

**CAT**  
**Critically Appraised Topic**

**Titel: Monitoring van dabigatran in de praktijk**

Author: Dr. Delphine Labaere  
Supervisor: Prof. M. Jacquemin  
Search/methodology verified by: prof. P. Vermeersch  
Date: 23/04/2015

**CLINICAL BOTTOM LINE**

---

Dabigatran is een nieuw oraal anticoagulans dat wordt gebruikt voor preventie en behandeling van trombo-embolische events. In tegenstelling tot bij de klassieke vitamine K-antagonisten (VKA) wordt het routinematig monitoren van dabigatran niet aanbevolen. Nochtans verschenen er in de literatuur recent meer aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel hierdoor mogelijk toch kan worden verbeterd. In bepaalde situaties (zoals bij bloeding of invasieve interventies) en specifieke patiëntengroepen (nierinsufficiëntie, extreem gewicht,...) kunnen laboratoriumtesten zeker nuttig zijn. Het grootste probleem hierbij blijven de cut-offs, die meestal gebaseerd zijn op expert opinie en niet gevalideerd werden in een klinische context.

Meerdere laboratoriumtesten kunnen worden gebruikt bij patiënten onder dabigatran. De routine stollingstesten (aPTT, TT), kunnen enige indicatie geven van het antistollingseffect, maar zijn weinig accuraat en de resultaten moeten met grote omzichtigheid worden geïnterpreteerd. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) is de referentiemethode waarmee correcte plasmaconcentraties kunnen worden bepaald, maar de methode is beperkt beschikbaar in de routinelaboratoria. De verdunde trombinetijd (dTT) en ecarine clotting assay (ECA) zijn goede alternatieven waarmee op een kwantitatieve manier de plasmaconcentraties kunnen worden bepaald. Deze testen hebben echter hun eigen beperkingen, vooral in de lage range van het meetbereik.

Elk ziekenhuis dient, afhankelijk van de beschikbaarheid van de specifieke testen, zijn eigen strategie te bepalen voor patiënten onder dabigatran.

**CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO**

---

Anticoagulantia zijn frequent voorgeschreven geneesmiddelen voor de preventie en behandeling van trombo-embolische events, bijvoorbeeld voor de preventie van stroke bij voorkamerfibrillatie (VKF), behandeling van diepe veneuze thrombose (DVT), etc. Decennialang waren de vitamine K antagonist (coumarine-derivaten) in deze setting de enige oraal beschikbare optie. Door hun moeilijk voorspelbare farmacokinetiek, smalle therapeutische range en multiële interacties met ander medicatie, is frequente monitoring door middel van de protrombinetijd (PT) met individuele

dosisaanpassingen noodzakelijk. In de praktijk zou de helft tot een derde van de patiënten onder coumarines niet goed gereguleerd zijn.<sup>1</sup> Bloedingscomplicaties, met soms fatale afloop, komen dan ook regelmatig voor.

De beperkingen van de vitamine K antagonist hebben ertoe geleid dat men op zoek ging naar nieuwe anticoagulantia die veiliger en praktischer in gebruik zijn. De laatste jaren zijn er verschillende nieuwe producten ontwikkeld die selectief ingrijpen op een van de factoren in de stollingscascade. In de literatuur wordt naar deze groep geneesmiddelen verwezen met verschillende termen: novel/new oral anticoagulants (NOACs), direct oral anticoagulants (DOACs), non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, target-specific oral anticoagulants (TSOCs), enz.<sup>2</sup> Momenteel zijn de factor IIa inhibitor dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) en de factor Xa inhibitoren rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) en apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) op de markt. Deze CAT zal zich focussen op dabigatran, een geneesmiddel van de firma Boehringer Ingelheim.

Het anticoagulant effect van dabigatran is gebaseerd op directe, competitieve en reversibele inhibitie van trombine (factor IIa). Hierdoor wordt zowel de vorming van fibrine uit fibrinogeen als de trombine-geïnduceerde plaatjesaggregatie geremd.<sup>3</sup> Dabigatran wordt oraal toegediend als prodrug, dabigatran etexilaat. Deze wordt snel geabsorbeerd en gehydrolyseerd tot dabigatran door een esterase in het plasma en in de lever. Dabigatran heeft slechts een biologische beschikbaarheid van 6.5%.<sup>4,5</sup> Piek-concentraties worden gewoonlijk bereikt 2 uur na inname.<sup>3-6</sup> Er is een lage plasma proteïne binding (35%). Meer dan 80% wordt geëxcreteerd via de nieren, de rest wordt geconjugeerd met glucuronzuur en via de gal verwijderd. In geval van normale nierfunctie bedraagt het halfleven 12 tot 14u, dit kan echter snel oplopen bij nierinsufficiëntie.<sup>4,5</sup> Gebruik bij ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30ml/min) is dan ook tegenaangewezen, en bij matige nierinsufficiëntie wordt een dosisreductie aanbevolen.<sup>7</sup> Er zijn interacties mogelijk met geneesmiddelen die p-glycoproteïne inhiberen, zoals verapamil en amiodarone.<sup>3,8</sup> Dabigatran is beschikbaar in capsules van 75, 110 en 150 mg.<sup>9</sup>

De huidige in Europa goedgekeurde indicaties en doseringen voor dabigatran zijn terug te vinden in bijlage I. Dabigatran werd in 2008 door de European Medicines Agency (EMA) goedgekeurd voor de primaire preventie van veneuze trombose na prothese-chirurgie. In 2011 werd hier de preventie van stroke bij voorkamerfibrillatie aan toegevoegd. Recent werd dabigatran in 2014 ook door de EMA goedgekeurd (doch nog niet in België terugbetaald) voor de behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolische events (diepe veneuze trombose en longembolen).<sup>3</sup> Deze goedkeuring is gebaseerd op grote studies waarin werd aangetoond dat dabigatran in deze gevallen minstens even effectief en veilig is als de klassieke vitamine-K agonisten.<sup>10-12</sup> Ondanks dit veiliger risicoprofiel, komen ernstige bloedingen met deze medicatie nog steeds voor. Het toedienen van stollingsfactor-concentraten of fresh frozen plasma is in dergelijke gevallen niet even effectief als bij de coumarinederivaten. Omwille van de lage eiwitbinding is er wel mogelijks een gunstig effect van dialyse.<sup>1</sup> Ook bij urgente invasieve procedures wenst men soms het anticoagulerend effect te neutraliseren. Recent gaat er dan ook veel aandacht naar het zoeken naar een antidotum. Sinds kort is

idarucizumab, een monoclonale antistof gericht tegen dabigatran, in researchverband beschikbaar (ook in UZ Leuven).<sup>1</sup>

Gezien zijn voorspelbare farmacokinetiek, wordt bij dabigatran geen routine laboratorium-monitoring aanbevolen.<sup>3,4</sup> Dit is dan ook het grootste voordeel van de nieuwe producten in vergelijking met de klassieke vitamine K antagonist. Nochtans worden laboratoria regelmatig geconfronteerd met vragen van klinici om toch het antistollingseffect van dabigatran te kunnen meten. Ook in UZ Leuven wordt deze vraag regelmatig gesteld. Sinds kort is in ons centrum dan ook een test voor bepaling van dabigatranspiegels beschikbaar, en is het voor klinici mogelijk om de test aan te vragen. Het is echter nog niet helemaal duidelijk welke goede indicaties zijn om laboratoriumtesten uit te voeren bij deze patiënten. Dit zal dan ook worden bestudeerd in het eerste deel van de CAT. In het tweede deel zal verder worden nagekeken welke testen meest geschikt zijn voor het inschatten van het antistollingseffect van dabigatran en hoe deze dienen te worden gebruikt, zowel qua methodologie als qua interpretatie.

#### **QUESTION(S)**

---

- 1) *Welke zijn de indicaties voor laboratoriummonitoring van dabigatran?*
- 2) *Welke testen zijn hiervoor geschikt en hoe dienen deze te worden gebruikt?*

#### **SEARCH TERMS**

---

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: “dabigatran”, “drug monitoring”, “blood coagulation tests”, “surgery”, “preoperative care”*
- 2) *National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.cochrane.org>): search term: “dabigatran”*

#### **RELEVANT EVIDENCE (REFERENCE LIST: SEE BELOW)**

---

- 1) *Guidelines and Recommendations*  
*Ref. 3, 4, 7, 8, 15, 16, 18, 22, 23, 33*
- 2) *Reviews and Meta-analyses*  
*Ref. 1, 2, 6, 21, 24*
- 3) *Original Articles*  
*Ref. 5, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34*
- 4) *Reference Works, Handbooks and Databases*  
*Ref. 9*

## Vraag 1: Welke zijn de indicaties voor laboratoriummonitoring van dabigatran?

### **I. Routine therapeutische drug monitoring**

Dabigatran werd geïntroduceerd als een nieuw oraal anticoagulans dat zonder therapeutische monitoring minstens even effectief én veilig was als de klassieke vitamine K antagonist. <sup>11,13,14</sup>

Gezien de gekende problemen met de coumarinederivaten wat betreft compliance, over- en onderdosering... was het een belangrijke troef voor dabigatran dat in dit geval geen monitoring en dosisaanpassingen zouden nodig zijn. De richtlijnen bevelen dan ook geen routine laboratoriummonitoring aan. <sup>3,4,7,15,16</sup>

Nochtans waren er in de studies toch grote individuele verschillen in de plasmaconcentraties van dabigatran bij patiënten die dezelfde dosis innamen. Zo waren P10 en P90 van de steady state dalconcentraties in de RE-LY studie (bij een dosis van 150 mg 2x/d) respectievelijk 39,8 en 215 ng/mL (range: 1.04-809 ng/mL). Bij een gereduceerde dosis van 110 mg 2x/d was dit respectievelijk 28,2 en 155 ng/mL. <sup>17</sup> Met deze lagere dosis zag men een iets hogere incidentie van thrombo-embolische events dan met de 150 mg dosis, maar een lagere incidentie van bloedingen. <sup>12</sup> Dit heeft ertoe geleid dat deze gereduceerde dosis wordt aanbevolen voor patiënten ouder dan 75 jaar (preventie van VTE) of 80 jaar (stroke-preventie voor VKF), bij hoog bloedingsrisico (HAS-BLED score  $\geq 3$ ), bij concomitant gebruik van interagerende medicatie (vb. verapamil) en in geval van matige nierfunctievermindering (CrCl 30-50 ml/min). Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl  $< 30$  ml/min) is een contra-indicatie. <sup>4,7,18</sup>

Gezien dabigatran met deze strategie, gebaseerd op 1 vaste dosis, niet inferieur was aan coumarines, werd verondersteld dat de therapeutische range erg breed was.

Recente heranalyses van de RELY-studie hebben echter aangetoond dat er binnen de studiepopulatie toch een tendens werd gezien tot meer tromboses in de groep met lage dalwaardes, en meer hemorragische events bij hoge dalwaardes. (fig.1) <sup>17</sup> Personen met risicofactoren zoals verminderde nierfunctie, oudere leeftijd en laag gewicht, hadden meer kans op hogere dalwaardes. <sup>17</sup> De auteurs suggereren dat voor patiënten die een van deze risicofactoren hebben en zich aan de extremen van de concentratierange bevinden, een betere risk-benefit balans kan worden bereikt door de dosis aan te passen.

Voorgaande gegevens doen vermoeden dat de veiligheid en de efficiëntie mogelijks toch kan worden geoptimaliseerd door dosisaanpassingen te doen op basis van de plasmaconcentraties. Enkele bestaande richtlijnen geven ook suggesties in die richting. Zo stelt het recentste EMA document dat monitoring nuttig kan zijn bij aanwezigheid van 'bepaalde risicofactoren', al worden deze niet verder gespecificeerd. Een dalwaarde van meer dan 67 mg/L bij preventie van VTE na orthopedische chirurgie, en 200 mg/L bij VKF, zou hierbij een verhoogd bloedingsrisico betekenen.

Deze waarden zijn afgeleid van de P90 van de dalconcentraties bij patiënten onder een dosis van respectievelijk 220 mg 1x/d (voor VTE-preventie) en 150 mg 2x/d (voor VKF). Men geeft echter niet mee welke dosisaanpassing men dan precies moet doen.<sup>3</sup>

In een editorial in de British Medical Journal wordt een provisorisch voorstel van de firma Boehringer Ingelheim getoond voor VKF (fig. 2), maar dit wordt nog niet in de richtlijnen aanbevolen. Bovendien is nog niet aangetoond dat men hiermee effectief het aantal events kan verminderen.

In een recente prospectieve trial van Chan et al., waarin de dosis van dabigatran (150 mg 2x/d dan wel 110 mg 2x/d) werd aangepast aan de patiëntgebonden risicofactoren (cfr. supra), vond men gelijkaardige plasmaconcentraties tussen de 2 dosis-groepen. Hieruit werd geconcludeerd dat het aanpassen van de dosis aan de hand van deze risicofactoren een goede strategie was. Een tweede belangrijke bevinding in deze studie was de grote variabiliteit wanneer men bij dezelfde patiënt op verschillende tijdstippen (na 1 week, 2 maanden, 4 maanden en 6 maanden) metingen voor dabigatran uitvoerde, met coefficients of variation (CV's) van 32.9% en 39.5% voor respectievelijk dal- en piekspiegels. Zo zag men dat een groot deel van de patiënten met een dalwaarde boven P90 en onder P10 bij een individuele meting at baseline steady state (1 week na start), bij volgende metingen terug binnen deze grenzen vielen (respectievelijk 40 en 80%). Het nut van het uitvoeren van één meting voor het monitoren van de dosis, is volgens de auteurs dus beperkt.<sup>19</sup> De data uit deze studie moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, o.a. gezien de relatief grote variatie in het tijdstip van afname van de dalspiegels, het lage aantal patiënten, en de invloed van mogelijke (pre)analytische factoren.<sup>20</sup>

Verder onderzoek zal moeten aantonen of therapeutic drug monitoring een rol kan spelen bij het verbeteren van het risicoprofiel van dabigatran.

Fig. 1: Kans op bloeding/trombose op basis van dalconcentratie dabigatran<sup>17</sup>

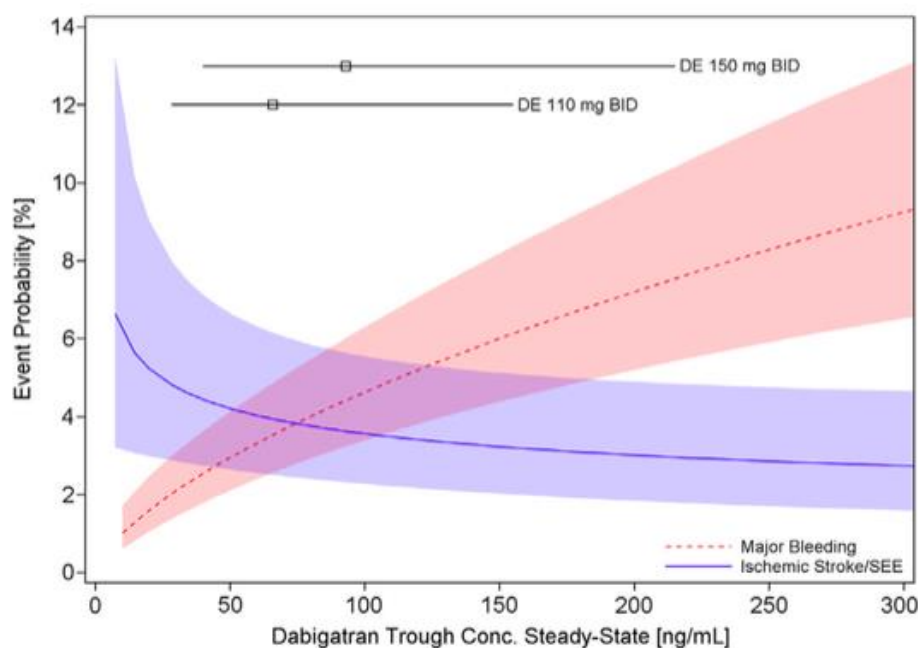
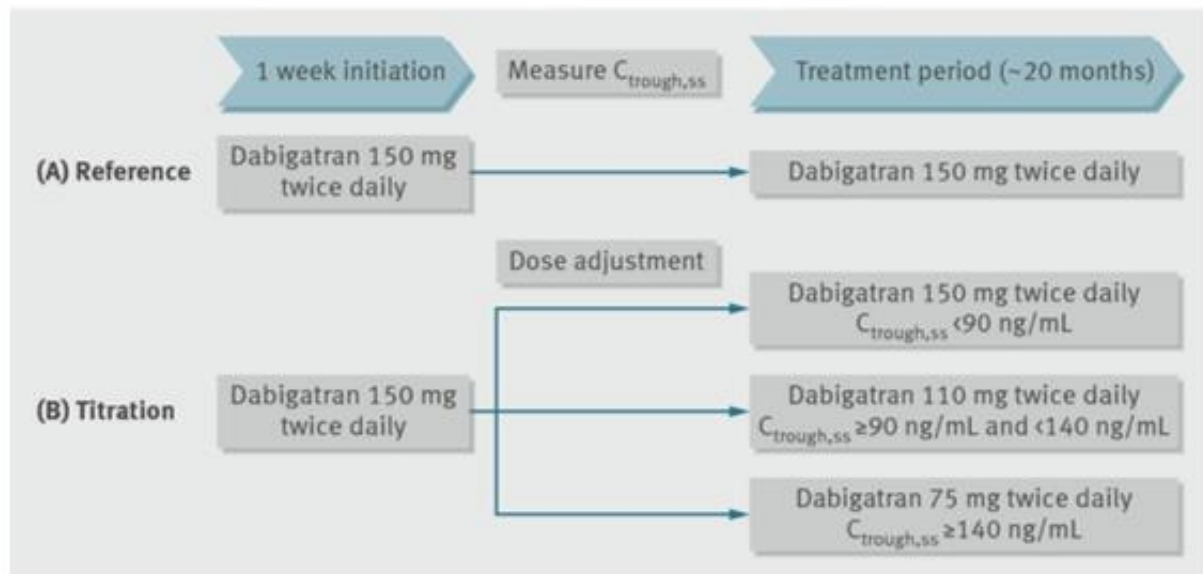


Fig. 2: Dosisaanpassingen op basis van dabigatran dalconcentraties, provisorisch schema opgesteld door Boehringer-Ingelheim.<sup>21</sup>



## 2. Hemorrhagische of trombo-embolische events

Meerdere richtlijnen bevelen aan om het stollingseffect van dabigatran te meten in geval van **bloeding** of bij vermoeden van overdosis, al worden er vaak geen richtwaardes meegegeven.<sup>3,4,16</sup>

De Franse Groupe d'Intérêt en Hémostase Periopératoire (GIHP) raadt aan om in geval van bloeding bij patiënten onder dabigatran de plasmaconcentratie te bepalen (of PT en aPTT indien specifieke testen voor dabigatran niet beschikbaar). Een concentratie hoger dan 400 ng/mL stemt overeen met een overdosis met ernstig hemorrhagisch risico. Men raadt aan om in geval van majeure bloeding steeds het anticoagulerend effect te antagoniseren (dmv stollingsfactorconcentraten, FEIBA of dialyse) tenzij bij plasmaconcentratie <30 ng/mL (of een aPTT- en PT-ratio ≤ 1.2): onder deze waarde beschouwt men het als onwaarschijnlijk dat er een relevant antistollingseffect is.<sup>22</sup> Bepalen van plasmaconcentraties kan tevens nuttig zijn om het effect van dialyse op te volgen.<sup>15,22</sup>

In de richtlijnen van de Australasian Society for Thrombosis and Haemostasis wordt dan weer gesteld dat een normale aPTT of een plasmaconcentratie <50 ng/mL waarschijnlijk uitsluit dat er een belangrijke bijdrage van dabigatran is aan de bloeding, en dat een normale trombinetijd uitsluit dat er nog dabigatran aanwezig is. Dialyse moet volgens hen vooral worden overwogen bij plasmaconcentraties hoger dan 500 ng/mL.<sup>8</sup>

In geval van **trombo-embolische events** kunnen laboratoriumtesten eventueel nuttig zijn om de therapietrouw na te gaan. Verder wordt door de EMA aanbevolen om in geval van stroke laboratoriumtesten uit te voeren als men fibrinolyse wenst uit te voeren: men raadt aan om hiermee pas te starten als de aPTT, ecarine clotting tijd (ECT) of verdunde trombinetijd (dTT) de

ULN (upper limit of normal) niet overschrijden. Er wordt echter geen cut-off waarde meegegeven voor de dTT, die wordt uitgedrukt in concentratie dabigatran (ng/mL) en dus geen echte 'upper limit of normal' heeft. <sup>3</sup>

### **3. Invasieve interventies**

Voor **electieve chirurgie** wordt aanbevolen om dabigatran te stoppen 1 tot 5 dagen vooraf, afhankelijk van de aard van de ingreep en de nierfunctie van de patiënt. Bij **urgente chirurgie** dient zo mogelijk ook te worden gewacht tot 12 uur na inname (dus bij dalconcentraties), tenzij de urgentie van de ingreep belangrijker is dan het bloedingsrisico.<sup>3,15</sup> Verschillende richtlijnen suggereren om pre-operatief laboratoriumtesten uit te voeren om het antistollingseffect in te schatten. <sup>3,8,22</sup> Ook hier geeft de Franse GHP de meest concrete aanbevelingen. (bijlage 2) Zo stelt men dat bij dabigatran spiegels lager dan 30 ng/mL kan worden geopereerd. Bij hogere waardes wordt de operatie zo mogelijk best uitgesteld. Indien uitstel niet mogelijk is, dient maximale antagonistische therapie en/of dialyse (zeker bij concentraties >200 ng/mL) te worden toegepast. <sup>22</sup> Hierbij moet wel de kanttekening worden gemaakt dat deze cut-offs zijn berekend door extrapolatie van plasmaconcentraties bij de geopereerde patiënten in de RE-LY studie. Deze patiënten hadden een chirurgische interventie 24 à 72 uur na de laatste dosis, en vertoonden geen verhoogd bloedingsrisico. Uit de gegevens omtrent de gemiddelde plasmaconcentraties bij steady state werd vervolgens berekend dat deze patiënten waarschijnlijk werden geopereerd bij plasmaconcentraties van 30 ng/mL of lager.<sup>22</sup> Dit werd echter tot dusver niet geëvalueerd in een reële situatie.

Voor regionale anesthesie wordt aanbevolen om geen epidurale katheters te plaatsen of te manipuleren tot labotesten uitwijzen dat er geen enkel anticoagulant effect meer is, of ten minste 5 halflevens te wachten. <sup>8,15</sup> In een recente interim update van de American Society of Regional Anesthesia guidelines is men nog voorzichtiger, en raadt men aan om ten minste 5 dagen te wachten vooraleer een katheter te plaatsen.<sup>23</sup>

### **4. Andere indicaties**

Er zijn nog enkele andere situaties waarin klinici mogelijks laboratoriumtesten wensen bij patiënten onder dabigatran, bijvoorbeeld bij overschakelen op een ander anticoagulans, personen met extreem gewicht, mogelijke medicatie-interacties, twijfel over de compliantie,...<sup>24</sup> Er zijn momenteel nog weinig gegevens in de literatuur over hoe de testen in die gevallen dienen te worden geïnterpreteerd.

## **Conclusies**

Momenteel wordt het routinematig monitoren van dabigatran niet aanbevolen in de richtlijnen. Er zijn echter meer en meer aanwijzingen dat het toch veiliger zou zijn om de dosis aan te passen op basis van de plasmaconcentratie. De precieze werkwijze hiervan moet nog worden gevalideerd in een klinische setting.

Daarnaast zijn er meerdere situaties waarin laboratoriumtesten in elk geval nodig/nuttig zijn. Zo zijn testen aangewezen wanneer men (dringende) chirurgie moeten uitvoeren, of wanneer de patiënt een bloedings- of trombosecomplicatie doormaakt. Ook bij bepaalde patiëntenkarakteristieken (extreem hoog/laag gewicht, slechte nierfunctie) kan dit nuttig zijn.

De richtlijnen voorzien ons hierbij van enkele richtwaardes, die echter meestal gebaseerd zijn op expert opinion en extrapolatie van data uit de grote non-inferiority trials. Het is nog niet duidelijk aangetoond dat men hiermee ook effectief bloedingscomplicaties kan vermijden.

## Vraag 2: Welke testen zijn geschikt en hoe dienen deze te worden gebruikt?

### **I. Inleiding: vereisten m.b.t. laboratoriumtesten voor dabigatran**

Wanneer men plasmaconcentraties wenst te meten van dabigatran, moet de test voldoen aan een aantal vereisten.

#### **Analytische vereisten:**

De test moet uiteraard voldoende **accuraat** en **precies** zijn, en dit in de gewenste concentratierange. Er zijn echter geen criteria (vb. Ricos) beschikbaar waaraan we de performantie van de test kunnen toetsen.

Wat betreft het **meetbereik** zou men voor therapeutische dosisaanpassingen van 30 tot 200 ng/mL moeten kunnen meten (cfr. supra). Indien men de richtlijnen van de GIHP voor chirurgie volgt (dalwaarde moet lager zijn dan 30 ng/mL), moet de limit of quantification (LOQ) ook voor deze indicatie lager liggen dan 30 ng/L. Indien men echter volledig wil uitsluiten dat er nog enig significant antistollingseffect is (bijvoorbeeld voor epidurale anesthesie), moet deze ondergrens nog lager liggen, hoewel niet duidelijk is tot op welke waarde. In geval van intoxicatie/overdosering zou het dan weer interessant zijn om in het hogere gebied ook nog correct te kunnen doseren.

In een studie van Hawes et al. toont men welke stollingstest in welke range van dabigatranconcentraties nuttig is.<sup>25</sup> (bijlage 3) Dit betekent echter niet dat deze testen ook accurate en precieze kwantitatieve informatie geven (cfr. infra).



### Praktische vereisten:

Ook is de beschikbaarheid van de testen van groot belang. In kleinere centra is het vaak niet haalbaar om de gespecialiseerde testen aan te bieden. Het doorsturen naar een ander laboratorium betekent een belangrijke toename van de turn-around-time. Ook in grotere centra laat de complexiteit van bepaalde testen vaak niet toe dat zij door elke laborant tijdens nacht of weekend kunnen worden uitgevoerd. Verder heeft het meestal praktische en financiële voordelen om de testen in batch te kunnen uitvoeren.

Voor therapeutische dosisaanpassingen is het niet nodig dat de test 24u op 24u beschikbaar is. Indien men op basis van het testresultaat echter beslissingen voor chirurgie of andere interventies zal nemen, wordt dit wel noodzakelijk.

Elk ziekenhuis zal hierover, in overleg tussen laboratorium en clinici, zijn eigen strategie moeten bepalen.

### Bijkomende aandachtspunten:

De specifieke farmacokinetiek van de DOAC's vergt een aantal aandachtspunten bij interpretatie van de testen:

- Elk testresultaat dient te worden geïnterpreteerd met kennis van de indicatie, de dosis en het tijdstip van laatste inname
- Het kennen van de nierfunctie is essentieel om inschattingen te kunnen maken van de evolutie van de dabigatranconcentraties over de tijd (bijv. bij invasieve interventies)

## **2. Mogelijke laboratoriumtesten**

### **A. LC-MS/MS**

Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) wordt beschouwd als de referentiemethode. De belangrijkste voordelen zijn het grote meetbereik (van 1 tot 400 ng/mL) en een goede precisie, waardoor de test ook geschikt is voor het bepalen van lage (subtherapeutische) concentraties.<sup>26,27</sup> Deze methode werd ook gebruikt voor het bepalen van de plasmaconcentraties in de RE-LY studie, waarvan de resultaten in de her-analyse door Reilly et al. werden gelinkt aan outcome (risico op stroke en bloeding).<sup>17</sup>

Voor LC-MS/MS is complexe apparatuur en expertise vereist, waardoor de beschikbaarheid het grootste nadeel is. Testen op LC-MS/MS worden vaak enkel in academische centra uitgevoerd, tijdens de normale werkuren en in batch. Hierdoor zal het in de meeste ziekenhuizen moeilijk zijn om een beroep te doen op deze methode in de urgente setting.

## B. PT – INR

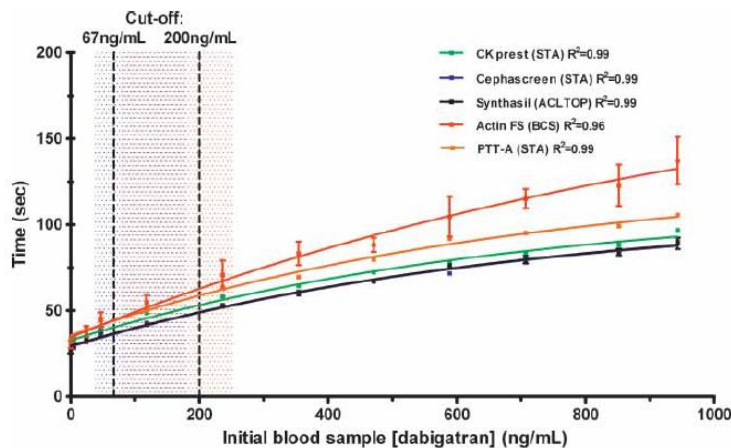
De protrombinetijd (PT) is weinig gevoelig voor dabigatran. In een studie bij VKF patiënten bleken patiënten met dabigatran concentraties tot 200 ng/mL nog een normale INR (<1.2) te hebben.<sup>27</sup> Het effect op de PT is niet lineair en is afhankelijk van methode/reagens. Zo werden in een Europese survey bij 71 laboratoria 2 plasmastalen, gespiked met 120 en 300 ng/mL dabigatran, rondgestuurd. De PT varieerde hierbij respectievelijk tussen 13.1 en 38.8 seconden (CV 36.4%) en tussen 15.7 en 50.2 seconden (CV 39%). Uitgedrukt als INR varieerden de resultaten respectievelijk van 1.00 tot 2.18 en van 1.13 tot 3.3.<sup>28</sup> Door het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV) werd een gelijkaardige studie uitgevoerd in België, waarbij de resultaten werden uitgedrukt als 'PT ratio' (stollingstijd staal / stollingstijd normale plasma pool). Bij deze studie werden twee stalen verstuurd die gespiked waren met 100 en 250 ng/mL dabigatran. De mediane PT ratio bedroeg voor de twee stalen respectievelijk 1.18 en 1.39, met een aanvaardbare CV van respectievelijk 4.5% en 7.2%. Uitgedrukt als INR, bekwam men een veel grotere variabiliteit, wat bevestigt dat deze methode van rapportage niet geschikt is voor andere anticoagulantia dan VKA.<sup>29</sup> Een normale PT of INR sluit een relevant antistollingseffect van dabigatran dus niet uit, waardoor de test als niet geschikt wordt beschouwd.

## C. aPTT

Dabigatran verlengt de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) op een curvilineaire manier met plateauvorming bij concentraties hoger dan 200 ng/mL.<sup>6</sup> De gevoeligheid is ook hier afhankelijk van het gebruikte reagens.<sup>30</sup> (fig. 3) In de studie van het WIV leverden concentraties van 100 en 250 ng/mL dabigatran een mediane aPTT ratio (stollingstijd staal / stollingstijd normale plasma pool) op van respectievelijk 1.63 en 2.04 met lage CV van respectievelijk 2.7% en 3.4%. (zie bijlage 4) Het Actin FSL reagens (Siemens) was hierbij het minst gevoelig, STA-CK Prest (Stago) het meest gevoelig. Het SynthAsil reagens (Instrumentation Laboratory), dat in UZ Leuven wordt gebruikt, was een van de gevoeliger reagentia (aPTT ratio's van respectievelijk 1.67 en 2.10). Naast het type reagens, bleek ook de analyzer waarop de test werd uitgevoerd, een (beperkte) invloed te hebben.<sup>29</sup> Naast de methode-afhankelijke gevoeligheid, zijn er nog andere problemen met de aPTT. Zo is de reproduceerbaarheid met sommige reagentia minder goed, en is bij klinische stalen de correlatie met de referentiemethode vaak suboptimaal.<sup>26,30</sup> Bovendien is de aPTT gevoelig aan pre-analytische factoren (vb. hemolyse) en is er invloed van lupus anticoagulans, factor deficiënties, etc.<sup>24</sup>

Om bovenstaande redenen is het niet mogelijk om exacte plasmaconcentraties te bepalen aan de hand van de aPTT. Sommige auteurs suggereren wel het gebruik van aPTT als ruwe schatting van het antistollings-effect van dabigatran. Bij een normale aPTT zijn de concentraties dabigatran laag, en vermoedelijk klinisch weinig relevant. Zo kan volgens de GIHP een invasieve interventie worden uitgevoerd bij een normale aPTT (ratio lager dan 1.2) gezien dit wijst op een lage plasmaconcentratie (<30 ng/mL), doch met een hogere graad van onzekerheid.<sup>22</sup>

Figuur 3: invloed van dabigatran op aPTT bepaald met verschillende reagentia<sup>30</sup>



#### D. TT

Voor de trombinetijd (TT) wordt trombine toegevoegd aan citraatplasma, waardoor vorming van fibrinedraden uit fibrinogeen wordt geïnduceerd. Dit wordt fotometrisch gedetecteerd. De test is zeer gevoelig voor dabigatran.<sup>31</sup> Bij een normale trombinetijd is er met vrij grote zekerheid vrijwel geen dabigatran (<10 ng/mL) aanwezig.<sup>32</sup>

Bij aanwezigheid van dabigatran verlengt de stollingstijd lineair met stijgende concentraties, met echter een suboptimale correlatie en hoge imprecisie bij concentraties boven 25 ng/mL.<sup>30</sup> Boven 50 à 100 ng/mL wordt het meetbereik vaak overschreden. Ook hier zijn er verschillen naargelang reagentia en toestellen.<sup>6</sup>

Bij een normale trombinetijd wordt het als veilig beschouwd om een invasieve interventie uit te voeren.<sup>4</sup> Het duurt echter zeer lang voor een normale trombinetijd wordt bereikt bij patiënten die dabigatran innemen, en waarschijnlijk is het vaak niet aangewezen of wenselijk om zo lang te stoppen voor een interventie. Voor electieve chirurgie met zeer hoog bloedingsrisico of waarbij epidurale anesthesie gepland is (en men dus volledig zeker wil zijn dat er geen dabigatran meer aanwezig is), kan het eventueel wel nuttig zijn. De thrombinetijd kan echter verhoogd zijn door andere factoren, zoals tekort aan fibrinogeen en aanwezigheid van heparine (in vivo of door contaminatie).

## E. Verdunde trombinetijd

De verdunde of 'dilute' trombinetijd (dTT) wordt door de International Society for Thrombosis and Haemostasis aanbevolen om dabigatran plasmaconcentraties te bepalen.<sup>33</sup> Bij deze test wordt het plasma door het toestel 1/8 verdund alvorens een TT uit te voeren. Er is een lineaire relatie tussen de stollingstijd en de concentratie dabigatran. Door calibratie met dabigatran-specifieke calibratoren, kunnen zo kwantitatieve bepalingen van de plasmaconcentraties gebeuren. De reagentia zijn commercieel beschikbaar onder de naam 'Hemoclot' (Hyphen) en deze kunnen op verschillende routine stollingsanalyzers worden gebruikt. Hierbij is er over het algemeen een goede correlatie met de referentiemethode (LC-MS/MS).<sup>26,27</sup> Zowel de precisie als de accuraatheid worden echter slechter in de lage range (lager dan 50 ng/mL). Zo werd er in een studie van Antovic een onderschatting van de dabigatranspiegels gezien onder de 50 ng/mL, met een CV van ongeveer 30% in de range van 30 tot 50 ng/mL.<sup>27</sup> De limit of detection (LOD) en LOQ worden hiervoor door de firma op respectievelijk 20 en 50 ng/mL gezet. In de literatuur variëren LOD en LOQ respectievelijk tussen 8 en 22 en tussen 25 en 53 ng/mL.<sup>26,31</sup>

Het is evenwel mogelijk om met een lagere verdunning (1/2 ipv 1/8) en aangepaste calibratoren de limit of quantification te verlagen tot 7 ng/mL.<sup>31</sup> Nadeel is dat men hiervoor een aparte calibratie en verschillende toestelinstellingen nodig heeft, wat vervelend is indien men niet op voorhand weet of er lage dan wel hoge waardes zullen worden gemeten.

## F. Ecarine Clotting Tijd en Ecarine Clotting Assay

Ecarine is een product afgeleid van slangengif, dat protrombine omzet in meizotrombine. Dit meizotrombine kan fibrinogeen omzetten in fibrine, waardoor stolling wordt geïnitieerd. Meizotrombine wordt geïnhibeerd bij aanwezigheid van directe trombine-inhibitoren (zoals dabigatran), maar er is geen invloed van heparine. De Ecarin Clotting Assay (ECA) is een hierop gebaseerde chromogene methode, specifiek ontwikkeld voor monitoring van trombine-inhibitoren. Hierbij wordt protrombine-buffer en een chromogeen substraat toegevoegd aan citraatplasma. Na toevoeging van ecarine wordt meizotrombine gevormd, dat het chromogeen substraat gaat klieven met vrijzetting van p-nitroaniline. Dit laatste wordt dan fotometrisch bepaald.<sup>34</sup>

De ECA vertoont een goede correlatie met de referentiemethode, doch in sommige studies iets minder goed dan de dTT.<sup>27,31</sup> Wanneer alleen de lage range van het meetbereik wordt bekeken (<50 ng/mL), heeft de test nochtans een iets beter performantie dan de gewone dTT (maar slechter dan de Hemoclot LOW). De LOD en LOQ zijn respectievelijk 14 en 46 ng/mL.<sup>31</sup> De test is echter beperkt beschikbaar in Belgische/Europese laboratoria.

## **Conclusies**

Een van de belangrijkste aandachtspunten voor de testen voor dabigatran is het meetbereik. De LOQ moet voor invasieve interventies lager dan 30 ng/mL liggen, voor bijvoorbeeld epidurale anesthesie wil men waarschijnlijk nog lager kunnen meten. Daarnaast is het ook belangrijk dat de test beschikbaar is in het ziekenhuis en het resultaat binnen aanvaardbare tijd gekend is, zeker wanneer er urgente beslissingen dienen te worden genomen.

Meerdere laboratoriumtesten kunnen worden gebruikt. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) is de referentiemethode waarmee correcte plasmaconcentraties kunnen worden bepaald, maar de methode is beperkt beschikbaar in de routinelaboratoria. De routine stollingstesten (aPTT, TT), kunnen enige indicatie geven van het antistollingseffect, maar zijn weinig accuraat en de resultaten moeten met grote omzichtigheid worden geïnterpreteerd. De verdunde trombinetijd (dTT) en ecarine clotting assay (ECA) zijn goede alternatieven waarmee op een kwantitatieve manier de plasmaconcentraties kunnen worden bepaald. Deze testen hebben echter hun eigen beperkingen, vooral in de lage range van het meetbereik.

Elk ziekenhuis dient, afhankelijk van de beschikbaarheid van de specifieke testen, zijn eigen strategie te bepalen voor patiënten onder dabigatran.

## **To do/ACTIONS**

---

- 1) Optimalisatie en verdere validatie van de dTT assay
- 2) Afspraken maken met clinici omtrent gebruik en beschikbaarheid van de testen
- 3) Opvolgen van de literatuur

## **REFERENCES**

---

1. Vanden Daelen S, Peetermans M, Vanassche T, Verhamme P, Vandermeulen E. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(1):95-103.
2. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):781-782.
3. European Medicines Agency. Pradaxa: European public assessment report - Product information. 2015.
4. Heidebüchel H, Thijs V, Verhamme P, Hermans C, Peeters A, Scavée C. Practical guide dabigatran - Guide for use in particular situations. 2013.
5. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285-295.
6. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1128-1139.
7. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e531S-575S.
8. Tran H, Joseph J, Young L, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Intern Med J.* 2014;44(6):525-536.
9. BCFI (Belgisch Centrum voor Farmcotherapeutisch informatie), [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be), 2015.

10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-956.
11. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-2352.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
13. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013;128(3):237-243.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709-718.
15. Food and Drug Administration. Prescribing information on Pradaxa. 4/2013.
16. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline - Antithrombotic Therapy Supplement 11th Edition. 2013.
17. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-328.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094-2106.
19. Chan NC, Coppens M, Hirsh J, et al. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):353-359.
20. Douxfils J, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation: comment. *J Thromb Haemost*. 2015.
21. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*. 2014;349:g4670.
22. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(6-7):382-393.
23. Anticoagulation 3rd edition - Interim update. American Society of Regional Anesthesia. <http://www.asra.com>, 2015.
24. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas JB, et al. [Why, when and how to monitor new oral anticoagulants]. *Rev Med Suisse*. 2014;10(416):326-333.
25. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2013;11(8):1493-1502.
26. Douxfils J, Dogne JM, Mullier F, et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2013;110(3):543-549.
27. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(11):1875-1881.
28. Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem*. Vol 59. United States: 2013 American Association for Clinical Chemistry.; 2013:807-814.
29. Van Blerk M, Bailleul E, Chatelain B, et al. Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays. A nationwide Belgian survey. *Thromb Haemost*. 2015;113(1):154-164.
30. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2012;107(5):985-997.
31. Douxfils J, Lessire S, Dincq AS, et al. Estimation of dabigatran plasma concentrations in the perioperative setting. An ex vivo study using dedicated coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2014;113(3).
32. Stang L, Nahiriak S, Butcher K, Szkotak AJ. Dabigatran assessment in patients with acute complications using routine coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(5):426-434.
33. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013.
34. Gosselin RC, Dwyre DM, Dager WE. Measuring dabigatran concentrations using a chromogenic ecarin clotting time assay. *Ann Pharmacother*. Vol 47. United States 2013:1635-1640.

## ATTACHMENTS

---

Bijlage 1: In Europa goedgekeurde indicaties en doseringen van dabigatran <sup>3,4</sup>

Indicatie	Dosis	Duur
VTE preventie na heup/knieprothese chirurgie	220 mg 1x/dag Gereduceerde dosis*: 110 mg 1x/dag	28-35 d na heupprothese 10 d na knieprothese
Preventie van trombo-embolische events bij voorkamerfibrillatie	150 mg 2x/dag Gereduceerde dosis**: 110 mg 2x/dag	Lange termijn
Behandeling en secundaire preventie van VTE ***	150 mg 2x/dag Gereduceerde dosis **: 110 mg 2x/dag	3 maanden of langer (afhankelijk van permanente/transiënte risicofactoren)

VTE = veneuze trombo-embolische events

\* gereduceerde dosis voor patiënten met:

- leeftijd >75 jaar
- matige nierinsufficiëntie (CrCl 30-50 ml/min)
- concomitante behandeling met amiodarone, verapamil of quinidine

\*\* gereduceerde dosis voor patiënten met:

- leeftijd >80 jaar
- concomitante behandeling met verapamil
- verhoogd bloedingsrisico

\*\*\* voor deze indicatie nog geen terugbetaling in België

Bijlage 2: GIHP aanbevelingen voor peri-operatief management bij patiënten onder dabigatran in aan- (A) of afwezigheid (B) van laboratoriumtesten voor dosage.<sup>22</sup>

**Urgent surgery and DABIGATRAN (PRADAXA®)**

[Dabigatran] ≤ 30 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>•• Operate</li> </ul>
30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>•• Wait up to 12 h* and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency)</li> <li>•• Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect***</li> </ul>
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wait up to 12 h* and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency)</li> <li>• Maximum delay surgery</li> <li>• Discuss haemodialysis, especially if CkrCl &lt; 50 ml/mn</li> <li>• Operate, if abnormal bleeding : antagonise ***</li> </ul>
[Dabigatran] > 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overdose – Major haemorrhagic risk</li> <li>• Discuss haemodialysis before surgery</li> </ul>

**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

---

**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 ≤ 1.2 and ratio PT ≤ 1.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•• Operate</li> </ul>
Ratio 1.2 < aPTT ≤ 1.5 or ratio PT > 1.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•• Wait up to 12 h* and obtain specific dosage / new aPTT - PT or (if time is not compatible with emergency)</li> <li>•• Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect**</li> </ul>
Ratio aPTT > 1.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>•• Wait up to 12-24 h and obtain specific dosage / new aPTT - PT or (if time is not compatible with emergency)</li> <li>• If CkrCl Cockcroft &lt; 50 ml/mn, obtained specific dosage to detect overdose and discuss haemodialysis</li> <li>• Maximum delay surgery</li> <li>• Operate, if abnormal bleeding : antagonise **</li> </ul>

**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\*

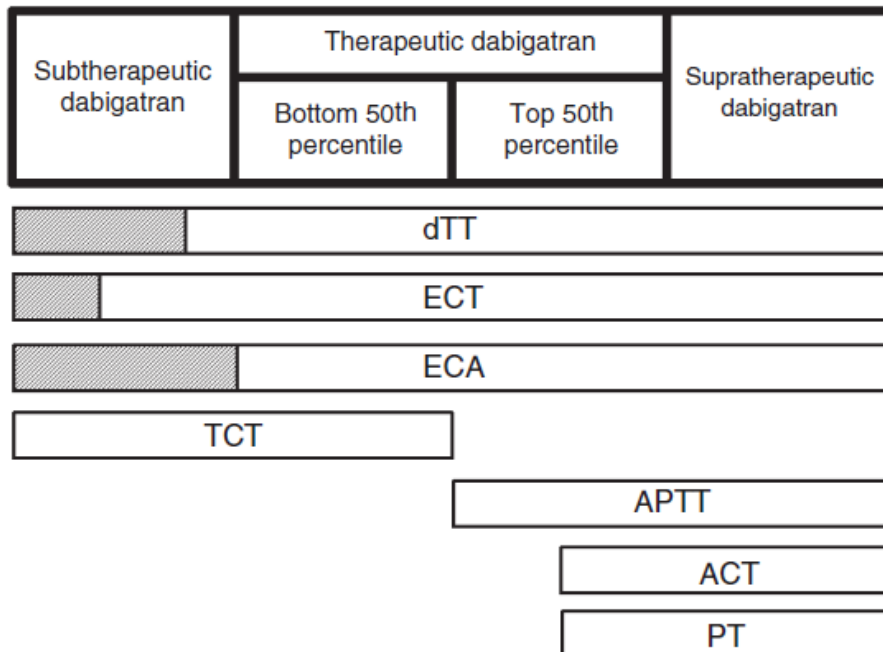
\*\* This proposal applies primarily to emergency situations where you cannot wait :

- 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.



Bijlage 3: Klinische bruikbaarheid van de verschillende stollingstesten in relatie tot de range van dabigatran plasmaconcentraties. dTT= dilute thrombin time, ECT = ecarin clotting time, ECA = ecarin chromogenic assay, ACT = activated clotting time, aPTT = activated partial thromboplastin time, PT = prothrombin time, TCT = thrombin clotting time.<sup>25</sup>



Bijlage 4: Effect van dabigatran op aPTT resultaten (uitgedrukt als aPTT ratio) bepaald met verschillende aPTT-reagentia in Belgische laboratoria, studie uitgevoerd door het WIV. N = aantal laboratoria, 100D = 100 ng/mL dabigatran, 250D = 250 ng/mL dabigatran.<sup>29</sup>

Reagent	N	100D	250D
Actin FS	45	1.64 (3.2%)	2.06 (3.4%)
Actin FSL	21	1.43 (1.2%)	1.71 (1.3%)
APTT-SP	21	1.63 (2.7%)	2.05 (2.1%)
STA-CK Prest	8	1.71 (1.4%)	2.15 (1.6%)
STA-Cephascreen	31	1.61 (1.2%)	2.02 (1.2%)
STA-PTT A	31	1.64 (1.4%)	2.04 (1.9%)
SynthASil	22	1.67 (1.8%)	2.10 (2.4%)
TriniCLOT aPTT HS	5	1.67 (3.7%)	2.02 (1.7%)
<b>Global result</b>	<b>189</b>	<b>1.63 (2.7%)</b>	<b>2.04 (3.4%)</b>