

Dabigatran bij voorkamerfibrillatie: klinische studies, voordelen en beperkingen

A. Sternotte¹, J. Douxils², B. Chatelain³, C. Chatelain⁴, F. Mullier²⁻³, J.-M. Dogné², A. Spinewine⁵

Mesh

Dabigatran; Atrial fibrillation; Complications; prevention & control

Samenvatting

Atriumfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis, in het bijzonder bij ouderen. Deze aandoening verhoogt sterk het risico op cerebrovasculaire accidenten, waardoor een antistollingsbehandeling op lange termijn nodig is. Vitamine K-antagonisten zijn doeltreffend in het verminderen van het risico op cerebrovasculaire accidenten, maar blijven moeilijk in gebruik. Daarom is het belangrijk dat nieuwe antistollingsmiddelen worden ontwikkeld.

Dabigatran is een directe trombine-inhibitor voor oraal gebruik, waarvan de prodrug, dabigatranetexilaat, bekend is onder de merknaam Pradaxa®. Het wordt gebruikt voor de preventie van trombo-embolische aandoeningen in geval van majeure orthopedische ingrepen. Het geneesmiddel werd onlangs goedgekeurd voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

De bedoeling van dit artikel is om, in het licht van de huidige inzichten, de voordelen en beperkingen van het gebruik van dabigatran bij voorkamerfibrillatie samen te vatten. Samenvattend is dabigatranetexilaat in bovenstaande indicatie niet inferieur aan warfarine. Nochtans blijven een aantal belangrijke vragen onbeantwoord, vooral aangaande het gelijktijdige gebruik van dabigatran en acetylsalicylzuur, het mogelijk verhoogd risico op myocardinfarct en de noodzaak van therapeutische monitoring.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia, especially in older people. This condition is associated with an increased risk of stroke, and long term anticoagulation treatment is therefore needed. Vitamin K antagonists are effective in reducing the risk of stroke but optimal use of these drugs remains difficult. The development of new oral anticoagulant drugs is therefore highly relevant.

Dabigatran is an oral direct thrombin inhibitor. Its prodrug, dabigatran etexilate, is marketed under the name of Pradaxa® and was initially approved for the prevention of thromboembolic events in major orthopedic surgery. It has been recently approved for stroke prevention in patients with atrial fibrillation.

The purpose of this paper is to review – in light of current knowledge – the interests and limits of using dabigatran etexilate in atrial fibrillation. Briefly, dabigatran etexilate is not inferior to warfarin in atrial fibrillation. However many questions remain unanswered, including questions related to the concomitant use of dabigatran etexilate and acetylsalicylic acid, the possible increased risk of myocardial infarction and the need for drug monitoring.

1. Inleiding

Voorkamerfibrillatie is de meest voorkomende hartritmestoornis. Een studie met 6.808 patiënten, de Rotterdam-studie¹, toonde dat het risico om bij leven voorkamerfibrillatie te ontwikkelen bij mannen 24,8% en bij vrouwen 22,9% bedraagt; dit risico neemt toe met de leeftijd. Bij patiënten met voorkamerfibrillatie is de preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA) uiterst belangrijk. Bij deze patiënten varieert het risico op CVA immers van 1 tot 18% per jaar, afhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren, zoals arteriële hypertensie, hartdecompensatie of voorgeschiedenis van embolie².

	Aandoening	Pt
C	Congestief hartfalen (Congestive Heart Failure)	1
H	Hypertensie (behandeld of onbehandeld)	1
A	Leeftijd ≥ 75 jaar	1
D	Diabetes	1
S2	Voorgeschiedenis van CVA* (cerebrovasculair accident) of TIA (transient ischemic attack) (Stroke)	2

*Bij voorgeschiedenis van CVA of TIA, overgaan naar secundaire preventie.

Tabel 1: Illustratie van de risicostratificatie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie (CHADS2-score)

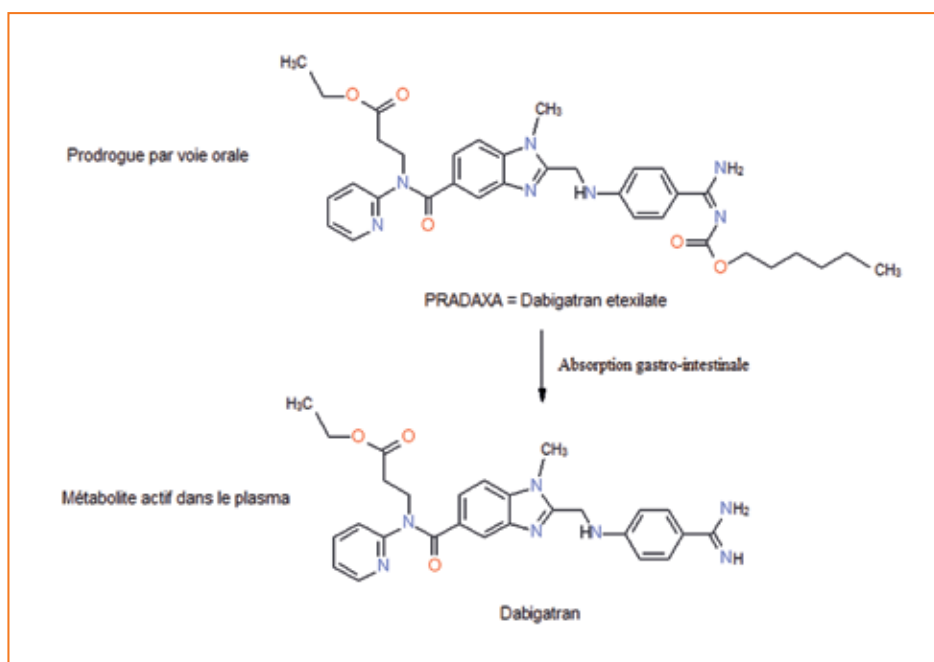
1 Universit  Catholique de Louvain – Faculty of Pharmacy and Biomedical Sciences

2 Facult s Universitaires Notre-Dame de la Paix (FUNDP), Department of Pharmacy, Namur Thrombosis and Haemostasis Center (NTHC), Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Namur, Belgium

3 Hematology Laboratory, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), CHU Mont-Godinne, Belgium

4 Hematology, UCL Mont-Godinne, Belgium

5 Université Catholique de Louvain – Louvain Drug Research Institute, Brussels and CHU Mont-Godinne, Yvoir, Belgium



Figuur 1: Moleculaire structuur van dabigatranetexilaat (Pradaxa®) en omzetting naar zijn actieve metaboliet, dabigatran.

Stratificatie van het risico op CVA gebeurt het vaakst aan de hand van de CHADS2-score (Tabel 1)³. In primaire preventie wordt bij patiënten met een laag risico op CVA (CHADS2-score van 0 of 1) en met een matig risico (CHADS2-score van 2 of 3) acetylsalicylzuur (ASA) gegeven. In het laatste geval kunnen in de preventie van trombo-embolische aandoeningen ook orale vitamine K-antagonisten (VKA), zoals acenocoumarol (Sintrom®), fenprocoumon (Marcoumar®) of warfarine (Marevan®), nodig zijn. De keuze voor orale vitamine K-antagonisten (VKA) tegenover ASA geschiedt op basis van de afweging van het CVA-risico en het bloedingsrisico. Bij patiënten met een hoog risico op CVA (CHADS2-score 4 tot 6) is het gebruik van VKA aanbevolen omdat de voordelen ruimschoots opwegen tegen de nadelen^{2,4}. In secundaire preventie bij patiënten die al een CVA of een transient ischaemic attack (TIA) hebben doorgemaakt, is het gebruik van VKA vereist; heparines met laag moleculair gewicht en ASA hebben geen bewezen werkzaamheid in deze populatie². Behandeling met VKA is doeltreffend, met een relatief risicoreductie van 64% ten opzichte van placebo of geen behandeling⁵ bij een International Normalized Ratio (INR) tussen 2 en 3. De absolute risicoreductie in primaire preventie bedraagt 2,7% per jaar (number needed to treat [NNT] om gedurende één jaar 1 cerebrovasculair accident te voorkomen = 37) en 8,4% per jaar in secundaire preventie (NNT = 12). De behandeling is helaas duur vanwege de vereiste therapeutische monitoring op lange termijn en de aanpak van complicaties als gevolg van onder- en overblootstelling⁶. Hun gebruik in de praktijk is eveneens moeilijk omwille van het nauwe therapeutische venster en van de vele geneesmiddelen- en voedingsinteracties. Daarom zou de medische wereld enigszins terughoudend zijn om een dergelijke behandeling in te stellen. Zo blijft volgens een studie in de Verenigde Staten bijna 35% van de patiënten verstoken van enige behandeling, terwijl ze in feite een preventieve behandeling voor CVA nodig hebben⁷.

Dabigatranetexilaat is de prodrug van dabigatran, een directe trombine-inhibitor. Deze werd aanvankelijk goedgekeurd door het European Medicines Agency (EMA), onder de naam Pradaxa® (Figuur 1), voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een

totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende operatie hebben ondergaan. Twee doseringen zijn in deze indicatie beschikbaar, namelijk 75 mg en 110 mg werkzaam bestanddeel. De aanbevolen dosis van Pradaxa® is 220 mg per dag, twee capsules van 110 mg in een gift gedurende een totale behandelingsduur van 10 dagen na totale knieprothese en van 28 tot 35 dagen na totale heupprothese. Onlangs werd dabigatran goedgekeurd voor gebruik in de preventie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Bij deze patiënten kan dabigatranetexilaat een interessant alternatief zijn voor VKA. In deze indicatie keurde het EMA twee doseringen goed, de capsules met 150 en 110 mg werkzaam bestanddeel, tweemaal daags in te nemen.

Dit artikel geeft een kritische analyse van studies met dabigatranetexilaat voor deze indicatie. We keken naar verschillende parameters om de risico-batenverhouding van dit middel te bepalen ten opzichte van warfarine. Ook de bijzondere farmacokinetische eigenschappen van dabigatranetexilaat worden besproken, alsook de situaties die biologische monitoring van deze molecule kunnen rechtvaardigen. Tot slot hebben we het over het huidige gebrek aan een antidoot en de manieren om hieraan het hoofd te bieden.

2. Analyse van klinische studies met dabigatran bij voorkamerfibrillatie

Twee gerandomiseerde gecontroleerde studies vergeleken dabigatranetexilaat met warfarine bij voorkamerfibrillatie: de PETRO-studie⁸ en de RE-LY-studie⁹. Een vergelijking van het ontwerp van beide studies wordt weergegeven in Tabel 2.

2.1 PETRO-studie

De eerste studie met als titel "Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study)" werd in 2007 gepubliceerd⁸. Deze gerandomiseerde multicenter fase II-studie includeerde 502 patiënten met voorkamerfibrillatie en hoog risico op CVA (voorkamerfibrillatie geassocieerd met een coronaire hartziekte en een van volgende criteria: hypertensie die medische behandeling vereist, diabetes type 1 of type 2, hartfalen of linkerventrikeldisfunctie met ejectiefraction onder de 40%, voorgeschiedenis van CVA of leeftijd boven 75 jaar) en vergeleek drie doses dabigatranetexilaat (50, 150 en 300 mg, 2x/dag) met een warfarine-controlegroep (INR tussen 2 en 3). Binnen de dabigatranetexilaatgroepen werden drie subgroepen geanalyseerd: 1) geen ASA, 2) ASA 81 mg per dag of 3) ASA 325 mg per dag.

Een verlenging van deze studie, de PETRO-Ex-studie¹⁰, werd eveneens beoordeeld. 90% van de patiënten (n=396/432) behandeld met dabigatranetexilaat in de PETRO-studie, kregen deze molecule verder.

Het primaire eindpunt was de bloedingsfrequentie. Door het lage aantal personen geïncludeerd in elke groep en de korte studieduur, kwamen weinig statistisch significante verschillen aan het licht.

Majeure bloedingen kwamen enkel voor in de groep behandeld met 300 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags plus ASA (4/64). Dit cijfer is statistisch verschillend in vergelijking met de groep behandeld met 300 mg dabigatran tweemaal daags zonder ASA (0/105; P-waarde <0,02). Het is belangrijk op te merken dat de raad belast met de veiligheidscontroles van de studie, heeft aanbevolen om bij patiënten met dabigatranetexilaat 300 mg plus ASA tweemaal daags deze combinatietherapie stop te zetten en door te gaan met dabigatranetexilaat tweemaal 300 mg per

dag alleen, omwille van de waargenomen majeure bloedingen (waarvan 3 met ASA-dosis van 325 mg en 1 met dosis van 81 mg). Naast deze 30 patiënten, staakten 13 andere patiënten ASA tijdens de studie om niet-vermelde redenen.

De bloedingsfrequentie in de groep behandeld met 50 mg dabigatran tweemaal daags was significant lager dan in de warfarinegroep (7/107 versus 12/70, P-waarde = 0,044). Er werden daarentegen twee gevallen van systemische trombo-embolie gerapporteerd met 50 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags, hetzij 1,96%.

Zeven patiënten hadden angor, waarvan twee geclassificeerd als acuut coronair syndroom (myocardinfarct of instabiele angina pectoris). De ene patiënt kreeg 50 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags plus 81 mg ASA, de andere 300 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags plus 81 mg ASA.

Ongewenste effecten kwamen vaker voor bij de dabigatranetexilaatgroepen dan in de warfarinegroepen. De belangrijkste ongewenste effecten waren gastro-intestinaal van aard (26%), waaronder abdominale pijn, dyspepsie en nausea. Dyspepsie kan te wijten zijn aan het tartaarzuur gebruikt in de Pradaxa®-capsulen om de zeer lage biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat te verhogen.

Tijdens de uitbreiding van de studie werd vastgesteld dat het risico op majeure bloedingen 4,2% per jaar bedroeg en dat dit risico significant hoger was bij patiënten die ASA namen (dosis niet gespecificeerd) (8,7% per jaar). Het percentage myocardinfarcten bedroeg 0,9% per jaar bij patiënten die dabigatran 150 mg tweemaal daags namen.

Dankzij deze fase II-studie kon het dosis-responsprofiel voor het bloedingsrisico alsook de bovengrens voor tolerantie worden bepaald. De studie toonde geen hepatisch risico van dabigatranetexilaat in vergelijking met ximelagatran, een directe trombine-inhibitor waarvan de ontwikkeling werd stopgezet vanwege de levertoxiciteit. De onderzoekers concluderen dat veel patiënten met voorkamerfibrillatie ook instabiele angina pectoris ontwikkelen of een myocardinfarct doormaken, hetgeen in feite een ASA-behandeling vereist. Daarom benadrukken ze het belang van onderzoek naar het effect van de combinatie ASA/dabigatranetexilaat op

de bloedingsfrequentie als belangrijke parameter in het opzetten van nieuwe studies.

Tot slot kunnen we met betrekking tot de veiligheid van dabigatran opmerken dat er drie vragen onbeantwoord blijven, namelijk: wat met het bloedingsrisico bij gelijktijdig gebruik van ASA? Wat met het risico van dyspepsie? En wat met de mogelijke toegenomen kans op een myocardinfarct?

De onderzoekers vermoeden immers dat dabigatranetexilaat niet beschermt tegen myocardinfarct zoals warfarine dat doet. Indertijd kwamen ze tot de hypothese dat dabigatran in afwezigheid van ASA kon leiden tot bloedplaatjesactivatie, en suggereerden dat dit kon worden aangetoond door de verhoogde uitscheiding van tromboxaan in de urine (11-dehydrothromboxane B2).

De beperkte beschikbare gegevens terzake maakten dat men slechts kwam tot een hypothese, die in toekomstige studies verder moet worden onderzocht.

	PETRO Studie ⁸ Fase II	RE-LY Studie ⁹ Fase III, non-inferioriteitsstudie
Aantal geïncludeerde patiënten	502	18.113
Bestudeerde doses dabigatranetexilaat	50, 150, 300 mg 2x/dag	110 en 150 mg 2x/dag
Vergelijkende factor	Warfarine (INR = 2-3)	Warfarine (INR = 2-3)
Inclusiecriteria	Voorkamerfibrillatie met coronaire hartziekte én ≥ 1 van de volgende complicaties: • Hypertensie waarvoor medische behandeling vereist is • Diabetes mellitus (type 1 of 2) • Symptomatisch hartfalen of linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $< 40\%$) • Voorgeschiedenis van CVA • Leeftijd > 75 jaar	Voorkamerfibrillatie bevestigd op elektrocardiogram (ECG) binnen de 6 maanden voor of bij screening én ≥ 1 van de volgende complicaties: • Voorgeschiedenis van CVA of TIA • Ventrikelejectiefractie $\leq 40\%$ • New York Heart Association (NYHA) klasse II of meer ernstige symptomen van hartfalen binnen de 6 maanden ervoor • Leeftijd 75 jaar • Leeftijd 65 - 74 jaar met diabetes mellitus of hypertensie of coronaire hartziekte
Exclusiecriteria	• Mitralisklepstenose • Mechanische hartkleppen • Geplande cardioversie • Recent myocardiinfarct (≤ 1 maand) • Recente CVA of transient ischaemic attack (TIA) • Vervanging van coronaire stent • Majeure bloeding in de afgelopen 6 maanden • Ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid ≤ 30 ml/min) • Abnormale leverdisfunctie • Kans op zwangerschap • ...	• Ernstige hartklepstoornis • CVA in de 14 dagen of ernstig CVA in de 6 maanden voor screening • Aandoening die het bleedingsrisico verhoogt • ClCr ≤ 30 ml/min • Leverziekte • Zwangerschap • ...
Primair eindpunt	• Bloedingsfrequentie geclassificeerd als majeure of mineure bloedingen	Doeltreffendheid: • Frequentie van CVA • Trombo-embolie Veiligheid: • Ernstige bloedingen
Gelijktijdige behandeling	ASA 81 of 325 mg	ASA of andere toegelaten anti-aggregerende medicatie, maar geen directe gegevens over de verdeling binnen de bestudeerde populaties
Definitie van bloeding	Majeure: Fatale bloeding of levensbedreigende retroperitoneale, intracraniale, intraoculaire, intraspinale bloeding (life-threatening bleedings). Bloedingen die een operatie of bloedtransfusie $\geq 2u$ vereisen of die geassocieerd zijn met een hemoglobinedaling $\geq 2,0$ g/L. Mineure: Onderverdeeld in klinisch relevante of schadelijke. Klinisch relevante: Hematoom > 25 cm², epistaxis van > 5min, macroscopische hematurie, spontane rectale bloedingen, tandvleesbloedingen van > 5 min, bloedingen die leiden tot ziekenhuisopname, bloedingen die bloedtransfusie $< 2u$ vereisen of elke bloeding die door de onderzoeker als relevant werd beschouwd.	Majeure: Hemoglobinedaling ≥ 20 g/L, transfusie $\geq 2u$ bloed of symptomatische bloedingen op een kritieke plaats of orgaan. « Life threatening bleeding »: Subcategorie van majeure bloedingen bestaande uit fatale bloedingen, symptomatische intracraniale bloedingen, bloedingen met hemoglobinedaling ≥ 50 g/L, bloedingen die een bloedtransfusie $\geq 4u$ of een inotropo agens vereisen of bloedingen die een chirurgische ingreep vereisen. Mineure en matige: Alle andere bloedingen die niet in bovenstaande categorieën werden opgesomd.

Tabel 2: Vergelijkende tabel van de protocollen van de PETRO- en de RE-LY-studie.

2.2 RE-LY-studie

De RE-LY-studie met als titel "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY Study)" werd in 2009 gepubliceerd⁹. Deze gerandomiseerde, multicentrische non-inferioriteitsstudie^{b 11} heeft over een periode van twee jaar 18.113 patiënten met voorkamerfibrillatie en ten minste één risicofactor voor CVA gevolgd, en twee doses dabigatranetexilaat (110 mg en 150 mg 2x daags) vergeleken met een warfarine-controlegroep (INR 2 tot 3).

Het primaire eindpunt was de frequentie van CVA of trombo-embolie voor wat de werkzaamheid betrof (samengesteld eindpunt) en majeure bloeding voor wat de veiligheid betrof. Beide doses dabigatranetexilaat zijn bewezen niet inferieur aan warfarine; de hoogste dosis was zelfs superieur aan warfarine, maar met een verhoogd bleedingsrisico.

Opvallend in de eerste plaats is dat de belangrijkste besproken aspecten in de PETRO-studie niet werden meegenomen in het ontwerp van de RE-LY-studie, namelijk de impact van het gecombineerde gebruik van dabigatranetexilaat en ASA op het bleedingsrisico. Dit is des te frappanter omdat een van de auteurs van de PETRO-studie betrokken was bij het ontwerp van de RE-LY-studie¹². Anderzijds concluderen de auteurs dat beide doses dabigatranetexilaat niet inferieur zijn aan warfarine, dat de dosis van 150 mg superieur is wat het primaire eindpunt betreft en dat de dosis van 110 mg superieur is op vlak van bleedingsrisico. Een kritische bespreking van de studie gepubliceerd in het tijdschrift *Minerva* legt de vinger op een aantal methodologische tekortkomingen van deze studie¹³. Een voorbeeld hiervan is dat geblindeerd werd voor de dabigatranarmen, maar niet voor de controlegroep (warfarine). De open labelopzet in plaats van een dubbele blindering voor de warfarinegroep kan aanleiding gegeven hebben tot bias bij het signaleren of bij het toewijzen van gebeurtenissen.¹³

b Een non-inferioriteitsstudie heeft als doel na te gaan of de behandeling X (meestal een nieuw geneesmiddel) niet inferieur is (soms spreekt men van «equivalent») aan een standaardbehandeling Y. Deze verschilt van de zogenaamde superioriteitsstudies, waarbij het de bedoeling is te beoordelen of X superieur is aan Y op vlak van werkzaamheid. De non-inferioriteitsstudies zijn interessant wanneer X voordelen heeft ten opzichte van Y op vlak van toedieningsgemak, bijwerkingsprofiel en kosten.

Bovendien, zoals eerder aangehaald, vermeldden de auteurs alleen het aantal patiënten dat ASA nam aan het begin van de studie; het is een subgroepanalyse uitgevoerd door Eikelboom et al.¹⁴ die de impact van de behandeling met ASA tijdens de studie heeft aangetoond. Zij zagen tevens dat het percentage myocardinfarcten hoger was met dabigatranetexilaat dan met warfarine. De stijging was niet significant voor de dosis van 110 mg en lag voor de dosis van 150 mg op de grens van statistische significantie. De verklaring die hiervoor wordt gegeven, is dat warfarine een groter beschermend effect heeft tegen coronaire ischemische events dan dabigatranetexilaat. Deze hypothese wordt ondersteund door een studie waaruit blijkt dat warfarine alleen beter beschermt dan ASA alleen voor het primaire samengesteld eindpunt: overlijden, niet-fataal infarct en trombo-embolie⁷. Volgens ons moet deze conclusie enigszins worden gerelativeerd. Hoewel dabigatranetexilaat minder bescherming biedt tegen myocardinfarct dan warfarine, kan het nodig zijn om ASA aan dabigatranetexilaat toe te voegen om bij toegenomen bleedingsrisico te beschermen tegen myocardinfarct. Bovendien werd de impact van dabigatranetexilaat op de bloedplaatjes, alleen of in combinatie met ASA, tot op heden weinig onderzocht. De gegevens van de PETRO-studie zijn in dit opzicht ook niet geruuststellend. Zo merkt dr. Tomoda Haruo van het "Tokyo Heart Institute" in een brief verschenen in het "New England Journal of Medicine" op dat het mogelijk bloedplaatjesactiverend effect in de PETRO-studie niet verder werd onderzocht. Deze auteur benadrukt dat met ximelagatran al een toename van myocardinfarct werd waargenomen in vergelijking met warfarine, en dat deze toename mogelijk verband houdt met een bloedplaatjesactiverend effect. Hij beklemtoont ten slotte dat, hoewel een verschil in frequentie van myocardinfarct van 0,2% per jaar klein kan lijken, het effect op vlak van toename op de 2,3 miljoen Amerikanen met voorkamerfibrillatie belangrijk kan zijn. Dit aantal kan oplopen tot 10 miljoen tegen 2050¹⁶. De auteurs beperken zich in hun antwoord tot de melding dat de kwestie van de mogelijke door dabigatran geïnduceerde bloedplaatjesactivering in een deelonderzoek wordt onderzocht¹⁵. We bespreken dit onderwerp meer in detail in het deel over de impact van dabigatran op de plaatjesaggregatie, verderop in het artikel. Er valt echter nog wat te zeggen over de studieaanpak met betrekking tot ASA. Zo lag het percentage gebruik

van ASA tijdens de studie in de groepen 110 mg dabigatranetexilaat, 150 mg dabigatranetexilaat en warfarine ongeveer gelijk, respectievelijk 21,1%, 19,6% en 20,8%. Nochtans is het gebruik van warfarine + ASA verre van gelijkwaardig aan warfarine alleen, zoals blijkt uit de studie "Warfarin, Aspirin, or both after myocardial infarction"¹⁷. In deze studie werd voor de combinatie een toename van het bloedingsrisico van 29% vastgesteld (cijfer dat overeenkomt met een secundair eindpunt, dus als een indicatie te beschouwen en niet als wetenschappelijke bewijs).

In dezelfde editie van de "New England Journal of Medicine", merkt dr. Moia Marco eveneens op dat het percentage majeure bloedingen in de RE-LY-studie (3,36%) hoger lag dan in andere studies van dezelfde auteur met warfarine (1,78 en 2,92%) of in studies tegen ximelagatran (1,8%) of idraparinux (1,4%). Hij oppert de hypothese dat dit ongewoon hoge percentage mogelijk te wijten is aan het groter aantal patiënten dat ASA plus warfarine nam (meer dan 20,8%), een hypothese die ook naar voor wordt geschoven door drs. Worthington en Gattellari van de Universiteit van New South Wales in Sydney. Hij wijst er tevens op dat de combinatie ASA/warfarine alleen bij patiënten met een mechanische hartklep een gunstige risico-batenverhouding heeft. Een ongepubliceerde post-hoc studie voorgesteld aan de European Society of Cardiology (ESC) te Parijs in augustus 2011 vermeldt daarentegen een voordeel van dabigatranetexilaat gecombineerd met ASA of clopidogrel op vlak van bloedingen, ten opzichte van warfarine in dezelfde omstandigheden. Rekening houdende met de voorheen besproken punten, dienen we deze bewering evenwel te relativiseren. Een subgroepanalyse van de RE-LY-studie uitgevoerd door Eikelboom et al.¹⁴ toont immers dat dabigatranetexilaat, in doses van 110 of 150 mg tweemaal daags, minder risico op bloedingen geeft dan warfarine gecombineerd met deze antiplaatjesmedicatie. Hogerop hebben we nochtans aangetoond dat warfarine alleen beter beschermt dan ASA alleen voor het primaire samengesteld eindpunt: overlijden, niet-fataal infarct en tromboembolie. Aangezien behandeling met warfarine en ASA enkel nuttig is bij patiënten met een mechanische hartklep, zou het bloedingsrisico moeten vergeleken worden tussen patiënten die dabigatran (110 of 150 mg 2x/dag) en ASA nemen en zij die alleen warfarine nemen. Het feit dat dabigatran het risico op een myocardiinfarct verhoogt, suggereert het

nut om dabigatran te combineren met een anti-aggregerende behandeling, in tegenstelling tot warfarine dat alleen lijkt te worden gebruikt. Wij menen dat er nood is aan een gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie die dabigatranetexilaat + ASA vergelijkt met warfarine alleen.

Ook belangrijk om te vermelden is dat de beoordeling van majeure bloedingen niet identiek verliep in de twee studies. Dit kan een invloed hebben gehad op de interpretatie en de vergelijking van de resultaten (Tabel 2). Het 'Scientific Subcommittee' (SSC) van de International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) heeft in 2005 een rapport gepubliceerd waarin de nood wordt aangekaart aan een uniforme definitie van majeure bloedingen in niet-chirurgische studies met patiënten behandeld met combinatiegeneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen doen toenemen¹⁸. Deze overwegingen werden logischerwijze niet meegenomen in de PETRO-studie die vóór de publicatie van dit rapport werd uitgevoerd. Maar aangezien de eerste rekrutering voor de RE-LY-studie zou dateren van december 2005, had deze definitie kunnen verwerkt worden in het studieprotocol om majeure bloedingen te definiëren.

Kortom, deze studie is in het voordeel van dabigatranetexilaat, aangezien zij bewijst dat het minstens even werkzaam is als warfarine. Nochtans menen we dat de risico's geassocieerd met het gebruik van dabigatranetexilaat nader dienen te worden onderzocht, vooral de hogere incidentie van myocardiinfarct met als gevolg de noodzaak tot het instellen van een bloedplaatjesremmende behandeling.

De publicatie van de RE-LY-studie verduidelijkt bovendien dat in de warfarinegroep het gemiddelde percentage van de duurtijd waarbinnen de INR binnen de therapeutische breedte lag, 64% bedroeg. Niettemin menen sommige auteurs dat warfarine meer voordelen kan bieden dan dabigatranetexilaat, als deze therapeutische breedte behouden blijft in meer dan 79% van de behandelingstijd¹⁹. De "Medical Officer Safety Review" merkt ook op dat het bloedingsrisico met warfarine in verband wordt gebracht met de INR-controle en dat goed opgevolgde patiënten op warfarine, wat bloedingsrisico betreft, geen enkel voordeel hebben om over te schakelen op dabigatranetexilaat²⁰.

3. Analyse van de specifieke eigenschappen van dabigatran

Op basis van de resultaten van de analyse van deze twee studies, stellen we voor om in detail een aantal specifieke eigenschappen van dabigatranetexilaat te belichten of eigenschappen die verbonden zijn aan het gebruik ervan, en die een mogelijke impact hebben op de voordelen van dabigatranetexilaat: impact op de bloedplaatjesaggregatie, farmacokinetische eigenschappen, bestaan van een antidoot en biologische/klinische monitoring.

3.1 Impact van dabigatran op de plaatjesaggregatie

Zoals vermeld in de PETRO-studie, resulteert het gebruik van dabigatran bij voorkamerfibrillatie, in vergelijking met warfarine, in een verhoogde uitscheiding van 11-dehydrothromboxane B₂, een bloedplaatjesmetaboliet⁸. Dit wijst op een bloedplaatjesactivering in de aanwezigheid van dabigatran. Deze informatie is uiterst belangrijk. Bloedplaatjesactivering kan immers leiden tot arteriële trombose, en is daarom een mogelijke verklaring voor de hogere incidentie van myocardinfarct in de groepen behandeld met dabigatranetexilaat zonder gelijktijdig ASA, ten opzichte van warfarine alleen. Ondanks het feit dat dabigatran de door trombine geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie kan afremmen, vindt echter een amplificatie van de bloedplaatjesactivering plaats door de aanwezigheid van ADP, een krachtige natuurlijke inductor van de plaatjesaggregatie²¹.

De auteurs van deze studie benadrukken dan ook de mogelijkheid om een anti-aggregerende behandeling toe te voegen aan dabigatranetexilaat. Echter, deze associatie resulteerde in de PETRO-studie in een hoger risico op majeure bloedingen in vergelijking met warfarine alleen. Klinische studies zijn lopende om de impact van dabigatran, in vergelijking met fenprocoumon, te bepalen op de door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie.

3.2 Analyse van de farmacokinetische eigenschappen

Een bijzonder kenmerk van dabigatran is de lage orale biologische beschikbaarheid. Onder de vorm van prodrug (dabigatranetexilaat) ligt de biologische beschikbaarheid van dabigatran tussen de 3 en 7%²⁰. We bespreken de gevolgen hiervan hierna meer in detail²².

Ten eerste toonde een studie bij mensen met inclusie van meer dan 100 geneesmiddelen aan dat hoe lager de gemiddelde biologische beschikbaarheid, hoe hoger de interindividuele blootstellingsvariabiliteit is; deze wordt aangegeven door de variatiecoëfficiënt (VC%)²³. Dabigatranetexilaat ontsnapt niet aan de regel. Als gevolg van systemische blootstelling aan het geneesmiddel, varieert de interindividuele variatiecoëfficiënt van de farmacokinetische parameters (AUCss en C_{max} ss) van ongeveer 20 tot 40% tussen de studies en populaties^{23,24}. Een multipale orale dosis van 100 mg dabigatranetexilaat driemaal daags geeft bijvoorbeeld een gemiddelde AUCss van 904 ng/ml.h met een variatiecoëfficiënt van 25.5%²⁴. Dit betekent dat volgens de kansverdeling van de bevolking (normale verdeling volgens Gauss), 15,9% van de patiënten een C_{max} van minder dan 673 ng/ml heeft en 15,9% van de patiënten een C_{max} hoger dan 1134 ng/ml. Dit geeft aan dat de variatiecoëfficiënt mogelijk een grote impact heeft op vlak van systemische blootstelling aan de molecule. Het risico van onder- of overdosering kan eventueel leiden tot respectievelijk verminderde werkzaamheid en veneuze trombo-embolieën of bloedingen.

De studie met betrekking tot de biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat²⁴ relateert deze belangrijke variatiecoëfficiënt voor de farmacokinetische gegevens aangezien de gemiddelde variatiecoëfficiënt van de farmacodynamische gegevens lager is dan 10%. Echter, deze bewering stoelt op metingen van de anticoagulerende effecten van dabigatran aan de hand van vier klinisch-biologische technieken, namelijk de activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), de INR, de TrombineTijd (TT) en de Ecarin Clotting Time (ECT). Er is echter aangetoond dat van deze vier technieken, alleen de TrombineTijd en ECT gevoelig genoeg zijn om het anticoagulerende effect van dabigatran in deze concentratiezone nauwkeurig te meten²⁵. Beide technieken hebben voor alle metingen een gemiddelde variatiecoëfficiënt van 19,3%, terwijl de twee andere voor alle metingen een gemiddelde variatiecoëfficiënt hadden van 9,1%.

Tot slot beschikt dabigatran over een grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek en farmacodynamiek die een toedieningsschema, afgestemd op respons en absorptie, zou kunnen rechtvaardigen.

Verder zijn de actieve bestanddelen met lage biologische beschikbaarheid bijzonder gevoelig voor afname of toename van de absorptie bij geneesmiddelinteractie.

Als substraat van P-glycoproteïne (P-gp) stijgen de plasmaconcentraties van dabigatran bij gelijktijdige toediening van een remmer van deze effluxpomp. Zo zijn verapamil, amiodaron (vaak gebruikte anti-aritmica bij voorkamerfibrillatie), claritromycine, kinidine, en in het bijzonder ketoconazol, krachtige remmers van P-gp, die samen met dabigatran, de patiënt blootstellen aan risico van overdosering en bloedingen. Krachtige inductoren van deze effluxpomp, zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentratie van dabigatran ongeveer met 2/3 verminderen²⁶.

De behandeling met een antacidum of een protonpompremmer kan de beschikbaarheid van dabigatran eveneens doen dalen (AUC met ongeveer 30% gedaald), omdat deze molecule voor absorptie een zure pH nodig heeft. Daarom is het verstandig om bij het nemen van een antacidum 2 uur te wachten vóór toediening van dabigatran. Er is uiteraard geen effect van deze spreiding voor de protonpompremmers.

Het is ook belangrijk op te merken dat dabigatran tijdens of buiten de maaltijden kan worden ingenomen, hetgeen enkel de tijd tot maximale plasmaconcentratie verlengt, maar de beschikbaarheid van de werkzame stof helemaal niet beïnvloedt.

Een ander kenmerk inherent aan dit actieve bestanddeel is de renale eliminatie. Dabigatran wordt immers voor ongeveer 80% uitgescheiden door de nieren²⁷. Er is dus een risico van overdosering bij patiënten met nierfalen. De behandeling met dabigatran is tegenaangewezen bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring (CrCl) < 30 ml/min). Patiënten met matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld; aanpassing van de dosis kan worden aanbevolen. Naar aanleiding van vijf gevallen van fatale bloeding bij patiënten behandeld met dabigatran in Japan, beveelt het EMA sinds kort een controle van de nierfunctie aan vóór instelling van de behandeling,

en dit ter uitsluiting van patiënten met ernstige nierfunctiestoornis. Tijdens de behandeling wordt de nierfunctie gemonitord bij vermoeden van verminderde nierfunctie (bijvoorbeeld in geval van hypovolemie, dehydratie of bepaalde co-medicatie). Patiënten ouder dan 75 jaar of patiënten met verminderde nierfiltratie zouden ten minste eenmaal per jaar op deze parameter moeten gecontroleerd worden.

3.3 Bestaan van een antidoot

Naast deze farmacokinetische overwegingen, is het noodzakelijk te wijzen op het feit dat er tot op heden geen antidoot beschikbaar is voor dabigatran. Een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde cross-overstudie bij gezonde proefpersonen toonde het nut van een humaan protrombinecomplex bij patiënten onder rivaroxaban, een nieuw oraal anticoagulans dat inwerkt op de geactiveerde stollingsfactor X. Deze is echter niet doeltreffend bij de in de studie gebruikte doses gericht op het inhiberen van de effecten van dabigatran op de bloedstolling²⁸. Sommigen beweren nochtans dat de kortere halfwaardetijd van dabigatran (12 tot 14 u), in vergelijking tot warfarine (36 tot 42 u), het gebrek aan een antidoot zou goedmaken op vlak van bloedingen in de klinische praktijk. Deze overweging is echter niet relevant voor alle vitamine K-antagonisten omdat de halfwaardetijd van acenocoumarol (8 tot 11 u) korter is dan die van warfarine¹⁵. Hemodialyse wordt anderzijds vermeld als mogelijkheid om de dabigatranklaring te versnellen²⁹.

3.4 Biologische/klinische monitoring

In het licht van deze bevindingen en het bleedingsrisico inherent aan het gebruik van relatief sterke orale anticoagulantia, is monitoring van dit geneesmiddel onontbeerlijk. Hierover is EMA zeer expliciet in zijn evaluatierapport met betrekking tot de gegevens in kader van de vergunningsaanvraag voor het op de markt brengen van Pradaxa® (EMA/174363/2008) voor de indicatie van preventie van diepveneuze trombose bij patiënten die een totale knie- of heupprothese ondergingen. In de conclusie van dit rapport staat duidelijk dat de farmacokinetische eigenschappen van dabigatranetexilaat, inclusief de zwakke biologische beschikbaarheid (6,5%) met grote interindividuele variabiliteit en dosisafhankelijke effect, en het bleedingsrisico, sterk wijzen op de noodzaak van monitoring.

Over de aard van de monitoring (klinisch of laboratorium) wordt daarentegen niets gezegd³⁰. Biologische monitoring lijkt ons redelijk; ook verschillende auteurs benadrukken de relevantie om te beschikken over gevalideerde, sensitieve, specifieke en gebruiksvriendelijke laboratoriumtests^{31,32}. De literatuur beschrijft enkele tests, die momenteel geëvalueerd worden. De traditionele INR laat geen precieze bepaling toe van de dosering van dabigatran en zou niet mogen gebruikt worden om diens farmacodynamische effecten te meten³¹. Zoals eerder vermeld, zijn ECT en TT twee technieken die kunnen dienen om het anticoagulerende effect van dabigatran te beoordelen. Meer specifieke tests zoals de trombinegeneratietest (TGT) of de Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI), worden eveneens voorgesteld²⁵. De TT heeft echter het nadeel te gevoelig te zijn voor dabigatran, terwijl routinetoepassing van TGT weinig waarschijnlijk en zelfs onmogelijk is. Tot op heden, lijken HTI en ECT vanwege hun hoge gevoeligheid, lineariteit en reproduceerbaarheid, de meest geschikte tests om in de meeste laboratoria patiënten op dabigatran te monitoren³³. De aPTT zou anderzijds kunnen dienen bij screening om onterecht gebruik van deze laboratoriumtests te vermijden, die ongetwijfeld specifiekere zijn, maar nog steeds een pak duurder.

4. Besluit

Dabigatranetexilaat is een aantrekkelijk alternatief voor warfarine in de preventie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Het middel is inferieur noch superieur aan warfarine op gebied van werkzaamheid. Het risico op hartinfarct blijft zorgwekkend en verdient bijzondere aandacht bij geneesmiddelenbewaking en in bijkomend onderzoek. Wordt dit risico bevestigd, dan lijkt het gelijktijdige gebruik van ASA een optie die klinisch verder moet worden onderzocht gezien het bleedingsrisico verbonden aan deze combinatie. Niet te verwaarlozen zijn de gastro-intestinale bijwerkingen, vooral dyspepsie, omdat ze kunnen leiden tot een gebrekkige therapietrouw van de patiënt. Gezien de lage biologische beschikbaarheid, het risico van interacties met andere geneesmiddelen en de belangrijke interindividuele variabiliteit, lijkt het ons tot slot noodzakelijk om het gebruik van dabigatranetexilaat zowel biologisch als klinisch onder de loep nemen, met als doel het risico van overdosering (bloedingen) en onderdosering (trombo-embolie) tot een minimum te beperken. Hiervoor zijn thans verschillende tests beschikbaar, die een goede opvolging toelaten van patiënten behandeld met dabigatranetexilaat. Stilstaan bij deze factoren lijkt ons van essentieel belang zowel in het kader van een evaluatie van de risico-batenverhouding, als in het kader van een farmaco-economische analyse.

Gebruikte afkortingen	
ADP	Adenosine diphosphate
aPTT	Activated partial thromboplastin time
ASA	Acetyl salicylic acid
AUC _{ss}	Area under the curve of steady-state
ClCr	Clearance of creatinine of creatinineklaring
C _{max} ;ss	Maximale concentratie of concentratie bij steady-state
CVA	Cerebrovasculair accident
ECT	Ecarin Clotting Time
EMA	European Medicine Agency
ESC	European Society of Cardiologist
HTI	Hemoclot Thrombin Inhibitor
INR	International normalized ratio
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
NNT	Number needed to treat
P-gp	P-glycoproteïne
SSC	Scientific Subcommittee
TGT	Trombinegeneratietest
TIA	Transient ischemic attack
TT	Trombinetijd
VKA	Vitamine K-antagonisten

5. Referenties

- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006; 27: 949-53
- Transparantiefiche BCFI: Aanpak van voorkamerfibrillatie: update 201, http://www.bcfi.be/pdf/tft/TN_VKF.pdf.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001; 285: 2864-70.
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2009; 151: 297-305.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007; 146: 857-67.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2011; 154: 1-11
- Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006; 37: 1070-4
- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *The American journal of cardiology*. 2007; 100: 1419-26
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1139-51
- Nagarakanti R, Ezekowitz M. D., Parcham-Azad, K., Reilly, P. A., Nehmiz, G., Lionetti, D.A, et al. Long-term open label extension of the prevention of embolic and thrombotic events on dabigatran in atrial fibrillation (PETRO-Ex study). *Circulation*, 2008.
- Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009; 8(6): 88-88.
- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American heart journal*. 2009; 157: 805-10
- Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? *Minerva*. 2010; 9(5): 58-59.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; 123: 2363-72
- Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (Correspondence) <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc0909962>.
- Ezekowitz MD, Nagarakanti R. Dabigatran in atrial fibrillation: pharmacology and clinical trials. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2011
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2002; 347: 969-74
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005; 3: 692-4
- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1200-2
- FDA - Summary review of the Drug Approval Report of Pradaxa® http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000SumR.pdf.
- Christersson C, Johnell M, Siegbahn A. The influence of direct thrombin inhibitors on the formation of platelet-leukocyte aggregates and tissue factor expression. *Thrombosis research*. 2010; 126: e327-33
- Toutain P. L. et Bousquet-melou A. La biodisponibilité et son évaluation. Département de physiologie petE, Université Paul Sabatier, Toulouse. http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf.
- Hellriegel ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: Implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60: 601-7.
- Stangier J, Rathgen K, Staehle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran éxetilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Brit J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 292-303
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran éxetilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and haemostasis*. 2010; 103: 1116-27
- E.M.A. Samenvatting van de productkenmerken (updated on 23-08-2011).
- Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011; 31: 326-43.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124: 1573-9
- Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72: 593-603
- E.M.A CHMP Assessment report for Pradaxa EMEA/174363/2008 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf.
- Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*. 49: 761-72
- Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *For. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 8: 621-6
- Mullier F, Douxfils J, Robert S, Devel P, Chatelain C, Chatelain B and Dogné J-M. Dabigatran: safety, usefulness and practical details of drug monitoring. Abstracts of the XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis with the 57th Annual SSC (Scientific and Standardization Committee) Meeting Kyoto, Japan., July 23-28 2011.

Dit artikel kadert in een thesis in Farmaceutische Wetenschappen door Anthony Sternotte, Université Catholique de Louvain, academiejaar 2010-2011.