

Nierfunctie: dabigatran

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid,

Conclusie

- Herziening 20 maart 2025: advies ongewijzigd.
- Werkgroep september 2008: nieuw middel waarmee de werkgroep nog geen ervaring heeft. Het advies van de fabrikant is verklaarbaar uit de kinetiek.

Overige opmerkingen

Bijwerkingen:

- Boehringer Ingelheim. Direct Healthcare Professional Communication. Belangrijke informatie over het belang van nierfunctiecontrole bij patiënten die behandeld worden met Pradaxa® (dabigatran etexilaat). 1 november 2011: er zijn meldingen van fatale bloeding, waarbij het vooral Japanse ouderen met ernstig verminderde nierfunctie betrof.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	20 maart 2025

Literatuur

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Stangier J. ea. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet. 2010;49:259-268.	3	Clcr 50-80 ml/min (n=6): t1/2 1.2x, AUC 1.75x en Cmax 1.1x verhoogd, Cl/F 24% afname; Clcr 30-50 ml/min (n=6): t1/2 1.4x, AUC 2.74x en Cmax 1.7x verhoogd, Cl/F 72% afname; Clcr < 30 ml/min (n=11): t1/2 2.0x, AUC 6.83x en Cmax 2.1x verhoogd, Cl/F 81% afname; tov patiënten met Clcr > 80 ml/min (n=6; t1/2 13.8 uur).	Auteurs: These results therefore suggest that dabigatran etexilate should be avoided in patients with severe renal impairment. A reduction in the dose is recommended for patients with moderate renal impairment undergoing hip or knee replacement surgery. Prolongation of the dosing interval may be an alternative solution, but this has not been studied.
Zelfde getallen als SmPC Pradaxa		Patiënten kregen een enkele dosis dabigatran etexilaat 150 mg oraal.	
Kooiman J ea Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b.i.d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease. JACC 2016;67:2441-51	2	CrCl 15-30 ml/min (n=15): Cmax,ss: 215 ng/ml AUCt,ss: 2270 ng·h/ml t1/2,ss: 27,8 uur (tov t1/2 12-14 uur bij normale nierfunctie (IM)) Open-label, single-center studie. Patiënten kregen 75 mg dabigatran 2 dd gedurende 7,5 dagen.	Auteurs: Our study has 2 main findings. First, the 75-mg b.i.d. dabigatran regimen results in mean steady-state drug exposure in patients with stable severe CKD comparable to predicted exposure, confirming the outcomes of the PK models used to establish the U.S. Food and Drug Administration–approved dabigatran dose for this population. Second, our results indicate that the 75-mg b.i.d. dabigatran regimen does not result

			in drug accumulation beyond 5 days of treatment.
Stangier J. ea. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet 2008;47:47-59.	2	Na gebruik dabigatran 150mg 2x per dag gedurende 6 dagen was de AUC dabigatran hoger bij gezonde oudere vrijwilligers met Clcr 70-85 ml/min vergeleken met jongere personen met Clcr 97-104 ml/min. AUC 1509-1698 ng.h/ml bij ouderen (gemiddeld 68.5 jaar) versus 741-982 ng.h/ml bij jongeren (gemiddeld 38 jaar).	The exposure in elderly female and male subjects was 1.7 and 2 times higher in elderly subjects than in young subjects. The lower Clcr in elderly subjects contributed to the increase in dabigatran exposure.
Eriksson BI ea. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. J Tromb Haemost 2004;2:1573-80.	2	Bloedingen bij 2 van 20 patiënten die dabigatran 300 mg 2x per dag krijgen. Retrospectieve analyse toont bij deze 2 patiënten: - hoge dalspiegels dabigatran (535 en 823) - verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) - verminderde nierfunctie (Clcr 43-45 ml/min).	De patiënten maken deel uit van een dose escalating studie. Bij 2 patiënten met normale nierfunctie werden ook hoge dalspiegels (345 en 583 ng/ml) en verlengd APTT gezien, maar bloedingen traden niet op. "The effect of renal function on the elimination of dabigatran was assessed by regression analysis. A clear relationship was demonstrated between increased dabigatran trough concentration and low creatinine clearance. Levels of dabigatran increased with decreasing creatine clearance, especially when less than 50 ml/min. Peaks and trough plasma concentration and de AUC increased dose proportionally, although interindividual variations were high."
Eriksson BI ea. An open-label study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate 150mg once daily in Caucasian patients with moderate renal impairment undergoing primary unilateral elective total knee or hip replacement surgery.	1	CrCl 30-50 ml/min (n=100): AUC _{t,ss} : 2350 ng·h/m C _{max,ss} : 166 ng/ml C _{trough} : 48 ng/ml (tov literatuur: 32 ng/ml bij patiënten met CrCl 50-80 ml/min bij dosering 220 mg 1dd) De studie rapporteerde vier ernstige bloedingen en geen veneuze trombo-embolische gebeurtenissen. Open-label, single-arm studie bij Kaukasische patiënten. Patiënten kregen 75 mg dabigatran 1-4 uur na de operatie en vervolgens 150 mg 1dd	Auteurs: These findings in Caucasians with moderate renal impairment undergoing THR or TKR support the use of the 150 mg qd dose of dabigatran etexilate

Thrombosis research 2016; 144: 158-164.		van dag 2 tot dag 10 (TKR) of dag 2 tot dag 35 (THR).	
SmPC Pradaxa 16-01-2024.	0	AUC dabigatran na orale toediening is ong. 2.7 x groter bij vrijwilligers met Clcr 30-50 ml/min dan bij proefpersonen zonder nierinsufficiëntie. Bij een klein aantal vrijwilligers met Clcr 10-30 ml/min was de AUC ong. 6x hoger en de t_{1/2} ong. 2x langer dan bij een populatie zonder nierinsufficiëntie. nierfunctie is geschat met Cockcroft-Gaultmethode	Profylaxe veneuze trombo-embolie na knie- of heupvervangende operatie: - Clcr 30-50 ml/min: 150 mg 1dd Bij gelijktijdig gebruik met verapamil overwegen dosering te verlagen naar 75 mg 1dd - Clcr 10-30 ml/min: gecontraïndiceerd Profylaxe CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren Behandeling VTE en preventie recidief VTE - Clcr 30-50 ml/min: 150 mg 2dd; bij hoog bloedingsrisico 110 mg 2dd Bij gelijktijdig gebruik met verapamil dosis verlagen naar 110 mg 2dd - Clcr 10-30 ml/min: gecontraïndiceerd

Overig
Opmerkingen

Veenhof H ea. Gebruik van DOACs bij CKD stadium 4 en 5. Data on file. 2023	PICO-Cat waarbij gekeken is naar het gebruik van DOACs bij patiënten met CKD stadium 4 en 5, in vergelijking met vitamine K-antagonisten (VKAs). De conclusies en aanbevelingen zijn gebaseerd op een uitgebreide literatuurstudie en analyse van nationale en internationale richtlijnen. De meeste gevonden onderzoeken zijn retrospectief en van wisselende kwaliteit, met enkele RCT's die onderpowered zijn. Sinds 2020 is er een toename in het aantal onderzoeken, maar veel richtlijnen hebben deze nieuwe data nog niet verwerkt. Uit deze PICO-Cat blijkt: - dat DOACs (rivaroxaban en apixaban) over het algemeen minder ernstige bloedingen veroorzaken dan VKAs bij zowel atriumfibrilleren (AF) als veneuze trombo-embolie (VTE). - er is beperkt bewijs is dat DOACs (rivaroxaban en apixaban) minder ischemische gebeurtenissen (zoals beroertes) veroorzaken dan VKAs bij de indicatie AF, - er is er zeer weinig bewijs dat dit ook geldt bij de indicatie VTE. - een belangrijk punt is dat de TTR bij CKD 5 patiënten meestal erg laag is, waarbij er vaker subtherapeutische INRs zijn dan suprathérapeutische INRs. Als de TTR hoger is zijn er meer bloedingen bij VKAs dan bij DOACs. Dat past goed bij de theorie dat, bij een betere TTR met minder subtherapeutische INRs, er juist meer bloedingen te verwachten zijn bij VKAs. Over apixaban en rivaroxaban zijn de meeste onderzoeken te vinden. Er zijn minder onderzoeken gepubliceerd met dabigatran. Hierom is het aan te raden om bij patiënten met CKD stadium 4 en 5 niet voor dabigatran te kiezen.
--	--

Zoektermen

Pubmed

Datum: 12-9-2024

Search #	Zoektermen
#1	("dabigatran"[Supplementary Concept] OR dabigatran[MeSH Terms] OR "dabigatran"[Title/Abstract] OR rivaroxaban[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR "rivaroxaban"[Title/Abstract] OR "apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[Title/Abstract] OR "edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[Title/Abstract] OR anticoagulants[MeSH Terms]) AND ("Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Dysfunction"[Title/Abstract])