

## Prothrombingabe bei einer Patientin mit primär intrazerebraler Blutung unter Dabigatran- Therapie

## Prothrombin complex concentrate in a case of spontaneous intracerebral hemorrhage during dabigatran therapy

M. Jauß

Die in großen klinischen Studien nachgewiesene Wirksamkeit der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban [6] bedingt eine zunehmende Verwendung dieser Substanzen, so dass trotz einer (abhängig von Dosierung und Studie) verringerten Blutungsneigung zunehmend Patienten mit einem akuten intrazerebralen Hämatom unter direkter oraler Antikoagulation zur stationären Aufnahme gelangen. Trotz Forschungsanstrengungen der Industrie standen dem behandelnden Arzt zunächst noch keine spezifisch-wirksamen Gegenmittel zur Verfügung, welche die gerinnungshemmende Wirkung der direkten oralen Antikoagulanzen spezifisch aufheben.

In Handlungsempfehlungen zum Notfallmanagement [7,8] nimmt bei Patienten daher die i.v.-Gabe von Gerinnungsfaktorenkonzentraten (insbesondere Prothrombinkomplex) in der Akuttherapie einen wichtigen Stellenwert ein. Pathophysiologische Überlegungen zur Wirkungsweise (über die Faktorensubstitution hinaus auch Steigerung der Thrombinbildung und Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin durch Gabe von Faktor X) und tierexperimentelle Arbeiten [3] unterstützen die Entscheidung für die Gabe von Gerinnungsfaktoren bei einer durch Dabigatran eingeschränkten Gerinnungsfunktion.

Wir berichten über eine 70-jährige Patientin, welche mit akut aufgetretener Sprachstörung ohne Paresen zur stationären Aufnahme kam. An weiteren

Symptomen schilderte sie starke Kopfschmerzen. Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung war die Sprachstörung bereits deutlich rückläufig, der Untersuchungsbefund zeigte aber eine komplette homonyme Hemianopsie nach rechts. Paresen und Sensibilitätsstörungen fanden sich in der klinisch-neurologischen Untersuchung nicht. Es bestand ein Zustand nach Thalamusinfarkt vor drei Jahren mit einer passageren sensomotorischen supranukleären Hemiparese rechts und guter klinischer Remission. Die damalige Abklärung hatte zunächst kein Vorhofflimmern nachweisen können, zwischenzeitlich konnte allerdings hausärztlicherseits ein Vorhofflimmern diagnostiziert werden, weshalb eine medikamentöse Einstellung mit Dabigatran 2x110 mg erfolgte, welche nach Angaben der Patientin zuverlässig, so auch am Abend vor der Aufnahme, eingenommen worden sei. Demnach zeigte sich auch die PTT zum Aufnahmezeitpunkt, also etwa 18 Stunden nach der letzten Einnahme, mit 37 s diskret erhöht (Norm <36 s) bei anderweitig normalen Gerinnungsparametern. Der Creatininwert war mit 121 µmol/l erhöht (Norm <80), und die GFR mit 38 ml/min zwar erniedrigt, aber noch innerhalb des für Dabigatran zugelassenen Bereiches, so dass keine Hinweise auf eine akzidentielle Überdosierung vorlagen.

Die cMRT ergab eine links occipital subcortical Lobärblutung, wie gelegene, primär intrazerebrale Blutung von ca. 6x4 cm mit geringem Perifokal-

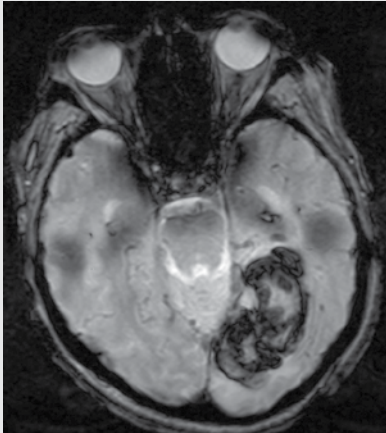
### Schlüsselwörter

Prothrombin Komplex – Spontane intrazerebrale Blutung – Dabigatran – Neue orale Antikoagulanzen – Direkter Thrombinantagonist

### Keywords

Prothrombin Complex Concentrate – Spontaneous Intracerebral Hemorrhage – Dabigatran – Novel Oral Anticoagulants – Direct Thrombin Antagonist

Abbildung 1



**MRT1:** MRT mit Haem-Sequenz bei Aufnahme mit Darstellung des ausgedehnten Hämatoms li. parieto-occipital.

ödem. Die Lokalisation war nicht typisch für eine hypertensive Stammganglienblutung, sondern vielmehr für eine Lobärblutung, wie sie z.B. bei Amyloidangiopathie auftreten kann. In der Akutsituation wurden eine Monitorüberwachung und insbesondere eine engmaschige Blutdruckkontrolle durchgeführt. Entsprechend den Handlungsempfehlungen zum Notfallmanagement bei Therapie mit den direkten oralen Antikoagulanzen [7] erfolgte eine einmalige Gabe eines Prothrombinkomplex-Präparates, welches die Faktoren II, VII, IX und X in nicht-aktivierter Form enthält (Beriplex® P/N). Bei einem geschätzten Körpergewicht von 80 kg wurde die Dosierung entsprechend der genannten Empfehlung (30 U/kg i.v.) auf 2.500 E bestimmt und umgehend verabreicht. Da eine mögliche Blutungsausdehnung mit nachfolgender Notwendigkeit einer operativen Ausräumung zum Zeitpunkt der Akutbehandlung nicht ausgeschlossen werden konnte, erfolgte eine Verlegung in die nahegelegene neurochirurgische Klinik. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit war 3 Stunden nach Gabe des Gerinnungsfaktorenkonzentrats normal (28 s), und die Blutung zeigte keinerlei Größenzunahme. Von einer operativen Intervention wurde nunmehr Abstand genommen, und nach mehrtägiger intensivmedizinischer Überwachung er-

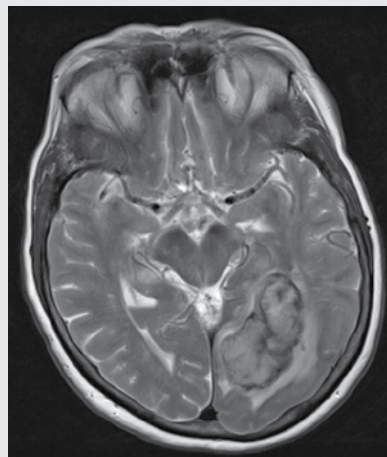
folgte am 12. Tag nach dem initialen Ereignis die Verlegung in eine Klinik für Frührehabilitation. Der Verlauf war erfreulich, noch in der Klinik für Neurochirurgie konnte eine Mobilisierung bis in den Stand erfolgen, wobei teilweise noch psychomotorische Unruhe auftrat, welche mit Quetiapin in geringer Dosierung behandelt werden konnte. Gehen und Treppensteigen wurden durch konsequentes Üben möglich, allerdings persistierte die Hemianopsie nach rechts. Dennoch konnte die Entlassung in den familiären Bereich erfolgen, ohne dass Unterstützung durch einen professionellen Pflegedienst erforderlich war (Barthel Index 80, Rankin Score 2). Im Hinblick auf die weitere sekundärpräventive Therapie bei persistierendem Vorhofflimmern wurde eine kardiologische Vorstellung mit der Frage eines Vorhofverschlusses geplant.

Bei bestimmungsmäßiger Anwendung von Dabigatran unter den Risikofaktoren einer Niereninsuffizienz [1] ist es, obwohl dieser Faktor durch Wahl der niedrigen Tagesdosis bereits bei der Therapieabstimmung berücksichtigt wurde, zu einer Blutungskomplikation gekommen. Unter Gabe von Prothrombinkomplex kam es bei wahrscheinlich niedrigen Dabigatranplasmaspiegeln zu keiner weiteren Größenzunahme der Blutung; der klinische Verlauf war stabil,

und mittelfristig konnte ein erfreulicher Rehabilitationsverlauf erreicht werden. Die Dosierung erfolgte ausschließlich unter Zugrundelegung des Körpergewichtes, da keine Gerinnungsparameter existieren, welche eine auf die aktuelle Wirkung der gerinnungshemmenden Medikamente abgestimmte Dosisanpassung ermöglicht, nach den lokalen Therapieempfehlungen mit 30 U/kg i.v. Basierend auf neueren tierexperimentellen Daten [3] wird in anderen Empfehlungen auch eine höhere Dosis (50 U/kg i.v.) angegeben [2]. Sinnvoll erscheint es hier, eine Dosierung in dem durch verschiedene Empfehlungen vorgegebenen Korridor an die individuelle klinische Situation anzupassen. Andere Therapieoptionen wie Hämodialyse [9], welche aufgrund der niedrigen Plasmaeiweißbindung und positiven Studienergebnisse [4] als effektiv angesehen wird, oder Tranexamsäure [2] kamen bei stabilem klinischem Verlauf und fehlender Progredienz der Blutung in diesem Fall nicht zum Einsatz.

Nach Abschluss der REVERSE-AD-Studie liegen nun auch Daten über die Anwendung eines monoklonalen Antikörpers (Idarucizumab, Handelsname voraussichtlich Praxbind®) gegen Dabigatran vor [5]. Mit diesem Medikament konnte bei Pollack et al. die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran innerhalb von Minuten beendet werden. Auch Antagonisten zur Aufhebung der Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren werden erprobt. Bis zum Vorliegen der Zulassung und entsprechender Erfahrungen mit diesen Medikamenten ist die Anwendung von Prothrombinkomplex eine mögliche Behandlungsoption, welche in den vorgenannten Handlungsempfehlungen ihren Niederschlag gefunden hat.

Abbildung 2



**MRT2:** MRT mit T2-Sequenz bei Aufnahme mit Darstellung des ausgedehnten Hämatoms li. parieto-occipital.

## Literatur

- Berthelot E, Lavenu-Bombled C, Orostegui-Giron L, Desconclois C, Assayag P: Impaired renal function and bleeding in elderly treated with dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(6):618-20
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P: EHRA practical

- guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094-106
3. Honickel M, Maron B, van Ryn J, Braunschweig T, Ten Cate H, Spronk HM, Rossaint R, Grottke O: Therapy with activated prothrombin complex concentrate is effective in reducing dabigatran-associated blood loss in a porcine polytrauma model. *Thromb Haemost*. 2015 Sep 3;115(1). [Epub ahead of print]
  4. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, Neumayer HH, Liesenfeld KH, Lehr T, Härtter S, Friedman J, Peters H, Clemens A: Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109(4):596-605
  5. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI: Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373(6):511-20
  6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62
  7. Steiner T: Neue direkte Orale Antikoagulanzen: Was im Notfall zu beachten ist. *Dtsch Arztebl* 2012;109(39): A-1928 / B-1570 / C-1542
  8. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener HC, Ell C, Endres M, Epple C, Grond M, Laufs U, Nickenig G, Riess H, Röther J, Schellinger PD, Spannagl M, Veltkamp R: Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(6):399-412
  9. 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(9):2172-2174.

### Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.  
Marek Jauß, MHBA**

Klinik für Neurologie  
Ökumenisches Hainich-Klinikum gGmbH  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
des Universitätsklinikums Jena  
Pfafferoode 102  
99974 Mühlhausen / Thüringen,  
Deutschland

Tel.: 03601 803-456

Fax: 03601 803-113

E-Mail: m.jauss@oehk.de