

Monitoring van dabigatran

CRITICALLY APPRAISED TOPIC 23/04/'15

Dr. Delphine Labaere

ASO Klinische Biologie

Diagnostic scenario

► “Nieuwe” orale anticoagulantia: “NOAC” (“DOAC”, “TSOC”,...)

⇒ Directe inhibitie van specifieke stollingsfactoren:

- Factor IIa (trombine): **dabigatran** (Pradaxa®)
- Factor Xa: rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®)



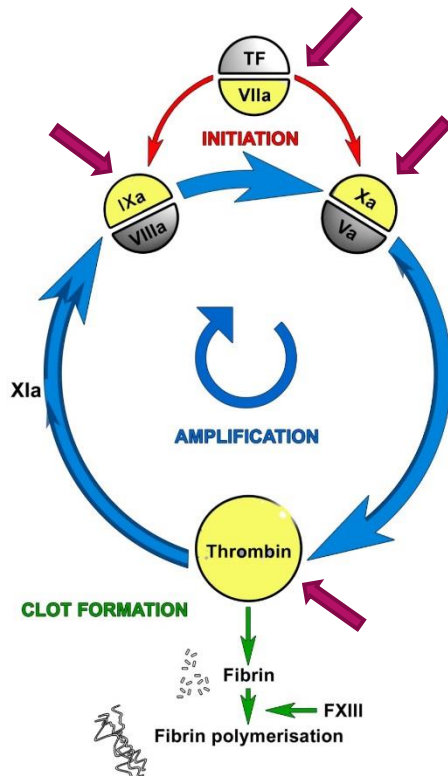
Diagnostic scenario



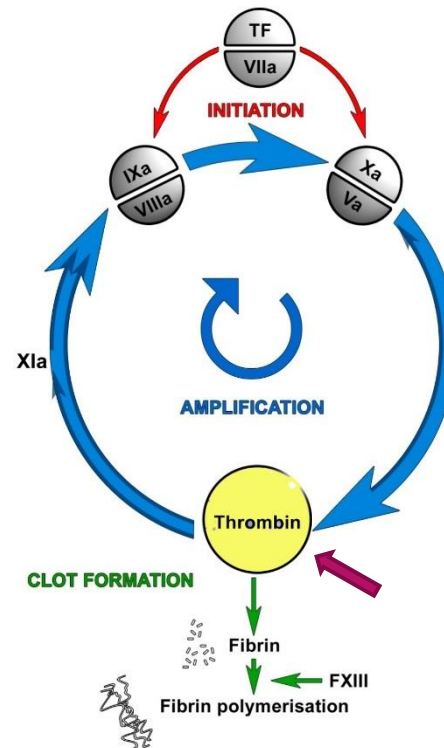
Diagnostic scenario

► Werkingsprincipe

Coumarines



Dabigatran



Diagnostic scenario

► **Farmacokinetiek:**

- Prodrug: dabigatran etexilaat: hydrolyse tot dabigatran door esterase in plasma/lever
- Excretie >80% renaal, rest geconjugeerd en via gal verwijderd
- Halfwaardetijd (normale nierfunctie): 12-14u
- Interacties (p-glycoproteïne): verapamil, amiodarone verhogen de plasmaconcentratie

Diagnostic scenario

▶ **Voordelen** t.o.v. coumarines:

- ▶ Even goede / betere bescherming tegen trombo-embolische events
- ▶ Minder bloedingen (cave GI-bloedingen)
- ▶ Kortere halfwaardetijd
- ▶ Minder interacties met andere medicatie
- ▶ Voorspelbaarder effect
- ▶ Fixed dose, geen laboratoriummonitoring nodig (?)

Diagnostic scenario

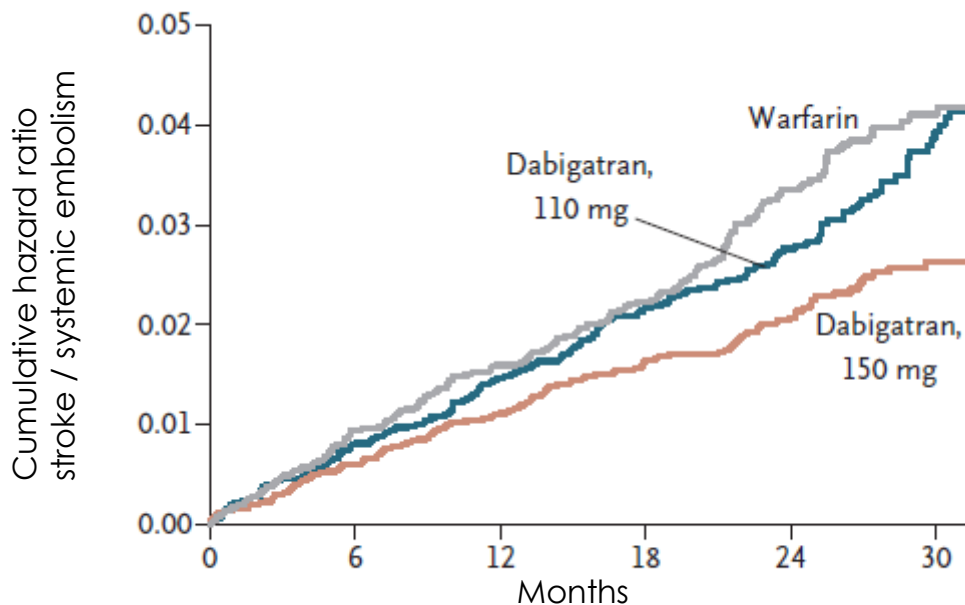
- ▶ **Voordelen** t.o.v. coumarines:
 - ▶ **Even goede / betere bescherming tegen trombo-embolische events**
 - ▶ Minder bloedingen (cave GI-bloedingen)
 - ▶ Kortere halfwaardetijd
 - ▶ Minder interacties met andere medicatie
 - ▶ Voorspelbaarder effect
 - ▶ Fixed dose, geen laboratoriummonitoring nodig (?)

Diagnostic scenario

- ▶ **Voordelen** t.o.v. coumarines:
 - ▶ Even goede / betere bescherming tegen trombo-embolische events
 - ▶ **Minder bloedingen (cave GI-bloedingen)**
 - ▶ Kortere halfwaardetijd
 - ▶ Minder interacties met andere medicatie
 - ▶ Voorspelbaarder effect
 - ▶ Fixed dose, geen laboratoriummonitoring nodig (?)

Diagnostic scenario

- Even goede/betere bescherming tegen thrombo-embolische events met minder bloedingen (vooral in patiëntengroep met slechte INR)



Diagnostic scenario

- ▶ **Voordelen** t.o.v. coumarines:
 - ▶ Even goede / betere bescherming tegen trombo-embolische events
 - ▶ Minder bloedingen (cave GI-bloedingen)
 - ▶ **Kortere halfwaardetijd**
 - ▶ Minder interacties met andere medicatie
 - ▶ Voorspelbaarder effect
 - ▶ Fixed dose, geen laboratoriummonitoring nodig (?)

Diagnostic scenario

- ▶ **Voordelen** t.o.v. coumarines:
 - ▶ Even goede / betere bescherming tegen trombo-embolische events
 - ▶ Minder bloedingen (cave GI-bloedingen)
 - ▶ Kortere halfwaardetijd
 - ▶ **Minder interacties met andere medicatie**
 - ▶ Voorspelbaarder effect
 - ▶ Fixed dose, geen laboratoriummonitoring nodig (?)

Diagnostic scenario

- ▶ **Voordelen** t.o.v. coumarines:
 - ▶ Even goede / betere bescherming tegen trombo-embolische events
 - ▶ Minder bloedingen (cave GI-bloedingen)
 - ▶ Kortere halfwaardetijd
 - ▶ Minder interacties met andere medicatie
 - ▶ **Voorspelbaarder effect**
 - ▶ Fixed dose, geen laboratoriummonitoring nodig (?)

Diagnostic scenario

- ▶ **Voordelen** t.o.v. coumarines:
 - ▶ Even goede / betere bescherming tegen trombo-embolische events
 - ▶ Minder bloedingen (cave GI-bloedingen)
 - ▶ Kortere halfwaardetijd
 - ▶ Minder interacties met andere medicatie
 - ▶ Voorspelbaarder effect
 - ▶ **Fixed dose, geen laboratoriummonitoring nodig (?)**

Diagnostic scenario

► **Nadelen:**

- Duurder
- Niet voor alle patiëntengroepen/indicaties (vb. tegenaangewezen bij kunstkleppen)
- Lange halfwaardetijd bij slechte nierfunctie: $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ = contra-indicatie
- Moeilijke neutralisatie antistollingseffect in acute situaties (antidotum 'idarucizumab' in ontwikkeling)
- Geen routine labo-testen

Diagnostic scenario

► **Nadelen:**

► **Duurder**

- Niet voor alle patiëntengroepen/indicaties (vb. tegenaangewezen bij kunstkleppen)
- Lange halfwaardetijd bij slechte nierfunctie: $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ = contra-indicatie
- Moeilijke neutralisatie antistollingseffect in acute situaties (antidotum 'idarucizumab' in ontwikkeling)
- Geen routine labo-testen

Diagnostic scenario

► Nadelen:

- Duurder
- **Niet voor alle patiëntengroepen/indicaties (vb. tegenaangewezen bij kunstkleppen)**
- Lange halfwaardetijd bij slechte nierfunctie: $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ = contra-indicatie
- Moeilijke neutralisatie antistollingseffect in acute situaties (antidotum 'idarucizumab' in ontwikkeling)
- Geen routine labo-testen

Diagnostic scenario

► Nadelen:

- Duurder
- Niet voor alle patiëntengroepen/indicaties (vb. tegenaangewezen bij kunstkleppen)
- **Lange halfwaardetijd bij slechte nierfunctie: CrCl <30 ml/min = contra-indicatie**
- Moeilijke neutralisatie antistollingseffect in acute situaties (antidotum 'idarucizumab' in ontwikkeling)
- Geen routine labo-testen

Diagnostic scenario

► **Nadelen:**

- Duurder
- Niet voor alle patiëntengroepen/indicaties (vb. tegenaangewezen bij kunstkleppen)
- Lange halfwaardetijd bij slechte nierfunctie: $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ = contra-indicatie
- **Moeilijke neutralisatie antistollingseffect in acute situaties (antidotum 'idarucizumab' in ontwikkeling)**
- Geen routine labo-testen

Diagnostic scenario

► **Nadelen:**

- Duurder
- Niet voor alle patiëntengroepen/indicaties (vb. tegenaangewezen bij kunstkleppen)
- Lange halfwaardetijd bij slechte nierfunctie: $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ = contra-indicatie
- Moeilijke neutralisatie antistollingseffect in acute situaties (antidotum 'idarucizumab' in ontwikkeling)
- **Geen routine labo-testen**

Diagnostic scenario

► Goedgekeurde indicaties voor dabigatran in Europa

Indicatie	Dosis	Duur
VTE preventie na heup/knieprothese chirurgie	220 mg 1x/d Gereduceerde dosis*: 110 mg 1x/d	28-35 d na heupprothese 10 d na knieprothese
Preventie van CVA/systemische embolen bij voorkamerfibrillatie	150 mg 2x/dag Gereduceerde dosis*: 110 mg 2x/d	Lange termijn
Behandeling en secundaire preventie van VTE <i>(niet terugbetaald in België!)</i>	150 mg 2x/dag Gereduceerde dosis*: 110 mg 2x/d	3 maanden of langer (afhankelijk van permanente/transiënte risicofactoren)

*Hoge leeftijd (>75/80 j), CrCl 30-50 ml/min, gelijktijdig gebruik andere medicatie (verapamil,...)

Vragen

- ▶ 1. Welke zijn de indicaties voor laboratorium-monitoring van dabigatran?
- ▶ 2. Welke testen zijn hiervoor geschikt en hoe dienen deze te worden gebruikt?

Indicaties voor monitoring

► 1. Routine therapeutic drug monitoring

FDA / EMA Summary of product characteristics:

“Due to their predictable effect (...) NOACs do not require routine monitoring...”



Dalspiegel variatie van 40 tot 215 ng/mL (P10-P90) ondanks zelfde dosis?

FEATURE

ANTICOAGULANTS

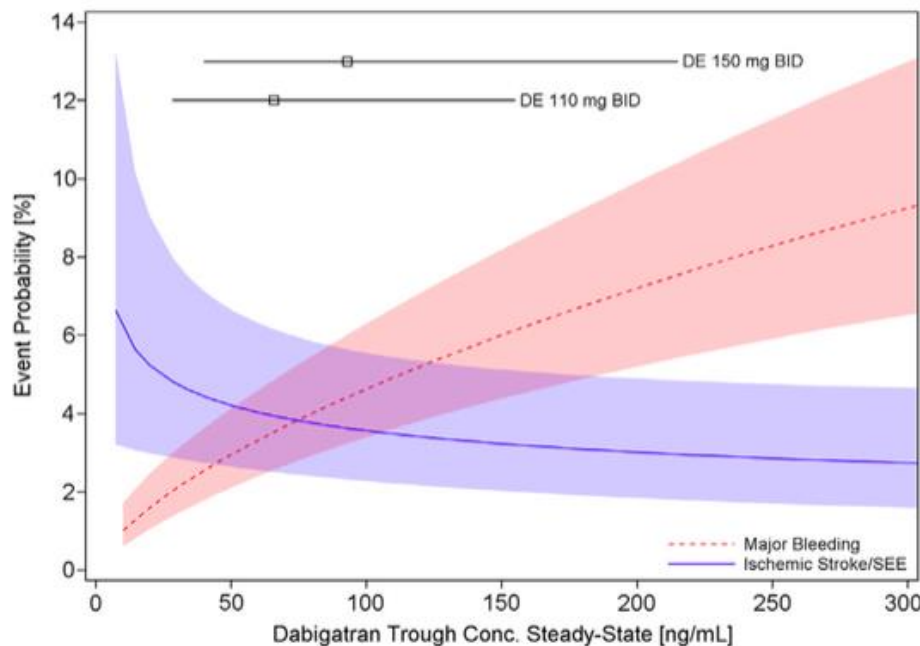
Dabigatran: how the drug company withheld important analyses

In an investigation by The BMJ Deborah Cohen finds that recommendations for use of new generation oral anticoagulants may be flawed because regulators did not see evidence showing that monitoring drug plasma levels could improve safety

Deborah Cohen investigations editor, The BMJ

Indicaties voor monitoring

- Bloeding/thrombose-risico in relatie tot dalspiegels



—■— = mediaan + P10-P90
dalspiegels in de studiepopulatie

Indicaties voor monitoring

“One dose fits all”

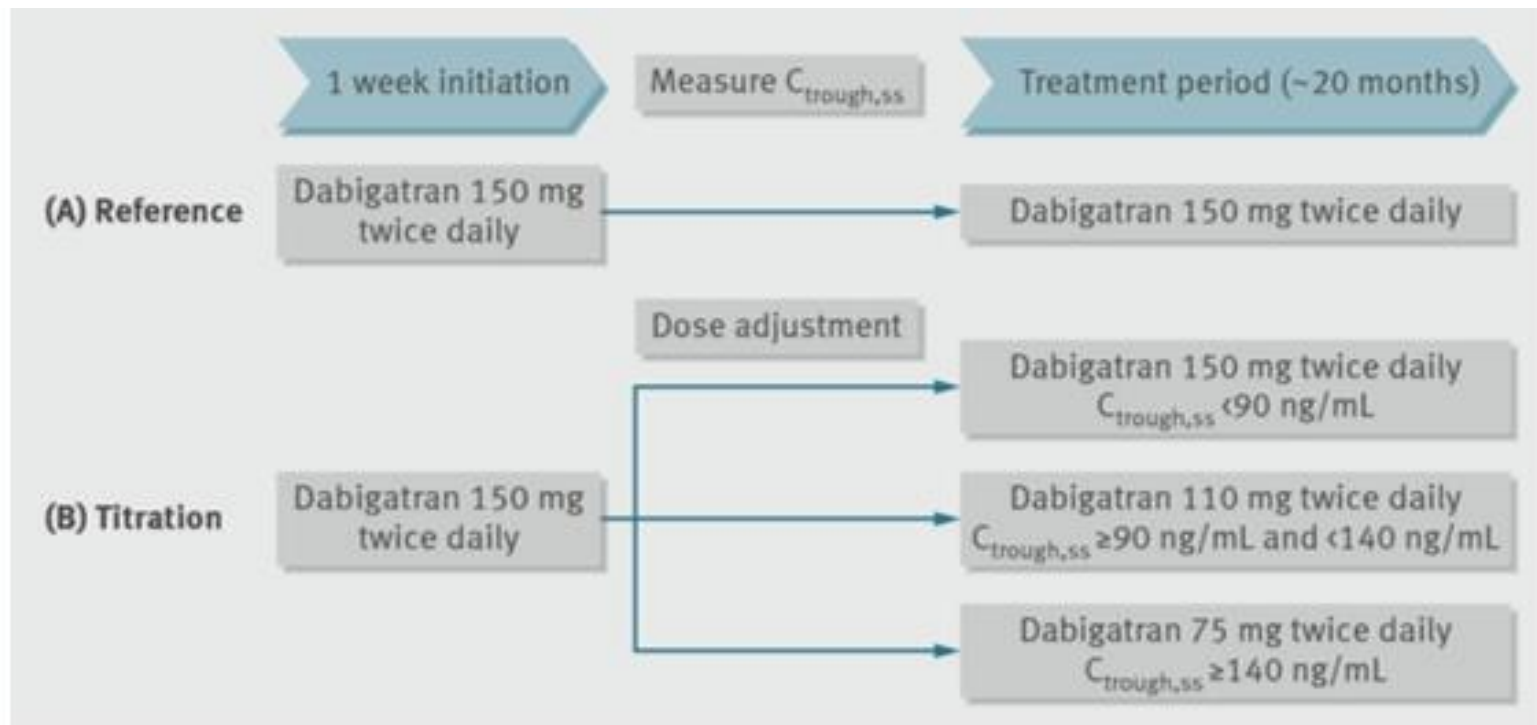


Dosisaanpassingen

- ▶ op basis van klinische karakteristieken (nierfunctie,...)
- ▶ op basis van monitoring?

Indicaties voor monitoring

- Provisoir schema (niet klinisch uitgetest):



Indicaties voor monitoring

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13: 353–359

DOI: 10.1111/jth.12823

ORIGINAL ARTICLE

Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation

N. C. CHAN,* M. COPPENS,† J. HIRSH,‡ J. S. GINSBERG,‡§ J. I. WEITZ,‡§ T. VANASSCHE,*
J. D. DOUKETIS,‡§ S. SCHULMAN‡§ and J. W. EIKELBOOM*‡§

Extreem hoge of lage dalconcentraties:

40-80% volgende dalwaarde terug in 'normale' range!



“...a single dabigatran measurement does NOT identify patients with consistently high or low values.”

Indicaties voor monitoring

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13: 1–3

LETTER TO THE EDITOR

Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation: comment

J. DOUXFILS,* B. CHATELAIN,† J.-M. DOGNÉ* and F. MULLIER†

Kritiek:

- ▶ Dalspiegels tussen 9 en 18 u na inname! ($t^{1/2} = 12\text{h}$)
- ▶ 50% onvolledige follow-up
- ▶ (Pre-)analytische factoren

Indicaties voor monitoring

► 2. Hemorrhagische / trombo-embolische events

► **Bloeding/vermoeden overdosis:** labo-testen aanbevolen

> 400-500 ng/mL = overdosis, dialyse aangewezen

< 30-50 ng/mL = weinig tot geen bijdrage van dabigatran aan de bloeding

► **Trombose:** pas starten met fibrinolyse na “normalisatie” van de stollingstesten

Cut-off?

Indicaties voor monitoring

▶ 3. Invasieve interventies

- ▶ **Electieve chirurgie:** stop 1 - 5 d (afhankelijk van aard ingreep en nierfunctie), geen bridging
- ▶ **Urgentie:** wacht 12u tenzij urgentie > bloedingsrisico
- ▶ **Epidurale anesthesie?** $5 \times t^{1/2}$ à 5 d stop

Labo-testen: aanbevolen in verschillende richtlijnen

Indicaties voor monitoring

Urgent surgery and DABIGATRAN (PRADAXA®)

[Dabigatran] $\leq$ 30 ng/ml

- Operate

30 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 200 ng/ml

- Wait up to 12 h* and obtain new dosage**
or (if time is not compatible with emergency)
- Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect***

200 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 400 ng/ml

- Wait up to 12 h* and obtain new dosage**
or (if time is not compatible with emergency)
- Maximum delay surgery
- Discuss haemodialysis, especially if $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$
- Operate, if abnormal bleeding : antagonise ***

[Dabigatran] > 400 ng/ml

- Overdose – Major haemorrhagic risk
- Discuss haemodialysis before surgery

In case of renal insufficiency, half-life of dabigatran is clearly increased

* It is not possible to accurately determine the time to reach a threshold of 30 ng/ml, so the sentence "until 12h"

** This second assay can be used to estimate the time required to obtain the threshold of 30 ng/ml

*** This proposal applies primarily to emergency situations where you cannot wait :

- PCC 25-50 UI/kg or FEIBA=30-50 UI/Kg depending on the availability
- No data are available on the thrombotic risk of high doses of PCC or FEIBA in these patients
- Reversal by CCP or FEIBA does not fully correct the abnormalities of haemostasis tests
- rFVIIa is not considered first-line

Indicaties voor monitoring

Urgent surgery and DABIGATRAN (PRADAXA®)

There is a worse proposal in case of unavailability of immediate dosage.
It does not guarantee the absence of formal haemorrhagic complications

Ratio aPTT $\leq$ 1.2 and ratio PT $\leq$ 1.2

•• Operate

Ratio $1.2 < \text{aPTT} \leq 1.5$ or ratio PT > 1.2

•• Wait up to 12 h* and obtain specific dosage / new aPTT - PT or (if time is not compatible with emergency)
•• Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect**

Ratio aPTT > 1.5

•• Wait up to 12-24 h and obtain specific dosage / new aPTT - PT or (if time is not compatible with emergency)
• If CrCl Cockcroft < 50 ml/mn, obtained specific dosage to detect overdose and discuss haemodialysis
• Maximum delay surgery
• Operate, if abnormal bleeding : antagonise **

In case of renal insufficiency, half-life of dabigatran is clearly increased

* It is not possible to accurately determine the time to reach a threshold of 30 ng/ml, so the sentence "until 12h"

** This proposal applies primarily to emergency situations where you cannot wait :

- PCC 25-50 UI/kg or FEIBA = 30-50 UI/Kg depending on the availability
- No data are available on the thrombotic risk of high doses of PCC or FEIBA in these patients
- Reversal by CCP or FEIBA does not fully correct the abnormalities of haemostasis tests
- rFVIIa is not considered first-line

Note: PT and aPTT can be disrupted for reasons other than the anticoagulant effect. We can use in a second step the analysis of the thrombin time, if available, that when normal, excludes the presence of dabigatran.

Indicaties voor monitoring

▶ 3. Invasieve interventies

Cave cut-offs!

- ▶ Extrapolatie uit data geopereerde patiënten in de RE-LY studie
- ▶ Geen evaluatie in klinische setting

Indicaties voor monitoring

▶ 4. Andere indicaties

- ▶ Extreem (hoog/laag) gewicht
- ▶ Nierfunctievermindering
- ▶ Twijfel over compliantie
- ▶ Interagerende medicatie
- ▶ Overschakelen op ander anticoagulans

Quid **interpretatie/cut-offs?**

Indicaties voor monitoring

► Conclusies:

- Routinematig monitoren (nog) niet aanbevolen
- Toekomst: dosisaanpassing o.b.v. dalwaarde?
- Specifieke situaties (bloedingen, chirurgie,...):
labotesten nuttig
- ! Cut-offs: expert opinion, niet klinisch gevalideerd

Vragen

- ▶ 1. Welke zijn de indicaties voor laboratorium-monitoring van dabigatran?
- ▶ **2. Welke testen zijn hiervoor geschikt en hoe dienen deze te worden gebruikt?**

Laboratoriumtesten voor dabigatran

► **Vereisten** voor de test

- Accuraat + precies (criteria?)

- Meetbereik:

 - Monitoring: 40 - 200 ng/mL

 - Chirurgie/bloeding: <30 – 400 ng/mL

 - Epidurale anesthesie: nog lager (10 ng/mL?)

- Beschikbaarheid: 24/24?

Laboratoriumtesten voor dabigatran

▶ Aandachtspunten bij interpretatie

- ▶ Dosis en tijdstip van inname?
- ▶ Indicatie?
- ▶ Nierfunctie?

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ LC-MS/MS
- ▶ PT
- ▶ aPTT
- ▶ TT
- ▶ dTT

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ **LC-MS/MS**
- ▶ PT
- ▶ aPTT
- ▶ TT
- ▶ dTT

Laboratoriumtesten voor dabigatran

▶ LC-MS/MS

- ▶ = Referentiemethode
- ▶ Groot meetbereik (1-400 ng/mL)
- ▶ Apparatuur en expertise vereist

Klinische bruikbaarheid:

- ▶ Wetenschappelijk onderzoek
- ▶ Eventueel klinisch gebruik (niet-urgente setting)

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ LC-MS/MS
- ▶ **PT**
- ▶ aPTT
- ▶ TT
- ▶ dTT

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ **PT** (prothrombin time) / **INR**
 - ▶ Curvilineaire relatie met concentratie dabigatran
 - ▶ Weinig gevoelig: nog normale waarden bij therapeutische concentraties

Klinische bruikbaarheid:

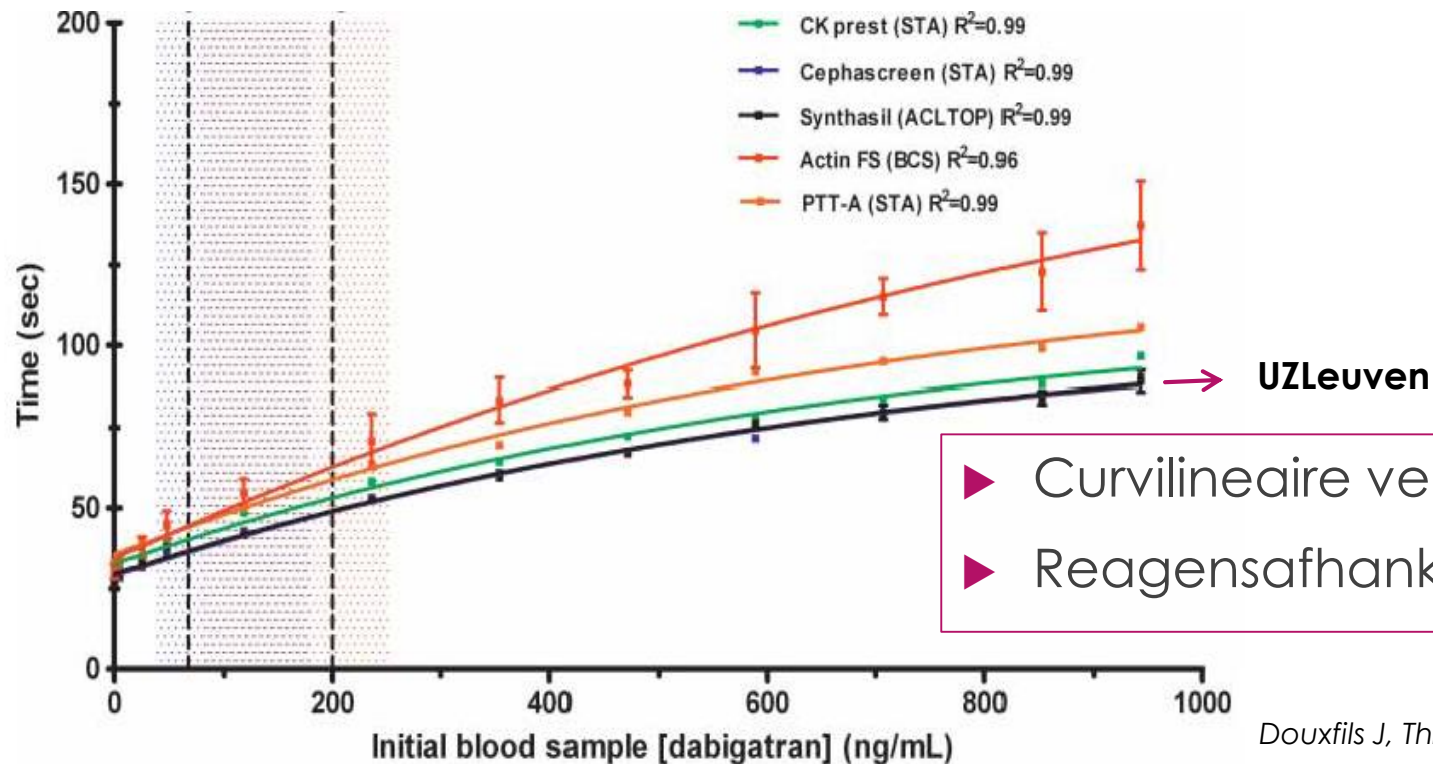
Zeer beperkt

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ LC-MS/MS
- ▶ PT
- ▶ **aPTT**
- ▶ TT
- ▶ dTT

Laboratoriumtesten voor dabigatran

► **aPTT** (activated partial thromboplastin time)



Laboratoriumtesten voor dabigatran

Klinische bruikbaarheid aPTT:

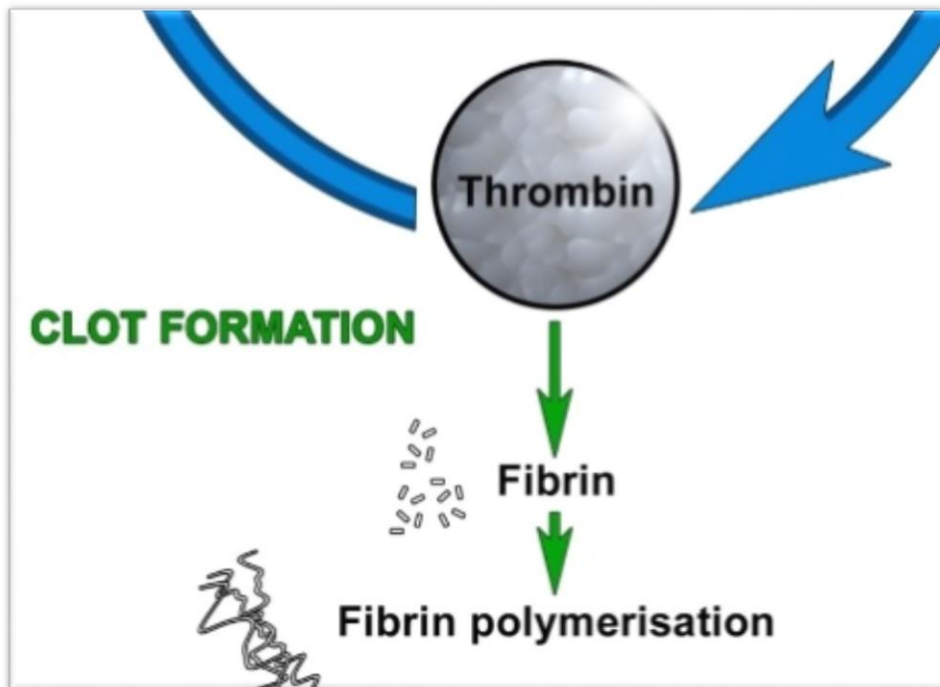
- ▶ ~~Monitoring~~: niet kwantitatief
- ▶ Urgente chirurgische ingreep / bloeding
 - ▶ Normale aPTT (ratio $<1,2$): waarschijnlijk geen therapeutische concentraties
 - ▶ aPTT ratio $> 1,5 - 2$: (hoog-)therapeutische concentraties, hoog bloedingsrisico
- ▶ ~~Epidurale anesthesie~~: niet gevoelig genoeg

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ LC-MS/MS
- ▶ PT
- ▶ aPTT
- ▶ **TT**
- ▶ dTT

Laboratoriumtesten voor dabigatran

► **TT** (thrombin time)



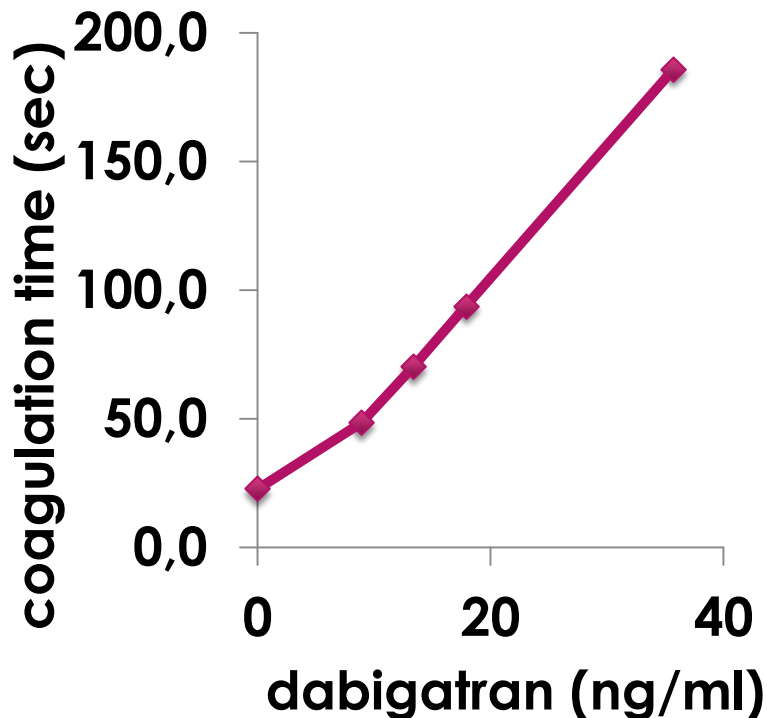
Staal + trombine



Tijd tot stolling

Laboratoriumtesten voor dabigatran

► TT (thrombin time)



- Zeer gevoelig (LOQ = 10 ng/mL)
- Invloed van fibrinogeen, heparine,...

Klinische bruikbaarheid:

- ~~► Monitoring: te smal meetbereik~~
- ~~► Chirurgie: te smal meetbereik~~
- Epidurale anesthesie:

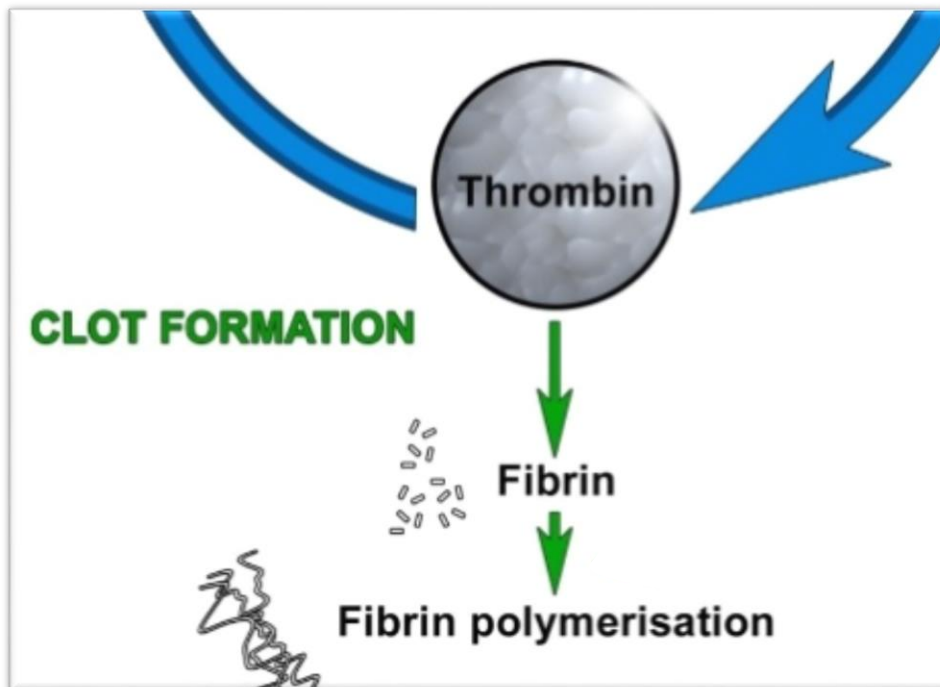
Normale TT = (quasi) geen dabigatran

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ LC-MS/MS
- ▶ PT
- ▶ aPTT
- ▶ TT
- ▶ **dTT**

Laboratoriumtesten voor dabigatran

► dTT (dilute thrombin time)



Verdund staal (1/8)
+ trombine



Tijd tot stolling

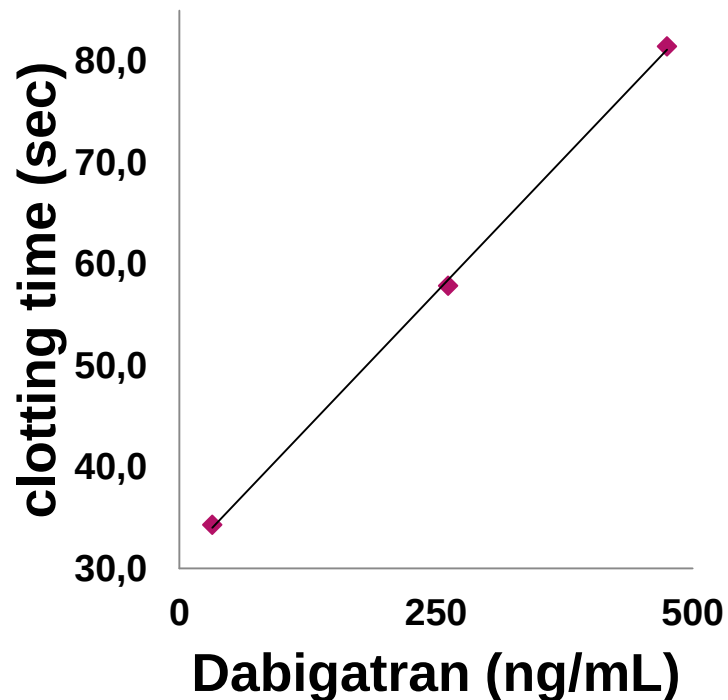


Calibratiecurve

Concentratie dabigatran

Laboratoriumtesten voor dabigatran

► dTT (dilute thrombin time)



Verdund staal (1/8)
+ trombine



Tijd tot stolling



Calibratiecurve

Concentratie dabigatran

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ **dTT** ('dilute thrombin time')
 - ▶ Goede correlatie met LC-MS/MS (> 50 ng/mL)
 - ▶ Commercieel beschikbaar: Hemoclot[®] (Hyphen)/HemosIL[®] (Instrumentation Laboratories)
 - ▶ Bruikbaar op verschillende stollingautomaten
 - ▶ Beschikbaar in UZ Leuven

Laboratoriumtesten voor dabigatran

- ▶ **dTT** ('dilute thrombin time')

- ▶ LLOQ = 31 ng/mL (UZL)



Klinische bruikbaarheid:

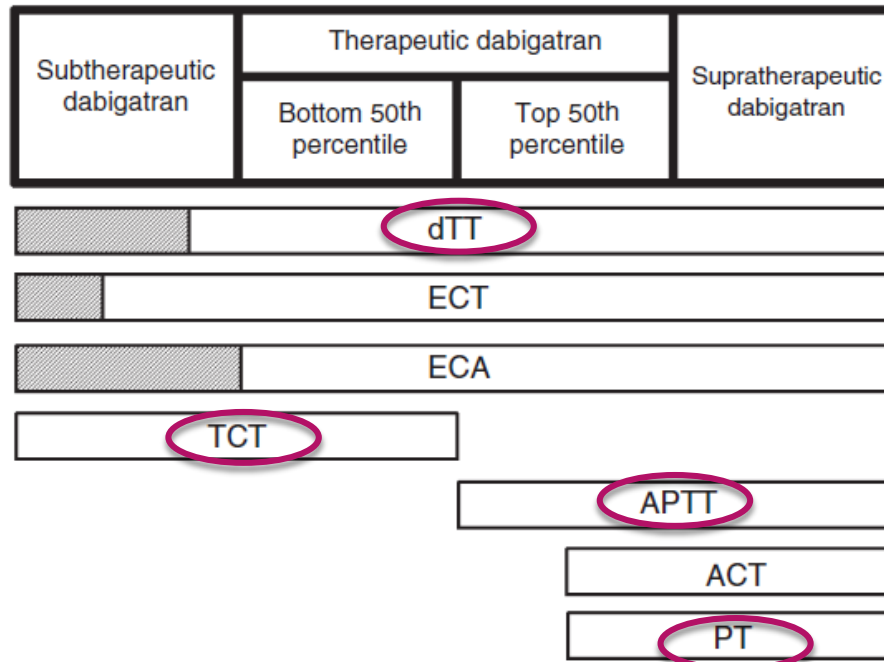
Kwantitief:

- ▶ Monitoring: OK
- ~~▶ Chirurgie: LOQ te hoog~~
- ~~▶ Epidurale anesthesie: LOQ te hoog~~

Laboratoriumtesten voor dabigatran

► Overzicht:

Bruikbaarheid stollingstesten t.o.v. concentratierange dabigatran
(≠ correcte kwantitatieve concentraties!)



UZ Leuven

Laboratoriumtesten voor dabigatran

Nood aan betere test:

- ▶ met breder meetbereik dan TT
- ▶ gevoeliger dan dTT



Hemoclot® LOW: dilutie 1/2 ipv 1/8 + specifieke calibratoren

HemosIL®: aparte calibratiecurve lage range

➡ Validaties lopende

Laboratoriumtesten voor dabigatran

Conclusies:

- ▶ LC-MS/MS = referentiemethode, maar weinig beschikbaar
- ▶ aPTT en TT: schatting van antistollingseffect van dabigatran mogelijk
- ▶ dTT : kwantitatief plasmaconcentraties meten, oppassen in lage range

Algemene conclusies

- ▶ Routinematige monitoring van dabigatran (nog) niet aanbevolen
- ▶ Meerdere situaties waarin laboratoriumtesten wel nodig/nuttig zijn
- ▶ Cut-offs: moeten worden gevalideerd in klinische studies
- ▶ Routinestollingstesten: ruwe schatting, voor kwantitatieve bepalingen zijn specifieke testen nodig
- ▶ Strategie van elk ziekenhuis: overleg tussen kliniek en labo!

TO DO's

- ▶ Optimalisatie van **dTT (LOW) assays** op ACL-TOP
- ▶ Verdere afspraken met clinici omtrent gebruik en beschikbaarheid van de testen
- ▶ Opvolgen van de literatuur