

Aantonen en uitsluiten van antitrombotica in acute situaties

Yvonne Henskens
klinisch chemicus

Hoofd van laboratorumunits voor
hematologie, hemostase en transfusie

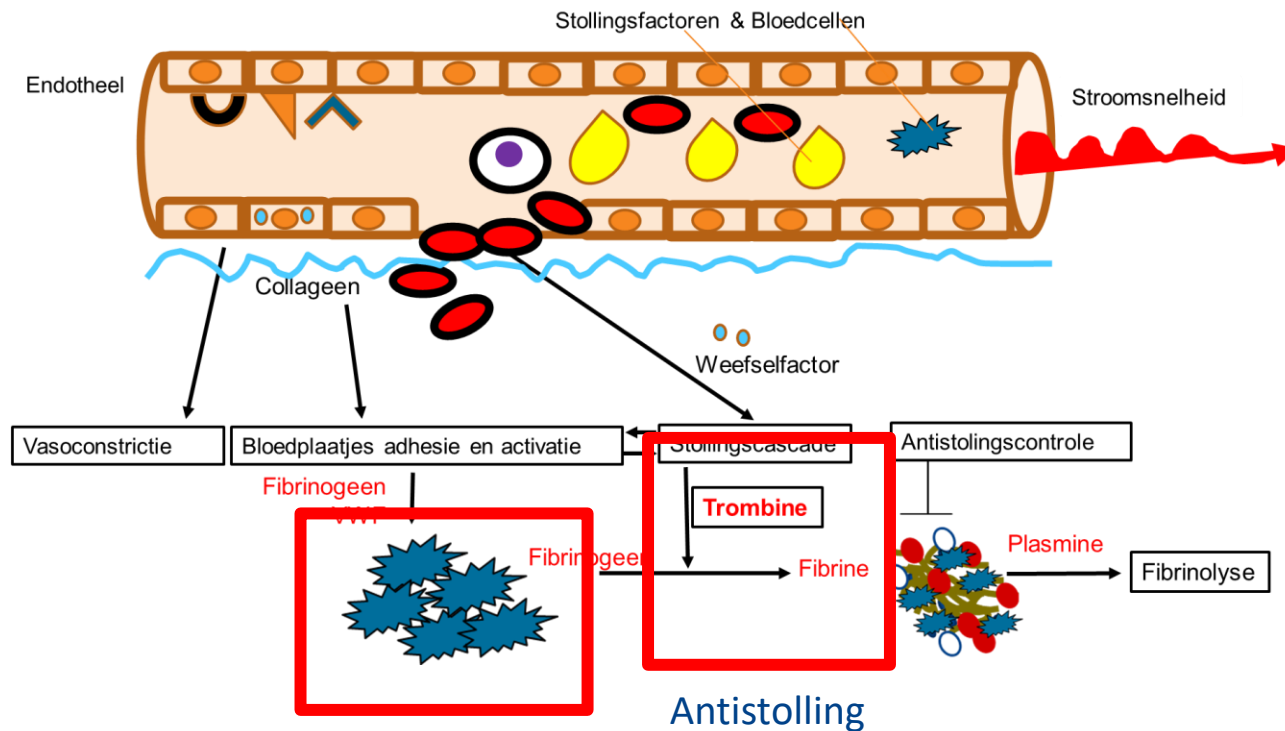
Hoogleraar Klinische chemie, hemostase

Centraal Diagnostisch Laboratorium
Maastricht Universitair Medisch Centrum



Disclosure belangen spreker

Relevante relaties	Bedrijfsnaam
Voor (klinische/technische validaties) en studies binnen onze onderzoekslijn “Laboratory predictors of bleeding” worden wij regelmatig gesponsord met IVD (reagentia, disposables). Het houden van presentaties of advisering voor firma’s over toepassingen van IVD. Daarnaast wordt apparatuur aan ons in bruikleen gegeven t.b.v. technische en klinische validatie. Daarnaast zijn wij beta site voor technische en klinische validaties van nieuwe apparatuur. <i>Bovenstaande werkzaamheden worden vastgelegd in contracten middels ons trialbureau CTCM.</i>	Werfen Siemens Stago Nodia Roche Avant medical Promicol



Trombocyten aggregatie remmers

ANTITROMBOTICA

AGENDA

Antitrombotica



Acute situaties



Laboratoriumtesten



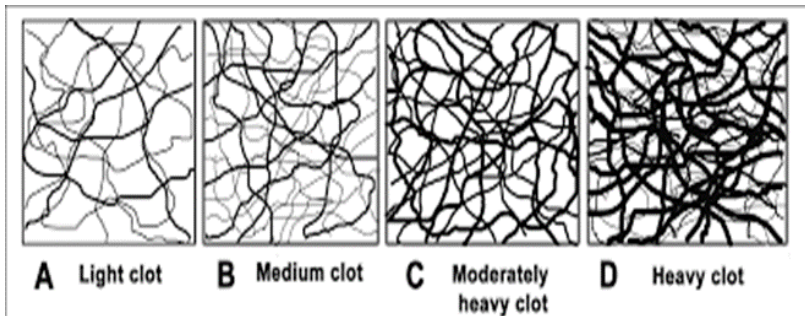


Antitrombotica

Antistollingsmiddelen

Remmers van **de trombine en fibrinevorming**

1. *Vitamine K antagonisten*
2. *Heparines*
3. *Directe remmers van FIIa en Fxa (DOACs)*



Bloedplaatjesremmers

Remmers van de **bloedplaatjes**

1. *COX-1 remmers*
2. *ADP (P2Y12) remmers*
3. *GpIIb/IIIa antagonisten*



Kenmerken nieuwe pro- en antistollingsmiddelen



Lab-monitoring
moet!

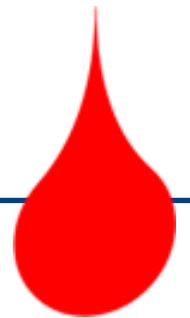


Lab-monitoring
mag niet tenzij...



Kenmerkend:

- Stijgende lijn:
 - Innovatie gericht op minder trombose en minder bloedingen
- Geen enkel middel verdwijnt!
- Indien lab-test toch nodig: dan is het speed!

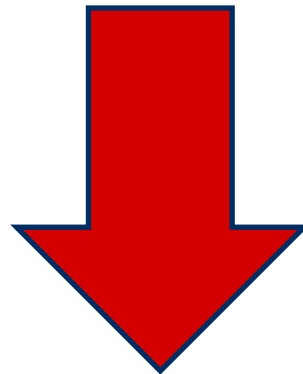


12 verschillende apparaten
50 verschillende testuitslagen
22.000 per jaar



Veel voorkomende vraag in een spoedsituatie:

- Trombolyse bij herseninfarct
 - Spoedoperatie
1. Gebruikt deze patiënt een **antistollingsmiddel**?
 2. **Wanneer** krijg ik de uitslag?



Antistollingsmiddelen

UFH en LMWH

Heparines

1916

1938

History of Heparin

- Heparin was discovered in canine liver in 1916
- First clinical trials in 1930's
- Produced from different species and organs
 - 1936 from ox lung
 - Bovine sources became most popular
 - liver, lung, intestine
- FDA approval
 - 1938 bovine
 - 1942 porcine



VKA

Vitamine K

Antagonisten

1920/1935

1954



DOAC

Directe

Orale

Antistolling

2006

2012



deVerdieping
Trouw75

INLOGGEN

Nooit meer bloed prikken

HOME

HÉLÈNE VAN BEEK – 5 oktober 2012

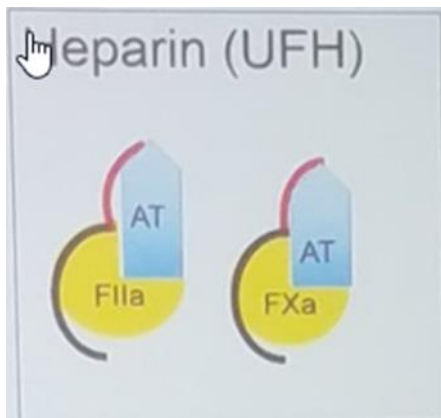
Nieuwe antistollingsmiddelen zorgen voor een revolutie in tromboseland. Bloed prikken hoeft met Nieuwe Orale Anti Coagulantia (NOAC's) niet meer. Maar deze bloedverduuners hebben ook nadelen.

Werkingsmechanisme antistollingsmiddelen



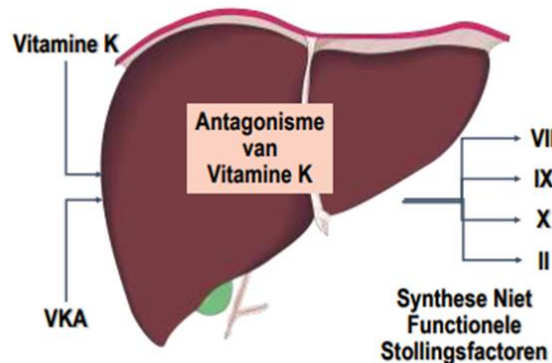
UFH en LMWH

Heparines



VKA

Vitamine K Antagonisten



DOAC

Directe Orale Antistolling



Remmen DIRECT FXa of FIIa

Voordelen DOACs

DTI: Directe Trombine Inhibitors

DXaI: Directe Xa Inhibitors

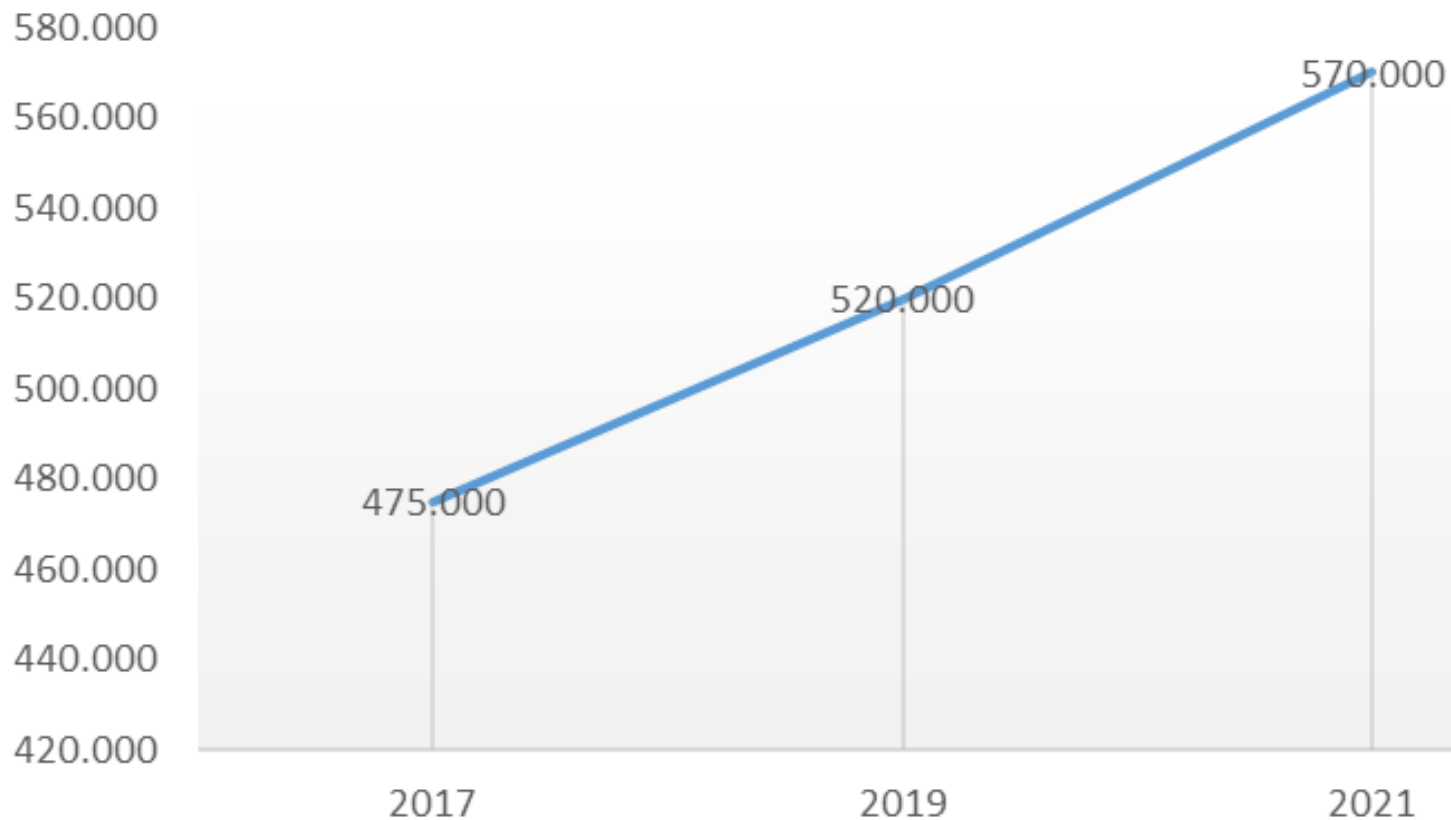
- Effectiever met gelijk of lager bloedingsrisico
- Wijde therapeutische marge
- Geen lab-monitoring noodzakelijk voor de DOAC
 - Wel check nier/leverfunctie
- Stabiele instelling met vaste dosis
- Minder interactie met medicatie en dieet

Rashid S, British Journal of Clinical Pharmacology, 72:4, 593-603

Manucci P, Ann Med. Old and new anticoagulant drugs: a mini review. 2011 M

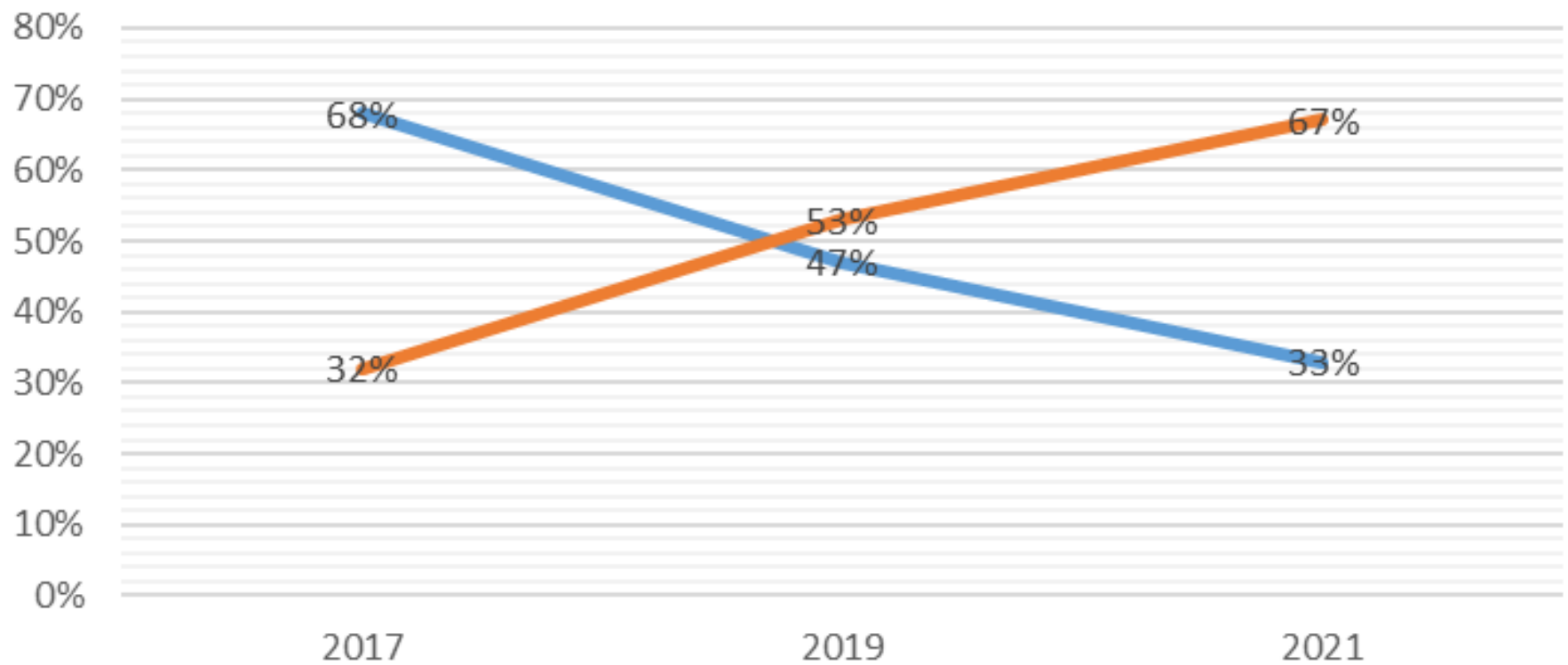


Totaal gebruikers antistolling



VKA versus DOAC

— VKA — DOAC

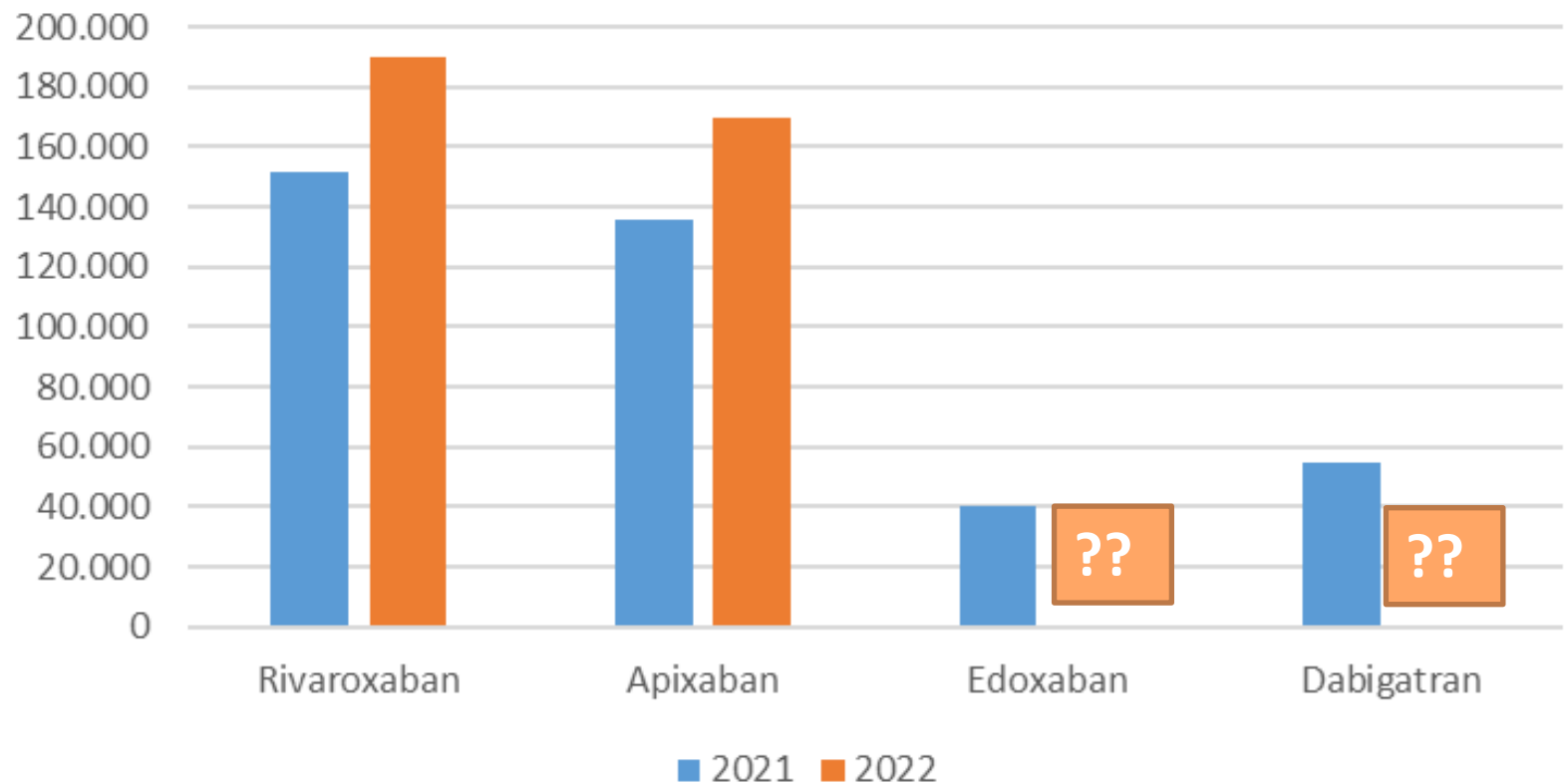


DOAC soorten

- Dabiga**tr**an (directe **tr**ombineremmer)
- Rivaro**x**aban (directe **Xa** remmer)
- Api**x**aban (directe **Xa** remmer)
- Edo**x**aban (directe **Xa** remmer)



Verdeling binnen de DOACs



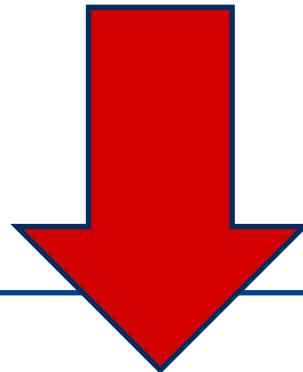
Veel voorkomende vraag
in een spoedsituatie:

- Trombolyse bij herseninfarct
- Spoedoperatie

1. Gebruikt deze patiënt een **antistollingsmiddel**?

2. **Wanneer** krijg ik de uitslag?

3. **WELKE TEST GA JE GEBRUIKEN?**



Wie kiest voor ???

stollingsanalyser: plasma
POCT INR: volbloed

1. aPTT en PT (of INR)
2. trombinetijd
3. aXa test voor rivaroxaban, apixaban, edoxaban
4. diluted trombin time voor dabigatran
5. universele aXa test als screening
6. ROTEM of TEG
7. ClotPro
8. urinestrip DOAC test
9. Trombine generatie test

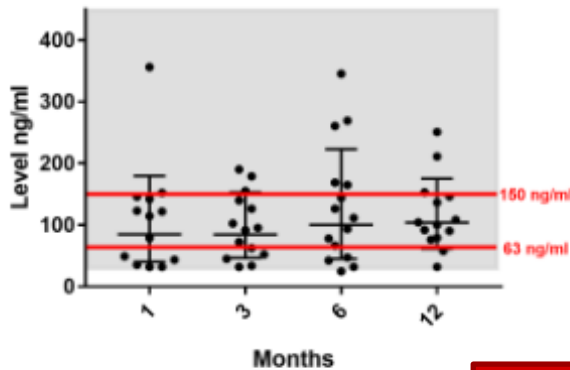
Welke DOAC concentratie wil je aantonen of uitsluiten?

Wat is een klinisch relevante en veilige ondergrens voor klinisch handelen?

- trombolyse?
- operatie?
- kleine ingrepen?



Levels dabigatran 150 mg BID

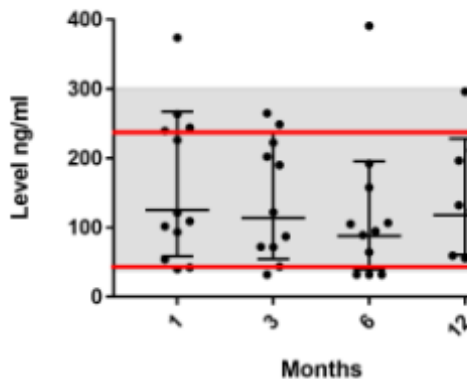


- Real life follow-up Maastricht
- n=164
- 89% switchers van VKA naar DOAC

T 0 2 6 12 mnd

therapie trouw

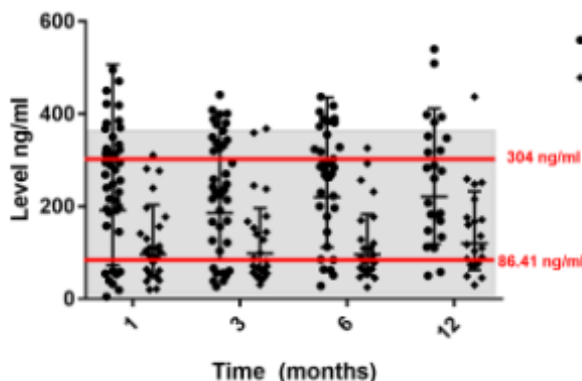
Levels dabigatran 110 mg BID



30 ng/ml
50 ng/ml
120 ng/ml
??????????

practice of NOACs in patients with
ation; an observational cohort

Levels rivaroxaban 20mg OD



ad: NOACs in daily practice

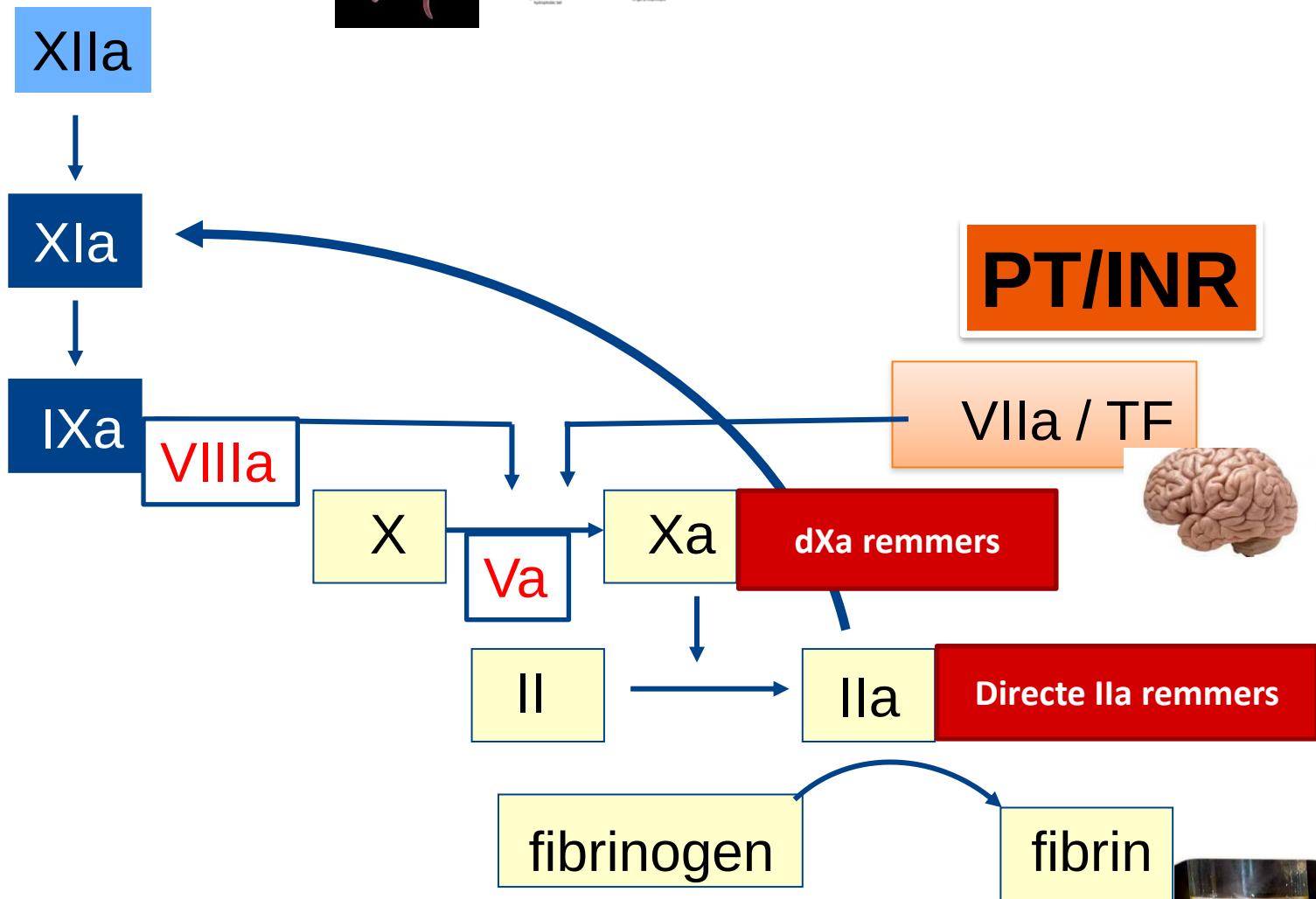
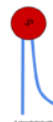
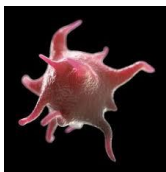
Anouk J.W. Gulpen MD^{*,†,¶}, Hugo ten Cate MD, PhD^{*,†,¶}, Yvonne Henskens PhD^{*,†,‡}, René van Oerle MSc^{*,†,‡}, Rick Wetzels MSc[‡], Simon Schalla MD PhD^{†,§}, Harry J. Crijns MD, PhD^{†,§}, Arina J. ten Cate-Hoek MD, PhD^{*,†}.

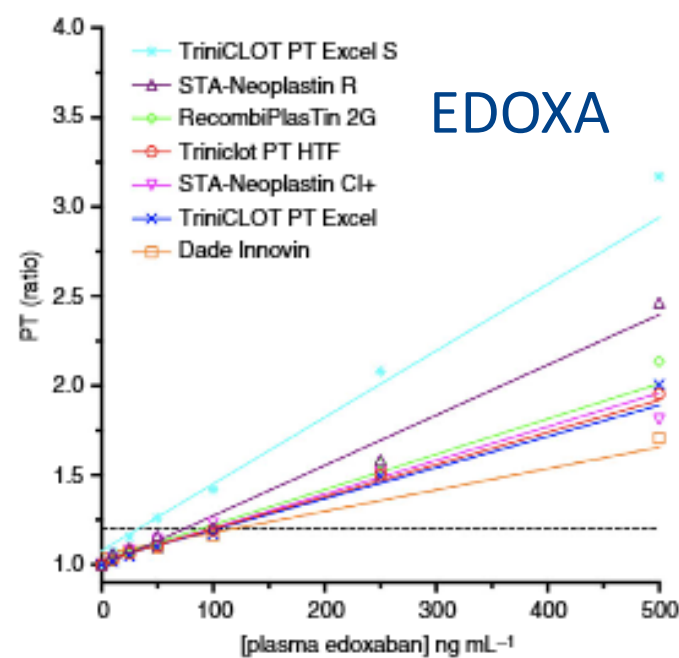
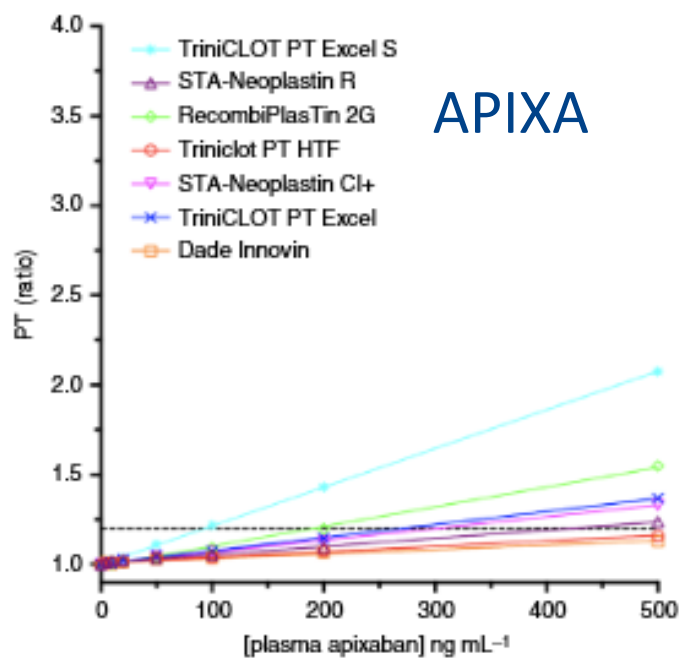
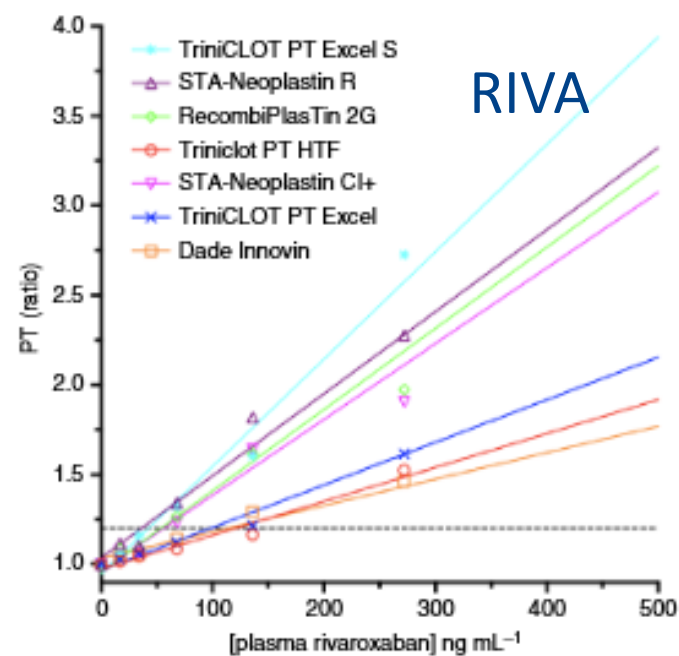
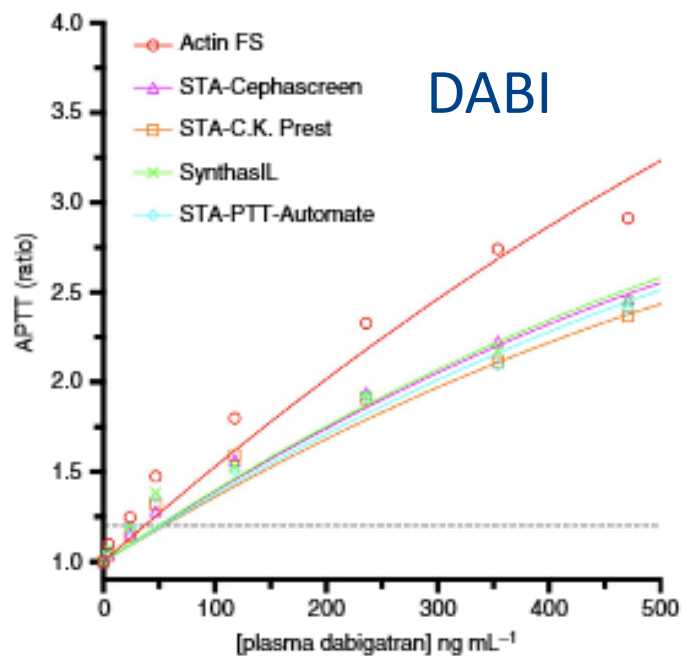
De klassiekers: aPTT-PT-INR-trombinetijd





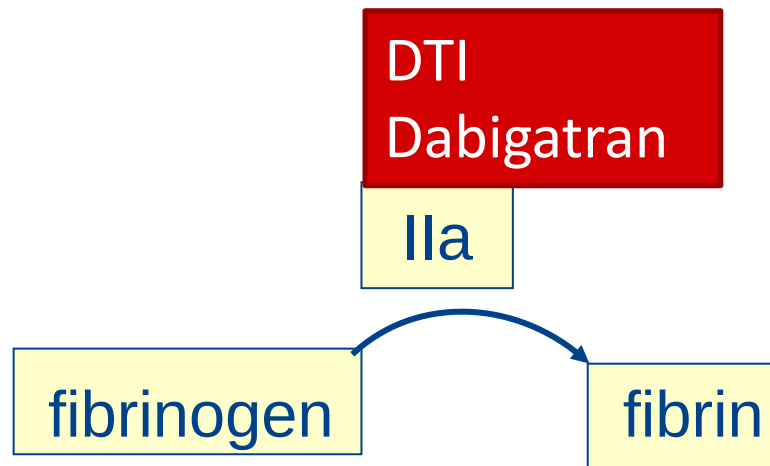
aPTT





Trombinetijd (TT)

- Sterk verdunde trombine oplossing (Factor IIa)
- Plasma patiënt



Trombine tijd is extreem gevoelig voor dabigatran
(en UFH en soms ook LMWH)

1. aPTT en PT (of INR)
2. trombinetijd
3. aXa test voor rivaroxaban, apixaban, edoxaban
4. diluted trombin time voor dabigatran
5. universele aXa test als screening
6. ROTEM of TEG
7. ClotPro
8. urinestrip DOAC test
9. trombinegeneratie test

Kwantitatieve testen (90-120 min)
fibrine clot-based/activiteit Xa “spiegelbepaling”

DABIGATRAN: DTT: diluted trombine time -Hemoclot

- plasma patient verdunnen met normaal plasma
- trombine toevoegen → fibrine clot
- ijklijn met actief dabigatran

RIVAROXABAN/APIXABAN/EDOXABAN: D-anti-Xa assay

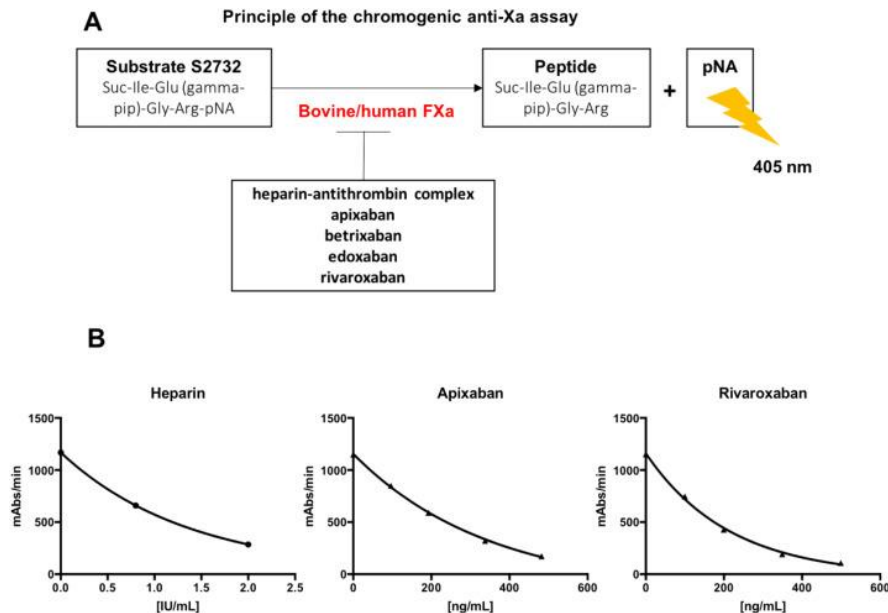
- plasma patiënt verdunnen met buffer (met heparineremmer)
- vaste hoeveelheid FXa
- chromogeen substrate
- ijklijn met rivaroxaban/apixaban/edoxaban

Universele aXa test afgeleid van de LMWH aXa (die vrijwel alle laboratoria 24/7 beschikbaar hebben)

> *Thromb Res.* 2018 Aug;168:63-66. doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.024. Epub 2018 Apr 30.

The DaXa-inhibition assay: A concept for a readily available, universal aXa assay that measures the direct inhibitory effect of all anti-Xa drugs

L Joost van Pelt ¹, Michaël V Lukens ², Sophie Testa ³, Bernard Chatelain ⁴,
Jonathan Douxfils ⁵, Francois Mullier ⁴



Uitslag:

DaXA: % of FXa remming

Noodzaak: harmonisering

FAST studie

DaXa test valideren in Nederland

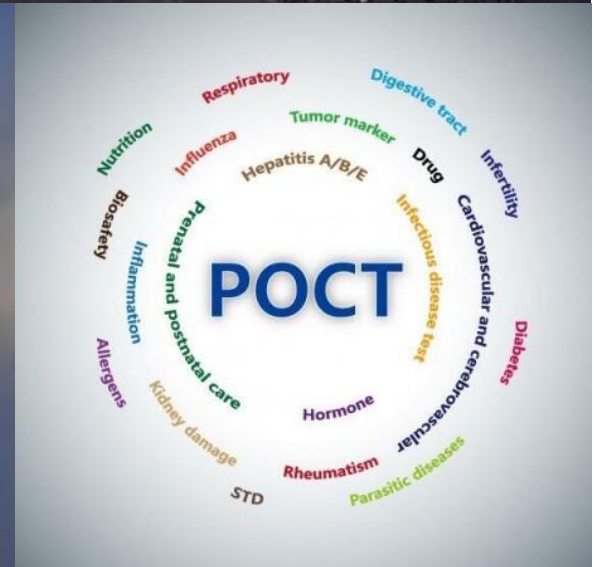


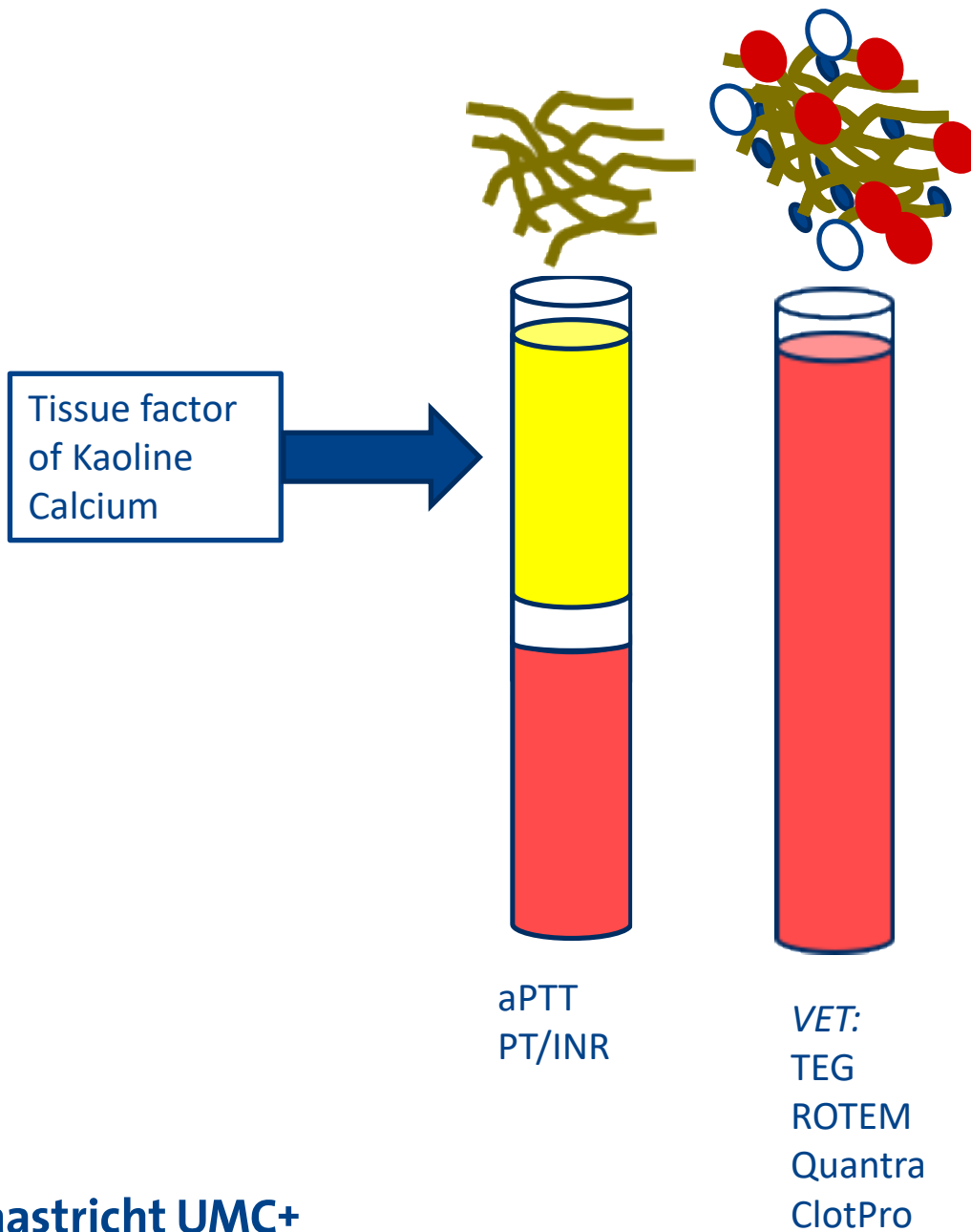
- VHL werkgroep Hemostase
- Ruim 12 deelnemende laboratoria
- Alle platforms (Werfen, Roche, Siemens, Stago)
- Ongeveer 40 samples op droogijs per post
 - Alle DOACs in verschillende concentraties
 - Heparines
 - Interferenties
 - Normaal pool
 - Antidotes
- Eerste resultaten verwacht in 1ste helft 2024



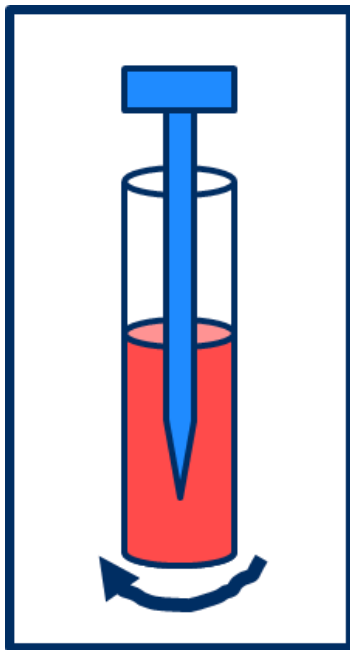
Wie kiest voor ???

1. aPTT en PT (of INR)
2. trombinetijd
3. aXa test voor rivaroxa
4. diluted trombin time
5. universele aXa test al
6. ROTEM (of TEG)
7. ClotPro
8. urinestrip DOAC test
9. trombinegeneratie te

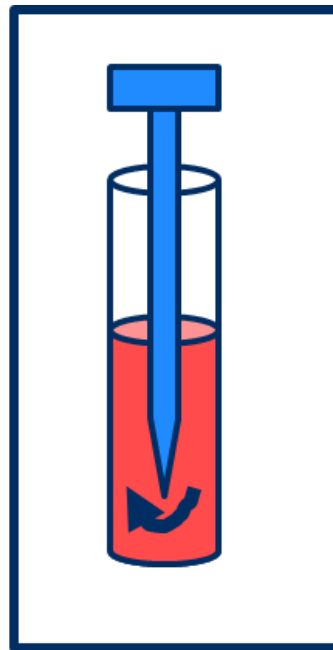




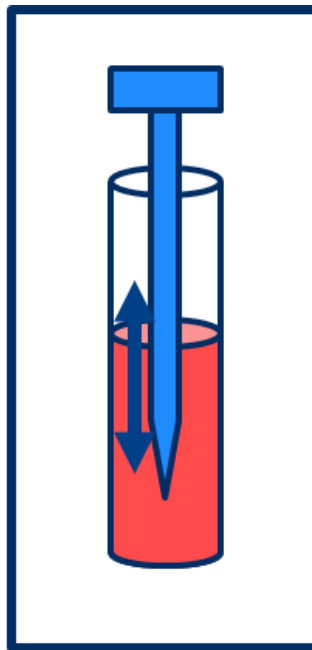
Visco Elastische Testen (VET): detectie



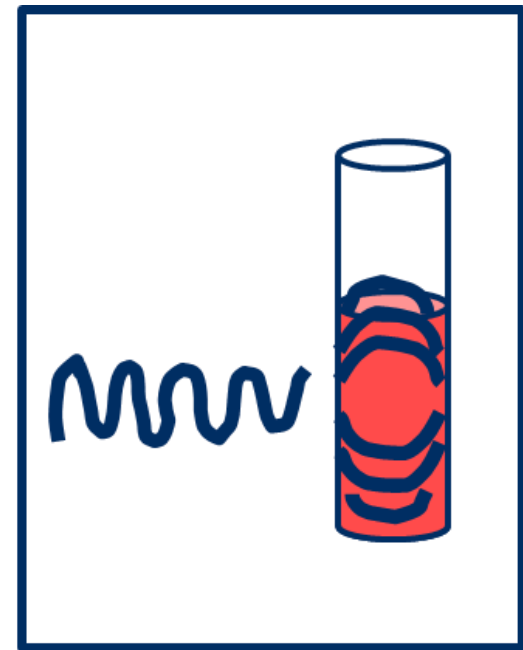
Thromboelastography



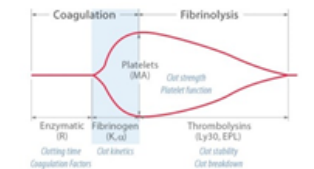
Thromboelastometry



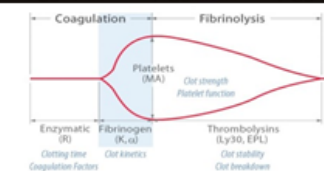
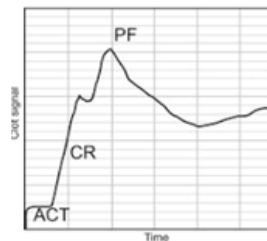
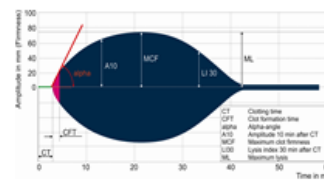
Ultrasonic vibration



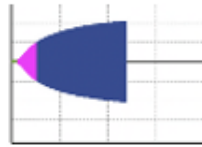
Sonorheometry
Resonance method



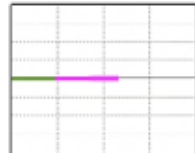
The TEG System provides visual representation of your patient's hemostasis



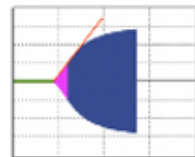
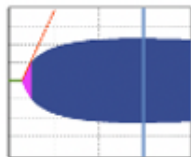
The TEG System provides visual representation of your patient's hemostasis



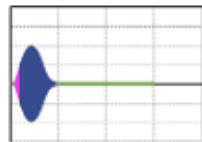
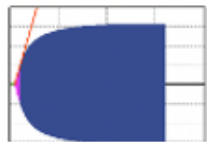
Trombocyten of fibrinogeen tekort



Fibrinogeen tekort

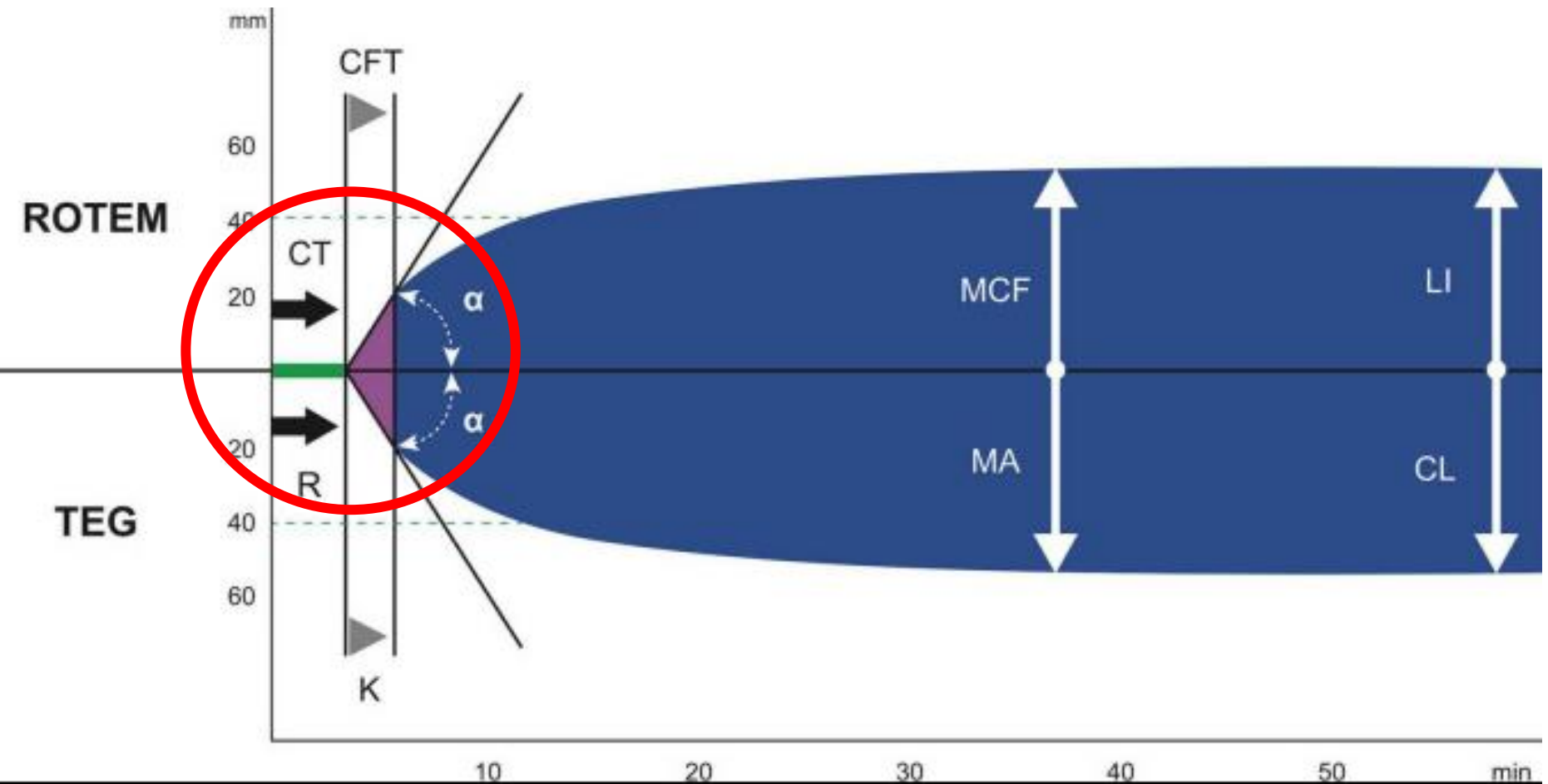


Tekort aan stollingsfactoren of aanwezigheid remmer

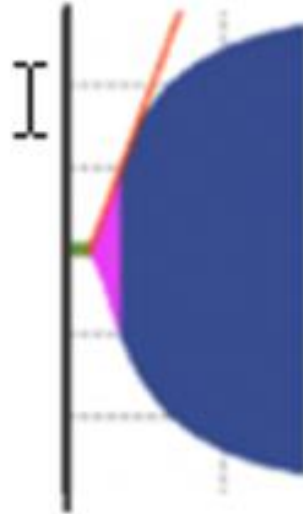


Hyperfibrinolyse

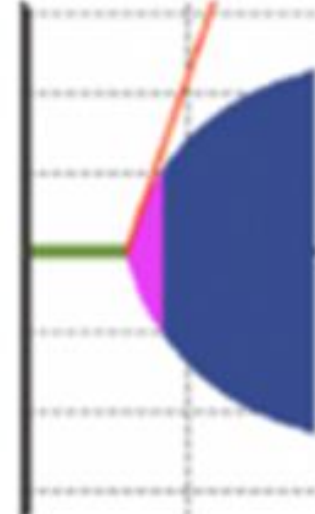
Review VET & DOAC 2022



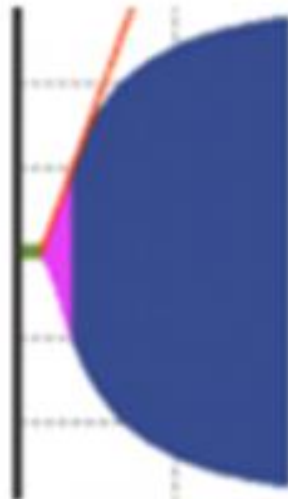
No
anticoagulant



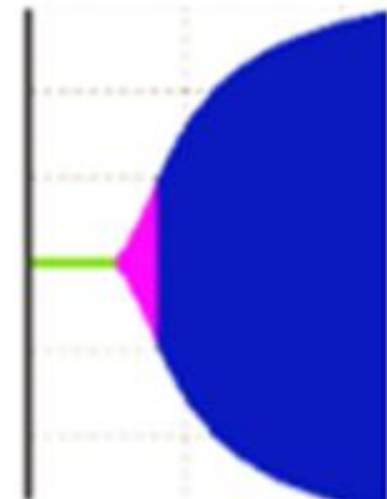
FXa
antagonist
(rivaroxaban)



No
anticoagulant



thrombin
antagonist
(dabigatran)



ROTEM als snel alternatief voor de PT bij snelle screening voor rivaroxaban of dabigatran

Henskens et al. *Thrombosis Journal* (2018) 16:3
DOI 10.1186/s12959-017-0160-2

Thrombosis Journal

RESEARCH

Open Access



Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation

Yvonne M. C. Henskens¹, Anouk J. W. Gulpen^{2,4*} , René van Oerle^{1,2}, Rick Wetzels¹, Paul Verhezen¹, Henri Spronk², Simon Schalla³, Harry J. Crijns³, Hugo ten Cate^{2,4} and Arina ten Cate-Hoek^{1,5}

Detection % of samples with NOAC $\geq$ 30 ng/mL in which the screening test result was above cut off value (see Table 1)

	Dabigatran	Rivaroxaban
PT /Innovin	49 %	66 %
PT /Neoplastin	92 %	97 %
aPTT /Actin FSL	91 %	67 %
aPTT /Cephascreen	100 %	88 %
TT /Thrombelastin	100 %	88 %

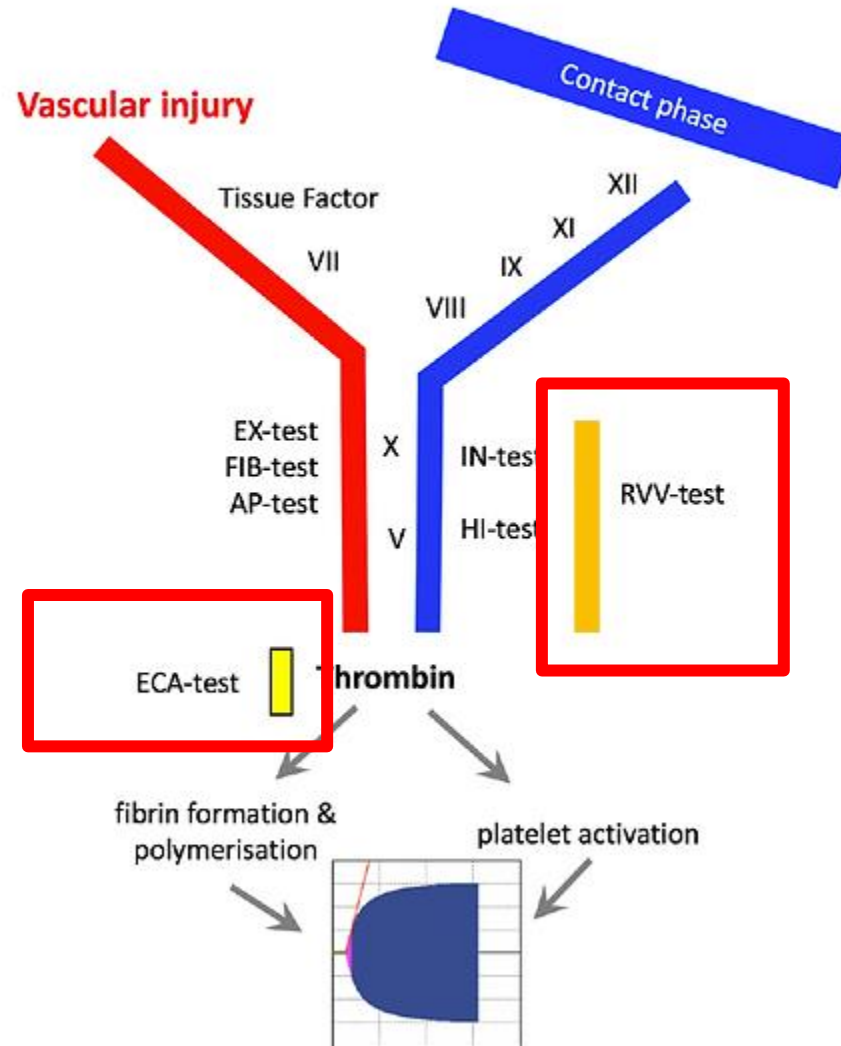
Maar niet voor apixaban!

CT /EXTEM Rotem	48 %	96 %
-----------------	------	-------------

Edoxaban: wordt nog beter opgepikt

Apixaban: wordt gemist tussen de 30 en 50 ng/mL

ClotPro



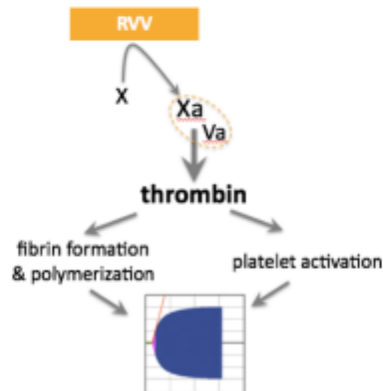
ClotPro[®] DOAC assays

Innovative tests for new therapeutics

RVV-test

Detection of clotting via FXa – thrombin

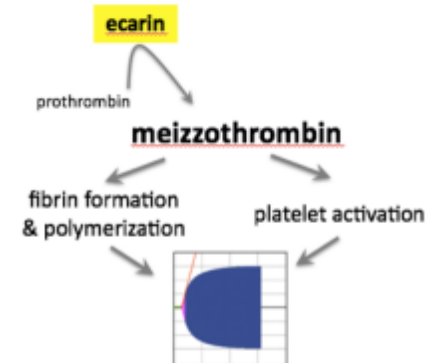
Direct activation of FXa by the russel's viper snake venom (RVV)



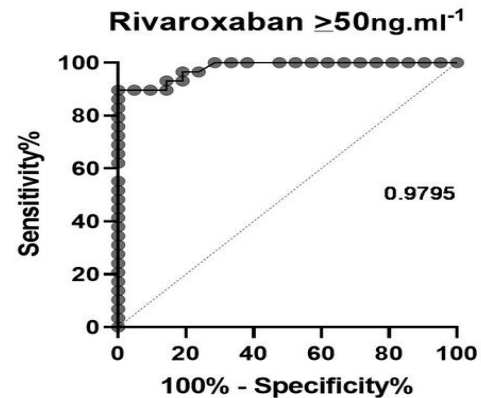
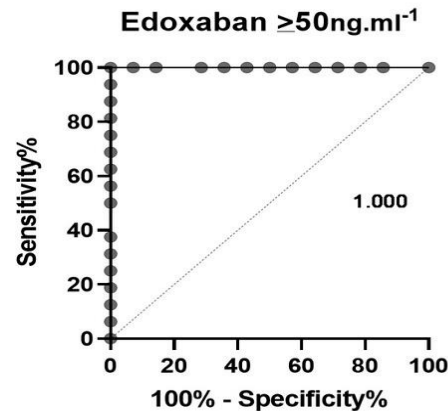
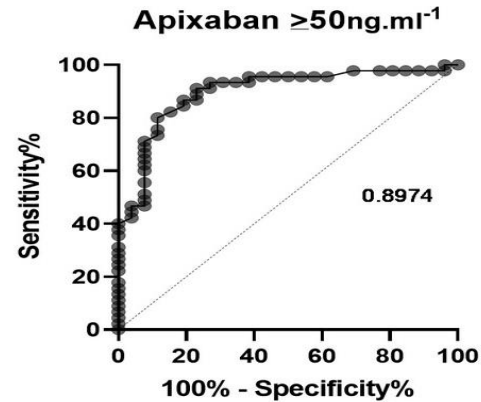
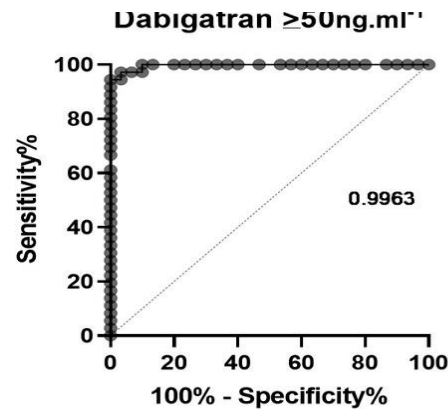
ECA-test

Detection of clotting via direct activation of prothrombin

Direct activation of prothrombin by the saw-scaled viper venom



A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury



Urinestrip test: DOASENSE

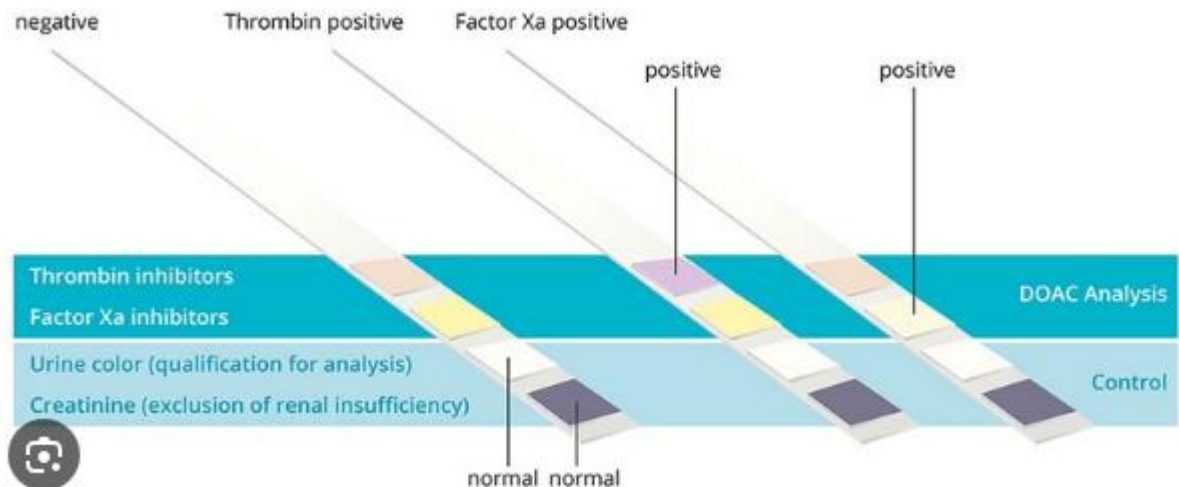
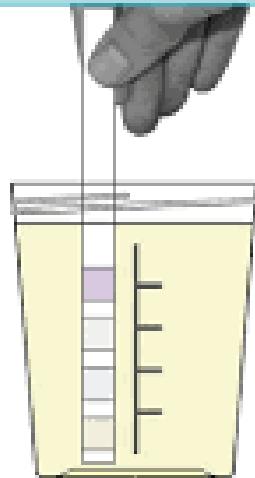
DOASENSE™

1 strip for:

Thrombin inhibitors

Factor Xa inhibitors

Renal function (creatinine)





30 ng/ml

Accuracy of a Rapid Diagnostic Test for the Presence of Direct Oral Factor Xa or Thrombin Inhibitors in Urine—A Multicenter Trial

Job Harenberg^{1,2} Jan Beyer-Westendorf^{3,4} Mark Crowther⁵ Jonathan Douxfils^{6,7} Ismail Elalamy^{8,9}
Peter Verhamme¹⁰ Rupert Bauersachs¹¹ Svetlana Hetjens¹² Christel Weiss¹²

Stroke

Volume 54, Issue 4, April 2023; Pages e142-e144
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041555>



RESEARCH LETTERS

Assessment of Direct Oral Anticoagulant Status Using the DOASENSE Dipstick in Thrombolysis Eligible Patients With Stroke: Proof-of-Concept Study

Peter Shuangyue Tan, BMed , Peter S.W. Park, MBBS , Ross Cody, BS, MD , Tanya Frost, MA , Bailey McNamara, BSN , Marija Borosak, MBBS, and Philip M.C. Choi, MBChB

Table 2

The concentrations of apixaban, edoxaban, rivaroxaban, and dabigatran in patient urine samples are shown as median values together with 5th and 95th percentiles

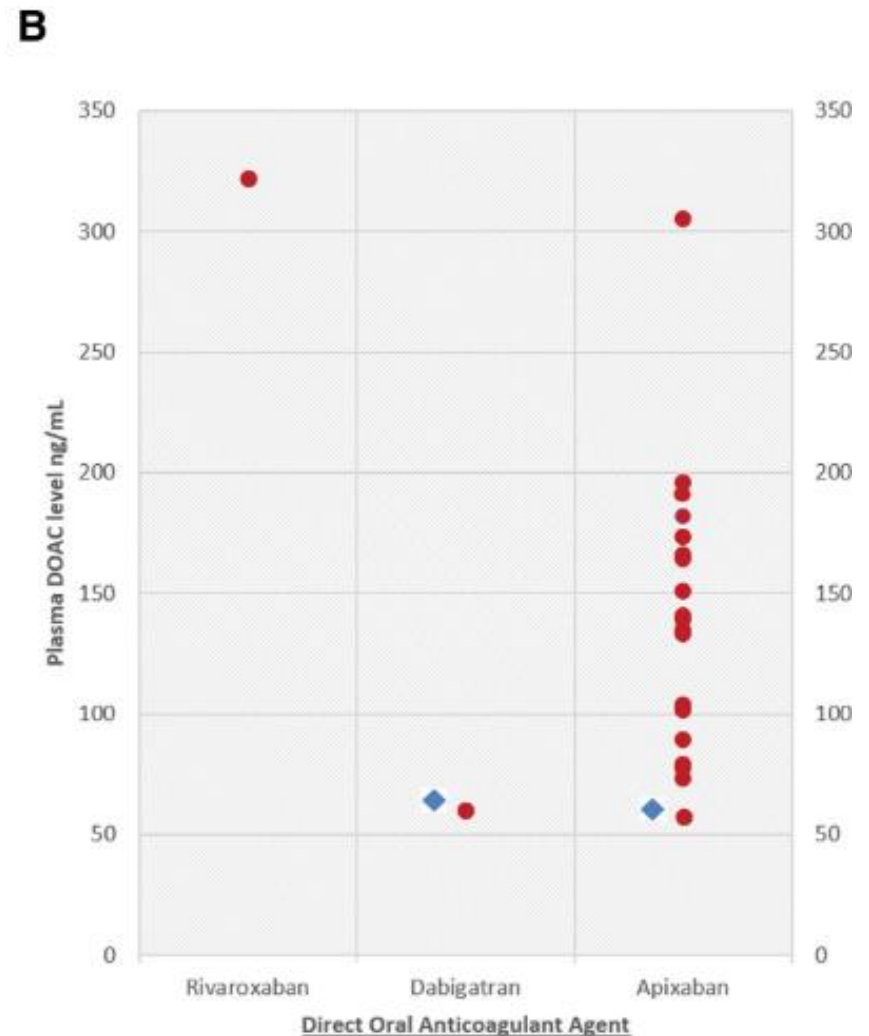
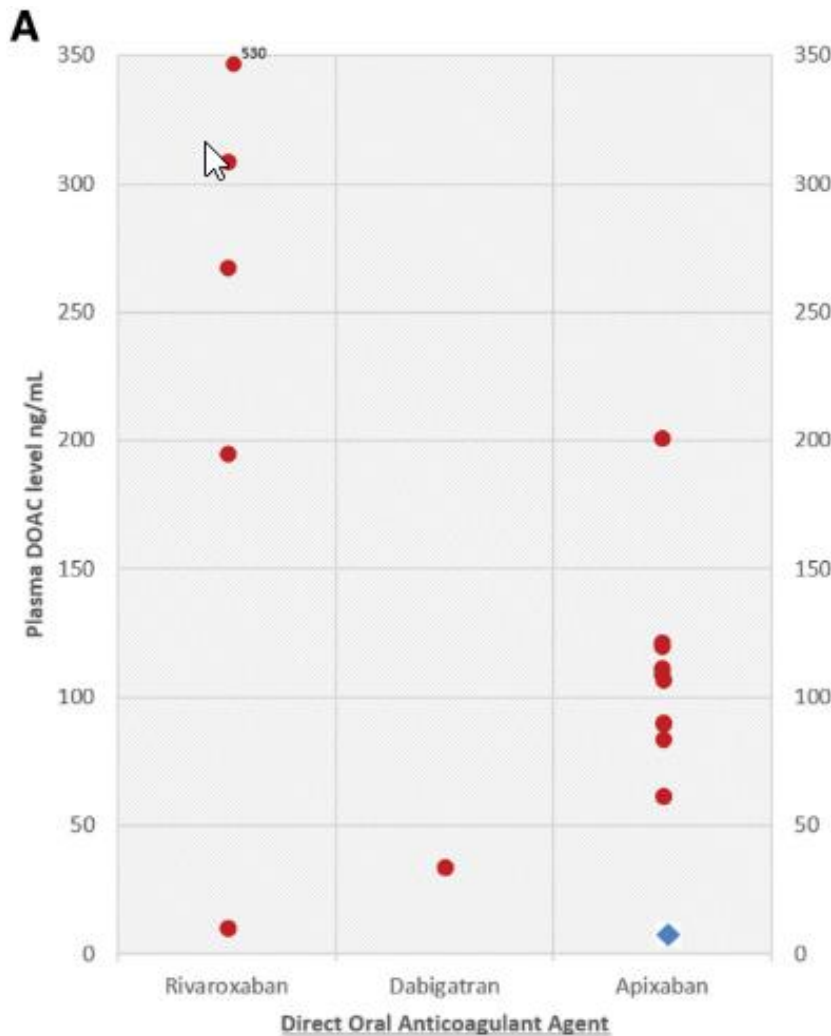
	<i>n</i>	Median (ng/mL)	5th percentile (ng/mL)
Apixaban	170	648	89
Edoxaban	131	8,785	417
Rivaroxaban	150	1,903	248
Dabigatran	429	4,206	515

Factor Xa inhibitor pad

LC-MS/MS result

DOAC Dipstick result

		Positive	Negative
Positive	452	435	17
Negative	428	7	421
Sum	880	442	438



Blauw is gemist door DOASENSE
Rood is gedetecteerd door DOASENSE

Pitfalls urine test

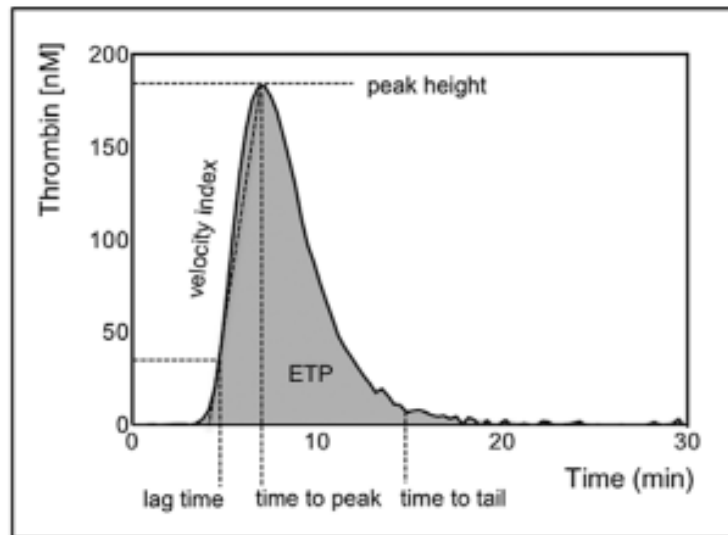
- Metaboliet verschijnt 1 uur later in urine ivm bloed; iemand die net gestart is: neg
- Patient moet urine produceren (catheter)
- Kwantitatief onbruikbaar
- Interpretatie in relatie tot kreat in urine
- Urine met gewijzigde buffercapaciteit of ketonen kunnen vals-positieven resulaten geven
- Kleurstoffen kunnen storen (eiwt, urobilinogeen, rode bloedcellen/hemoglobine) bij aflezen

Trombinegeneratie

Trombine generatie – geen seconden maar:

Parameters

- Lag time (min)
- Peak height (nM)
- Endogenous thrombin potential (ETP) (nM)



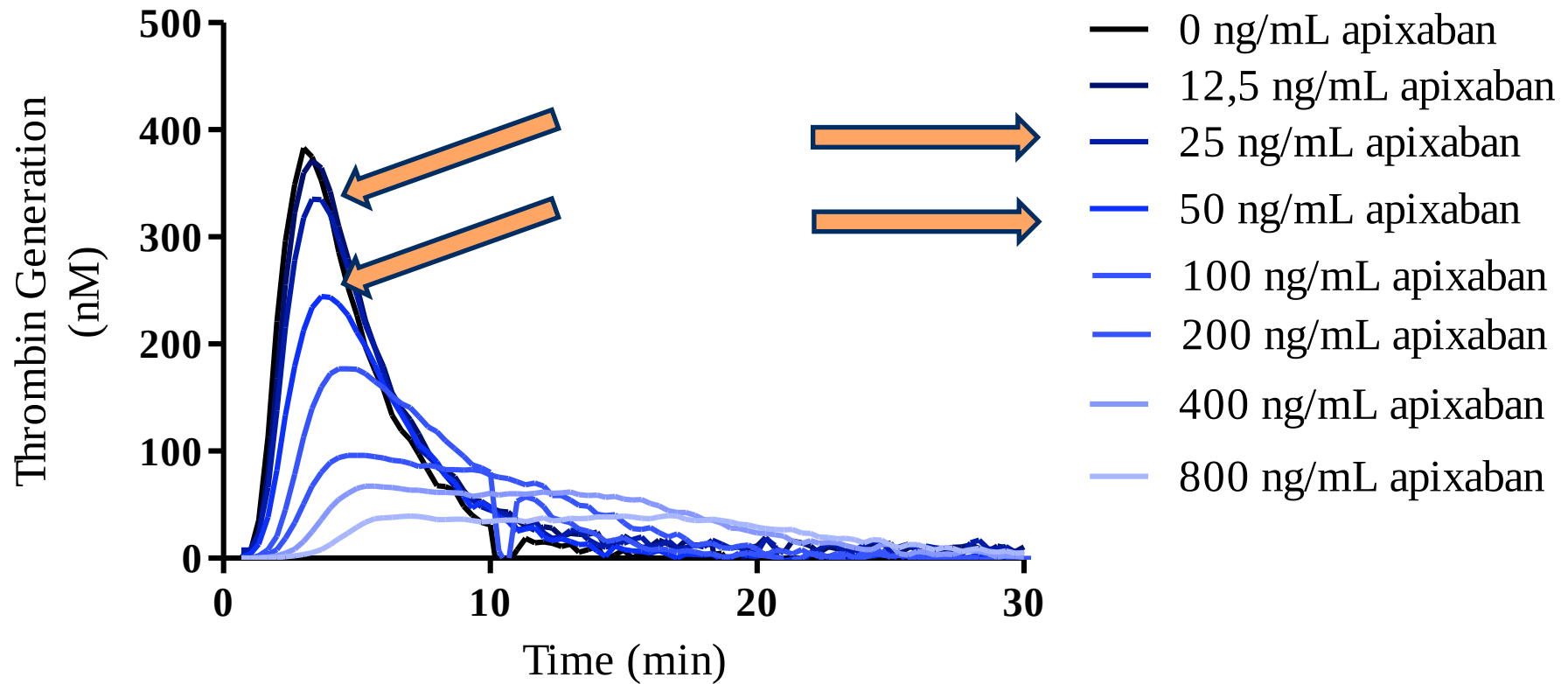
Technothrombin TGA	Calibrated automated Thrombogram CAT-1	Calibrated automated Thrombogram CAT-2
  	  	 
Ceveron alpha automated	Fluoroskan Semi-automated	Genesis automated

Bleedscreen
Thromboscreen
Drugscreen

Kintigh et al, RPTH 2018, 42-48

Apixaban met Drugscreen of PPhigh

A.



	plasma volbloed	TAT v.a. aankomst buis op locatie	DOAC gevoeligheid & beperkingen
aPTT	plasma	< 30-60 min	Afhankelijk van reagens geschikt voor dabi, riva en edoxa maar niet voor apixa
PT	plasma	< 30-60 min	
trombinetijd	plasma	< 30-60 min	Alleen zeer gevoelig (uitsluiten) voor dabigatran, geen dose-respons curve
aXa DOAC	plasma	<60-90	Accuraat maar niet overal 24/7 beschikbaar en lange TAT
DTT Dabigatran	plasma	<60-90	
aXa LMWH screen (geen cal)	plasma	<30?-60 min	Lijkt geschikt voor uitsluiten. Uniformering NL volgt t.a.v. dosis respons (FAST studie)
ROTEM EXTEM	volbloed	<15-30 min	Geschikt voor uitsluiten riva en edoxa. Niet voor apixaban
ROTEM INTEM			Redelijk geschikt voor uitsluiten dabi
ClotPro			Zeer geschikt voor riva-edoxa, iets minder voor apixa
ClotPro			Geschikt voor dabi
Doasense	urine	<15-30 min	Redelijk geschikt voor uitsluiten, moeilijk aflezen, urine niet altijd beschikbaar.
Genesia DRUG screen TG	plasma	> 90 min	Lijkt geschikt maar nog niet breed beschikbaar, onderzoek nodig, tijdrovende analyse.



Acknowledgements:

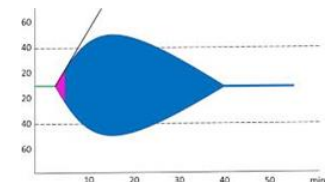
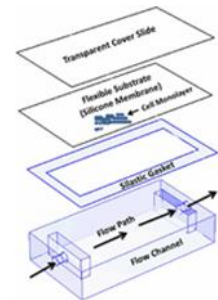
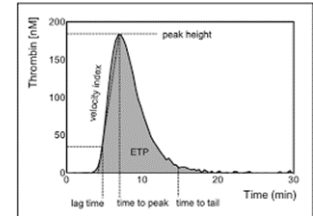
Erik Beckers, Dave Hellenbrand, Paola van der Meijden, Inge Merry, Floor Heubel-Moenen, Paul Verhezen, Judith Cosemans, Arian van der Veer, Amaury Monard, Johan Heemskerk, (PhD)students



HEMOSUM
HEMOSTASIS IN ACUTE CLINICAL SETTING

an initiative of:

Dr. Judith Cosemans
Dr. Paola van der Meijden
Dr. Henri Spronk
Prof. dr. Hugo ten Cate
Prof. dr. Jur ter Berg
Prof. Dr. Erik Beckers
Dr. Floor Moenen
Dr. Geert-Jan Kuiper
Dr. Liesbeth Scheepers
Prof.dr. Yvonne Henskens



<https://www.hemosum.com/>