

CAT Critically Appraised Topic

De nieuwe orale anticoagulantia: Hoe monitoren? Wat is hun invloed op de routine stollingstesten?

Author: Dr. Marieke Criel
Supervisor: Dr. Els Bailleul
Date: 27/03/2012

CLINICAL BOTTOM LINE

De laatste jaren zijn er nieuwe orale anticoagulantia ontwikkeld die selectief aangrijpen op één stollingsfactor. Op de Belgische markt zijn momenteel dabigatran etexilaat (Pradaxa®), een directe trombine (factor IIa) inhibitor, en rivaroxaban (Xarelto®), een directe factor Xa inhibitor beschikbaar. Het gebruik van deze nieuwe orale anticoagulantia is in verschillende landen goedgekeurd voor primaire preventie van veneuze trombo-embolie bij electieve orthopedische chirurgie (totale knie- en heupprothese) en voor preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Hun gebruik voor andere indicaties (behandeling en secundaire preventie van VTE; in combinatie met aspirine en clopidogrel bij patiënten met acuut coronair syndroom) wordt nog onderzocht. Ten opzichte van de conventionele anticoagulantia (heparine, laagmoleculaire gewicht heparines, vitamine K antagonisten) hebben deze nieuwe anticoagulantia heel wat voordelen: orale inname, snelle werking, kort half-leven, voorspelbare dosis-afhankelijke farmacokinetiek en -dynamiek, geringer risico op interacties met voedingsbestanddelen en medicatie, en veilig en effectief over een brede therapeutische range. Bijgevolg kunnen ze aan een vaste dosis worden gegeven en is er geen nood aan routine laboratorium monitoring. Tegenover deze voordelen staan wel enkele nadelen: er is geen antidotum voorhanden, de (vooralsnog) hoge kostprijs en het gebrek aan lange-termijnstudies. Een bijkomende bezorgdheid is het mogelijks afnemen van de therapietrouw, dit door het wegvallen van de monitoring.

In bepaalde situaties zoals bij bloeding, bij een trombo-embolisch event, bij urgente chirurgische ingrepen of bij een specifieke populatie, zou monitoring van deze nieuwe anticoagulantia toch nuttig kunnen zijn. Voor de kwantitatieve bepaling van de directe trombine inhibitor is er een gekalibreerde verdunde trombinetijd beschikbaar, Hemoclot® Thrombin Inhibitors (HYPHEN BioMed). De kwantitatieve bepaling van de directe FXa inhibitor kan door een chromogene anti-factor Xa bepaling, Biophen® DiXal (HYPHEN BioMed) gebeuren. Deze twee assays zijn echter niet standaard in elk laboratorium aanwezig. Bijgevolg is kennis over de invloed van deze nieuwe anticoagulantia op de routine stollingstesten protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) nuttig, zodat deze routine testen eventueel kunnen gebruikt worden ter analyse van probleemsituaties.

Uit de literatuur blijkt dat de routine stollingstesten hun beperkingen hebben wat betreft het meten van de exacte concentratie van dabigatran. De PT is een weinig gevoelige test, er is namelijk maar een beperkt effect bij klinisch relevante concentraties van dabigatran. De aPTT heeft een beperkte sensitiviteit voor het meten van de activiteit van dabigatran: er is een curvilineaire verlenging met het bereiken van een plateau bij hoge concentraties dabigatran (> 400 ng/mL). Zowel bij PT als bij aPTT is de verlenging afhankelijk van het gebruikte reagens. Trombinetijd is dan weer té gevoelig. Veelbelovend is de ecarine stollingstijd, met een lineaire dosis – respons over de hele concentratierange bij profylactische en therapeutische dosering. Deze test is echter (nog) niet gestandaardiseerd voor monitoring van dabigatran en is bovendien noch routinematig beschikbaar in elk laboratorium noch commercieel beschikbaar in België.

Om onder- of overdosering van dabigatran te detecteren zijn aPTT en trombinetijd nuttige testen.

Ook voor monitoring van rivaroxaban zijn de routine stollingstesten niet de meest geschikte testen. Er is een concentratie-afhankelijke verlenging van PT en aPTT maar deze is sterk afhankelijk van het gebruikte reagens. Algemeen is het effect op PT wel sterker dan op aPTT. Heparine test en protrombinase geïnduceerde stollingstijd geven een concentratie-afhankelijke verlenging van de stollingstijd (indien uitgevoerd met verkorte incubatietijden). Ze zijn nuttig in de screening naar onder- of overdosering van rivaroxaban maar ze zijn eveneens niet routinematig aanwezig in elk laboratorium.

Algemeen is het effect van deze nieuwe anticoagulantia op aPTT en PT sterk reagens-afhankelijk. We willen verder voor ons eigen laboratorium uitmaken of aPTT, PT en/of andere testen ons kunnen helpen om een onder- of overdosering van de medicatie te detecteren. Cruciaal hierbij is het tijdstip van bloedafname, gezien het korte half-leven van dabigatran en rivaroxaban.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Vitamine K antagonisten zijn al decennialang de enige beschikbare orale anticoagulantia voor preventie en behandeling van veneuze trombo-embolen. Deze anticoagulantia hebben heel wat beperkingen: een traag werkingsmechanisme, een complex farmacologisch profiel waardoor intensieve monitoring nodig is (gekoppeld aan frequente dosisaanpassingen), sterke interindividuele verschillen (gedeeltelijk gebaseerd op de cytochroom P450 (CYP) 2C9 activiteit), een nauw therapeutisch venster, een veelvoud aan interacties met nutritionele vitamine K en voedselbestanddelen en de nood aan continue patiënteneducatie, therapietrouw en opvolging. Ondanks de praktische problemen die de inname van vitamine K antagonisten met zich meebrengt, zijn artsen vertrouwd met deze anticoagulantia en wordt deze medicatie door miljoenen patiënten ingenomen.

Er was dus nood aan nieuw oraal anticoagulans met een snelle werking, een kort half-leven, voorspelbare farmacodynamiek en –kinetiek, weinig interacties met voedsel of co-medicatie, inname van een vaste dosis en idealiter is het een anticoagulans dat betaalbaar is en geen routine monitoring vereist.

De conventionele anticoagulantia werken niet selectief, d.w.z. ze inhiberen meer dan één factor in de stollingscascade. De nieuwe anticoagulantia, zoals dabigatran etexilaat en rivaroxaban, inhiberen slechts één component van de stollingscascade. De voorspelbaarheid van een geneesmiddel hangt af van zijn farmacodynamisch en farmacokinetisch profiel, waarvan de laatste bepaald wordt door absorptie, metabolisatie en eliminatie. Theoretisch gezien zal een selectief actiemechanisme een meer voorspelbare farmacologie met zich meebrengen aangezien er minimale interacties met andere moleculen zijn. Routine monitoring wordt dus overbodig.

De mogelijkheid om het antistollingseffect van deze nieuwe anticoagulantia te bepalen, wordt door sommigen als een absolute vereiste gezien voor gebruik in de klinische praktijk. Accurate en sensitieve assays moeten beschikbaar zijn voor monitoring in bepaalde situaties. In geval van een trombo-embolisch event onder behandeling met de nieuwe anticoagulantia, zal men willen weten waaraan dit ligt: therapiefalen, subtherapeutische dosering of non-compliance? In geval van bloeding zal bepaling van de plasmaconcentraties noodzakelijk zijn om overdosis uit te sluiten. In geval van urgente interventionele ingrepen zal het van vitaal belang zijn de stollingsstatus van patiënten onder deze nieuwe anticoagulantia te kennen.

QUESTION(S)

- 1) Welke testen zijn beschikbaar om rivaroxaban/dabigatran te monitoren?
- 2) Wat is de invloed van rivaroxaban/dabigatran op de routine stollingstesten?
- 3) Kunnen we de routine stollingstesten gebruiken om onder- en overdosering te detecteren?

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "dabigatran etexilate", "direct thrombin inhibitors", "rivaroxaban", "anti Factor Xa inhibitors", "monitoring"*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)*
- 3) *UpToDate Online (2012)*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) *Guidelines and Recommendations (most recent topics on top))*

- ¹ Agno W, Gallus A, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* February 2012.
- ² Thrombosis Guidelines Group: dabigatran: practical questions.
- ³ Thrombosis Guidelines Group: treatment of VTE.

- ⁴ Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011; 106: 868-76. (consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA))
- ⁵ Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 160S-98S.

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

- ¹ Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24.

3) Reviews

- ¹ Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 593-603.
- ² Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(5): 761-72.
- ³ DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol* 2011; 86: 586-90.
- ⁴ Escobar C, Barrios V, Jimenez D. Atrial fibrillation and dabigatran: has the time come to use new anticoagulants? *Cardiovascular Therapeutics* 2010;28: 295-301.
- ⁵ Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors in Development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(1): 1-22.
- ⁶ Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.
- ⁷ Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct Thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028-40.

4) Original Articles

- ¹ Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2012; 26: 27-32.
- ² Avecilla ST, Ferrell C, Chandler WL, Reyes M. Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 572-574.
- ³ Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A et al. Rivaroxaban: quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests. A study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 2012; 129: 492-498.
- ⁴ Eriksson BI, Rosencher N, Friedman RJ, Homering M, Dahl OE. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Res* 2012
- ⁵ Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781-2789. (RE-DEEM)
- ⁶ Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91. (ROCKET AF)
- ⁷ Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study. (EINSTEIN Extension study) *Expert rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(7), 841-844.
- ⁸ Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 133-9.
- ⁹ Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011; 106: 156-164.
- ¹⁰ Tichelaar V, de Jong H, Nijland H, et al. Interference of rivaroxaban in one-stage and chromogenic factor VIII:C assays. *Thromb Haemost* 2011; 106: 990-2.
- ¹¹ Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran Etexilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-1450.
- ¹² Lindahl TL, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011; 105: 371-378.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Samama MM, Amiral J, Guinet C, Perzborn E, Depasse F. An optimized, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1078-1079.

- 15 EINSTEIN investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
- 16 Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259-268.
- 17 Weits JL. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 62-70.
- 18 Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103: 815-25.
- 19 Samama MM, Geriotziafas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 92-104.
- 20 Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38.
- 21 Stangier J, Clemens A. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 9S-16S.
- 22 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352. (RE-COVER)
- 23 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151. (RE-LY)
- 24 Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673-1680.
- 25 Kindmark A, Jawaid A, Harbron CG, et al. Genome-wide pharmacogenetic investigation of a hepatic adverse event without clinical signs of immunopathology suggest an underlying immune pathogenesis. *Pharmacogenomics J* 2008; 8: 186-95.
- 26 Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(1): 47-59.
- 27 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775. (RECORD 1)
- 28 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-2786. (RECORD 3)
- 29 Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled study. *Lancet* 2008; 372(9632):31-9. (RECORD 2)
- 30 Bauer KA. New anticoagulants. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 509-15.
- 31 Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics on once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 2008; 100: 453-61.
- 32 Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-99.
- 33 Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor, in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(3): 203-216.
- 34 van Ryn J, Kink-Eiband M, Huel N. Effects of dabigatran, a direct thrombin inhibitor, as compared to the direct factor Xa inhibitors, rivaroxaban and apixaban, on tissue-factor induced human platelet aggregation in platelet rich plasma. *Blood* 2007; 110: 558a.
- 35 Wienen W, Stassen JM, Priepe H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007; 98: 155-62.
- 36 Detsky AS, Laupacis A. Relevance of Cost-effectiveness Analysis to Clinicians and Policy Makers. *JAMA* 2007; 298 (2)
- 37 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5(11): 2178-85.
- 38 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56. (RE-NOVATE)
- 39 Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.
- 40 Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al. Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 121-128.
- 41 Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 514-21.

- ⁴² Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlendorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873-880.
- ⁴³ Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, et al. Bay 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2479-2486.
- ⁴⁴ Nowak G. The ecarin clotting time, a universal method to quantify direct thrombin inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003 (4); 33: 173-183
- ⁴⁵ Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 72(4): 581-592.

5) Reference Works, Handbooks and Databases

- ¹ Meijers JCM, de Groot PG. Fysiologie en diagnostiek van hemostase. Versie augustus 2005

6) Posters, "grey literature", presentations

- ¹ www.practical-haemostasis.com
- ² www.bcfi.be
- ³ Pradaxa® – Boehringer Ingelheim: summary of product characteristics Europe.
- ⁴ Bayer Schering Pharma, Xarelto®: summary of product characteristics – EU (online)
- ⁵ Stangier J, Wetzel K, Wienen W, van Ryn J, Rathgen K. Measurement of the pharmacodynamic effect of dabigatran etexilate: thrombin clotting time. PP-TH-134
- ⁶ AstraZeneca. AstraZeneca decides to withdraw Exanta®. 2006 Feb 14 (<http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5217.aspx>)

Farmacologie, farmacokinetiek en -dynamiek

1. Orale directe trombine inhibitoren

Ximelagatran (Exanta®, AstraZeneca), de prodrug van melagatran, was de eerste oraal beschikbaar directe trombine inhibitor die klinische evaluatie onderging. Omwille van idiosyncratische hepatische toxiciteit bij verlengde toediening werd ximelagatran in 2006 van de markt gehaald.⁽²⁵⁾

Dabigatran etexilaat (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) is een orale, selectieve, competitieve en reversibele directe trombine (factor IIa) inhibitor. Trombine speelt een centrale rol in de omzetting van fibrinogeen naar fibrine, het versterkt zijn eigen aanmaak door feedback activatie van andere stollingsfactoren, zoals factor V, factor VIII en factor XI en zorgt voor cross-linking van fibrine monomeren door activatie van factor XIII. Directe trombine inhibitoren vereisen geen cofactor. Ze inhiberen zowel vrij als fibrine-gebonden trombine door binding aan de actieve plaats van trombine waardoor ze een krachtigere en beter voorspelbare anticoagulerende werking hebben dan heparines of vitamine K antagonist (VKA).

Trombine is eveneens de krachtigste fysiologische agonist van plaatjesactivatie en aggregatie. Er is in vitro bewijs dat dabigatran effectief is bij arteriële trombose door de inhibitie van weefselfactor-geïnduceerde plaatjesaggregatie.⁽³⁴⁾

In *bijlage 1* staan de indicaties vermeld waarvoor dabigatran in België is geregistreerd. In *bijlage 3* is er een samenvatting van verschillende studies die de indicatiestelling voor dabigatran onderzochten.

In verschillende studies werd aangetoond dat dabigatran een voorspelbare farmacokinetiek en -dynamiek heeft, waardoor inname van een vaste dosis mogelijk is en routine monitoring overbodig is.^{(5) (26, 39)}

Dabigatran etexilaat, een klein, synthetisch molecule is de prodrug van dabigatran. Dabigatran is een sterk polair en lipofob molecule en wordt dus niet goed opgenomen in het spijsverteringsstelsel. De meer lipofiele prodrug, dabigatran etexilaat wordt, na absorptie, zeer snel omgezet tot dabigatran. Pradaxa® is beschikbaar onder de vorm van capsules die kleine bolletjes bevatten waarvan de kern bestaat uit wijnsteen zuur omgeven door dabigatran etexilaat. De toevoeging van een zuur is nodig om een zure micro-omgeving te creëren die de drug dissolutie bevordert en die zelfs bij hoge maagpH darmabsorptie toelaat.

De gemiddelde biologische beschikbaarheid van dabigatran is laag, 6-7%.⁽²⁸⁾ Omwille van deze lage orale beschikbaarheid is inname van relatief hoge dosissen nodig om adequate plasmaconcentraties te bereiken. Ondanks de lage biologische beschikbaarheid is er een dosis-afhankelijke stijging van de piek plasmaconcentratie (C_{max}) en 'area under the curve' (AUC). Dabigatran heeft een lineaire farmacokinetiek over een brede concentratierange (10-1200 mg totale dagdosis).⁽³⁹⁾

Na absorptie wordt dabigatran etexilaat snel omgezet in de enterocyten, hepatocyten en in de vena porta tot zijn actieve metaboliet, dabigatran, via twee intermediaire metabolieten.

Dabigatran wordt snel opgenomen, met een C_{max} 2 – 3 uur na orale toediening. Inname met voedsel vertraagt de tijd voor het bereiken van C_{max} van 2 naar 4 uur, maar voedsel heeft geen effect op de C_{max} of AUC. De plasmaconcentraties van dabigatran nemen af op een bi-exponentiële wijze door een snelle distributiefase, waardoor 4-6 uur na inname de plasmaconcentraties van dabigatran met > 70% afnemen. Deze snelle distributie wordt gevolgd door een veel tragere eliminatie. Bij herhaalde dosering is het gemiddeld plasma half-leven ($t_{1/2}$) 14 tot 17 uur. De piek- en dalconcentraties zijn dosisafhankelijk en het duurt 2 – 3 dagen om steady state concentraties te bereiken.

In *tabel 1* staan de piek- en dalwaarden van plasmaconcentraties bij verschillende dosissen dabigatran bij gezonde volwassen mannen.⁽⁶⁾

Het circulerend dabigatran is voor 35% gebonden aan eiwitten, onafhankelijk van de concentratie. Het distributievolume van dabigatran is 60-70 L, meer dan het volume van totaal lichaamswater, waardoor een beperkte weefseldistributie plaatsvindt.

Dabigatran wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450 isoenzymes. De CYP isoenzymes worden dus niet beïnvloed door dabigatran waardoor de kans op drug-drug interacties afneemt. Dabigatran etexilaat (niet dabigatran zelf) is een substraat voor de efflux transporter P-glycoproteïne. In *bijlage 2* worden de medicamenteuze interacties beschreven.

Dabigatran wordt op een duale manier uitgescheiden: renale excretie is de predominante manier; ongeveer 85% van dabigatran wordt onveranderd teruggevonden in de urine. De rest wordt geconjugeerd met glucuronzuur tot farmacologisch actieve glucuroniden, die hoofdzakelijk langs de gal worden verwijderd.

Het farmacokinetisch profiel van medicatie die voornamelijk renaal geëxcreteerd worden, kan veranderen bij leeftijdsgebonden achteruitgang van de nierfunctie. In een studie bij gezonde ouderen werd een reproduceerbare en voorspelbare farmacokinetiek en –dynamiek, met een goed veiligheidsprofiel, weerhouden.⁽²⁶⁾ Bij patiënten met een matige (creatinine klaring < 50 ml/min) en ernstige (creatinine klaring < 30 ml/min) nierinsufficiëntie werden verlengde excretietijden en verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran teruggevonden.⁽⁴³⁾ Een glomerulaire filtratie snelheid (GFR) van < 30 mL/min is een contra-indicatie voor de inname van dabigatran.⁽³⁾

Tabel 1

Table 1

Arithmetic mean PK parameters of dabigatran after single dose oral administration (10–400 mg dabigatran etexilate) and after multiple dose administration (50–400 mg dabigatran etexilate three times daily)

Parameter	Dose of dabigatran etexilate (mg)								
	Single dose study					Multiple dose study			
	10 (n = 6)	30 (n = 6)	100 (n = 6)	200 (n = 6)	400 (n = 6)	50 (n = 7–8)	100 (n = 8)	200 (n = 8)	400 (n = 8)
C_{max} (ng ml ⁻¹)	8.3	21.5	82.2	161.0	344.0	42.6	128.0	199.0	303.0
(CV%)	(30.1)	(42.7)	(30.0)	(28.1)	(39.4)	(42.1)	(46.2)	(15.6)	(29.6)
t_{max}^* (h)	1.25	1.25	1.50	1.50	1.50	1.25	1.50	1.50	1.25
$C_{max,ss}$ (ng ml ⁻¹)	–	–	–	–	–	64.3	191.0	359.0	697.0
(CV%)	–	–	–	–	–	(34.6)	(20.5)	(14.6)	(33.0)
$C_{min,ss}$ (ng ml ⁻¹)	–	–	–	–	–	18.1	56.9	105.0	224.0
(CV%)	–	–	–	–	–	(31.1)	(33.2)	(21.4)	(33.7)
$t_{max,ss}$ (h)	–	–	–	–	–	1.5	1.5	1.5	1.5
$t_{1/2}$ (h)	–	–	7.1	8.4	8.9	7.3	14.0	17.2	16.4
(CV%)	–	–	(11.9)	(12.9)	(9.4)	(13.6)	(32.3)	(19.2)	(15.5)

Stangier J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.

2. Orale directe anti-Factor Xa inhibitoren

Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer AG) is een orale, selectieve, competitieve, reversibele directe factor Xa (FXa) inhibitor. De selectiviteit van rivaroxaban voor FXa is > 10,000 - maal groter dan voor andere serine proteases. Rivaroxaban bindt, in tegenstelling tot indirecte factor Xa inhibitoren, direct aan het actieve centrum van factor Xa, onafhankelijk van antitrombine, en inhibeert zowel vrij als protrombinase of stolsel-gebonden FXa. Dit is uitzonderlijk belangrijk want het protrombinase complex is veel effectiever dan vrij FXa in het activeren van protrombine naar trombine. De reactiesnelheid van trombine vorming wordt 300,000 keer versneld door het protrombinase complex. Inhibitie van FXa blokkeert dus de trombine aanmaak en bijgevolg ook de trombine-gemedieerde activatie van stolling en bloedplaatjes.

In *bijlage 1* staan de indicaties vermeld waarvoor rivaroxaban in België is geregistreerd. In *bijlage 3* is er een samenvatting van verschillende studies die de indicatiestelling voor rivaroxaban onderzochten.

In verschillende studies werd ook voor rivaroxaban een voorspelbare farmacodynamiek en –kinetiek aangetoond.^(31, 33, 42)

Rivaroxaban wordt snel opgenomen, met C_{max} 2-4 uur na orale toediening en met een terminaal $t_{1/2}$ van 5 -9 uur bij gezonde jonge volwassenen, van 11 – 13 uur bij ouderen (als gevolg van de leeftijdsgebonden achteruitgang van de nierfunctie). Er wordt geen significante drug accumulatie waargenomen wanneer de steady-state is bereikt. Onder andere de afwezigheid van een sterk basische groep in zijn structuur zorgt voor een hoge biologische beschikbaarheid van rivaroxaban: 80-100% na inname van 10mg.^(32, 38) Inname met voedsel vertraagt de tijd tot het bereiken van de piek plasmaconcentratie (t_{max}) van 2,75 tot 4 uur, met een verhoging van C_{max} en AUC van 30-40%. Inname van rivaroxaban met voedsel vermindert de interpatiënt variabiliteit, waardoor er een betere voorspelbaarheid is van plasmaconcentraties.

De maximale inhibitie van FXa activiteit is 1- 4 uur na inname en het biologisch $t_{1/2}$ is 6-7 uur.

In farmacokinetische en -dynamische studies met gezonde volwassenen en patiënten onder rivaroxaban 10mg/dag ter preventie van veneuze trombo-embolie na orthopedische chirurgie werd voor de maximale

plasmaconcentraties een concentratierange van 91 – 195 µg/L vastgesteld. ^(31, 33, 41, 42) In *tabel 2* staan de piek- en dalwaarden van plasmaconcentraties bij verschillende dosissen rivaroxaban bij patiënten na majeure orthopedische chirurgie. ⁽³³⁾

Rivaroxaban is voor 92-95% gebonden aan eiwitten (vnl. albumine), met een laag distributievolume (ongeveer 50L bij steady-state).

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste enzymen voor de oxidatieve metabolisatie zijn CYP3A4 en CYP2J2. Er is een contra-indicatie voor rivaroxaban bij patiënten met ernstig leverfalen.

Rivaroxaban is tevens een substraat voor de efflux transporter P-glycoproteïne. In *bijlage 2* worden de medicamenteuze interacties beschreven.

Rivaroxaban wordt op een duale manier uitgescheiden: ongeveer 66% wordt uitgescheiden via de nieren (waarvan 33% onveranderd) en 28% wordt uitgescheiden via de faeces (waarvan 7% onveranderd).

Factoren met een invloed op de klaring, zoals leeftijd en nierfunctie, factoren met een invloed op het distributievolume (lichaamsgewicht) hebben slechts een beperkt effect, waardoor een vaste dosis mogelijk is, onafhankelijk van leeftijd, nierfunctie of lichaamsgewicht.

Tabel 2

Table III. Derived rivaroxaban pharmacokinetic parameters for the full-profile patients in the hip study and estimated values for the hip study patients at steady state for the full-profile patients and for the predicted populations

Parameter	Rivaroxaban dose									
	n	2.5 mg bid	n	5 mg bid	n	10 mg bid	n	20 mg bid	n	30 mg bid
Hip patients: full profile^a										
AUC _τ (µg • h/L)	9	300 (55.5)	6	464 (29.7)	7	974 (63.0)	10	1764 (53.4)		
AUC _{τ(nom)} (g • h/L)	9	8772 (61.6)	6	7810 (23.1)	8	7817 (57.4)	10	7267 (61.2)		
C _{max} (µg/L)	8	52.7 (51.2)	7	86.0 (47.0)	9	180 (74.1)	10	299 (45.6)		
C _{max(nom)} (g/L)	9	1599 (56.5)	7	1387 (47.2)	9	1423 (62.1)	10	1234 (49.8)		
C _{trough} (µg/L)	9	8.38 (80.9)	6	11.1 (60.4)	8	38.0 (93.4)	10	68.0 (76.8)		
t _{max} (h) ^b	9	1 (1–6)	7	1 (1–3)	9	1 (1–12)	10	2 (1–4)		
CL/F (L/h)	9	8.33 (55.5)	6	10.8 (29.7)	8	9.80 (59.5)	10	11.3 (53.4)		
Ae ₁₂ (%) ^c	7	31.4 (52.6)	4	21.8 (43.0)	9	16.9 (77.9)	7	14.3 (72.3)		

Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor, in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(3): 203-216.

Hoe monitoren?

Verschillende laboratoriumtesten zijn voorhanden, inclusief stollings-gebaseerde en chromogene assays. Globale stollingstesten zijn overal beschikbaar maar weinig specifiek; chromogene testen bepalen specifiek de inhibitie van factor IIa of factor Xa maar kunnen niet overal uitgevoerd worden.

Gekende testmethodes moeten veranderd worden bij het gebruik van de nieuwe anticoagulantia, want de resultaten zijn sterk afhankelijk van het gebruikte reagens. Standaardisatie met calibratiemateriaal is nodig.

De resultaten moeten steeds geïnterpreteerd worden in functie van het tijdstip van afname na inname van het anticoagulans (“time after intake”). Door hun kort half leven is de tijd tussen de inname van het geneesmiddel en de bloedafname een kritische determinant bij monitoren van het antistollingseffect.

De ideale test moet tevens op alle momenten beschikbaar zijn.

Verschillende studies werden opgestart om de invloed van deze nieuwe anticoagulantia op de routine stollingstesten en trombofilietesten te onderzoeken. Directe trombine inhibitoren en directe FXa inhibitoren hebben reagens- en tijdsafhankelijke effecten op meerdere van deze testen. Artsen moeten zich hiervan bewust zijn bij het interpreteren van laboratoriumresultaten van patiënten onder deze nieuwe anticoagulantia.

Ook in ons laboratorium gaan we de invloed van dabigatran en rivaroxaban op de routine stollingstesten na en bekijken we welke (beschikbare) testen een onder- of overdosering kunnen detecteren.

a. *dabigatran etexilaat*

Dabigatran speelt in op de trombine-gemedieerde omzetting van fibrinogeen naar fibrine. Het is dus te verwachten dat er veel interacties met de routine stollingstesten zijn. Door reductie van de trombine-gemedieerde plaatjesactivatie, hebben directe trombine inhibitoren ook een antiplaatjes effect.

De effecten op stollingstesten zijn een weerspiegeling van de plasmaconcentraties van dabigatran. Het maximum effect ($E_{\max}$) op deze stollingstesten komt overeen met $C_{\max}$. Dit bewijst dat de antistollingswerking van dabigatran een weergave is van de hoeveelheid anticoagulans in het centraal plasmacompartiment. Stollingstesten keren terug tot ongeveer 50% van de $E_{\max}$ ongeveer 12 uur na inname.^{(6) (21)}

I. Meest geschikte test:

Hemoclot® thrombin Inhibitor assay (HYPHEN BioMed, France) is een gecalibreerde test voor de kwantificatie van directe trombine inhibitoren (hirudine, argatroban, dabigatran).⁽⁵⁾ Verdund patiëntenplasma (1:8 tot 1:20) wordt gemengd met een normaal pooled plasma (NPP). Door verdunning kan interferentie door een tekort of een overvloed van plasmafactoren uitgesloten worden. De stolling wordt geïnitieerd na toevoeging van een vast bepaalde hoeveelheid zuiver humaan α -trombine. De stollingstijd is recht evenredig met de hoeveel directe trombine inhibitor aanwezig in het patiëntenplasma. De Hemoclot® Thrombin Inhibitor reagentia bevatten echter geen heparine inhibitor. De aanwezigheid van heparine of andere anti-trombine substanties geven dus een interferentie en verlengen de stollingstijd.

Deze test laat een kwantitatieve meting van directe trombine inhibitoren toe over een brede concentratierange.

Nadelen:

De test is niet beschikbaar in de meeste laboratoria.

II. Aanvaardbare test:

- Ecarine clotting time (ECT)

De ECT is een meizotrombine generatie test die gebruikt wordt om de activiteit van directe trombine inhibitoren, zoals hirudine, te meten. Ook bij de nieuwe generatie orale directe trombine inhibitoren lijkt deze test zijn nut te hebben. Ecarine is een zeer zuiver metalloprotease geïsoleerd uit het gif van de slang *Echis Carinatus* en het is een specifieke activator van protrombine. Protrombine wordt omgezet in verschillende stappen tot trombine en ecarine klieft protrombine op een specifieke plaats (Arg323-Ile324) waardoor meizotrombine wordt gegenereerd, een intermediair dat proteolytisch actief is. Meizotrombine wordt geïnactiveerd door directe trombine inhibitoren maar niet door heparine. Het heparine-antitrombine complex kan meizotrombine niet inhiberen omwille van sterische hinder.

Een ratio (patient-to-normal clotting time) van 5 werd bekomen bij plasmaconcentraties van 200-300 ng/mL. Er is een lineaire dosis-respons over de hele range van plasmaconcentraties van dabigatran (0-1000 ng/mL).^{(6) (39)}

Nadelen:

De ECT wordt voornamelijk gebruikt in research setting en is nog niet gestandaardiseerd of gecalibreerd voor dabigatran etexilaat.

Deze test is bovendien niet beschikbaar in de meeste laboratoria en het is momenteel niet op de Belgische markt te verkrijgen.

III. Niet geschikte testen:

- Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)

De geactiveerde partiële tromboplastine tijd wordt geïnitieerd door toevoeging van een contactactivator (silica, kaolin, ...) en cefalines aan citraatplasma. De fosfolipiden worden 'partiële' tromboplastines genoemd omwille van de afwezigheid van weefselfactor. Na incubatie wordt calcium toegevoegd en wordt de stollingstijd gemeten. De intrinsieke stollingsroute wordt gemeten.

Een ratio van 2 (patient-to-normal clotting time) werd bekomen bij plasmaconcentraties van 200–300 ng/mL. Er is een curvilineaire verlenging van de aPTT, met een reductie van de gradiënt van de concentratie-responscurve

bij plasmaconcentraties boven 200 ng/mL en het bereiken van een plateau bij plasmaconcentraties > 400 ng/mL. De gevoeligheid van de aPTT test is dus laag bij hoge plasmaconcentraties van dabigatran. ^{(6) (31)} De reagentia hebben eveneens een verschillende gevoeligheid voor dabigatran. De aPTT heeft dus zijn beperkingen voor kwantificatie van dabigatran door de niet-lineariteit bij hoge concentraties. ^{(6) (13)} Ondanks deze beperkingen is aPTT een zeer nuttige test om onder- of overdoseringen van dabigatran te detecteren.

- Trombinetijd (TT)

De trombinetijd, uitgedrukt in seconden, wordt geïnitieerd door toevoeging van trombine (factor II a) aan citraatplasma. De omzetting van fibrinogeen naar fibrine wordt gemeten.

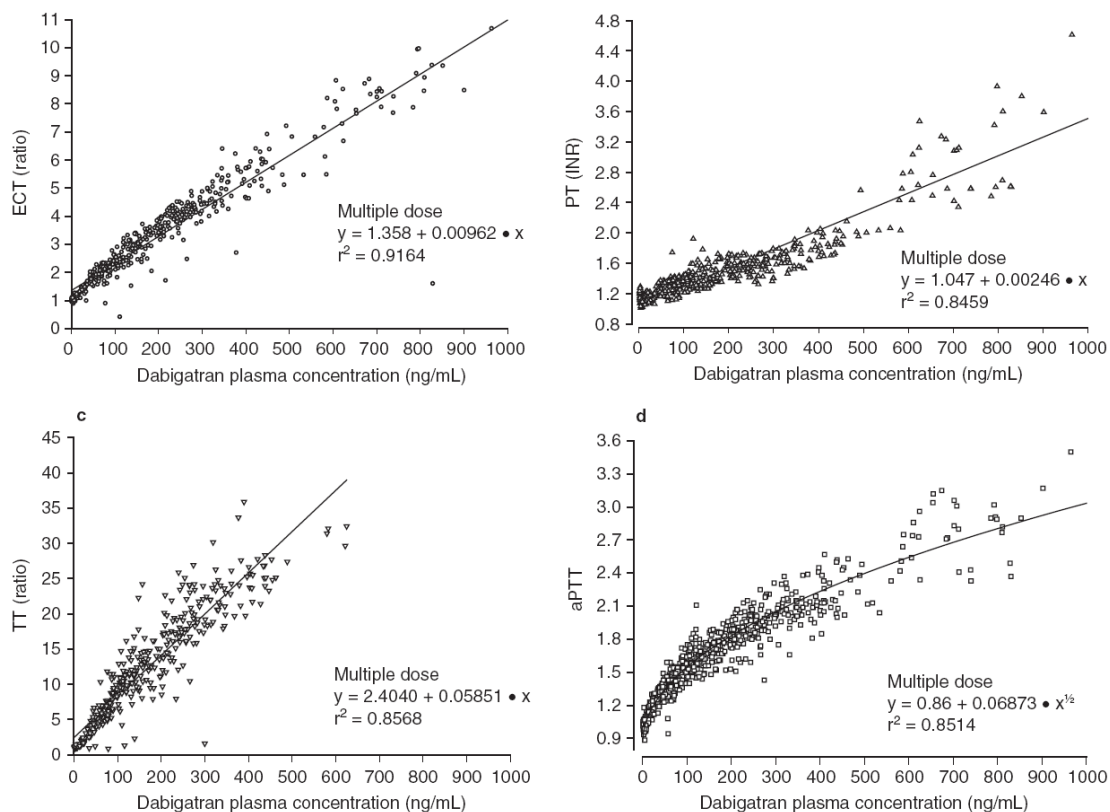
De TT is zeer gevoelig aan therapeutische levels van directe trombine inhibitoren. Een normale trombinetijd sluit een belangrijke hoeveelheid dabigatran uit. In een studie met gezonde vrijwilligers werd een ratio van 14 (patient-to-normal clotting time) waargenomen bij plasmaconcentraties van 200–300 ng/mL. ^{(6) (39)} Bij plasmaconcentraties van dabigatran > 600 ng/mL wordt de maximale meettijd van de stollingstest overschreden. Bij hoge dosissen is de TT dus te gevoelig. De test is vooral nuttig om de afwezigheid van dabigatran aan te tonen.

- Protrombine tijd (PT) (uitgedrukt in INR)

De protrombine tijd is de tijd in seconden nodig voor het plasma om te stollen na toevoeging van calcium en een activator van de extrinsieke stollingsweg (tromboplastine). Tromboplastine reagentia zijn verschillend gevoelig aan deficiënties van stollingsfactoren door verschillende bronnen van weefselfactor en verschillende aanmaakprocedures. Om vergelijking tussen verschillende laboratoria mogelijk te maken voor VKA opvolging wordt PT uitgedrukt in 'international normalised ratio' (INR) die corrigeert voor de verschillende gevoeligheid van de tromboplastine reagentia.

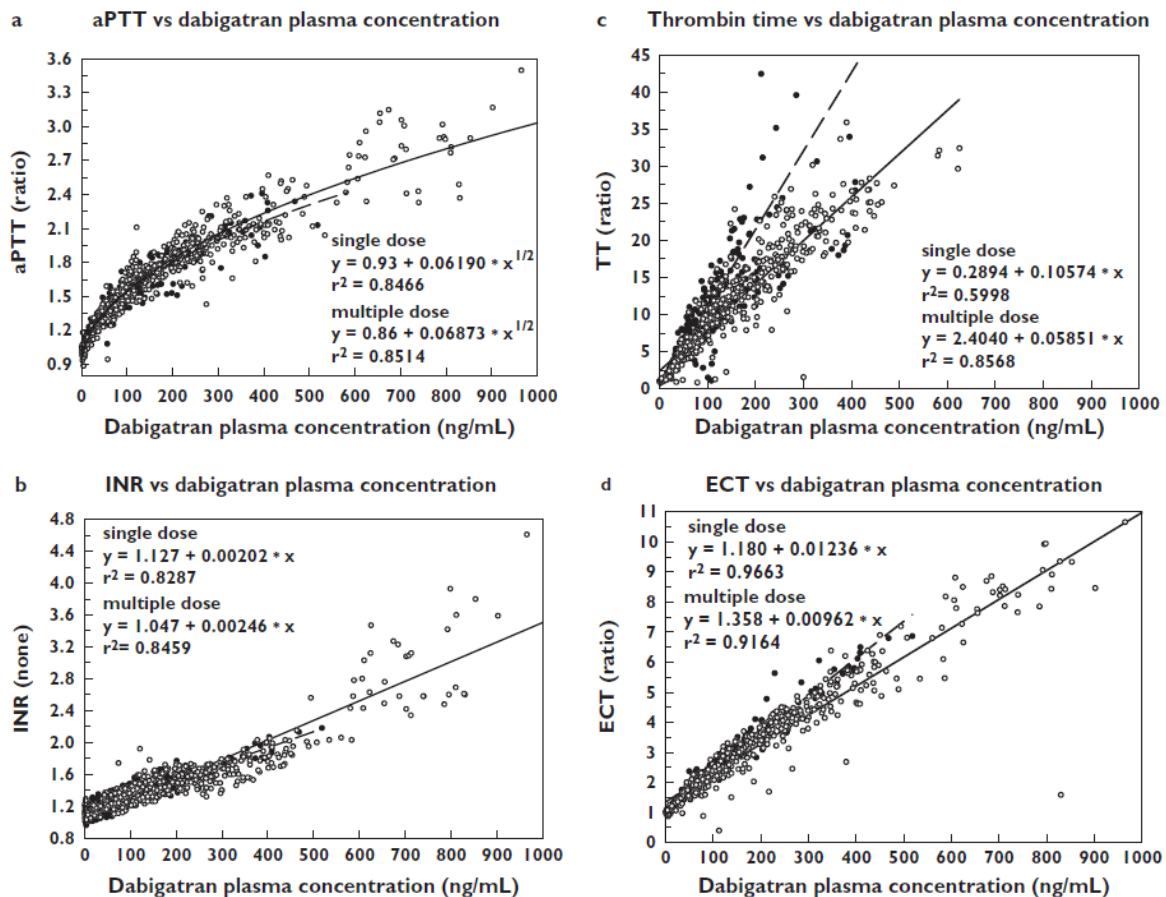
In een farmacokinetische en farmacodynamische studie met gezonde mannelijke vrijwilligers leidden verschillende dosissen van dabigatran tot een concentratie-afhankelijke stijging van PT uitgedrukt als INR. Echter, de sensitiviteit van de test was laag (beperkt effect op de PT bij klinisch relevante concentraties) en de PT test wordt dus niet geschikt geacht voor het meten van de exacte dosis van dabigatran. ^{(5, 6) (39)}

Tabel 3



van Ryn et al. Effect of dabigatran on coagulation assays and reversal strategies. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-1127.

Tabel 4



Stangier J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.

b. rivaroxaban

Factor Xa bevindt zich op de convergentiestap tussen de intrinsieke en de extrinsieke stollingsroute. Rivaroxaban inactiveert vrij en gebonden FXa en FXa dat deel uitmaakt van het protrombinase complex. De farmacodynamische effecten van rivaroxaban volgen nauwkeurig zijn farmacokinetisch profiel. Het effect op de stollingstesten is dosisafhankelijk en weerspiegelt de plasmaconcentratie van rivaroxaban.

l. Geschikte testen:

- Anti-Factor Xa chromogene test

Het testprincipe van de chromogene assay BIOPHEN DiXal (HYPHEN BioMed) voor de kwantificatie van directe factor Xa inhibitoren, zoals rivaroxaban, is gebaseerd op de inhibitie van een gekende, in overvloed toegevoegde hoeveelheid humaan Factor Xa (ongeveer 5 µg/mL).

De test wordt uitgevoerd met een buffer (pH 7,9) met hoge ionische sterkte die de katalytische activiteit van heparine/fondaparinux inhibeert zonder effect op de Factor Xa inhibitie door rivaroxaban.

Verdund plasma (1:20) wordt geïncubeerd met humaan FXa gedurende 60-120 seconden op 37°C. De verdunning van het plasma is nodig om een flexibele test te hebben voor elke dynamische range. Na de incubatiestap wordt een specifiek FXa chromogeen substraat toegevoegd. Dit substraat wordt gehydrolyseerd door de residuele factor Xa. p-Nitroaniline wordt vrijgezet uit het substraat. De hoeveelheid rivaroxaban is omgekeerd evenredig met de kleurontwikkeling (gemeten op 405nm).⁽¹³⁾ Er is geen interferentie door plasmaproteïnen of indirecte Factor Xa inhibitoren.

Deze test laat een kwantitatieve meting van directe Factor Xa inhibitoren toe over een brede concentratierange. Een hoge sensitiviteit en accuraatheid wordt bekomen bij plasmaconcentraties van 0,02 tot 0,5 µg/mL met een lineaire dosis-respons curve.

Nadelen:

De test is niet beschikbaar in de meeste laboratoria.

- PT

Rivaroxaban inhibeert niet alleen vrij maar ook gebonden factor Xa waardoor de PT wordt verlengd. Factor Xa gebonden aan het protrombinase complex is namelijk veel efficiënter dan vrij FXa in het omzetten van protrombine naar trombine.⁽³⁵⁾

De directe FXa inhibitor geeft een concentratie-afhankelijke verlenging van de PT. De stollingstijd verlengt echter afhankelijk van het gebruikte tromboplastine reagens.^(18,42) Het uitdrukken van de resultaten in 'international normalised ratio (INR)' geeft geen verbetering.

Bij klinisch relevante rivaroxaban plasmaconcentraties wordt maar een beperkte stijging in PT waargenomen.⁽⁵⁾

In het algemeen is de Owren PT test minder gevoelig aan rivaroxaban dan de Quick PT test. Dit verschil in gevoeligheid kan gedeeltelijk verklaard worden door de hogere finale verdunning van het plasmastaal (1:21) bij de Owren PT in vergelijking met de verdunning (1:3) bij de Quick PT. Door de hogere verdunning is de gevoeligheid aan interferenties uiteraard lager.

Door te refereren naar een standaardcurve kan het antistollingseffect uitgedrukt worden in $\mu\text{g/mL}$ i.p.v. PT in seconden of ratio. Referentieplasmastalen gespiked met gekende concentraties van rivaroxaban kunnen gebruikt worden voor standaardisatie van de resultaten bekomen met verschillende tromboplastine reagentia.

In deze omstandigheden zou PT gebruikt kunnen worden voor monitoring van rivaroxaban bij plasma piekwaarden (niet bij dalwaarden wegens te weinig effect op de PT).⁽¹⁸⁾

- dilute PT (dPT)

In de verdunde PT wordt een lagere concentratie aan tromboplastine reagens gebruikt door verdunning van het reagens met CaCl_2 . De dPT wordt uitgevoerd om de gevoeligheid van de test te verhogen en omdat deze testcondities waarschijnlijk beter aanleunen bij de echte fysiologische omstandigheden. In routine PT testen is de hoeveelheid tromboplastine namelijk veel hoger dan in fysiologische omstandigheden.

Rivaroxaban verlengt de dPT maar de resultaten zijn ook hier afhankelijk van het gebruikte reagens.

- Heparine Test (HepTest) en protrombinase geïnduceerde stollingstijd (PiCT)

De Heparine Test (HepTest) is een anti-Factor Xa stollingstest. Het testprincipe is gebaseerd op de inhibitie van een gekende hoeveelheid Factor Xa door directe Factor Xa inhibitoren. Plasma wordt geïncubeerd met een gekende hoeveelheid runder factor Xa. Aan dit mengsel wordt, na incubatie, een reagens (rijk aan factor V en fibrinogeen) van calciumchloride en tromboplastine toegevoegd. De stollingstijd, uitgedrukt in seconden, is recht evenredig met de hoeveelheid inhibitor.

De prothrombinase-induced clotting time (PiCT) assay is gevoelig aan factor Xa en factor IIa inhibitoren. Aan plaatjesvrij plasma van de patiënt wordt een reagens bestaande uit een gekende hoeveelheid FXa, fosfolipiden en een specifieke activator van factor V (geïsoleerd uit Russell's viper venom) toegevoegd. Na incubatie van dit mengsel met het patiëntenplasma wordt de stollingsreactie geïnitieerd door toevoegen van calcium.

Bij deze twee testen werd voor rivaroxaban een paradoxale respons gevonden: bij lage concentraties werden kortere stollingstijden waargenomen, bij hoge concentraties is de stollingstijd concentratie-afhankelijk. Deze paradoxale respons werd niet gezien bij kortere incubatietijden. Het effect werd ook niet teruggevonden bij plasma vrij van antitrombine of bij gebruik van humaan (i.p.v. runder) FXa.⁽¹⁸⁾

Deze testen (indien uitgevoerd met verkorte incubatietijden) kunnen nuttig zijn voor screening naar de aan- of afwezigheid van rivaroxaban. Maar zoals elke stollingstest zijn deze testen niet specifiek voor anti-FXa activiteit.

Nadelen: Deze twee testen zijn niet beschikbaar in de meeste laboratoria.

II. Niet geschikte test:

- aPTT

In een in vitro studie met plasma van gezonde mannelijke vrijwilligers verlengde de aPTT op een concentratie-afhankelijke manier. De concentratie nodig om de aPTT te verdubbelen was driemaal zo hoog als de concentratie nodig om de PT te verdubbelen. De PT test is dus gevoeliger dan de aPTT test voor het meten van het effect van rivaroxaban.^(18,41)

De aPTT test heeft nog heel wat beperkingen: niet-lineaire concentratie-respons relatie, grote variabiliteit tussen verschillende instrumenten, reagentia en zelfs tussen verschillende loten van hetzelfde reagens.

Tabel 4

Table 1 Summary of effects of traditional and newer agents on the PT test.

Traditional agents	Newer agents		
Warfarin	Fondaparinux	Dabigatran	Rivaroxaban
Prolongs PT and this test is used to monitor warfarin, but has a narrow therapeutic window	No effect on PT	Prolongs PT, but test has low sensitivity; results vary with thromboplastin reagents (personal unpublished results); aPTT test is more sensitive than the PT test	Prolongs PT, but not sensitive at low concentrations and results vary with thromboplastin reagents; aPTT test is less sensitive than the PT test

Table 2 Summary of effects of traditional and newer agents on the aPTT test.

Traditional agents		Agents in development		
Warfarin	UFH	Fondaparinux	Dabigatran ^a	Rivaroxaban ^b
Prolongs aPTT, but is not used	Prolongs aPTT and this test is used to monitor UFH, but results vary with different reagents; Factor Xa assay might be preferred	No clinically relevant effect on aPTT	Prolongs aPTT in a curvilinear manner, but results vary with different reagents	Prolongs aPTT (up to concentration of 1 µg/mL), but other tests are more sensitive (e.g., PT) and results vary with reagents

Samama M, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 761-772.

Studie-opzet

Studie ontwerp

In het Onze-Lieve-Vrouw ziekenhuis in Aalst werden vanaf begin januari 2012 tot en met februari 2012 stalen verzameld van patiënten onder Xarelto® of Pradaxa®. Deze patiënten werden geselecteerd op de dienst cardiologie in een Medical Need programma. Dabigatran of rivaroxaban werd ingenomen voor volgende indicatie: preventie van cardiovasculaire accidenten en systemische embolie bij patiënten met een niet-valvulaire VKF met één of meer van volgende risicofactoren.

Alle patiënten werden thuis telefonisch gecontacteerd voor uitleg in verband met de studie. Voor deelname aan de studie ondertekenden alle patiënten een informed consent.

Bij elke patiënt werden twee stalen afgenomen, één voor en één twee uur na inname van dabigatran of rivaroxaban om zowel een dal- als een piekwaarde te hebben. De citraatstalen werden onmiddellijk na afname gecentrifugeerd. Het plasma werd ingevroren op -80°C tot analyse. We hebben ervoor gekozen te werken met patiëntenstalen ('ex vivo' studie) in plaats van met gespikede stalen ('in vitro') omwille van de lagere kostprijs en omdat deze manier beter aanleunt bij de werkelijke situatie.

Het doel van deze studie is de validatie en introductie van testen voor de kwantificatie van dabigatran en rivaroxaban in ons laboratorium en de invloed van deze nieuwe anticoagulantia op aPTT, PT en/of andere testen nagaan. Tevens willen we uitzoeken of we onder- of overdosering van deze medicatie kunnen detecteren met onze routine stollingstesten.

Voor de kwantificatie van deze nieuwe anticoagulantia gebruiken we de commerciële testen van HYPHEN BioMed, namelijk de gecalibreerde verdunde trombinetijd Hemoclot® Thrombin Inhibitors voor dabigatran en de chromogene anti-FXa bepaling Biophen® DiXal voor rivaroxaban.

Omwille van het beperkt aantal analyses per kit werd ons validatieplan als volgt opgesteld: calibratie van de twee testen, intrarun aan de hand van twee controlematerialen (10 opeenvolgende analyses in 1 run), patiëntenstalen (dal- en piekwaarde) in duplo, lineariteit (5 concentraties, in duplo) en carryover. De aPTT en PT worden in duplo bepaald op beide stalen van elke patiënt.

De analyses worden in de loop van april afgewerkt en de resultaten worden daarna verwerkt.

Besluit

- (1) *Welke testen zijn beschikbaar om rivaroxaban/dabigatran te monitoren?*
- (2) *Wat is de invloed van rivaroxaban/dabigatran op de routine stollingstesten?*
- (3) *Kunnen we de routine stollingstesten gebruiken om onder- en overdosering te detecteren?*

Dabigatran etexilaat (Pradaxa®), een orale, reversibele directe trombine inhibitor en rivaroxaban (Xarelto®), een orale, reversibele factor Xa inhibitor zijn in België reeds geregistreerd voor primaire preventie van veneuze trombo-embolie bij electieve orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese) en voor preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met non-valvulaire voorkamerfibrillatie.

Dabigatran etexilaat en rivaroxaban hebben een voorspelbaar farmacokinetisch profiel, waardoor inname van een vaste dosis mogelijk is en routine monitoring niet vereist is. Echter, in bepaalde situaties, bij bloeding, bij een trombo-embolisch event, bij urgente ingrepen of bij een specifieke populatie, zou monitoring van deze nieuwe anticoagulantia toch nuttig kunnen zijn.

De meest geschikte test voor kwantificatie van deze nieuwe anticoagulantia is de gecalibreerde verdunde trombinetijd Hemoclot® Thrombin Inhibitors voor dabigatran en de chromogene anti-FXa bepaling Biophen® DiXaI voor rivaroxaban. Deze testen zijn niet routinematig beschikbaar in elk laboratorium.

Indien beschikbaar, zijn trombinetijd en 'ecarine clotting time' gevoelige testen voor de monitoring van dabigatran. De protrombine tijd (PT) heeft een beperkte sensitiviteit, er is maar een beperkte verlenging bij klinisch relevante concentraties van dabigatran. De geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT) is nuttig als kwalitatieve test om de aan- of afwezigheid van dabigatran aan te tonen; als kwantitatieve test is hij af te raden wegens weinig gevoelig aan supratherapeutische levels van dabigatran.

Algemeen zijn trombinetijd en geactiveerde partiële tromboplastine tijd de beste testen om onder- of overdosering van dabigatran aan te tonen. Deze twee testen zijn ook beschikbaar in de meeste laboratoria.

Voor rivaroxaban gebruikt men het best de protrombinetijd, waarbij men tevens rivaroxaban-referentieplasma's meeneemt. De Heparine Test en Protrombinase induced Clotting Time zijn geschikte testen voor screening naar aan- of afwezigheid van rivaroxaban, maar ze zijn niet standaard aanwezig in een laboratorium. Gebruik van de geactiveerde partiële tromboplastine tijd wordt afgeraden omwille van de lage gevoeligheid.

Echter, de verlenging van de stollingstijden van aPTT en PT zijn afhankelijk van het gebruikte tromboplastinereagens. Daarom zou elk laboratorium voor zijn reagens/toestelcombinatie de invloed van dabigatran en rivaroxaban op aPTT en PT moeten nagaan.

Het Wetenschappelijk Instituut van de Volksgezondheid (WIV) start binnenkort met een studie waaraan alle geaccrediteerde laboratoria deelnemen: drie verschillende concentraties met dabigatran of rivaroxaban gespiked plasma worden opgestuurd om het effect op aPTT en PT in elk laboratorium na te gaan. De invloed op de routine stollingstesten met verschillende toestel/reagens combinaties wordt onderzocht.

Er moet, bij het interpreteren van de resultaten, steeds rekening gehouden worden met de "time after intake". Door hun kort half leven is de tijd tussen de inname van het geneesmiddel en de bloedafname een kritische determinant bij monitoren van het antistollingseffect.

TO DO/ACTIONS

- 1) De methodevalidatie van de commerciële kwantitatieve testen van HYPHEN BioMed voor beide anticoagulantia afwerken.
- 2) De invloed op de routine stollingstesten analyseren.
- 3) Richtlijnen voor de clinici in het OLV ziekenhuis in Aalst uitschrijven.
- 4) Resultaten van WIV studie afwachten en toepassen.

ATTACHMENTS

Attachment 1

Indicatie	Dabigatran etexilaat	Rivaroxaban
Primaire preventie veneuze trombo-embolische events na totale knieprothese	220 mg p.d. gedurende 10 dagen reductie naar 150 mg p.d. bij patiënten $\geq$ 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie, bij gelijktijdige behandeling met amiodarone, kinidine en verapamil	10 mg p.d. gedurende 2 weken
Primaire preventie veneuze trombo-embolische events na totale heupprothese	220 mg p.d. gedurende 28-35 dagen reductie naar 150 mg p.d. bij patiënten $\geq$ 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie, bij gelijktijdige behandeling met amiodarone, kinidine en verapamil	10 mg p.d. gedurende 5 weken
Preventie cardiovasculaire accidenten en systemische embolie bij patiënten met een niet-valvulaire VKF met één of meer van volgende risicofactoren: - Antecedenten van CVA, TIA of systemische embolie - Linkerventrieklejectiefractie < 40% - Symptomatisch hartfalen, NYHA klasse 2 of hoger - Leeftijd $\geq$ 75 jaar - Leeftijd $\geq$ 65 jaar bij bestaan van diabetes, coronair vaatlijden of arteriële hypertensie	300 mg p.d. in 2 giften Reductie naar 220 mg p.d. in 2 giften bij patiënten $\geq$ 80 jaar, bij verhoogd bloedingsrisico, bij verlaagd trombo-embolisch risico (nog geen terugbetaling)	20 mg p.d. (nog geen terugbetaling)
Behandeling VTE	(nog) niet in België (300 mg p.d. in 2 giften)	niet in België (30 mg p.d. in 2 giften gedurende 21 dagen, nadien 20 mg p.d.)
Secundaire preventie VTE en behandeling van acute coronaire syndromen	onder evaluatie	

Attachment 2

Medicamenteuze interacties van de nieuwe orale anticoagulantia (Bron: samenvattingen van de productkenmerken)

Rivaroxaban selectieve directe factor Xa-remmer	CYP	Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen. Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met azol-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol of HIV-proteaseremmers krijgen. Deze werkzame stoffen zijn sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp. Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties van rivaroxaban.
	P-glycoproteïne-inductoren	Rivaroxaban is een substraat van het transporteiwit Pgp (P-glycoproteïne)
	Andere	Rivaroxaban is een substraat van het transporteiwit Bcrp (breast cancer resistance protein).
Dabigatran directe trombineremmer	CYP	Dabigatran etexilaat en dabigatran worden niet gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem en hebben in vitro geen effect op menselijke cytochroom-P450-enzymen. Hieraan gerelateerde interacties tussen geneesmiddelen worden daarom niet verwacht bij dabigatran.
	P-glycoproteïne-inductoren	Bij gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran. Van gelijktijdige toediening van sterke P-glycoproteïneremmers (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, ketoconazol en claritromycine) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.
	Andere	Niet aanbevolen associaties: ongefractioneerde heparines, heparine, heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH), en heparinederivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische middelen, GPIIb/IIIareceptorantagonisten, clopidogrel, ticlopidine, dextran, sulfinpyrazon en vitamine K-antagonisten. Vanwege het risico van bloedingen, in het bijzonder bij NSAID's met een eliminatiehalfwaardetijd van > 12 uur, wordt daarom aanbevolen om nauwkeurig te controleren op symptomen die op een bloeding wijzen.

Attachment 3

RE-VOLUTION: worldwide program with different randomized clinical trials to assess the effects of dabigatran in the prevention and treatment of a number of thromboembolic diseases

Remarks: Funding source in all these clinical trials: Boehringer Ingelheim

STUDY DABIGATRAN	DESIGN	TREATMENT REGIMENS	PRIMARY EFFICACY OUTCOME	SECONDARY EFFICACY OUTCOME	PRIMARY SAFETY OUTCOME	SECONDARY SAFETY OUTCOME	REMARKS	RESULTS
RE-MOBILIZE	Randomized, double-blind, active controlled, non-inferiority study	Dabigatran 150mg/220mg vs. enoxaparin 30mg during 12-15 days after total knee arthroplasty	Composite of total VTE events and all-cause mortality during treatment	Composite of major VTE, proximal VTE, incidence of total VTE and all-cause mortality during follow-up, individual components of the primary outcome	Major bleeding events, clinically relevant non-major bleeding events and minor bleeding events			Both doses of dabigatran showed inferior efficacy to enoxaparin. Bleeding rates were similar.
RE-MODEL	Randomized, double-blind, active controlled, non-inferiority trial	Dabigatran 150mg/220mg vs. enoxaparin 40mg during 6-10 days after total knee replacement surgery	Total VTE + mortality	Composite of major VTE and VTE-related mortality, proximal DVT, incidence of total VTE and all-cause mortality during follow-up, and the individual components of the primary efficacy outcome	Major bleeding events, clinically relevant non-major bleeding events and minor bleeding events			Both doses of dabigatran non-inferior to enoxaparin. No significant difference in major bleeding rates with either dose compared with enoxaparin.
RE-NOVATE	Randomized, double-blind, non-inferiority	Dabigatran 150mg/220mg vs. enoxaparin 40mg during 28-35 days after	Total VTE + mortality	Composite of major VTE and VTE-related mortality,	Major bleeding events, clinically relevant non-major bleeding		Asymptomatic VTE less frequent with dabigatran (not the symptomatic events).	Both doses of dabigatran non-inferior to enoxaparin. No

	trial	hip replacement surgery		proximal DVT, and the individual components of the primary efficacy outcome	events and minor bleeding events		Study was sponsored by Boehringer Ingelheim. Eriksson and several other investigators are consultants for Boehringer Ingelheim. Three of the authors are employees of Boehringer Ingelheim.	significant difference in major bleeding rates with either dose compared with enoxaparin.
RE-LY	Randomized, blind (dose dabigatran) (warfarin open-label) study	Dabigatran 110mg bid/150mg bid vs. warfarin (dose adjusted) in patients with atrial fibrillation	Stroke or systemic embolism		Major hemorrhage	Stroke, systemic embolism and death	Significant higher rate of myocardial infarction with dabigatran. Higher rate of discontinuation with dabigatran because of significantly more common adverse event (dyspepsia) with dabigatran. Time in therapeutic range (TTR) with warfarin only 64%. Trial not double-blind.	Both doses non-inferior to warfarin with respect to the primary efficacy outcome. The 300-mg dose was superior to warfarin with respect to stroke or systemic embolism, the 220-mg dose was superior to warfarin with respect to major bleeding.
RE-COVER	Randomized, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial	Initially parenteral anticoagulation therapie for a median of 9 days, followed by dabigatran 150mg bid vs. warfarin (dose adjusted) during 6 months in the treatment of acute venous	6-month incidence of recurrent symptomatic, objectively confirmed venous thromboembolism and related deaths		Bleeding events, acute coronary syndromes, other adverse events, results of liver-function tests		Average age of 55 years, more than 90% with a creatinine clearance > 50mL/min, 95% of the study population was white. First dose of dabigatran was given only after initial	Dabigatran is non-inferior to warfarin in the prevention of recurrent event and has a similar safety profile to that of warfarin.

		thromboembolism					parenteral anticoagulation therapy for a median of 9 days: no data to support the use of dabigatran monotherapy. The median total duration of parenteral therapy of 9 days is longer than the typical duration of treatment with LMWH and VKA.	
RE-DEEM	Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, phase II trial	Four dose regimens (50/75/110/150mg bid) of dabigatran vs. placebo in addition to dual antiplatelet (aspirin, clopidogrel) treatment during 6 months in patients with a recent non-ST or ST-elevation myocardial infarct and at least 1 cardiovascular risk factor (prior MI, DM, heart failure)	Composite of major or clinically relevant minor bleeding during the 6-month treatment period	Reduction in D-dimer levels, incidences of cardiovascular ischemic events				Dabigatran, in addition to dual antiplatelet therapy, was associated with a dose-dependent increase in bleeding events and significantly reduced coagulation activity in patients with recent MI.

Remark: funding source in all these studies: Bayer AG

STUDY RIVAROXABAN	DESIGN	TREATMENT REGIMENS	PRIMARY EFFICACY OUTCOME	SECONDARY EFFICACY OUTCOME	PRIMARY SAFETY OUTCOME	SECONDARY SAFETY OUTCOME	REMARKS	RESULTS
RECORD 1 *	Randomized, multinational, double-blind study	Rivaroxaban 10mg od vs. enoxaparin 40mg for extended thromboprophylaxis (5 weeks) after elective total hip arthroplasty	Composite of deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, and all-cause mortality up to day 36	Major venous thrombo-embolism	Major bleeding			Rivaroxaban was significantly more effective than enoxaparin for extended thromboprophylaxis. No clinically significant difference in major bleeding.
RECORD 2 *	Randomized, multinational, double-blind, double-dummy trial	Rivaroxaban 10mg od for 31-39 days vs. enoxaparin 40mg for 10-14 days after total hip arthroplasty	Composite of deep-vein thrombosis, non-fatal pulmonary embolism, and all-cause mortality up to day 30-42	Major venous thromboembolism – composite of proximal deep-vein thrombosis, non-fatal pulmonary embolism, venous thromboembolism-related death during the follow-up period			Comparison between two treatments impossible because of difference in length of treatment.	Extended thromboprophylaxis with rivaroxaban was significantly more effective than short-term thromboprophylaxis enoxaparin plus placebo for the prevention of venous thromboembolism, including symptomatic events.
RECORD 3 *	Randomized, multicenter, double-blind trial	Rivaroxaban 10mg vs. enoxaparin 40mg for 10 – 14 days after total knee arthroplasty	Composite of deep vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism and all-cause mortality within 13 to 17 days after surgery	Major venous thrombo-embolism, symptomatic venous thromboembolism and death during the follow-up period	Major bleeding between intake of the first dose and 2 days after the last dose		Rivaroxaban is only superior to enoxaparin when the asymptomatic deep vein thrombosis is included in the primary efficacy outcome and has potentially a higher risk of bleeding.	Rivaroxaban was superior to enoxaparin in preventing venous thrombosis. No clinically significant differences in the incidence of bleeding or other safety outcomes between the two groups.
RECORD 4 *	Randomized, multicenter, double-blind, phase III study	Rivaroxaban 10mg od vs. enoxaparin 30mg bid for 10-14 days after total knee arthroplasty	Composite of deep vein thrombosis, non-fatal pulmonary embolism, and all-cause mortality up to day 17 after surgery		Major bleeding		Different timing of the first dose. More major, major plus clinically relevant non-major, and any bleeding	Rivaroxaban was significantly superior to enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism (10-14 days). No statistically

							events with rivaroxaban. Enoxaparine regimen not used in Europe.	significant difference in the risk of major bleeding.
ROCKET AF	Randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, event-driven, non-inferiority trial	Rivaroxaban 20mg od vs. warfarin (dose-adjusted) in patients with non-valvular AF with a history of stroke or at least 2 additional independent risk factors for future stroke	Composite of all-cause stroke and non-central nervous system systemic embolism	Composite of stroke, systemic embolism or death from cardiovascular causes; a composite of stroke, systemic embolism, death from cardiovascular causes or myocardial infarction; and individual components of the composite end points	Composite of major and clinically relevant non-major bleeding events		Time in therapeutic range (TTR) with warfarin only 55%.	Rivaroxaban was non-inferior to warfarin for the prevention of stroke or systemic embolism. No significant between-group difference in the risk of major bleeding, although intracranial and fatal bleeding occurred less frequently in the rivaroxaban group.
EINSTEIN DVT + EINSTEIN EXTENSION	Acute DVT study: Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study. Einstein-Extension: randomized, double-blind, placebo-controlled, event-driven, superiority study.	Rivaroxaban 15mg bid for 3 weeks, followed by 20mg od vs. enoxaparin followed by VKA (warfarin or acenocoumarol) for 3, 6 or 12 months in patients with acute symptomatic DVT. In parallel rivaroxaban 20mg od vs. placebo for an additional 6 to 12 months.	Symptomatic, recurrent venous thrombo-embolism Einstein-Extension: Incidence of symptomatic recurrent VTE	All-cause mortality, vascular events and net clinical benefit Einstein-Exclusion: All-cause mortality and cardiovascular events	Major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding in the initial-treatment study and major bleeding in the continued-treatment study Extension-study: major bleeding.			Rivaroxaban as effective as standard therapy, with similar safety for the treatment of acute DVT. When treatment is continued, rivaroxaban is very effective in preventing recurrences, as compared with placebo, and has an acceptable risk of bleeding.
ATLAS	Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, phase II study	Rivaroxaban, at doses 5, 10, 15 or 20mg od or bid, vs. placebo in addition to aspirin or dual antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel) after an acute coronary syndrome	Time to the first episode of death, myocardial infarction, stroke, or severe recurrent ischaemia requiring revascularization during 6 months	Time to death, myocardial infarction, stroke up to 6 months from enrolment	Clinically significant bleeding			Trend towards reduction in the primary efficacy endpoint. Increase of bleeding in dose-dependent manner.

*RECORD = REgulation of Coagulation in ORthopaedic surgery to prevent Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism