

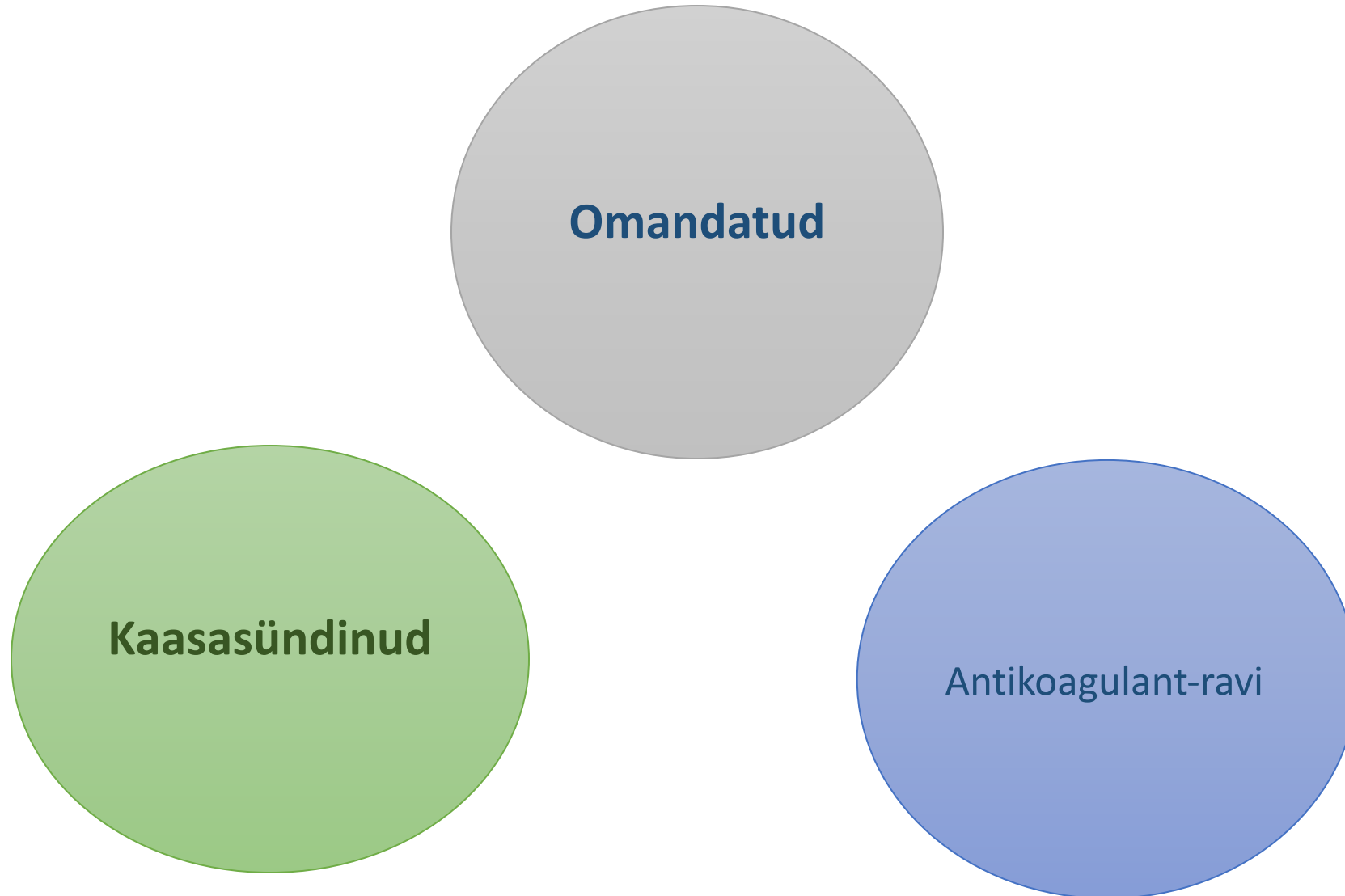
# Hüübimisanalüüside algoritmid, uued antikoagulandid

Marika Pikta

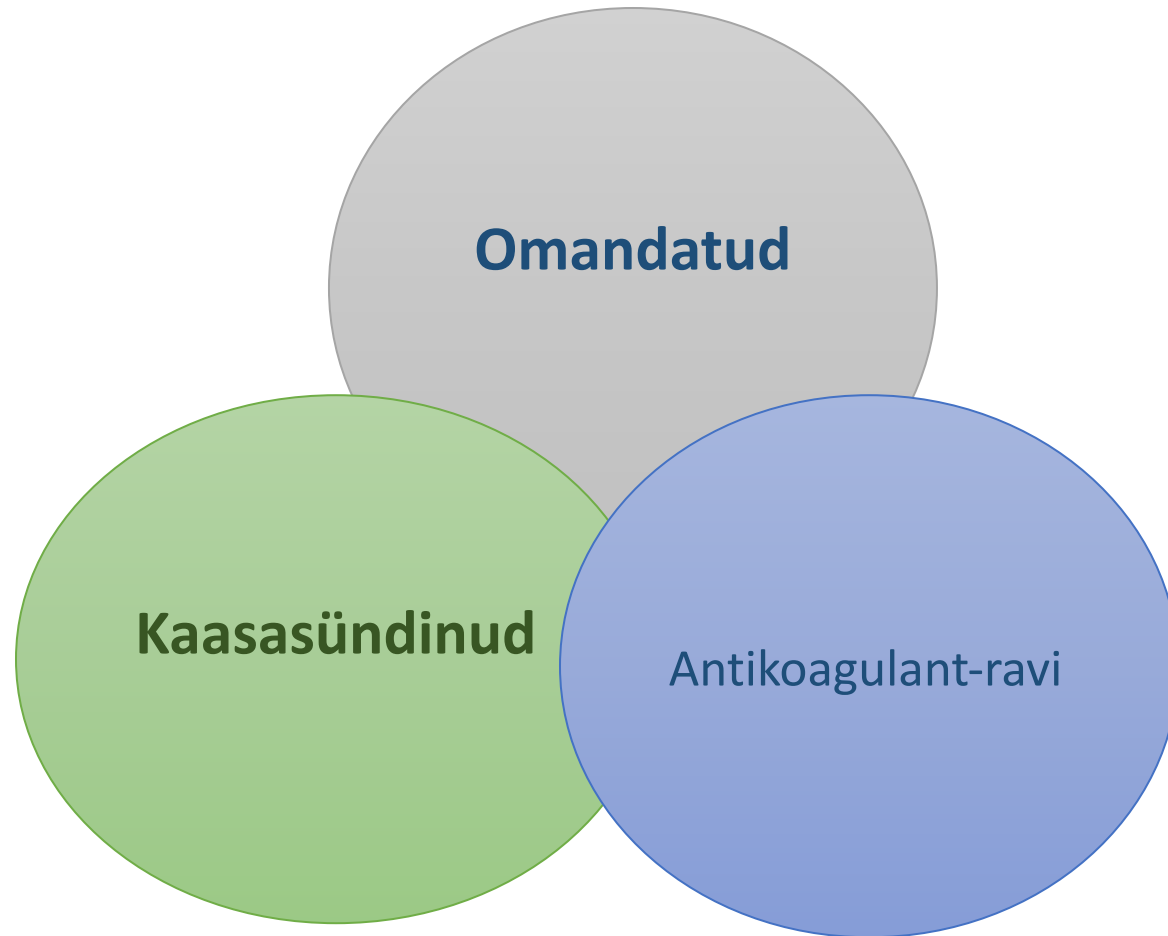
PERH

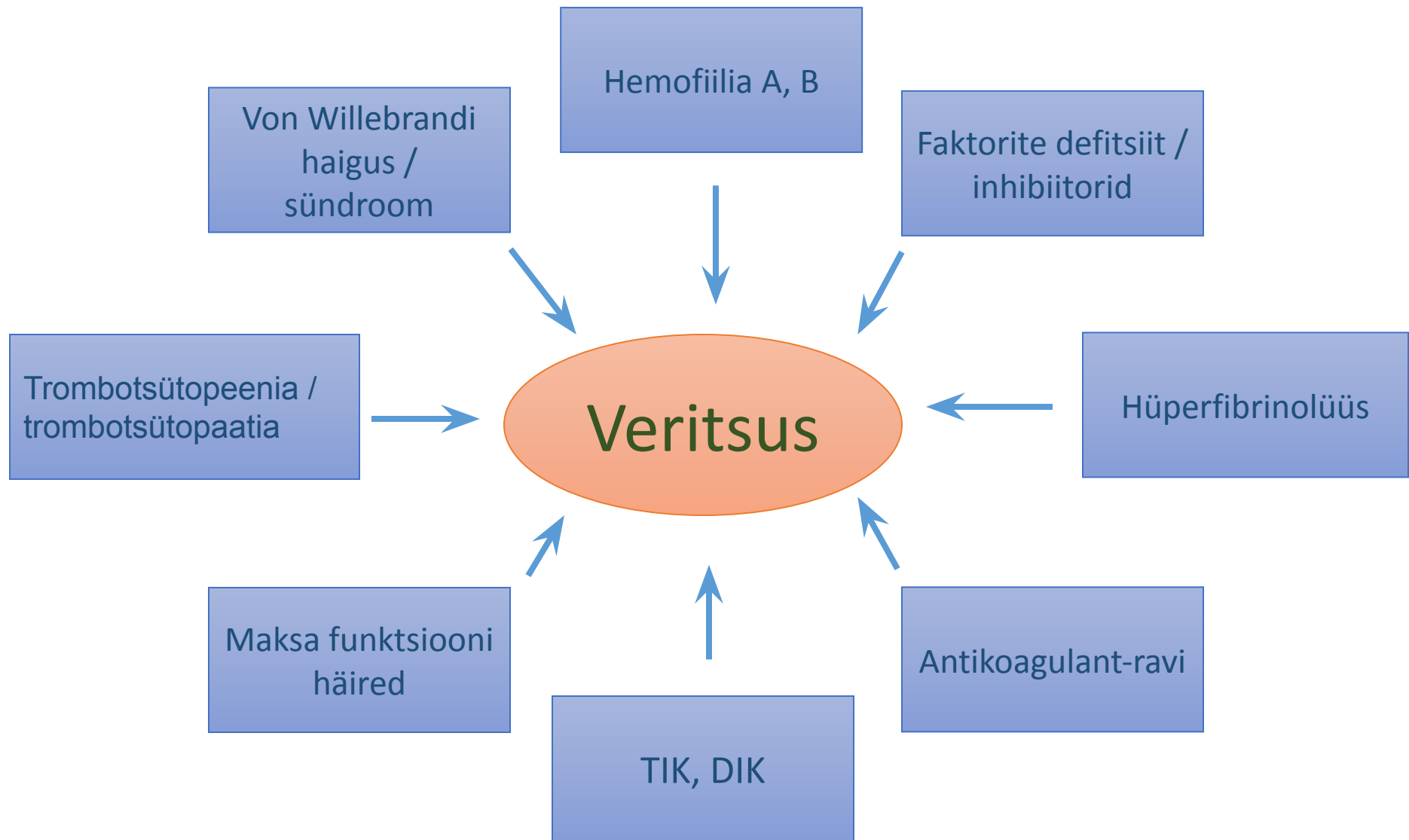
12.05.2022

# Hemostaasi häired



# Hemostaasi häired





Keda uurida

Millal

Millised analüüsid võtta

# ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool (certe.nl)

Veritsuskalduvusega patsient

ISTH-BAT

ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool Reset

SCORE 0

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 <sup>§</sup>	1 <sup>§</sup>	2	3	4
<b>Epistaxis</b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> - > 5/year or - more than 10 minutes	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Packing or cauterization or antifibrinolytic	<input type="radio"/> Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
<b>Cutaneous</b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Extensive	<input type="radio"/> Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
<b>Bleeding from minor wounds</b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> - > 5/year or - more than 10 minutes	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
<b>Oral cavity</b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Present	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis or antifibrinolytic	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
<b>GI bleeding</b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis, antifibrinolytic	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
<b>Hematuria</b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Present (macroscopic)	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis, iron therapy	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
<b>Tooth extraction</b>	<input type="radio"/> No/trivial or none done	<input type="radio"/> Reported in ≤25% of all procedures, no intervention**	<input type="radio"/> Reported in ≥25% of all procedures, no intervention**	<input type="radio"/> Resuturing or packing	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
<b>Surgery</b>	<input type="radio"/> No/trivial or none done	<input type="radio"/> Reported in ≤25% of all procedures, no intervention**	<input type="radio"/> Reported in ≥25% of all procedures, no intervention**	<input type="radio"/> Surgical hemostasis or antifibrinolytic	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
<b>Menorrhagia</b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Consultation only* or - Changing pads more frequently than every 2 hours or - Clot and flooding or - PBAC score>100#	<input type="radio"/> - Time off work/school > 2/year or - Requiring antifibrinolytics or hormonal or iron therapy	<input type="radio"/> - Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or - Present since menarche and > 12 months	<input type="radio"/> - Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or - Requiring blood transfusion, Replacement therapy, Desmopressin, or - Requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy)
<b>Post-partum hemorrhage</b>	<input type="radio"/> No/trivial or no deliveries	<input type="radio"/> Consultation only* or - Use of syntocin or - Lochia > 6 weeks	<input type="radio"/> - Iron therapy or - Antifibrinolytics	<input type="radio"/> - Requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or - Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterin balloon/package to tamponade the uterus	<input type="radio"/> - Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)
<b>Muscle hematomas</b>	<input type="radio"/> Never	<input type="radio"/> Post trauma, no therapy	<input type="radio"/> Spontaneous, no therapy	<input type="radio"/> Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	<input type="radio"/> Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
<b>Hemarthrosis</b>	<input type="radio"/> Never	<input type="radio"/> Post trauma, no therapy	<input type="radio"/> Spontaneous, no therapy	<input type="radio"/> Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	<input type="radio"/> Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
<b>CNS bleeding</b>	<input type="radio"/> Never			<input type="radio"/> Subdural, any intervention	<input type="radio"/> Intracerebral, any intervention
<b>Other bleedings<sup>^</sup></b>	<input type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Present	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis, antifibrinolytics	<input type="radio"/> Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

SCORE 0

Veritsustendentsile viitab veritsusküsimustiku (ISTH-BAT) skoor:  
 naistel  $\geq 6$ , meestel  $\geq 4$ , lastel  $\geq 3$  punkti.

	0 punkti	1 punkt	2 punkti	3 punkti	4 punkti	Punktid kokku:
<b>Ninaverejooks</b>	Mitte kunagi või ebaoluliselt harva (<5 korra nädalas) või ainult ühest sõõrmest	>5 minuti		Tamponeerimine, lokaalne ravi ja/või traneksaamhape	Vere- või hüübimisfaktori preparaadi vajadus, desmopressiin	
<b>Verevalumid</b>	Mitte kunagi või ebaoluliselt väikesed (<1 cm)	>1 cm kehatüve piirkonnas spontaanselt	Konsulteritud arstiga	Suured tumedad (>5 cm) ja resistentsus		
<b>Verejooksud väikestest haavadest</b>	Mitte kunagi või ebaoluliselt harva	Tihti või >5 minuti korraga	Konsulteritud arstiga	Kirurgiline verejooksu sulgemine ja/või traneksaamhape	Vere- või hüübimisfaktori preparaadi vajadus, desmopressiin	
<b>Igeme ja suulimaskesta verejooksud</b>	Ei	Harva	Tihti või spontaanselt, konsulteritud arstiga	Kirurgiline verejooksu sulgemine ja/või traneksaamhape	Vere- või hüübimisfaktori preparaadi vajadus, desmopressiin	
<b>Verejooks pärast hamba eemaldamist</b>	Hamba eemaldamisi ei ole olnud, ei esinenud verejooksu hamba eemaldamise järgselt	Pikenenud verejooks pärast hamba eemaldamist, vajanud arstiabi	Verejooks hamba eemaldamise järgselt, ravile pöördumine	(Uuesti) õmblemine, tamponeerimine ja/või traneksaamhape	Vere- või hüübimisfaktori preparaadi vajadus, desmopressiin	
<b>Gastrointestinaalsed verejooksud</b>	Ei	Lokaalse põhjuse tõttu	Spontaanne	Verejooksu peatamine protseduuridega ja/või traneksaamhape	Vere- või hüübimisfaktori preparaadi vajadus, desmopressiin	
<b>Operatsiooniga seotud verejooksud</b>	Operatsioone ei ole olnud või on kulgenud probleemideta	Lisandunud/pikenenud verejooks pärast 1 operatsiooni	Lisandunud/pikenenud verejooks pärast operatsiooni, ravile pöördumine	Kirurgiline verejooksu sulgemine ja/või traneksaamhape	Vere- või hüübimisfaktori preparaadi vajadus, desmopressiin	
<b>Lihasesisesed verejooksud</b>	Mitte kunagi	Pärast traumat, ei vajanud lisaravi	Spontaanne, ei vaja ravi		Vere- või hüübimisfaktori preparaat või desmopressiin ja/või kirurgiline ravi	
<b>Liigesesisesed verejooksud</b>	Mitte kunagi	Pärast traumat, ei vajanud lisaravi	Spontaanne, ei vaja ravi	Vere- või hüübimisfaktori preparaat või desmopressiin ja/või kirurgiline ravi		
<b>Kesknärvisüsteemi verejooksud</b>	Mitte kunagi		Trauma või muu põhjusliku teguri korral		Spontaanne	
<b>NAISTELE: Rohke menstruaalverejooks &gt;7 päeva, sideme või tampooni vahetamine tihti ja/või öösiti</b>	Ei esine	Naistearsti konsultatsioon	Traneksaamhape, ravi rauapreparaadiga, hormoonpreparaat	Abrasioon või muu lokaalne protseduur	Vere- või hüübimisfaktori preparaat, desmopressiin, hüsterektoomia	
<b>Ebanormaalne verejooks pärast sünnitust</b>	Ei ole sünnitanud või ei ole esinenud verejooksu pärast sünnitust	Dokumenteeritud, vajanud eriravi või vereülekannet	Abrasioon või muu lokaalne protseduur, traneksaamhape		Vere- või hüübimisfaktori preparaat, desmopressiin	
<b>Punktid kokku:</b>						

Veritsuskalduvusega  
patsient

Normaalne  
veritsuskoori  
tulemus ei välista  
veritsushaigust

ISTH-BAT

**CBC-5diff-RET-IPF**  
PT, APTT, TT,  
fibrinogeen,  
VWF, VWF:Ac, FVIII

APTT↑, PTs↑ ja  
TT↑ põhjuse  
väljaselgitamiseks  
tuleb lisada LISi  
kommentaari  
lahtrisse selgitus:  
„veritsuse  
põhjuse  
väljaselgitamine“

Võimalik veritsust soodustav muu haigus:

- Maksakahjustus:  
AST↑, ALT↑, ALP↑, GGT↑, Bil↑, (Alb↓)
- Neerufunktsiooni langus:  
eGFR↓, Crea↑, (Urea↑)
- Põletik: CRV↑, Leu↑, (SR↑)
- Kilpnäärme haigus: TSH↑↓
- Aneemia: Hgb↓
- Hematoloogiline vm maligne haigus

Välista isoleeritult ravimitest tingitud veritsus!

Sõeluuringuks ettenähtud hüübimisanalüüse tuleb määrata kinnitaval eesmärgil 3 korda 3-nädalase intervalliga (välja arvatud kliiniliselt olulise veritsuse korral)

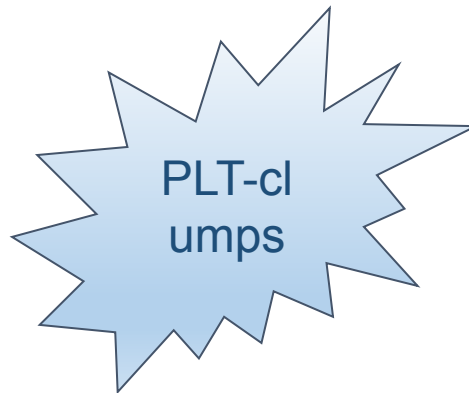
Lisatetestide rakendamiseks on tellimisel  
**vajalik arstipoolne märkus**  
„veritsustendentsiga haige“

# Pseudotrombotsütopeenia

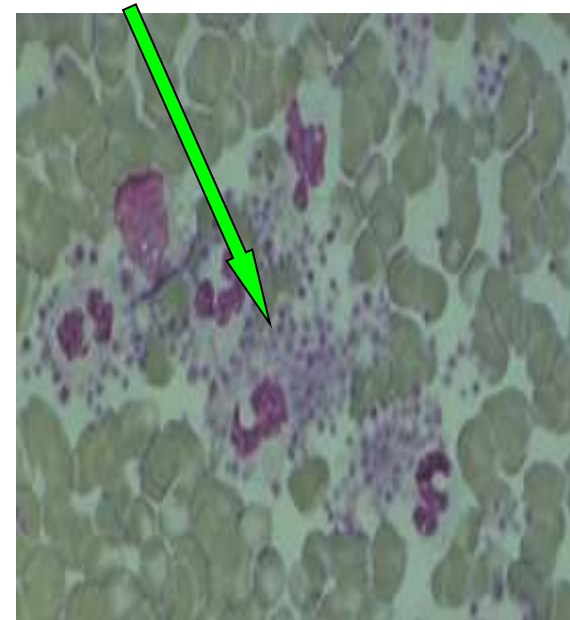
on põhjustatud trombotsüütide  
agregaatide moodustamisest

Põhjused:

- Proovivõtu reeglite eiramine
- Trombotsüütide aglutiniinide esinemine (EDTA-st sõltuvad aglutiniinid)
- Trombotsüütide adhesioon neutrofiilsetele granulotsüütidele



24 h





Veritsuskalduvusega  
patsient

Normaalne  
veritsuskoori  
tulemus ei välista  
veritsushaigust

ISTH-BAT

CBC-5diff-RET-IPF  
PT, APTT, TT,  
fibrinogeen,  
**VWF, VWF:Ac, FVIII**

APTT↑, PTs↑ ja  
TT↑ põhjuse  
väljaselgitamiseks  
tuleb lisada LISi  
kommentaari  
lahtrisse selgitus:  
„veritsuse  
põhjuse  
väljaselgitamine“

Võimalik veritsust soodustav muu haigus:

- Maksakahjustus:  
AST↑, ALT↑, ALP↑, GGT↑, Bil↑, (Alb↓)
- Neerufunktsiooni langus:  
eGFR↓, Crea↑, (Urea↑)
- Põletik: CRV↑, Leu↑, (SR↑)
- Kilpnäärme haigus: TSH↑↓
- Aneemia: Hgb↓
- Hematoloogiline vm maligne haigus

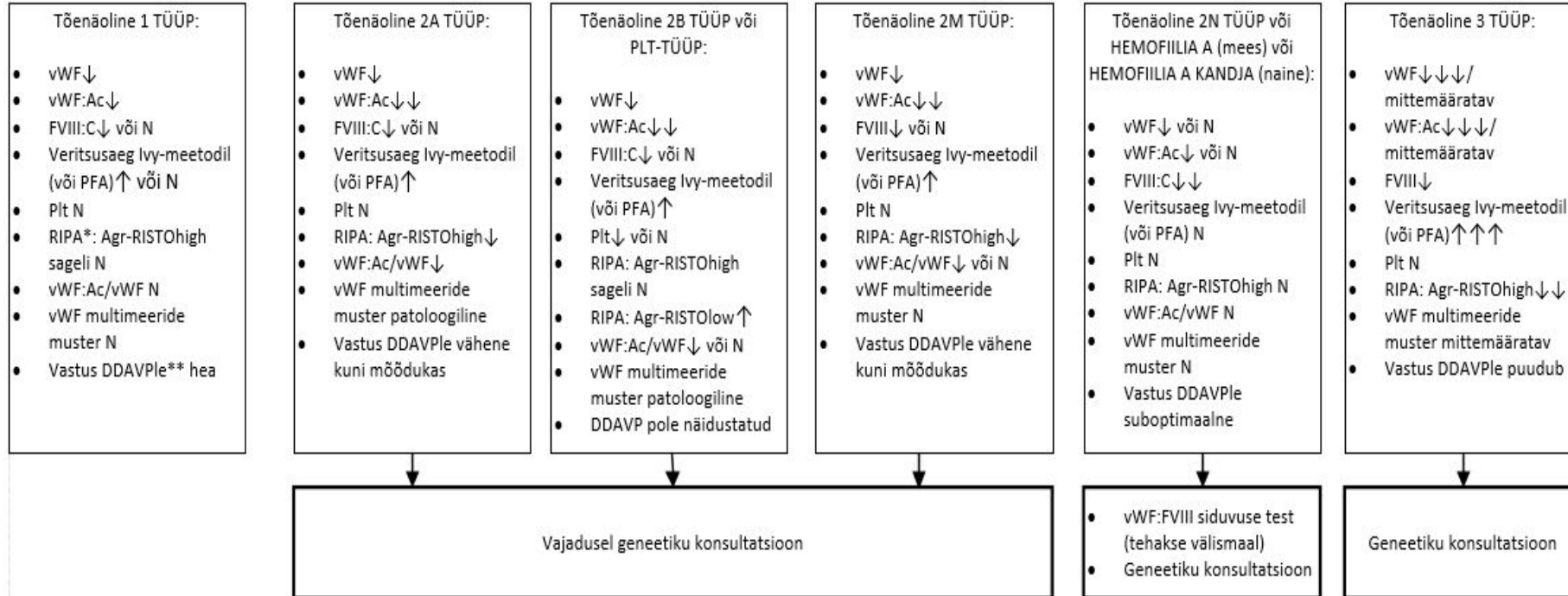
Välista isoleeritult ravimitest tingitud veritsus!

Sõeluuringuks ettenähtud hüübimisanalüüse tuleb määrata kinnitaval eesmärgil 3 korda 3-nädalase intervalliga (välja arvatud kliiniliselt olulise veritsuse korral)

Lisatetestide rakendamiseks on tellimisel  
**vajalik arstipoolne märkus**  
„veritsustendentsiga haige“

# Veritsuskalduvusega patsiendi käsitus\*

## von WILLEBRANDI tõve/sündroomi diagnostiline algoritm



ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* (2021) 5 (1): 280–300

\*Pikta, M., Saks, K., Varik, M., Hytti, M., Ilves, K., Ross, M. (2021) Assessment of the von Willebrand factor multimers profile in patients referred for bleeding tendency evaluation in Estonia: A report of the von Willebrand disease Diagnostics project. *International Journal of Medical Laboratory Research*, 06 (01): 17-27

# von Willebrandi tõbi

- von Willebrandi tõbi on kõige sagedamini esinev pärilik veritsushaigus
- mida põhjustab von Willebrandi faktori kvantitatiivne või kvalitatiivne puudulikkus
- enamus juhud on kerged, veritsus võib tekkida kirurgiliste protseduuride või hamba tõmbamise järgselt

## Omandatud von Willebrandi sündroomi põhjused\*:

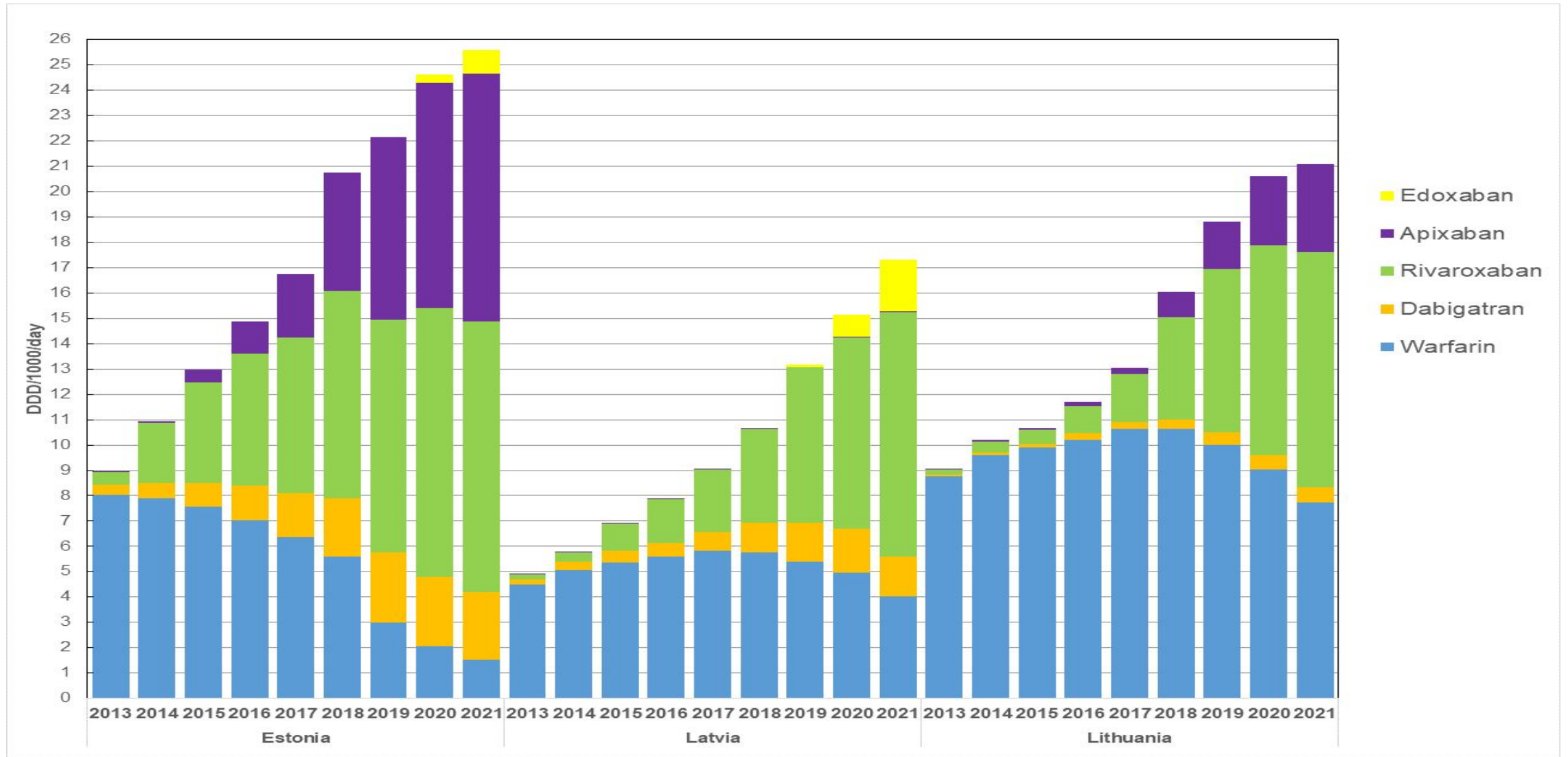
- Lümfoproliferatiivsed haigused
- Müeloproliferatiivsed/müelodüsplastilised haigused
- Soliidtuumorid
- Autoimmuunhaigused
- Endokriinhaigused (hüpotüreoos, diabeet)
- Kardiovaskulaarhaigused (aordiklapi stenoos (Heyde sündroom), mitraalklapi prolaps, vatsakeste vaheseina defektid, kodade vaheseina defektid, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia, primaarne pulmonaalhüpertensioon, endokardiit, süsteemne ateroskleroos, LVAD (left ventricular assist device))
- Ravimid ja muud terapeutilised agensid (tsiprofloksatsiin, tetratsükliin, griseofulviin, valproehape, rekombinantne VIII faktor, hüdroksüetüültärklis (HES))

*\*Pikta M, Banys V, Szanto T, et al. (2021) Von Willebrand Factor Multimeric Assay in Acquired von Willebrand Disease Diagnosis: A Report of Experience from North Estonia Medical Centre. J Lab Physicians, 13(03): 195-201*

# Otsesed suukaudsed antikoagulandid (DOAC) plasmas

Eestis on kasutusel dabigatran, mis on otsene trombiini inhibiitor, ning rivaroksabaan, apiksabaan ja edoksabaan mis on otsesed aktiveeritud X faktori inhibiitorid.

# Suukaudsete antikoagulantide Balti statistika 2021



# Küsimusi on rohkem kui vastuseid ...

- Erakorralised situatsioonid
- Kas monitooring on vajalik või mitte
  - Kui vajalik
    - Kellele
    - Missuguseid teste kasutada
    - Kust võtta väärtuseid interpreteerimiseks
    - Millal verd võtta
- Veritsused, korduvad tromboosid DOACs foonil
- DOACs mõju hüübimistestide väärtustele
- Mida tuleb arvestada

## Erakorralised situatsioonid

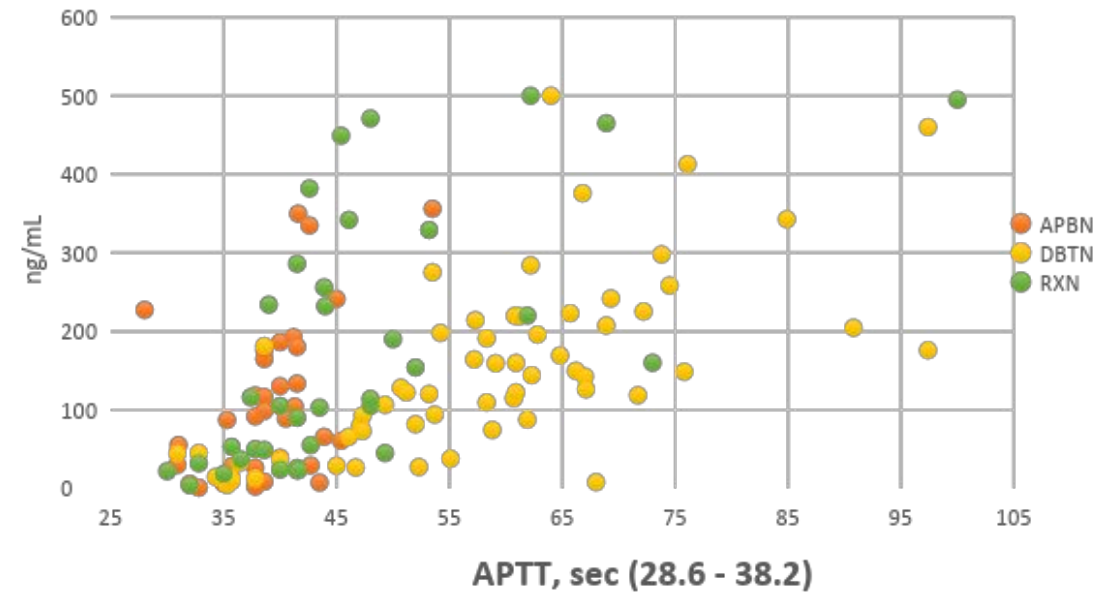
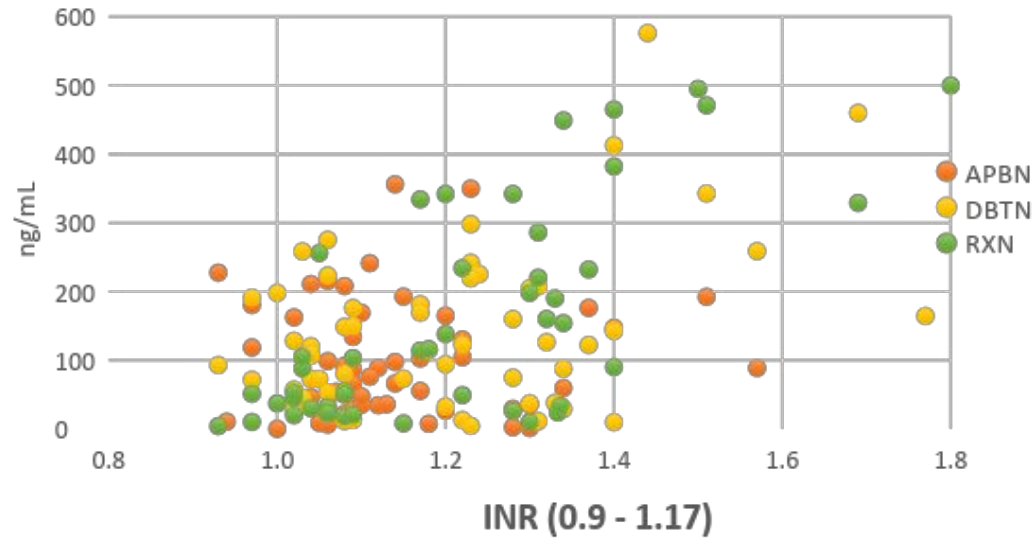
- **Rivaroksabaani, Edoksabaani, Apiksabaani ja Dabigatraani kontsentratsioon <30 µg/L** välistab ekspertarvamuse kohaselt kliiniliselt olulise ravimi kontsentratsiooni plasmast\*
- **Teadvuseteta patsient:**
  - **P-LMWH (anti-Xa)**  
<0.1 kU/L välistab rivaroksabaani, edoksabaani ja apiksabaani olemasolu plasmast
  - **normis P-TT (< 21 sek)** välistab dabigatraani olemasolu plasmast

NB! INR, PT ja APTT pole usaldusväärsed DOAC'ite kontsentratsiooni hindamiseks.



# DOACs: INR, APTT...

PERH labor 2018



NB! Rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani või dabigatraani foonil võivad APTT, PTs ja INR olla referentsvahemikus, mistõttu ei saa antud hüübimisinäitajaid kasutada rivaroksabaani, apiksabaani või dabigatraani toime hindamiseks.

DOACs: INR, APTT...

ei ole kindlat korrelatsiooni DOACite plasmakontsentratsiooni ega toimega

<b>P-APBN</b>	Apixaban plasmas	<b>Vastus</b>	
		113,73	ng/ml
<b>P-INR</b>	Protrombiini aeg-rahvusvaheline normitud suhe	<b>1,24</b>	
<b>P-APBN</b>	Apixaban plasmas	<b>Vastus</b>	
		143,10	ng/ml
<b>P-INR</b>	Protrombiini aeg-rahvusvaheline normitud suhe	<b>1,14</b>	

Teostatud uuring	Ref		Uus väärtus	Lõplik väärtus
P-APBN	<30 apiksabaani mõju puudub :	ug/L	<input type="text"/>	156,21
P-INR	0,9-1,17		<input type="text"/>	1,09
P-APTT	28,6-38,2	sek	<input type="text"/>	37,1

# Küsimusi on rohkem kui vastuseid ...

- Erakorralised situatsioonid
- Kas monitooring on vajalik või mitte
  - Kui vajalik
    - Kellele
    - Missuguseid teste kasutada
    - Kust võtta väärtuseid interpreteerimiseks
    - Millal verd võtta
- Veritsused, korduvad tromboosid DOACs foonil
- DOACs mõju hüübimistestide väärtustele
- Mida tuleb arvestada

# Rutiinne laboratoorne monitoring pole näidustatud

Toime hindamine võib osutada vajalikuks erandjuhtudel:

- ravimi kuhjumise hindamiseks ägeda neeru- või maksapuudulikkuse või üledoosi korral;
- antikoagulantse aktiivsuse hindamiseks veritsuse või tromboosiga patsientidel;
- erakorralise kirurgilise sekkumise või interventsiooni planeerimiseks;
- ravimi kontsentratsiooni hindamiseks spetsiifiliste patsiendipoolsete ravimi toimet mõjutavate põhjuste korral (näiteks ülekaal (kaal >100 kg), alakaal (kaal <50 kg), gastrointestinaalne imendumishäire);
- trombolüüsi teostamise ohutuse hindamiseks ägeda isheemilise insuldi korral;
- ravi jälgimiseks ja korrigeerimiseks DOACi toimet blokeeriva spetsiifilise agensiga;
- ravimi kontsentratsiooni olemasolu määramiseks patsientidel, kellel on mitmeid DOACite farmakokineetikat segavaid faktoreid.

# Küsimusi on rohkem kui vastuseid ...

- Erakorralised situatsioonid
- Kas monitooring on vajalik või mitte
  - Kui vajalik
    - Kellele
    - Missuguseid teste kasutada
    - Kust võtta väärtuseid interpreteerimiseks
    - Millal verd võtta
- Veritsused, korduvad tromboosid DOACs foonil
- DOACs mõju hüübimistestide väärtustele
- Mida tuleb arvestada

### Antikoagulantravi toime hindamine

- P-INR (marevan)
- P-LMWH (madalmolekulaarne hepariin)
- P-APBN (apiksabaan)
- P-RXN (rivaroksabaan)
- P-DBTN (dabigatraan)
- P-EDBN (edoksabaan)
- P-UFH (Fraktsioneerimata hepariin)

- Plaanilisel haigel on veri soovitatav võtta enne järgmise doosi manustamist
- Märkida saatekirjale: viimase ravimi annuse võtmise kuupäev ja kellaaeg

# Proposed protocol for DOAC interruption at time of an invasive procedure

*Adapted from the PAUSE protocol*

Analüüs : Hemostasiogramm

L18010300808

Ravimi nimetus Rivaroksabaan (Xarelto), kogus viimane 4 päeva tagasi

plasma

Materjali võtmiskuupäev : 03.01.2018 10:51

Neurokirurgia osakond

Patsiendile :

Sünniaeg

Vanus : 61 Sugu : M

teostatud järgmised analüüsid:

Analüüsi nimetus	Vastus	Referentsväärtus	HK kood	Kommentaar
P-PT-INR - Protrombiini aeg-rahvusvaheline normitud suhe	0.99	0,9 - 1,17	66302	
P-RXN Rivaroxabaan plasmas	20	ug/L	66309	<30 rivaroksabaani mõju puudub

## Küsimusi on rohkem kui vastuseid ...

- Erakorralised situatsioonid
- Kas monitooring on vajalik või mitte
  - Kui vajalik
    - Kellele
    - Missuguseid teste kasutada
    - **Kust võtta väärtuseid interpreteerimiseks**
    - Millal verd võtta
- Veritsused, korduvad tromboosid DOACs foonil
- DOACs mõju hüübimistestide väärtustele
- Mida tuleb arvestada



Dabigatraanil, rivaroksabaanil, edoksabaanil ja apiksabaanil puuduvad kindlad terapeutilised vahemikud. 2018. aastal on konsensusdokumendi\* alusel pakutud kokkuleppelised väärtused DOACite tipp- ja baaskontsentratsioonidele

Indication	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE
Dose	150 mg bid	150 mg bid	20 mg qd	20 mg qd	5 mg bid	5 mg bid	60 mg qd	60 mg qd
Peak concentration, ng/mL	175 <sup>a</sup> (117–275)	175 <sup>a</sup> (117–275)	249 <sup>b</sup> (184–343)	270 <sup>b</sup> (189–419)	171 <sup>c</sup> (91–321)	132 <sup>c</sup> (59–302)	170 <sup>d</sup> (125–245)	234 <sup>e</sup> (149–317)
Trough concentration, ng/mL	91 <sup>a</sup> (61–143)	60 <sup>a</sup> (39–95)	44 <sup>b</sup> (12–137)	26 <sup>b</sup> (6–87)	103 <sup>c</sup> (41–230)	63 <sup>c</sup> (22–177)	36 <sup>e</sup> (19–62)	19 <sup>e</sup> (10–39)

\*Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thomb Haemost* 2018;118:437-450.

# Küsimusi on rohkem kui vastuseid ...

- Erakorralised situatsioonid
- Kas monitooring on vajalik või mitte
  - Kui vajalik
    - Kellele
    - Missuguseid teste kasutada
    - Kust võtta väärtuseid interpreteerimiseks
    - Millal verd võtta
- Veritsused, korduvad tromboosid DOACs foonil
- DOACs mõju hüübimistestide väärtustele
- Mida tuleb arvestada

# Interference of direct oral anticoagulants with various coagulation assays\*

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Notes
PT-based measurements of clotting factors/inhibitors	↓	↓/↓↓↓	↓/↓↓	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>All factors affected</li> <li>Most sensitive to rivaroxaban</li> <li>Depends on the reagent</li> </ul>
APTT-based measurements of clotting factors/inhibitors	↓↓↓	↓	↓/↓↓	↓/↓↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>All factors affected</li> <li>Most sensitive to dabigatran</li> <li>Depends on the reagent</li> <li>Rivaroxaban also interferes with one-stage and chromogenic factor (F) VIII:C assays</li> </ul>
Lupus anticoagulant: dRVVT	↑/↑↑	↑/↑↑	-/↑	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clotting assays based on activation of coagulation at prothrombinase level unaffected by FXa inhibitors</li> <li>False positives due to high screen/confirmation assay ratios</li> <li>Taipan snake venom time and ECT time: alternative assays in rivaroxaban-treated patients</li> <li>DOACs do not affect ELISA-based antiphospholipid assays</li> </ul>
APCR	↑	↑	↑	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>APTT-based assays mostly affected</li> <li>Factor V Leiden APTT-based assay generally satisfactory for apixaban-treated patients</li> <li>No interference of rivaroxaban with Pefakit APCR Factor V Leiden<sup>66</sup></li> </ul>
Protein C activity	/↑	/↑	/↑	/↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenic assays: unaffected</li> <li>Antigen-based assays: unaffected</li> <li>Clot-based assays: affected</li> </ul>
Protein S activity	/↑	/↑	/↑	/↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigen-based assay: unaffected</li> <li>Clot-based: affected</li> </ul>
Antithrombin activity	/↑	/↑	/↑	/↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-thrombin-based assays affected by dabigatran</li> <li>Anti-FXa-based assays affected by the FXa inhibitors</li> </ul>

Abbreviations: ↓ to ↓↓↓, reduction; ↑ to ↑↑, increase; -, no effect; APCR, activated protein C resistance; APTT, activated partial thromboplastin time; dRVVT, diluted Russell's viper venom time; PT, prothrombin time.

\*Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 209–19.

## Küsimusi on rohkem kui vastuseid ...

- Erakorralised situatsioonid
- Kas monitooring on vajalik või mitte
  - Kui vajalik
    - Kellele
    - Missuguseid teste kasutada
    - Kust võtta väärtuseid interpreteerimiseks
    - Millal verd võtta
- Veritsused, korduvad tromboosid DOACs foonil
- DOACs mõju hüübimistestide väärtustele
- Mida tuleb arvestada

- Ravimite koosmõju
- Veri tuleb võtta enne järgmise tableti võtmist
- Kui proov võetakse suvaliselt – küsida millal viimane tablett oli võetud
- Antikoagulantravi ajal LA uuringuid mitte tellida
- KMI, neeru-, maksafunktsiooni, D-dimeeri väärtused dünaamikas

# DOACs: eGFR

<b>Mõõde:</b>	e-GFR	
<b>Norm:</b>	>=90norm;60-89kergelt väh	
<b>Areng</b>		
Alguskell	Alguskp	Väärtus
12:15	11.04.2018	21
09:04	06.03.2018	42
06:07	17.01.2018	56

<b>Mõõde:</b>	P-DBTN/ Dabigatran plasmas	
<b>Norm:</b>	ng/ml; <30 µg/L: riva	
<b>Areng</b>		
Alguskell	Alguskp	Väärt
12:15	11.04.2018	460.00
12:38	21.12.2017	342.72

<b>Mõõde:</b>	HGB	
<b>Norm:</b>	N:120-160; M:130-1	
<b>Areng</b>		
Alguskell	Alguskp	Vää
12:15	11.04.2018	72
09:04	06.03.2018	78
06:07	17.01.2018	102

# DOACs: KMI, D-dimeeri väärtused dünaamikas

KMI 29,531

Kehakaal	110,0 kg
Pikkus	193,0 cm

			11.01.2018 05:16	20.02.2018 13:17	01.03.2018 09:35	29.03.2018 13:04	20.04.2018 08:26	08.06.2018 08:06	25.06.2018 07:59
P-RXN	<30 rivaroksabaani mõju puudub : µg/L								26
P-INR	0,9-1,17		1,14	1,04	1,01	1,05	1,03	1,04	1,01
P-DDi	<0,50	mg/L	0,83		0,99	1,44	2,01	1,76	2,63

# DOACs: e-GFR, KMI

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
Indication	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE
Dose	150 mg bid	150 mg bid	20 mg qd	20 mg qd	5 mg bid	5 mg bid	60 mg qd	60 mg qd
Peak concentration, ng/mL	175 <sup>a</sup> (117-275)	175 <sup>a</sup> (117-275)	249 <sup>b</sup> (184-343)	270 <sup>b</sup> (189-419)	171 <sup>c</sup> (91-321)	132 <sup>c</sup> (59-302)	170 <sup>d</sup> (125-245)	234 <sup>e</sup> (149-317)
Trough concentration, ng/mL	91 <sup>a</sup> (61-143)	60 <sup>a</sup> (39-95)	44 <sup>b</sup> (12-137)	26 <sup>b</sup> (6-87)	103 <sup>c</sup> (41-230)	63 <sup>c</sup> (22-177)	36 <sup>e</sup> (19-62)	19 <sup>e</sup> (10-39)

Analüüsi nimetus	Vastus	Referentsväärtus	HK kood
P-PT-INR - Protrombiini aeg-rahvusvaheline normitud suhe	2.99	0,9 - 1,17	66302
P-APTT - Aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg	154.2	28,6 - 38,2 sek	66302
P-APTT-R Aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg ratio	4.60	0,77-1,19 ratio	
P-TT Trombiini aeg	>240	<21 sek	66303
P-DDi - D-dimeerid	0.18	<0,5 mg/L	66306
P-DBTN/ Dabigatran plasmas	1029.00	ng/ml	66309



# Erakorralised situatsioonid



Ravimi nimetus	LIS tellimus	Ravimi mõju puudub	Märkused	
MMH	P-LMWH (anti-Xa)	< 0,1 kU/L	Teadvuseeta patsient: P-LMWH (anti-Xa) < 0,1 kU/L välistab MMH olemasolu plasmal	
Varfariin	P-INR	0,8-1,2		INR, PT ja APTT pole usaldusväärsed OSAK'ite toime hindamiseks
Dabigatraan	P-DBTN (anti-IIa)	< 30 µg/L	Teadvuseeta patsient: P-TT <21 s välistab dabigatraani olemasolu plasmal	
Rivaroksabaan	P-RXN (anti-Xa)	< 30 µg/L	Teadvuseeta patsient:	Vt labori käsiraamatust: <a href="https://www.regionaalhaigla.ee/et/otsesed-antikoagulandid-plasmas">https://www.regionaalhaigla.ee/et/otsesed-antikoagulandid-plasmas</a>
Apiksabaan	P-APBN (anti-Xa)	< 30 µg/L	P-LMWH (anti-Xa) < 0,1 kU/L	
Edoksabaan	P-EDBN (anti-Xa)	< 30 µg/L	välistab rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani olemasolu plasmal	

# Uus uriini ribatest DOAC'ite toime välistamiseks



## Hetkel ainus turul saadaolev DOAC'ite POC test

- Testribad DOAC'ite **välistamiseks** uriinis
- Tulemused 10 minutiga
- Lihtne teostada, analoogselt uriini ribaanalüüsiga
- Võimalik teostada 24/7

Testriba DOAC Dipstick (DOASENSE GmbH, Germany) võimaldab kvalitatiivselt mõõta 4 parameetrit uriinis:

*Thrombin inhibitor* – Dabigatraani mõju hindamiseks

*Factor Xa inhibitor* – Rivaroksabaani, Apiksabaani, Edoksabaani mõju hindamiseks

*Urine color* – uriini värvuse hindamine segavate faktorite mõju välistamiseks

*Creatinine* – neerufunktsiooni hindamiseks

DOAC'ite hindamise padjakesed

Kontrollpadjakesed - proovi sobivuse hindamiseks



Thrombin Inhibitor /  
Thrombin Inhibitor



neg.



pos.



pos.

Factor Xa Inhibitor /  
Faktor Xa Inhibitor



neg.



pos.



pos.

Urine Colour /  
Urinfarbe



norm.

Creatinine /  
Kreatinin



norm.



norm.



low

## Pre-kliiniline verifitseerimine\*

Üldeesmärgiks oli hinnata dabigatraani, apiksabaani ja rivaroksabaani kvalitatiivseks määramiseks uriinist uue testi *DOAC Dipstick* võimalusi ja piiranguid kliinilises praktikas.



## Kokkuvõtteks

DOAC testriba on kasulik **DOAC-de mõju välistamise** kiireks hindamiseks uriinis **DOASENSE lugejaga** (visuaalne hinnang võib olla subjektiivne).

*\*Örd, L., Marandi, T., Märk, M., Raidjuk, L., Kostjuk, J., Banys, V., Krause, K., Pikta, M. (2022).*

*Evaluation of DOAC Dipstick Test for Detecting Direct Oral Anticoagulants in Urine Compared with a Clinically Relevant Plasma Threshold Concentration.*

*Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis,*

*<https://doi.org/10.1177/10760296221084307>*



Drug	Assays suitable for quantitation of DOAC levels	Screening assays <i>Not suitable for quantification, may be useful for screening "clinically significant" DOAC levels</i>
Dabigatran	dTT, ECA, LC-MS/MS	TT, Urine DOASENSE®
Apixaban	Apixaban anti-Xa, LC-MS/MS	Heparin or LMWH anti-Xa Urine DOASENSE®
Edoxaban	Edoxaban anti-Xa, LC-MS/MS	
Rivaroxaban	Rivaroxaban anti-Xa, LC-MS/MS	

# EAK

EESTI AKREDITEERIMISKESKUS  
ESTONIAN ACCREDITATION CENTRE

## AKREDITEERIMISTUNNISTUS ACCREDITATION CERTIFICATE

SA Eesti Akrediteerimiskeskus kinnitab käesolevaga, et  
Estonian Accreditation Centre hereby confirms that

SA PÕHJA-EESTI REGIONAALHAIGLA  
Sütiste tee 19, Tallinn

Registrikood / registry code 90006399

vastab EVS-EN ISO 15189:2012 nõuetele kui meditsiinilabor

conforms to the requirements of EVS-EN ISO 15189:2012 as a medical laboratory

kliinilise keemia, hematoloogia, hüübimise, toksikoloogia, immunoloogia,  
immuunhematoloogia, mikrobioloogia, molekulaardiagnostika ja mükobakterioloogilise  
valdkonnas

in the field of clinical chemistry, haematology, coagulation, toxicology, immunology, immuno-haematology,  
microbiology, molecular diagnostic, mycobacteriology

Akrediteerimisulatus on esitatud tunnistuse lisas

The scope of accreditation is specified in the annex

Tunnistuse number: M008

Number of certificate

Akrediteering kehtib kuni: 30.06.2025

Accreditation is valid until

Tallinn, 01.07.2020

  
Kristiina Saarniit  
Juhataja / Director

Tunnistus on välja antud seoses uushindamisega  
This certificate was issued due to re-accreditation

Käesoleva tunnistuse kehtivust ja akrediteerimisulatusat saab kontrollida EAK veebilehelt [www.eak.ee](http://www.eak.ee)  
Validity of the current certification and accreditation scope can be checked from the EAK web site [www.eak.ee](http://www.eak.ee)

EAK on ühinenud Euroopa Akrediteerimiskeskuste organisatsiooniga (EA) Mitmepoolse Lepinguga selle valdkonna akrediteerimiseks.  
EAK is a signatory of the European co-operation for Accreditation (EA) Multilateral Agreement for accreditation in this field.



This is to certify that

North Estonia Centre for Bleeding Disorders

is a designated

**European Haemophilia Treatment Centre**

until

31 December 2023



**Michael Makris**  
Project Leader

EAHAD



**Flora Peyvandi**  
President

EAHAD



**Declan Noone**  
President

EHC

Täna kuulamast!



Regionaalhaigla