



Istraživački projekt Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ)

**Novi oralni antikoagulansi:
povezanost koncentracije lijeka i
antikoagulantnog učinka**

LAB-NOAC

HRZZ-IP-2016-06-8208

Sandra Margetić

Zagreb, 22. ožujka 2018.

Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka (LAB-NOAC)

Prijava projektnog prijedloga: 1.6.2016.



Objava rezultata vrednovanja: veljača 2017.



dorada financijskog i radnog plana

1. HRZZ
2. Voditelj projekta
3. Čelnik ustanove nositelja pr.



Ugovor o projektu



Trajanje projekta = 4 godine
(1.4.2017. - 31.3.2021.)

Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka (LAB-NOAC)

- Ime ustanove nositelja na kojoj će se provoditi projekt: **KBC Sestre milosrdnice**
- Klinika/Zavod nositelj projekta unutar KBC Sestre milosrdnice: **Klinički zavod za kemiju (KZZK)**
- Ugovoreni iznos financiranja: **600.000,00 kn**
(4 X 150.000,00 Kn)
- Projekt je objavljen na mrežnoj stranici:
www.kbcsm.hr/projekti

Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka (LAB-NOAC)



Istraživački tim (N=9)

Voditelj projekta:

Sandra

Margetić

Dr. sc., zn. sur., KBCSM

Klinički zavod za kemiju

Suradnici na projektu:

Ime	Prezime	Titula	Ustanova	Klinika/Zavod
Vanja	Bašić Kes	Prof. dr. sc.	KBC Sestre milosrdnice	Klinika za neurologiju
Arijana	Lovrenčić-Huzjan	Prof. dr. sc.	KBC Sestre milosrdnice	Klinika za neurologiju
Diana	Delić-Brkljačić	Prof. dr. sc.	KBC Sestre milosrdnice	Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Nikola	Pavlović	Dr. med., doktorand	KBC Sestre milosrdnice	Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Ivana	Ćelap	Mag. med. biokem., doktorand	KBC Sestre milosrdnice	Klinički zavod za kemiju
Ana	Bronić	Dr. sc.	KBC Sestre milosrdnice	Klinički zavod za kemiju
Ivana	Vuga	Mag. med. biokem.	KBC Sestre milosrdnice	Klinički zavod za kemiju
Silvio	Bašić	Doc. dr. sc.	KB Dubrava	Zavod za neurologiju

NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI

- prevencija i liječenje tromboembolijskih bolesti



Odobrene kliničke indikacije:

- prevencija VTE u ortopediji - kirurški zahvati ugradnje umjetnog kuka i koljena
- prevencija moždanog udara (MU) i sistemne embolije (SE) u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAFA) s 1 ili više čimbenika rizika
- prevencija i liječenje primarne i ponavljajuće VTE (DVT, PE)

NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI

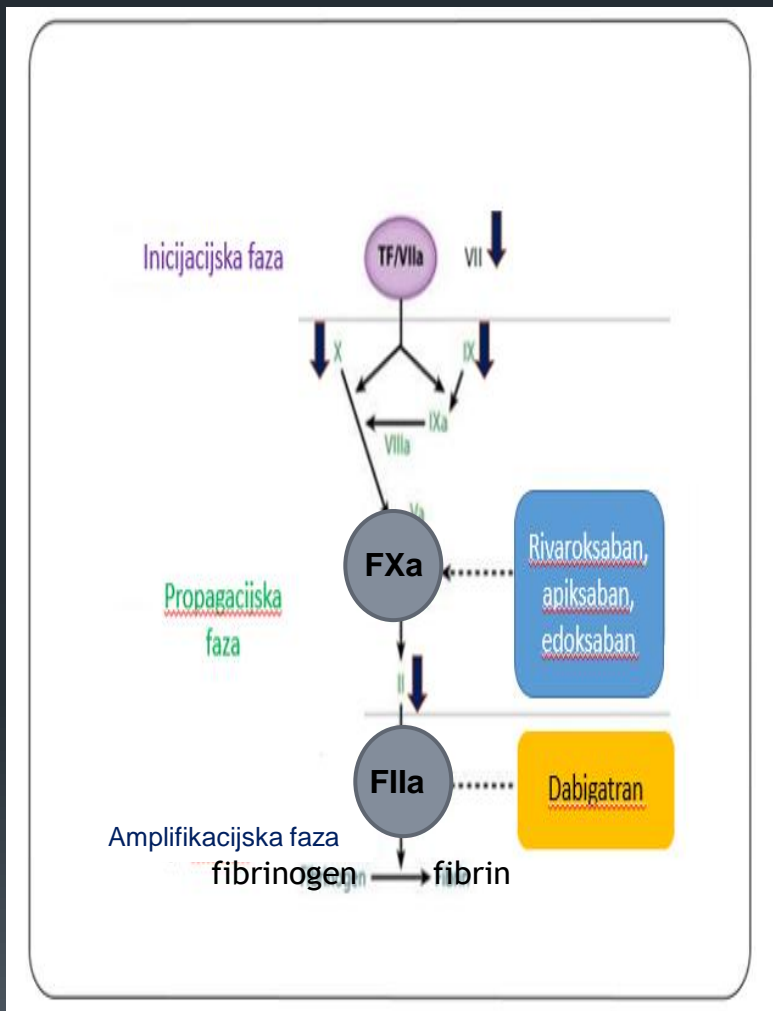
IZRAVNI INHIBITOR TROMBINA (DIT)

- **DABIGATRAN (Pradaxa)**

Boehringer Ingelheim

IZRAVNI INHIBITORI FXa

- **RIVAROKSABAN (Xarelto)**, Bayer
- **APIKASABAN (Eliquis)**, Pfizer
- **EDOKSABAN (Lixiana)**, Daiichi Sankyo



Farmakološka svojstva NOAK lijekova

Lijek	Dabigratan	Rivaroksaban	Apiksaban
Mehanizam djelovanja	direktna inhibicija FIIa (trombina)	direktna inhibicija FXa	direktna inhibicija FXa
Primjena	Oralna (2x/dan)	Oralna (1xdan)	Oralna (2xdan)
Poluvrijeme života u cirkulaciji	12 – 15 sati	5 – 13 sati	12 – 15 sati
Vežanje na proteine plazme	35%	90%	90%
Eliminacija putem bubrega	80%	66%	25%
Vrijeme vršne koncentracije u plazmi	1 – 3 sata	2 – 3 sata	2 – 3 sata
CYP450	Ne	Da (CYP3A4)	Da (CYP3A4)
P-glikoprotein	Da	Da	Da
Antidot	Idarucizumab	Andexanet α	Andexanet α



PREDNOSTI

- primjena u fiksnoj dozi
- doza lijeka se ne podešava prema rezultatu laboratorijskog testa
- ne zahtijevaju učestalo laboratorijsko praćenje
 - brz početak i kraj djelovanja (kratko poluvrijeme života u cirkulaciji)
 - ne interferiraju značajno s hranom
 - manje interferencija s lijekovima
 - veća bioraspoloživost

OGRANIČENJA

- kontraindicirani kod bolesnika s kroničnom bolešću bubrega i/ili jetre
- ograničena dostupnost metoda za procjenu antikoagulantnog učinka
 - nije definiran terapijski raspon (nisu poznate terapijske koncentracije lijeka)
- specifični antidoti postaju dostupni, ali su izrazito skupi

Utjecaj NOAK lijekova na pretrage hemostaze



1. Opće koagulacijske pretrage: PV, APTV, TV

- Različit utjecaj ovisno o:
 - lijeku (DTI: TV, APTV; RIVA/API: PV)
 - reagensu za pojedine pretrage (različita osjetljivost pojedinih reagensa)
 - vremenu uzorkovanja u odnosu na zadnju dozu
 - dozi lijeka i režimu doziranja
 - koncentraciji lijeka u cirkulaciji

Opće pretrage nisu prikladne niti standardizirane za NOAK lijekove !!!

Potrebno je poznavati utjecaj NOAK-a na rezultate općih pretraga u svrhu interpretacije rezultata!!!

Relationship between dabigatran concentrations in plasma and results of routine coagulation assays PT, APTT, TT and fibrinogen

N=43



Table 1. Relationship between dabigatran concentrations and results of routine coagulation assays.

Assay	DABIG ng/mL	TT sec	PT % activity	PT INR	APTT sec	APTT ratio	Fibrinogen g/L
Commercial reagent (Siemens)	Innovance DTI	BC Thrombin	Innovin	Innovin	Actin FS	Actin FS	Multifibren U
N= 25							
Median	54	69	82	1.1	37.5	1.36	4.0
95%CI	43 - 70	45-90	64 - 90	1.1 - 1.3	35 - 41	1.3 - 1.5	3.1 - 5.2
IQR	43 - 70	45-90	66 - 89	1.1 - 1.2	35 - 41	1.3 - 1.5	3.2 - 5.2
N=18							
Median	209	>150	50	1.46	65.0	2.35	3.1
95%CI	141 - 321	>150	44 - 55	1.3- 1.6	50 - 69	1.8 - 2.5	2.3 - 3.7
IQR	141 - 305	>150	44 - 54	1.3 - 1.6	52 - 70	1.9 - 2.5	2.3 - 3.7
P	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.0007	0.0001	0.0001	0.0208

P = statistical significance (P < 0.05 was considered significant); 95%CI = 95% confidence interval for median; IQR = interquartile range

Clin Toxicol (Phila). 2012 Aug;50(7):571-3. doi: 10.3109/15563650.2012.705290. Epub 2012 Jul 17.

Fatal gastrointestinal hemorrhage after a single dose of dabigatran.

Korman L¹, Ho S, Shiral P, Boush H.

Author information

Abstract

INTRODUCTION: Dabigatran (Pradaxa) is a new oral anticoagulant approved by the Food and Drug Administration (FDA), available internationally and indicated as an alternative to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Dabigatran does not require laboratory monitoring and its kinetics allow for a more rapid onset of action with a time to peak concentration of 1.25-1.5 h. We are reporting a fatality resulting from gastrointestinal bleeding after the ingestion of a single dose of

Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding

Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D.



Article Figures/Media

Metric

April 4, 2013

N Engl J Med 2013; 368:1272-1274

DOI: 10.1056/NEJMp1302834



4 References 195 Citing Articles

Prikaz slučaja: mjerenje antikoagulantnog učinka dabigatrana kod pacijentice s akutnim bubrežnim zatajenjem

Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Nov;10(11):1191-1202. doi: 10.1080/17512433.2017.1370369. Epub 2017 Aug 28.

Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients.

Stöllberger C¹

Expert Rev Clin Pharmacol 2017;10:1191-202.

Abstract

This review attempts to summarise what is known about Drug-drug interactions (DDIs) of the new oral anticoagulants (NOACs) in elderly patients. The literature was searched for: 'CYP3A4', 'CYP2C9', 'P-glycoprotein', 'acetylsalicylic-acid', 'non-steroidal anti-inflammatory', 'clopidogrel', 'ticagrelor', 'prasugrel' and 'dabigatran', 'rivaroxaban', 'edoxaban', or 'apixaban'. 'Elderly' was defined as ≥ 75 years. Areas covered: Publications about DDIs of NOACs were found for 35% of 140 potentially interacting drugs. Reports about DDIs of cardiovascular drugs, were most frequent, followed by anti-infective and nervous system drugs. Reports about elderly were found for only 47 patients. DDIs were reported most frequently in association with dabigatran. Dabigatran is the only NOAC interacting with proton-pump-inhibitors. Expert commentary: Dabigatran was the first NOAC approved, so it is not possible to determine whether the higher number of reports about DDIs with dabigatran compared with other NOACs is due to a higher rate of DDIs or to the length of time during which this drug has been in use. Most of the data is derived from subgroup-analyses of trials, sponsored by NOAC manufacturers, consequently there is a lack of independent data. Because of the scarcity of data, the clinical relevance of DDIs of NOACs is uncertain at present, especially in elderly patients.

Laboratory Monitoring or Measurement of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Advantages, Limitations and Future Challenges.

Favaloro EJ¹, Pasalic L², Curnow J², Lippi G².

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: The Direct Oral Anticoagulants (DOACs) represent a new generation of antithrombotic agents, providing direct inhibition of either thrombin (factor IIa; FIIa) or activated factor X (FXa). Around the globe, their use is progressively rising, as these new agents replace the historical anticoagulants (heparin and vitamin K antagonists including warfarin) for various clinical conditions in medical practice. Other acronyms used to designate DOACs include TSOAC (target specific oral anticoagulants) and NOAC (novel; or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants). Currently available DOACS include dabigatran (FIIa inhibitor), along with rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban (FXa inhibitors).

OBJECTIVE: This narrative review aims to briefly summarise the evidence concerning utility of different laboratory assays for qualitative or quantitative assessment of DOACs, emphasizing the difference between 'drug monitoring' and 'drug measurement' and ultimately discussing advantages and limitations of these processes.

RESULTS AND CONCLUSION: Recently, the dogma that these innovative anticoagulant agents will not necessitate laboratory testing has been challenged with the recognition that assessment of drug concentration or activity may be required in some circumstances, although this does not immediately translate to the concept of 'drug monitoring'.

Curr Drug Metab 2017;18:598-608.

Laboratory testing for Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Are we ready? http://www.hkcpath.org/files/topical_update_v12i1.pdf 2017;12(1)

Dr. Rock LEUNG
Associate Consultant, Division of Haematology
Queen Mary Hospital, Hong Kong



Topical Update –
The Hong Kong College of Pathologists

New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now!

Hugo ten Cate^{1,2}

Abstract

New oral anticoagulants (NOACs) have been introduced to improve anticoagulant therapy worldwide, but safe implementation may require additional measures. First, optimization of dose adjustment based on therapeutic levels of the drug may be more appropriate than fixed dose therapy. The development and implementation in quantitative laboratory assays will enable further dose optimization. Second, non-adherence to medication is a potential threat to the safe use of NOACs. Since cardiovascular medication may not be optimally used in about 50% of patients, procedures to improve adherence are imperative, also for NOAC therapy and in particular in elderly patients.

Keywords: New oral anticoagulants, Adherence, Vitamin K antagonists, Laboratory assays

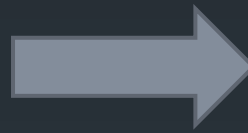
Prva klinička iskustva s NOAK lijekovima



rasprave u stručnoj i znanstvenoj literaturi o potrebi implementacije specifičnih koagulacijskih pretraga za kvantitativno određivanje koncentracije lijeka !!!



Razvoj kvantitativnih metoda mjerenja koncentracije NOAK lijekova



Koja klinička stanja/situacije zahtijevaju određivanje koncentracije lijeka ?



Kliničke studije o NOAK lijekovima



usporedba terapijske učinkovitosti i neželjenih učinaka NOAK lijekova u odnosu na VKA i heparin (LMWH)



- RE-LY, BISTRO, RE-COVER
(dabigatran)
- EINSTEIN-VTE, ROCKET-AF,
MAGELLAN, RECORD,
ARISTOTLE
(rivaroksaban i apiksaban)



Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. **Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of randomized evaluation in long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial.** *Circulation* 2011;123:2363-72.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. **Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.** *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, **ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.** *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, et al. **Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.** *N Engl J Med* 2011;365:981-92.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J et al. **RE-COVER Study Group: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism.** *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.

Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P et al., **EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism.** *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.

Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A: **Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials.** *BMJ* 2012;345:e7498.

Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Díaz R, Easton JD, Gersh BJ, Granger CB, et al. **Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (aristotle) trial: Design and rationale.** *Am Heart J* 2010;159:331-9.

Kliničke studije o NOAK lijekovima



usporedba terapijske učinkovitosti i neželjenih učinaka NOAK lijekova u odnosu na VKA i heparine (LMWH)



- RE-LY, BISTRO, RE-COVER (dabigatran)
- EINSTEIN-VTE, ROCKET-AF, MAGELLAN, RECORD (rivaroksaban i apiksaban)



koncentracije lijeka u cirkulaciji

- vršne i minimalne
- terapijske ?
- „kritične” ??
- povezanost s učinkom liječenja ???
- povezanost s neželjenim učincima ???



- malobrojne
- uglavnom na zdravim ispitanicima, a ne na bolesnicima
- jednokratno mjerenje koncentracija lijeka (vršna i/ili minimalna)
- **niti jedno istraživanje do danas nije uključilo vremensko praćenje bolesnika !!!**
- **nema istraživanja o povezanosti koncentracija lijeka i učinkovitosti liječenja/neželjenih učinaka !!!**

The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)



Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

ORIGINAL ARTICLE

Paul A. Reilly, PhD,* Thorsten Lehr, PhD,†‡ Sebastian Haertter
Stuart J. Connolly, MD,§ Salim Yusuf, MD, DPHIL,§ John W. Eikelboom, MD,§,§
Michael D. Ezekowitz, MD, PhD,|| Gerhard Nehmiz, PhD,† Susan Wang, PhD,*
Lars Wallentin, MD, PhD,¶ on behalf of the RE-LY Investigators
*Ridgefield, Connecticut; Biberach and Saarbrücken, Germany; Hamilton, Ontario, Canada;
Winnipeg, Pennsylvania; and Uppsala, Sweden*

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., et al.

Objectives

The goal of this study was to analyze the impact of dabigatran plasma concentrations, patient demographics, and aspirin (ASA) use on frequencies of ischemic strokes/systemic emboli and major bleeds in atrial fibrillation patients.

Background

The efficacy and safety of dabigatran etexilate were demonstrated in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial, but a therapeutic concentration range has not been defined.

Methods

In a pre-specified analysis of RE-LY, plasma concentrations of dabigatran were determined in patients treated with dabigatran etexilate 110 mg twice daily (bid) or 150 mg bid and correlated with the clinical outcomes of ischemic stroke/systemic embolism and major bleeding using univariate and multivariate logistic regression and Cox regression models. Patient demographics and ASA use were assessed descriptively and as covariates.

Results

Plasma concentrations were obtained from 9,183 patients, with 112 ischemic strokes/systemic emboli (1.3%) and 323 major bleeds (3.8%) recorded. Dabigatran levels were dependent on renal function, age, weight, and female sex, but not ethnicity, geographic region, ASA use, or clopidogrel use. A multiple logistic regression model (c-statistic 0.657, 95% confidence interval [CI]: 0.61 to 0.71) showed that the risk of ischemic events was inversely related to trough dabigatran concentrations (p = 0.045), with age and previous stroke (both p < 0.0001) as significant covariates. Multiple logistic regression (c-statistic 0.715, 95% CI: 0.69 to 0.74) showed major bleeding risk increased with dabigatran exposure (p < 0.0001), age (p < 0.0001), ASA use (p < 0.0003), and diabetes (p = 0.018) as significant covariates.

Conclusions

Ischemic stroke and bleeding outcomes were correlated with dabigatran plasma concentrations. Age was the most important covariate. Individual benefit-risk might be improved by tailoring dabigatran dose after considering selected patient characteristics. (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy [RE-LY] With Dabigatran Etexilate; NCT00262600) (J Am Coll Cardiol 2014;63:321-8) © 2014 by the American College of Cardiology Foundation

Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka

ISPITANICI

bolesnici liječeni NOAK lijekovima:

- kardiološki bolesnici (FA)
- neurološki bolesnici (st. post. CVI, FA)



dugotrajno liječenje



praćenje 24 mjeseca

- traumatološki bolesnici (endoproteze koljena i kuka)



kratkotrajno liječenje

10 d – koljeno

28 -35 d kuk



praćenje tijekom
liječenja

Vremenske točke mjerenja

Kardiološki bolesnici
Neurološki bolesnici

- 1. mjerenje - 1. - 2. tjedan
- 2. mjerenje - 1. mjesec
- 3. mjerenje - 3. mjesec
- 4. mjerenje - 6. mjesec
- 5. mjerenje - 12. mjesec
- 6. mjerenje - 18. mjesec
- 7. mjerenje - 24. mjesec

**Ukupno vrijeme praćenja:
24 mjeseca**

Uključivanje u istraživanje:

1. Ime i prezime ispitanika/datum uključivanja
2. Obrasci: informirani pristanak/anamnestički podatci

Bolesnici Klinike za neurologiju
Bolesnici Klinike za bolesti srca i krvnih žila

Uzorkovanje venske krvi: 7 vremenskih točaka (maksimalno)



Vršna koncentracija lijeka (VRK) - uzorci se uzimaju 1-3 sata (opt. 2 sata) nakon zadnje doze



Minimalna koncentracija lijeka (MIK) - uzorci se uzimaju 1-2 sata prije slijedeće doze



Traumatološki bolesnici
(endoproteze koljena i kuka)

- 1. mjerenje: 1. dan liječenja
- 2. mjerenje: 5. dan liječenja
- 3. mjerenje: 8. - 10. dan liječenja (pri otpustu bolesnika)
- 4. mjerenje: zadnji dan primjene lijeka (kontrola)

**Ukupno vrijeme praćenja:
~ 10 d (koljeno)
~ 35 dana (kuk)**

Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka (LAB-NOAC)

Uključivanje u istraživanje:

1. Ime i prezime ispitanika/datum uključivanja
2. Obrasci: informirani pristanak/anamnestički podatci

Bolesnici Klinike za neurologiju
Bolesnici Klinike za bolesti srca i krvnih žila

Uzorkovanje venske krvi: 7 vremenskih točaka (maksimalno)



Vršna koncentracija lijeka (VRK) - uzorci se uzimaju 1-3 sata (opt. 2 sata) nakon zadnje doze



3,5 mL x2
2 epruvete za koagulacijske pretrage

+

1 epruveta za KKS (3 mL)

+

1 epruveta za biokemijske pretrage (4 mL)

VRK

Minimalna koncentracija lijeka (MIK) - uzorci se uzimaju 1-2 sata prije slijedeće doze



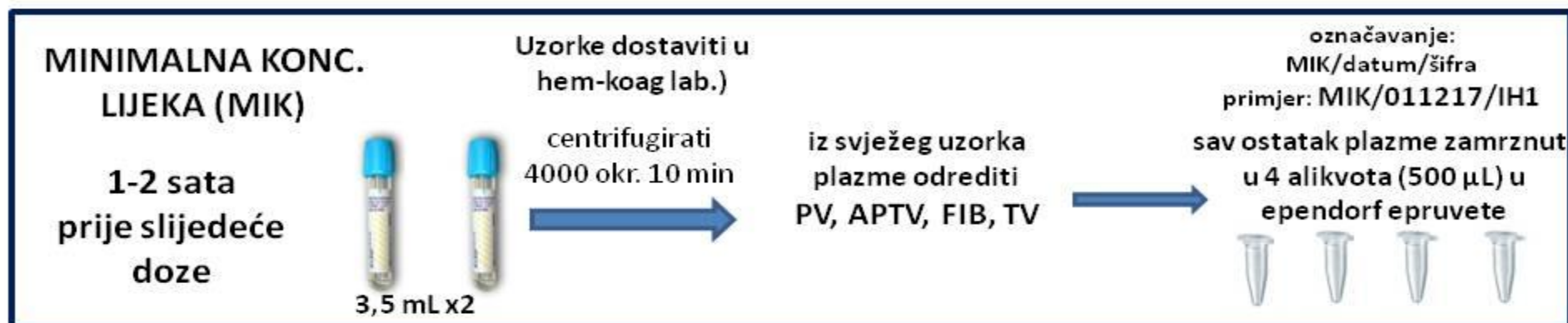
3,5 mL x2

2 epruvete za koagulacijske pretrage

MIK

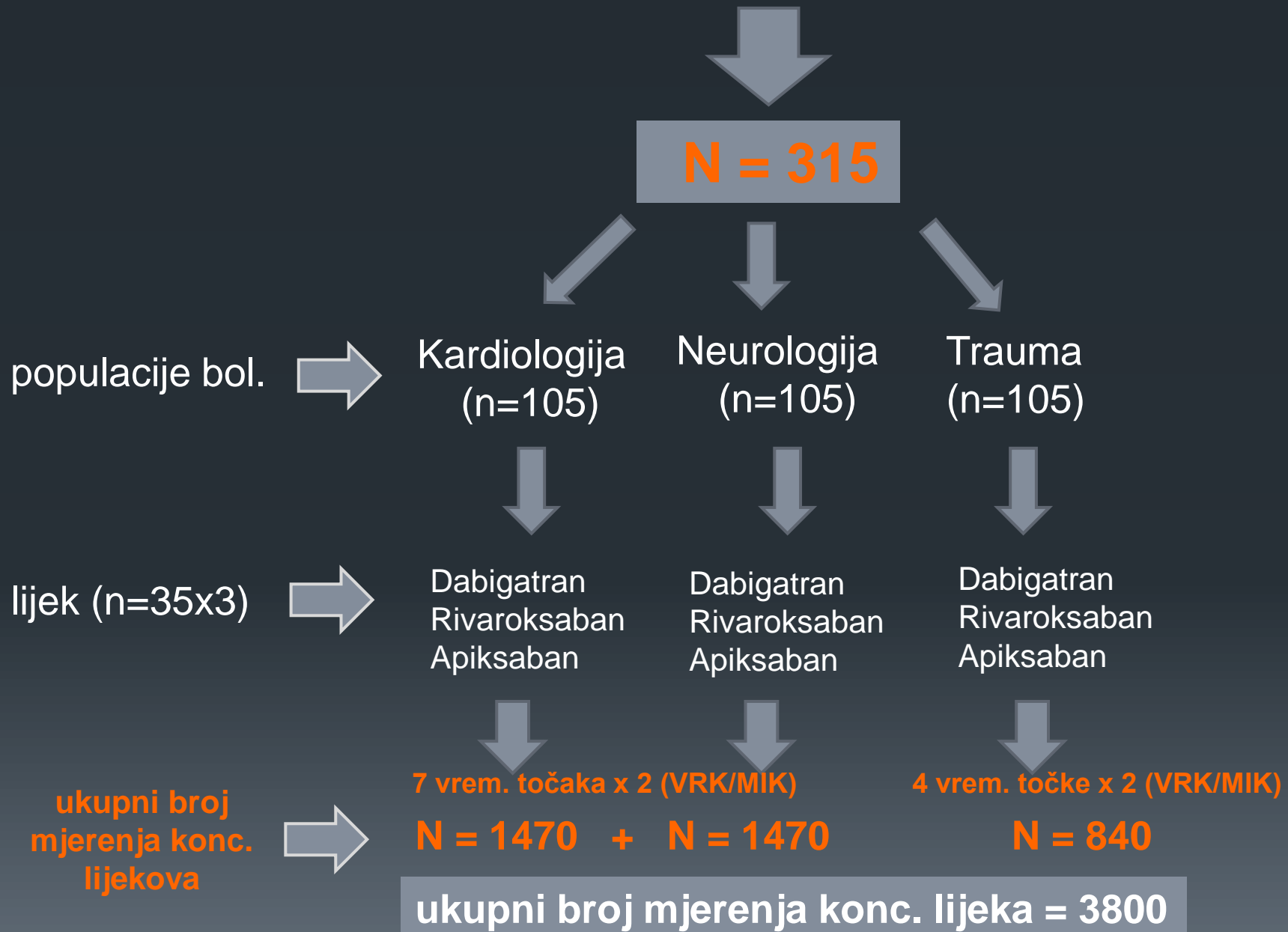
Protokol za pohranu uzoraka i izvođenje pretraga

Protokol za izvođenje pretraga i pohranu uzoraka zamrzavanjem (kardiološki i neurološki bolesnici)



eGFR = procjena glomerularne filtracije računskim testom

Procjena veličine uzorka (broj ispitanika)



Ciljevi istraživanja:

1. Ispitati VRK i MIK lijeka i njihovu povezanost s
 - « antikoagulantnim učinkom i neželjenim učincima liječenja (krvarenje, tromboza)
 - « demografskim čimbenicima (dob, spol)
 - « patofiziološkim čimbenicima (funkcija bubrega, funkcija jetre, indeks tjelesne mase, istodobna primjena drugih lijekova za koje postoje pokazatelji o utjecaju na liječenje NOAK lijekovima)
 - « režimom doziranja (jednokratno, dvokratno, ukupna dnevna doza)
2. Ispitati klinička stanja u kojima je potrebno odrediti koncentraciju NOAK lijeka
3. Ispitati optimalno vrijeme uzorkovanja (VRK ili MIK) u procjeni antikoagulantnog učinka/neželjenih učinaka
4. Ispitati analitičke značajke i kliničku usporedivost dviju različitih kvantitativnih metoda određivanja konc. sva tri NOAK lijeka

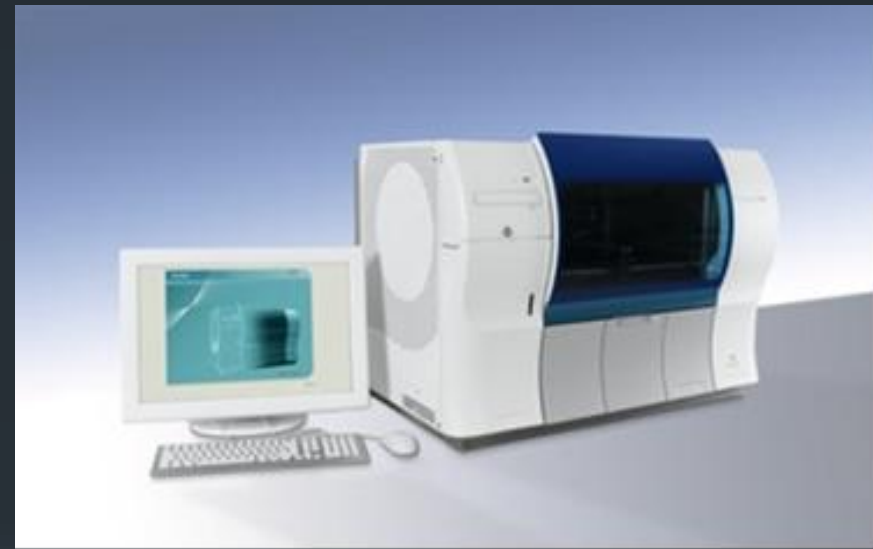
Analitički sustavi za određivanje koncentracije NOAK lijekova

**Behring Coagulation System XP
(BCSXP), Siemens, Njemačka**



**Analizator na kojem se izvode
sve automatizirane pretrage**

**STA Compact MAX,
Stago, Francuska**



**Analizator ustupljen KZZK za
potrebe istraživačkog projekta**

Metode određivanja dabigatrana

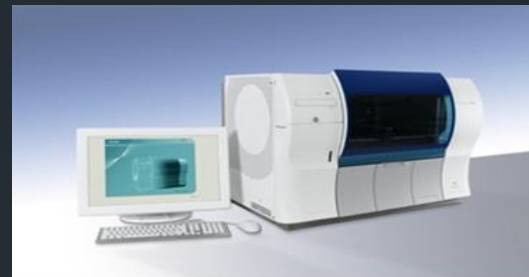


Innovance DTI test (BCSXP)

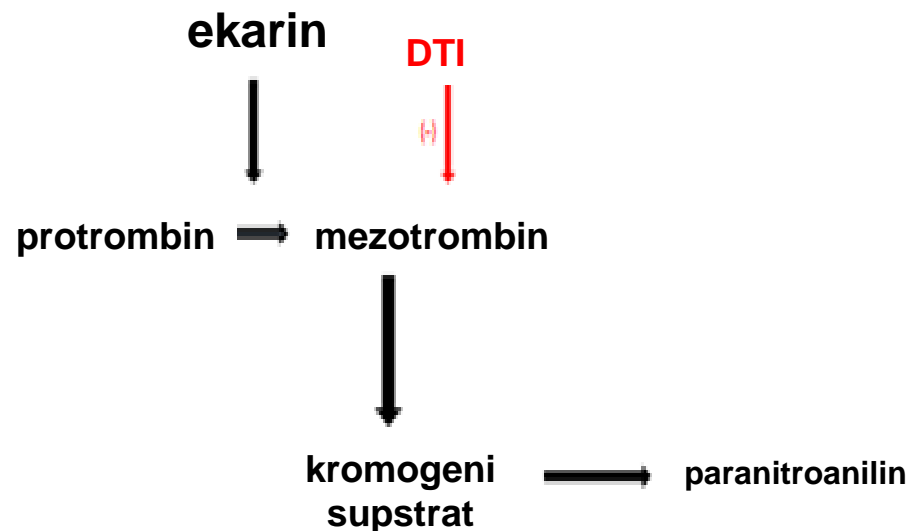


Dabigatran + trombin (suvišak) \rightarrow [dabigatran-trombin] + trombin (ostatni)

Trombin (ostatni) + kromogeni supstrat trombina \rightarrow tripeptid + boja (405 nm)



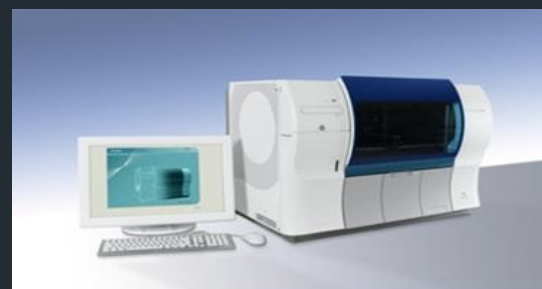
ECA II test (Compact Max)



Metode određivanja rivaroksabana i apiksabana



Innovance anti-Xa (BCSXP)



Liquid anti-Xa (Compact MAX)



RIVAR/APIKS

FXa



FXa-R/A + FXa ostatni

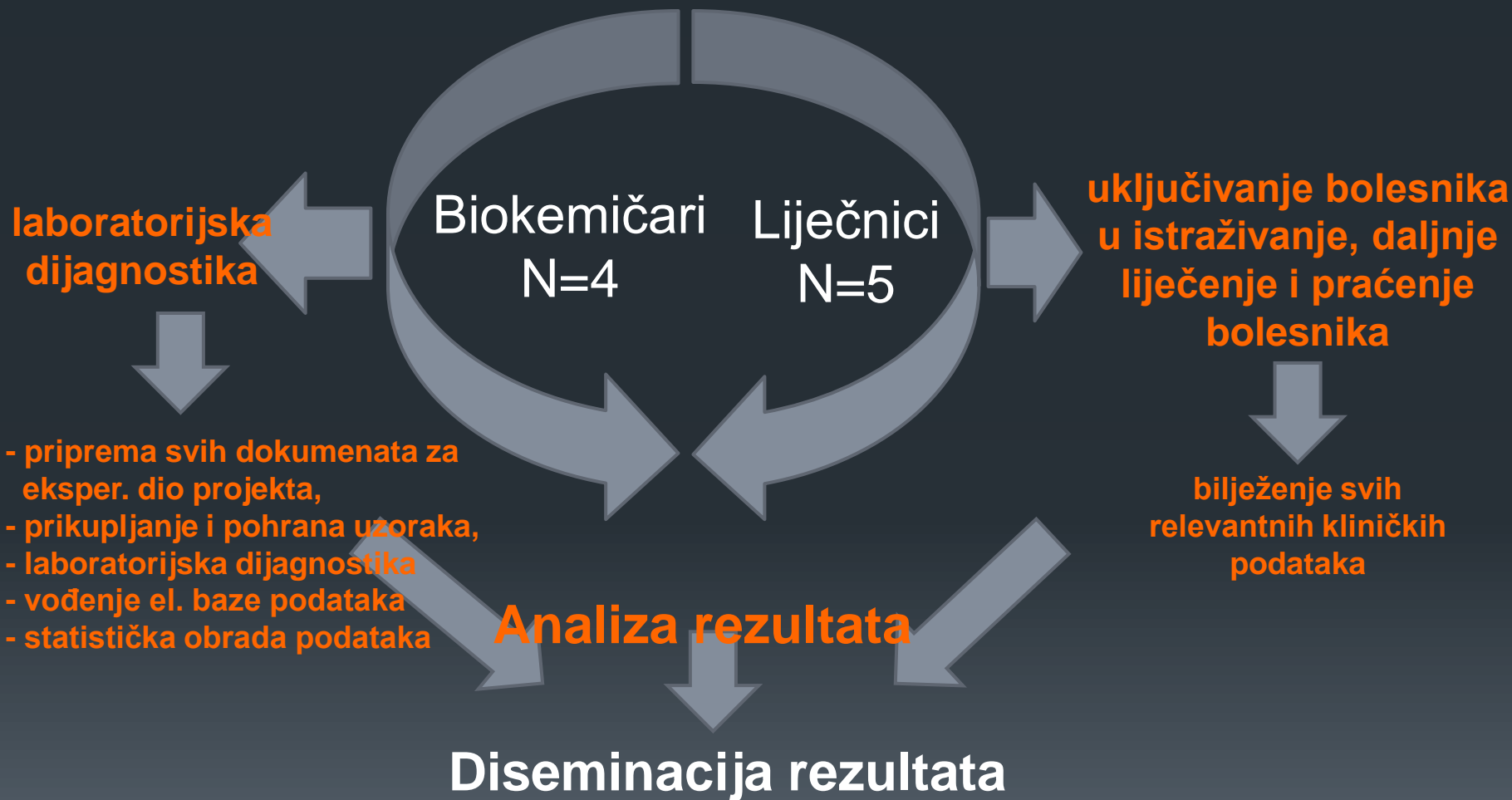
FXa ostatni + kromog. sup.- pNA



pNA (~ 400 nm)

Istraživačka skupina (tim suradnika)

N=9



Očekivani doprinos istraživanja:

- razumijevanje patofizioloških procesa bolesnika na NOAK lijekovima
- analitička i klinička obilježja različitih kvantitativnih metoda određivanja koncentracije NOAK lijekova (dvije metode/dva analitička sustava)
- ispitivanje minimalnih i vršnih koncentracija pojedinih NOAK lijekova u pojedinim kliničkim indikacijama liječenja
- definiranje kliničkih stanja/situacija i/ili populacija bolesnika u kojima je određivanje konc. NOAK lijekova klinički značajno
- osnova za kreiranje smjernica za implementaciju specifičnih kvantitativnih metoda određivanja konc. NOAK lijekova u definiranim kliničkim stanjima
- doprinos standardizaciji protokola u praćenju liječenja, ali i u daljnjim istraživanjima

1.4.2018. = 1. „obljetnica” projekta LAB-NOAC

1.4.2017. - 31.3. 2018. (1/4)



- koordinacija istraživačkog tima, predstavljanje programa projekta, dogovor o izvođenju svake pojedine faze projekta, definiranje svih zadaća pojedinih suradnika...
- izrada pisanih obrazaca, protokola i elektronske baze podataka
- nabava znanstvene literature (4 udžbenika)
- sudjelovanje na 1. znanstvenom skupu (voditelj i jedan suradnik)
- objava projekta na mrežnoj stranici KBC Sestre milosrdnice

- implementacija analitičkih metoda/sustava (nabava 2. analitičkog sustava, uvođenje i inicijalna verifikacija svih metoda, uključivanje u VKK)

- početak eksperimentalnog dijela: uključivanje bolesnika u liječenje, prikupljanje i pohrana uzoraka

- izvještaj za 1. godinu projekta prema prihvaćenom radnom i financijskom planu