

**PROPOSITIONS SUR LE MANIEMENT DE L'ARGATROBAN, SON SUIVI THERAPEUTIQUE ET  
LA QUESTION PARTICULIÈRE DES « VACCINE-INDUCED IMMUNE THROMBOTIC  
THROMBOCYTOPENIA » (VITT)**

*Version 1, validée par le bureau, le 29/04/2021*

**Auteurs coordonnateurs :** Virginie Siguret et Thomas Lecompte

**Co-auteurs :** Elodie Boissier, Emmanuel de Maistre, Isabelle Gouin-Thibault, Chloé James, Dominique Lasne, Christine Mouton, Philippe Nguyen sous l'égide du GFHT

**Points essentiels**

- L'argatroban (Arganova®), anticoagulant anti-IIa direct administré en perfusion intra-veineuse continue, a été récemment proposé comme **anticoagulant de première intention dans la prise en charge des Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)**.
- Dans la VITT, la dose initiale proposée est de **0,5 µg x kg<sup>-1</sup> x min<sup>-1</sup>** à ajuster en fonction des résultats biologiques **en liaison avec un praticien expérimenté en hémostase**. **Premier contrôle : 4h après le début de la perfusion** puis contrôles réguliers toutes les 4h jusqu'à l'obtention de l'équilibre, puis au moins une fois par jour.
- Pour le suivi biologique d'un patient avec VITT, il est préférable d'estimer **par l'activité anti-IIa la concentration plasmatique de l'argatroban**, avec une **zone souhaitable de 0,5 à 1,5 µg/mL**, à affiner en fonction des facteurs de risque hémorragique et thrombotique, et à réévaluer fréquemment, notamment en fonction de l'évolution de la numération plaquettaire.
- Concernant le suivi avec le TCA, un TCA ratio entre 1,5 et 2,5 est proposé dans la VITT, en tenant compte de la sensibilité du réactif à l'argatroban ; prendre en compte aussi des anomalies sous-jacentes susceptibles de faire varier le TCA et mesurer en parallèle l'activité anti-IIa correspondante dans un centre de recours, le cas échéant.
- Les **ajustements posologiques** sont effectués **par paliers de 0,1 à 0,2 µg x kg<sup>-1</sup> x min<sup>-1</sup>** en fonction de la posologie initiale, des résultats biologiques et du contexte, en s'aidant des nomogrammes pour régler le débit de perfusion (réglette disponible).
- **Surveiller régulièrement l'hémogramme (Hb, plaquettes) et la fonction hépatique**, en fonction de l'évolution clinique, surtout si le patient est instable.

**Contexte**

L'argatroban (Arganova®) est un anticoagulant anti-IIa direct administré par voie intra-veineuse continue (IV) ayant une autorisation de mise sur le marché pour la prévention et le traitement des thromboses associées aux thrombopénies induites par l'héparine (TIH) (1-3). Il a été récemment proposé comme **anticoagulant de première intention dans la prise en charge des Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)** (propositions SMNV, GFHT). Cette complication très rare de certains vaccins contre la COVID-19 survient dans les 28 jours suivant l'injection et associe thrombopénie et thromboses, le plus souvent de localisation atypique (thromboses veineuses cérébrales, splanchniques...) (4-6). Des anticorps anti-PF4 détectés par méthode ELISA avec certains réactifs ont été mis en évidence chez ces patients, permettant d'évoquer un mécanisme immunologique proche, mais non identique à celui des TIH. C'est ce qui a conduit plusieurs sociétés professionnelles à choisir l'argatroban, anticoagulant non héparinique, dans les situations d'urgence (7). Du fait du risque hémorragique (risque de transformation hémorragique secondaire des thromboses veineuses cérébrales, thrombopénie marquée), un anticoagulant d'action immédiate et de demi-vie courte comme celles de l'argatroban semble préférable à d'autres médicaments (fondaparinux, danaparoiide, anticoagulants oraux directs) à la phase aiguë des VITT (7). Compte tenu de son maniement délicat et rare en pratique, l'argatroban doit être conduit par une équipe pluri-disciplinaire, impliquant un praticien expérimenté en hémostase au plan régional, et s'appuyer sur un document de référence établi selon un processus formalisé de l'établissement de soin.

En plus du RCP et des données pauvres de la littérature, ces propositions prennent en compte les publications antérieures du GFHT et le partage d'expériences sur le terrain concernant le maniement de l'argatroban.

### Comment l'argatroban agit-il ?

L'argatroban est un inhibiteur sélectif direct de la thrombine libre ou liée au caillot. Dérivé synthétique de la L-arginine, cette petite molécule (527 Da) se fixe de façon non covalente et réversible au site actif de la thrombine (8).

### Quelles sont les propriétés pharmacocinétiques de l'argatroban ?

Il est caractérisé par un délai d'action rapide, avec une atteinte de l'équilibre 4 heures après le début de la perfusion IV continue (9). La fraction liée aux protéines plasmatiques est estimée à 54 %. Il est métabolisé par le foie (cytochrome P450 3A4/5) en différents métabolites dont l'un est actif. Il présente l'avantage de ne pas être éliminé par le rein. Sa demi-vie d'élimination est courte, d'environ 50 min en l'absence d'altération de la fonction hépatique. La variabilité inter-individuelle de la réponse est faible en fonction de l'âge, du sexe et de l'état de la fonction rénale (9).

### Quelles sont les contre-indications de l'argatroban ?

Hémorragie non contrôlée.

Insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C).

Hypersensibilité à l'argatroban ou à ses excipients (sorbitol, éthanol) ; contre-indication chez les intolérants au fructose (1)

### Quelles sont les différentes présentations de l'argatroban ? Attention à une possible confusion.

Arganova® **1 mg/mL** : solution pour perfusion prête à l'emploi (1)

Arganova® **100 mg/mL** : solution à diluer pour perfusion – flacon multi doses

### A quelle posologie d'argatroban faut-il débiter le traitement ?

#### - en cas de TIH à la phase aiguë

Le RCP propose une posologie initiale de  $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$  qui conduit le plus souvent à une anticoagulation excessive. C'est pourquoi, dans les recommandations GFHT/GIHP/SFAR (2019), il est proposé que la posologie initiale soit de  $1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$  en perfusion continue, **réduite à  $0,5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$  chez les patients de réanimation, de chirurgie cardiaque et en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), ceci afin d'éviter un surdosage (accord fort) (2). La zone cible des concentrations plasmatiques est de  $0,5$  à  $1,5 \mu\text{g/mL}$  ou un TCA ratio entre  $1,5$  et  $3,0$  sans dépasser **100 secondes** (*vide infra*) (2). Compte tenu de sa demi-vie courte, l'équilibre peut être obtenu en quelques heures après ajustement posologique (10).**

#### - en cas de VITT

La prescription est **hors AMM** et repose sur des avis d'experts et de sociétés professionnelles (7) ; les choix de posologies doivent être argumentés en fonction du profil du patient. Le contexte particulier des VITT diffère de celui de la TIH dans la mesure où **la thrombopénie observée peut être très marquée et s'accompagner d'un syndrome hémorragique, en particulier lorsque la thrombopénie est inférieure à 50 Giga/L (4-5).**

Il est proposé de débiter à la posologie **de  $0,5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ , avec une zone cible de  $0,5$  à  $1,5 \mu\text{g/mL}$  (*vide infra*), à affiner en fonction du profil du patient : hémorragique, partie inférieure de la zone cible, ou thrombotique, partie supérieure de la zone cible.**

**S'agissant des thromboses veineuses cérébrales** qui ne sont que très rarement observées dans un contexte de TIH, **le risque hémorragique ou la nécessité d'un acte neurochirurgical urgent sont des enjeux majeurs** ; l'évolution clinique et les données de l'imagerie sont essentiels à prendre en compte (11). **L'évolution de la numération plaquettaire** (récupération d'autant plus rapide que des **Ig IV et/ou**

**une corticothérapie** ont été administrés) (7) doit également être considérée dans l'adaptation posologique de l'argatroban.

#### *Cas particulier de l'insuffisant rénal*

L'argatroban peut être utilisé chez l'insuffisant rénal sévère, et en hémodialyse (peu de données) (9).

#### *Cas particulier de l'insuffisant hépatique*

L'argatroban doit être utilisé avec prudence (posologie : *vide supra*). En effet, en cas d'**insuffisance hépatique** (Child-Pugh B), **l'exposition au médicament est multipliée par trois** et la demi-vie est d'environ 2h30 (9,12). **La présence d'une cholestase s'accompagne très rapidement d'un surdosage en argatroban.** Il convient de surveiller la fonction hépatique chez les patients instables.

### **Comment réaliser le suivi biologique de l'argatroban au laboratoire ?**

- **Prélèvement** : conditions pré-analytiques habituelles en hémostase (recommandations du GFHT)
- **Avec quels tests ?**

Prendre contact avec les biologistes du laboratoire. Il y a de nombreux arguments pour privilégier la réalisation d'une mesure de l'activité anti-IIa de l'argatroban par rapport au TCA pour l'ajustement des posologies. **Dans l'enquête menée par le GFHT du 14/04 au 20/04/2021, sur les 43 réponses des centres utilisant l'argatroban, 24 utilisent l'activité anti-IIa et 28 utilisent le TCA ; 14 utilisent les deux.**

Néanmoins, nous ne disposons pas d'essais cliniques sur l'argatroban permettant de déterminer précisément des zones adaptées en concentration massique ( $\mu\text{g/mL}$ ) (méthode de référence : LC/MS-MS), prenant en compte l'efficacité et la sécurité du médicament dans des situations cliniques diverses, y compris celles rencontrées lors de TIH (14-16).

#### **→ Temps de céphaline + activateur (TCA)**

**Avantages** : le TCA est disponible dans tous les laboratoires

#### **Inconvénients** :

-il existe de nombreuses causes possibles d'allongement du TCA, de significations cliniques diverses, particulièrement en soins intensifs ou en réanimation (CRP élevée, anticoagulant lupique, déficit en facteurs, allongements artéfactuels liés au prélèvement) ou de raccourcissement du TCA (FVIII élevé) ; le TCA ne peut être facilement interprété que s'il n'existe pas d'anomalies associées de la coagulation ou d'interférences sous-jacentes ; dans le cas contraire, il n'y a pas de corrélation entre l'allongement du TCA et les concentrations en argatroban (14-19)

- la sensibilité à l'argatroban varie largement en fonction des réactifs imposant de déterminer localement une zone adaptée propre à chaque système et chaque lot à l'aide de plasmas surchargés et correspondant à des concentrations de 0,5 à 2  $\mu\text{g/mL}$  (pour exemple, dans une étude *ex vivo* et *in vitro*, l'Actin FS a une sensibilité supérieure comparée à celles de l'Actin FSL, et de l'aPTT SynthasIL et l'aPTT SP qui sont proches) (pour une revue de la littérature sur les réactifs, se référer à Guy et al. 2015) (15) ; même si la zone cible est définie *in vitro* pour un réactif donné, un même résultat du TCA ratio peut correspondre à des concentrations variables en  $\mu\text{g/mL}$  du fait de possibles anomalies sous-jacentes de la coagulation.

- la sensibilité du TCA est insuffisante pour les concentrations élevées d'argatroban ( $> 2 \mu\text{g/mL}$ ) avec un fort infléchissement de la courbe du TCA ratio en fonction des concentrations du médicament ; il existe alors un risque important de sous-estimer une anticoagulation excessive (14-18).

→ **Estimation de la concentration plasmatique déduite de l'activité anti-IIa :**

- *Temps de thrombine en plasma dilué*
  - Principe : mesure chronométrique de l'activité anti-IIa basée sur l'inhibition d'une quantité constante et définie de thrombine. Un mélange du plasma à étudier préalablement dilué en tampon et d'un pool de plasma normal est réalisé. La coagulation est déclenchée par l'ajout de thrombine humaine. L'allongement du temps de coagulation est proportionnel à la concentration en argatroban (anti-IIa) dans l'échantillon. Un étalonnage en 5 points à l'aide de calibrants titrés en argatroban commerciaux, permet de rendre les résultats en  $\mu\text{g/mL}$  d'argatroban (10,15-16).  
Limite de quantification : 0,1  $\mu\text{g/mL}$   
Domaine de mesure : 0,1-2,0  $\mu\text{g/mL}$  (dilutions du plasma possibles)
  - Avantages : méthode adaptable sur différents automates. Insensible aux anomalies sous-jacentes de la coagulation. Durée de stabilité satisfaisante (7j) des contrôles dédiés après reconstitution. Stabilité en sang total pendant 24h (20)
  - Inconvénients : durée de stabilité courte du réactif après reconstitution (cf spécificités techniques)
- *Test chronométrique à l'écarine*  
Utilisé en recherche uniquement (10,18).
- *Test chromogénique à l'écarine*
  - Principe : le plasma dilué est mélangé à un réactif contenant de la prothrombine humaine. L'écarine, protéase purifiée extraite du venin de la vipère *Echis carinatus*, transforme la prothrombine en meizothrombine capable de cliver un substrat chromogène. La meizothrombine, comme la thrombine, est sensible à l'action inhibitrice de l'argatroban. L'étalonnage en 4 points est réalisé à l'aide de calibrants titrés en argatroban (0,5 à 2,0  $\mu\text{g/mL}$ ), permettant de rendre les résultats en  $\mu\text{g/mL}$  (17-18, 21). Nécessite une validation locale.
  - Domaine de mesure : 0,1 à 2,0  $\mu\text{g/mL}$
  - Avantages : stabilité 3 jours dans l'appareil après reconstitution, 28 jours entre 2°C et 8°C

→ **Activated clotting time en sang total**

- Contexte : utilisé uniquement lors d'angioplastie / changement de valve par voie percutanée (17) ; ne pas utiliser dans le contexte de TIH ou VITT.

• **Quelles sont les cibles souhaitées ?**

**Contexte de TIH :**

→ **TCA** : la zone thérapeutique mentionnée dans le RCP, à savoir un ratio du TCA entre 1,5 et 3,0 sans dépasser 100 secondes, a été établie dans les études pivots historiques des années 90 sans précisions sur le réactif utilisé. En pratique, les zones cibles observées plus récemment dans la littérature et dans notre expérience sont un **ratio du TCA de 1,5 à 3,0 (avec un TCA < 90 sec) ou un TCA entre 50-80 secondes selon la sensibilité du réactif (2).**

→ **concentration plasmatique de l'argatroban déduite de l'activité anti-IIa : 0,5 à 1,5  $\mu\text{g/mL}$ , à moduler en fonction du risque hémorragique et thrombotique (2).**

**Contexte de VITT :**

**Compte tenu de la localisation de thromboses atypiques (cérébrales et digestives), avec un risque de transformation hémorragique, et ce d'autant qu'il existe une thrombopénie, il est particulièrement important d'éviter une anticoagulation excessive.**

→ Pour la mesure de l'activité anti-IIa d'argatroban, une zone souhaitable de 0,5 à 1,5 µg/mL est proposée, **à affiner en fonction des facteurs de risque hémorragique et thrombotique du patient, et à réévaluer en fonction de l'évolution clinique et de la numération plaquettaire.**

→ Pour le TCA ratio, il est proposé de viser la partie inférieure de la zone thérapeutique en cas de risque hémorragique accru, à savoir un TCA ratio compris entre 1,5 et 2,5.

A noter qu'en l'absence d'évolution notable de la situation clinique, les concentrations circulantes sont stables quand l'équilibre est atteint.

→ Une option est de conjuguer les deux approches si l'activité anti-IIa n'est pas immédiatement disponible : soit les deux dans le même établissement, soit le TCA ratio réalisé dans l'établissement où le patient est pris en charge, avec envoi d'une aliquote pour mesurer l'activité anti-IIa, fréquemment au début, en espaçant ensuite si la situation clinique est stable.

### **Comment adapter le traitement en fonction des résultats de laboratoire ?**

→ **Premier contrôle : 4 h** après le début de la perfusion, cette évaluation précoce ayant pour objectif d'éviter toute anticoagulation excessive

→ **2<sup>e</sup> contrôle : 2 à 4 h** après le premier contrôle

→ **Contrôles ultérieurs :**

- **2 à 4h** après toute modification posologique ;
- A l'équilibre dans la zone thérapeutique : au moins un contrôle par 24 h

Les **ajustements posologiques** sont effectués **par paliers de 0,1 à 0,2 µg x kg<sup>-1</sup> x min<sup>-1</sup>** en fonction de la posologie initiale, des résultats biologiques et du contexte, en s'aidant des nomogrammes pour régler le débit de perfusion (réglette disponible)(1).

Si anticoagulation excessive asymptomatique (> 1,5 µg/mL) : arrêt de 2h et reprise à une posologie réduite, dont la fréquence sera adaptée en fonction des résultats biologiques.

### **Quels autres examens biologiques doivent être prescrits ?**

**Réaliser une surveillance régulière de l'hémogramme (Hb, plaquettes) et de la fonction hépatique selon l'évolution clinique.**

### **Quels sont les effets de l'argatroban sur les examens usuels d'hémostase de laboratoire ?**

Il est important de savoir que le traitement par argatroban **interfère** avec la mesure du **temps de Quick de manière concentration-dépendante (sous-estimation du TP, surestimation de l'INR notamment en cas de relais par les AVK)**. Les concentrations en facteurs II, V, VII, X peuvent également être sous-estimées en présence d'argatroban à forte concentration (réaliser les mesures des facteurs après plusieurs dilutions pour lever l'interférence). La concentration en fibrinogène peut également être sous-estimée, dépendant de la concentration en thrombine du réactif. L'argatroban n'interfère pas avec la mesure des D-Dimères.

### **Que faire en cas de saignement ?**

En cas d'hémorragie grave (critères HAS), arrêt de la perfusion d'argatroban et mise en place de mesures spécifiques. Mesurer le niveau d'anticoagulation en urgence. Conditions de reprise du traitement après avis collégial

En cas d'hémorragie non grave (critères HAS) : mesurer le niveau d'anticoagulation en urgence. Si surdosage, arrêt de la perfusion d'argatroban jusqu'à une concentration < 1 µg/mL. Recourir aux gestes hémostatiques locaux.

## **CONCLUSION**

L'argatroban, utilisé depuis deux décennies dans le traitement de la TIH est un anticoagulant non héparinique à demi-vie courte, proposé pour la prise en charge des patients présentant une VITT. La conduite du traitement nécessite une adaptation individuelle de la posologie et de la surveillance biologique en fonction de la balance bénéfices/risques. Une réévaluation pluri-disciplinaire régulière de l'évolution clinico-biologique du patient, incluant l'évolution de la numération plaquettaire est indispensable. Les valeurs souhaitables de concentration plasmatique de l'argatroban déduite de l'activité anti-IIa proposées pourront être affinées ; le TCA ratio doit être interprété avec prudence tenant compte des réactifs et des anomalies associées de la coagulation et interférences. Pour le contexte des VITT, les propositions sont appelées à évoluer en fonction de l'avancée des connaissances.

## REFERENCES

1. Argatroban (Arganova) - Résumé des caractéristiques du produit <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65905051>
2. Diagnosis and management of Heparin-Induced Thrombocytopenia: proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR). 2019; <http://site.geht.org/app/uploads/2020/03/propositions-tih-gihp-gfht-sfar-pdf>
3. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, Migliorini F. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021 Mar 28. doi: 10.1007/s11096-021-01260-z. Epub ahead of print. PMID: 33774764.
4. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
5. Schultz NH, Sjørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. Epub ahead of print.
6. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, Ahlen MT, Sharma R, Grace RF, Bakchoul T. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2021 (in press).
7. SFNV, SNMV, GFHT. Prise en charge en urgence des thromboses post-vaccination anti-COVID19 - <http://site.geht.org/app/uploads/2021/04/280421-prise-en-charge-en-urgence-Thromboses-post-vaccination-anticovid-SFNV-SFMV-GFHT-1.pdf>
8. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
9. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000;20:318-29. doi: 10.1592/phco.20.4.318.34881.
10. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, Morange PE, Biron-Andréani C, Gruel Y, Morel J, Wynckel A, Grunebaum L, Villacorta-Torres J, Grosjean S, de Maistre E. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care*. 2015;19:396. doi: 10.1186/s13054-015-1109-0.
11. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24:1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381. Epub 2017 Aug 20.
12. Keyl C, Zimmer E, Bek MJ, Wiessner M, Trenk D. Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2016;115:1081-9. doi: 10.1160/TH15-11-0847.
13. Recommandations pré-analytiques en hémostase, <https://site.geht.org/>
14. Francis JL, Hursting MJ. Effect of argatroban on the activated partial thromboplastin time: comparison of 21 commercial reagents. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:251-7. doi: 10.1097/01.mbc.0000169217.15926.d0.
15. Guy S, Kitchen S, Maclean R, Van Veen JJ. Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:834-43. doi: 10.1111/ijlh.12414.
16. Guy S, Kitchen S, Van Veen JJ. Further evidence of the limitations of Activated Partial Thromboplastin Time to monitor Argatroban. *Br J Haematol*. 2018;180:594-597. doi: 10.1111/bjh.14397.
17. Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Apr;43(3):270-276. doi: 10.1055/s-0036-1597297.
18. Seidel H, Kolde HJ. Monitoring of Argatroban and Lepirudin: What is the Input of Laboratory Values in "Real Life"? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Mar;24(2):287-294. doi: 10.1177/1076029617699087.
19. Kennedy DM, Alaniz C. Apparent argatroban resistance in a patient with elevated factor VIII levels. *Ann Pharmacother*. 2013 Jul-Aug;47(7-8):e29. doi: 10.1345/aph.1R745.
20. Guy S, Kitchen S, Van Veen JJ. Argatroban is stable in citrated whole blood for 24 hours. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:484-487. doi: 10.1111/ijlh.12844.
21. Gosselin RC, Douxfils J. Ecarin based coagulation testing. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):863-869. doi: 10.1002/ajh.25852. Epub 2020 May 30. PMID: 32350907.