei Kumulation von Dabigatran kann die Wirkung nicht antagonisiert werden und es existiert kein Antidot:
 - Die einzige Option ist die rasche Entfernung der Substanz durch die Wiederherstellung der Nierenfunktion und/oder Hämodialyse [3].
 - In Entwicklung befindet sich ein Dabigatran-bindender Antikörper (Fab-Fragment) [4].

➤ **Link** 1 <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52283/FDA-Blutungsrisiko-von-Pradaxa-nicht-hoeher-als-bei-Warfarin>

➤ **PubMed** 2 Heidbuchel H et al. Eur Heart J 2013; 34:2094-2106

➤ **PubMed** 3 Lal Y, Van Heukelom J. Am J Med Sci 2013; 346:190-193

➤ **Link** 4 Van Ryn J et al. Circulation 2012; 126:A9928

Diskussion | Tücken der Dabigatrantherapie -3-

- Im Notfall wird vom Hersteller bei aktiven Blutungen die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) und/oder rekombinanter aktivierter Faktor VIIa angeführt [1,2], allerdings ist ein therapeutischer Effekt in Anwesenheit eines Inhibitors fraglich.
- Wenn man sich zur Hämodialyse entscheidet, sollte man sich des Risiko der Dialysekatheteranlage bewusst sein, denn die Punktion ist bei ungerinnbarer Situation lebensgefährlich.
 - In der EHEC-HUS-Epidemie in Deutschland 2011 gingen 25% der Todesfälle auf Blutungskomplikationen nach Dialysekatheteranlage zurück, dabei wiesen die Patienten oft eine schwere Thrombopenie auf [3].

➤ **Link** 1 http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Zentrale_Einrichtungen/Klinische_Chemie/Dokumente/Sonstiges/Flashcard_Notfallmanagement_20120309.pdf

➤ **PubMed** 2 Ryn J et al. Thrombosis and Haemostasis 2010; 103:1116-1127

➤ **PubMed** 3 Kielstein J et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:3807-3815

Diskussion | Dabigatran-Elimination mittels Hämodialyse

- In unserem Fall wurden drei verschiedene Hämodialyse (HD)-Verfahren eingesetzt:
 - eine Standard-HD (Dauer: 3 h, Blutfluss 300 ml/min, Dialysatfluss 500 ml/min, High-Flux-Dialysator)
 - eine SLED (sustained low efficiency dialysis; Dauer: 10 h, Blutfluss 150 ml/min, Dialysatfluss 150 ml/min, High-Flux-Dialysator)
 - sowie eine Online-Hämodiafiltration (OL-HDF; Dauer: 4 h, Blutfluss 300 ml/min, Dialysatfluss 300 ml/min, Substitutat 24 l, High-Flux-Dialysator)
- Am effektivsten schnitt die SLED ab, bei der Standard-HD kam es zu einem Rebound.
 - Dies kann durch das große Verteilungsvolumen von Dabigatran erklärt werden.
- In einer systematischen Studie an HD-Patienten war die Dialysedauer der effektivste Eliminationsparameter [1].
 - Untergeordnet waren Eigenschaften des Dialysators oder eingestellte Flussraten.

 PubMed 1 Liesenfeld KH et al. Clin Pharmacokinet 2013; 52:453-462

Diskussion | Fazit

- Bei korrekter Indikationsstellung und unter Berücksichtigung der Anwendungseinschränkungen ist Dabigatran als sicheres Medikament zu werten.
 - Die Indikationsstellung bei speziellen Kollektiven (>75 Jahre, Kachexie) sollte Beachtung finden.
 - Eine Cystatin-C-Bestimmung kann bei grenzwertiger Nierenfunktion Klarheit bringen.
 - Bei Niereninsuffizienz ist eine häufigere Überprüfung der Nierenfunktion als die einmal jährlich empfohlene sinnvoll.
 - Insbesondere sollte die Nierenfunktion in Situationen überprüft werden, in der eine Abnahme vermutet wird (z.B. Volumenmangel, reduzierte renale Perfusion).

- Eine Hämodialyse, die wie in diesem Fall über einen lange Zeitraum erfolgt, kann das Dabigatran eliminieren, was bei den anderen NOAK (Apixaban / Rivaroxaban) nicht möglich ist.
 - Dabei muss das Blutungsrisiko bei Anlage des Dialysekatheters abgewogen werden.

Zusammenfassung

Anamnese und klinischer Befund: Eine 90-jährige Patientin, die wegen Vorhofflimmern Dabigatran erhielt, wurde mit spontaner vaginaler Blutung bei Endometrium-Karzinom notfallmäßig aufgenommen.

Untersuchungen: Im Labor fand sich ein akut-auf-chronisches Nierenversagen bei deutlichem Anstieg der Retentionsparameter. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) war auf das 3,5-fache verlängert, die International Normalized Ratio (INR) betrug 7,8. Dabigatran war massiv kumuliert (gemessene Plasma-Konzentration von 2230 ng/ml).

Diagnose, Therapie und Verlauf: Die vaginalen Blutungen wurden mittels Tamponaden versorgt. Aufgrund der Urämie und der Dabigatran-Kumulation wurde eine Hämodialysebehandlung als SLED (sustained low efficiency dialysis) über Nacht durchgeführt. Unter Volumensubstitution konnte die Nierenfunktion rasch wiederhergestellt werden, so dass von einer prärenalen Genese ausgegangen wurde. Nach weiteren zwei Hämodialyse-Sitzungen war die Dabigatran-Konzentration nicht mehr messbar. Dabei normalisierten sich die Gerinnungstests parallel zum Rückgang der Dabigatran-Konzentration.

Folgerung: Dabigatran kann bei Entwicklung eines akuten Nierenversagens massiv kumulieren und eine lebensgefährliche Blutungsneigung induzieren. Mittels langsamer Hämodialyse (z.B. als SLED) kann Dabigatran effektiv entfernt werden.

Schlüsselwörter: Dabigatran – Nierenversagen – Hämodialyse – SLED

Zusammenfassung | Abstract

History and admission findings: A 90-year-old female patient treated with dabigatran for atrial fibrillation presented emergently with a spontaneous vaginal bleeding due to endometrium carcinoma.

Investigations: Laboratory analysis revealed azotemia consistent with acute-on-chronic renal failure. Coagulation was deranged (prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT) by 3.5-fold, international normalized ratio (INR) 7.8) due to a massive accumulation of dabigatran (measured plasma concentration 2230 ng/ml).

Diagnosis, treatment and course: Vaginal bleedings were treated with external tamponade. Hemodialysis treatment was commenced due to uremia and dabigatran accumulation. Over night, the patient was dialysed with a SLED (sustained low efficiency dialysis) regimen. After volume resuscitation renal function promptly ensued indicating prerenal azotemia as a cause of renal failure. After two more hemodialysis sessions dabigatran concentrations were no longer detectable and this was paralleled by normalization of coagulation tests.

Conclusions: Dabigatran can accumulate massively during acute renal failure and evoke a life-threatening bleeding diathesis. Dabigatran can be removed with low efficient dialysis (such as SLED).

Keywords: dabigatran – renal failure – hemodialysis – SLED



Diskussion zum Fall

- > **Diskussionsbeitrag erstellen**
- > **Diskussion ansehen**

- > **Weitere E-Fälle finden Sie unter**
<http://www.thieme.de/dmw/>

Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ferruh Artunc
Innere Medizin IV, Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel.: 07071/29 82711
Fax: 07071/29 5705
E-Mail: ferruh.artunc@med.uni-tuebingen.de

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0034-1370191
©Georg Thieme Verlag KG • Stuttgart New York

Impressum