

Erfaring med måling av de nye antikoagulantia

Carola Elisabeth Henriksson, Seksjonsleder, Overlege
Avdeling for medisinsk biokjemi,
Seksjon for hemostase og trombose (SHOT), Rikshospitalet
Oslo Universitetssykehus, Oslo

Seksjon for hemostase og trombose (SHOT)

Tre hovedoppgaver:

1. Utredning av økt blødningstendens, monitorering av faktorkonsentrat

2. Utredning av økt trombosetendens

 3. Vurdering av antikoagulasjonsgrad (Direkte virkende per orale antikoagulantia (DOAK) («de nye antikoagulantia»), Marevan, Hepariner)

Erfaring med måling av de nye antikoagulantia

Foreløpig beskjedne rekvirering

Men en del erfaring

Erfaring med måling av de nye antikoagulantia

*«Erfaring er det du får når
du ikke får det du håper på»*

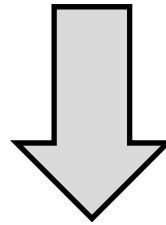
«Indremedisinere»

DOAK = NOAK

«Kardiologer»

NOAK

Nye **o**rale antikoagulantia



«Indremedisinere»

DOAK = NOAK

«Kardiologer»

Direkte (virkende) **o**rale antikoagulantia Non vitamin K avhengige **o**rale antikoagulantia

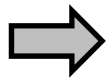
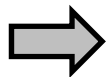
DOAK – hvilke finnes?

DOAK

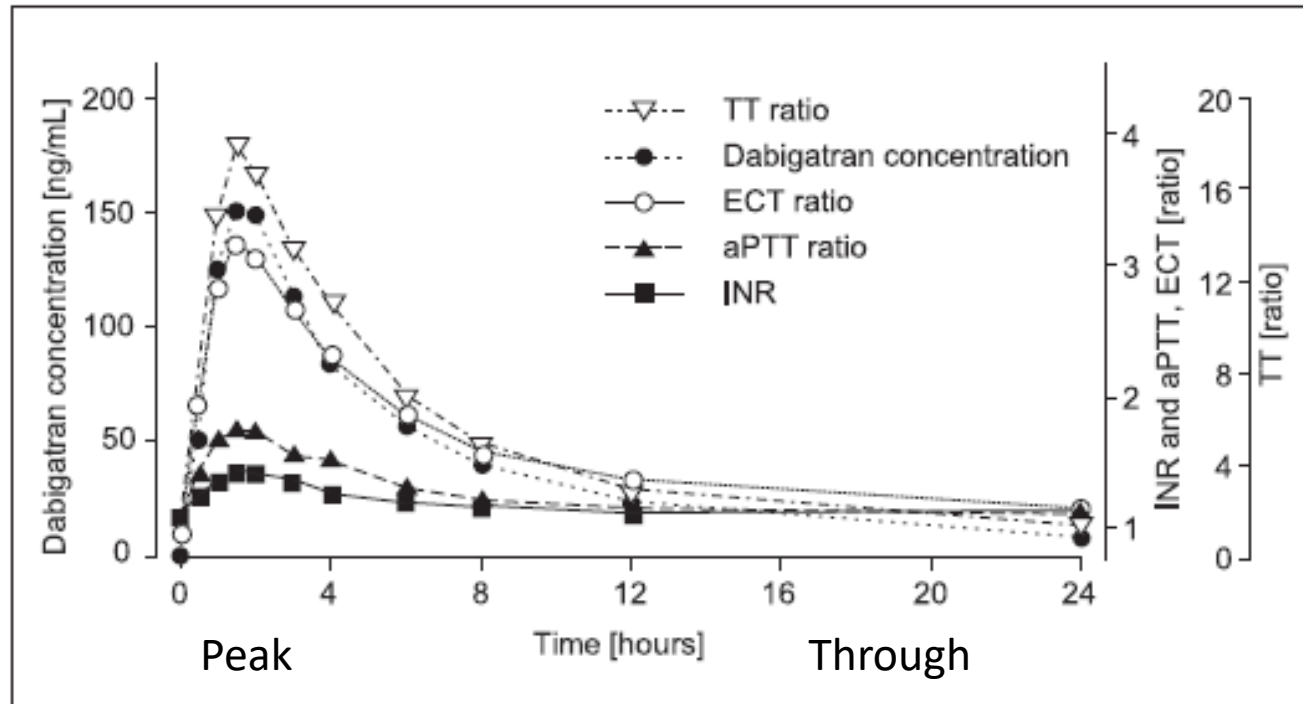
- Direkte trombinhemmere
Dabigatran-etexilate (Pradaxa®)
- Direkte Faktor Xa hemmere
Rivaroxaban (Xarelto®)
Apixaban (Eliquis®)
Edoxaban (Lixiana®)

DOAK– noen karakteristika

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran Etexilate
Target	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa	Trombin
Molekylvekt	436	460	548	628
“Prodrug”	No	No	No	Yes
Biotilgjengelighet (%)	~80	~50	~50	6-7
Tid til “peak” (timer)	2-3	1-2	1-2	1.5
Halveringstid (timer)	7-11	8-14	9-11	14-17
Renal eliminasjon (%)	~33	~25	~35	>80
Antidot	Ingen	Ingen	Ingen	Praxbind



DOAK – tid etter tablettinntak



Konsentrasjon varierer med tid etter tablett-inntak

Tidsintervall mellom siste inntak av legemidlet og blodprøvetaking er av stor betydning for tolkning av resultatet

Tidsintervall mellom siste inntak av legemidlet og blodprøvetaking er av stor betydning for tolkning av resultatet

Ved behandling med Marevan (og måling av INR) er ofte ikke denne informasjonen nødvendig

Tidsintervall mellom siste inntak av legemidlet og blodprøvetaking er av stor betydning for tolkning av resultatet

Rekvirentene oppgir ikke alltid denne informasjonen

DOAK

- Direkte trombinhemmere

Dabigatran-etexilate (Pradaxa®)

Legge ned
analysen?

- Direkte Faktor Xa hemmere

Rivaroxaban (Xarelto®)

Apixaban (Eliquis®)

Edoxaban (Lixiana®)

Konsentrasjonsbestemmelse av rivaroksaban og apixaban utføres på automatiserte koagulasjonsinstrumenter (Sta-r – 2 stykk); 24/7 (01.01.16)

Konsentrasjonsbestemmelse av rivaroksaban og apixaban utføres på automatiserte koagulasjonsinstrumenter (Sta-r – 2 stykk); 24/7 (01.01.16)

Naboseksjonen «Driftseksjon Rikshospitalet (RH)» bemanner disse vaktinstrumentene en stor del av tiden, ~30 st vaktansatte i Driftseksjon RH er opplært til å utføre analysene

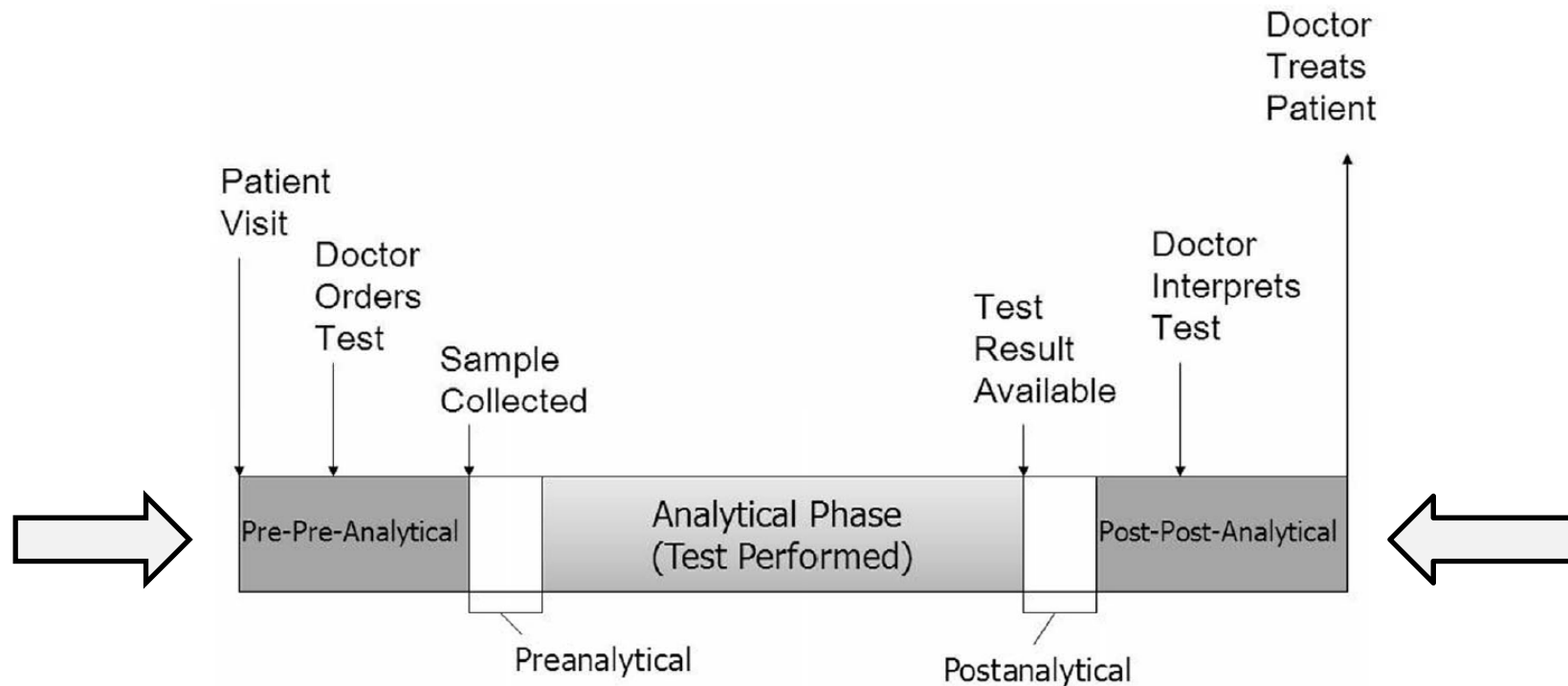
Konsentrasjonsbestemmelse av rivaroksaban og apixaban utføres på automatiserte koagulasjonsinstrumenter (Sta-r – 2 stykk); 24/7 (01.01.16)

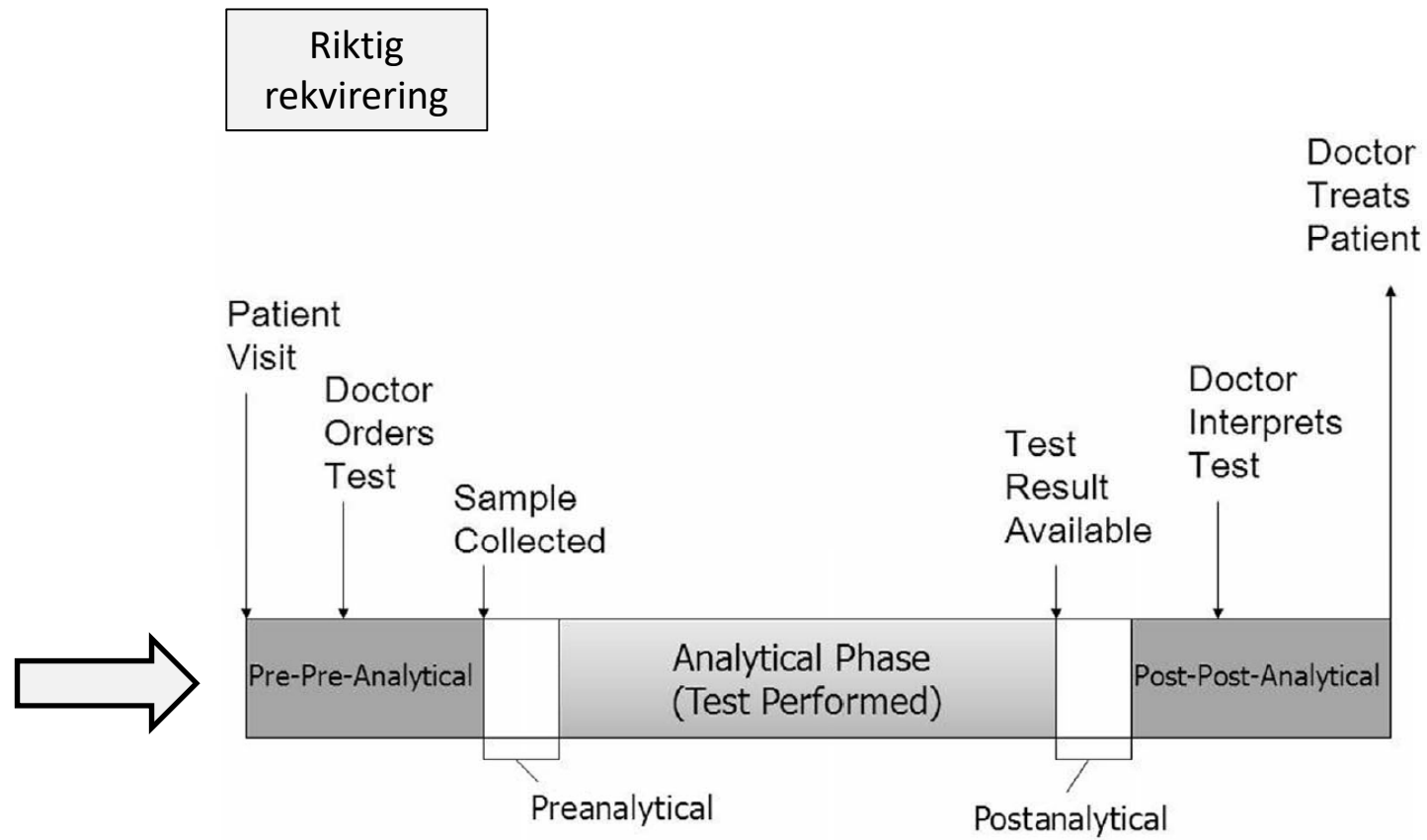
Naboseksjonen «Driftseksjon Rikshospitalet» bemanner disse vaktinstrumentene en stor del av tiden, ~30 st vaktansatte i Driftseksjon RH er opplært til å utføre analysene

«Enkle» analyser å etablere/utføre (**anti-FXa aktivitet** med egen kalibrator til hvert legemiddel)

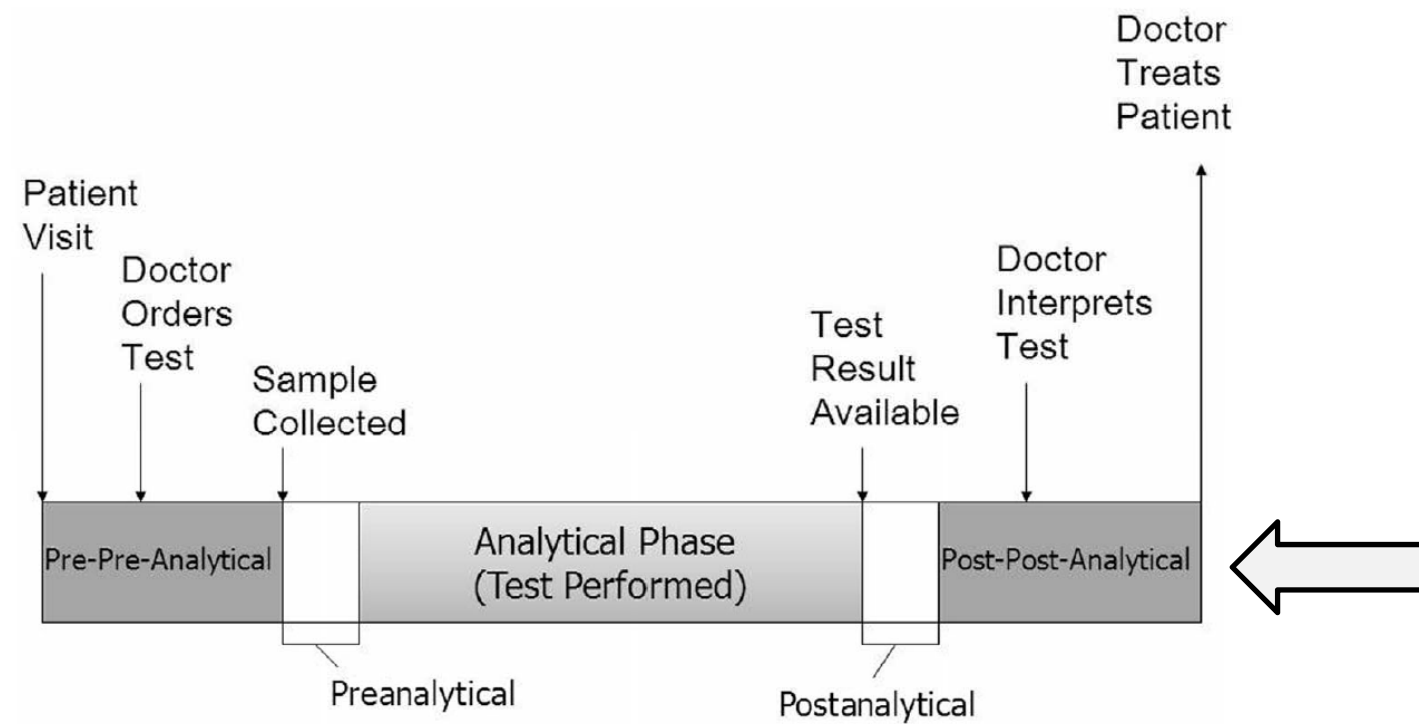
NB Bruke samme reagens som ved lavmolekylært heparin (anti-FXa aktivitet)

Laboratorietesting deles tradisjonelt inn flere faser



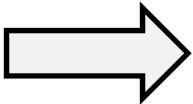


Å tolke og bruke
analyseresultatet riktig



Riktig
rekvirering

Patient
Visit
Doctor
Orders
Test



Pre-Pre-Analytical

Når skal man vurdere
antikoagulasjonseffekten av DOAK?

Antikoagulasjonseffekten av DOAK

Not monitoring

Antikoagulasjonseffekten av DOAK

Not monitoring

But measuring

Spesifikke situasjoner og populasjoner

Situasjoner der det kan være nyttig å måle antikoagulasjonsgraden

Blødning under behandlingen

Akutt kirurgi

Alvorlig traume

Mistanke om overdosering/intoksikasjon*

Mistanke om legemiddelinteraksjon (som kan gi økt blødningsrisiko)

*Overdosering (akkumulering) kan forekomme ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre og spesielt dersom pasienten samtidig har lav vekt.

Nyttig å måle antikoagulasjonseffekten i flere situasjoner?

Før (og etter antidot) (Dabigatran Etexilate – antidot Praxbind)

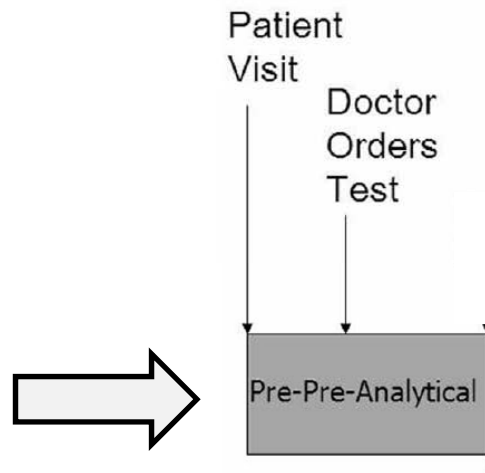
Før trombolyse ved cerebral infarkt

Lav og høy Body Mass Index

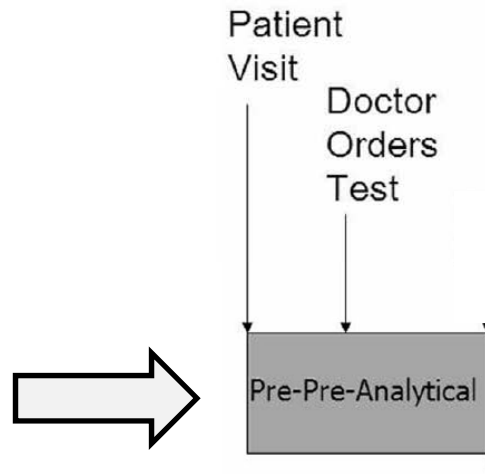
Eldre > 75 år

Tarmsykdom/gastric bypass operasjon (Dårlig opptak av tablett?)

Rekvirentene rekvirerer
ikke analysene



Rekvirentene rekvirerer
ikke analysene



Samme erfaring på senter for
psykofarmakologi, Diakonhjemmet, Oslo
(og ved koagulasjonslaboratorier i Sverige)

Rekvirentene vet ikke at analysene er tilgjengelige

Informasjon til potensielle rekvirenter

Traumaenheten Ullevål

Slagenheten, Rikshospitalet

Neurokirurgisk avdeling, Rikshospitalet

Avdeling for blodsykdommer (OUS, AHUS)

Informasjon til potensielle rekvirenter

Traumamottaket Ullevål

Slagenheten, Rikshospitalet

Neurokirurgisk avdeling, Rikshospitalet

Avdeling for blodsykdommer (OUS, AHUS)

Transportsløyfe av prøver (der svar haster) er etablert fra traumamottaket på Ullevål til RH (Usentrifugert prøve i taxi)

Informasjon til potensielle rekvirenter

Traumamottaket Ullevål

Slagenheten, Rikshospitalet

Neurokirurgisk avdeling, Rikshospitalet

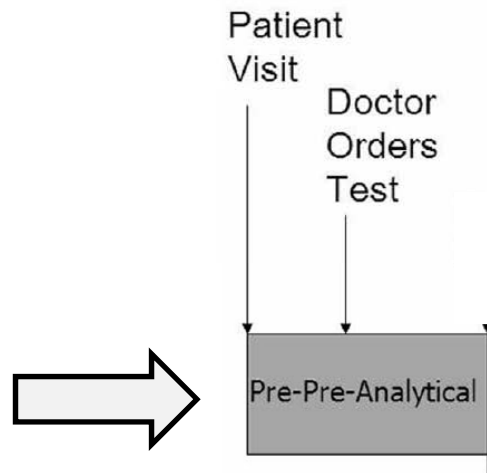
Avdeling for blodsykdommer (OUS, AHUS)

Nyremedisin

Hjertemedisin

Informasjonsskriv OUS x flere

Rekvirentene rekvirerer
fortsatt ikke analysene



Rekvirentene kan ikke rekvirere analysene

Rekvirentene kan ikke rekvirere analysene

Vi ville ikke at disse analysene skulle være «lett tilgjengelige» for rekvirentene så vi valgte initialt at rekvirentene ikke kunne bestille konsentrasjonsbestemmelse av DOAK elektronisk i DIPS (RH, Aker, Radiumhospitalet)

Ullevål kan ikke rekvirere elektronisk i DIPS

Må bruke papirrekvisisjon til SHOT, OUS

Rekvirentene kan ikke rekvirere analysene

De finner ikke papirrekvisisjonen til SHOT, OUS

Rekvirentene kan ikke rekvirere analysene

De finner ikke analysene på papirrekvisisjonen

Rekvisisjon, SHOT, OUS

Antikoagulantia – konsentrasjonsmåling

- | | |
|--|--|
| ☐ ☒ Apixaban (Eliquis) (anti-FXa aktivitet) | ☐ ☒ Heparin/LMWH (anti-FXa aktivitet) |
| ☐ ☒ Rivaroksaban (Xarelto) (anti-FXa aktivitet) | ☐ ☒ Dabigatran (Pradaxa) (fortynnet trombintid) |

Andre hemostaseanalyser etter avtale

☐		L
--------------------------	-------------	----------

Dyre analyser!

Analysene er plassert lengst ned på rekvisisjonen «må lete litt»

Rekvisisjon (SHOT) – Tilsendte prøver

KLINISKE OPPLYSNINGER (type blødning, antall trombocytter, type trombose, arvelighet, tilstander som kan påvirke prøveresultatene).			Medikamentbruk	For laboratoriet:
☐ Gravid uke.....	☐ P-piller/hormonsubstitusjon	☐ Leversykdom	☐ Ingen antikoagulantia	Mottatt
☐ Postpartum uke.....	☐ Akutt fase	☐ K-vitaminmangel	☐ Warfarin (Marevan)	EDTA-fullblod
Tilleggsopplysninger:			☐ Apixaban (Eliquis)	Citratplasma
			☐ Rivaroksaban (Xarelto)	Avpip. materiale
			☐ Dabigatran Etexilate (Pradaxa)	Frosset materiale
			☐ Lavmolekylært heparin	Uegnet materiale:
			☐ Ufraksjonert heparin	
			☐ Trombolyse	
Laboratoriet kan velge relevante analyser på grunnlag av kliniske opplysninger.			Tidspunkt siste dose:	Dato og sign:
☐ Kryss av dersom supplerende, relevante analyser ikke ønskes utført.				



Krysser for hvilken analyse de ønsker i denne boksen
Medikamentbruk (tidligere: Medikament)
«Det er ikke en bestilling av en analyse»

**Rekvirentene vet hva Xarelto og Eliquis er,
men har aldri hørt om apixaban og rivaroksaban....**

Apixaban = Eliquis

Rivaroksaban = Xarelto

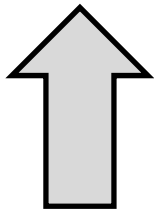
Eldre papirrekvisisjon SHOT, OUS

Antikoagulantia:

- | | |
|--|---|
| ☐ ☒ Apixaban (anti-FXa aktivitet) | ☐ ☒ LMW - Heparin (anti-FXa aktivitet) |
| ☐ ☒ Rivaroksaban (anti-FXa aktivitet) | ☐ ☒ Dabigatran (fortynnet trombintid) |

Andre hemostaseanalyser

☐ **T**



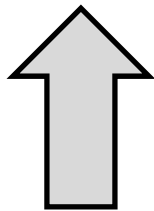
Ny papirrekvisisjon SHOT, OUS

Antikoagulantia – konsentrasjonsmåling

- | | |
|--|--|
| ☐ ☒ Apixaban (Eliquis) (anti-FXa aktivitet) | ☐ ☒ Heparin/LMWH (anti-FXa aktivitet) |
| ☐ ☒ Rivaroksaban (Xarelto) (anti-FXa aktivitet) | ☐ ☒ Dabigatran (Pradaxa) (fortynnet trombintid) |

Andre hemostaseanalyser etter avtale

☐		L
--------------------------	----------------------	----------



Oppgi både Apixaban og Eliquis

Oppgi både Rivaroksaban og Xarelto

Elektronisk rekvirering OUS

Konsentrasjonsbestemmelse av DOAK blir
tilgjengelige for å rekvirere elektronisk mars 2018

Erfaring av elektronisk rekvirering i OUS til nå

Elektronisk rekvirering i OUS til nå

Når rekvirering av konsentrasjonsbestemmelse av DOAK analyser ikke er elektronisk tilgjengelige så rekvirerer rekvirentene andre analyser

Elektronisk rekvirering i OUS til nå

Når rekvirering av konsentrasjonsbestemmelse av DOAK analyser ikke er elektronisk tilgjengelige så rekvirerer rekvirentene andre analyser

.....
og skriver i klinisk problemstilling at de ønsker konsentrasjonsbestemmelse av DOAK

Elektronisk rekvirering i OUS

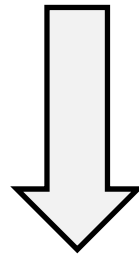
Flere koagulasjonsanalyser har navn
som ligner på hverandre.....

Ønske:

Xarelto, Rivaroksaban (anti-FXa aktivitet)

eller

Eliquis, Apixaban (anti-FXa aktivitet)



Rekvirering av analyse elektronisk:

Koagulasjonsfaktor X aktivitet (mangel av koagulasjonsfaktor X er meget sjeldent!)

eller

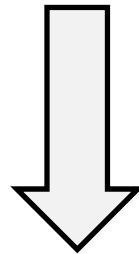
Heparin/LMWH (anti-FXa aktivitet)

Ønske:

Xarelto, Rivaroksaban (anti-FXa aktivitet)

eller

Eliquis, Apixaban (anti-FXa aktivitet)



Rekvirering av analyse elektronisk:

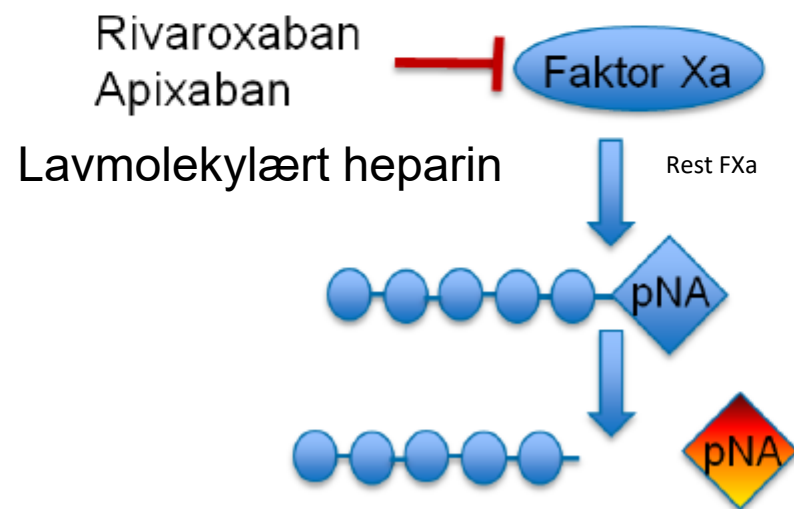
Koagulasjonsfaktor X aktivitet (mangel av koagulasjonsfaktor X er meget sjeldent!)

eller

Heparin/LMWH (anti-FXa aktivitet)

En anti-FXa aktivitetsmetode ser ikke hvilken type FXa hemmere som er i prøven

PLASMA

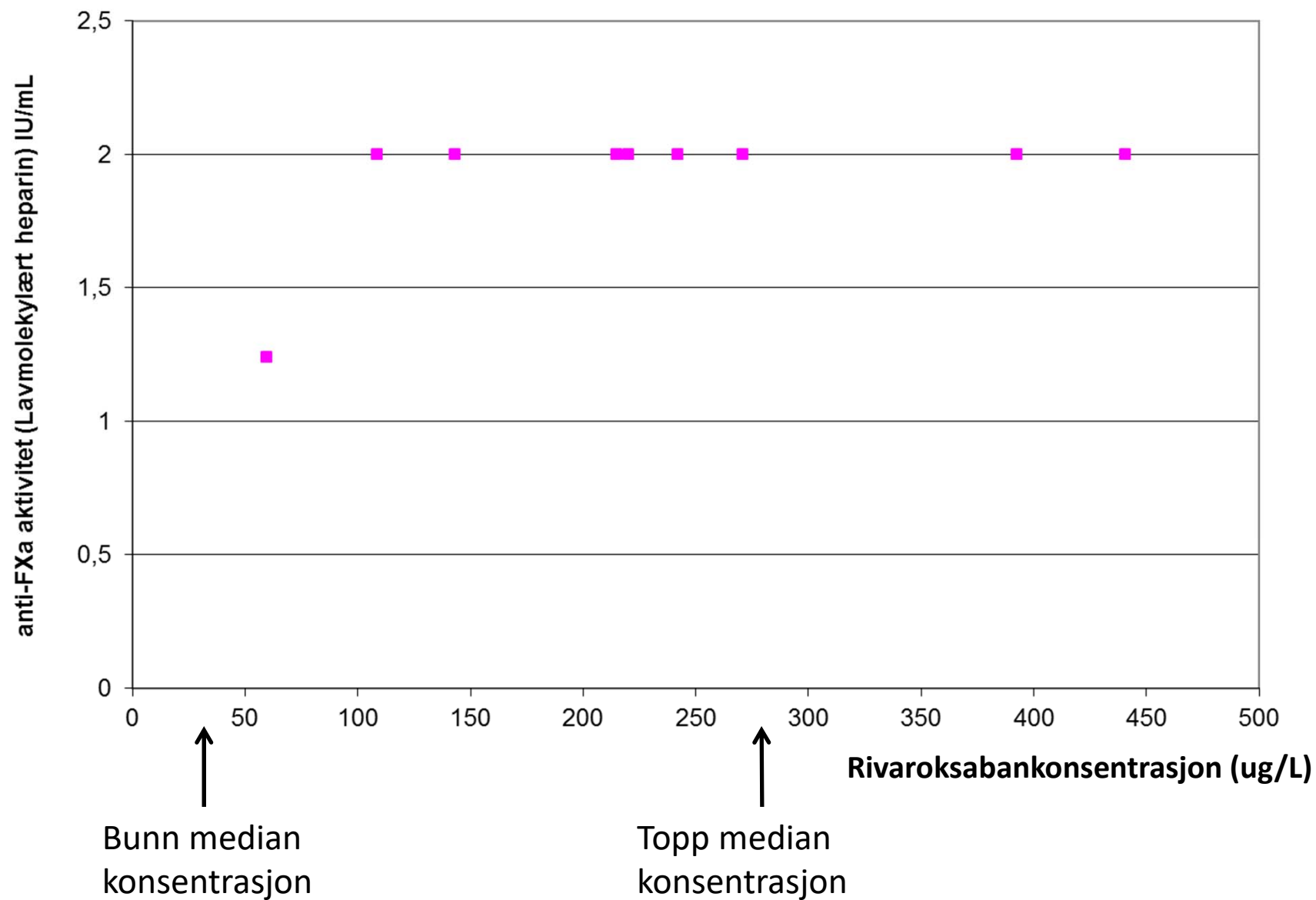


10 pasienter som bruker
rivaroksaban (Xarelto)

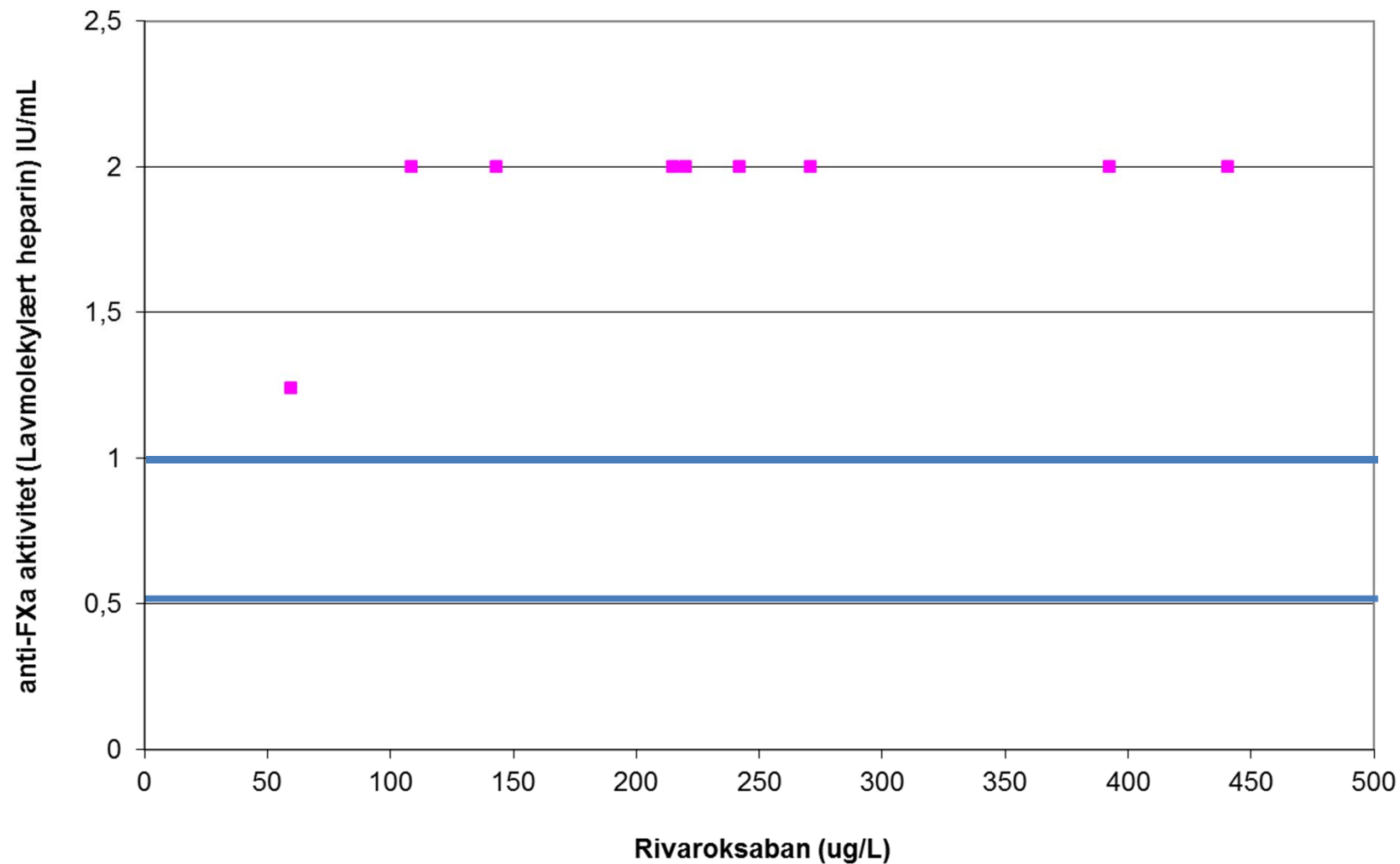


Mål anti-FXa aktivitet
kalibrert mot
lavmolekylært heparin

10 pasienter som bruker rivaroksan

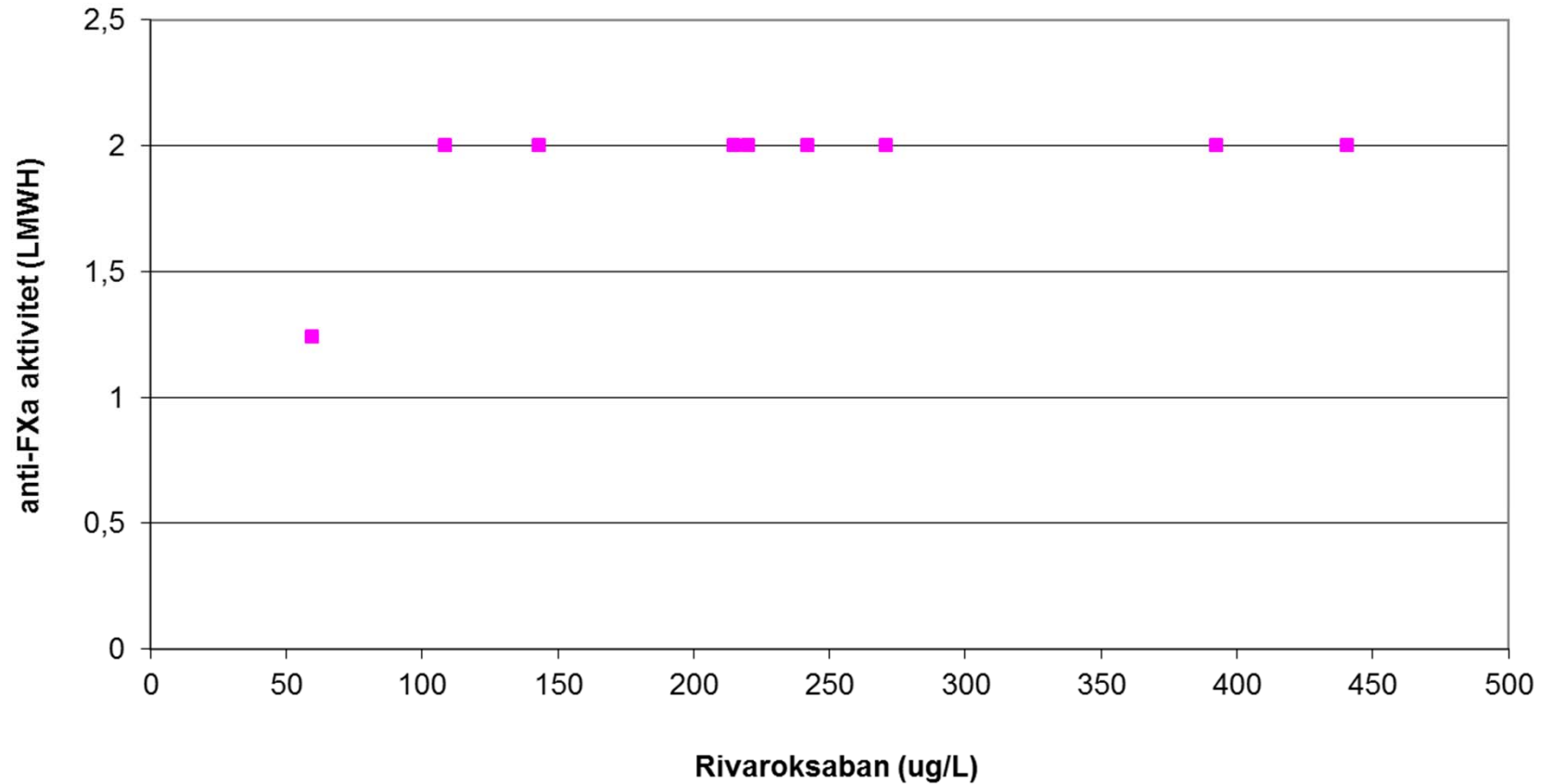


10 pasienter som bruker rivaroksan



Anti-FXa aktivitet (lavmolekylært heparin) = «terapeutisk område» 0,5-1,0 IU/mL

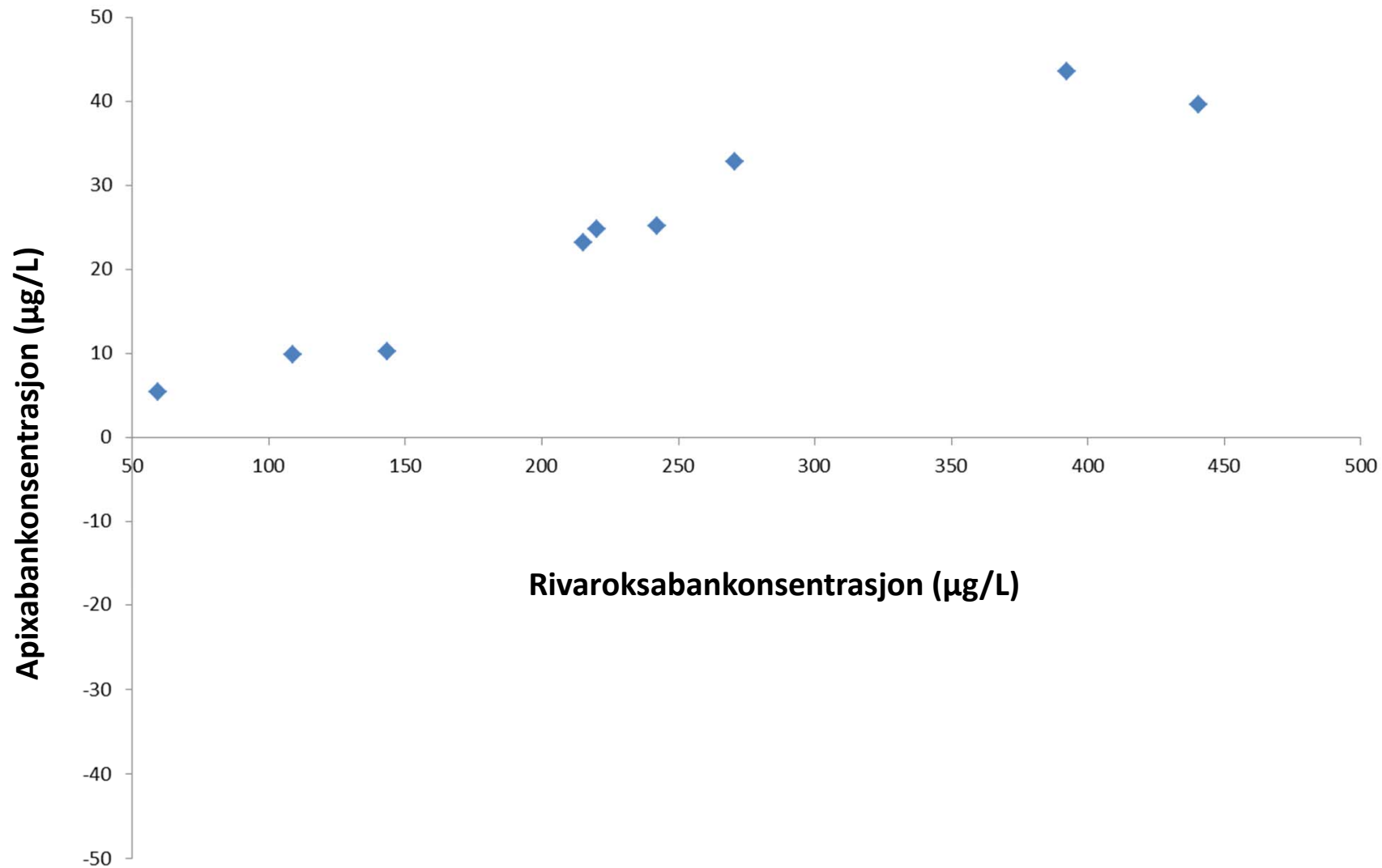
10 pasienter som bruker rivarokksaban



> 1,0 IU/mL – Det er sannsynligvis rivarokksaban (eller apixaban) i prøven

Rekvirenten ønsker «anti-FXa aktivitet»

Lavmolekylært heparin, Apixaban eller Rivaroksaban?



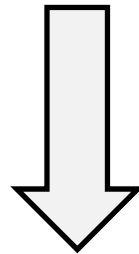
Hvis man måler en prøver med rivaroksaban med en apixabankalibrator får man litt høyere verdi enn om man hadde brukt en rivaroksabankalibrator.

Verdien ser ut til å bli høyere med høyere konsentrasjon.

Ønske:

Xarelto, Rivaroksan (anti-FXa aktivitet) (elektronisk tilgjengelig)
eller

Eliquis, Apixaban (anti-FXa aktivitet) (elektronisk tilgjengelig)



Rekvirering av analyse elektronisk:

Koagulasjonsfaktor X aktivitet (BAMP, BAMS, BLOP, BLOS)
eller

Heparin/LMWH (anti-FXa aktivitet)

Xarelto (P-Rivaroksaban)

Søk analyse:

Analysegrupper:

- Hematologi/anemi
- Blodbank/transfusjonsmedisin
- Koagulasjon/hemostase**
- Biokjemi
- Plasmaproteiner
- Tumormarkører
- Endokrinologi
- Legemidler
- Rusmidler/forgiftningstoffer
- Autoantistoffer
- Komplement
- Cellulær immunologi/leukocyttene
- Genetiske undersøkelser
- Allergi
- Sporstoffer og vitaminer

Analyser:

- Rutine
- P-INR
- P-APTT
- P-Fibrinogen
- P-D-dimer
- P-Antitrombin aktivitet (FIIa-...)
- Koagulasjonsfaktor 8 (Vakt)
- Antikoagulasjon**
- Klexane/Fragmin/Innohep (...)
- Xarelto (P-Rivaroksaban)
- ... P-Rivaroksaban (anti-FXa...)
- Eliquis (P-Apixaban)
- Pradaxa (P-Dabigatran)
- Trombose**
- Lurus antikoagulant

Bestille analyser: 1

P-Rivaroksaban (anti-FXa aktivitet)

5 Supplerende opplysninger:

Tidspunkt prøve tatt: 12.12.17 12:00

P-Rivaroksaban (anti-FXa aktivitet)

Antikoagulasjon

Tidspunkt for siste dose

Må fylles ut

Valg i nedtrekksmenyen:

- Xarelto
- z_Annet, angi i klin.opplysn.

- DIPS mars 2018; analysen blir elektronisk tilgjengelig på OUS (unntatt Ullevål) under Koagulasjon/hemostase Hovedmeny: ANTIKOAGULASJON
- Legemiddelnavn først (Xarelto), Rivaroksaban, metode (anti-FXa aktivitet)
- Mange bruker søkefunksjonen ved bestilling av analyser og analysene er søkbare på Rivaroksaban, Xarelto, anti-FXa aktivitet....

Pop up

- Xarelto (P-Rivaroxaban)
P- Rivaroksaban (anti-FXa-aktivitet)

Kostbar analyse
For indikasjon se
helsedirektoratet.no søk
«antikoagulasjon»

The ordering process...

- Xarelto (P-Rivaroxaban)
P- Rivaroksaban (anti-FXa-aktivitet)

Medikamentbruk: Xarelto
Andre.....

obligatorisk

The ordering process...

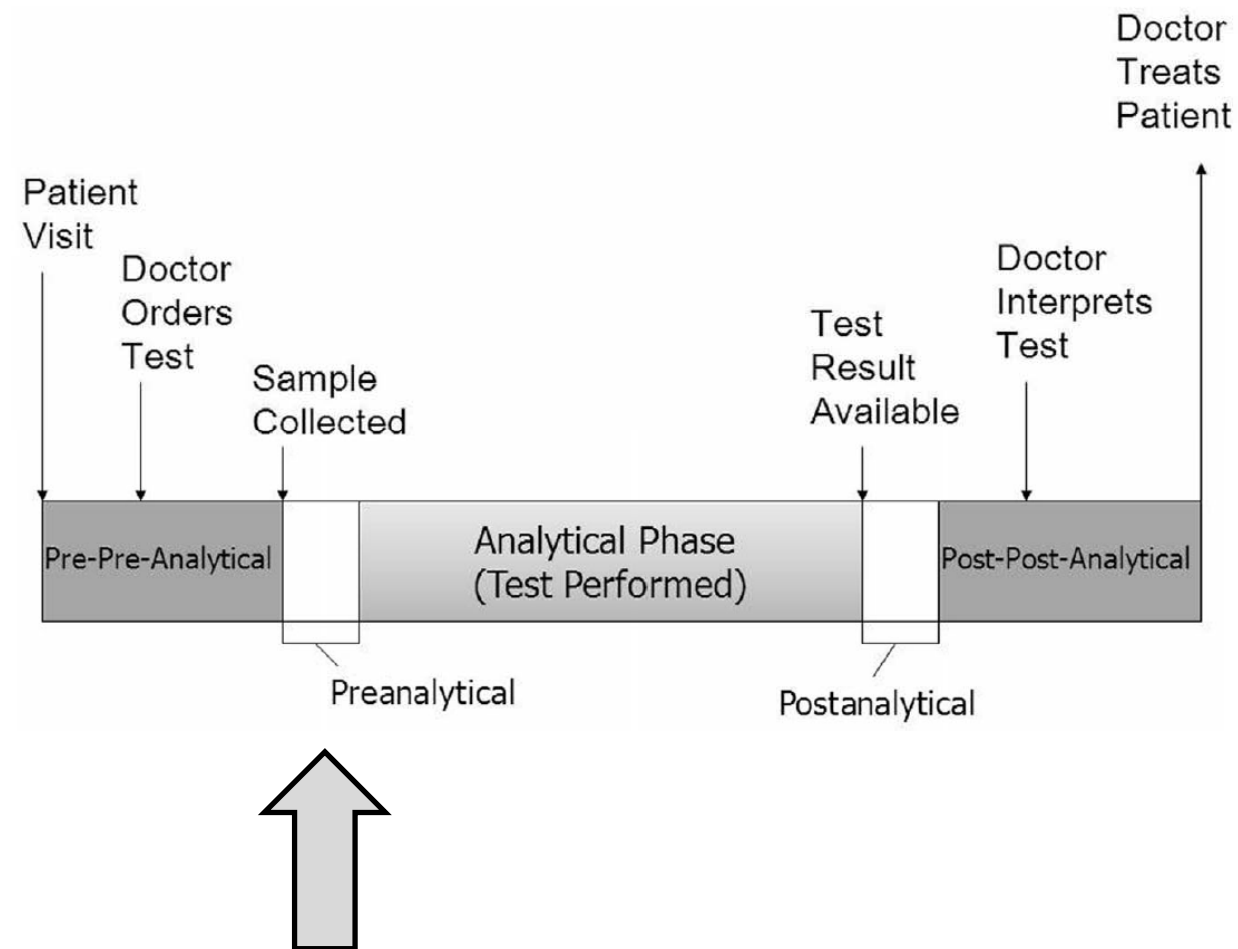
- Xarelto (P-Rivaroxaban)
P- Rivaroksaban (anti-FXa-aktivitet)

Medikamentbruk: Xarelto
Andre.....

Tidspunkt for siste tablettinntak: YY.MM.DD 00:00

Jeg vet ikke

obligatorisk



Vi har valgt at APTT skal medrekvireres automatisk
sammen med Apixaban og Rivaroksaban

Vi har valgt at APTT skal medrekvireres automatisk sammen med Apixaban og Rivaroksaban

Hvorfor?

Rivaroxaban/Apixaban sin effekt på APTT/INR

Betydningen av å måle INR og APTT ved behandling med rivaroksaban er foreløpig usikker, men det er ikke anbefalt å analysere INR og APTT ved apiksabanbehandling

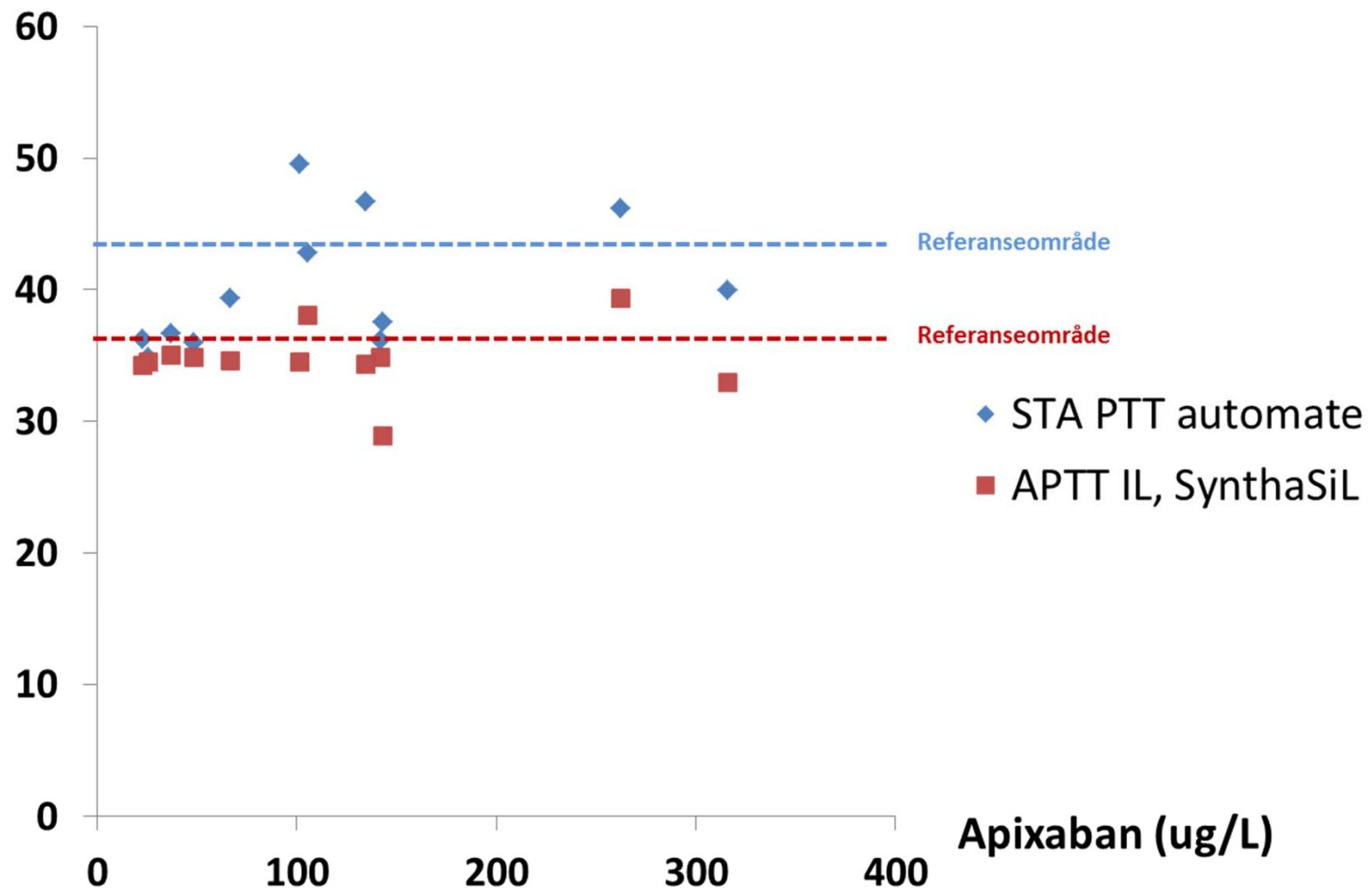
Nasjonal rådgivende gruppe, Norge

10 pasienter som bruker
Apixaban (Eliquis)

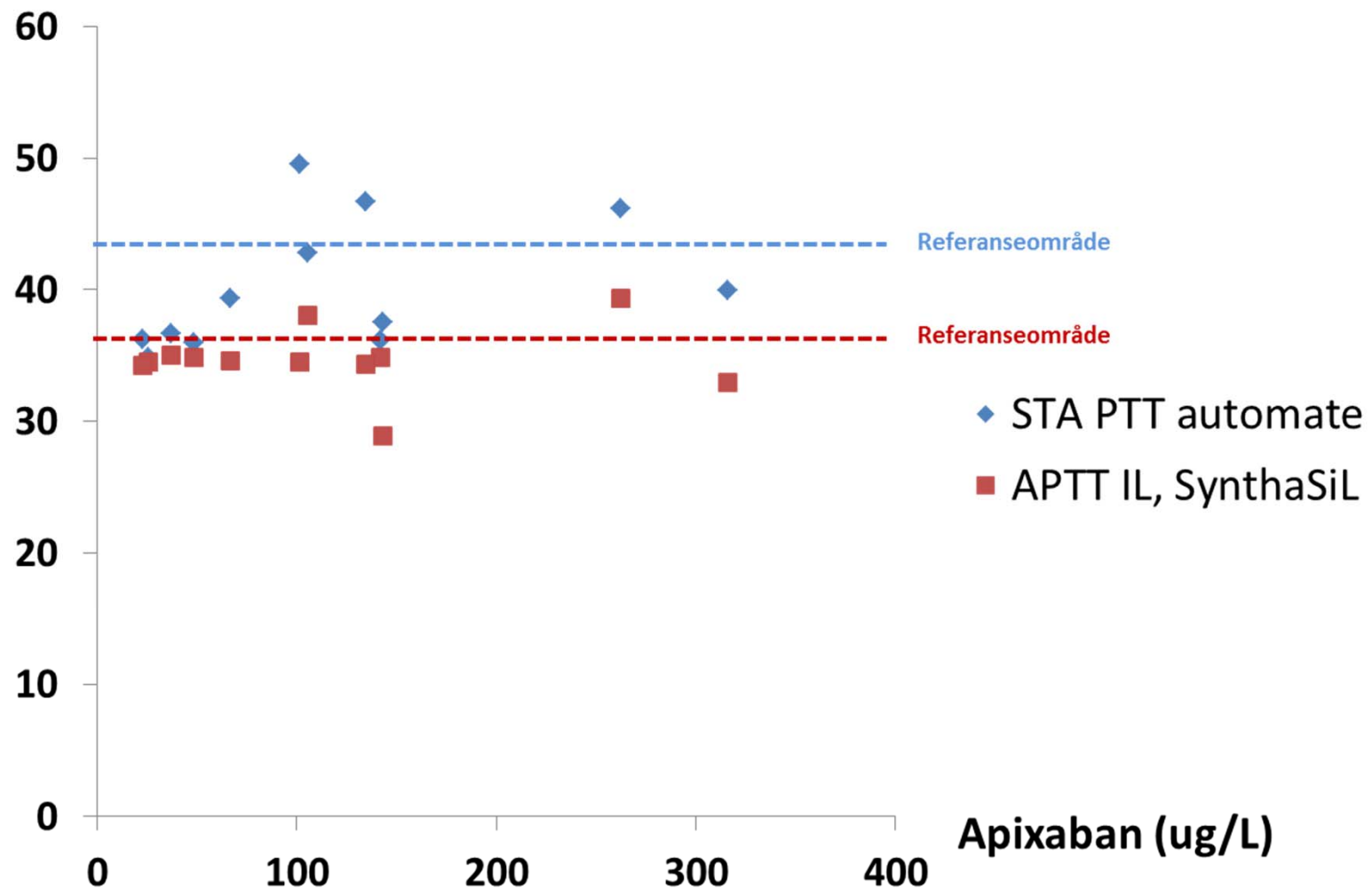


Mål APTT (to ulike reagenser)

APTT (sek)



APTT (sek)



Apixaban pasienter har ofte normal APTT

Rivarokksaban < 30 ug/L (lav)

APTT >120 sek (referanseområde < 42 sek)

Rivaroksaban < 30 ug/L (lav)

APTT >120 sek (referanseområde < 42 sek)

Rivaroksabankonsentrasjonen og APTT verdiet passer ikke sammen....

Hvorfor?

Hvorfor?

Vi har mottatt serum istedenfor citratplasma!

	3.2% Citrate
APTT (s)	29/25-33
PT (s)	12.4/11.5-13.2
dRVVT (s)	34.6/27-43
FV activity (%)	113/84-142
FVII activity (%)	115/50-180
FVIII activity (%)	141/80-202
FIX activity (%)	122/97-148
VWF:Ag (%)	122/50-194
VWF:RCo (%)	114/41-188
PC activity (%)	111/66-155
PS activity (%)	96/73-119
Free PS Ag (%)	108/72-144
AT activity (%)	102/86-118

Mean/Range
10 friske donorer

	3.2% Citrate	EDTA	Sodium Heparin	Serum	NCD= No clot detectable
	Mean/Range				
APTT (s)	29/25-33	68/45-92	NCD	NCD	
PT (s)	12.4/11.5-13.2	23/19-27	NCD	NCD	
dRVVT (s)	34.6/27-43	55/45-64	NCD	NCD	
FV activity (%)	113/84-142	71/39-103	81/59-103	23/13-33	
FVII activity (%)	115/50-180	116/51-182	77/43-107	308/80-437	
FVIII activity (%)	141/80-202	7.5/2-19	<1	4.5/1.3-7.7	
FIX activity (%)	122/97-148	115/63-168	<1	350/135-565	
VWF:Ag (%)	122/50-194	143/59-228	70/42-98	101/32-169	
VWF:RCo (%)	114/41-188	131/46-215	37/13-60	74/25-124	
PC activity (%)	111/66-155	152/100-205	<1	21.6/0-70	
PS activity (%)	96/73-119	30/17-42	<1	15.3/0-39.5	
Free PS Ag (%)	108/72-144	131/91-171	126/94-159	131/97-164	
AT activity (%)	102/86-118	121/105-138	126/108-143	47/30-65	

Rivaroksaban 400 ug/L

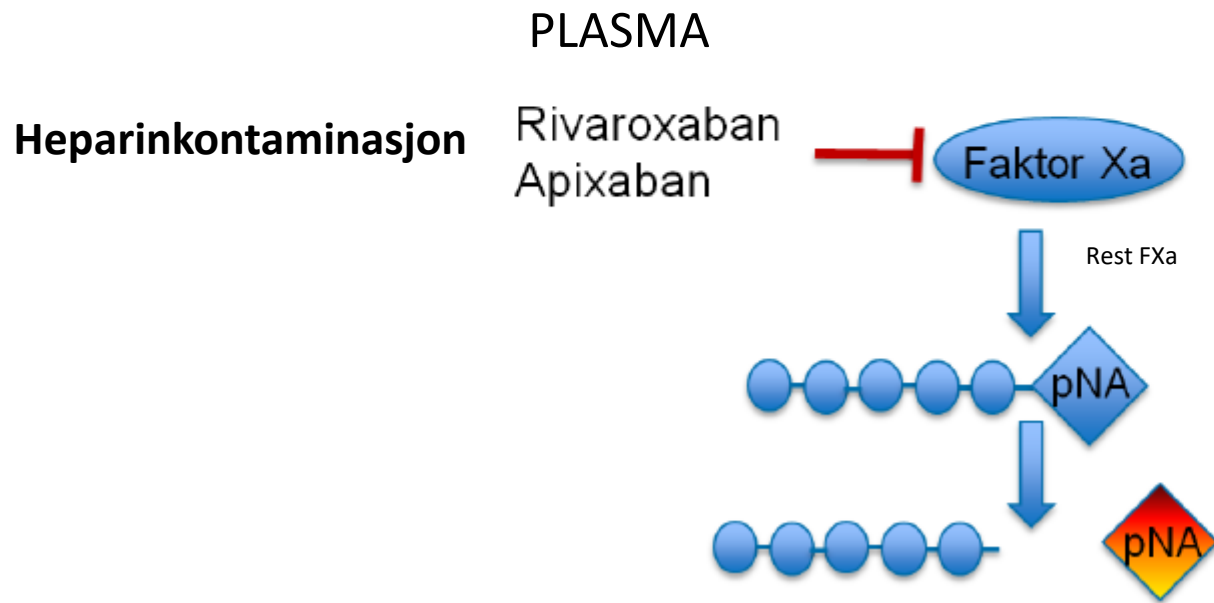
APTT > 120 sek (referanseområde < 42 sek)

Rivaroksabankonsentrasjonen og APTT verdiet passer ikke sammen....

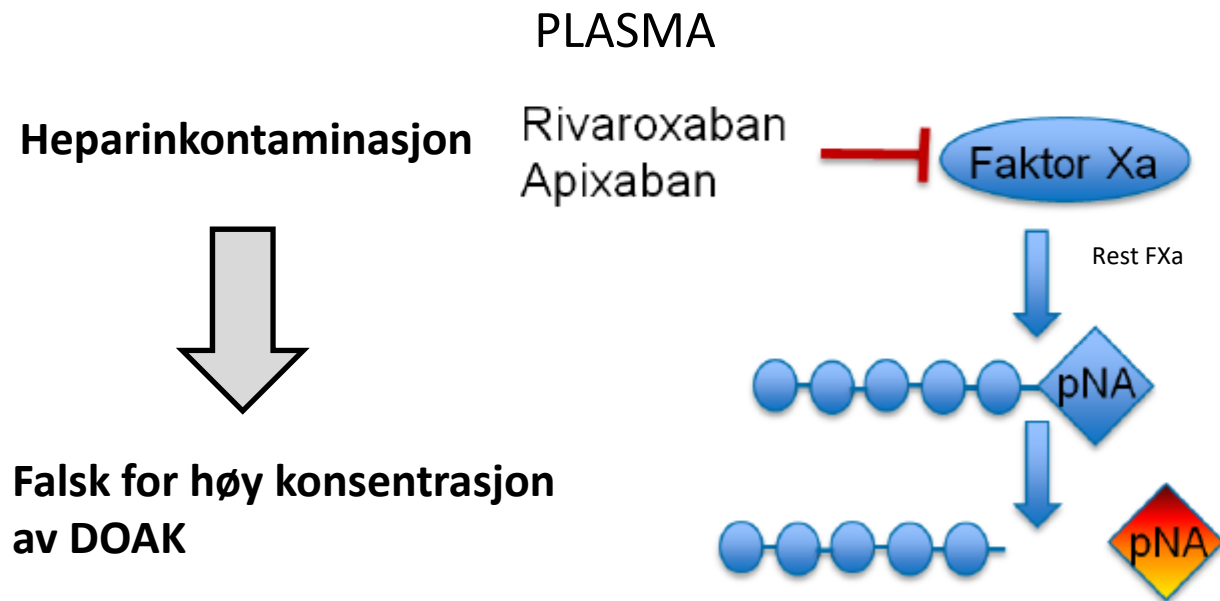
Hvorfor?

Heparinkontaminasjon i prøven

En anti-FXa aktivitetsmetode måler den samlede aktiviteten av FXa hemmere i prøven

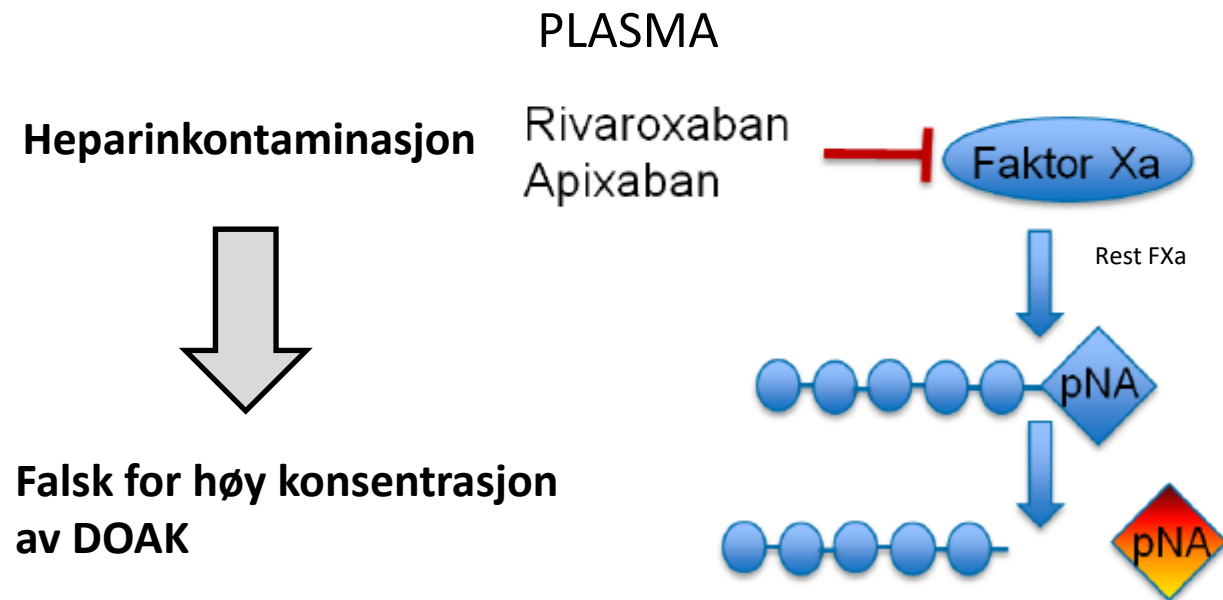


En anti-FXa aktivitetsmetode måler den samlede aktiviteten av FXa hemmere i prøven

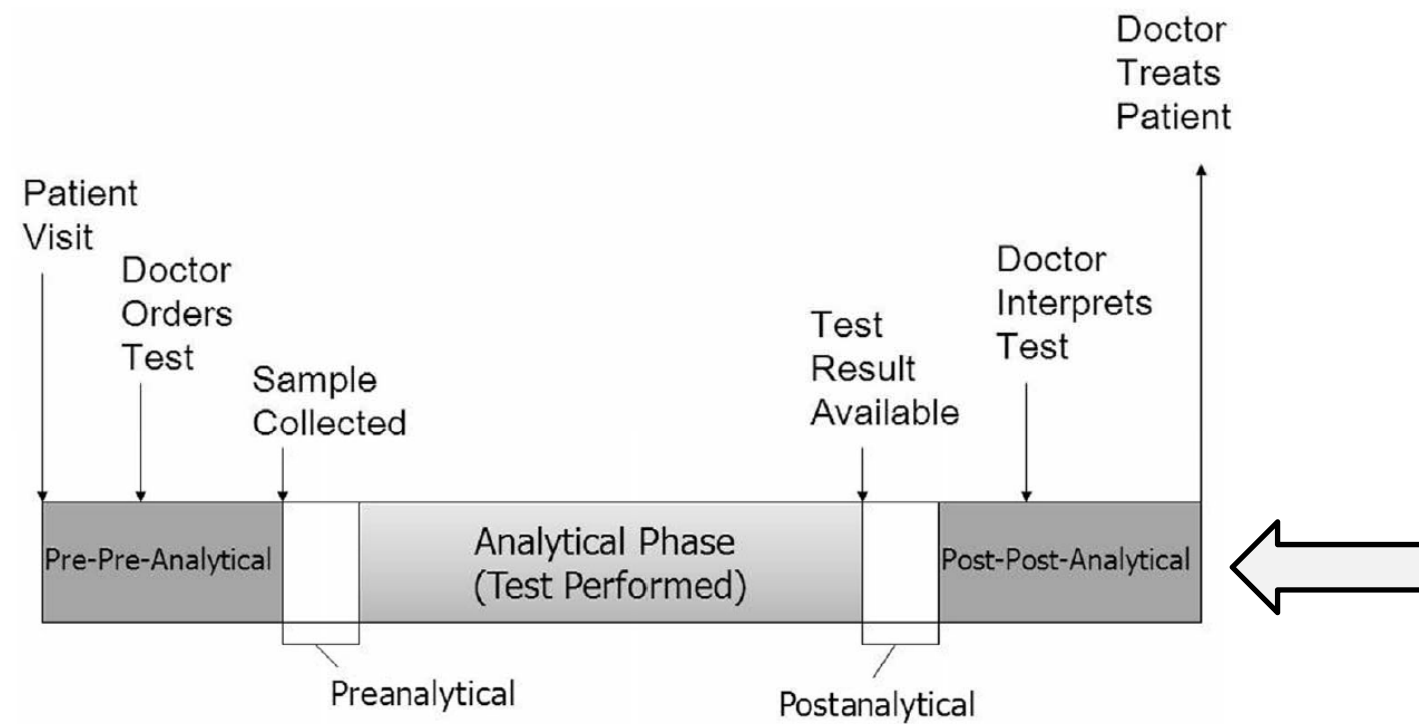


En anti-FXa aktivitetsmetode måler den samlede aktiviteten av FXa hemmere i prøven

Fordel: heparinneutralisator i reagenset



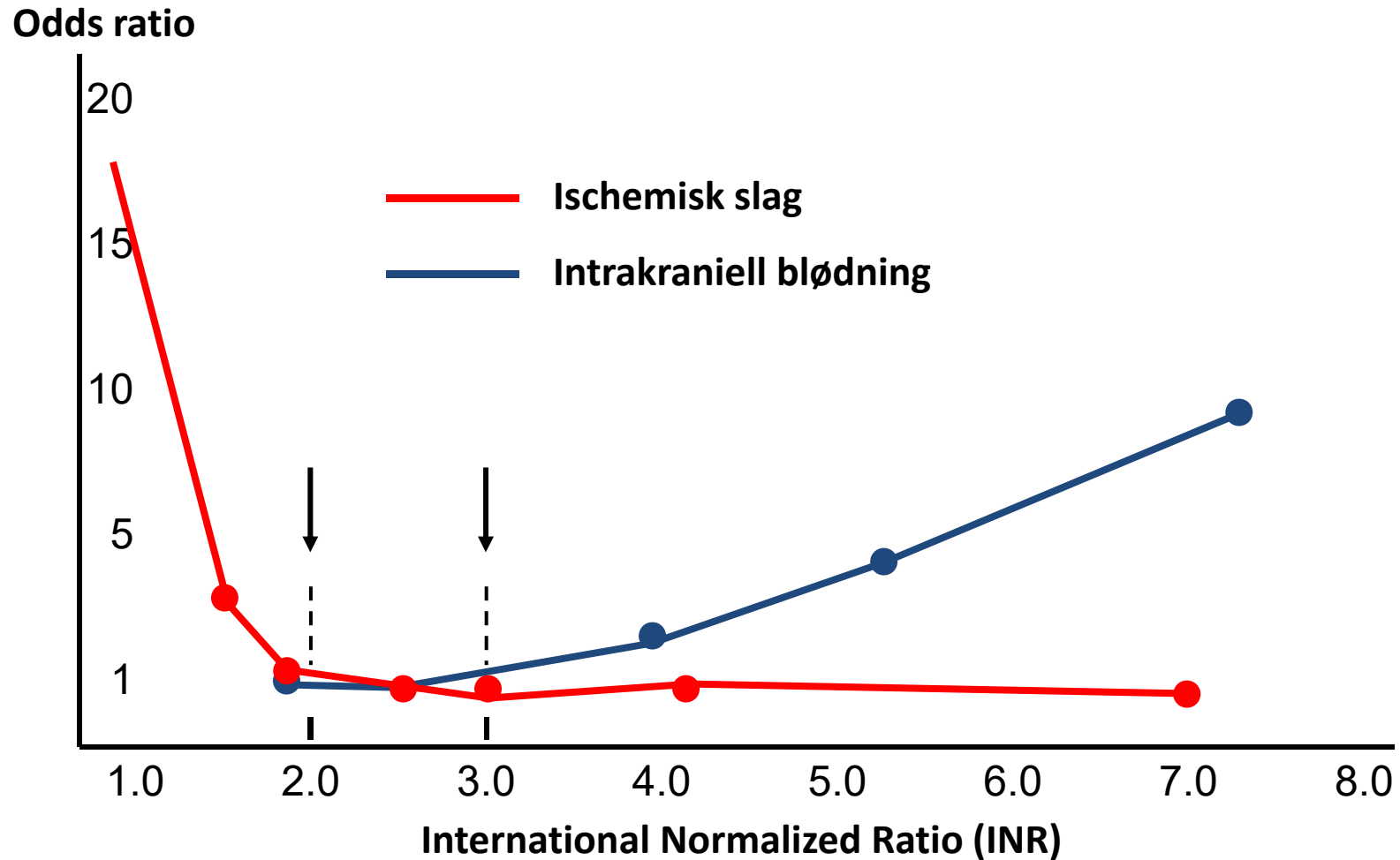
Å tolke å bruke
analyseresultatet riktig



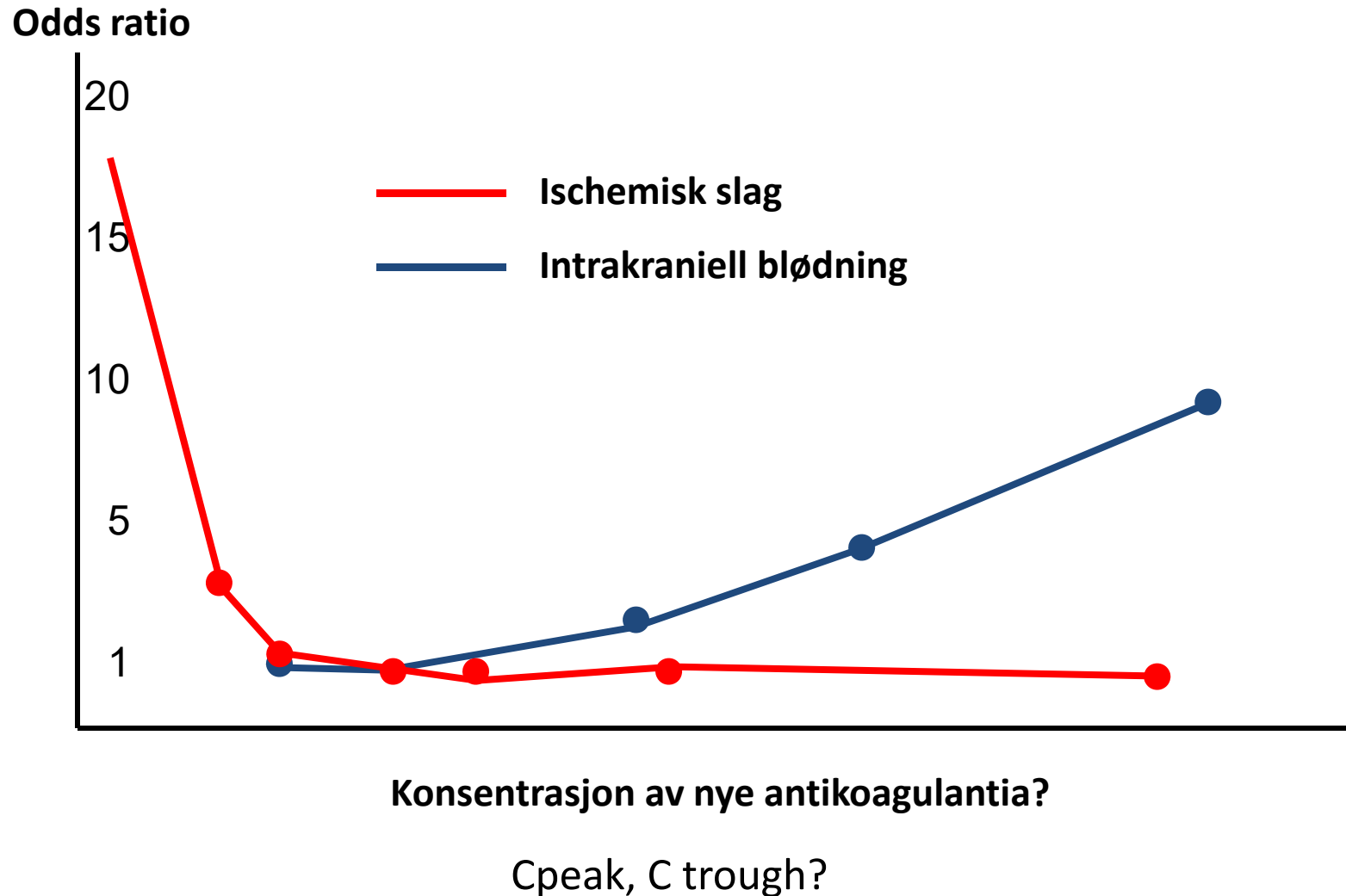
**Rekvirentene vet ikke hvordan de
skal bruke analyseresultatet**

Terapeutisk område er fortsatt ukjent

Odds ratio for slag (ischemisk slag og blødning) i relasjon til intensitet av antikoagulasjon ved atrieflimmer



Odds ratio for slag (ischemisk slag og blødning) i relasjon til intensitet av antikoagulasjon ved atrieflimmer



Dabigatran

RE-LY studien

Relatert konsen-
trasjoner til hendelser

-Blødning

-Trombose

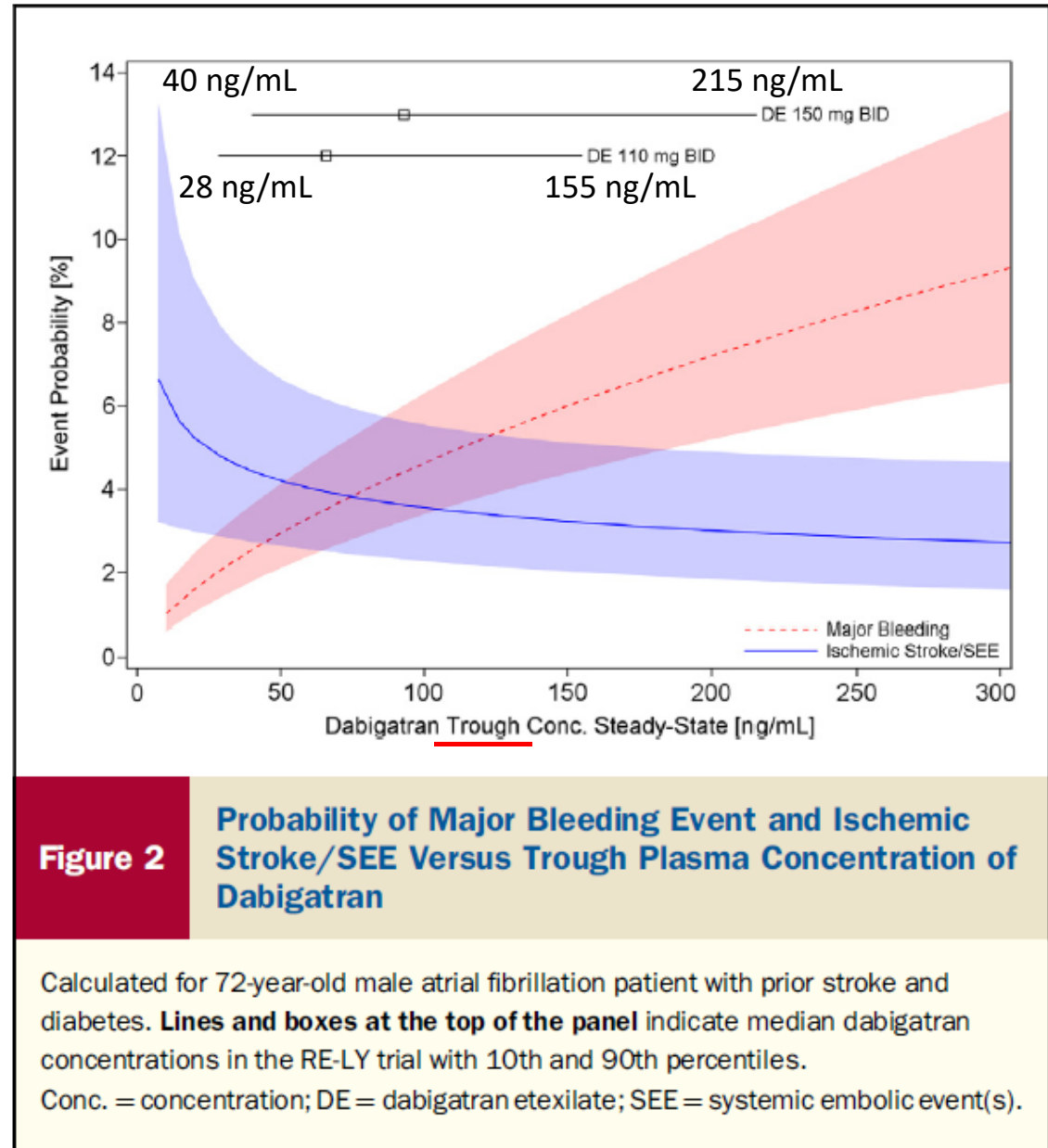


Table 1.

Steady-state peak and trough levels of approved DOACs.

Drug	Dose	Time to peak	Median peak (5th to 95th percentile)	Median trough (5th to 95th percentile)	References
Dabigatran	150mg BID	1–2h	184ng/mL (64–443)	90ng/mL (31–225)	4, 16
Rivaroxaban	20mg daily	2–4h	270ng/mL (189–419)	26ng/mL (6–87)	6, 34
Apixaban	5mg BID	3–4h	171ng/mL (91–321)	103ng/mL (41–230)	5, 36
Edoxaban	60mg daily	1–2h	170ng/mL (120–250) ^a	22ng/mL (10–40) ^a	7, 11

^a Interquartile range.

1

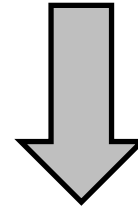


Table 1.
Steady-state peak and trough levels of approved DOACs.

Drug	Dose	Time to peak	Median peak (5th to 95th percentile)	Median trough (5th to 95th percentile)	References
Dabigatran	150mg BID	1–2h	184ng/mL (64–443)	90ng/mL (31–225)	4, 16
Rivaroxaban	20mg daily	2–4h	270ng/mL (189–419)	26ng/mL (6–87)	6, 34
Apixaban	5mg BID	3–4h	171ng/mL (91–321)	103ng/mL (41–230)	5, 36
Edoxaban	60mg daily	1–2h	170ng/mL (120–250) ^a	22ng/mL (10–40) ^a	7, 11

^a Interquartile range.

1

Avdeling for medisinsk biokjemi, SHOT, OUS

Enhet: $\mu\text{g/L}$ (anbefalt av ISTE/SSC)
($\mu\text{g/L}$ er ofte brukt i litteratur)
nedre og øvre grense: 5- og 95-persentilen

**Senter for psykofarmakologi,
Diakonhjemmet, Oslo**

Enhet: nmol/L
nedre og øvre grense: 10- og 90-
persentilen?