

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**Fallbericht: Massive Akkumulation
von Dabigatran bei akutem
Nierenversagen – Hämofiltration
hilft bei schwerer
Blutungskomplikation**

Dieplinger B

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2014;

11 (1), 13-15

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Fallbericht: Massive Akkumulation von Dabigatran bei akutem Nierenversagen – Hämofiltration hilft bei schwerer Blutungskomplikation

B. Dieplinger

Aus dem B&S Zentrallabor, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder und Schwestern, Linz

■ Einleitung

Seit Kurzem stehen neue Gerinnungshemmstoffe, die unter dem Begriff „neue direkte orale Antikoagulantien“ (DOAKs) zusammengefasst werden, zur Verfügung. DOAKs werden in zwei Substanzklassen unterteilt: Zur Klasse der Faktor-Xa-Inhibitoren gehören Rivaroxaban (Xarelto®), Abixaban (Eliquis®) sowie Edoxaban (Lixiana®), zur Klasse der Thrombin-(Faktor-IIa-) Inhibitoren gehört Dabigatran (Pradaxa®). Ergebnisse von großen klinischen Studien zeigen, dass die DOAKs sicher und effektiv in der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen sind, und haben zur Zulassung dieser Substanzen für eine Vielzahl von Indikationen geführt [1]. DOAKs können oral verabreicht werden, haben einen raschen Wirkungseintritt, eine kurze Halbwertszeit (ca. 12 h bei normaler Nierenfunktion) und werden in fixer Dosierung ohne routinemäßige Gerinnungskontrollen und Dosisanpassung verabreicht [1]. Die Faktor-Xa-Inhibitoren werden etwa zu einem Drittel renal eliminiert, der Thrombin-Inhibitor Dabigatran hingegen zu ca. 80 %. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es daher zu einer klinisch relevanten Akkumulation von Dabigatran im Blut kommen [1].

■ Fallbericht

Wir berichten von einer 63-jährigen Frau (Größe 156 cm, Gewicht 74 kg), welche aufgrund einer hohen Hüftluxation rechts zur geplanten Hüfttotalendoprothesen- (HTEP-) Implantation rechts stationär aufgenommen wurde. An Voroperationen bzw. Erkrankungen waren bei der Patientin ein Z. n. HTEP links, Z. n. Cholezystektomie und Appendektomie sowie eine behandelte arterielle Hypertonie und Hypothyreose bekannt.

Die Blutungsanamnese und der präoperative Gerinnungsstatus [PTZ (Quick %) = 94 % (Normwert 70–130 %), aPTT = 29,4 sec (Normwert 22,0–33,0 sec)] war unauffällig. Die präoperative Nierenfunktion [Kreatinin = 0,90 mg/dl (Normwert 0,51–0,95 mg/dl), errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der MDRD-Formel = 67 ml/min/1,73 m² und nach der Cockcroft-Gault-Formel = 74 ml/min/1,73m²] war leicht eingeschränkt.

Am Tag der Operation wurde nach problemloser HTEP-Implantation rechts und komplikationslosem postoperativem Verlauf 4 h nach der Operation mit einer routinemäßigen Thromboseprophylaxe von 110 mg Dabigatran begonnen, danach 220 mg Dabigatran 1× tägl.

Am dritten postoperativen Tag nach der HTEP-Implantation rechts berichtete die Patientin über diffuse Bauchschmerzen und gegen Abend entwickelte sie plötzlich eine Dyspnoe, eine

Tabelle 1: Laborbefund der 63-jährigen Patientin bei Z. n. HTEP mit akuter ischämischer Kolitis, Sepsis und akutem Nierenversagen (ca. 2,5 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran).

Analyse	Wert	Einheit	Normwert
Entzündung			
CRP	9,0	mg/dl	(bis 1,0)
Procalcitonin/Serum	15,48	ng/ml	(bis 0,50)
Blutbild			
Leukozyten	17,82	10 ⁹ /l	(4,00–10,00)
Erythrozyten	2,84	10 ¹² /l	(4,00–5,30)
Hämoglobin	8,1	g/dl	(12,5–15,5)
Hämatokrit	25	%	(37–47)
Thrombozyten	347	10 ⁹ /l	(150–370)
Gerinnung			
PTZ (Quick %)	9	%	(70–130)
INR	7,2		
aPTT	> 180,0	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Fibrinogen-Clauss	183	mg/dl	(150–350)
Antithrombin	156	%	(78–126)
D-Dimer-Innovance	8,87	mg/l	(bis 0,50)
Dabigatran (Haemoclot®)	2600	ng/ml	
Niere/Elektrolyte			
Kreatinin	1,35	mg/dl	(0,51–0,95)
eGFR (MDRD)	42	ml/min/1,73 m ²	

Hypotonie, eine Tachykardie und einen deutlichen Hämoglobinabfall. Als Ursache für dieses klinische Zustandsbild fand man eine akute nekrotisierende Kolitis mit Hämatochezie sowie eine Sepsis und ein akutes Nierenversagen mit Anurie. Im aktuellen Laborbefund zeigten sich erhöhte Entzündungswerte, eine Leukozytose sowie ein erniedrigtes Hämoglobin. Deutlich verändert war die Gerinnung mit einer verringerten PTZ (Quick%), einem erhöhten INR und einer nicht messbaren aPTT und Thrombinzeit. Die Dabigatran-Plasmakonzentration wurde mittels einer standardisierten und verdünnten Thrombinzeit dem Haemoclot®-Test (Hyphen BioMed) bestimmt [2] und ergab eine massive Akkumulation von Dabigatran mit 2600 ng/ml (ca. 2,5 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran; insgesamt wurden der Patientin bis zu diesem Zeitpunkt 1 × 110 mg und 3 × 220 mg Dabigatran verabreicht) (siehe Tab. 1).

Aufgrund der lebensbedrohlichen Situation bei ischämischer Nekrose des linksseitigen Kolons wurde trotz der massiven Akkumulation von Dabigatran eine Laparotomie mit Hemikolektomie links durchgeführt (im Hemikolektomiepräparat zeigte sich eine phlegmonöse eitrige Entzündung). Perioperativ kam es zu einer Massivtransfusion von 31 Erythro-

Tabelle 2: Gerinnungsbefunde der 63-jährigen Patientin (bei Z. n. HTEP mit akuter ischämischer Kolitis, Sepsis und akutem Nierenversagen) im zeitlichen Verlauf unter kontinuierlicher Hämofiltration über 5 Tage.

Analyse	Wert	Einheit	Normwert
Vor Beginn der Hämofiltration (ca. 12 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick %)	14	%	(70–130)
INR	4,8		
aPTT	112,9	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Dabigatran (Haemoclot®)	1800	ng/ml	
Tag 1 der Hämofiltration (ca. 17 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick %)	16	%	(70–130)
INR	4,2		
aPTT	111,0	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Dabigatran (Haemoclot®)	1400	ng/ml	
Tag 2 der Hämofiltration (ca. 36 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick %)	52	%	(70–130)
INR	1,5		
aPTT	94,8	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Tag 3 der Hämofiltration (ca. 60 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick %)	70	%	(70–130)
INR	1,2		
aPTT	35,8	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	> 180	sec	(14–22)
Tag 4 der Hämofiltration (ca. 84 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick %)	74	%	(70–130)
INR	1,2		
aPTT	33,0	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	147	sec	(14–22)
Tag 5 der Hämofiltration (ca. 108 h nach der letzten Einnahme von 220 mg Dabigatran)			
PTZ (Quick %)	79	%	(70–130)
INR	1,1		
aPTT	31,1	sec	(22,0–33,0)
Thrombinzeit	82	sec	(14–22)
Dabigatran (Haemoclot®)	46	ng/ml	

zytenkonzentraten, 36 Octaplas®, 1 Thrombozytenkonzentrat, 15600 IE Prothrombinkomplex Total® (4-Faktoren-Konzentrat), 18 g Fibrinogen und 14 mg Novoseven® (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa). Weder die hochdosierte Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat noch Novoseven® konnte die Blutung stoppen. Um das akkumulierte Dabigatran aus der Zirkulation zu entfernen, wurde unmittelbar postoperativ mit einer Hämofiltration (mit einem durchschnittlichen Blutfluss von 120 ml/min und einem Dialysatfluss von 1500 ml/h unter Zitrat-Antikoagulation) begonnen.

Am ersten postoperativen Tag nach der akuten Hemikolektomie war die weitere Gabe von 11 Erythrozytenkonzentraten, 10 Octaplas®, 2 Thrombozytenkonzentraten, 4800 IE Prothrombinkomplex Total® und 12 g Fibrinogen erforderlich. Unter kontinuierlicher Hämofiltration über insgesamt 5 Tage

kam es zu einem Sistieren der Blutung. Die Gerinnungsparameter im zeitlichen Verlauf von vor Beginn bis zum Tag 5 der Hämofiltration sind in Tabelle 2 dargestellt.

Eine Woche nach der akuten Hemikolektomie links und Stabilisierung der Gerinnungssituation wurde eine Revision mit Hämatomausräumung im Bereich des kleinen Beckens durchgeführt, welches durch Kompression des Plexus lumbosacralis zu einer Parese der rechten unteren Extremität geführt hatte.

■ Diskussion

Der Krankheitsverlauf dieser Patientin zeigt eindrucksvoll auf, wie schnell es aufgrund eines akuten Nierenversagens mit Anurie (ausgelöst durch eine akute phlegmonöse und eitrige Kolitis mit Sepsis) zu einer massiven Akkumulation von Dabigatran im Blut kommen kam, da Dabigatran fast ausschließlich (ca. 80 %) über die Niere eliminiert wird [1].

Weiters ist dieser Fall ein gutes klinisches Beispiel für die nicht ausreichende Antagonisierbarkeit von Dabigatran, durch die hochdosierte Gabe eines 4-Faktoren-Prothrombinkomplexkonzentrats bzw. dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIIa (Novoseven®), wenn es im Rahmen einer massiven Akkumulation von Dabigatran zu einer lebensbedrohlichen Blutungssituation kommt.

Durch eine kontinuierliche Hämofiltration konnte bei dieser Patientin das akkumulierte Dabigatran aus der Zirkulation entfernt und damit auch eine Stabilisierung der Blutungssituation erreicht werden. Aufgrund der geringen Plasmaeiweißbindung (ca. 35 %) kann Dabigatran mit Hämofiltration bzw. Hämodialyse effektiv aus dem Kreislaufsystem entfernt werden [1, 3, 4].

Dieser Fallbericht bestätigt die Daten einer Phase-I-Studie in der beschrieben wurde, dass man in Hämodialyse-Patienten, die mit Dabigatran antikoaguliert wurden (mit medianen Dabigatran-Plasmakonzentrationen vor Beginn der Hämodialyse von ca. 140 ng/ml), mittels optimierter Hämodialyse über 4 h (mit einem durchschnittlichen Blutfluss von 200 ml/min) ca. 50 % des Dabigatrans aus dem Blutkreislauf entfernen kann [5]. Zusätzlich erweitert dieser Fallbericht die erfolgreiche Anwendbarkeit der Hämofiltration auch auf Patienten mit einer massiven Akkumulation von Dabigatran (Dabigatran-Plasmakonzentration vor Beginn der Hämofiltration lag bei 1800 ng/ml) und einer schweren Blutungskomplikation. Ein ähnlicher Fallbericht eines Patienten aus der RE-LY-Studie mit einer massiven Dabigatran-assoziierten Blutungskomplikation nach einem herzchirurgischen Eingriff unter Dabigatran berichtete ebenfalls über eine erfolgreiche Behandlung mittels Hämodialyse [6].

Um die Sicherheit von Dabigatran insbesondere in kritischen Situationen (z. B. Überdosierung, Blutung, Notfalloperation etc.), weiter zu verbessern, wäre ein spezifisches Antidot für den klinischen Alltag wünschenswert. Mittlerweile wurde ein spezifischer Fab-Antikörper gegen Dabigatran entwickelt, welcher die Thrombin-inhibitorische Wirkung von Dabigatran rasch und selektiv aufhebt [7]. Dieses spezifische Antidot

zeigte ein sehr gute Wirksamkeit im Tiermodell [7]. Auch bei gesunden Probanden, die mit Dabigatran antikoaguliert wurden, wurde kürzlich über gute Verträglichkeit und eine schnelle und anhaltende Antagonisierung dieses spezifischen Antidots berichtet [8]. Eine groß angelegte multinationale Studie zur Anwendung dieses spezifischen Antidots bei Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen bzw. vor Notfalloperationen unter Antikoagulation mit Dabigatran ist derzeit in Planung, sodass man für die Zukunft auch auf die Anwendung dieses spezifischen Antidots in der klinischen Routine hoffen darf.

Zusammenfassend kann man sagen, dass schwere Dabigatran-assoziierte Blutungen selten sind. Kommt es jedoch aufgrund eines akuten Nierenversagens zu einer massiven Akkumulation von Dabigatran und einer schweren Blutungskomplikation, kann man Dabigatran mittels Hämofiltration bzw. Hämodialyse effektiv aus der Blutzirkulation entfernen

■ Interessenkonflikt

B. Dieplinger erhielt Vortragshonorare von Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim und Bristol-Myers Squibb.

Literatur:

1. Schulman S. New oral anticoagulant agents – general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Hemost* 2014; doi:10.1160/TH13-09-0803 (Epub ahead of print).
2. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 138–43.
3. Fries D, Giurea A, Gütl M, Halbmayer WM, Kozek-Langenecker S, et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 721–9.
4. Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES, Gawaz M, Gerlach H, et al. Dabigatran therapy-perioperative management and interpretation of coagulation tests. *Hamostaseologie* 2012; 32: 294–305.
5. Khadzhyov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 596–605.
6. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012; 119: 2172–4.
7. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554–62.
8. Glund S, Stangier J, Schmohl M, De Smet M, Gansser D, et al. A Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Healthy Male Volunteers. *Circulation* 2013; 128 (Suppl 22): Abstract 17765.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Benjamin Dieplinger

B&S Zentrallabor

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder und Schwestern, Linz
A-4010 Linz, Seilerstätte 4

E-Mail: benjamin.dieplinger@bs-lab.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung