

Monitoring van nieuwe anticoagulantia



An Stroobants

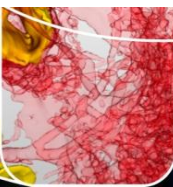
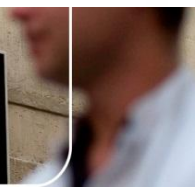
VHL bijeenkomt 15 november 2011



Anticoagulantia



Vitamine K antagonisten
Heparine
LMWH
Heparinoïde
Pentasaccharide
Directe trombine remmers
Directe Xa-remmers

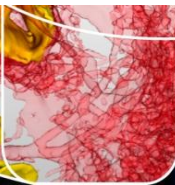
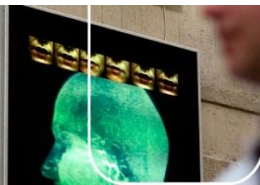
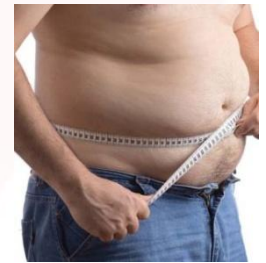


Indicaties laboratorium controle

Therapie met
LMWH, Heparinoïde, Pentasacchariden, DTI of directe Xa-remmers

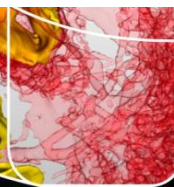
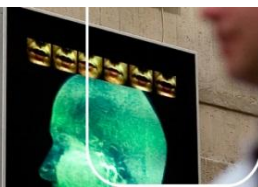
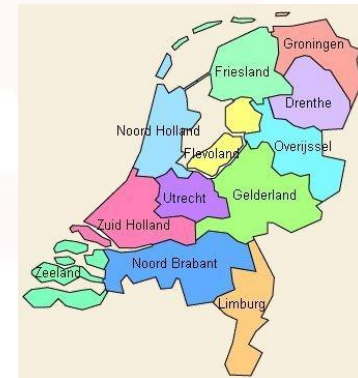
Indicaties controle

- obese patiënten (> 110 kg)
- neonaten en kinderen
- zwangerschap
- patiënten met nierinsufficiëntie (klaring < 20 ml/min)
- vermoeden van overdosering
- bij uitblijven van het klinische effect van een antistolling



Eenduidige toepassing

- Welke testen gebruiken voor welke antistollingsmiddelen?
- In welke eenheden rapporteren?
- Wat zijn de streefwaarden?
- Externe kwaliteitscontrole

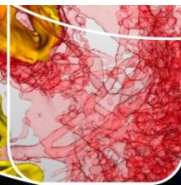


Directe trombine remmers DTI



Hirudine
Hirudo medicinalis

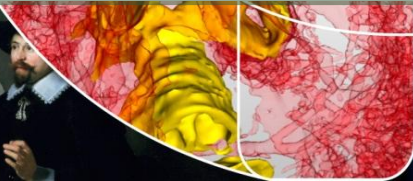
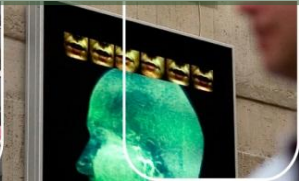
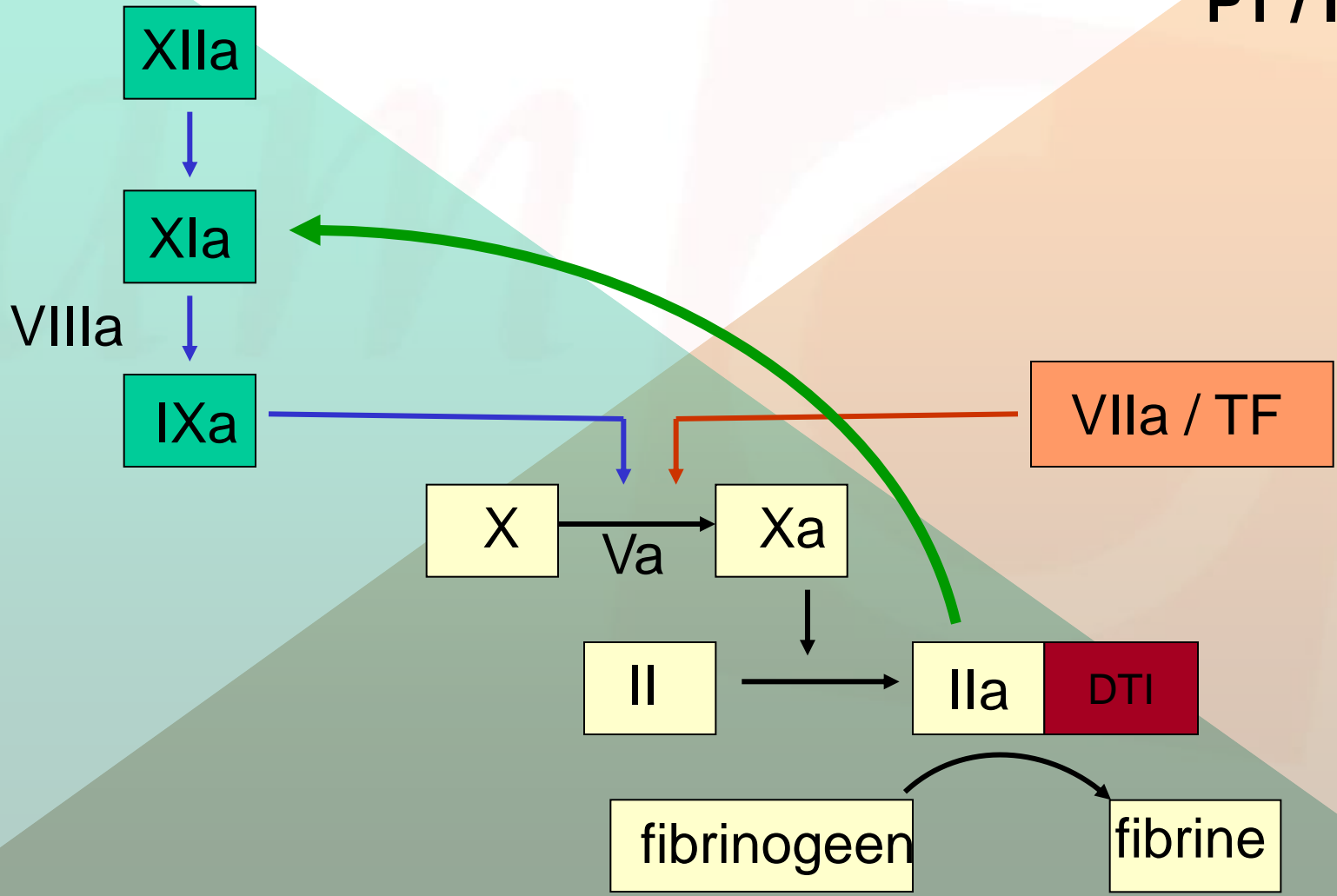
Merksnaam	Generiek	t ¹ / ₂ (uur)
Refludan®	Lepirudine	1
Angiox®	Bivalirudine	0,5
Arganova®	Argatroban	1
Pradaxa®	Dabigatran	12-17



DTI

aPTT

PT / INR

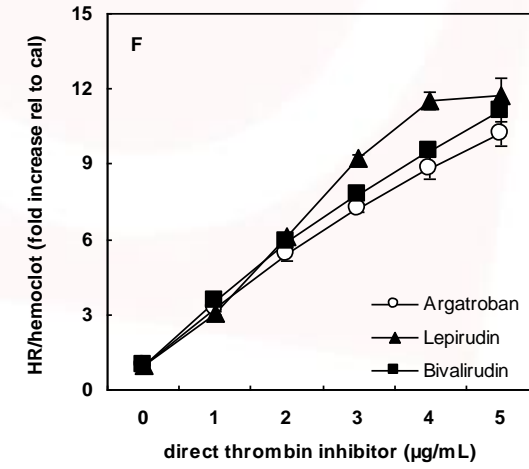
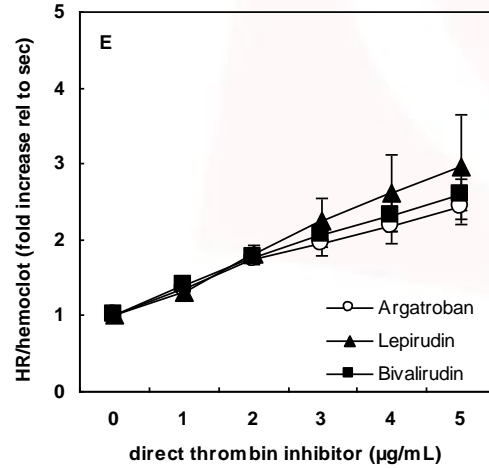
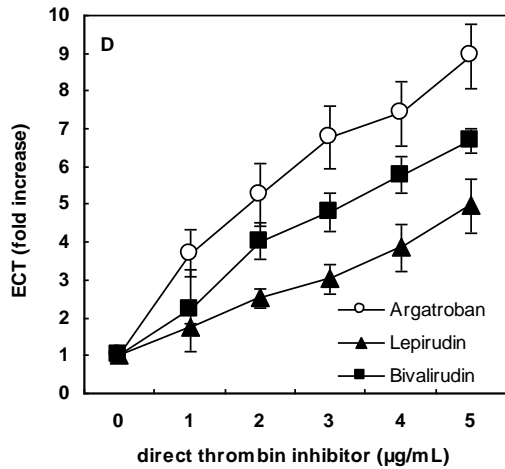
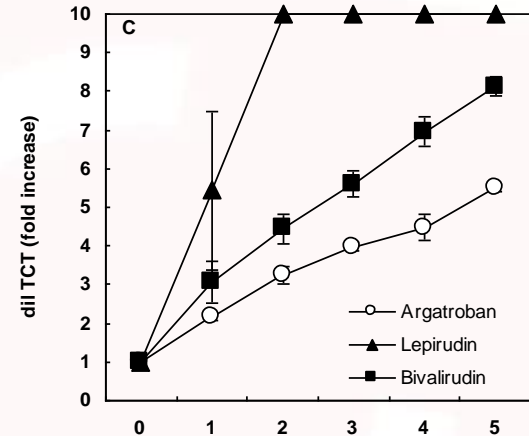
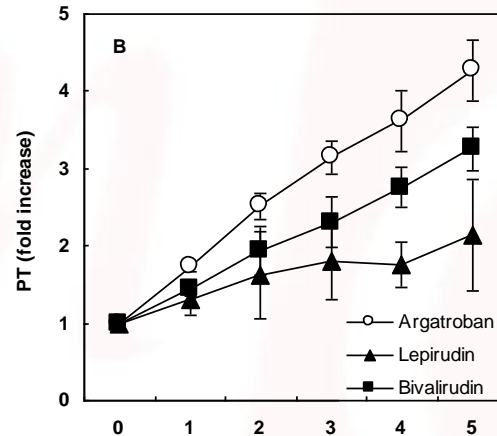
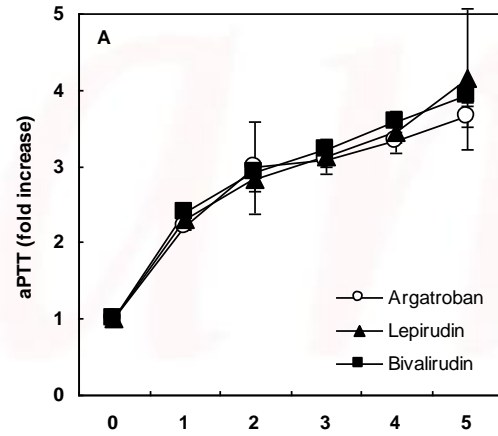


Laboratoriumtesten DTI

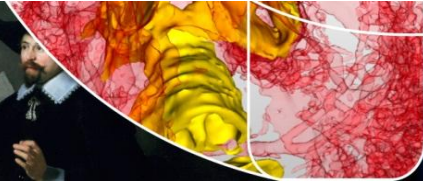
- aPTT
- PT
- (verdunde) trombine tijd
- Ecarine clotting time, ECT
- Ecarine clotting assay (chromogeen), ECA
- Trombine generatie test, TGT
- Anti-IIa
- ACT



Meten effect DTI



Joyce Curvers Catharina Ziekenhuis Eindhoven



aPTT

Voordelen

- Beschikbaar in elk laboratorium
- Lage prijs

Nadelen

- Grote variatie in gevoeligheid van reagentia
- Grote variatie in referentiewaarden
- Moeilijk te standaardiseren
- Verse monsters nodig, niet uit ingevroren materiaal?
- Niet anders dan monitoring van heparine
- Lage dose-respons



PT

Voordelen

- Beschikbaar in elk laboratorium
- Lage prijs

Nadelen

- Grote variatie in gevoeligheid van reagentia
- Grote variatie in referentiewaarden
- Moeilijk te standaardiseren (INR?)
- Verse monsters nodig, niet uit ingevroren materiaal
- Niet anders dan monitoring van vitamine K antagonist



Verdunde trombine tijd

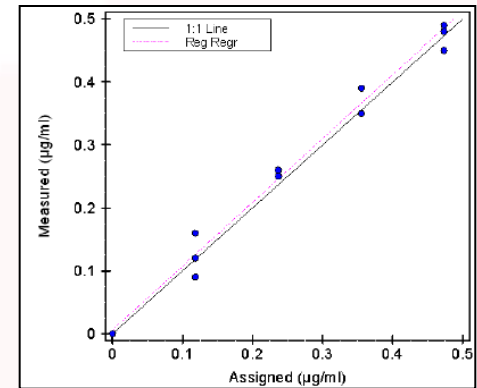
Hemoclot, HemosIL DTI

- Calibratie met DTI specifieke standaard
- Plasma wordt 1:4, 1:8 of 1:20 verdund met normaal pool
- Trombine wordt toegevoegd
- Stoltijd (fibrinogeen → fibrine) wordt gemeten

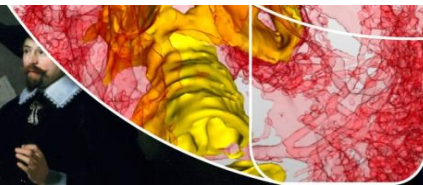


Hemoclot

Reagens Hyphen Biomed
Op ACL TOP 700 Instrumentation laboratory
Dabigatran standaard Hyphen Biomed



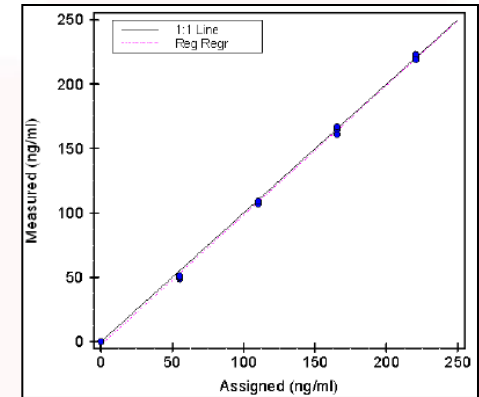
	Gemiddeld µg/mL	Within run VC %	Totaal VC %
Controle 1	0.13	5.0	9.1
Controle 2	0.33	3.2	5.1



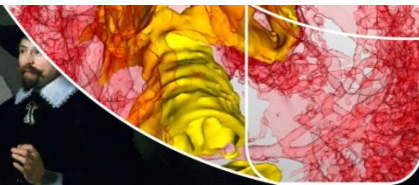
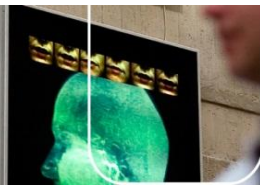
HemosII DTI

Research kit van Instrumentation Laboratory
Op ACL-TOP 700
Hirudine standaard Hyphen Biomed

De bepaling is zeker lineair van 15 - 221 ng/ml



	Gemiddeld ng/ml	Within run VC %	Totaal VC %
Controle 1	220	2.0	3.6
Controle 2	49	1.9	3.8



Verdunde trombinetijd

Voordelen

- Goede dose-respons curve
- Goede reproduceerbaarheid
- Makkelijk toepasbaar

Nadelen

- Nog onduidelijkheid over calibratie met Hirudine



Ecarine clotting time (ECT)

protrombine $\xrightarrow{\text{ecarine}}$ meizotrombine

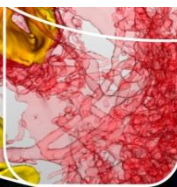
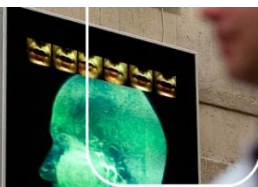
fibrinogeen $\xrightarrow{\text{vrij meizotrombine}}$ fibrine

Stoltijd wordt gemeten



Echis carinatus

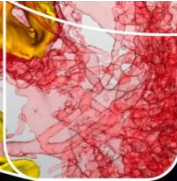
Voordeel: wordt niet beïnvloed door heparine en VKA



ECT

Ecarine van Stago
op ACL-TOP 700
Hirudine standaard

	Gemiddeld	Within run VC %	Totaal VC %
Controle 1	91.5 s 1.81 µg/ml	3.9 6.1	7.3 11.4
Controle 2	44.6 s 0.36 µg/ml	3.1 11.7	5.5 20.7



ECT

Voordelen

- Goede dose-respons curve
- Goede reproduceerbaarheid op de meting
- Makkelijk in gebruik

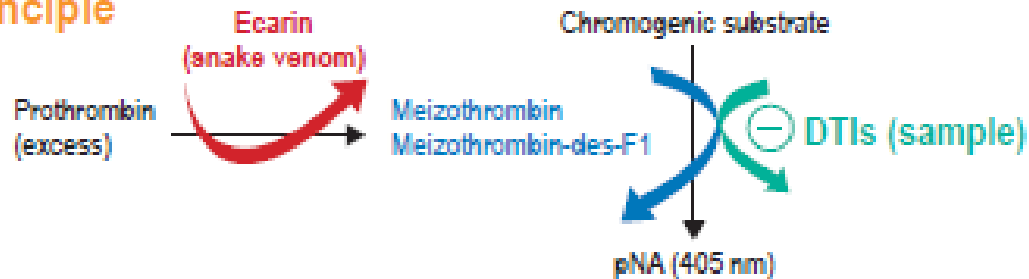
Nadelen

- Aparte calibratiecurves per antistollingsmiddel
- Na calibratie slecht reproduceerbaar
- Duur



Ecarine Clotting Assay, ECA

Principle



Voordeel:

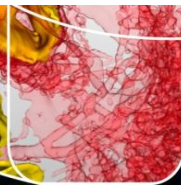
onafhankelijk van stollingsfactoren, LAC, VKA en heparine

ECA-T

Bivalirudine
Argatroban
Dabigatran

ECA-H

Lepirudine



ECA

Voordelen

- Goede dose-respons curve?
- Onafhankelijk van stollingsfactoren en LAC
- Onafhankelijk van heparine en vitamine K antagonisten

Nadelen

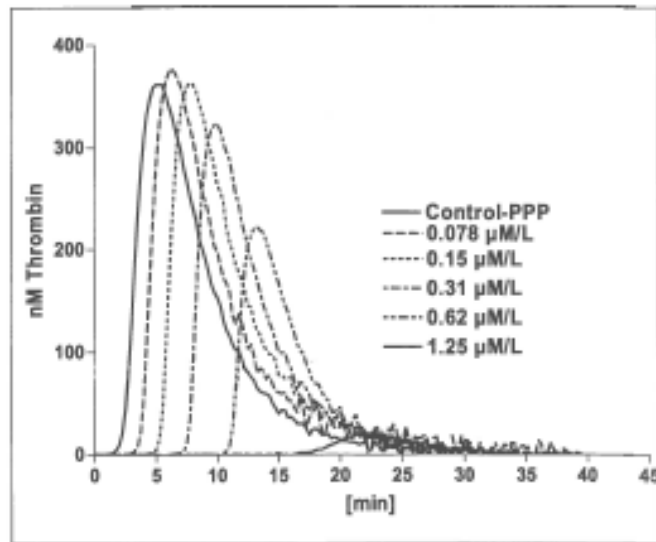
- Aparte calibratiecurves per groep antistollingsmiddelen
- Duur



Trombine generatie Test, TGT

Meting van de vorming van trombine dmv chromogeen substraat

Effect van Dabigatran



Wienen et al, Thromb Haemost 2007



TGT

Voordelen

- Goede dose-respons curve

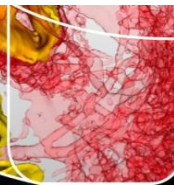
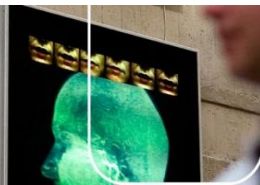
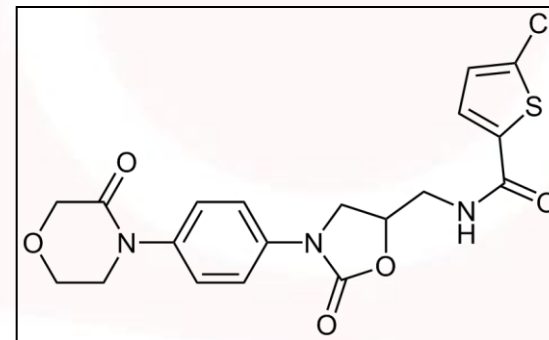
Nadelen

- Technisch in weinig laboratoria beschikbaar



Directe Xa remmers

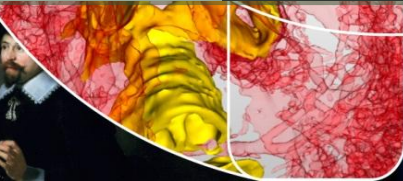
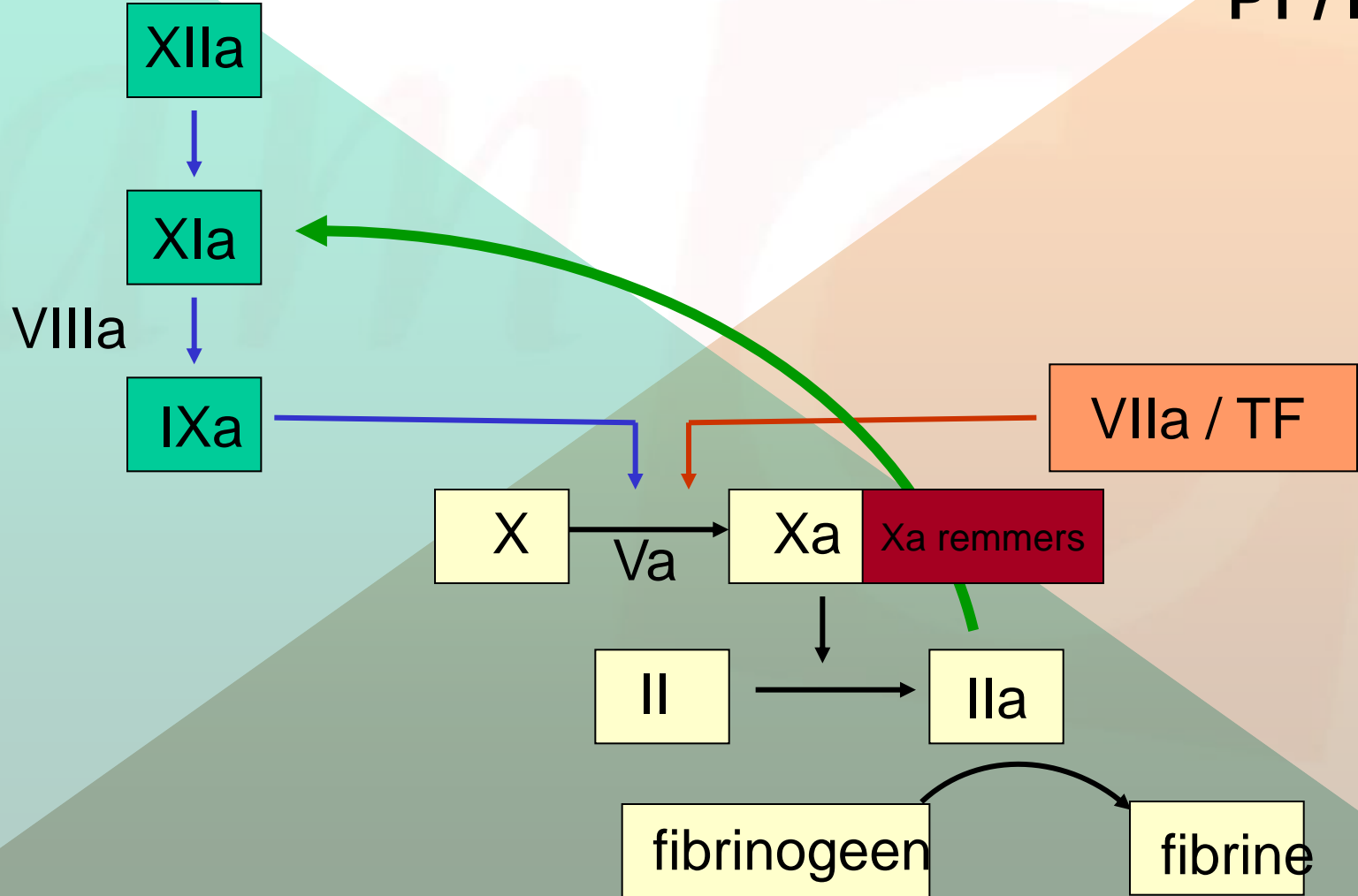
Merknaam	Generiek	t ½ (uur)
Xarelto®	Rivaroxaban	7-11



Directe Xa remmers

aPTT

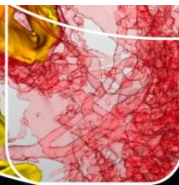
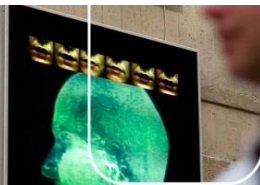
PT / INR



Laboratoriumtesten

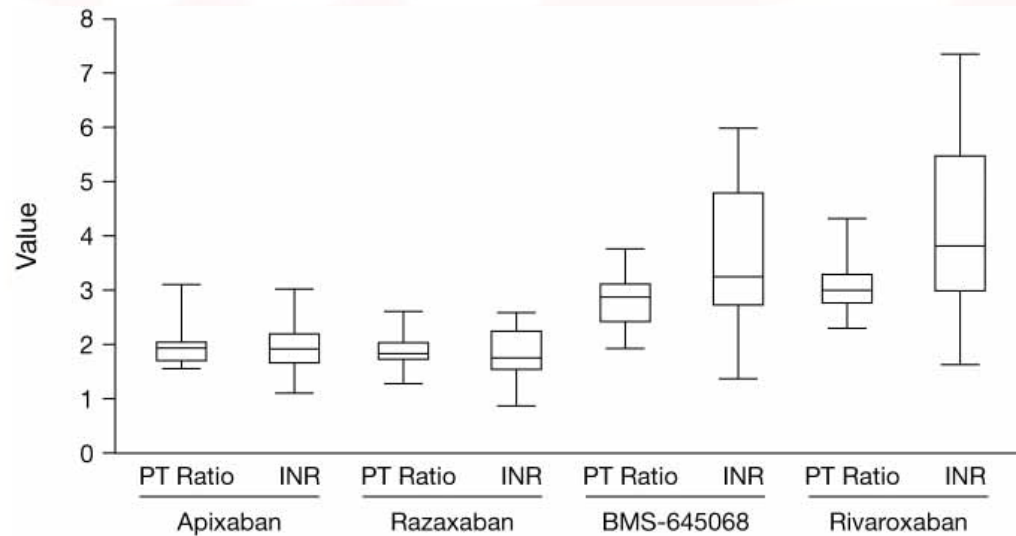
Xa remmers

- anti-Xa
- PT/INR
- aPTT



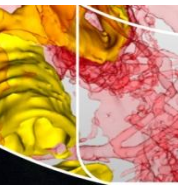
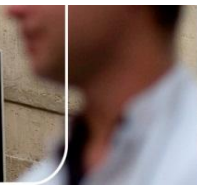
Laboratoriumtesten

Xa remmers



Barrett et al. Thrombosis Haemostasis 2010

- PT ratio beter dan INR?
- anti Xa met Rotachrom reagens voor Apixaban



aPTT

Voordelen

- Beschikbaar in elk laboratorium
- Lage prijs

Nadelen

- Grote variatie in gevoeligheid van reagentia
- Grote variatie in referentiewaarden
- Moeilijk te standaardiseren
- Verse monsters nodig, niet uit ingevroren materiaal
- Niet anders dan monitoring van heparine
- Lage dose-respons



PT

Voordelen

- Beschikbaar in elk laboratorium
- Lage prijs

Nadelen

- Grote variatie in gevoeligheid van reagentia
- Grote variatie in referentiewaarden
- Moeilijk te standaardiseren
- Verse monsters nodig, niet ingevroren
- Niet anders dan monitoring van vitamine K antagonisten



Anti Xa

Voordelen

- Goede dose-respons?
- Test al beschikbaar

Nadelen

- Calibratie per antistollingsmiddel
- Opstart tijd voor bepaling



Conclusie

Voor monitoring van DTI's: verdunde TT?

Uitslag in

- seconden
- μg of ng/ml
- ratio tov uitgangswaarde

Voor monitoring van direkte Xa remmers: anti-Xa?

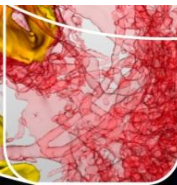
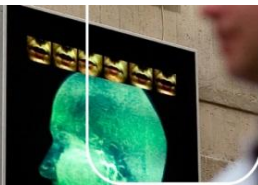
Uitslag in μg of ng/ml



Hoe nu verder?

Ervaringen?

Ideeën?



Dank

