

Hinweise zum Umgang mit Blutungen unter Dabigatran (Pradaxa[®])

Die folgenden Hinweise entstanden unter Berücksichtigung von Empfehlungen anderer Gesundheitsbehörden und in Zusammenarbeit mit klinischen Hämostaseologen.

Sie sollen anregen, die eigene Vorgehensweise vor Ort zu definieren und dabei die spezifischen lokalen Gegebenheiten zu berücksichtigen. Sie sollten nicht pauschal und ungeprüft übernommen werden

Dabigatran (Pradaxa[®]) ist ein direkter Thrombin-Hemmer mit einer Halbwertszeit von 12-14 Stunden.

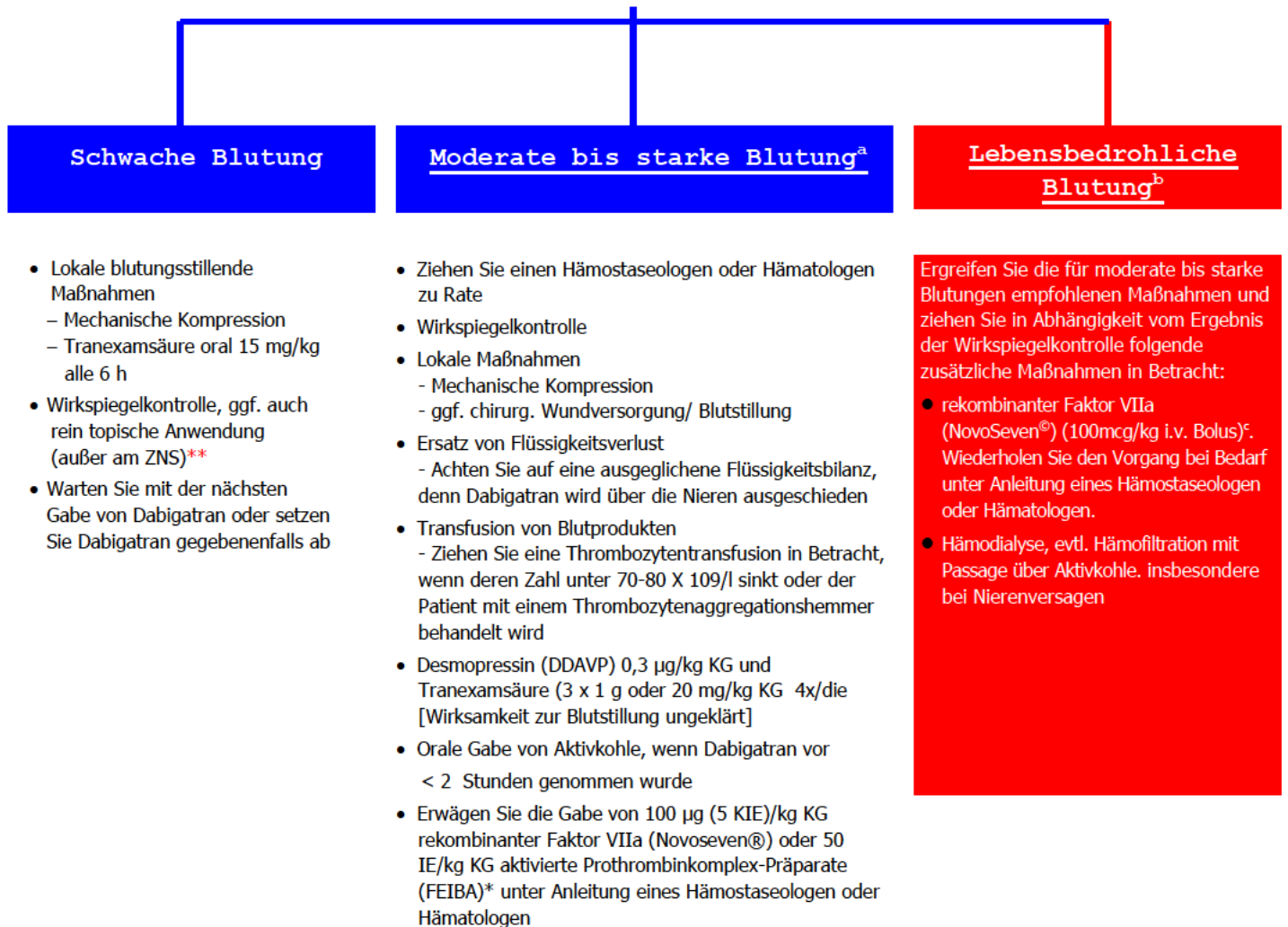
- Dabigatran wird primär über die Nieren ausgeschieden, bei einer Störung der Nierenfunktion verlängert sich die Halbwertszeit
- Die Hauptnebenwirkung aller Antikoagulantien ist die Blutung
- Bei einer Blutung unter Dabigatran sollte
 - die Blutung unter Kontrolle gebracht und die Zirkulation durch allgemeine Maßnahmen gestützt sowie
 - versucht werden, die gerinnungshemmende Wirkung des Arzneimittels aufzuheben, wenn es sich um eine lebensbedrohliche Blutung handelt

Dabigatran-assoziierte Blutung

- Bestimmen Sie mindestens die aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (aPTT), Thrombin-Zeit (TT) und den Fibrinogen-Spiegel
- Geben Sie unbedingt den Zeitpunkt der letzten Dabigatran-Gabe an, wenn Sie Gerinnungsuntersuchungen anfordern
- Kontrollieren Sie Blutbild, Nierenfunktion und Elektrolyte (einschließlich Calcium)

Gegenwärtig gibt es kein spezifisches Antidot für Dabigatran, seine antikoagulierende Wirkung kann nicht durch die Gabe von Vitamin K, Prothrombinkomplexfaktoren-Konzentraten (PPSB-Konzentraten) oder gefrorenem Frischplasma (FFP) aufgehoben werden

STOPPEN Sie die Dabigatran-Therapie



^a Moderate bis starke Blutung

- Verringerung von Hb ≥ 2 g/dL
- Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutzellen
- symptomatische Blutung in kritischen Arealen oder Organen (zum Beispiel intraokular, intrakraniell, intraspinal, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, retroperitoneale, intraartikuläre oder perikardiale Blutung)

^b lebensbedrohliche Blutung

- z.B. symptomatische intrakranielle Blutung
- Verringerung des Hb ≥ 5 g/dL
- Transfusion von ≥ 4 Einheiten roter Blutzellen
- Hypotension, die inotrope Wirkstoffe verlangt
- Blutung, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich macht

^c Die potenzielle Verwendung von rekombinantem Faktor VIIa (NovoSeven), aktivierten Prothrombinkomplex-Präparaten (FEIBA) und Tranexamsäure beruht auf vorklinischen Daten und Einzelfallberichten über Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen.

** keine topische Anwendung von Tranexamsäure am ZNS (tödliche Krampfanfälle beschrieben !)

Perioperatives Management von Dabigatran mit Gerinnungstests zur Wirkspiegelkontrolle

Die folgenden Hinweise entstanden unter Berücksichtigung von Empfehlungen anderer Gesundheitsbehörden und in Zusammenarbeit mit klinischen Hämostaseologen.

Sie sollen anregen, die eigene Vorgehensweise vor Ort zu definieren und dabei die spezifischen lokalen Gegebenheiten zu berücksichtigen. Sie sollten nicht pauschal und ungeprüft übernommen werden.

Wirkspiegelkontrollen von Dabigatran

Während der Behandlung mit Dabigatran sind in der Regel keine routinemäßigen Verlaufskontrollen der Wirkspiegel erforderlich. Jedoch können solche Verlaufskontrollen erforderlich werden bei:

- Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung
- drohenden Arzneimittelwechselwirkungen durch unvermeidliche Therapie mit P-Glykoproteinhemmern (Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol, Clarithromycin oder P-Glykoproteininduktoren (z. B. Rifampicin, johanniskrauthaltige Präparate, Carbamazepin, Phenytoin)
- im perioperativen Setting oder
- im Falle einer Blutung.

Es gibt Testsysteme, mit denen die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran gemessen werden kann. Allerdings ist die Praxistauglichkeit dieser Methoden noch nicht hinreichend untersucht und validiert.

Beachten Sie bitte, dass **Prothrombinzeit** und **INR-Wert** (international normalised ratio) relativ unempfindlich für Dabigatran sind und nur bei sehr hohen Konzentrationen mit einer Verminderung des INR-Werts etwa auf 2,0 reagieren^a.

Da sich die verfügbaren Testverfahren zur Messung des INR durch unterschiedliche Empfindlichkeit der eingesetzten Reagenzien für Dabigatran unterscheiden, ist eine Rücksprache mit ihrem lokalen Gerinnungslabor angeraten, um die Empfindlichkeit des von ihnen verwendeten Gerinnungstests zu klären.

In der Regel sollte die Prothrombinzeit (INR) nicht zur Beurteilung des Dabigatranspiegels angewendet werden, da wegen der Unterschiedlichkeit der Reagenzien keine pauschale Festlegung getroffen werden kann und bei gleicher Dabigatran-Konzentration der INR-Wert in Abhängigkeit vom eingesetzten Reagenz erheblich schwankt.

Folgende Gerinnungstests erlauben eine bessere Beurteilung der Wirkung bzw. des Wirkspiegels von Dabigatran^{ac}:

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT):

- ermöglicht grobe Abschätzung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran
- Sensitivität des aPTT-Tests eingeschränkt, daher insbesondere bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln für die präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet
- eine aPTT > 80 sec kurz vor Einnahme der nächsten Dosis weist auf eine Überdosierung hin

Thrombinzeit:

- sehr empfindlich, mit einer linearen Dosis-Reaktions-Beziehung, aber leider bereits bei geringen Plasmaspiegeln signifikant verlängert
- erlaubt daher nur eine qualitative Aussage darüber, ob noch Dabigatran im Plasma vorhanden ist
- sie ist aber z.B. geeignet, um vor elektiven Eingriffen sicher zu sein, dass keine Dabigatranwirkung mehr vorhanden ist

adaptierte Thrombinzeit (Hemoclot[®]-Test):

- erlaubt quantitative Bestimmung des Dabigatranspiegels im Plasma
- Gerinnungszeit von 30 bis 75 Sekunden bei Dabigatran-Dosen von 220 mg/Tag
- Die Korrelation von Plasmaspiegeln zu Blutungsrisiko ist unklar

Ecarin Clotting Time (ECT):

- ermöglicht direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombininhibitoren, allerdings nicht überall verfügbar
- Sensitiver Test, lineare Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ergebnis bei Dabigatran-Dosen von 150 mg BID 2 bis 4mal höher

Thrombinneutralisationstests:

- ermöglichen präzise Bestimmung der Dabigatranwirkspiegel

Für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse und die Behandlung bedrohlicher Blutungen wird empfohlen, einen Hämostaseologen oder Hämатologen hinzuzuziehen

Da in der Routinediagnostik in vielen Krankenhäusern nur die aPPT und Thrombinzeit verfügbar sind, sei hier eine grobe Abschätzung der Dabigatran-Wirkung aufgrund der Ergebniskonstellation bei diesen beiden Gerinnungstests versucht. Es muss daraufhin gewiesen werden, dass eine solche Abschätzung die genaue Wirkspiegelbestimmung nicht ersetzen kann und ausschließlich einer orientierenden Abschätzung der Dabigatranwirkung dient. Sie gilt nur unter der Voraussetzung, dass keine weiteren gerinnungsaktiven Arzneimittel verabreicht wurden und keine andere Gerinnungsstörung besteht.

aPTT und TT normal	aPTT normal oder geringfügig verlängert und TT verlängert	aPTT verlängert und TT abnormal
keine Wirkung von Dabigatran vorhanden, ein diagnostischer /chirurgischer Eingriff kann sicher durchgeführt werden	Wirkung von Dabigatran vorhanden, aber wahrscheinlich niedriger Plasmaspiegel	Wirkung von Dabigatran vorhanden und/oder weitere Hämostasestörung

Andere Tests, die durchgeführt werden können, um eine Orientierung für die Behandlung eines Patienten mit Dabigatran zu bieten, sind:

• **Fibrinogen-Messung**

- kann für das Monitoring einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) genutzt werden sowie für die Entscheidung, ob eine Umstellung der Behandlung erforderlich ist
- Cave: Unter Dabigatran kann die Messung von Fibrinogen verfälscht sein (falsch-niedrig)^b
- Bei Fibrinogenwerten unter ~1,0 g/l (in Abhängigkeit von der Dabigatran-Empfindlichkeit des im Testsystem verwendeten Reagenz) kann Fibrinogen mittels Fibrinogenkonzentrat oder gefrorenem Frischplasma (FFP) substituiert werden

• **Thrombozytenzahl**

- erforderlich für die Entscheidung über eine Thrombozytengabe
- Die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat ist indiziert bei einer Thrombozytenzahl unter 70-80 X 10⁹/l.
- Wurde der Patient mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt, ist für Erwachsene in der Regel die Gabe von 1 bis 2 Beuteln Thrombozytenkonzentrat erforderlich

Perioperatives Management von Dabigatran

Elektive chirurgische Eingriffe und solche mit aufgeschobener Dringlichkeit

- Wägen Sie die Risiken einer Blutung und einer Thrombose gegeneinander ab, wenn Sie eine Unterbrechung der Antikoagulation in Betracht ziehen
- Für kleinere Eingriffe muss Dabigatran möglicherweise nicht abgesetzt werden
- **Muss Dabigatran abgesetzt werden, ist eine genaue und rechtzeitige Planung wichtig, da es keine Möglichkeit zur unmittelbaren Antagonisierung der Wirkung von Dabigatran gibt**
- Dabigatran wird primär über die Nieren ausgeschieden, der beste Zeitpunkt für das Absetzen ist daher von der Nierenfunktion des Patienten abhängig. Diese sollte möglichst bereits vor der Aufnahme in die Klinik bestimmt werden. Der Patient muss klare Anweisungen erhalten, wann er die Einnahme von Dabigatran beenden muss

Nierenfunktion (CrCl ml/min)	Halbwertszeit von Dabigatran (Stunden)	Zeitplan für Absetzung nach der letzten Gabe von Dabigatran vor Eingriff	
		Standard-Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko ^e
> 80	13 (11-22)	24 Stunden	2 – 4 Tage
> 50 bis ≤ 80	15 (12-34)	24 Stunden	2 – 4 Tage
> 30 bis ≤ 50	18 (13-23)	Mindestens 2 Tage (48 Stunden)	4 Tage
≤ 30 ^f	27 (22-35)	2 – 5 Tage	> 5 Tage

Notoperation

- Setzen Sie Dabigatran ab
- Kontrollieren Sie das große Blutbild, Elektrolyte (einschließlich Calcium) und Nierenfunktion und machen Sie Gerinnungstests, einschließlich aPTT, TT und Fibrinogen. Geben Sie unbedingt den Zeitpunkt der letzten Dabigatran-Gabe an, wenn Sie die Gerinnungsuntersuchungen anfordern
- Ziehen Sie, falls möglich, die Verschiebung des Eingriffs in Betracht, bis sich die Gerinnungsparameter (aPTT TT und Fibrinogen) normalisiert haben und genügend Zeit für den Abbau von Dabigatran vergangen ist
- Lässt sich ein lebensrettender Eingriff nicht verschieben, beraten Sie mit einem Hämostaseologen oder erfahrenen Hämatologen bezüglich weiterer Maßnahmen (z. B. rekombinanter Faktor VIIa oder aktivierte Prothrombinkomplex-Präparate), um Blutungen vor und während der Operation zu kontrollieren

Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabigatran nach einer Operation

Der geeignete Zeitpunkt für die Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabigatran nach einer Operation hängt ab von der Art des Eingriffs, der Dringlichkeit der Wiederaufnahme der Thromboseprophylaxe und dem Gerinnungsbefund des Patienten. Das Gespräch mit einem Hämostaseologen oder Hämatologen ist wichtig, um das Management im individuellen Einzelfall festzulegen.

In der elektiven Situation mit stabilen Wundverhältnissen und zufriedenstellender Blutstillung wird empfohlen, die Behandlung mit einer einzigen Kapsel (je nach Indikation 75, 110 oder 150 mg) Dabigatran 1 - 4 Stunden nach der Operation wieder aufzunehmen. Ab dem folgenden Tag kann die übliche empfohlene Tagesdosis gegeben werden.

Eine verzögerte Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabigatran ist angebracht, wenn die Wundverhältnisse nicht stabil und die Blutverluste aus der Wunde klinisch relevant sind. Die kurzzeitige Verwendung eines alternativen und antagonisierbaren Antikoagulans (überbrückende Gerinnungshemmung) kann angezeigt sein, wenn eine Thromboseprophylaxe erforderlich ist, aber das Risiko einer Blutung aus der Wunde noch erhöht ist.

^avan Ryn et al. Thromb Haemost 2010 Jun; 103(6): 1116-27.

^bLindahl et al, Thromb Haemost 2011 Feb; 105(2): 371-8 ^cDabigatran Medsafe datasheet 11 February 2011.

^dStangier et al. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 259-268, geometrisches Mittel (Bereich).

^eArten von Operationen, die mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden sind (oder bei großen Eingriffen, bei denen eine komplette Hämostase erforderlich sein kann), einschließlich beispielhaft Herzoperationen, Neurochirurgie, Abdominalchirurgie oder Eingriffe, bei denen ein großes Organ involviert ist. Andere Verfahren wie die Spinal-Anaesthesie können ebenfalls eine komplette Hämostase erfordern. Andere wichtige Determinanten der Blutungsgefahr sind fortgeschrittenes Alter, Begleiterkrankungen (z.B. schwere Herz-, Atemwegs- oder Leberkrankheit) und damit einhergehende anti-thrombozytäre Therapie.

^f Dabigatran ist kontraindiziert für Patienten mit CrCl \leq 30 ml/min. CrCl= Kreatininclearance