

# Nieuwe orale anticoagulantia: hoe monitoren? Wat zijn de effecten op routine stollingstesten?

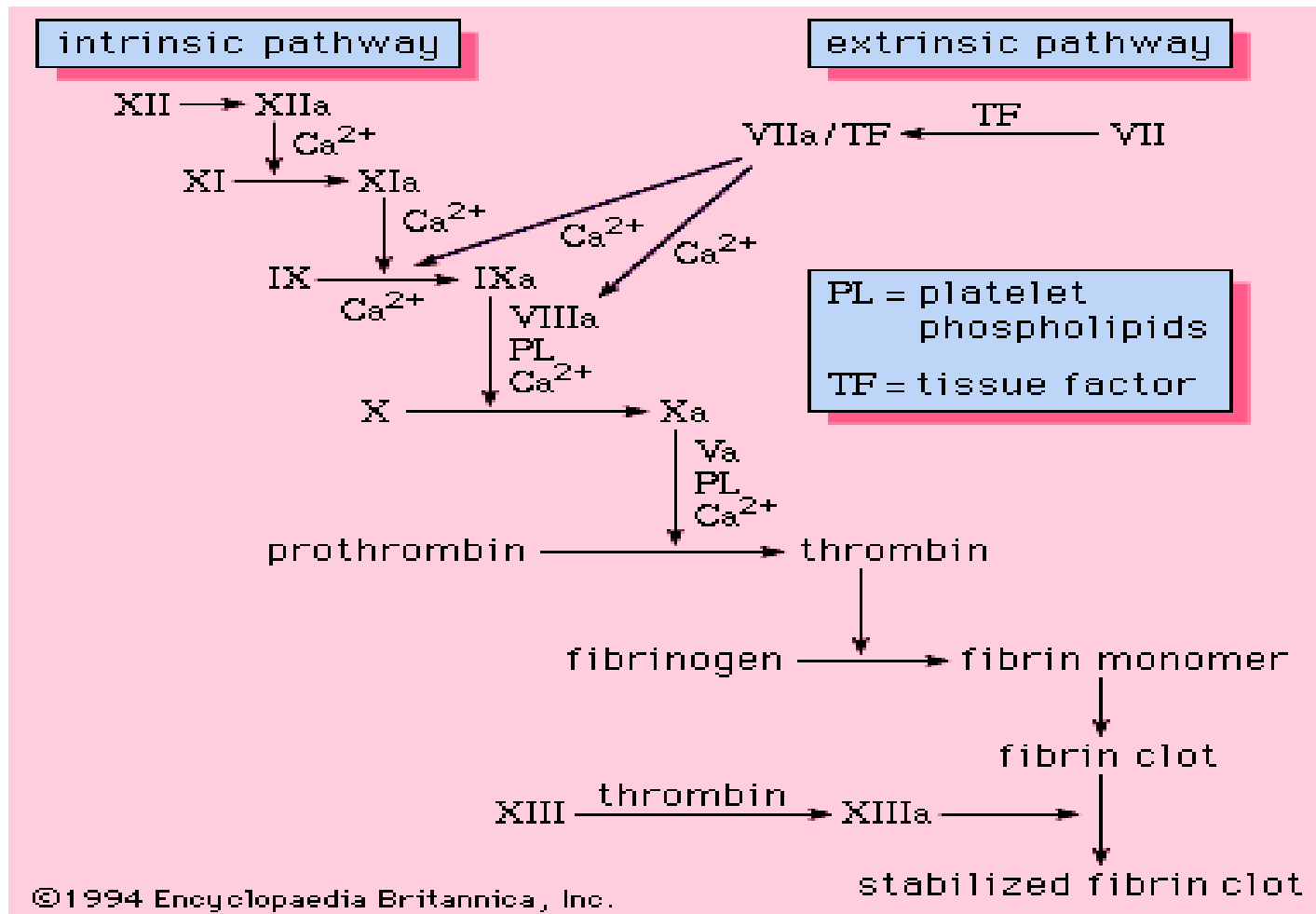
Marieke Criel

27/03/2012

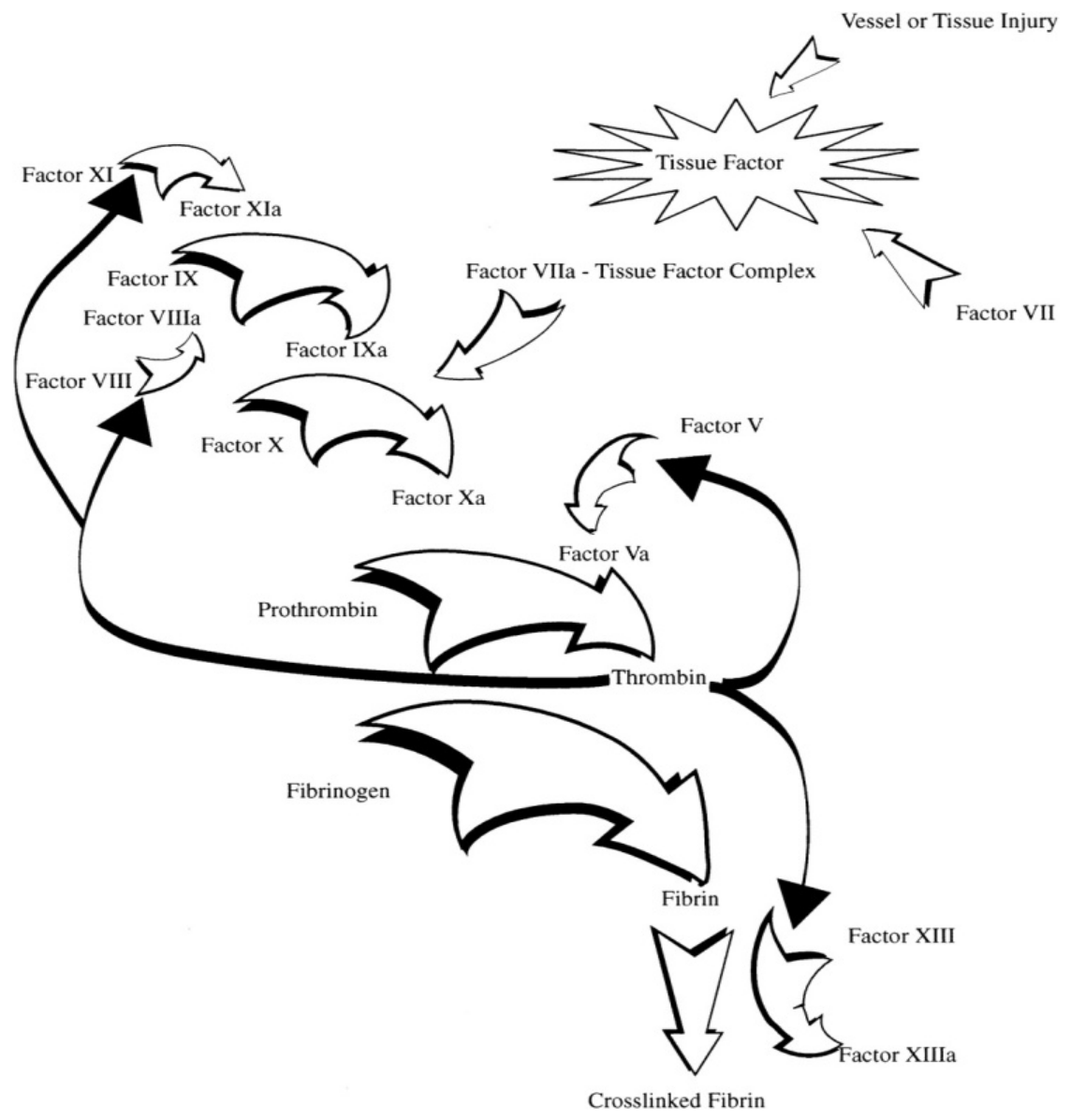
# Indeling

1. Inleiding
2. Nieuwe orale anticoagulantia
  1. Dabigatran
  2. Rivaroxaban
3. Monitoring: wanneer en hoe?
4. Besluit

# 1. Inleiding



27/03/2012



**Table 1. Limitations of Warfarin and Other Oral Vitamin K Antagonists**

Limitation	Clinical Implications
Slow onset and offset of action	Need for bridging with a rapidly acting anticoagulant
Interindividual variability in anticoagulant effect	Variability in dosing requirements
Narrow therapeutic index	Need for routine coagulation monitoring
Food and drug interactions	Dietary precautions; need for routine coagulation monitoring
Reduced synthesis of all vitamin K–dependent proteins	Risk of skin necrosis in patients with protein C or S deficiency; potential for osteoporosis*

\*Vitamin K antagonists appears to inhibit production of vitamin K–dependent proteins found in bone (osteocalcin synthesized by osteoblasts, matrix Gla protein found in bone cartilage and soft tissue, and protein S synthesized by osteoblasts).

## **Table 11** Characteristics of the ideal antithrombotic agent

---

Oral route of administration, rapid onset of action and predictable anticoagulant effect

Broad therapeutic window

Balanced benefits/risk ratio (high efficacy, low hemorrhagic rate)

No interference with food and other co-administered drugs

No laboratory monitoring required

Available specific antidote

Affordable cost

---

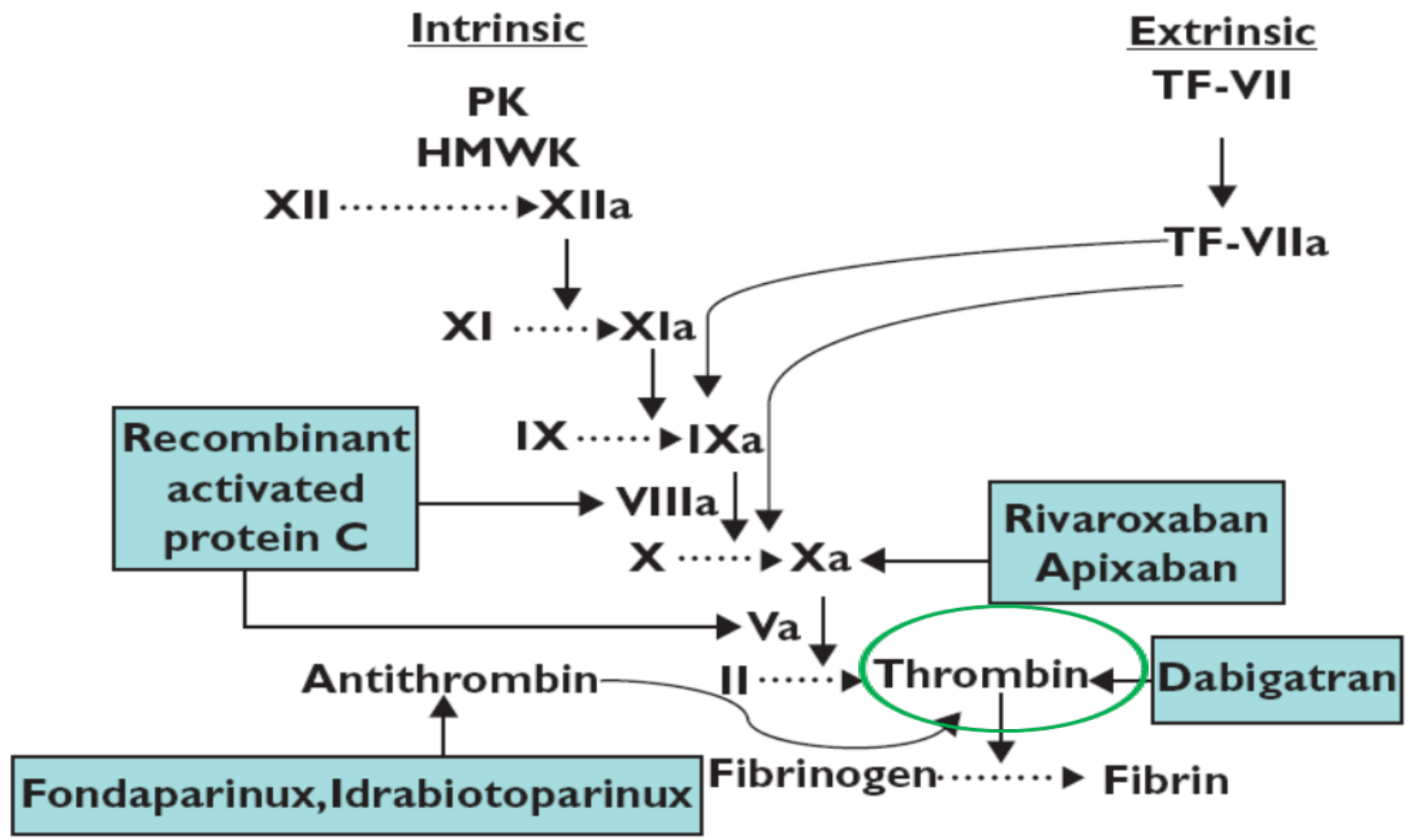
## 2. Nieuwe orale anticoagulantia

- Dabigatran : Pradaxa® (Boehringer Ingelheim)
- Rivaroxaban: Xarelto® (Bayer AG)

# Dabigatran

- orale, selectieve, competitieve, reversibele directe trombine (= factor IIa) inhibitor
- directe trombine inhibitoren:
  - vereisen geen co-factor
  - inhibitie van zowel vrij als fibrine-gebonden trombine

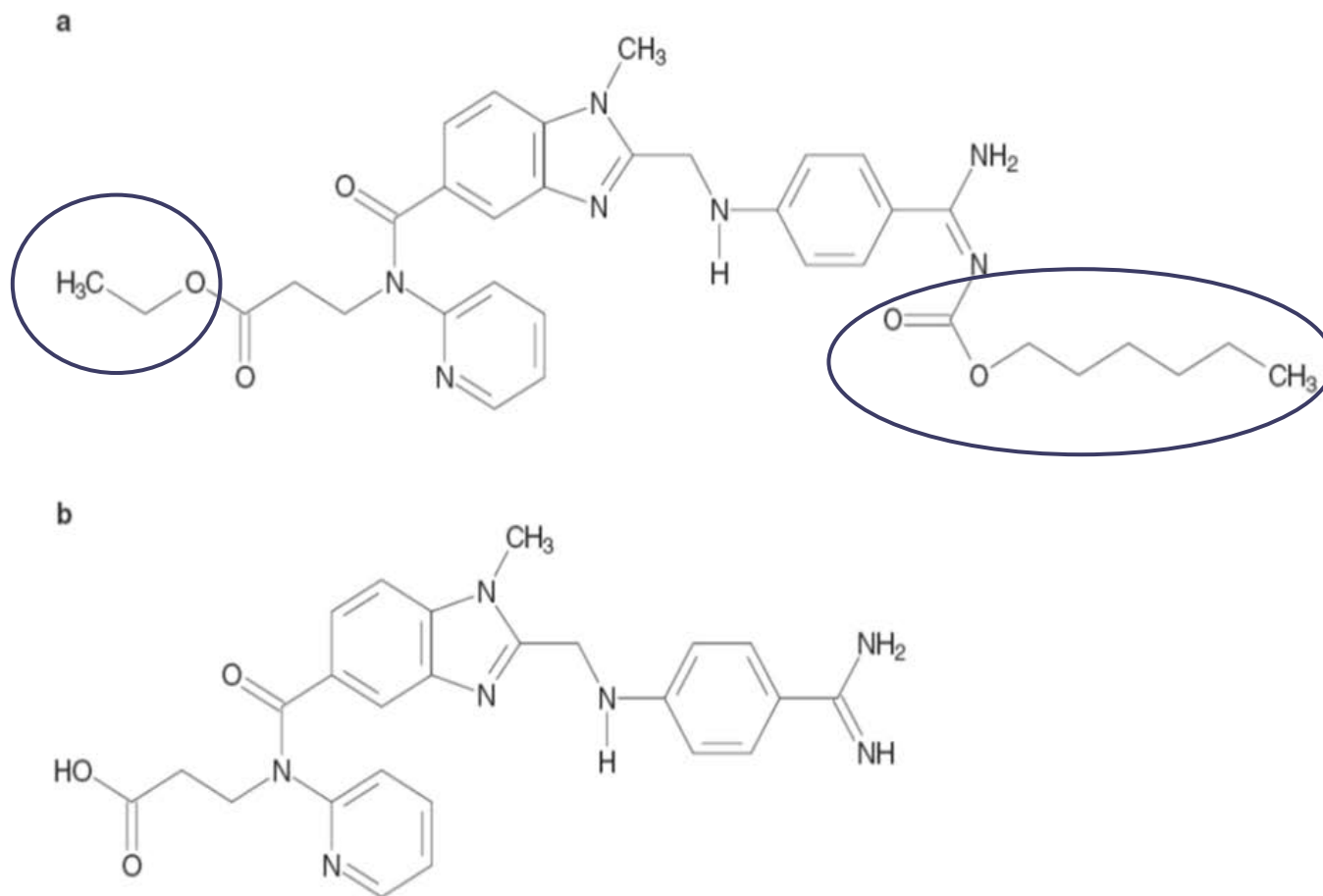




Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 593-603.

# Dabigatran

- Prodrug = dabigatran etexilaat



**Fig. 1.** Chemical structures of (a) dabigatran etexilate (BIBR 1048) and (b) dabigatran (BIBR 953).

Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.

# Dabigatran

- gemiddelde biologische beschikbaarheid: 6-7%
- $C_{\max}$  2-3 uur na orale toediening
- Gemiddeld plasma half-leven: 14-17 uur
- Voor 35% gebonden aan eiwitten

# Dabigatran

- Geen metabolisatie door cytochroom P450 isoenzymes
- Substraat voor efflux P-glycoproteïne
- Duale excretie:
  - 85% onveranderd renaal
  - 15% conjugatie tot glucuroniden en excretie via galwegen

➔  $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min} = \text{contra-indicatie}$

27/03/2012

Indicatie	Dabigatran etexilaat	Rivaroxaban
Primaire preventie veneuze trombo-embolische events na totale knieprothese	220 mg p.d. gedurende 10 dagen reductie naar 150 mg p.d. bij patiënten ≥ 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie, bij gelijktijdige behandeling met amiodarone, kinidine en verapamil	10 mg p.d. gedurende 2 weken
Primaire preventie veneuze trombo-embolische events na totale heupprothese	220 mg p.d. gedurende 28-35 dagen reductie naar 150 mg p.d. bij patiënten ≥ 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie, bij gelijktijdige behandeling met amiodarone, kinidine en verapamil	10 mg p.d. gedurende 5 weken
Preventie cardiovasculaire accidenten en systemische embolie bij patiënten met een niet-valvulaire VKF met één of meer van volgende risicofactoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedenten van CVA, TIA of systemische embolie</li> <li>- Linkerventrieklejectiefractie &lt; 40%</li> <li>- Symptomatisch hartfalen, NYHA klasse 2 of hoger</li> <li>- Leeftijd ≥ 75 jaar</li> <li>- Leeftijd ≥ 65 jaar bij bestaan van diabetes, coronair vaatlijden of arteriële hypertensie</li> </ul>	300 mg p.d. in 2 giften Reductie naar 220 mg p.d. in 2 giften bij patiënten ≥ 80 jaar, bij verhoogd bloedingsrisico, bij verlaagd trombo-embolisch risico (nog geen terugbetaling)	20 mg p.d. (nog geen terugbetaling)
Behandeling VTE	(nog) niet in België (300 mg p.d. in 2 giften)	niet in België (30 mg p.d. in 2 giften gedurende 21 dagen, nadien 20 mg p.d.)
Secundaire preventie VTE en behandeling van acute coronaire syndromen	onder evaluatie	

**Table 1**

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

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

Gemiddelde steady state pieken dalwaarden van 183 ng/mL en 37 ng/mL bij 220mg od (studie 'van Ryn')

Stangier J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.

## Table 11 Characteristics of the ideal antithrombotic agent

Oral route of administration, rapid onset of action  
anticoagulant effect

ok

Broad therapeutic window

ok

Balanced benefits/risk ratio (high efficacy, low bleeding rate)

??

No interference with food and other co-administered

Weinig  
interferentie

No laboratory monitoring required

ok

Available specific

Geen  
antidotum

Affordable

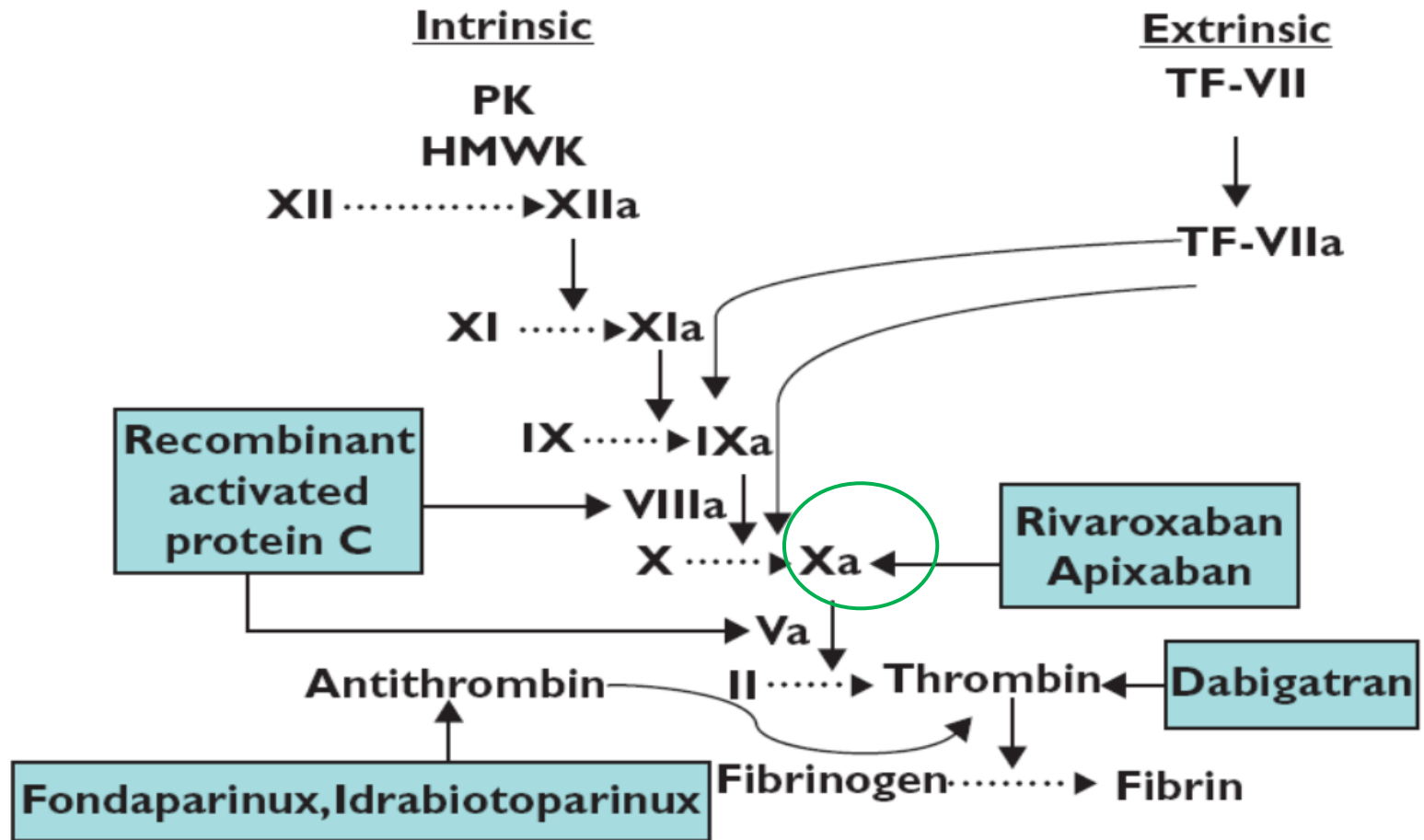
??



# Rivaroxaban

- orale, selectieve, competitieve, reversibele factor Xa inhibitor
- directe factor Xa inhibitoren:
  - onafhankelijk van antitrombine
  - inhibitie van zowel vrij als protrombinase-gebonden factor Xa

27/03/2012



# Rivaroxaban

- Hoge biologische beschikbaarheid: 80-100% na inname van 10mg
- $C_{\max}$  2 uur na orale toediening
- Gemiddeld plasma half-leven: 7-11 uur (jongeren)/11-13 uur (ouderen)
- Voor 92-95% gebonden aan eiwitten

# Rivaroxaban

- metabolisatie in de lever door cytochroom P450 isoenzymes: CYP3A4 en CYP2J2
  - ernstig leverfalen = contra-indicatie
- Substraat voor efflux P-glycoproteïne
- Duale excretie:
  - 66% renaal (waarvan 33% onveranderd)
  - 28% via faeces (waarvan 7% onveranderd)

27/03/2012

Indicatie	Dabigatran etexilaat	Rivaroxaban
Primaire preventie veneuze trombo-embolische events na totale knieprothese	220 mg p.d. gedurende 10 dagen reductie naar 150 mg p.d. bij patiënten ≥ 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie, bij gelijktijdige behandeling met amiodarone, kinidine en verapamil	10 mg p.d. gedurende 2 weken
Primaire preventie veneuze trombo-embolische events na totale heupprothese	220 mg p.d. gedurende 28-35 dagen reductie naar 150 mg p.d. bij patiënten ≥ 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie, bij gelijktijdige behandeling met amiodarone, kinidine en verapamil	10 mg p.d. gedurende 5 weken
Preventie cardiovasculaire accidenten en systemische embolie bij patiënten met een niet-valvulaire VKF met één of meer van volgende risicofactoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedenten van CVA, TIA of systemische embolie</li> <li>- Linkerventrieklejectiefractione &lt; 40%</li> <li>- Symptomatisch hartfalen, NYHA klasse 2 of hoger</li> <li>- Leeftijd ≥ 75 jaar</li> <li>- Leeftijd ≥ 65 jaar bij bestaan van diabetes, coronair vaatlijden of arteriële hypertensie</li> </ul>	300 mg p.d. in 2 giften Reductie naar 220 mg p.d. in 2 giften bij patiënten ≥ 80 jaar, bij verhoogd bloedingsrisico, bij verlaagd trombo-embolisch risico (nog geen terugbetaling)	20 mg p.d. (nog geen terugbetaling)
Behandeling VTE	(nog) niet in België (300 mg p.d. in 2 giften)	niet in België (30 mg p.d. in 2 giften gedurende 21 dagen, nadien 20 mg p.d.)
Secundaire preventie VTE en behandeling van acute coronaire syndromen	onder evaluatie	

27/03/2012

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

Parameter	Rivaroxaban dose									
	n	2.5 mg bid	n	5 mg bid	n	10 mg bid	n	20 mg bid	n	30 mg bid
<b>Hip patients: full profile<sup>a</sup></b>										
AUC <sub>0-24</sub> (µg • h/L)	9	300 (55.5)	6	464 (29.7)	7	974 (63.0)	10	1764 (53.4)		
AUC <sub>0-24(nom)</sub> (g • h/L)	9	8772 (61.6)	6	7810 (23.1)	8	7817 (57.4)	10	7267 (61.2)		
C <sub>max</sub> (µg/L)	8	52.7 (51.2)	7	86.0 (47.0)	9	180 (74.1)	10	299 (45.6)		
C <sub>max(nom)</sub> (g/L)	9	1599 (56.5)	7	1387 (47.2)	9	1423 (62.1)	10	1234 (49.8)		
C <sub>trough</sub> (µg/L)	9	8.38 (80.9)	6	11.1 (60.4)	8	38.0 (93.4)	10	68.0 (76.8)		
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	9	1 (1-6)	7	1 (1-3)	9	1 (1-12)	10	2 (1-4)		
CL/F (L/h)	9	8.33 (55.5)	6	10.8 (29.7)	8	9.80 (59.5)	10	11.3 (53.4)		
Ae <sub>12</sub> (%) <sup>c</sup>	7	31.4 (52.6)	4	21.8 (43.0)	9	16.9 (77.9)	7	14.3 (72.3)		

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

## Table 11 Characteristics of the ideal antithrombotic agent

Oral route of administration, rapid onset of action  
anticoagulant effect

ok

Broad therapeutic window

ok

Balanced benefits/risk ratio (high efficacy, low bleeding rate)

??

No interference with food and other co-administered

Weinig  
interferentie

No laboratory monitoring required

ok

Available specific

Geen  
antidotum

Affordable

??

### 3. Wanneer monitoring nodig?

- trombo-embolisch event:
  - therapiefalen?
  - Subtherapeutische dosering?
  - Non-compliance?
- Bloeding: overdosis?
- Urgente chirurgische ingrepen
- Specifieke populatie (vb. bij nierinsufficiëntie)
- Checken van therapietrouw



Belangrijk!!!

TIME AFTER INTAKE !!

### 3. Hoe monitoren?

## Dabigatran etexilaat

Meest geschikte test:

dabigatran

Hemoclot® thrombin inhibitor assay (HYPHEN BioMed)

- Gekalibreerde test voor de kwantificatie van directe trombine inhibitoren (DTI)

- Testprincipe: verdunde trombinetijd

  - Verdund patiëntenplasma

  - normaal pooled plasma (NPP)

  - zuiver humaan  $\alpha$ -trombine.

  - cave: geen heparine inhibitor in reagentia

- > kwantitatieve meting van DTI over brede concentratierange (50 – 500 ng/mL)

- nadeel: test niet beschikbaar in de meeste laboratoria

Aanvaardbare test:

dabigatran

ecarine clotting time (ECT)

Testprincipe:

*ecarine* = zuiver metalloprotease geïsoleerd uit het gif van de slang *Echis Carinatus*

= specifieke activator van protrombine

generatie van meizotrombine

inactivatie door DTI maar niet door heparine

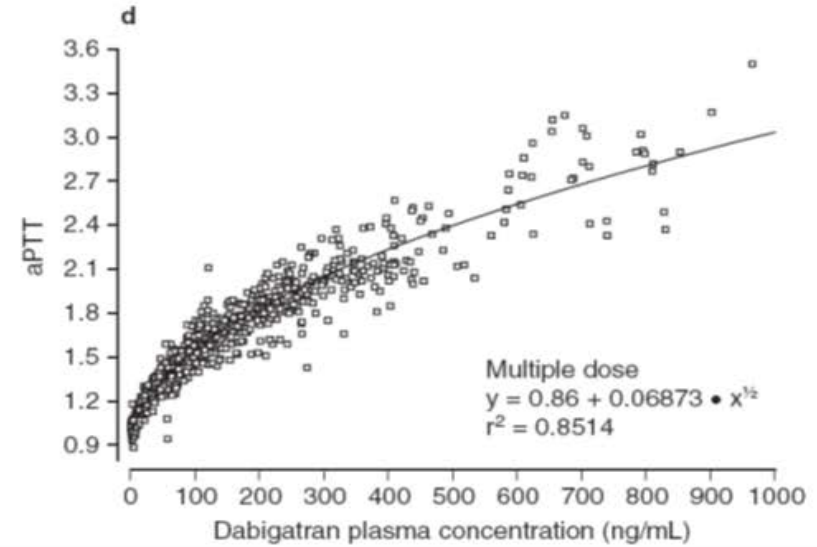
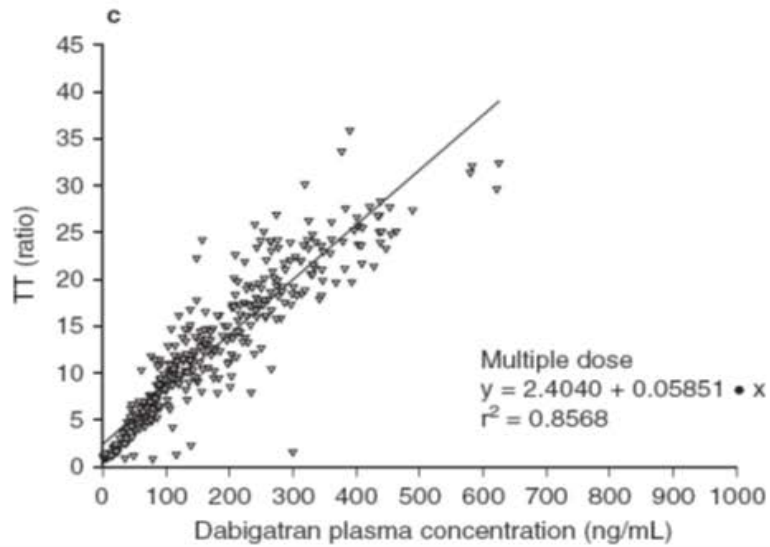
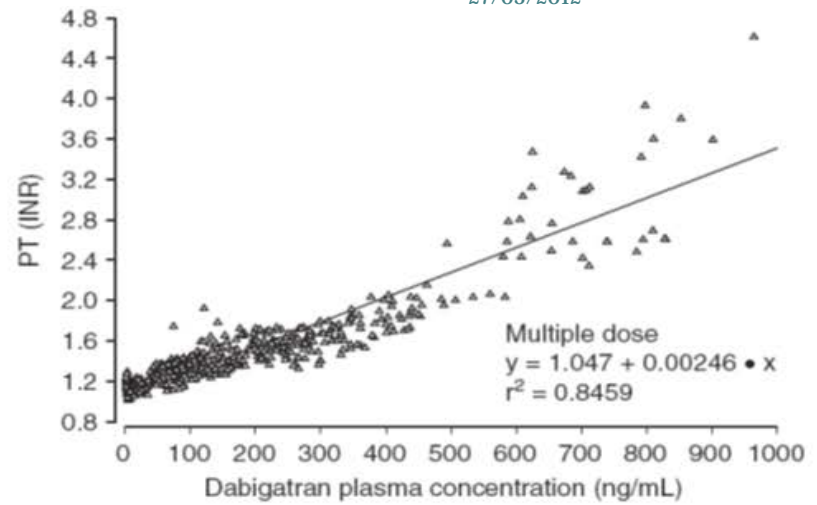
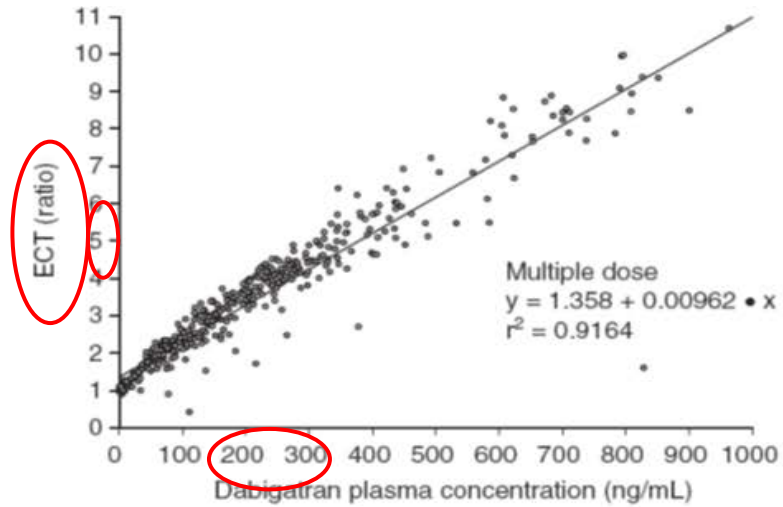
Aanvaardbare test:

dabigatran

ecarine clotting time (ECT)

- Goede sensitiviteit: lineaire dosis-respons over brede range van plasmaconcentraties van dabigatran (0-1000 ng/mL)
- Nadelen:
  - Voornamelijk gebruikt in research setting
  - Geen standaardisatie of kalibratie voor dabigatran
  - Niet beschikbaar in de meeste laboratoria
  - Niet commercieel te verkrijgen

27/03/2012



# Minder geschikte testen: dabigatran

## geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT)

- Testprincipe:

- toevoeging van een contactactivator en cefalines
  - incubatie
  - toevoegen calcium

- Lage sensitiviteit bij hoge concentraties:

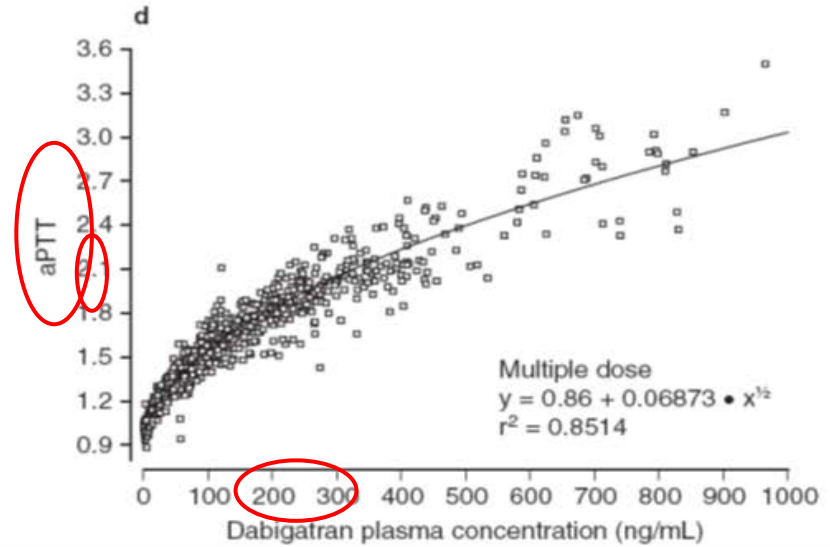
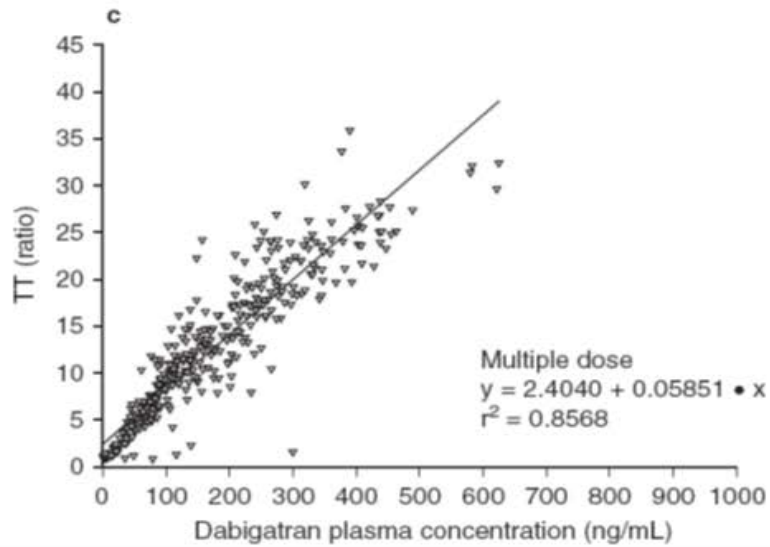
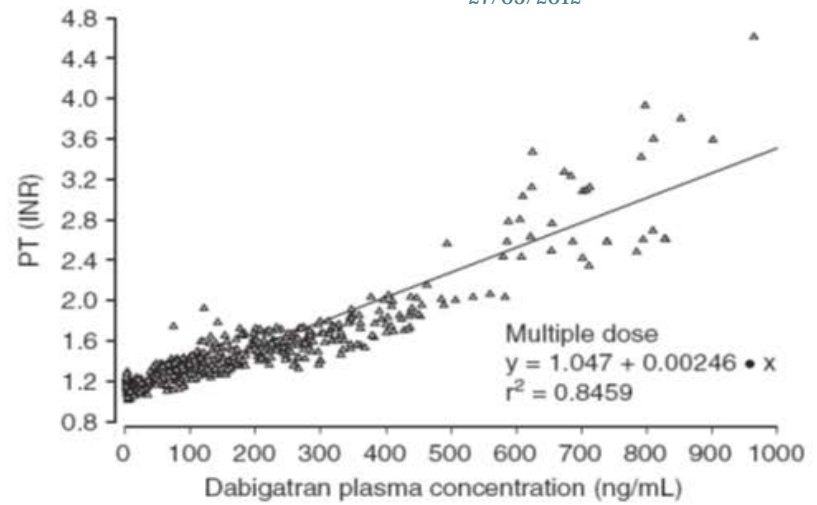
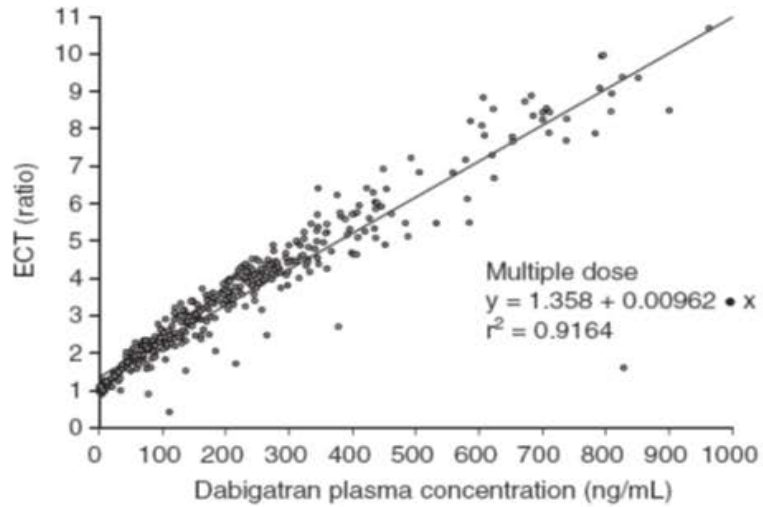
- curvilineaire verlenging van de aPTT
  - reductie van de gradiënt van de concentratie-respons curve bij plasmaconcentraties boven 200ng/mL
  - plateau bij plasmaconcentraties boven 400ng/mL

- Effect op stollingstijd = reagens – afhankelijk



nuttige test om over- of onderdosering te detecteren

27/03/2012

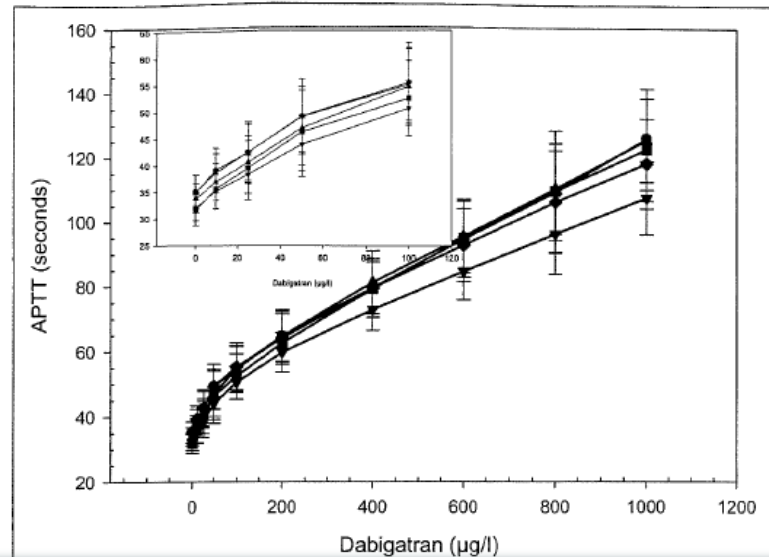




# Dabigatran

## aPTT

**Figure 1: Dabigatran effects on APTT.** The obtained APTTs using five different reagents were plotted against the dabigatran concentration in plasma. Triniclot aPTT HS (●), Actin FSL (▼), PTT-Automate (▲), APTT-SP (◆) and DG-APTT (■). Results are mean of 10 different healthy donors  $\pm$  SD.



Type of APTT	Baseline (0 µg/l) Seconds, mean ( $\pm$ SD) (range)	"Trough" (50 µg/l) Seconds, mean ( $\pm$ SD) (range)	"Peak" (200 µg/l) Seconds, mean ( $\pm$ SD) (range)	CT <sub>2</sub> (µg/l)	CV %
TriniCLOT	35.2 ( $\pm$ 3.2) (29.4–40.5)	49.1 ( $\pm$ 7.0) 36.9–59.4	64.7 ( $\pm$ 7.8) 54.1–79.7	286 $\pm$ 37	13
Actin FSL	32.2 ( $\pm$ 2.5) 27.2–35.6	44.0 ( $\pm$ 4.9) 36.6–52.0	59.7 ( $\pm$ 6.1) 52.1–72.3	279 $\pm$ 46	16
APTT-DG	31.8 ( $\pm$ 3.0) 26.1–36.2	46.3 ( $\pm$ 8.3) 32.8–60.5	62.6 ( $\pm$ 8.9) 50.3–81.4	227 $\pm$ 50	22
APTT-SP	35.1 ( $\pm$ 3.2) 28.9–40.5	49.3 ( $\pm$ 6.8) 37.6–59.2	64.1 ( $\pm$ 8.1) 52.0–76.6	282 $\pm$ 58	20
PTT-A	33.9 ( $\pm$ 2.7) 28.4–38.0	47.1 ( $\pm$ 7.0) 37.0–61.2	64.7 ( $\pm$ 8.1) 51.5–75.7	253 $\pm$ 49	19

**Table 1: Effects on APTT of dabigatran at "trough" and "peak" concentrations.**

# Minder geschikte testen: trombinetijd (TT)

dabigatran

- Testprincipe:

toevoeging van trombine

omzetting van fibrinogeen naar fibrine

- Te sensitief bij hoge concentraties:

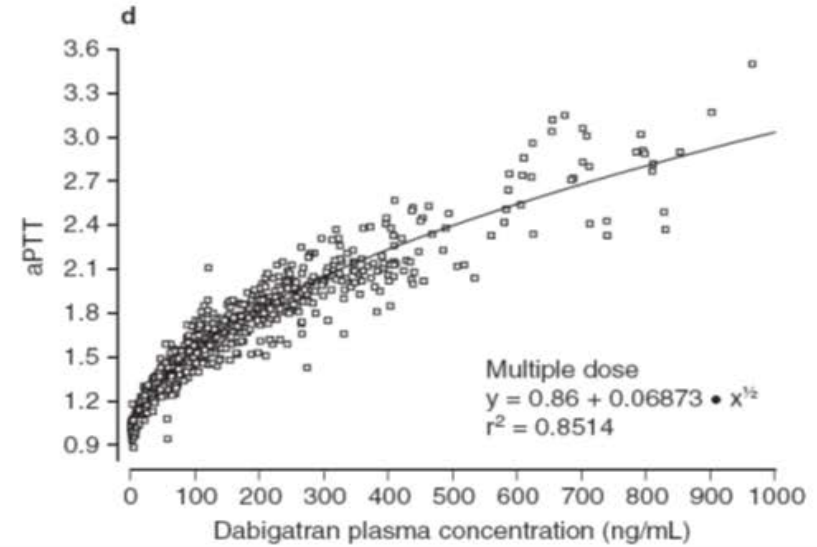
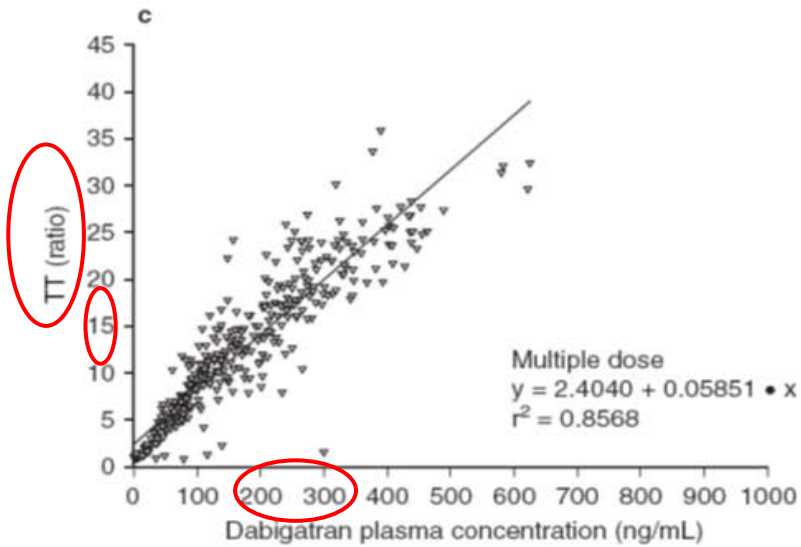
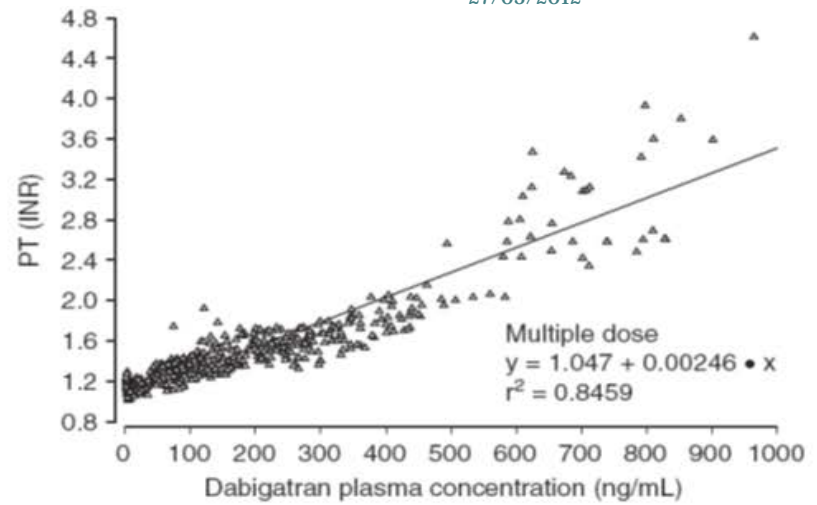
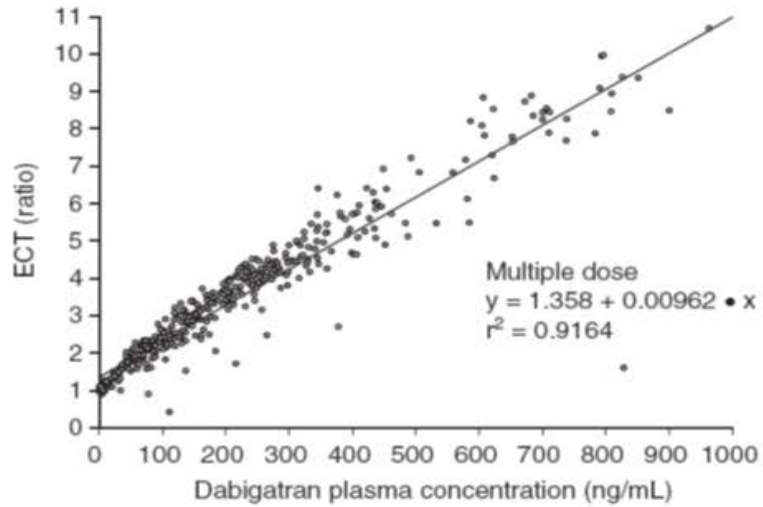
zeer gevoelig aan therapeutische plasmaconcentraties van DTI ->  
normale TT sluit inname van een belangrijke hoeveelheid uit

bij plasmaconcentraties > 600ng/mL wordt de maximale meettijd van de stollingstest overschreden



nuttige test om over- of  
onderdosering te detecteren

27/03/2012



# Niet geschikte test: protrombinetijd (PT)

dabigatran

- Testprincipe:

toevoeging van calcium en een activator van de extrinsieke stollingsroute (tromboplastine)

‘INR’ geïntroduceerd om vergelijking tussen verschillende laboratoria mogelijk te maken voor monitoring van VKA

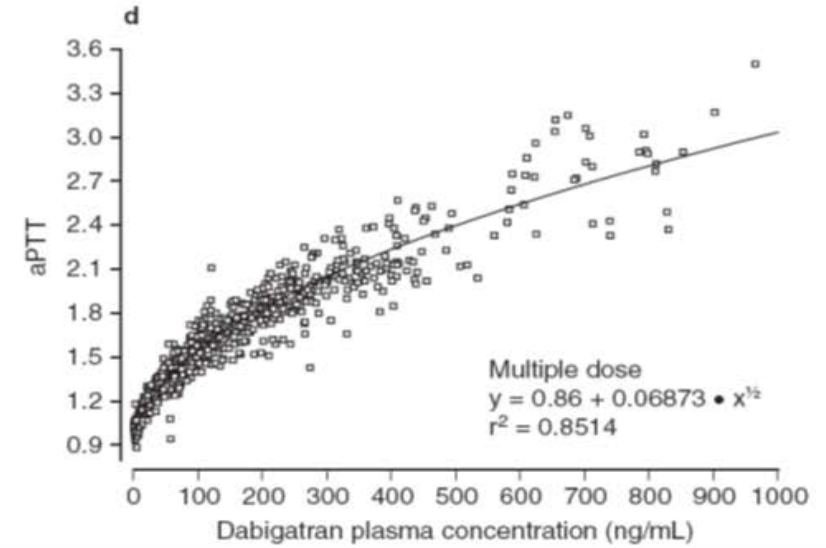
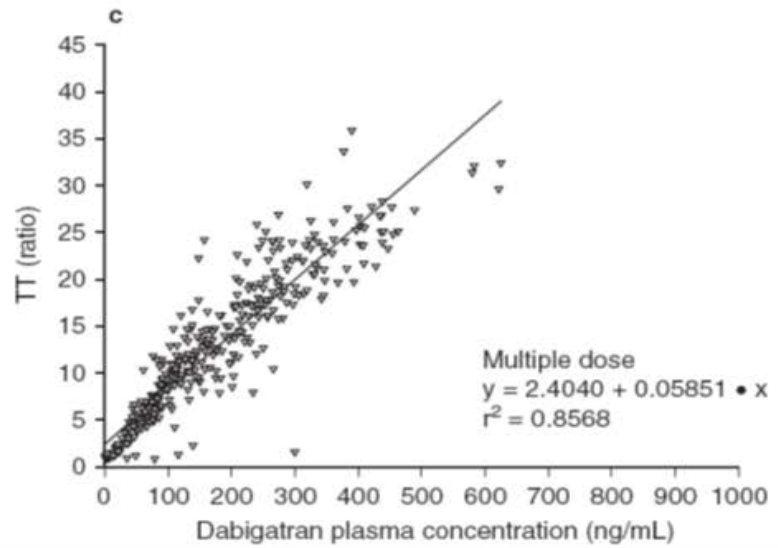
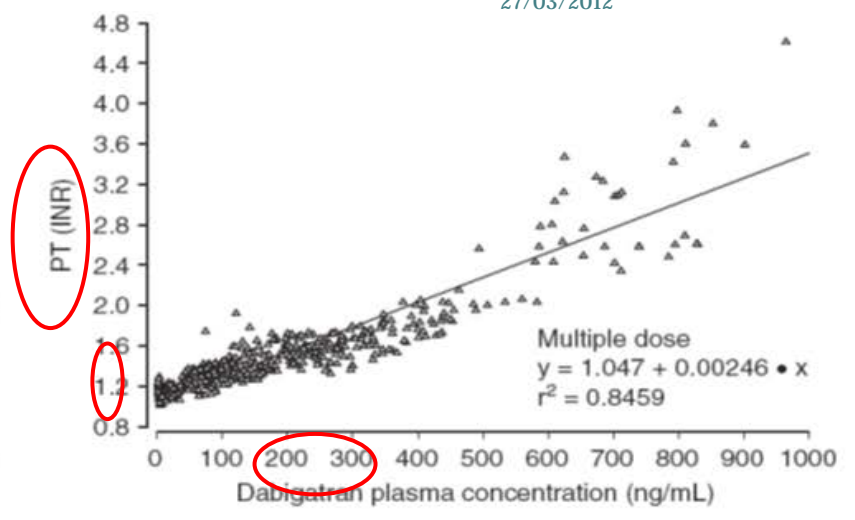
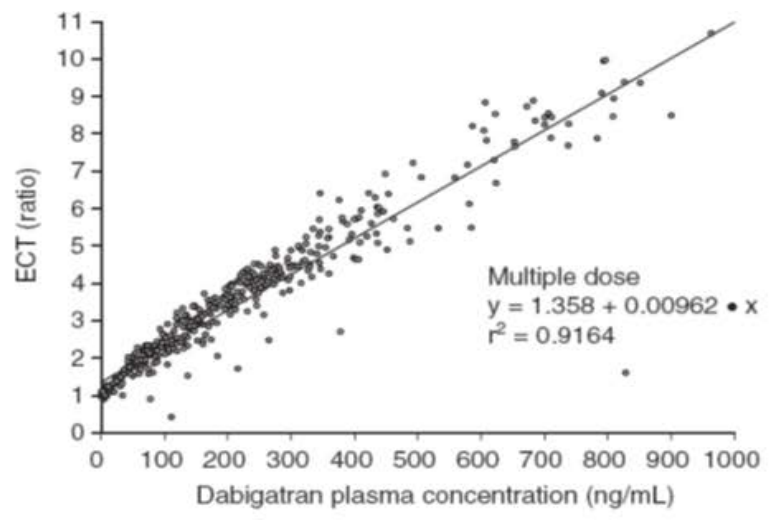
- Lage sensitiviteit:

lineaire concentratie-afhankelijke stijging van PT

bepert effect op PT bij klinisch relevante concentraties

- Effect op stollingstijd = reagens – afhankelijk

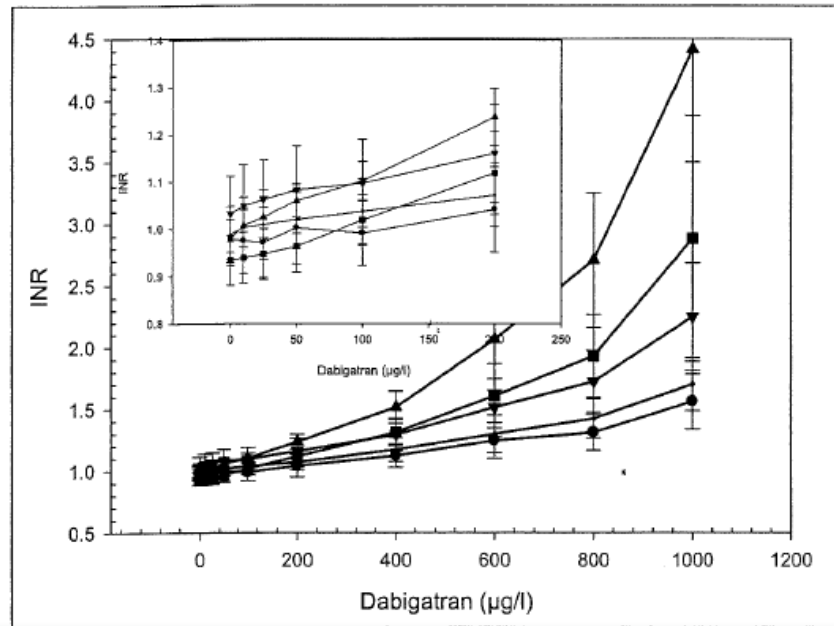
27/03/2012



- Minder beïnvloed dan aPTT
- Reagens afhankelijk!

# PT

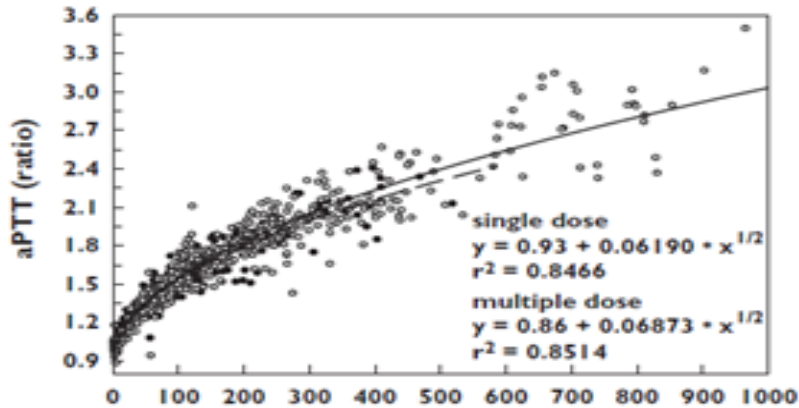
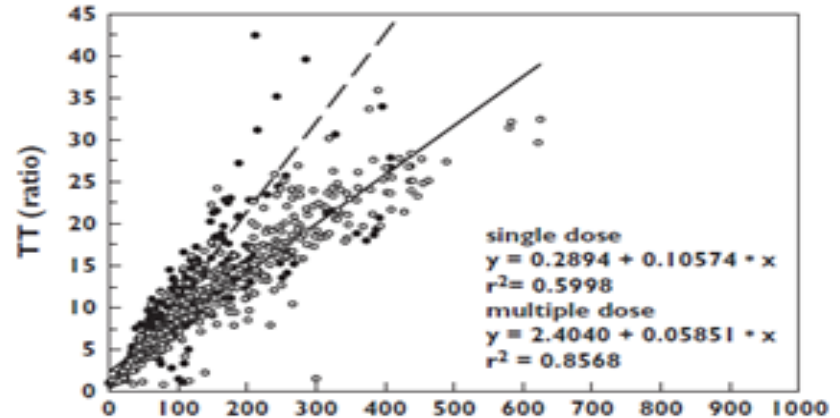
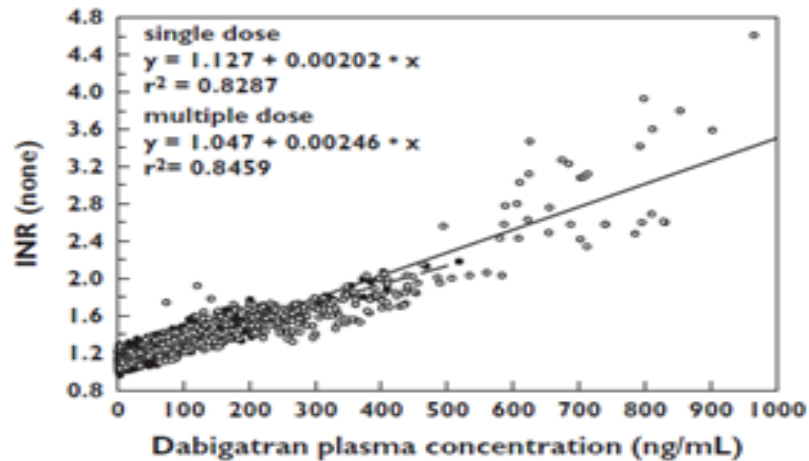
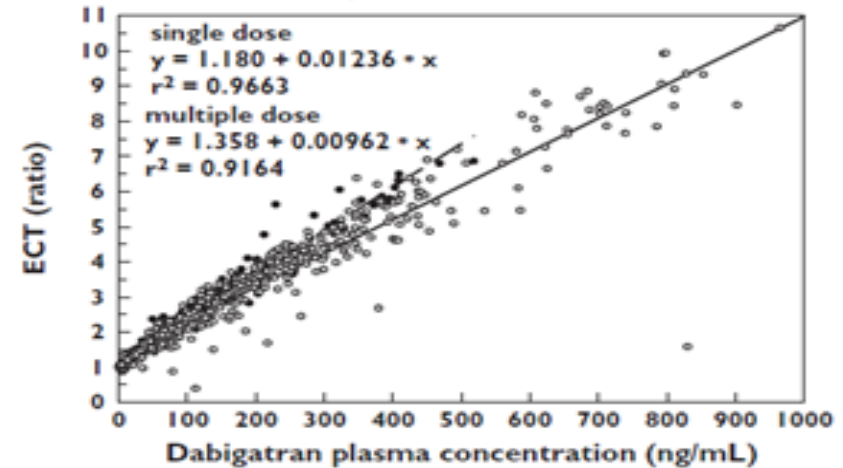
**Figure 2: Dabigatran effects on PT assays.** Four Owren type PT assays, based on combined rabbit thromboplastin reagents; SPA+ (●), Nyctotest PT (◐), Owren's PT (▼), and Simple Simon (■), and one Quick PT assay (plain reagent) that utilised recombinant tissue factor, Dade Innovin (▲), were used. Results are shown as the mean INR of 10 different healthy donors ± SD.



PT-assay	Baseline (0 µg/l) INR, mean (± SD) (range)	"Trough" (50 µg/l) INR, mean (± SD) (range)	"Peak" (200 µg/l) INR, mean (± SD) (range)
SPA+	0.98 (± 0.06) 0.92–1.12	1.00 (± 0.08) 0.91–1.16	1.04 (± 0.09) 0.94–1.26
Nyctotest PT	0.99 (± 0.06) 0.92–1.12	1.02 (± 0.06) 0.96–1.15	1.07 (± 0.07) 0.99–1.16
Owren's PT	1.03 (± 0.08) 0.95–1.22	1.06 (± 0.08) 0.96–1.25	1.16 (± 0.10) 1.05–1.39
Simple Simon	0.93 (± 0.05) 0.88–1.06	0.95 (± 0.05) 0.90–1.06	1.12 (± 0.09) 1.01–1.32
Dade Innovin	0.98 (± 0.04) 0.88–1.06	1.03 (± 0.04) 0.97–1.13	1.24 (± 0.06) 1.16–1.36

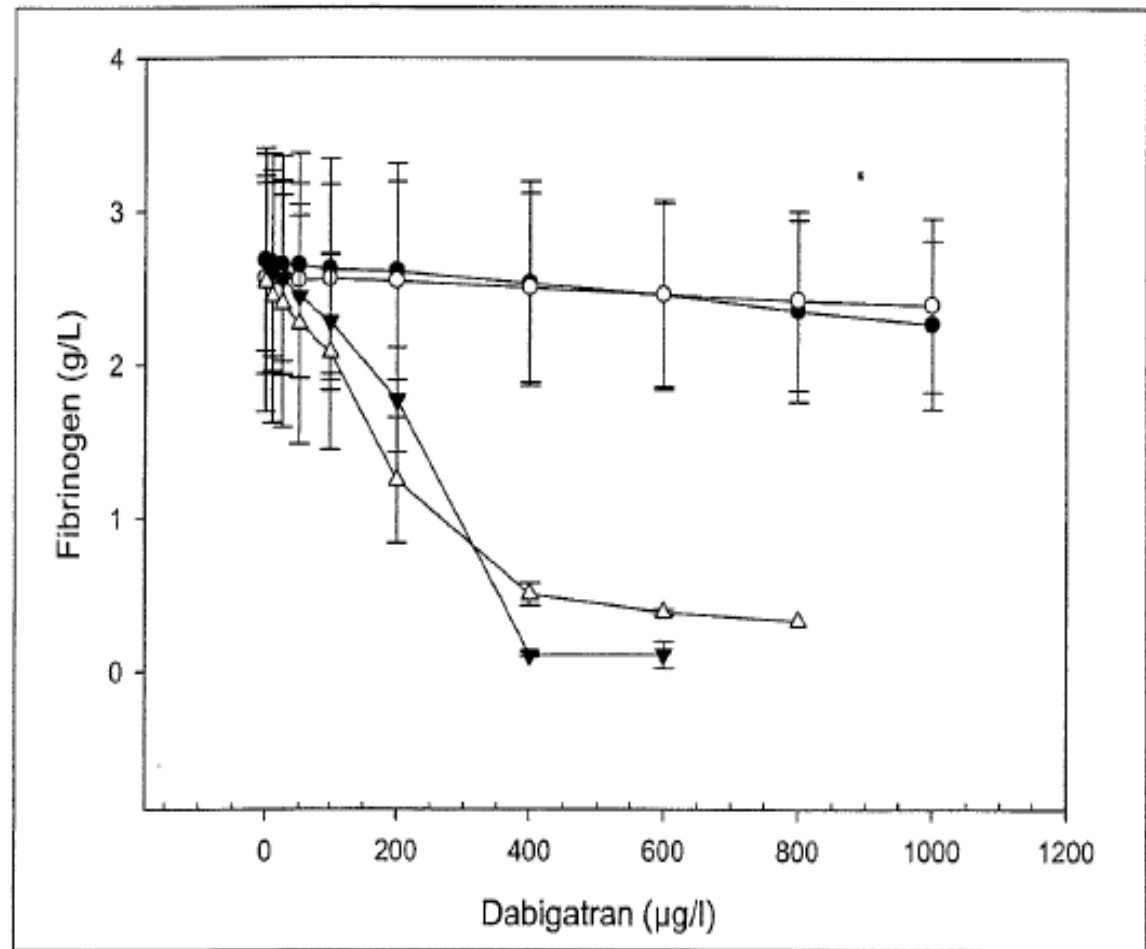
**Table 2: Effects on PT of dabigatran at "trough" and "peak" concentrations.**

27/03/2012

**a** aPTT vs dabigatran plasma concentration**c** Thrombin time vs dabigatran plasma concentration**b** INR vs dabigatran plasma concentration**d** ECT vs dabigatran plasma concentration

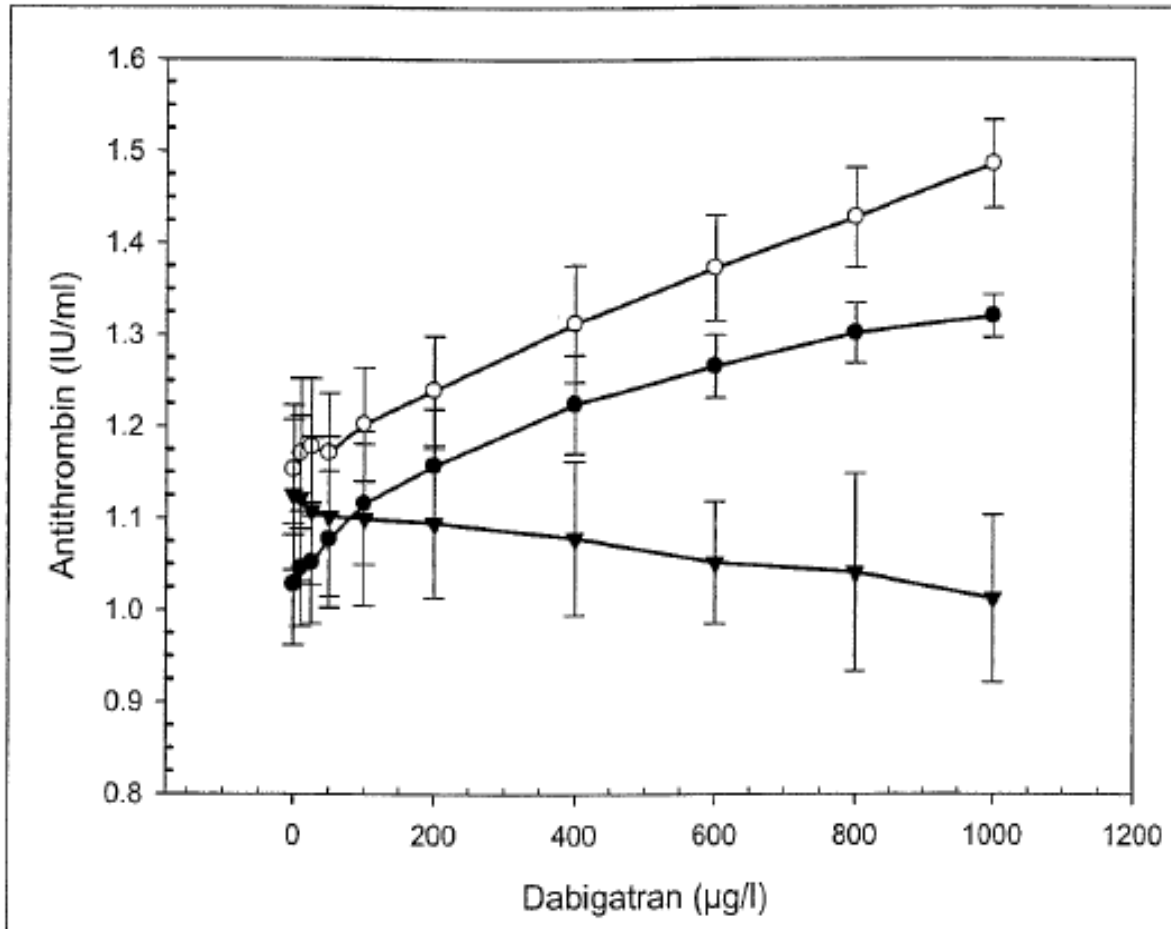
Stangier J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.

# Overschatting bij twee fibrinogeen reagentia



**Figure 4: Effects of dabigatran on fibrinogen concentration results.** Four different assays were evaluated; Fibri-Prest (●), Fibrinogen C (▼), Dade Thrombin (○) and Multi-fibren U (Δ). Results are shown as g/l of 10 different healthy donors  $\pm$  SD.





**Figure 3: Effects of dabigatran on anti-thrombin activity.** Three different assays based on chromogenic substrates were analysed using plasma spiked with dabigatran; based on thrombin inhibition were Berichrom ATIII (○) and Stachrom ATIII (●), based on factor Xa inhibition Coamatic LR (▼). Results are shown as the mean activity (IU/ml) of 10 different healthy donors ± SD.

Overschatting bij test gebaseerd op trombine inhibitie

### 3. Hoe monitoren? Rivaroxaban

Meest geschikte test:

rivaroxaban

BIOPHEN® DiXal (HYPHEN BioMed)

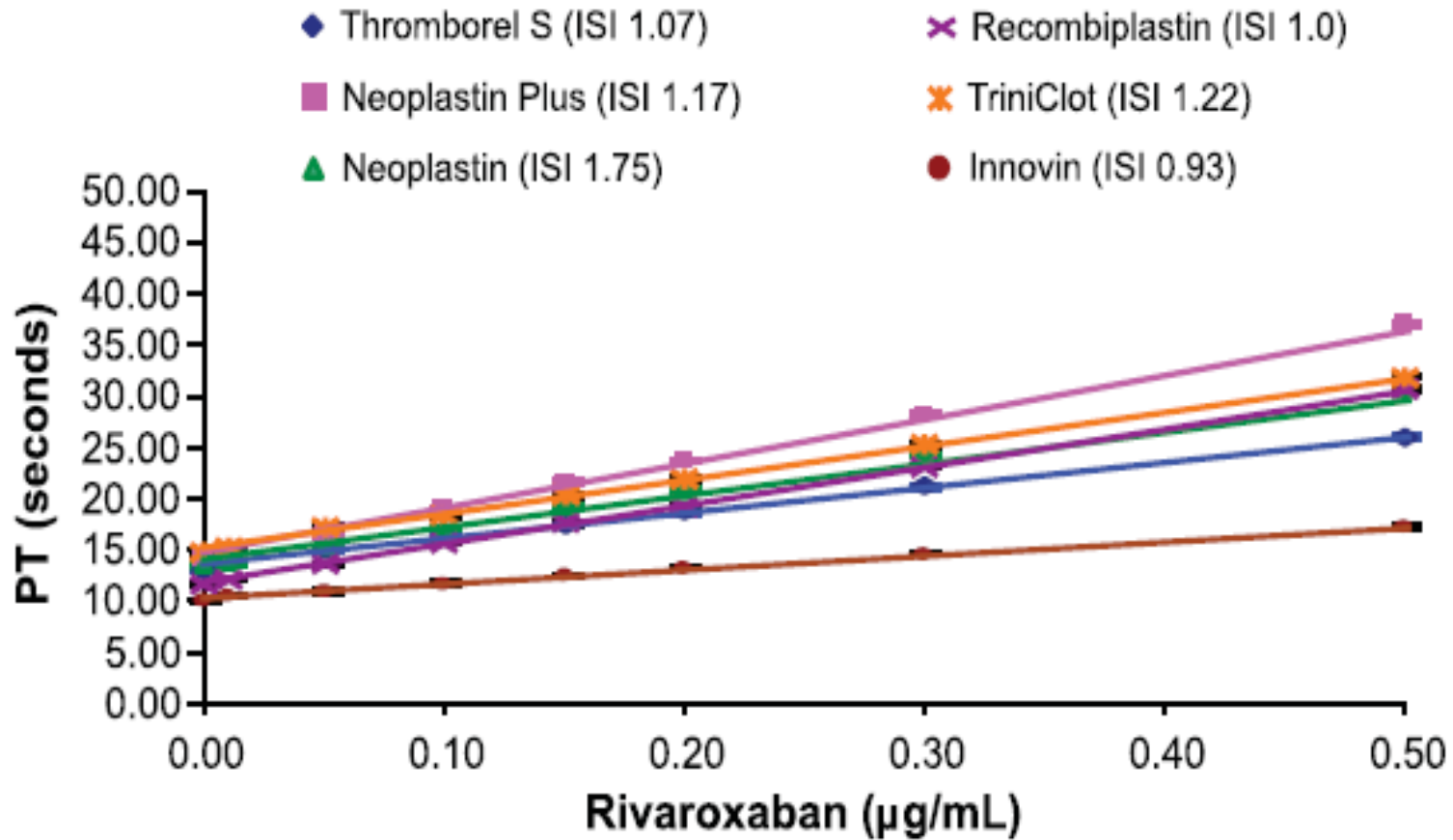
- Gekalibreerde test voor de kwantificatie van directe factor Xa inhibitoren
- Testprincipe: chromogene anti-Factor Xa test
  - Verdund patiëntenplasma
  - humaan factor Xa
  - specifiek FXa substraat
  - p-nitroaniline
  - geen interferentie door plasmaproteïnen of indirecte factor Xa inhibitoren
- > kwantitatieve meting van anti-FXa inhibitoren over brede concentratierange (20-500 ng/mL)
- nadeel: test niet beschikbaar in de meeste laboratoria

## Aanvaardbare testen: protrombinetijd (PT)

rivaroxaban

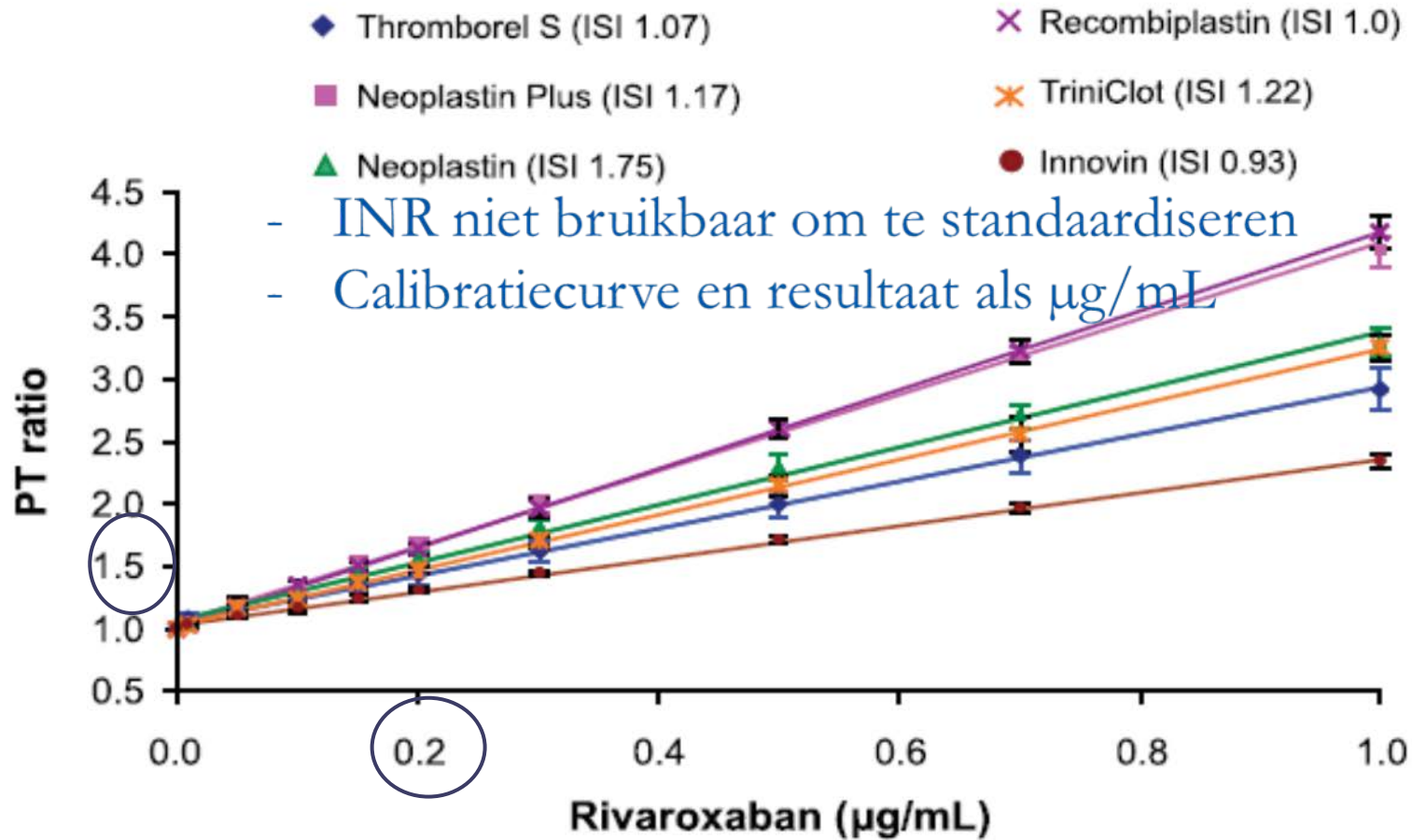
- concentratie-afhankelijke verlenging van PT, lineair over brede concentratierange
- effect op stollingstijd = reagens – afhankelijk
- bij klinisch relevante plasmaconcentraties: beperkte stijging van PT
- Owren PT test minder gevoelig dan Quick PT test
- refereren naar standaardcurve om antistollingseffect uit te drukken in ng/mL ipv in seconden of in ratio

27/03/2012



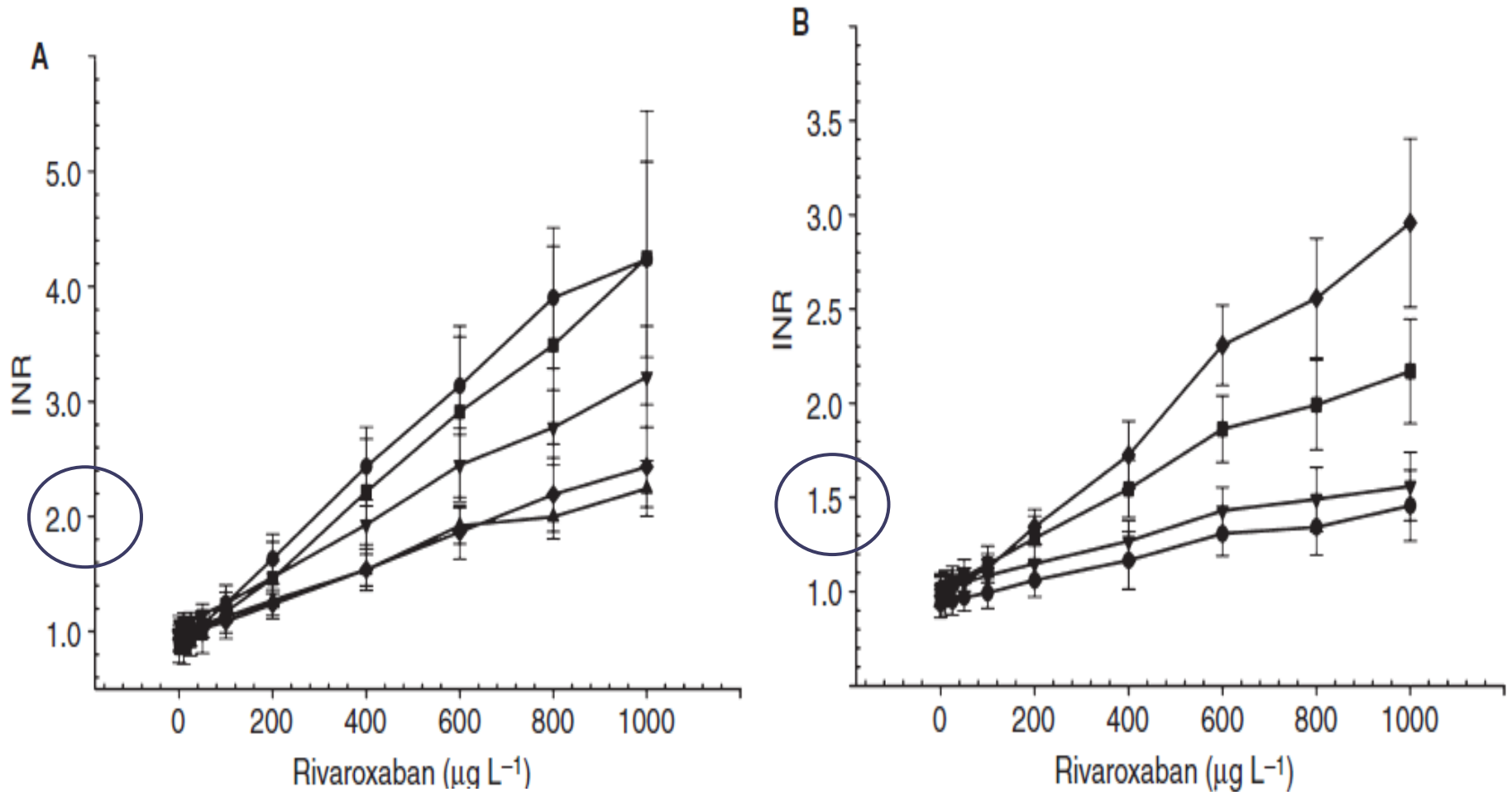
Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103: 815-25.

27/03/2012



Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost 2010; 103: 815-25.

27/03/2012



Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 133-9.

# Aanvaardbare testen: dilute protrombinetijd (dPT)

rivaroxaban

- Testprincipe:

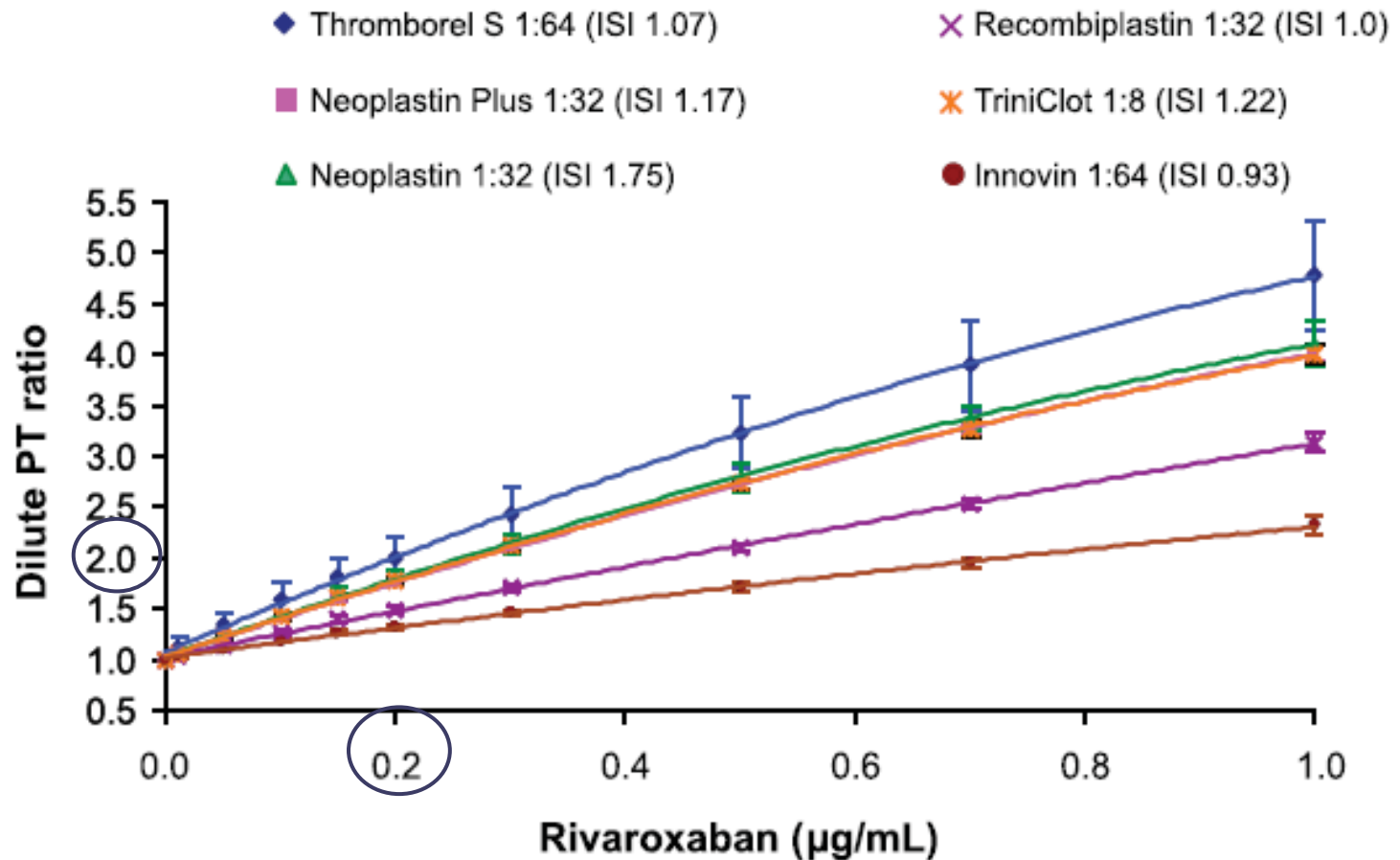
  - lagere concentratie aan tromboplastinereagens door verdunning met calciumchloride

  - betere weergave van de fysiologische omstandigheden

- concentratie-afhankelijke verlenging van de dPT maar ook hier afhankelijk van het gebruikte reagens



27/03/2012



A

Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103: 815-25.

# Aanvaardbare testen:

rivaroxaban

## Heparine test (HepTest)

### - Testprincipe:

meet inhibitie van factor Xa

incubatie met runder factor Xa

reagens (rijk aan factor V, fibrinogeen) van calciumchloride en tromboplastine

Aanvaardbare testen:

rivaroxaban

protrombinase geïnduceerde stollingstijd  
(PiCT)

- Testprincipe:

plaatjesvrij patiëntenplasma

reagens van FXa, fosfolipiden en een specifieke activator van factor V  
(geïsoleerd uit Russell's viper venom)

incubatie

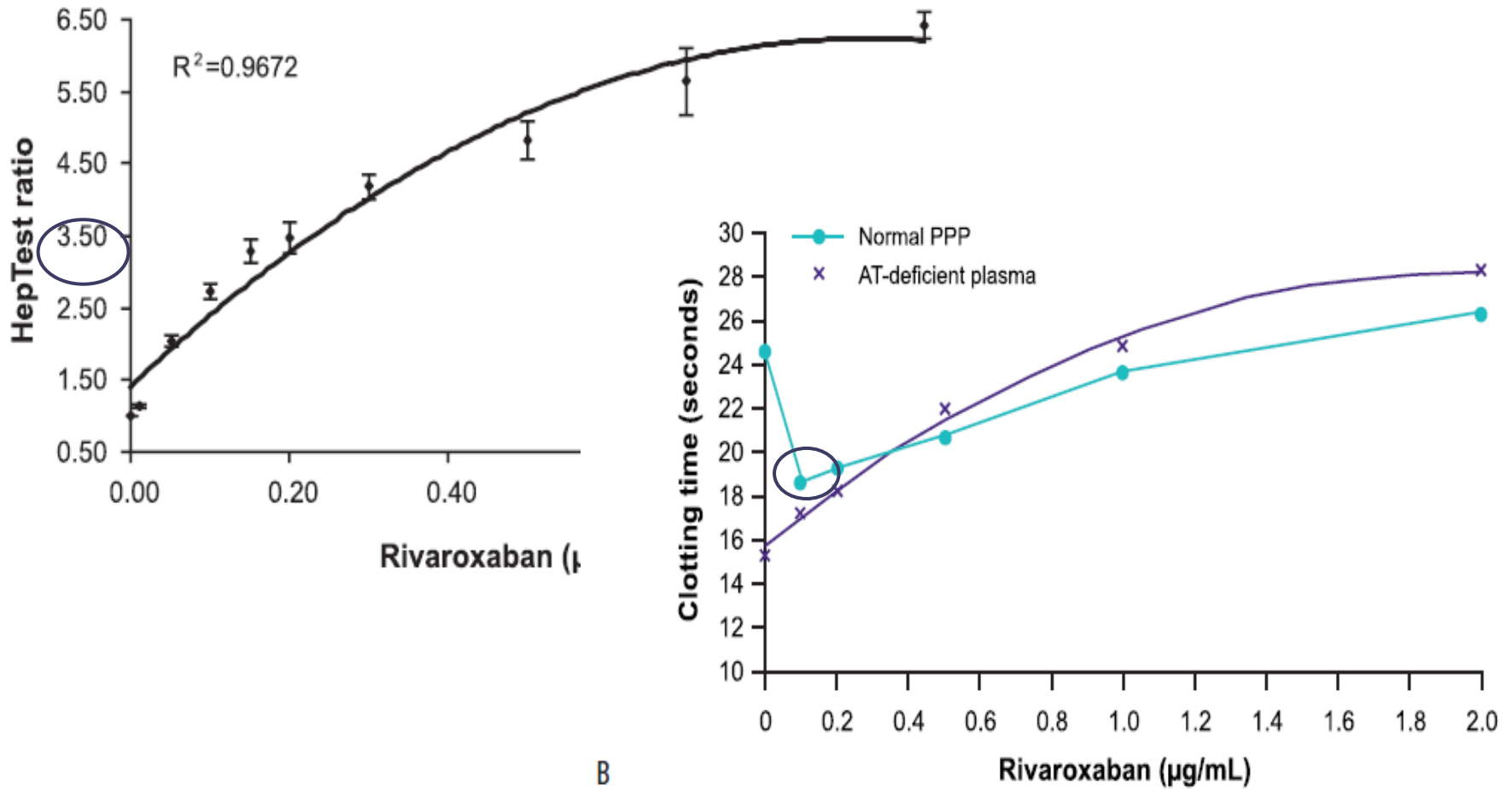
calcium

# Aanvaardbare testen: HepTest en PiCT

rivaroxaban

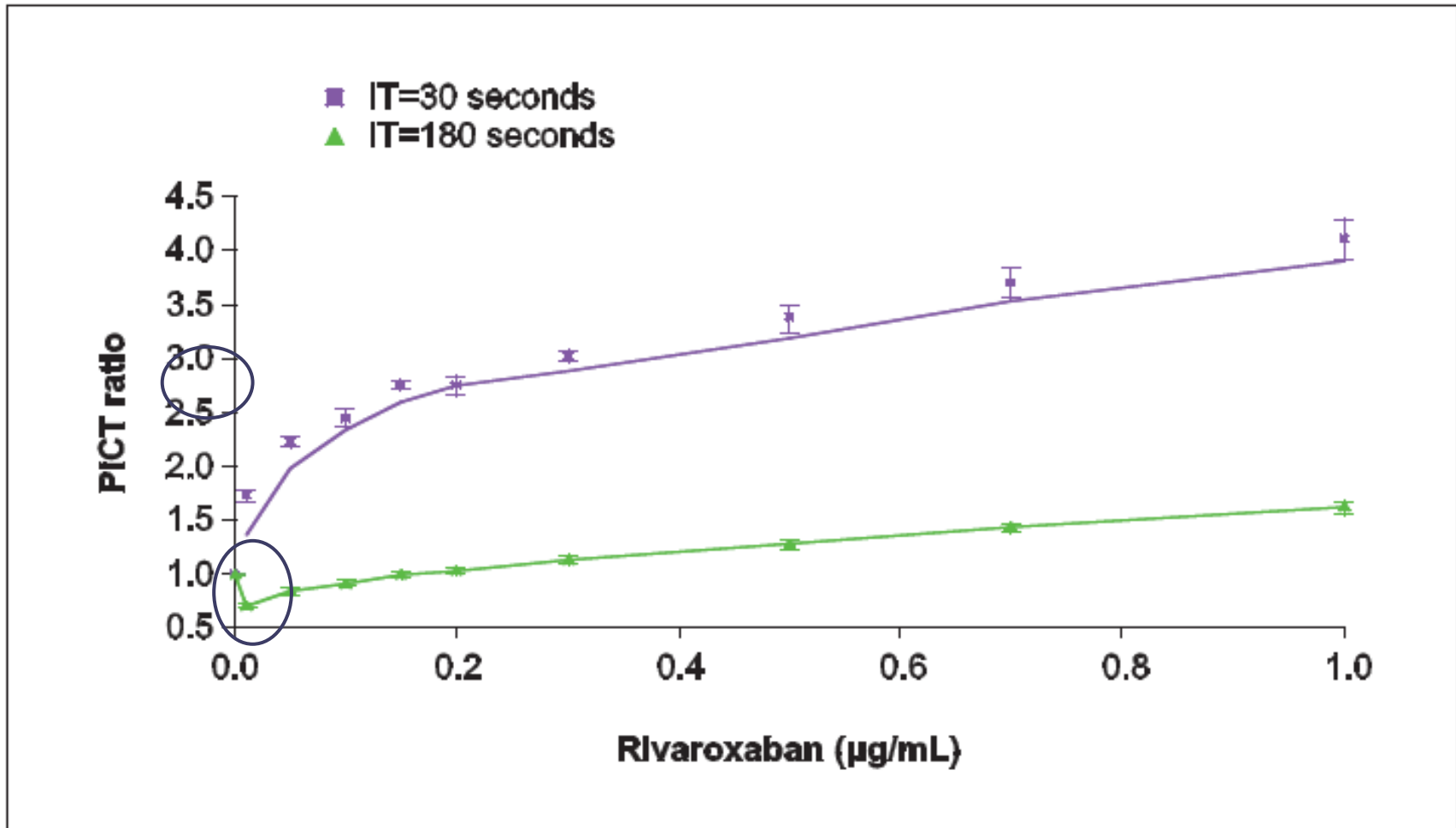
Paradoxale respons: bij lage concentraties kortere stollingstijden, bij hoge concentratie is de stollingstijd concentratie-afhankelijk

27/03/2012



Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103: 815-25.

27/03/2012



Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103: 815-25.

# HepTest en PiCT

rivaroxaban

- Indien uitgevoerd met verkorte incubatietijden: nuttig voor screening naar de aan- of afwezigheid van rivaroxaban
- Nadeel:
  - Niet routinematig aanwezig in elk laboratorium
  - Niet commercieel beschikbaar

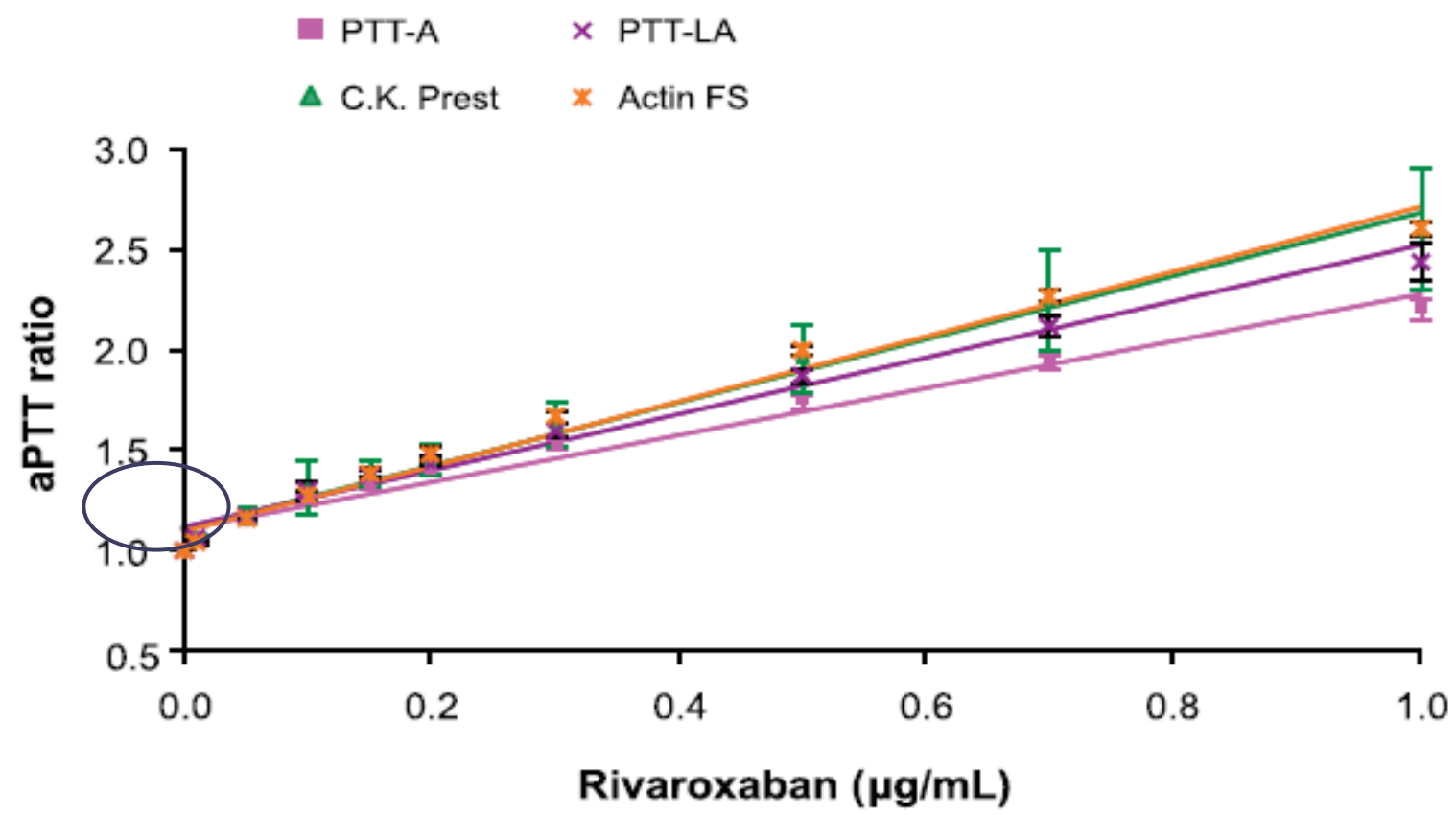
Weinig geschikte test:

rivaroxaban

geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)

- Niet-lineaire concentratie-respons curve
- Grote variabiliteit tussen verschillende reagentia/instrumenten
- Weinig gevoelig: de concentratie nodig om de aPTT te verdubbelen driemaal zo hoog als de concentratie nodig om de PT te verdubbelen

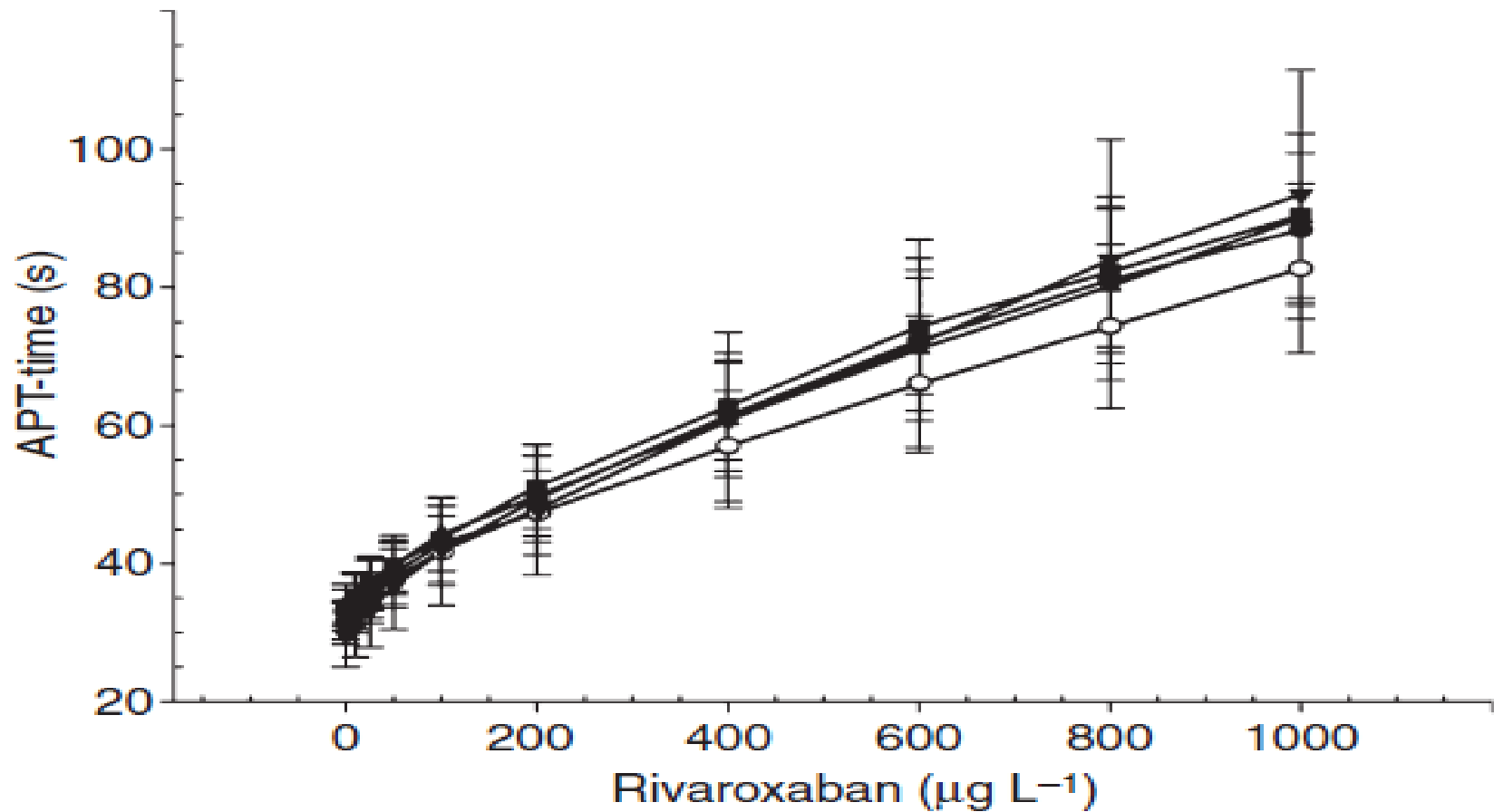




A

Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103: 815-25.

27/03/2012



Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 133-9.

# AT

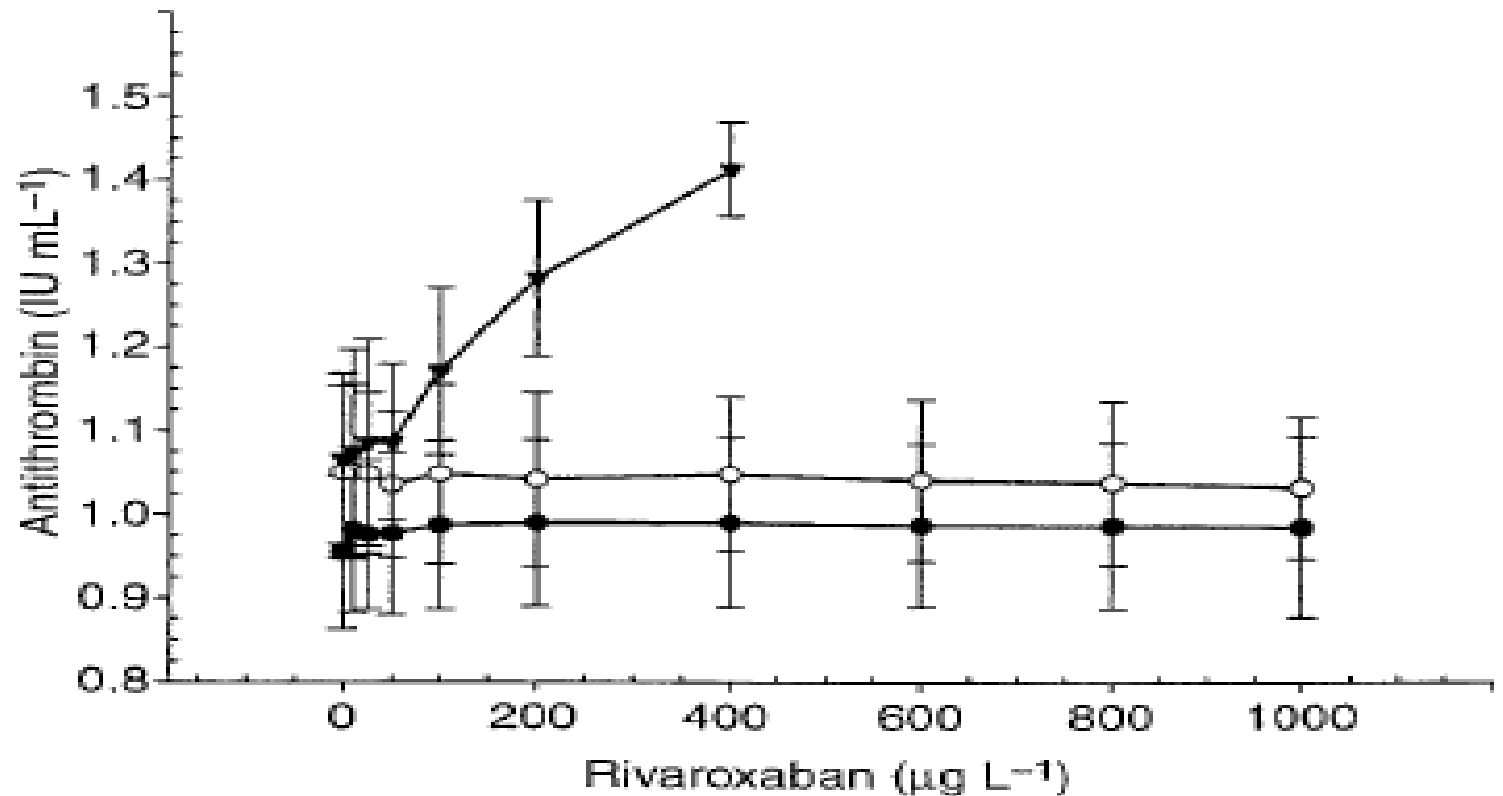


Fig. 3. Antithrombin activity and the effect of rivaroxaban. Three different assays based on chromogenic substrates were analyzed using plasma spiked with rivaroxaban, Berichrom ATIII (○), Stachrom ATIII (●), and Coamatic LR (▼). Results are shown as the mean activity (IU mL<sup>-1</sup>) of 10 different healthy donors  $\pm$  SD.

invloed op FXa- gebaseerd AT bepaling

# Besluit

Routine monitoring niet nodig!

Elk laboratorium voor zich effect op routine stollingstesten onderzoeken (reagens-afhankelijk!)

Bij interpreteren van resultaten altijd rekening houden met 'time after intake'!!!

## 4. Besluit monitoring

# Dabigatran etexilaat

laboratoriumtest	bruikbaarheid	opmerkingen
Hemoclot® Thrombin inhibitor	Meest geschikt	Niet routinematig beschikbaar
Ecarine clotting time	Aanvaardbaar	Niet commercieel verkrijgbaar
aPTT	Weinig geschikt	Om onder- of overdosering aan te tonen
trombinetijd	Weinig geschikt	Om overdosering aan te tonen
PT	Niet geschikt	Weinig gevoelig

## 4. Besluit monitoring Rivaroxaban

laboratoriumtest	bruikbaarheid	opmerkingen
BIOPHEN DiXal	Meest geschikt	Niet routinematig beschikbaar
PT	Aanvaardbaar	Om onder- of overdosering aan te tonen
dPT	aanvaardbaar	
HepTest/PiCT	aanvaardbaar	Niet commercieel verkrijgbaar
aPTT	Niet geschikt	Weinig gevoelig, niet-lineair

# Studie-opzet OLV ziekenhuis Aalst

- Patiënten onder Pradaxa® of Xarelto® geselecteerd op de dienst cardiologie
- Bloedafname net voor inname medicatie (dalwaarde) en twee uur na inname (piekwaarde)

## Doel:

- Methodevalidatie van twee commerciële testen, Hemoclot thrombin® inhibitors en Biophen® DiXal, voor kwantificatie van dabigatran en rivaroxaban
- Invloed van deze medicatie op routine stollingstesten in ons laboratorium nagaan
- Nagaan of onder- of overdosering te detecteren is met routine stollingstesten

# TO DO

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



Haemostasis is a balance between the tendency to clot and the risk of bleeding

