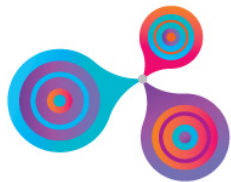
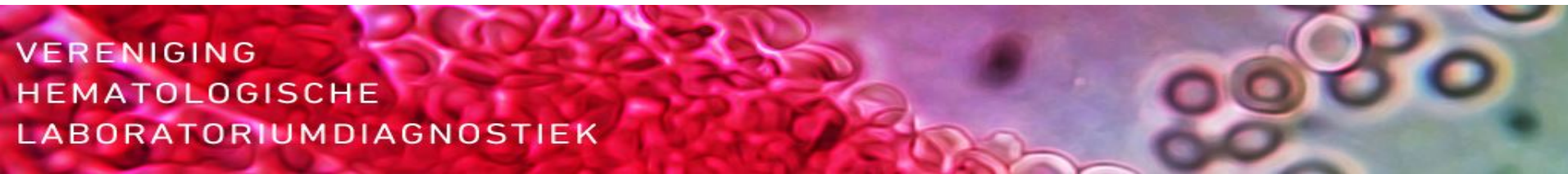


Nieuwe antistollingsmiddelen, het meten in het laboratorium



ECAT meeting 9 november 2016
An Stroobants



VERENIGING
HEMATOLOGISCHE
LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

Directe orale anticoagulantia



Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban

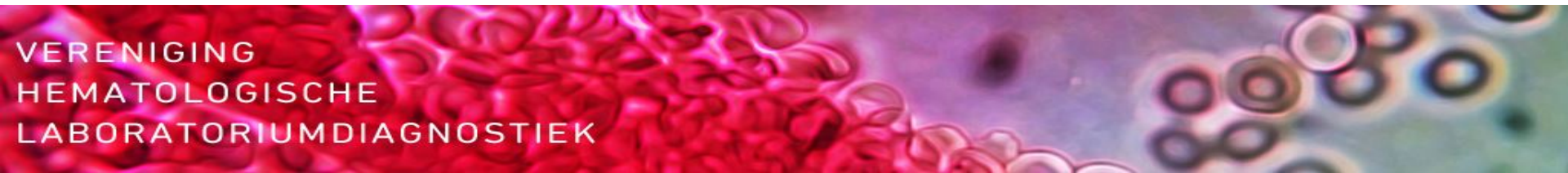


Laboratorium metingen DOACs

- Wanneer meten DOACs?
- Waarop moet je letten bij laboratoriumcontrole?
- Welke testen voor screening en concentratie bepalen?
- Dagelijkse praktijk en ontwikkelingen



Wanneer meten DOACs?

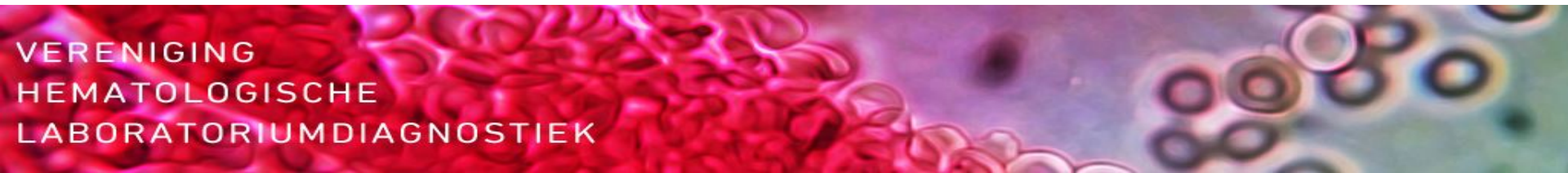


Voor/nadelen van DOACs

- Orale inname
- Vaste dosis
- Voorspelbare farmacokinetiek

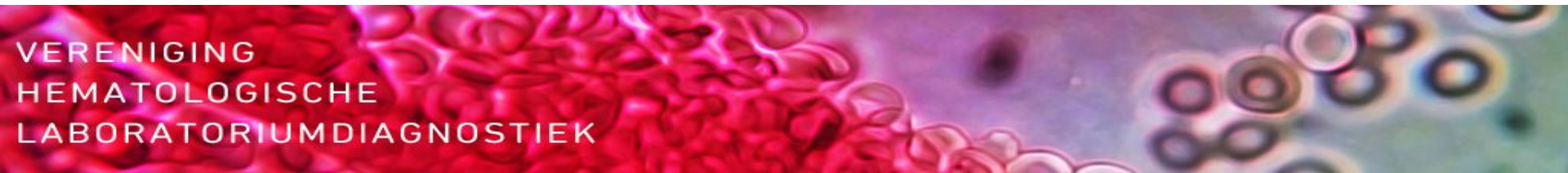
- Effectiviteit
- Veiligheid

- Kosten
- Lange termijn effecten onbekend



laboratoriumcontrole bij DOAC gebruik

Nee Farmaceutische firma's: geen monitoring nodig



laboratoriumcontrole bij DOAC gebruik

Nee Farmaceutische firma's: geen monitoring nodig

Ja Dabigatran: how the drug company withheld important analyses *BMJ* 2014;349:g4670



Risico van antistolling

Trombus

Onderdosering



Bloeding

Overdosering

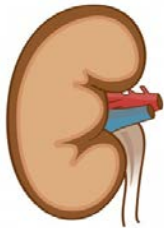
Wat als...



Je patiënt vergeet de DOAC te nemen?




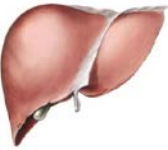
De lever functie achteruit gaat?



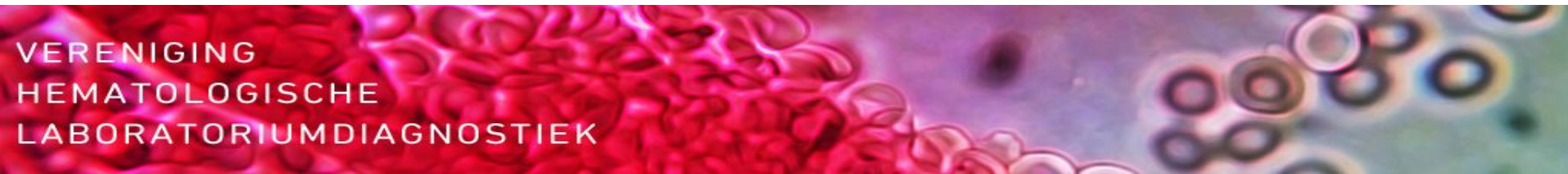
Of de nierfunctie?



Lever en nierfunctie voor afbraak DOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
	80 %	35 %	27 %	50 %
	20 %	65 %	73 %	50%

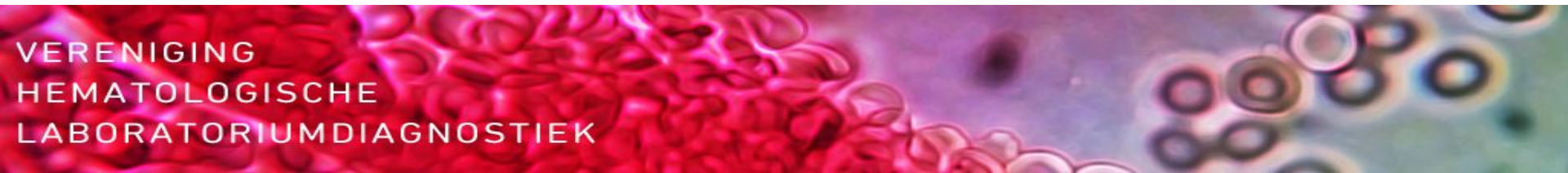
Morotti Curr Options Neurol (2016)



Wat als...

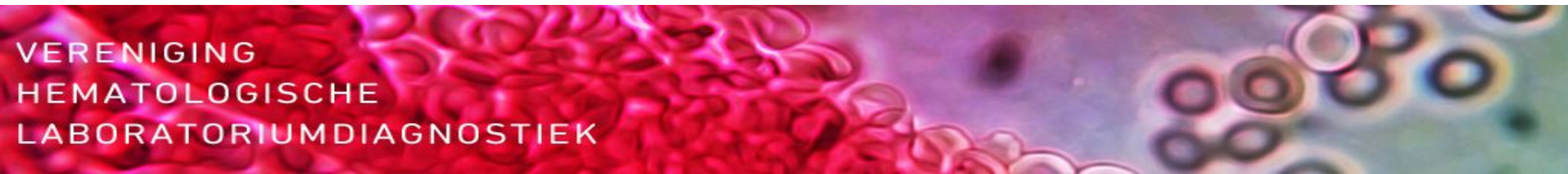
Casus 1

- Patiënte 81 jaar, atrium fibrilleren
- Rivaroxaban 20 mg 1 dd
- Intracraniële bloeding
- Laboratorium:
 - aPTT 30 s (ref: tot 30 s)
 - PT 16.5 s (ref: tot 11,9 s)
 - Anti-Xa rivaroxaban: 730 ng/mL (ref: tot 250 ng/mL)



Monitoring in de praktijk

- Nierfunctie: 1 of 2 x/jaar
- Leverfunctie ?
- Spiegel DOAC bij start (?) en in bijzondere situaties

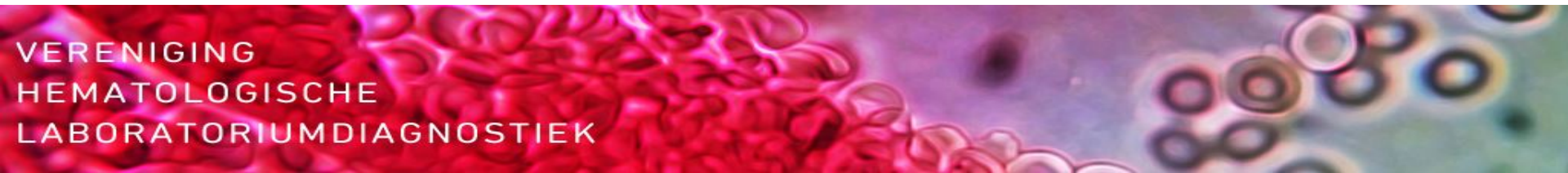


Indicaties voor laboratorium controle

- Extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²)
- Patiënten met nierinsufficiëntie (GFR <30ml/min)
- Trombose tijdens therapie
- Vermoeden van overdosering
- Twijfel aan therapietrouw
- Reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/chirurgische ingreep



Waarop moet je letten bij laboratoriumcontrole?



Hoe meten?

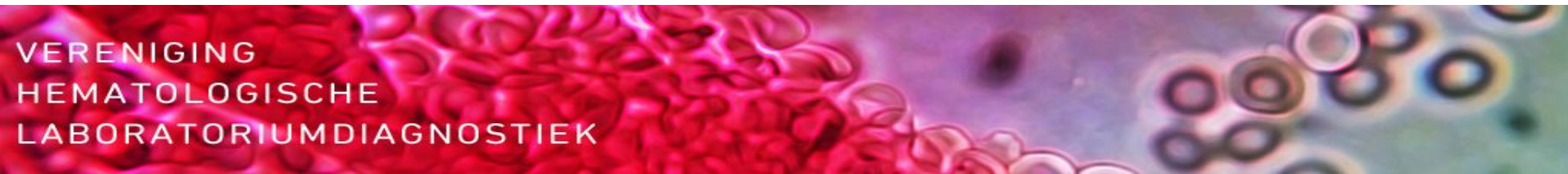
- Screening op aanwezigheid van antistollingsmiddel
- Exacte concentratie
- Effect op laboratorium metingen



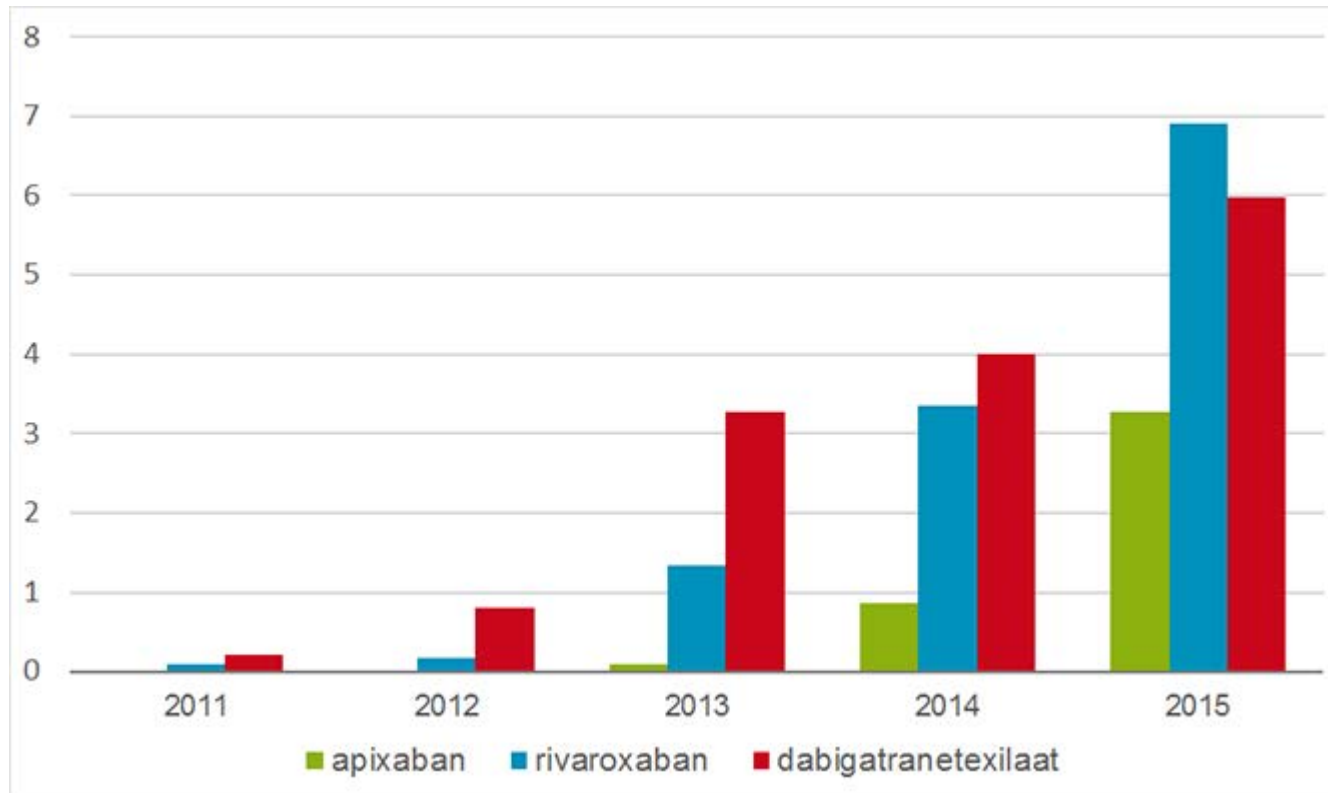
Beschikbaarheid van testen in het lokale laboratorium



de vergelijkbaarheid van resultaten is het beste als bij monitoring telkens dezelfde test met hetzelfde reagens gebruikt wordt



DOAC gebruik in Nederland

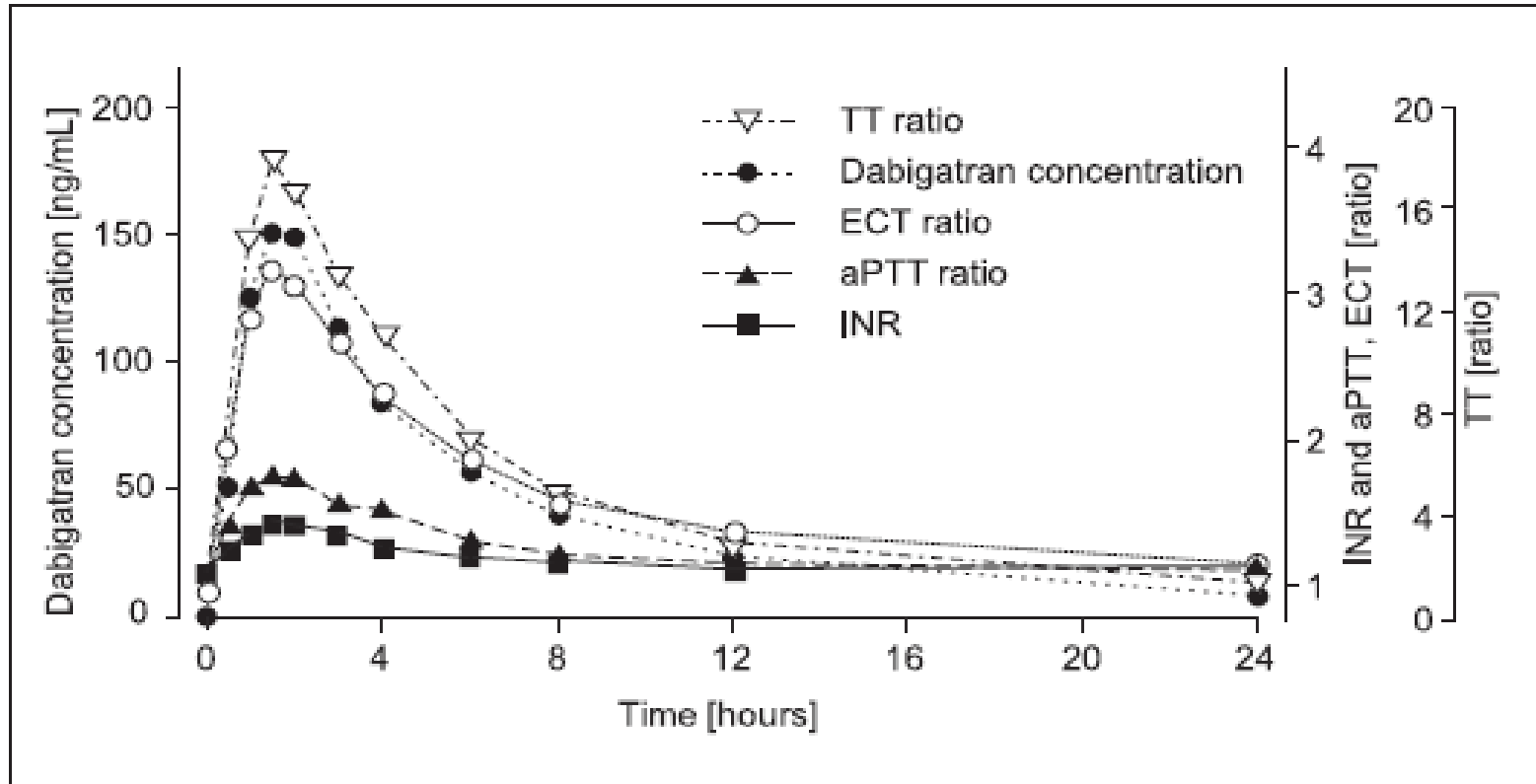


Ca. 66.000 gebruikers in 2015

Therapietrouw in 2014 gestegen naar ca 92%

Stichting Farmaceutische Kengetallen

Tijd tussen inname en bloedafname



DABIGATRAN

Dringend/levens bedreigende
bloeding, invasieve handeling

Electieve invasieve handeling

Niet urgente klinische situatie

Screening voor exclusie of
schatting effect
TT (or aPTT)

Screening
TT (of APTT)

Geen labtesten nodig

- TT normaal: geen klinisch
effect van dabigatran.
- TT en/of aPTT verlengd:
dabigatran aanwezig

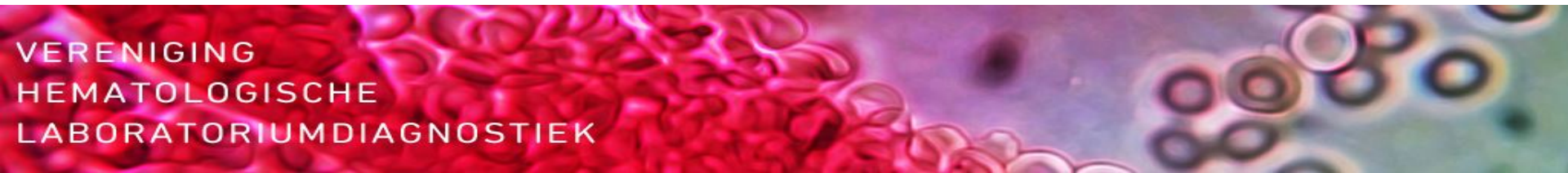
Bevestiging
dTT

Effecten van DOACs op laboratoriumtesten

Directe trombine remmers effect op IIa-afhankelijke testen,
Directe Xa remmers op Xa-afhankelijke testen:

- aPTT
- PT
- fibrinogeen (IIa remmers) derived fibrinogen (Xa remmers)
- stollingsfactoren
- AT (IIa/Xa-gebaseerd)
- LAC
- APC ratio
- proteïne S en C (stoltesten)
- factor VIII remmer

Welke testen gebruiken voor
screening en concentratie
bepaling?



Aanbevelingen hoe meten?

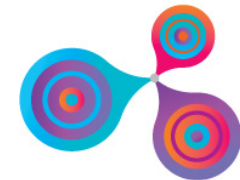
Wereldwijd:

- ISTH SSC working party:
control of anticoagulation aanbevelingen DOACs



in Nederland:

- Werkgroep hemostase VHL aanbeveling laboratoriumtesten
- Leidraad veilige introductie NOACs
- NIV richtlijn 'antitrombotisch beleid'



Richtlijn antitrombotisch beleid



NIV/KIMS



Webbased richtlijn

Enkel bestaande CBO richtlijn uit 2008 herzien...

Patiënten, trombosediensten, beroepsgroepen betrokken bij zorg voor patiënten met antitrombotische therapie



Resultaat

Richtlijnen **database**

[Hoofdstuk 1 Inleiding](#)

[Hoofdstuk 2 Verantwoording](#)

[Hoofdstuk 3 Preventie VTE](#)

[Hoofdstuk 4 Preventie van veneuze trombo-embolie \(VTE\) in de verloskunde](#)

[Hoofdstuk 5 Preventie van trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar](#)

[Hoofdstuk 6 Therapie VTE](#)

[Hoofdstuk 7 Kleppen en antistolling](#)

[Hoofdstuk 8 Perioperatief beleid](#)

[Hoofdstuk 9 Strategie in geval van bloeding of ingrepen](#)

[Hoofdstuk 10 Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen](#)

[10.1 Meten effecten acenocoumarol en fenprocoumon](#)

[10.2 Meten effect van LMWH , pentasaccharide of heparinoïde](#)

[10.3 Meten van het effect van ongefractioneerde heparine](#)

[10.4 Meten fondaparinux](#)

[10.5 Meten effect bivalirudine](#)

[10.8 Meten effect rivaroxaban](#)

[10.9 Meten effect apixaban](#)

[10.10 Meten effect edoxaban](#)

[10.11 Meten effect COX-1-remmers \(COX-1\)](#)

[10.12 Meten effect P2Y12-remmers \(clopidogrel, prasugrel en ticagrelor\)](#)

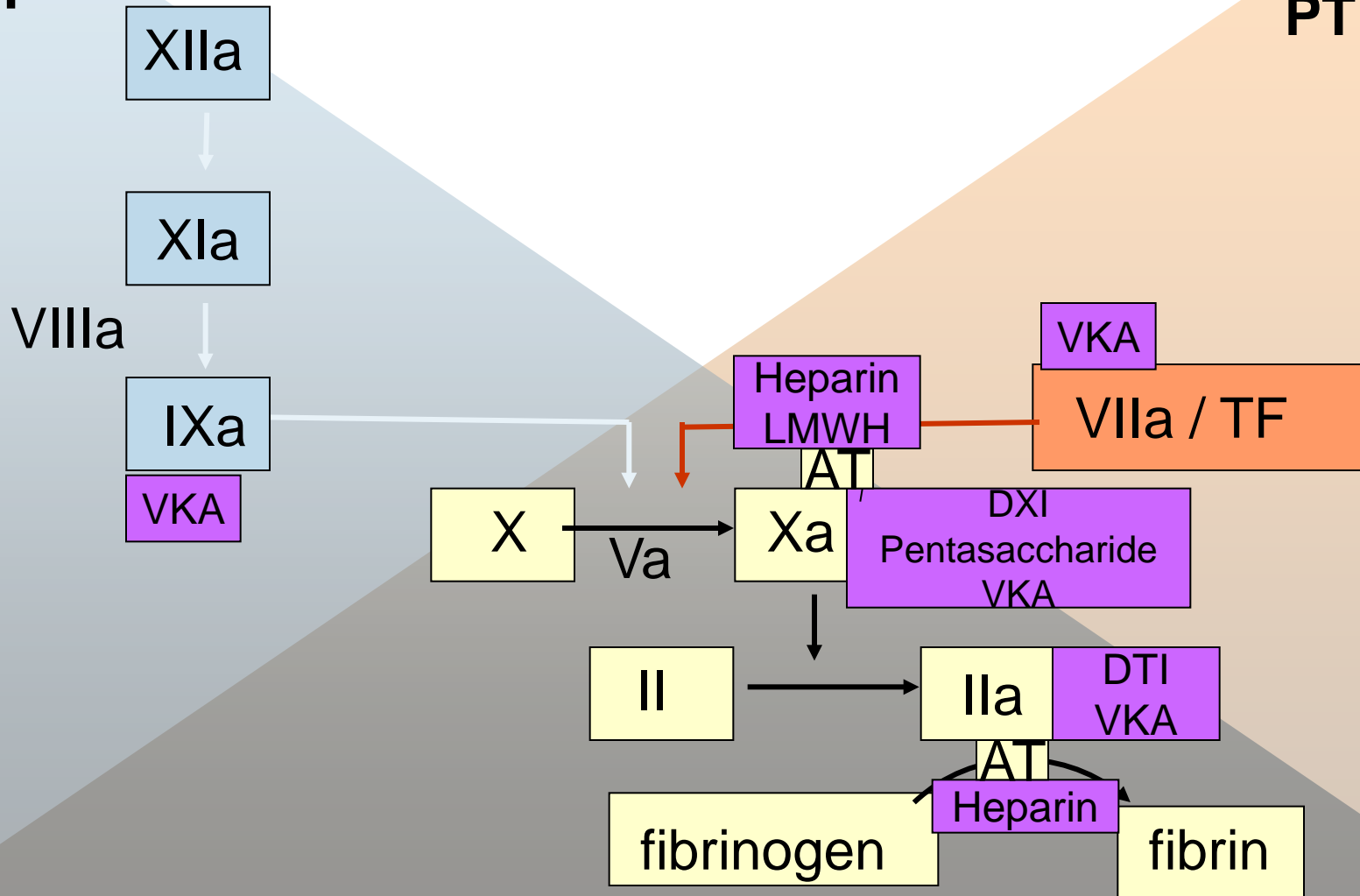
Totaal 406 pagina's

Sinds april 2016 op internet: richtlijnen database

Aangrijpingspunten

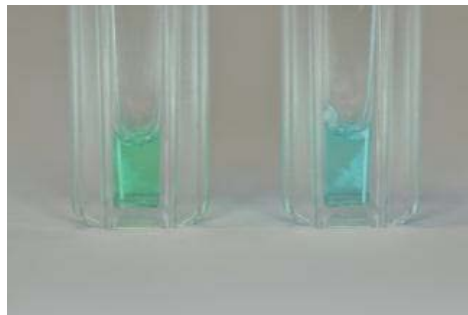
aPTT

PT / INR



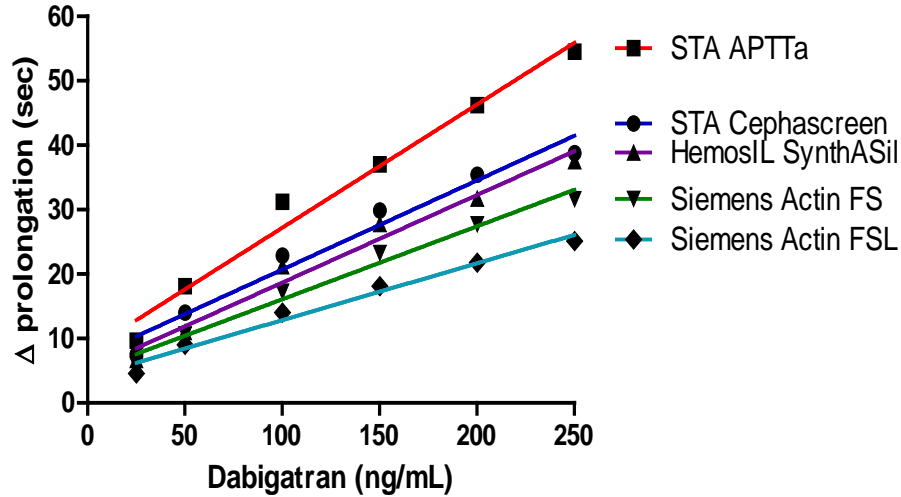
Screeningtesten

- Prothrombin time, PT
- Activated partial tromboplastin time, aPTT
- Thrombin time, TT
- Anti-Xa acivity
- Dilute Russell viper venom time, dRVVT
- Activated clotting time, ACT
- Prothrombin induced clotting time, PICT
- Urine strip test
- Tromboelastography

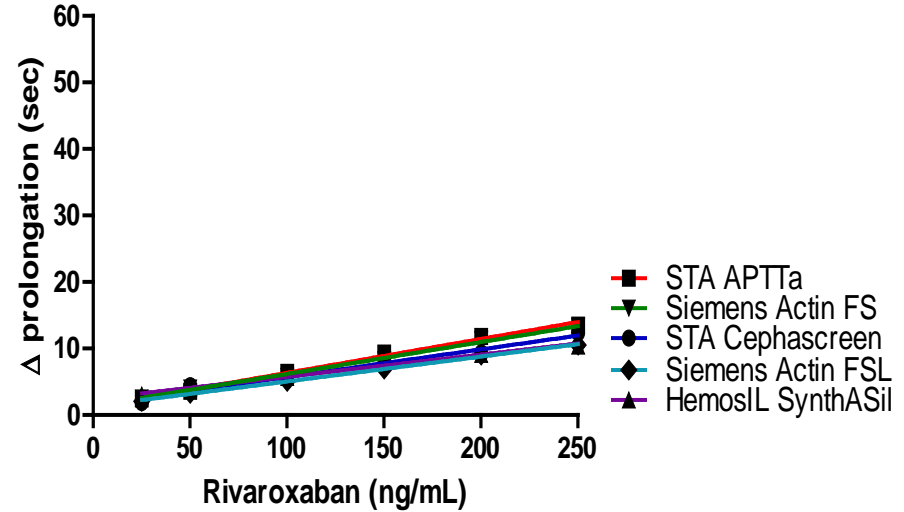


aPTT

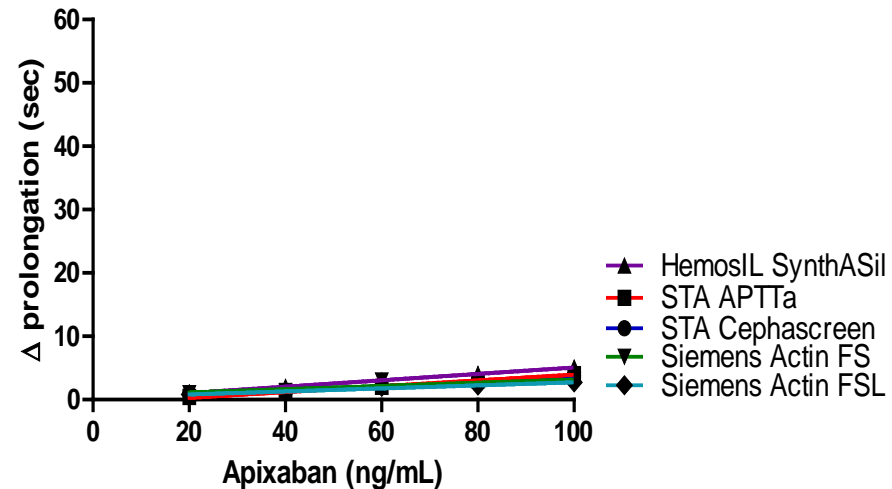
Dabigatran APTT



Rivaroxaban APTT

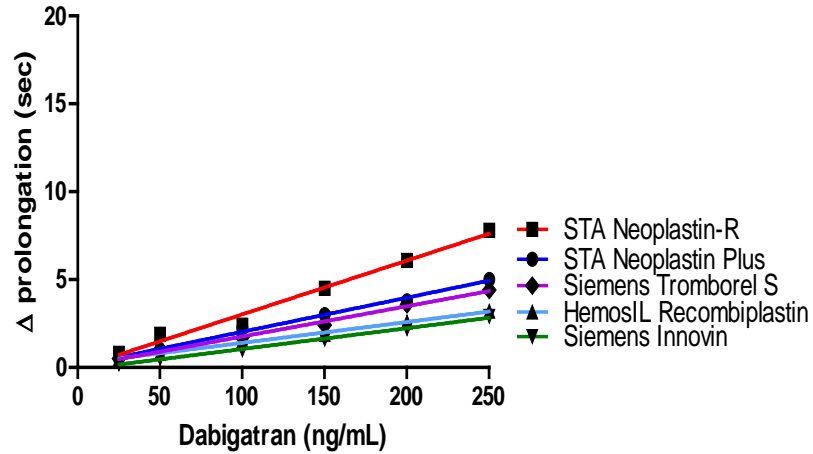


Apixaban APTT

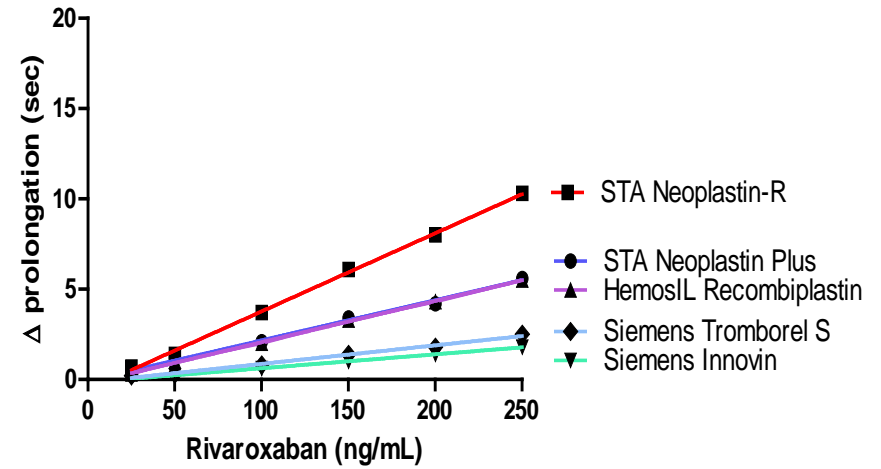


PT

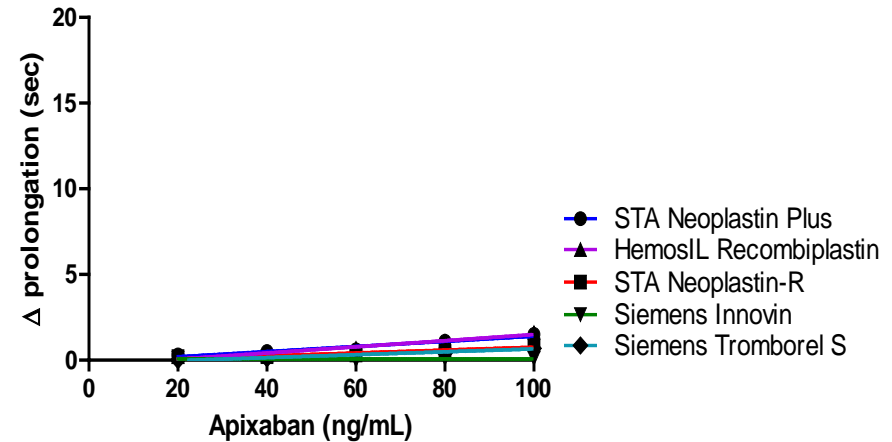
Dabigatran PT



Rivaroxaban PT

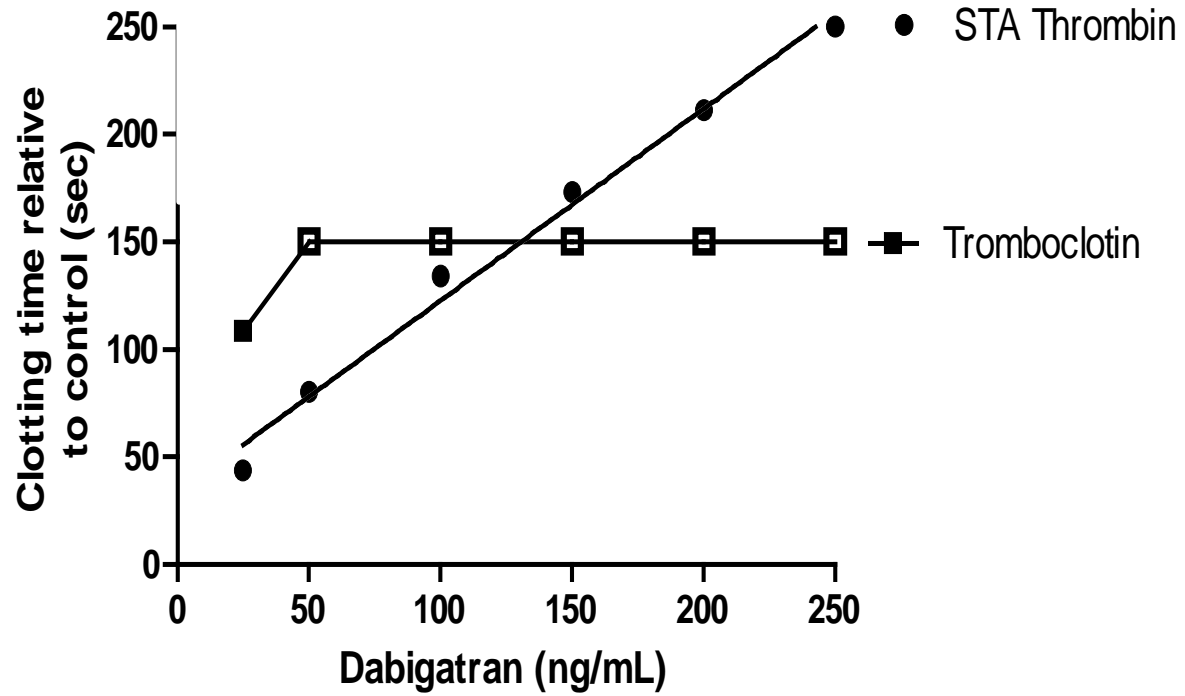


Apixaban PT



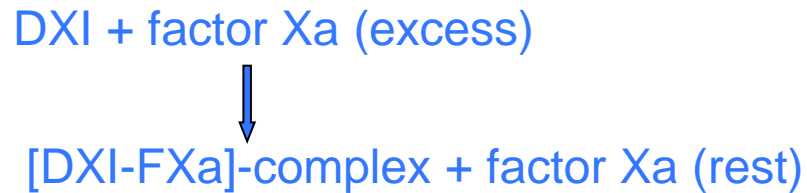
TT

Dabigatran TT

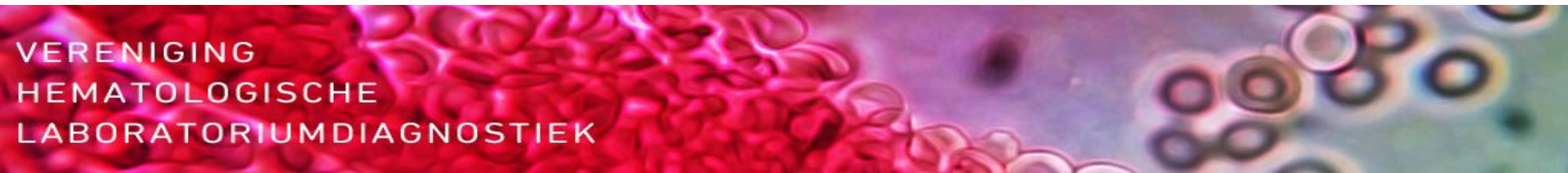
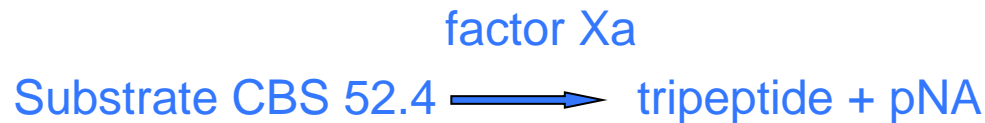


Anti-Xa activiteit

1. Inhibition of a part of the factor Xa molecules by DXI:



2. Hydrolysis of the substrate by remaining factor Xa:



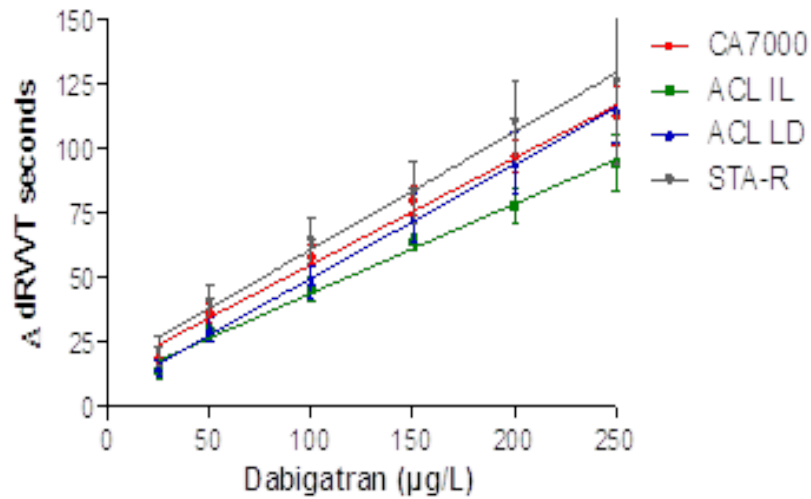
dRVVT



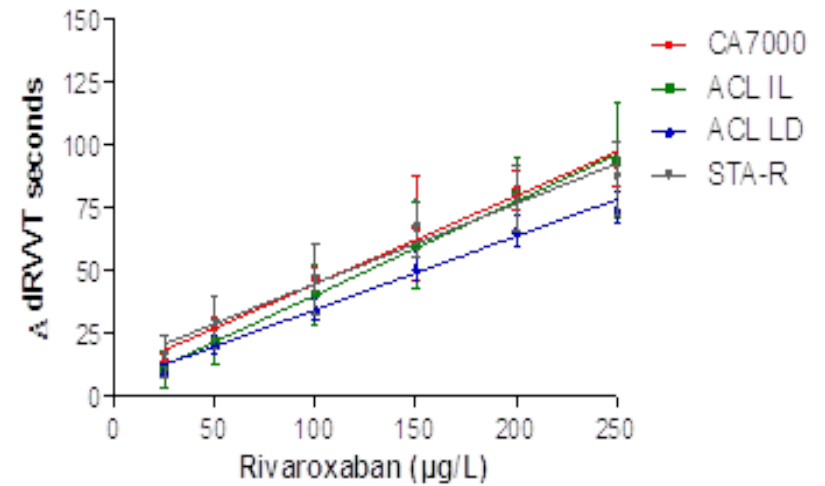
X → Xa

dRVVT

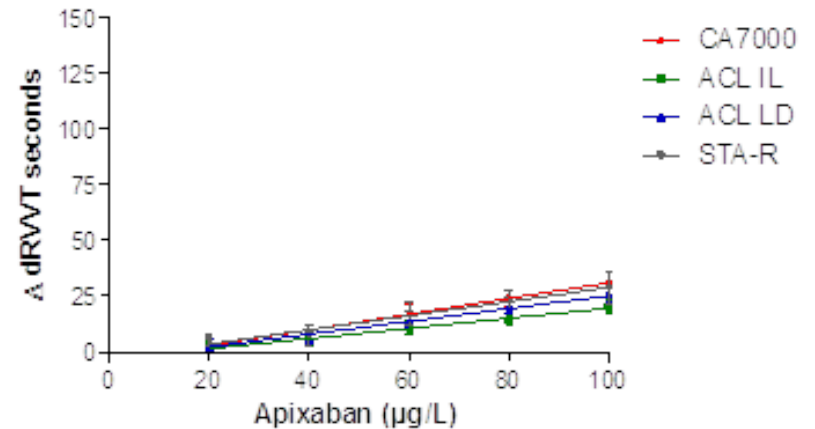
Dabigatran



Rivaroxaban

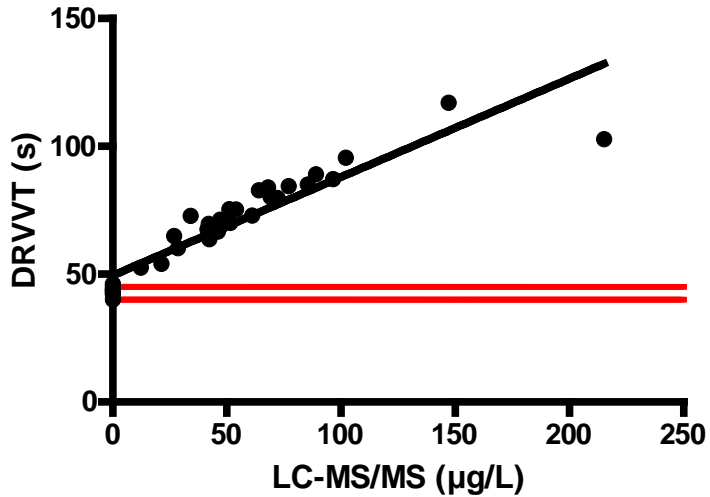


Apixaban

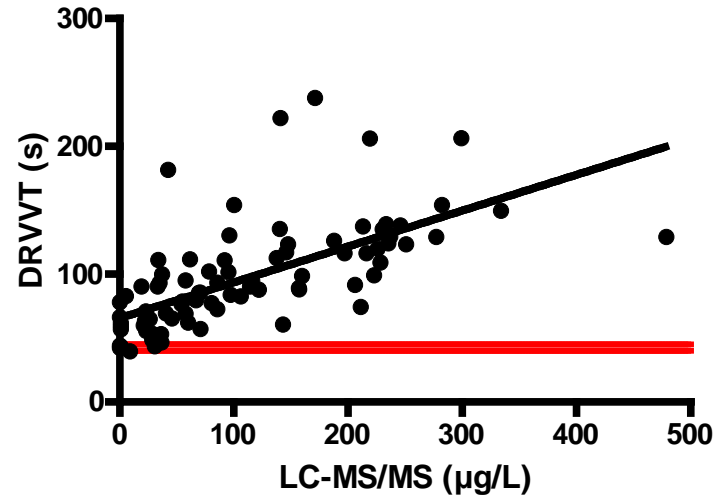


dRVVT patient monsters

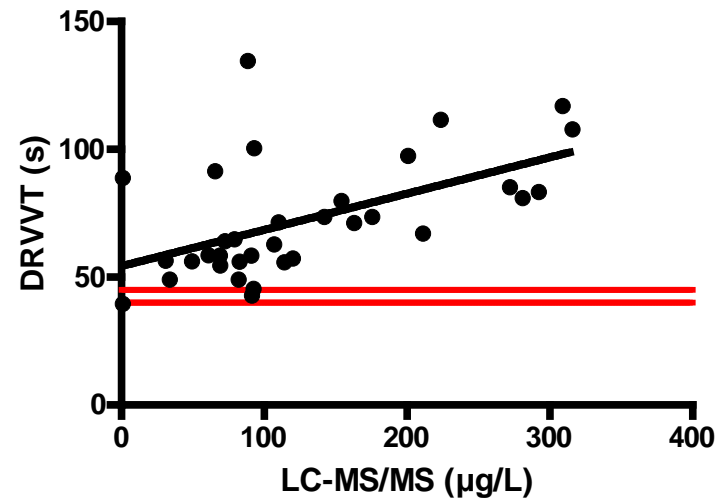
Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban

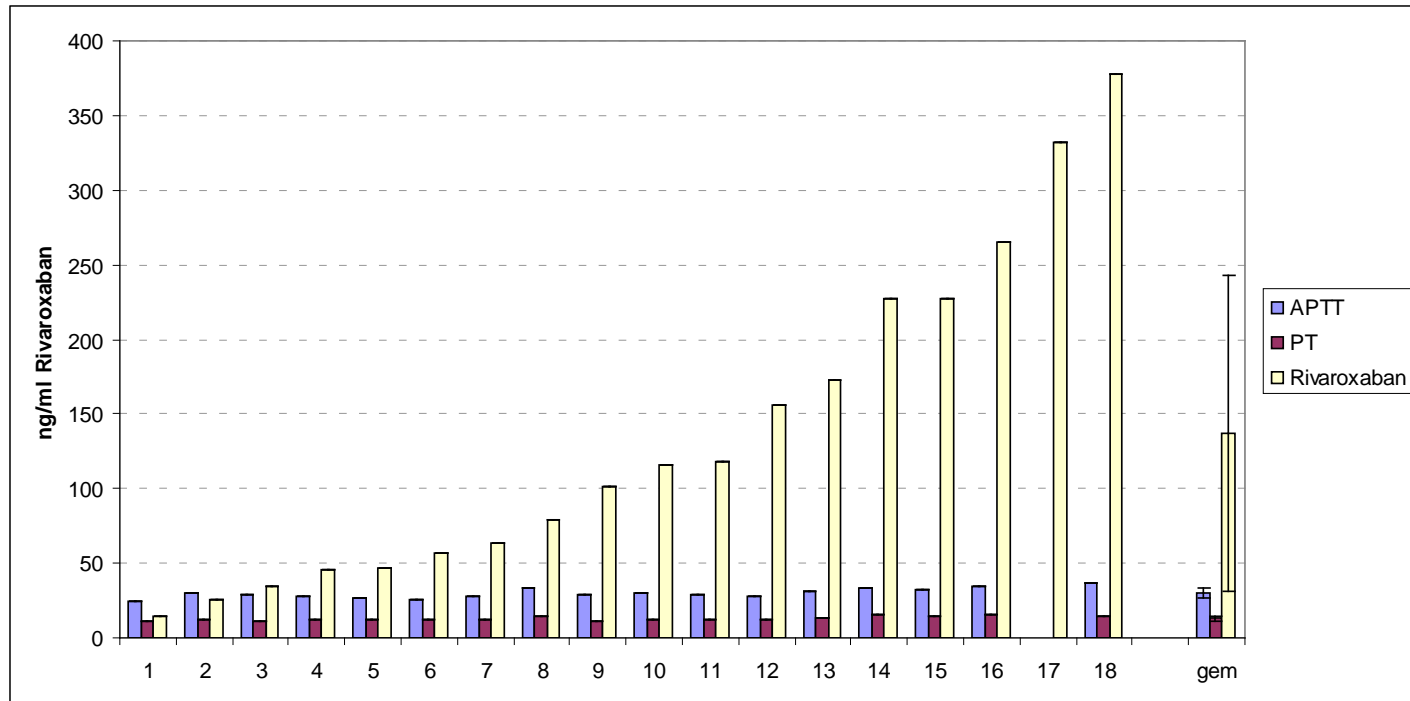


Concentratie bepaling directe Xa remmers

- Anti-Xa
- Endogenous thrombin potential, ETP
- LC-MS/MS
- dRVVT



Rivaroxaban in patiënten



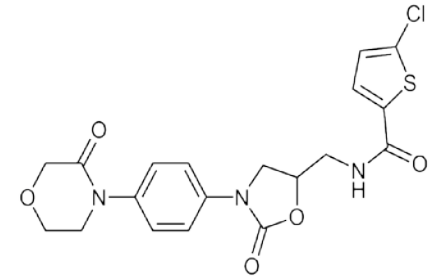
Casus 2:

aPTT 30 s (ref: tot 30 s)

PT 16.5 s (ref: tot 11,9 s)

Anti-Xa rivaroxaban: 730 ng/mL (ref: tot 250 ng/mL)

Rivaroxaban



Aanbeveling

Meet indien nodig de hoeveelheid rivaroxaban met een anti-Xa assay, gekalibreerd met rivaroxaban. De piekwaarde wordt op een vast moment na toediening bepaald, dit kan zijn binnen twee tot vier uur na toediening. De te verwachten waarden zijn dosisafhankelijk.

Te verwachten waarden bij gebruik van rivaroxaban (Mueck, 2013)	piek	dal
10 mg	91 tot 195 $\mu\text{g/L}$	1 tot 37 $\mu\text{g/L}$
20 mg	177 tot 361 $\mu\text{g/L}$	9 tot 147 $\mu\text{g/L}$

Voor screening op de aanwezigheid van rivaroxaban is PT de gevoeligste in de meeste laboratoria beschikbare test. Echter, gevoeligheid is reagens afhankelijk, raadpleeg daarom het lokale laboratorium bij gebruik van deze test. Een normale PT uitslag sluit de aanwezigheid van rivaroxaban niet uit.

Apixaban



Aanbeveling

Meet indien nodig de hoeveelheid apixaban met een anti-Xa assay, gekalibreerd met apixaban. De piekwaarde wordt op een vast moment na toediening bepaald, dit kan zijn binnen twee tot vier uur na toediening. De te verwachten waarden zijn dosisafhankelijk.

Te verwachten waarden	Piek	Dal
2,5 mg tweemaal daags	30-153 $\mu\text{g/L}$	11-90 $\mu\text{g/L}$
5 mg tweemaal daags	59-302 $\mu\text{g/L}$	22-177 $\mu\text{g/L}$
10 mg tweemaal daags	111-572 $\mu\text{g/L}$	41-335 $\mu\text{g/L}$

Voor screening op de aanwezigheid van apixaban is nog geen goede test beschikbaar, dRVVT lijkt het gevoeligste. Gebruik de anti-Xa assay om aanwezigheid van apixaban uit te sluiten.

Edoxaban

Aanbeveling

Meet indien nodig de hoeveelheid edoxaban met een anti-Xa assay, gekalibreerd met edoxaban. De piekwaarde wordt twee uur na toediening bepaald. De te verwachten waarden zijn nog onbekend.

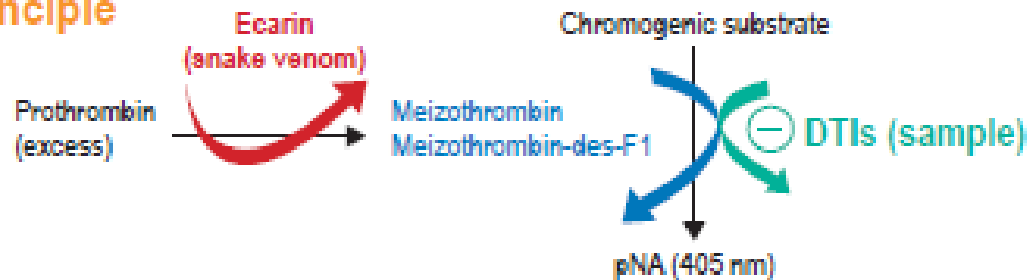
Voor screening op de aanwezigheid van edoxaban kunnen aPTT en PT geschikt zijn, echter de gevoeligheid is reagens afhankelijk, raadpleeg daarom het lokale laboratorium bij gebruik van deze test.



Concentratie bepaling directe trombine remmers

- Diluted thrombin time, dTT
- Ecarine clotting time, ECT
- Ecarine clotting assay (chromogenic), ECA
- Anti-IIa
- LC-MS/MS
- dRVVT

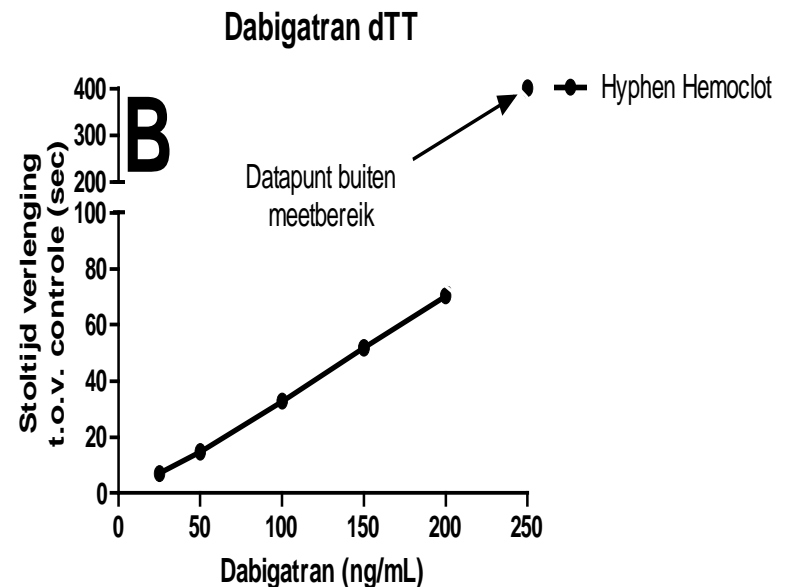
Principle



Kalibratie met juiste middel

Diluted thrombin time

- Kalibratie met DTI specifieke standaard
- Plasma wordt verdund met normaal pool (1:4 – 1:20)
- Trombine wordt toegevoegd
- Meet de tijd tot stolsel vorming (fibrinogeen -> fibrine)



Dabigatran



Aanbeveling

Meet indien nodig het effect van dabigatran met dTT, anti-IIa assay, ECT of ECA. De piekwaarde wordt op een vast moment na toediening bepaald, dit kan zijn binnen twee tot vier uur na toediening. De te verwachten waarden zijn dosisafhankelijk

Te verwachten waarden bij gebruik van dabigatran (Van Ryn, 2010; Freyburger, 2011)	piek	dal
eenmaal daags gebruik van 220 mg	30 tot 450 $\mu\text{g/L}$	10 tot 100 $\mu\text{g/L}$
tweemaal daags gebruik van 150 mg	60 tot 450 $\mu\text{g/L}$	30 tot 225 $\mu\text{g/L}$
tweemaal daags gebruik van 110 mg	80 tot 300 $\mu\text{g/L}$	40 tot 150 $\mu\text{g/L}$

Voor screening op de aanwezigheid van dabigatran, bijvoorbeeld voor een invasieve ingreep, is de TT zeer gevoelig. Een waarde boven de referentiewaarde van de gebruikte test geeft aanwezigheid van dabigatran in het monster aan. Bij niet beschikbaar zijn van de TT, kan de aPTT overwogen worden, een normale aPTT sluit een klinisch relevante dosis dabigatran nagenoeg uit. Echter, gevoeligheid is reagens afhankelijk, raadpleeg daarom het lokale laboratorium bij gebruik van deze test.

Dagelijkse praktijk en ontwikkelingen



Veilige dosis tijdens ingreep?

Dabigatran

RE-LY



Rivaroxaban

ROCKET-AF



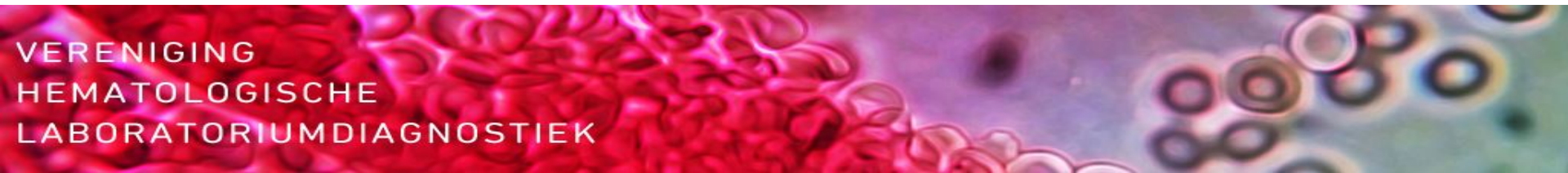
< 30 ng/mL geen toegenomen
bloedingsrisico tijdens operatie

Bijzondere situaties

Casus 2

- Patiënte 66 jaar, DVT bij gemetastaseerde borsttumor
- Studie -> edoxaban
- Recidief DVT
- Bel het laboratorium: edoxaban meten!

- Laboratorium:
 - aPTT 35 s (ref: 30 s)
 - PT 12,6 s (ref: 11,9 s)
 - Anti-Xa edoxaban: nog geen kalibrator beschikbaar



Bijzondere patiënten

Casus 3

- Man 78 jaar
- atriumfibrilleren
- maagcarcinoom -> partiële maagresectie

	Dag 1 top (?)	Dag 12 dal	Dag 12 top	Dag 16 dal	Dag 16 top
PT (s)				11.9	
aPTT (s)				30	
Dabigatran (ng/mL)	4	10	9		
Rivaroxaban (ng/mL)				73	184

- vergelijkbaar met resultaten PDERPAN studie:
short bowel rivaroxaban beter dan dabigatran

Wat als...

- Patient 2 antistollingmiddelen tegelijk krijgt
- Bridging

DOACs bij kinderen

PREVENTION

Apixaban

CVL-related thrombosis in children with ALL with PEG asp
Thrombosis in cardiac patients

Edoxaban

Thrombosis in cardiac patients

Betrixaban

Thrombosis in medical ill children

TREATMENT

Dabigatran

VTE

Extended sec prevention

Rivaroxaban

VTE

Apixaban

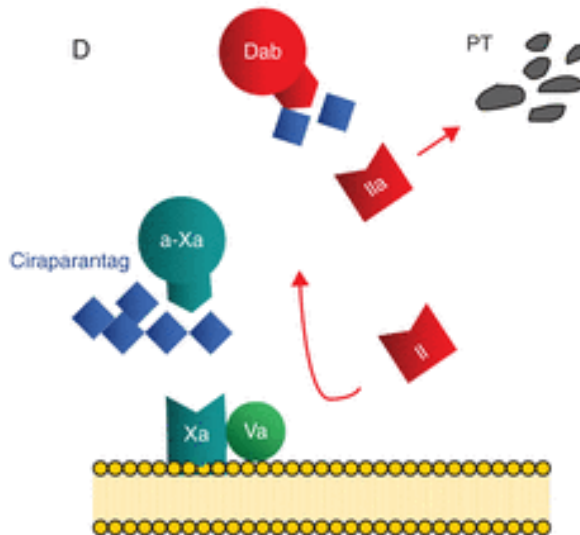
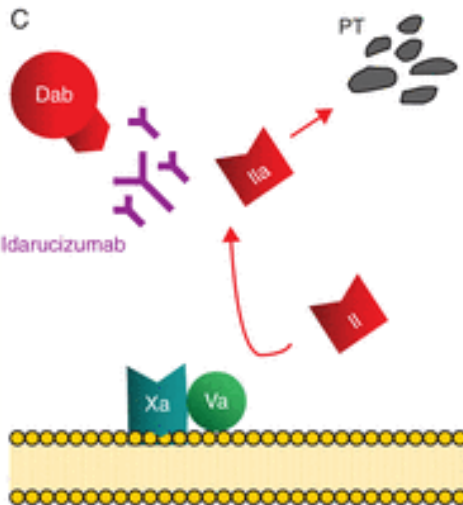
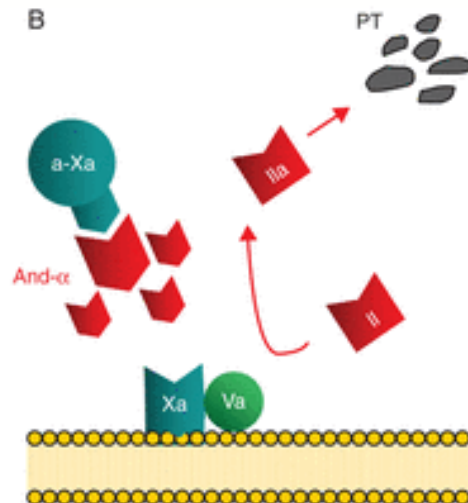
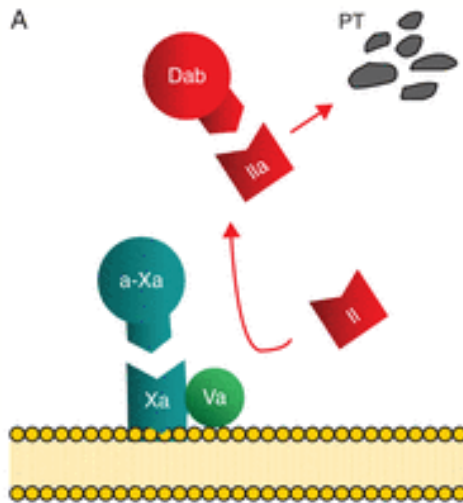
VTE

Edoxaban

VTE



Antidota



Andexanet alfa

Antidote FXa
inhibitors
Rec. modified form
FXa
Phase III trial started

Idarucizumab

Antidote Dabigatran
Humanized AB
fragment
Phase III trial started

Ciraparantag

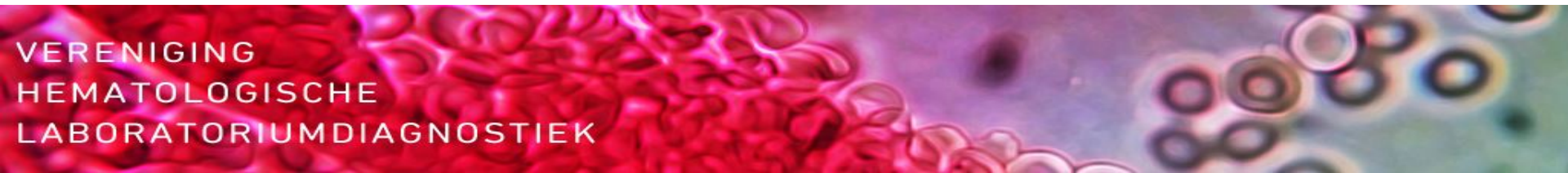
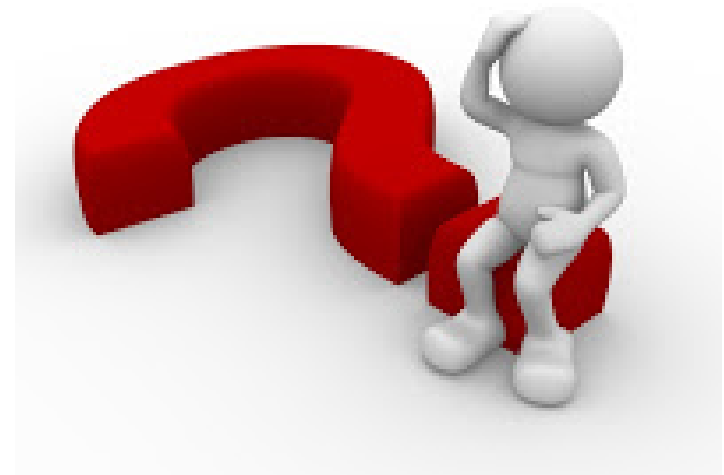
Antidote NOACs
Synthetic molecule
Phase I trial
completed

Conclusie

- Monitoring: nierfunctie, DOAC zelf meestal niet nodig
- Screeningstesten: reagens afhankelijk
- Specifieke testen: kalibratie met DOAC
- Let op interferentie door DOACs
- Meer info: 'Antitrombotisch beleid' [Richtlijnen](#) [database](#)

DOAC	Screening	Concentratie bepaling
Dabigatran	TT/aPTT/dRVVT	dTT, anti-IIa, ECT/A, dRVVT ($\mu\text{g/L}$)
Rivaroxaban	PT/dRVVT/anti-Xa	anti-Xa ($\mu\text{g/L}$)
Apixaban	anti-Xa	anti-Xa ($\mu\text{g/L}$)
Edoxaban	anti-Xa	anti-Xa ($\mu\text{g/L}$)

Dank!



VERENIGING
HEMATOLOGISCHE
LABORATORIUMDIAGNOSTIEK