

35. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1780-1789.

Summary

Haas FJLM, Wijk EM van, Ponjee GAE, *The diagnostic value of the D-dimer test. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 232-238.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 33: 238-243

Therapiemonitoring van antistollingsbehandeling

Y.M.C. HENSKENS¹, A.K. STROOBANTS², E.J. van den DOOL², K. HAMULYAK¹ en T. van den BESSELAAR³

Antistollingsmiddelen zoals de heparines en vitamine-K-antagonisten (VKA) worden veel gebruikt ter preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen. Voor sommige therapieën is strikte monitoring door het laboratorium vereist. Zo wordt het effect van VKA vastgesteld met behulp van de INR en wordt heparinetherapie gevolgd met de APTT. Bij gebruik van andere middelen dient slechts bij enkele indicaties gemonitord te worden. Zo kan het effect van laagmoleculairgewichtheparine, heparinoïde en pentasaccharide gemonitord worden met een anti-Xa-bepaling, terwijl de nieuwe generatie antistollingsmiddelen, de directe trombineremmers, niet door middel van laboratorium analyse gemonitord worden.

Trefwoorden: terapiemonitoring; INR; pentasaccharide; heparinoïde

Antistollingsmiddelen zoals de heparines en vitamine-K-antagonisten (VKA) worden veel gebruikt ter preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen. Tabel 1 geeft een overzicht van de in Nederland geregistreerde medicatie. Behandeling met VKA en standaardheparine ('unfractionated heparin', UFH) vergt regelmatige gestandaardiseerde labcontroles. Bij gebruik van laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) is dit slechts in beperkte gevallen noodzakelijk en ook dan is uiteraard gestandaardiseerde analyse noodzakelijk.

Hematologisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht¹; Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam² en Afdeling Trombose en Hemostase/RELAC, LUMC, Leiden³

Correspondentie: dr. Y. Henskens, Hematologisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Maastricht
E-mail: yvonne.henskens@mumc.nl

The D-Dimer test plays a role in the diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. In this paper, the several types of D-dimer tests that are available on the market, are discussed. Based on the available literature it is concluded that the D-dimer test can only be used to exclude deep venous thrombosis and pulmonary embolism, only in combination with a Wells score with a result 'unlikely'. Whenever the result of the Wells score is 'likely', further diagnostic test have to be performed. Furthermore the possible role of the D-dimer test in estimating the risk of recurrent VTE after stopping oral anticoagulant therapy will be discussed.

De laatste jaren is veel energie gestoken in de ontwikkeling van nieuwe oraal te geven direct werkzame remmers van trombine en factor Xa. Het is de verwachting dat deze nieuwe generaties remmers uiteindelijk het gebruik van VKA grotendeels gaan vervangen. Ontwikkelingen in deze behandeling hebben directe gevolgen voor de klinisch-chemische laboratoria en trombose-diensten omdat ze terapiemonitoring wellicht overbodig maken. Voor alle gevallen van monitoring van antistollingstherapie is (internationale) standaardisatie noodzakelijk maar in de praktijk niet altijd aanwezig. Dit overzicht gaat nader in op de huidige medicatie ter

Tabel 1. Overzicht van geregistreerde anticoagulantia in Nederland

Merknaam	Generiek
<i>Vitamine-K-antagonisten VKA</i>	
Sintrom Mitis [®]	Acenocoumarol
Marcoumar [®]	Fenprocoumon
<i>Standaardheparine (ongefractioneerd) UFH</i>	
Leo [®]	Heparine
<i>Laagmoleculairgewichtheparine (gefractioneerd) LMWH</i>	
Fragmin [®]	Dalteparine
Fraxiparine [®]	Nadroparine
Fraxodi [®]	Nadroparine
Clexane [®]	Enoxaparine
Innohep [®]	Tinzaparine
<i>Heparinoïde</i>	
Orgaran [®]	Danaparoïde
<i>Pentasaccharide</i>	
Arixtra [®]	Fondaparinux
<i>Directe trombine- en Xa-remmers</i>	
Refludan [®]	Lepirudine
Angiox [®]	Bivalirudine
Arganova [®]	Argatroban

preventie en behandeling van trombo-embolie en de laboratoriumbepalingen die noodzakelijk zijn voor het monitoren van deze therapieën. Hierbij komt ook het aspect standaardisatie aan de orde.

Vitamine-K-antagonisten

Algemeen

De huidige orale antistollingsmiddelen zijn derivaten van 4-hydroxycoumarine en behoren tot de groep van VKA. Warfarine is het meest gebruikte antistollingsmiddel in de Verenigde Staten en Groot-Britannië. Op het vasteland van Europa worden naast warfarine ook acenocoumarol en fenprocoumon uitgebreid voorgeschreven. In Nederland zijn alleen de twee laatst genoemde preparaten geregistreerd. Acenocoumarol is een kort werkend middel (biologische halfwaardetijd: 11-14 uur), terwijl fenprocoumon een lang werkend middel is (halfwaardetijd: 140-160 uur). Warfarine heeft een halfwaardetijd van 36-42 uur.

Werkingsmechanisme

Warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon hebben hetzelfde werkingsmechanisme: zij remmen de juiste afronding van de biosynthese van vitamine-K-afhankelijke eiwitten. Zes vitamine-K-afhankelijke eiwitten, welke een rol spelen in de bloedstolling, worden aangetroffen in menselijk plasma: protrombine (factor II), de factoren VII, IX, en X, en de proteïnen C en S. Een karakteristieke eigenschap van deze groep eiwitten is dat zij een aantal γ -gecarboxyleerde glutaminezuurresiduen hebben in het N-terminale deel van hun polypeptideketen. De carboxylering van de glutaminezuurresiduen is een posttranslationale gebeurtenis die afhankelijk is van vitamine K. Tijdens de carboxylering van een glutaminezuurresidu wordt een vitamine-K-molecuul geoxideerd tot vitamine-K-epoxide dat weer wordt gereduceerd tot vitamine K (vitamine-K-cyclus). De reductie vindt plaats onder invloed van twee reductases, namelijk vitamine-K-epoxidereductase en vitamine-K-reductase. In aanwezigheid van bovengenoemde antistollingsmiddelen is er een selectieve remming van het vitamine-K-epoxidereductase, zodat het epoxide wordt opgehoopt ten koste van vitamine K en er een functionele vitamine-K-deficiëntie ontstaat. Dit leidt tot ondercarboxylering van de gemaakte eiwitten en daarmee een verminderde stollingsactiviteit per eiwitmolecuul. Tevens leidt de verminderde carboxylering tot een verlaagde aanmaak van die eiwitten. Beide effecten verminderen de stolling.

Monitoring

Monitoring van orale antistollingsbehandeling wordt uitgevoerd met de protrombinetijdbepaling (PT). De PT werd in 1935 voor het eerst beschreven door de Amerikaanse onderzoeker Armand Quick. Quick gebruikte een extract van konijnenhersenen als 'tromboplastine'. Voor de PT-bepaling wordt citraatplasma gemengd met tromboplastine en calciumchloride. Quick meende dat de PT een specifieke test voor protrombine (factor II) was. Later werden andere stollingsfactoren ontdekt (factor V, VII, en X) die eveneens de uitslag

van de PT-bepaling beïnvloeden. De PT wordt gemeten in seconden. Hoewel Quick benadrukte dat de tromboplastine voor zijn PT-test op de door hem beschreven wijze moest worden bereid, waren er andere onderzoekers en fabrikanten die tromboplastines uit andere organen extraheerden (bijvoorbeeld menselijke hersenen, menselijke placenta, runderhersenen). Al deze modificaties van Quick's test gaven met een gegeven plasma verschillende PT-uitslagen in seconden. Rond 1960 werden commissies in het leven geroepen met de opdracht om de PT te normaliseren, d.w.z. de uitslagen met verschillende modificaties op een uniforme schaal uit te drukken. Na ampele discussie werd besloten om een bepaald tromboplastinepreparaat met code 67/40 als primair internationaal referentiepreparaat vast te stellen. Aan dit primaire preparaat werd per definitie een gevoeligheidsindex ('international sensitivity index' = ISI) van 1,0 toegekend. Tegelijkertijd werd de 'international normalized ratio' (INR) gedefinieerd als $INR = (PT/MNPT)^{ISI}$, waarin PT de protrombinetijd van de patiënt voorstelt en MNPT de (geometrisch) gemiddelde PT van de normale populatie, bepaald met hetzelfde meetsysteem. De INR is in beginsel onafhankelijk van het gebruikte tromboplastine en apparaat en wordt beschouwd als de uniforme schaal waarop de PT wordt uitgedrukt. De ISI van een willekeurig PT-systeem wordt bepaald door kalibratie tegen een ander systeem waarvan de ISI reeds bekend is. Aangezien ieder referentietromboplastine slechts in een beperkte mate als batch aangemaakt kan worden, moest ieder nieuw referentiepreparaat tegen zijn voorganger worden gekalibreerd. Op deze wijze is er een hiërarchie van referentiepreparaten ontstaan die traceerbaar is tot het primaire preparaat 67/40. De ISI is niet alleen afhankelijk van het gebruikte tromboplastinepreparaat, maar ook van het apparaat. De meeste fabrikanten van commerciële tromboplastinepreparaten geven in de bijsluiters ISI-waarden voor enkele veelgebruikte apparaten.

Indicaties voor monitoring

Monitoring is noodzakelijk voor alle patiënten die met VKA worden behandeld. De 4-hydroxycoumarinederivaten hebben een smalle therapeutische breedte, de interindividuele variatie van de dosis is groot en de dosis kan tijdens de behandeling variëren als gevolg van diverse factoren (1). Om die reden is het noodzakelijk om geregeld de INR te bepalen, en de relevante medische en niet-medische gegevens van de patiënten te verzamelen om de dosis en de controletermijn opnieuw vast te kunnen stellen. Op basis van klinische studies zijn er door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten voor de diverse indicaties voor antistollingsbehandeling twee intensiteitsgroepen vastgesteld met therapeutische grenswaarden: een lage intensiteitsgroep (INR 2,0 - 3,5) en een hoge (INR 2,5 - 4,0). Vanaf 1 januari 1997 hanteren de Nederlandse trombosediensten een therapeutische ondergrens die 0,5 INR hoger ligt (INR 2,5 - 3,5 voor de lage intensiteitsgroep en 3,0 - 4,0 voor de hoge intensiteitsgroep). Het doel hiervan is de INR niet onder de gewenste therapeutische grenswaarde van 2,0 te laten komen.

Meetprincipe PT/INR

De PT is een globale stollingstest waarin een hoge concentratie weefselfactor in aanwezigheid van fosfolipiden en calciumionen aan bloed of plasma wordt toegevoegd. Het beginpunt is het moment waarop de weefselfactor en/of de overmaat calciumionen aan het bloed of plasma worden toegevoegd. Het eindpunt van de test wordt bepaald door de vorming van trombine of fibrine. De vorming van fibrine kan op verschillende manieren worden waargenomen. Oorspronkelijk was er de manuele kiepmethode waarbij een reageerbuisje met het reactiemengsel regelmatig in een waterbad met een constante temperatuur van 37 °C over een hoek van 90° wordt gekiept. Zodra de onderzoeker een stolsel ziet, wordt de tijd gestopt. Er zijn vervolgens apparaten ontwikkeld waarmee de vorming van fibrine half- of volautomatisch kan worden bepaald. Dit kan gebeuren met een mechanische methode of door meting van de lichtabsorptie of lichtverstrooiing. Detectie van trombine in plaats van fibrine kan gebeuren met behulp van een synthetisch substraat dat na splitsing door trombine een elektrochemisch of fotometrisch signaal geeft.

Kalibratie

De PT-methode wordt gekalibreerd door vergelijking met een referentiemethode waarvan de ISI bekend is. In principe worden voor een primaire kalibratie verse bloed- of plasmamonsters gebruikt. Onder een primaire kalibratie verstaan wij een kalibratie tegen een internationaal standaardtromboplastine in combinatie met de manuele kiepmethode. Volgens de WHO-richtlijnen zijn verse monsters nodig van 20 gezonde volwassen personen en 60 patiënten onder langdurige behandeling met VKA. De PT-uitslagen met het te kalibreren systeem worden geplot tegen die met de referentiemethode op een dubbellogaritmische schaal. Uit de helling van de orthogonale regressielijn wordt de ISI van het nieuwe systeem berekend. In Nederland worden primaire kalibraties uitgevoerd door het RELAC-laboratorium te Leiden.

Het is mogelijk om lokale kalibratie uit te voeren met gecertificeerde plasma's waaraan een waarde voor de INR is toegekend. De gecertificeerde plasma's zijn gevriesdroogd of diepgevroren om de stabiliteit te garanderen. Uit onderzoekingen is gebleken dat deze plasma's niet volledig commuteerbaar zijn tussen verschillende reagentia. Dit probleem kan voor een groot deel worden opgelost door reagensspecifieke INR-waarden te gebruiken. Voor lokale kalibratie met reagensspecifieke waarden is slechts een beperkt aantal plasma's nodig. Indien gepoolde plasma's worden

gebruikt, kan worden volstaan met een set van één gepoold normaal plasma en tenminste drie abnormale plasma's. Uit de orthogonale regressielijn kan zowel de ISI als de MNPT worden berekend.

De INR in de dagelijkse praktijk

Ondanks vergaande standaardisering en kalibratie van PT-methoden blijft er aanzienlijke variatie in de INR bestaan. Hiervoor kunnen verschillende oorzaken worden aangewezen. In de eerste plaats is er een intrinsieke onzekerheid in de INR die wordt veroorzaakt door het gebrek aan specificiteit van de PT zelf. Sommige reagentia zijn bijvoorbeeld minder gevoelig voor het plasmagehalte van factor V dan andere, waardoor een systematisch verschil in INR kan ontstaan. De intrinsieke verschillen in INR zijn niet te elimineren zolang er reagentia met verschillende gevoeligheden voor individuele factoren worden gebruikt. Behalve de intrinsieke verschillen bestaan er bovendien experimentele fouten in de meting van de PT en fouten in de kalibratie. Hierbij spelen ook preanalytische variabelen een rol. Deelname aan externe kwaliteitsbewaking is van belang om de tussenlaboratoriumvariatie te bepalen. Aangezien de externe kwaliteitsmonsters niet commuteerbaar zijn als gevolg van vriesdrogen of andere veranderingen, dient men voorzichtig te zijn bij de interpretatie van de resultaten. Ter illustratie zijn in tabel 2 de gemiddelde INR-uitslagen van een gevriesdroogd plasma weergegeven. De gemiddelde INR met PT-Fib Recombinant is veel hoger dan die met de andere reagentia als gevolg van het vriesdrogen. De belangrijkste grootheden zijn de tussenlaboratoriumvariatie binnen de groep deelnemers met hetzelfde type tromboplastine en de Z-score. Een deelnemer kan hiermee eventuele systematische afwijkingen ten opzichte van andere deelnemers op het spoor komen en zo nodig actie ondernemen. Dit kan er toe leiden dat de ISI van een reagens wordt aangepast (2).

Heparines, heparinoïde en pentasaccariden

Algemeen

Standaardheparine (ongefractioneerd, UFH)

Ongefractioneerd heparine is een mucopolysaccharide-extract van mestcellen van varkensdarmslijmvlies (Europa) of runder/schapenlongen (VS). Na chemische modificatie hebben deze polysacchariden een unieke pentasaccharidevolgorde, welke random verdeeld is over de heparineketen, met een specifieke antitrombine(AT-)bindingsplaats. Het anticoagulante effect van ongefractioneerde heparine berust op de

Tabel 2. Gemiddelde INR en tussenlaboratorium-standaarddeviatie (SD) van gevriesdroogd VKA-plasma Cou-26 in externe kwaliteitsbewakingsronde 2007.6 van de Sectie Stolling van de SKML

Tromboplastinereagens	Aantal uitslagen	Gemiddelde INR	Tussen-lab SD
Hemosil Recombiplastin	12	3,12	0,08
PT-Fib Recombinant	22	3,71	0,30
Thromborel-S	8	2,72	0,21
Innovin	60	2,76	0,11
Hepato Quick	30	2,95	0,11

binding van AT aan het specifiek pentasaccharide waardoor AT een versnelde remming uitoefent op trombine (factor IIa) en factor Xa. Deze polysacchariden zijn zeer verschillend van lengte en hebben ook een sterk verschillende remmende activiteit. De polysaccharideketens verschillen in gewicht van 4.000 tot 30.000 kDa.

Laagmoleculairgewichtheparine (gefractioneerd, LMWH)

Laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) wordt verkregen door de gecontroleerde fractionering van UFH. Deze polysaccharideketens verschillen in gewicht van 4.000 tot 5.000 kDa. Deze korte ketens hebben minder activiteit als remmers van trombine (FIIa) maar hebben wel effect op de remming van Factor Xa. Doordat deze kortere polysaccharideketens minder sterk binden aan plasma-eiwitten, endotheel cellen en macrofagen ten opzichte van UFH, is er een betere biologische beschikbaarheid van deze sacchariden en is het effect van de therapie beter voorspelbaar.

Heparinoïde

Heparinoïde is een mengsel van laagmoleculairgewicht-gesulfateerde-glycosaminoglycuronanen (heparansulfaat, dermatansulfaat en chondroïtinesulfaat). Een voorbeeld is danaparoid (Orgaran), een natuurlijk heparinoïde afkomstig van intestinale mucosa van varkens. De werking is gelijk aan die van LMWH. Heparinoïde wordt met name gebruikt indien er sprake is van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Orgaran (subcutaan) heeft een halfwaardetijd van 25 uur in tegenstelling tot de LMWH (subcutaan, 1-4 uur).

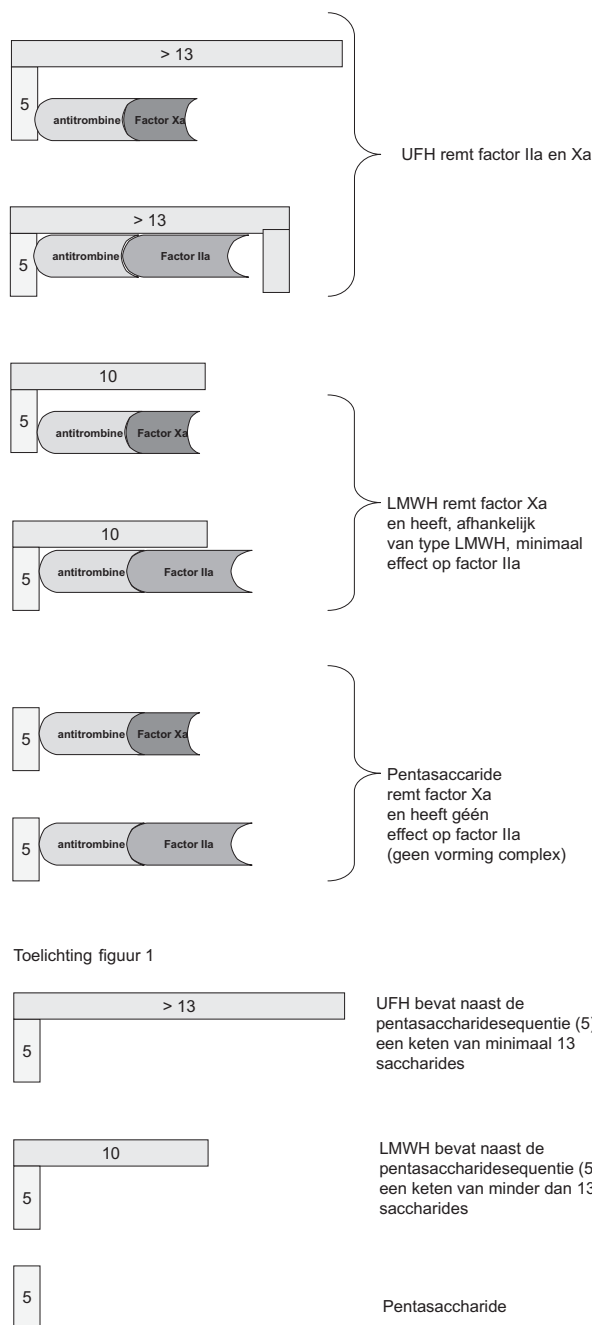
Synthetische pentasacchariden

Synthetische pentasacchariden zoals fondaparinux (Arixtra) en het lang werkende idraparinux (1x per week toedienen) hebben als grote voordeel boven de uit dierlijk materiaal verkregen UFH, LMWH en heparinoïd dat ze gestandaardiseerd geproduceerd kunnen worden en een consistent farmacologisch effect hebben. Ze hebben alleen effect op factor Xa. De halfwaardetijd van fondaparinux (subcutaan) is maximaal 17 uur en van idraparinux (subcutaan) 80 uur. Idraparinux wordt momenteel geëvalueerd in fase-3-studies. Hierbij is gebleken dat bij langdurige toediening sprake kan zijn van ernstige accumulatie en dat na stoppen van de medicatie nog lang relatief hoge spiegels aanwezig zijn.

Werkingsmechanisme

UFH, LMWH, heparinoïde en pentasacchariden worden niet geabsorbeerd in het maag-darmkanaal en worden intraveneus of subcutaan toegediend. Ze worden geïnactiveerd in de lever en uitgescheiden in de urine. Van UFH, LMWH en heparinoïde is bekend dat ze de placenta niet passeren en dat ze veilig gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap. Voor de synthetische pentasacchariden is dit laatste nog onbekend.

Het verschil in werking tussen UFH, LMWH en synthetische pentasacchariden wordt schematisch weergegeven in figuur 1. Het pentasaccharide is hierbij in alle gevallen het antitrombinebindende domein. Elk pentasaccharidebevattend heparine heeft anti-Xa-acti-



Figuur 1. Schematische weergave van de overeenkomsten, verschillen en het werkingsmechanisme van UFH, LMWH en synthetische pentasacchariden

viteit. Echter, voor de inactivatie van trombine is een langere keten van koolhydraatsubunits noodzakelijk.

UFH

UFH activeert AT en versterkt hierdoor in eerste instantie de inactivatie van trombine (factor IIa). De inactivatie van trombine door UFH wordt veroorzaakt doordat er naast het actieve pentasaccharide additioneel minimaal 13 koolhydraatsubunits aanwezig zijn. De formatie van een ternair heparine-antitrombine-trombinecomplex, resulterend in trombineremming, kan alleen plaatsvinden indien het heparine minimaal 5 plus 13, dus 18 koolhydraatsubunits lang is. Heparine (de pentasaccharidesequentie) versterkt vervolgens de complexvorming van AT met geactiveerde stollings-

factoren. Hierdoor worden deze factoren (waaronder factor Xa) irreversibel geïnactiveerd. Daarnaast kan UFH een ongunstig effect hebben op de trombocyt-functie en kan UFH heparine-geïnduceerde trombo-penie (HIT) veroorzaken. De biologische beschikbaarheid is relatief laag omdat een groot deel van het UFH bindt aan plasma-eiwitten, endotheelcellen en macro-fagen. Hierdoor is er sprake van een onvoorspelbare farmacologische dosis-responsrelatie en is therapie-monitoring bij hoge doseringen noodzakelijk.

LMWH

LMWH wordt geproduceerd door enzymatische of chemische degradatie van UFH. LMWH (pentasaccharide met, meestal, een kortere keten (< 13) van koolhydraatsubunits) bindt aan AT. Dit resulteert niet in het ternaire complex (heparine-antitrombine-trombine) en heeft hierdoor meestal een sterker remmend effect op factor Xa dan op trombine. Het heeft minder invloed op de trombocyt dan UFH, dat de trombocyt kan activeren. Het risico op bloedingen is hierdoor kleiner. De kans op HIT is kleiner dan bij gebruik van UFH maar is nog steeds aanwezig. Daarnaast heeft het als voordelen dat de biologische beschikbaarheid groter is, de halfwaardetijd langer is en dat de dagelijkse toediening subcutaan eenvoudiger is (profylactisch).

Synthetische pentasaccharides

Deze binden aan AT en remmen alléén factor Xa. Er is geen remmend effect op trombine en er is geen interactie met trombocyt. Pentasaccharides veroorzaken geen HIT en er werd geen kruisreactie tussen HIT-geassocieerde antistoffen en bijvoorbeeld Fondaparinux aangetoond (6).

Monitoring

UFH

Therapeutische toediening van UFH wordt gecontroleerd met behulp van de APTT (bijvoorbeeld 1,5 -2,5 maal de uitgangs-APTT, maar verlengingsfactoren zijn afhankelijk van het gebruikte reagens en/of apparaat) of met de anti-Xa bepaling (0,3 - 0,7 IU/ml). Onduidelijkheden over heparinegebruik (in vivo of preanalytische verontreiniging) kunnen eenvoudig worden gecontroleerd met behulp van de trombinetijd (deze is dan sterk verlengd). Door de remmende werking van UFH op trombine (FIIa) is de controle van patiënten welke een therapeutische dosering toegediend krijgen mogelijk met behulp van de APTT. Deze therapie is uitvoerig gedocumenteerd en volledig ingeburgerd in de behandeling van diverse trombotische aandoeningen of het vermijden daarvan maar is sterk onderhevig aan individuele verschillen, wat frequente controle door middel van APTT-bepalingen noodzakelijk maakt. Beperkingen van de APTT zijn o.a.: variabiliteit in de uitvoering van de preanalytische fase en verschillen in heparinegevoeligheid tussen de APTT-reagentia die op de markt zijn (7). De verschillen in heparinegevoeligheid kunnen worden gecorrigeerd door kalibratie van de APTT met een anti-Xa-bepaling (7)

LMWH, heparinoïde en pentasaccharide

De mate van antistolling door LMWH kan gevolgd worden met behulp van een bepaling waarbij de remming door het AT-heparinecomplex op factor Xa wordt bepaald (de anti-Xa-bepaling). LMWH's geven duidelijk een andere remming door het verminderde effect op trombine (FIIa), hierdoor is de APTT geen bruikbare merker voor deze therapie. Ondanks de aanwijzingen in de bijsluiters dat geen controle noodzakelijk is van de profylactische dan wel therapeutische therapie met LMWH's, komt het regelmatig voor dat er een verzoek gedaan wordt aan het laboratorium voor de controle van de therapie. Zie voor de details van de anti-Xa-bepaling elders in dit tijdschrift.

Indicaties voor het monitoren van LMWH, heparinoïde en pentasaccharide met behulp van de anti-Xa-bepaling

In vergelijking met UFH heeft LMWH een beter te voorspellen dosis-responsrelatie waardoor routinematige monitoring meestal niet nodig is. Echter, in bepaalde categorieën patiënten is monitoren wel geïndiceerd. Het betreft hier:

- obese patiënten (> 110 kg)
- neonaten en kinderen
- patiënten met nierinsufficiëntie (klaring < 20 ml/min)
- zwangeren
- patiënten met verhoogde bleedingsneiging

Om aan bovenstaande indicaties te voldoen is een beschikbaarheid van de anti-Xa-bepaling gedurende 7 dagen per week (minimaal 1 maal per 24 uur) noodzakelijk. Voor de klinische interpretatie van de uitslag van de anti-Xa-bepaling is het noodzakelijk om de soort en de hoeveelheid heparine, het tijdstip van toediening en de afnametijd van het bloedmonster te registreren.

Nieuwe (orale) stollingsremmers (directe trombine-remmers)

Algemeen

Directe trombineremmers inactiveren zowel vrij trombine als trombine dat reeds gebonden is aan fibrine. Er wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen hirudine (en semi-synthetische analogen zoals bivalirudine) en laagmoleculairgewicht-'active site'-remmers zoals argatroban, efegatran, (xi)melagatran. Het hirudine-trombinecomplex is irreversibel.

Ten Cate en Hamulyak hebben recent een overzicht gegeven van de overige stollingsremmers die in ontwikkeling zijn (9). Op dit moment zijn er drie directe trombineremmers geregistreerd in Nederland: lepirudine (Refludan), bivalirudine (Angiox) en argatroban (Arganova)

Hirudine-gebaseerde i.v. directe trombineremmers

Lepirudine (intraveneus)

Lepirudine is een recombinant-hirudine verkregen uit gistcellen met een halfwaardetijd van 60 minuten. Het is geïndiceerd bij patiënten met HIT waarbij parenterale antistollingstherapie noodzakelijk is. Aanpassingen van de doseringen dienen uitgevoerd te worden op geleide van de APTT (minimaal 1 maal per 24 uur controleren).

Bivalirudine (intraveneus)

Bivalirudine is een synthetisch peptide afgeleid van hirudine met een halfwaardetijd van 30 minuten. Het wordt met name gebruikt tijdens percutane coronaire interventie (PCI) en kan dan gemonitord worden met behulp van de 'activated clotting time' (ACT), welke in de meeste ziekenhuizen in de operatiekamers beschikbaar is. Bivalirudine verlengt de APTT, PT en trombinetijd (zowel in vitro als in vivo).

Orale directe trombine- en Xa-remmers

Ximelagatran

Dit is de eerste orale directe trombineremmer, een 'pro-drug' van melagatran, die effectief bleek in fase-III-onderzoek. Echter, de klinische ontwikkeling van ximegalatran is gestopt vanwege bijwerkingen, waaronder leverfunctiestoornissen.

Argatroban (Arganova)

Dit is een synthetisch L-argininederivaat dat zich selectief en reversibel bindt aan vrij en stolselgebonden trombine. Het remt de fibrinevorming, de bloedplaatjesaggregatie, de activering van factoren V, VIII en XIII en de activering van proteïne C. Het wordt met name gebruikt als alternatief voor Orgaran bij volwassenen met een bevestigde diagnose van HIT en bij wie parenterale antitrombotische therapie noodzakelijk is. Voor het bewaken worden APTT-bepalingen geadviseerd (minimaal eenmaal per dag).

Op dit moment zijn een groot aantal van deze remmers in ontwikkeling, met name anti-Xa-remmers, waarvan de verwachting is dat deze op niet al te lange termijn voor een groot deel het gebruik van de heparines en VKA gaan vervangen. Het is ook de verwachting dat bij gebruik van deze nieuwe antistollingsmiddelen laboratoriumcontrole waarschijnlijk achterwege kan blijven. Gezien de ervaringen met de ximegalatran lijkt het verstandig om deze ontwikkeling niet te snel te verwachten.

Referenties

1. Geest-Daalderop JHH van, Sturk A, Levi M, Adriaansen HJ. Omvang en kwaliteit van de antistollingsbehandeling met cumarinederivaten door de Nederlandse trombosediensten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 730-735.
2. Besselaar AMHP van den. Aanpassing van de ISI-kalibratie van Innovin. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007; 32: 224-227.
3. Hirsh J. New anticoagulants. *Am Heart J* 2001; 142: S3-S8.
4. Hirsh J. Current anticoagulant therapy-unmet clinical needs. *Thrombosis Research* 2003;109:S1-S8 .
5. Middeldorp S. Heparin: From animal organ extract to designer drug. *Thrombosis Research* (2007) PMID: 17996279.
6. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, Eichler P, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies : a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005; 105: 139-144.
7. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with APTT: time for a fresh look. *Thromb Haemostasis* 2006; 96: 547-552.
8. Dool EJ van den, Henskens EMC, Stroobants AK. Anti-factor-Xa-activiteitbepaling voor verschillende heparines, heparinoïde en pentasauharide. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 244-246.
9. Cate H ten, Hamulyak K. Revolutie in antistollingsbehandeling. *Tijdschrift voor Hematologie* 2007; 4: 41-50.

Summary

Henskens YMC, Stroobants AK, Dool EJ van den, Hamulyak K, Besselaar T van den. Monitoring of anti-coagulation therapy. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 238-243. Thrombo-embolic diseases are prevented and treated with anti-coagulation medication. For some therapies strict monitoring by the laboratory is required. The effect of vitamin K antagonists is determined using the INR and heparin therapy is studied using the APTT. The use of other anticoagulants has to be monitored only in certain situations. The effect of low molecular weight heparin, heparinoïde and pentasaccharide can be monitored using an anti-Xa assay. The new generation anti-coagulants, the direct thrombin inhibitors, on the other hand do not require laboratory testing at all.

Keywords: monitoring of therapy; INR; pentasaccharide; heparinoid