

Messgröße:

Dabigatran

Beschreibung, Pathophysiologie:

Dabigatran (Pradaxa®) ist ein reversibler direkter Thrombininhibitor (DTI). Die Inhibition erfolgt an gelösten und an Fibrin gebundenen Thrombin. Dabigatran kann als Prodrug Dabigatranetexilat oral verabreicht werden. Seine Bioverfügbarkeit ist gering (3-7%) aber zuverlässig, sodass Dabigatranetexilat in der Leber in vorhersehbarer Menge in den aktiven Metaboliten Dabigatran umgewandelt werden kann.

Die europäische Kommission hat Idarucizumab (Praxbind) zur raschen und spezifischen Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung zugelassen.

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 (< 30 ml/min) ist daher die Gabe von Dabigatran wegen der Gefahr einer Überdosierung kontraindiziert, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion empfohlen:

Renal function (CL _{CR} , ml/min)	Half-life (hours) ^a	Timing of discontinuation after last dose of dabigatran before surgery	
		Standard risk of bleeding	High risk of bleeding ^b
> 80	13 (11–22)	24 hours	2–4 days
> 50 to ≤ 80	15 (12–34)	24 hours	2–4 days
> 30 to ≤ 50	18 (13–23)	at least 2 days (48 hours)	4 days
≤ 30 ^c	27 (22–35)	2–5 days	> 5 days

^aData from renal impairment study in healthy volunteers (11), geometric mean (range). ^bTypes of surgery associated with a high risk of bleeding (or in major surgery where complete hemostasis may be required) include but is not limited to cardiac surgery, neurosurgery, abdominal surgery or those involving a major organ. Other procedures such as spinal anesthesia may also require complete hemostatic function. Other important determinants of bleeding risk include advancing age, co-morbidities (e.g. major cardiac, respiratory or liver disease) and concomitant use of antiplatelet therapy. ^cDabigatran etexilate is contraindicated for use in these patients. CL_{CR} = creatinine clearance.

Hariharan S, Madabushi R. J Clin Pharmacol. 2012;52(1 Suppl):119S-125S.

Dabigatran beeinflusst TZ, PTT und Quick, jedoch lassen sich diese nicht direkt zur Therapieüberwachung nutzen.

Indikation:

Überwachung der Antikoagulation mittels Dabigatran, besonders bei Verdacht einer Überdosierung.

Für den prophylaktischen Bereich wird analog der Therapie mit Heparin eine Verdopplung der aPTT empfohlen.

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Das Probenentnahmeröhrchen (Monovette) muss vollständig bis zum Eichstrich gefüllt sein.

Probenmaterial:

Citrat-Plasma

Einflussfaktoren:

keine

Störfaktoren:

Keine Störeinflüsse bei Triglyceride bis 706 mg/dl, Hämoglobin bis 402 mg/dl, konjiertes Bilirubin bis 484 µmol/l und unkonjugiertes Bilirubin bis 615,6 µmol/l.

Keine Interferenz durch unfraktioniertes Heparin (UFH) bis 8 IU/ml

Keine Interferenz durch niedermolekulares Heparin (LMWH) bis 8 IU/ml

Keine Interferenz durch Fibrinogen bis 8,5 g/l

Einheit:

Dabigatran: µg/l

Umrechnung: Keine

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Dabigatran: 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.

Die Talkonzentrationen sind vor allem von Bedeutung, da ein Messwert >200 µg/l mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen kann.

Im Steady state beträgt die mittlere maximale Dabigatran-Plasmakonzentration etwa 2 Stunden nach Einnahme von 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich 175 ng/ml (117 - 275 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile). Die am Ende des Dosierungsintervalls (d. h. 12 Stunden nach einer abendlichen 150 mg Dabigatran-Dosis) morgens gemessene mittlere minimale Dabigatran-Plasmakonzentration beträgt 91,0 ng/ml (61,0 - 143 ng/ml im Bereich der 25. Bis 75. Perzentile).

Literatur:

1. Spannagl M, et al. Hämostaseologie. 2012;32:294-305.
2. Eisert WG, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1885-1889.

Methode/Messverfahren/Gerät:

Chromogener Test am BCS XP

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: Innovance DTI Dabigatran ist rückgeführt auf gereinigtes Dabigatran-Referenzmaterial.

Analysenfrequenz:

Routine: täglich innerhalb 4h

Eilfall: täglich innerhalb 2h

Literatur:

- Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES, et al. Therapie mit Dabigatran. Hämostaseologie. 2012;32:294-305.
- Alban S. Monitoring der Antikoagulanzen. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompendium. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:786-807.
- Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving Dosing Recommendations for Dabigatran in Patients with severe renal impairment. J Clin Pharmacol. 2012;52(1 Suppl):119S-125S.
- Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1885-1889.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010; 103: 1116–1127.
- Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: Dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. J Clin Pharmacol. 2012;52:1373-1378.
- Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of aPTT with alternative Tests for monitoring direct thrombin inhibitors in patients samples. Am J Clin Pathol. 2014.141: 665-674.

Neueinführung ab: entfällt

Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.