

Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen

VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen
Februari 2012

Doel	2
Aanpak	2
Deze aanbeveling is tot stand gekomen	2
Welke middelen zijn geregistreerd in Nederland en waarvoor worden ze gebruikt?	3
Indicaties voor het meten van het effect van antistollingsmiddelen	3
Welke studies en evaluaties zijn er in Nederland gepland, gaande of afgerond?	4
Testen met hun voor- en nadelen	5
Voor het monitoren van DTIs	5
Voor het monitoren van directe Xa remmers	6
Overall test voor het effect van diverse middelen tegelijk	7
Evaluatiedata	8
Streefwaarden	8
Internationale ontwikkelingen	9
Interferenties met de huidige stollingstesten	10
Aanbeveling	11
Aanvraag-uitslag traject	11
Wat is er mogelijk als er nu al aanvragen binnenkomen voor labonderzoek?	12
Symposia over o.a. monitoring van nieuwe antistollingsmiddelen	12
Literatuur	12

Note

Deze aanbeveling is in ontwikkeling en zal regelmatig van updates worden voorzien. Gezien het tempo waarin de nieuwe middelen op de markt komen, hebben wij besloten om de aanbevelingen waar voldoende gegevens beschikbaar voor zijn al te verspreiden.

Doel

(Inter)nationaal kwalitatief goede en eenduidige omgang met het testen van het effect van nieuwe antistollingsmiddelen.

Aanpak

- Het schrijven van een aanbeveling voor leden van de VHL (Vereniging Hematologische Laboratoria) en andere geïnteresseerden welke laboratoriumtesten te gebruiken bij diverse nieuwe antistollingsmiddelen bij diverse vraagstellingen.
- Het verspreiden van kennis over laboratoriumtesten voor de monitoring en over de effecten van nieuwe antistollingsmiddelen op de huidige hemostase testen.
- Het aanleveren van kant-en-klare informatie voor klinisch chemici, artsen en laboratoriummedewerkers over nieuwe antistollingsmiddelen en hun invloed op de laboratoriumbepalingen.

Deze aanbeveling is tot stand gekomen

op initiatief van de Werkgroep Hemostase van de VHL:

An Stroobants (voorzitter)	a.k.stroobants@amc.nl
Yvonne Henskens (secretaris)	yvonne.henskens@mumc.nl
Gabrielle Ponjee (voorzitter VHL)	g.ponjee@mchaaglanden.nl
Ed van Wijk	e.v.wijk@elisabeth.nl
Chris Hackeng	c.hackeng@antoniuziekenhuis.nl
Volkher Scharnhorst	volkher.scharnhorst@catharina-ziekenhuis.nl
Paul Verhezen (WHD)	paul.verhezen@mumc.nl
Daan van de Kerkhof	daan.vd.kerkhof@catharinaziekenhuis.nl
Moniek de Maat (NvTH)	m.demaat@erasmusmc.nl

Tekstuele bijdragen zijn geleverd door:

An Stroobants	a.k.stroobants@amc.nl
Fedde van der Graaf	f.vandergraaf@mmc.nl
Judith Emmen	j.emmen@mmc.nl
Anja Leyte	a.leyte@olvg.nl
Yvonne Henskens	yvonne.henkens@mumc.nl
Elise Eerenberg	e.s.eerenberg@amc.nl

Daarnaast hebben diverse mensen meegedacht, waaronder:

Joyce Curvers	joyce.curvers@catharinaziekenhuis.nl
Erik-Jan van den Dool	e.j.vandendool@amc.nl
Bianca Bakker	b.bakker@amc.nl
Joost Meijers	j.c.meijers@amc.nl
Saskia Middeldorp	s.middeldorp@amc.nl
Harry Buller	h.r.buller@amc.nl
Guus Sturk	a.sturk@amc.nl
VHL leden, aanwezig bij algemene ledenvergaderingen	
Vertegenwoordigers van diverse diagnostische firma's	

Welke middelen zijn geregistreerd in Nederland en waarvoor worden ze gebruikt?

Voor preventie van:

Veneuze trombose

stroke bij atriumfibrilleren

recidief trombose bij diep veneuze trombose (DVT)

Middel	Merknaam	gebruik bij	niet bij stoornis
Lepirudine	Refludan®	HIT	
Bivalirudine	Angiox®	PCI, myocardinfarct	nier
Argatroban	Arganova®	HIT	lever
Dabigatran	Pradaxa®	heup/knie verv., atrium fibrilleren (AF)	nier/lever
Rivaroxaban	Xarelto®	heup/knie vervanging, DVT, AF	nier/lever
Apixaban	Eliquis®	heup/knie vervanging,	nier/lever

HIT = heparine-geïnduceerde trombocytopenie

PCI = percutane coronaire interventie

DVT= diep veneuze trombose

AF= atrium fibrilleren

De nieuwe middelen zijn gecontraïndiceerd bij zwangerschap en bij het geven van borstvoeding.

Indicaties voor het meten van het effect van antistollingsmiddelen

Voor de nieuwe antistollingsmiddelen ontbreken klinisch relevante referentiewaardes. Er kan dus op basis van de uitslag van een test geen schatting gemaakt worden van het risico op bloedingen of trombose en testuitslagen kunnen daarom niet leiden tot dosisaanpassingen. Tevens werden de middelen getest in grote trials met relatief gezonde patiëntenpopulaties.

Patiënten die geëxcludeerd werden uit deze onderzoeken en voor wie in de toekomst monitoring nodig kan zijn, betreffen:

- obese patiënten (> 110 kg)
- patiënten met ondergewicht (< 50kg)
- neonaten en kinderen
- patiënten met nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min)

Overige indicaties voor monitoring van antistolling:

- vermoeden van overdosering
- trombose onder therapie
- reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep

Monitoring van therapietrouw:

De nieuwe orale anticoagulantia bereiken al na enkele doseringen hun therapeutische effect. Een patiënt hoeft dus maar enkele dagen zijn medicijnen in te nemen, of zijn/ haar laboratoriumwaardes zullen doen geloven dat deze therapietrouw is. Therapietrouw zal dus lastig te monitoren zijn.

Welke studies en evaluaties zijn er in Nederland gepland, gaande of afgerond?

Om evaluatie data te verzamelen en om dubbel werk te voorkomen is een inventarisatie gemaakt van de studies op dit gebied in Nederland.

Joyce Curvers (Catharina Ziekenhuis): met Lepirudine, Bivalirudine en Argatroban gespikete monsters zijn gemeten met aPTT, PT, dTT (diluted trombin time, Hemoclot), ECT (Stago) op een STA R Evolution. Data compleet, eerste versie artikel geschreven.

An Stroobants (AMC): dezelfde met Lepirudine, Bivalirudine en Argatroban gespikete monsters zijn gemeten met dTT (diluted trombin time, Hemoclot), dTT (HemosIL DTI, reagens nog niet beschikbaar voor patientenzorg), ECT (Stago) op een ACL-TOP 700 en met ECA (stago) op een STA R Evolution. Data compleet, op calibratie met hirudine standaard bij hemosil dTT test na, publicatie volgt. Monsters van vrijwilligers die de diverse DTIs genomen hebben zijn toegezegd door de kliniek, maar er is helaas te weinig over.

Anti-Xa Rivaroxaban test op CA 7000 is opgezet, ijkcurve ziet er goed uit. Materiaal van de Exporer studie waarbij patiënten Rivaroxaban krijgen wordt verzameld. Mogelijk is via Heleen van Ommen binnenkort materiaal beschikbaar van kinderen die Rivaroxaban krijgen.

Erik-Jan van den Dool (AMC): evaluatie PICT (op slangengif gebaseerde test die effect heeft op factor V) analytische evaluatie gevolgd door evaluatie alle soorten antistollingsmiddelen. Studie in opstartfase.

Michiel Coppens (AMC): bestudeert in Hamilton gedurende een jaar de kinetiek van de nieuwe antistollingsmiddelen en probeert te komen tot goede streefwaarden.

Elise Eerenberg (AMC): onderzoekt antidota voor DTIs. Bij de Cofact studie zijn de volgende testen gebruikt: APTT, PT, TAT, F1+2, TT, Ecarine tijd, ETP, Anti Xa, dTT (Hemoclot).

Anja Leyte (OLVG): evaluatie met Rivaroxaban gespikete monsters met PT (Innovin) en APTT, beide gaven een matige dose –respons (in het geval van de aPTT niet lineair) maar (zoals te verwachten) grote interindividuele variatie. Anti-Xa en ETP, resultaten zien er goed uit. Resultaten compleet, artikel gesubmit. Idem: voor combinaties van Rivaroxaban en Cofact (ism Sanquin). Resultaten compleet, publicatie volgt.

Moniek de Maat (Erasmus MC) heeft een studie uitgevoerd met Dabigatran, aPTT (Triniclot) en PT (Tromborel S) gaven niet veel effect, daarnaast zijn F1+2 en TAT bepaald. Er is nog materiaal over voor extra testen.

Nathalie Pequeriaux (Jeroen Bosch Ziekenhuis) gaat testen opzetten voor Dabigatran met dTT (Hemoclot) op een STA R en een Hyphen test voor Rivaroxaban.

Fedde van der Graaf (Maxima Medisch Centrum) en Daan van de Kerkhof (Catharina Ziekenhuis Eindhoven) voeren onderzoek uit naar geschikte testen bij gebruik van

Rivaroxaban en Dabigatran, ze proberen mbv patiëntenmateriaal een uitspraak te doen over streefwaarden.

Paul Verhezen, Rene van Oerle en Yvonne Henskens (MUMC): werken aan het opzetten en valideren van de dTT assay (hemoclot) voor dabigatran en de directe Xa inhibitor assay voor Rivaroxaban (Hyphen), beide op een CA7000.

Testen met hun voor- en nadelen

Voor het monitoren van DTIs

aPTT

Voordelen

- Beschikbaar in elk laboratorium
- Lage prijs

Nadelen

- Grote variatie in gevoeligheid van reagentia, referentiewaarden worden niet altijd overschreden
- Grote variatie in referentiewaarden
- Moeilijk te standaardiseren
- Verse monsters nodig, niet uit ingevroren materiaal?
- Niet anders dan monitoring van heparine
- Non-lineaire lage dose-respons, waardoor er bij hoge doseringen een onderschatting is van het therapeutische effect

PT

Voordelen

- Beschikbaar in elk laboratorium
- Lage prijs

Nadelen

- Grote variatie in gevoeligheid van reagentia, referentiewaarden worden niet overschreden (dat geldt ook voor de INR)
- Grote variatie in referentiewaarden
- Moeilijk te standaardiseren, internationale normalisatie in de vorm van INR vergt inspanning
- Verse monsters nodig, niet uit ingevroren materiaal
- Niet anders dan monitoring van vitamine K antagonisten (in principe niet zo erg omdat patiënten niet met beide middelen tegelijk behandeld worden).

dTT, diluted Thrombin Time

Voordelen

- Goede dose-respons curve, voor alle concentraties antistollingstherapie
- Goede reproduceerbaarheid
- Makkelijk toepasbaar

Nadelen

- Nog onduidelijkheid over calibratie met Hirudine

ECT, Ecarine Clotting Time

Voordelen

- Goede dose-respons curve
- Goede reproduceerbaarheid op de meting

- Makkelijk in gebruik

Nadelen

- Aparte calibratiecurves per antistollingsmiddel en daarbij grote verschillen in gevoeligheid
- Na calibratie slecht reproduceerbaar
- Niet gestandaardiseerde test
- Niet in alle laboratoria voorhanden
- Duur

ECA, Ecarine Clotting Assay (chromogene test)

Voordelen

- Onafhankelijk van stollingsfactoren en LAC
- Onafhankelijk van heparine en vitamine K antagonisten

Nadelen

- Geen goede dose-respons curve
- Aparte calibratiecurves per groep antistollingsmiddelen
- Duur
- Niet gestandaardiseerde test
- Niet in alle laboratoria voorhanden

ETP, Endogene Trombin Potential

Voordelen

- Goede dose-respons curve

Nadelen

- Dabigatran interfereert rechtstreeks met de calibrator van de ETP, waardoor de test onbetrouwbaar is voor het monitoren van deze DTI.
- Technische problemen met DTI bepalen
- Test minder geschikt voor 24-uurslaboratoria

Voor het monitoren van directe Xa remmers

PT

Voordelen

- Beschikbaar in elk laboratorium
- Lage prijs

Nadelen

- Grote variatie in gevoeligheid van reagentia, referentiewaarden worden niet altijd overschreden
- Grote variatie in referentiewaarden
- Moeilijk te standaardiseren, , internationale normalisatie in de vorm van INR vergt inspanning
- Verse monsters nodig, niet uit ingevroren materiaal

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
- Slechte correlatie met plasma concentraties

Anti-Xa

Voordelen

- Goede dose-respons
- Test al beschikbaar in speciale laboratoria

Nadelen

- Calibratie per antistollingsmiddel

ETP

Voordelen

- Redelijke dosis respons

Nadelen

- Test minder geschikt voor 24-uurslaboratoria

Overall test voor het effect van diverse middelen tegelijk

aPTT en PT/INR

- Zelfde voor- en nadelen als voor het monitoren van DTIs

PICT

Voordelen

- Literatuur: gevoelig voor VKA, heparine, LMWH, heparinoïde, DTI en directe Xa remmers
- Niet duur voor een slangengif gebaseerde test.

Nadelen

- Test nog niet beschikbaar en kan pas vanaf april 2012 in Nederland geëvalueerd worden
- Calibratie per antistollingsmiddel nodig indien ook gebruikt voor het monitoren van een specifiek middel?
- Literatuur: geen goede dose-respons bij Fondaparinux

Evaluatie data

Test	firma	apparaat	waar	CV totaal(%)	lineariteit
dTT Hemoclot	Hyphen	ACL-TOP	AMC	5.1-9.1	dab: 0 – 0.5 µg/ml
dTT Hemoclot	Hyphen	STA-R Evo	CZE		
dTT HemosIL	IL	ACL-TOP	AMC	3.6-3.8	hir: 15 - 221 ng/ml
ECT	Stago	ACL-TOP	AMC	5.5-7.3 (s)	
ECT	Stago	STA-R Evo	CZE		
ECT	Siemens	BCS	AMC	3-4%	
ECA-T en -H	Stago	STA-R Evo	AMC		
Anti-IIa	Siemens	BCS	AMC	3-4%	
Anti-Xa Berichrom	Siemens	CS2100i	OLVG	Data: gevoeligheid en inter indiv CV*	
Anti-Xa Rotachrom	Stago	CA7000	AMC		
Anti-Xa	Siemens	BCS	AMC	4-6%	
FGT	microt.plaat	Spectramax	AMC	5%	
ETP	Siemens	BCS	OLVG	Data: gevoeligheid en inter indiv CV*	
ETP	Thrombinoscope		AMC	3.9-7.5%**	
APTT	Siemens	BCS	AMC	2%	
PT	Siemens	BCS	AMC	4%	
TT	Siemens	BCS	AMC	1- 10 %	
TAT	Siemens	Elisa	AMC	4-8%	
F1+2	Siemens	Elisa	AMC	6%	
PICT Pefa	Pentapharm	ACL-TOP	AMC		

*Opm. mbt gevoeligheid: als CT2 of IC50 afh van type respons (stijgend / dalend)

** Lagtime: 6.6%, ETP: 6.4%, Peak: 5.6%, ttPeak: 3.9%, Vel Index: 7.5%

Streefwaarden

Vooralsnog is het moeilijk om iets te zeggen over streefwaarden. Dit zal op basis van monsters van vrijwilligers of patiënten die de middelen genomen hebben beter vastgesteld kunnen worden. Hier wordt samengevat wat er in de literatuur bekend is voor Dabigatran Etexilaat en Rivaroxaban.

Dabigatran Etexilaat:

Na orale inname wordt Dabigatran Etexilaat snel gehydrolyseerd in zijn actieve vorm Dabigatran en vertoont piek concentratie 2 – 4 uur na inname. Steady state antistolling wordt bereikt na ongeveer 3 dagen bij dagelijks gebruik. Te verwachten plasma piek en dal Dabigatran concentraties zijn:

Dosis 220 mg eenmaal daags, VTE preventie

Piekspiegel (2-4 uur na inname) 200 (60 – 450) µg/l

Dalspiegel (24 uur na inname) 37 (10-100) µg/l

Dosis 150 mg tweemaal daags, stroke preventie bij atrium fibrilleren

Piekspiegel (2-4 uur na inname) 200 (70 – 450) µg/l

Dalspiegel (12 uur na inname) 90 (30-225) µg/l

Het maximale effect van Dabigatran op stollingstesten treedt op hetzelfde tijdstip op als maximale plasma concentraties. Bij interpretatie van stollingsuitslagen van patiënt die Dabigatran gebruikt is het daarom essentieel te weten wanneer de Dabigatran ingenomen is ten opzichte van tijdstip van bloedafname. Dabigatran

moet tenminste 24 uur voor electieve ingrepen gestopt worden, afhankelijk van bloedingsrisico en nierfunctie. Over streefwaarden kan geen uitspraak gedaan worden omdat daar geen data over gevonden zijn.

Rivaroxaban:

Rivaroxaban werkt door (reversibele) zeer selectieve complexvorming met vrij factor Xa en met factor Xa in het protrombinase complex. De in klinische studies gebruikte doseringen zijn oa gebaseerd op dosis-escalatie studies in gezonde vrijwilligers (veiligheid, pharmacodynamiek en pharmacokinetiek). (Kubitza et al., Clin Pharmacol Ther 2005 en Eur J Clin Pharmacol 2005). Orale enkele doseringen tot 80 mg in die studies waren veilig en werden goed getolereerd; effecten op stollingstesten (anti Xa activiteit, PTT, aPTT, Hep test) en plasmaconcentraties (HPLC/MS/MS) waren dosisafhankelijk. Maximale Xa remming werd gezien na 1-4 uur; range 20% tot 61% voor doses tussen 5 en 80 mg. Dose ranging studies (bijvoorbeeld de Einstein studie, Buller et al, Blood 2008) (klinische data fase IIb, preventie VTE in patiënten die een totale heup of knie vervanging ondergaan) onderzochten vervolgens verschillende (range 20-40 mg) totale dagelijkse doses in vergelijking met standaard therapie (LMWH gevolgd door vitamine K antagonisten). Deze en ook latere klinische studies leggen echter geen relaties tussen plasmaniveaus of uitkomsten van stollingstesten en klinische outcome. Later onderzoek naar het effect van Rivaroxaban op diverse testen cq het nut van zulke testen voor de monitoring van Rivaroxaban (bijvoorbeeld Hillarp et al., J Thromb Haemost 2011) beschikken andersom weer niet over klinische data. Concluderend zijn er veel bronnen met gegevens over plasmaspiegels Rivaroxaban en uitslagen van labtesten onder verschillende omstandigheden, maar zonder een relatie daarvan met het klinisch beloop (vooral omdat dat niet relevant werd geacht: monitoring zou niet nodig zijn). Het is daarmee dus nog niet mogelijk een klinisch relevante uitspraak te doen over streefwaarden.

Internationale ontwikkelingen

Om op de hoogte te zijn van wat er internationaal gebeurt op dit gebied, wordt aansluiting gezocht bij een internationale werkgroep. Er wordt geïnformeerd bij de SSC working Group 'Control of anticoagulation' Walter Ageno. Ageno stelt meeting voor in Liverpool SSC 27-30 juni 2012.

De notulen van de laatste SSC vergadering staan op:

<http://isth.org/default/index.cfm/ssc1/2011-ssc-subcommittee-minutes/2011-control-of-anticoagulation-minutes/>

Twee relevant punten daaruit:

1) Evaluation (Standardisation) of tests to evaluate effect of factor Xa inhibitors (rivaroxaban)

Completed. Dr Job Harenberg presented the results of a multicentre evaluation of assays undertaken on behalf of the SSC using plasmas spiked with rivaroxaban between 50 and 750ng/ml One PT assay, 4 chromogenic anti-Xa assays and the Prothrombin induced clotting time were evaluated. No APTT assay was evaluated. CVs were reported for each assay. It is proposed that the results of the evaluation will be available through the website and the report may be published independent of the SSC as an original article.

2) Evaluation (Standardisation) of tests to evaluate effect of factor IIa inhibitors (dabigatran)

Dr Elaine Gray outlined a multicentre evaluation of assays undertaken on behalf of the SSC using plasmas spiked with dabigatran.

Andere deskundigen in de ons omringende landen zijn:

- Dirk Peetz (Berlijn), hij heeft diverse presentaties gehouden over het monitoren van en interferenties van de nieuwe antistollingsmiddelen. Hij gaf in het Siemens webinar van 7 december de voorkeur aan voor dTT testen voor DTI's en voor anti-Xa voor directe Xa remmers, dit is in lijn met onze ideeën.
- Kristien Jochmans (Brussel), zij gaf op 24/25 oktober 2011 een presentatie over dit onderwerp.

Interferenties met de huidige stollingstesten

Een belangrijk aspect van het in gebruik nemen van de nieuwe middelen, is het effect dat de middelen hebben op hemostase testen. Dit betekent dat het laboratorium op de hoogte moet zijn van het gebruik van de middelen bij een aanvraag van laboratoriumonderzoek om te weten of betrouwbare resultaten verkregen kunnen worden.

DTI effect op IIa afhankelijke testen

- aPTT
- PT
- Fibrinogeen
- AT (IIa gebaseerd)
- LAC
- Factor bepalingen
- APC ratio
- Trombine tijd

Directe Xa remmers effect op Xa afhankelijke testen

- aPTT
- PT
- Afgeleide fibrinogeen
- AT (Xa gebaseerd)
- LAC (DRVVT)
- Factor bepalingen

Aanbeveling

Verschillende vraagstellingen vragen om verschillende testen. De voorkeur gaat uit naar een makkelijke test voor acute diagnostiek en een kwalitatief goede test voor concentratiebepalingen.

Op basis van wat er nu bekend is, kan gekozen worden voor een combinatie van testen:

- 1) Een test voor het meten van het effect van DTIs.
In aanmerking komen de dTT, ECT, ECA en ETP. APTT en PT vallen af i.v.m. slechte standaardisatie en lage dosis-respons. Voor wat betreft prijs en praktisch gemak heeft de dTT voordelen. De dTT van IL laat een betere VC zien dan de dTT van Hemoclot, maar deze is nog niet vrijgegeven voor patiëntenzorg. Aanbeveling: dTT
- 2) Een test voor het meten van directe Xa remmers.
In aanmerking komen anti-Xa en ETP. Ook hier vallen aPTT en PT af i.v.m. slechte standaardisatie en lage dosis-respons. Er is meer ervaring met anti-Xa dan met ETP.
Aanbeveling: anti-Xa
- 3) Een test die het overall effect meet van meerdere middelen tegelijk.
PICT komt in aanmerking, APTT en PT overwegen. Dit moet eerst onderzocht worden voordat een aanbeveling gedaan kan worden.

Er wordt gecalibreerd en uitslagen worden gerapporteerd in concentraties, behalve bij de PICT voor een overall effect in seconden.

Streefwaarden zullen nog vastgesteld moeten worden, de literatuur geeft onvoldoende houvast.

Bij een aanvraag voor stollingsonderzoek dient het laboratorium op de hoogte te zijn van antistollingsmiddelen die de patiënt gekregen heeft voor een juiste analyse. Dit kan gerealiseerd worden door info via een digitaal aanvraagstelsel of een invulveld op een aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek.

Aanvraag-uitslag traject

Indien bijzonder stollingsonderzoek (stollingsfactoren, remmers enz) wordt aangevraagd, kunnen laboratoria bij de afname of bij het elektronisch aanvragen van dit labonderzoek de vraag stellen of patiënt antistollingsmiddelen gebruikt en zo ja welke. Indien deze aanvragen elektronisch worden gedaan, kan het antwoord verplicht zijn (aanvraag kan niet gedaan worden tenzij deze vraag is beantwoord). Daarnaast zou standaard bij uitslagen van speciaal stollingsonderzoek een opmerking toegevoegd kunnen worden waarin wordt aangegeven dat de resultaten mogelijk niet betrouwbaar zijn, indien patiënt bepaalde antistollingsmedicatie gebruikt.

Wat is er mogelijk als er nu al aanvragen binnenkomen voor laboratoriumonderzoek?

AMC: Tijdens kantooruren kan een afspraak gemaakt worden via tel 020-5669111, vraag naar stollingsseinnummer 58762. Voor het meten van het effect van hirudine, Lepirudine, Bivalirudine, Argatroban of Dabigatran etexilaat kan de dTT op de ACL-TOP 700 gemeten worden. Het is belangrijk te vermelden om welk middel het gaat. Voor Rivaroxaban kan anti-Xa op de CA 7000 gemeten worden. Streefwaarden zijn nog onbekend. Er wordt gewerkt aan 24-uur per dag beschikbaarheid van de testen.

Symposia over o.a. monitoring van nieuwe antistollingsmiddelen

- 6 oktober 2011 Zwolle: VHL-WHD-PAOKC symposium Hemostase naar een nieuwe fase.
- 31 mei 2012 Utrecht: IL symposium.
- 7 juni 2012 Apeldoorn: SKS symposium, quo vadis?
- 27-30 juni 2012, Liverpool: SSC meeting.
- 29 juni – 4 juli, Amsterdam: ISTH 2013.

Literatuur

Ten Cate H, Hamulyak K. Revolutie in antistollingsbehandeling. Tijdschr Hematologie 2007;4:41-50.

Henskens YMC, Stroobants AK, van den Dool EJ et al. Therapiemonitoring van antistollingsbehandeling. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33:238-43.

Coppens M, Kamphuisen PW. Farmacologie van nieuwe anticoagulantia. Hematologie actueel 2009; 9:1-5.

Stroobants AK, Henskens YMC, Sturk A. Monitoring het effect van anticoagulantia, nu en in de toekomst. Hematologie Actueel 2011,11, 3:1-5.

Hirsh J. Current anticoagulant therapy-unmet clinical needs. Thromb Res 2003;109:S1-S8 .

Farmacotherapeutisch compas, college voor zorgverzekeringen, maart 2011.

CBO 'Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze-Tromboembolie en Secundaire Preventie van Arteriële Trombose' 2009.

Siegmund R, Boer K, Poeschel K, et al. Comparison of the ecarin chromogenic assay and different aPTT assays for the measurement of argatroban concentrations in plasma from healthy individuals and from coagulation factor deficient patients. Thromb Res 2008;123:159-65.

Turpie AGG. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1238-1247.

Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-71.

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.

Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with aPTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost* 2006;96:547-52.

Bianchini EP, Fazavana J, Picard V, et al. Development of a recombinant antithrombin variant as a potent antidote to fondaparinux and other heparin derivatives. *Blood* 2011;117:2054-60.

van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.

Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D and Roth W (2007) *Br J Clin Pharmacol* 64: 292-303.

Ezekowitz et al Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419-1426.

Lindahl TL, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011; 1;105:371-8.

Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost*. 2011;106(1):156-64.

Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, Seifert B, Stricker H, Tsakiris DA, Wuillemin WA. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*. 2011 Aug 11. [Epub ahead of print]

Harenberg J, Marx S, Krämer R, Giese C, Weiss C. Determination of an international sensitivity index of thromboplastin reagents using a WHO thromboplastin as calibrator for plasma spiked with rivaroxaban. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Oct 7. [Epub ahead of print] PMID: 21986465

Leers MPG, Verhezen P, Jie K.S, Hamuliak K. Laboratoriumonderzoek bij het gebruik van nieuwe orale anticoagulantia: niet routinematig, maar soms toch noodzakelijk. *Nederlands tijdschrift voor Hematologie*. 2011;8,330-340.

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 Oct 4;124(14):1573-9. Epub 2011 Sep 6.

Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, Le Flem L, Rohde G, Martinoli JL; Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost*. 2011;107(2). [Epub ahead of print]PMID: 22187012

Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tositto A, Tripodi A, Manotti C. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost*. 2011 Nov 3;106(5):868-76. Epub 2011 Sep 22.

Clemens A, van Ryn J, Sennewald R, Yamamura N, Stangier J, Feuring M, Härtter S. Switching from enoxaparin to dabigatran etexilate: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety profile. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 DOI 10.1007/s00228-011-1205-2.

Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(4):412-21.

Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(12):873-80.

Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, Misselwitz F, Raskob G, Schellong S, Segers A. Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112(6):2242-7.

Stangier J, Feuring M. Using the hemoclot direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(2):138-43.