

## Bezeichnung

Dabigatran

## Synonym

Dabigatranexilat

## Handelsname

Pradaxa®

## Pathophysiologie

Dabigatran (Pradaxa®) ist ein direkter reversibler Thrombininhibitor. Die Inhibition erfolgt an gelösten und an Fibrin gebundenen Thrombin (FIIa).

Dabigatran kann als Prodrug Dabigatranexilat oral verabreicht werden. Seine Bioverfügbarkeit ist gering (3-7%) aber zuverlässig, so daß Dabigatranexilat in der Leber in vorhersehbarer Menge in den aktiven Metaboliten Dabigatran umgewandelt wird.

Die Halbwertszeit beträgt 14-17 Stunden, bei einer geringen Proteinbindung wird Dabigatran aktiv zu 80% über die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidung in der Niere erfolgt über den P-glycoprotein (P-gp) efflux transporter und konkurriert mit anderen Medikamenten wie Rifampicin und Amiodaron. Bei erniedrigter Kreatininclearance (unter 30 ml/min) ist die Gabe von Dabigatran wegen der Gefahr einer Überdosierung kontraindiziert, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion empfohlen.

Dabigatran beeinflusst sowohl TZ, aPTT und Quick, jedoch lassen sich diese nicht zur Therapieüberwachung nutzen, da kein eindeutiger, direkter Zusammenhang zwischen Dabigatrankonzentration und aPTT-, Quick- und TZ-Veränderung besteht. Dies trifft besonders auf die aPTT zu.

Am zuverlässigsten läßt sich die Dabigatran-Wirkung mit der TZ abschätzen; eine normale TZ spricht für eine fehlende Dabigatranwirkung.

Der aktuelle Test entspricht einer TZ mit Probenvorverdünnung.

## Indikation

Überwachung der Antikoagulation mittels Dabigatran, besonders bei Verdacht einer Überdosierung. Es gibt bislang kein Antidot, Dabigatran kann gut dialysiert werden.

## Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie. Vorzugsweise sollten Spitzenkonzentrationen 2-3 Stunden nach Einnahme und im steady-state (nach ca. 5 Halbwertszeiten) abgenommen werden.

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei der Komedikation von z.B. Dronedaron kann es zu deutlichen Konzentrationssteigerungen kommen. Näheres, besonders zu Komedikationen, kann aus den Empfehlungen der European-Heart-Rhythm-Association (EHRA) entnommen werden. Die Empfehlungen finden Sie [hier](#). (externer Link).

Das Reagenz HEMOCLOT® THROMBIN INHIBITORS enthält keine Heparinblocker. Die Anwesenheit von Heparin oder weiterer, nicht der zu bestimmenden Substanz entsprechender Thrombinhemmstoffe, kann den Test beeinflussen und die Gerinnungszeiten und somit Konzentrationsangaben verlängern.

## Einheit

µg/l

## Probenmaterial

**Citrat-Plasma**, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



## Referenzbereiche

Indikationsadaptierte Referenzbereiche gibt es nicht.

Bei einer effektive Antikoagulation sind Spitzenspiegel (2-3 Stunden nach Einnahme) von maximal um 200 µg/l zu erwarten, bei normaler Nierenfunktion ist die Dabigatrankonzentration 12 Stunden nach Einnahme unter 100 µg/l gesunken, Konzentrationen darüber gelten als Überdosierung und führen nur zu einer etwa 1,5-fachen Verlängerung der aPTT.

Bei einer 2 mal täglichen Dosis von 150 mg ist bei Nierengesunden ein 2-Stunden-Spitzenkonzentration von 161,6µg/l (90,9-282,1µg/l; 90% Perzentile) und eine Talkonzentration von 76,7µg/l ( 43,1-138,2µg/l ;90% Perzentile) zu erwarten.

Literatur 1 und 4.

#### Flashcard der Fa. Boehringer Ingelheim zum Notfallmanagement bei Patienten mit Blutungen.

Empfehlungen der Firma Boehringer Ingelheim zu Wirkstoffkonzentrationen:

<b>Indikation</b> (Dosis und Verabreichungsschema)	<b>Durchschnittl. Cmax, ss</b> (Perzentilbereich 25-75) (~ 2 Stunden nach Einnahme; ng/ml)	<b>Durchschnittl. Ctrough, ss</b> (Perzentilbereich 25-75) (~ 10-16 Stunden nach Einnahme; ng/ml)
pVTEp (220 mg 1x tgl.)	71 (35-162)	22 (13-36)
VHF (150 mg 2x tgl.)	175 (117-275)	91 (61-143)
VHF (110 mg 2x tgl.)	126 (85-200)	65 (43-102)

Legende: pVTEp = primäre VTE Prävention nach Hüft- oder Kniegelenkersatz; VHF = Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern;  
ss = steady state

**Bitte beachten Sie hierzu auch die Merkblätter des Uniklinikum Ulm zu den DOAK**

[Bitte hier klicken.](#)

#### Methode/Meßverfahren/Gerät

Coagulometrische Methode der Firma Hyphen, Hemoclot® Thrombin-Inhibitor-Test auf dem Gerät BCS der Firma Siemens.

#### Analysenfrequenz

Rund um die Uhr im Beechslabor OE

#### Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Sudharshan Hariharan, Rajanikanth Madabushi. Clinical Pharmacology Basis of Deriving Dosing Recommendations for Dabigatran in Patients With Severe Renal Impairment. Journal of Clinical Pharmacology; 2011; Epub ahead of publishing.
2. Wolfgang G. Eisert, Norbert Huel, Joachim Stangier, Wolfgang Wienen, Andreas Clemens, Joanne van Ryn; Dabigatran: An Oral Novel Potent Reversible Nonpeptide Inhibitor of Thrombin; Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010, 30: 1885-1889.
3. Joanne van Ryn; Joachim Stangier; Sebastian Haertter; Karl-Heinz Liesenfeld; Wolfgang Wienen; Martin Feuring; Andreas Clemens. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010; 103: 1116–1127.
4. Thorsten Lehr, Sebastian Haertter, Karl-Heinz Liesenfeld, Alexander Staab, Andreas Clemens, Paul A. Reilly, Jeffrey Friedman. Dabigatran Etxilate in Atrial Fibrillation Patients with Severe Renal Impairment: Dose Identification Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation. Journal of Clinical Pharmacology, Epub ahead of publishing.
5. Heidbuechel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013 May; 15(5): 625-51.