

AANPAK VAN BLOEDINGEN ONDER NIEUWE ANTICOAGULANTIA

Dr. Anna Vantilborgh
Hematologie - UZ Gent

13 september 2013

- ➔ **ALGEMENE PRINCIPES IN BEHANDELING VAN BLOEDINGEN**
- ➔ **AANPAK VAN BLOEDINGEN ONDER ORALE DIRECTE THROMBINE INHIBITOR : DABIGATRAN (PRADAXA®)**
- ➔ **AANPAK VAN BLOEDINGEN ONDER ORALE FACTOR Xa INHIBITOR : RIVAROXABAN (XARELTO®)**
- ➔ **MONITORING VAN NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA**

ALGEMENE PRINCIPES IN BEHANDELING VAN BLOEDINGEN

- ➔ **Continue observatie van patiënt, voorzie een effectieve luchtweg, stabiliseer hemodynamische parameters en optimaliseer lichaamstemperatuur / pH / elektrolyten (calcium)**
- ➔ **Snelle bepaling van stollingstesten (PT, aPTT, fibrinogeen, TT, ...) en ook hemoglobine / trombocyten**
- ➔ **Onmiddellijke stop van anticoagulantia en anti-aggregantia**

- ➔ **Toediening van specifiek antidoot, indien beschikbaar of anders stollingsfactoren (aPCC, rhFVIIa, ...) en ook PC / TR volgens richtlijnen van massief transfusieprotocol**
- ➔ **Overweeg prohemostatische agentia (Exacyl, ...)**
- ➔ **Overweeg methodes die de anticoagulantia verwijderen (actieve kool, hemodialyse, ...)**
- ➔ **Behandel de bloedingshaard lokaal (manuele compressie, cauterisatie, endoscopie, angiografie, heekunde, ...)**

AANPAK VAN BLOEDINGEN ONDER ORALE DIRECTE THROMBINE INHIBITOR : DABIGATRAN

- ➔ **Onderbreek dabigatran : meestal voldoende gezien korte halfwaardetijd ($t_{1/2} = 12$ tot 14 u) bij normale nierfunctie**
- ➔ **Stimulatie van diurese om de renale excretie van dabigatran te bevorderen**
- ➔ **Actieve kool kan niet-geabsorbeerde dabigatran uit GI-tractus verwijderen op voorwaarde dat het binnen de 2 uren na inname wordt toegediend**
- ➔ **Gezien dabigatran slechts 30% eiwitgebonden is, kan hemodialyse toegepast worden : 60% zal geklaard worden na 2 tot 3 u dialyse**

➔ Toediening van stollingsfactoren

- ➔ 4 factor PCC (Octaplex®, PPSB®) : geen reversibel effect van stollingsparameters
- ➔ activated PCC (FEIBA®) : 50 à 100 U/kg
- ➔ rhFVIIa (Novoseven®) : mogelijk reversibel effect in hoge dosis

➔ Toediening van specifiek antidoot

- ➔ Geen effect van protamine en vitamine K
- ➔ nog in ontwikkeling, bewezen activiteit in ratmodel
- ➔ humanized dabigatran-specific antibody fragment (aDabi-Fab) , naar analogie met digoxine antidoot

- ➔ **Transfusie van trombocyten in geval van trombopenie of gelijktijdig gebruik van anti-aggregantia**

AANPAK VAN BLOEDINGEN ONDER ORALE FACTOR Xa INHIBITOR : RIVAROXABAN

- ➔ **Onderbreek rivaroxaban : meestal voldoende gezien korte halfwaardetijd ($t_{1/2} = 5$ tot 9 u) bij normale nierfunctie**
- ➔ **Gezien rivaroxaban voor 90% eiwitgebonden is, heeft hemodialyse geen zin**
- ➔ **Actieve kool kan niet-geabsorbeerde rivaroxaban uit GI-tractus verwijderen op voorwaarde dat het binnen de 2 uren na inname wordt toegediend**
- ➔ **Geen effect van protamine en vitamine K**

➔ Toediening van stollingsfactoren

- ➔ niet-geactiveerd 4 factoren PCC (Octaplex®, PPSB®) : correctie van stollingsparameters in gezonde vrijwilligers, maar geen effect op snelheid van bloedingsstop in bavianen
- ➔ activated PCC (FEIBA®) : 50 à 100 U/kg
- ➔ rhFVIIa (Novoseven®)

➔ Toediening van specifiek antidoot

- ➔ nog in ontwikkeling
- ➔ PRT064445 (r-Antidote) : katalytisch inactieve, gekliefde vorm van factor Xa die niet bindt op celmembranen
- ➔ PER977 : small molecule met binding op heparine, LMWH, DTI en FXa-inhibitoren (vooral edoxaban)

MONITORING VAN NOAC

- ➔ **1. Indicaties voor monitoring van NOAC**
- ➔ **2. Invloed van NOAC op routine stollingstesten**
- ➔ **3. Specifieke monitoring van NOAC**

1. Indicaties voor monitoring van NOAC

- ➔ **GEEN routine monitoring nodig**
 - ➔ Voorspelbaar farmacodynamisch profiel
 - ➔ Beperkt aantal medicamenteuze interacties
 - ➔ Geen voedselinterferentie

- ➔ **WEL nuttig in bijzondere omstandigheden**
 - ➔ Thrombotische complicaties onder therapie
 - ➔ Bloedingsproblemen onder therapie
 - ➔ Urgente ingrepen
 - ➔ Specifieke patiëntenpopulaties : extreem lage of hoge BMI

2. Invloed van NOAC op routine stollingstesten

- ➔ **Het anticoagulerend effect van dabigatran en rivaroxaban is merkbaar op alle stollingstesten, maar is variabel volgens het gebruikte reagens. Metingen van aPTT en PT/INR kunnen hoogstens een indicatie geven van de aanwezigheid van medicatie en voornamelijk als de spiegel te hoog is.**
- ➔ **Dabigatran heeft het meeste effect op aPTT en rivaroxaban heeft het meeste effect op PT / INR (fibrinogeen wordt niet beïnvloed met UZ methode)**
- ➔ **Er dient altijd rekening gehouden te worden met andere factoren die de bepaling van aPTT en PT kunnen beïnvloeden.**

- ➔ **Verhoogd risico op bloedingen met dabigatran**
 - ➔ dalwaarde aPTT > 65 sec bij dosering 2 x 150 mg/d
 - ➔ dalwaarde aPTT > 50 sec bij dosering 1 x 220 mg/d

- ➔ **Verhoogd risico op bloedingen met rivaroxaban**
 - ➔ dalwaarde INR > 2,5 bij dosering 20 mg/d
 - ➔ Geen invloed op INR bij dosering 10 mg/d en dus niet indicatief

3. Specifieke monitoring van NOAC

➔ Dabigatran

- ➔ Hemoclot®, ecarin clotting time, TT
- ➔ Tijdstip van laatste inname cruciaal voor correcte interpretatie
- ➔ Resultaten uitgedrukt in ng/ml, gezien specifieke calibratie voor dabigatran

- ➔ Verhoogd risico op bloedingen
 - ➔ bij stroke preventie (2x daags) : als dalspiegel (10-16 u na vorige dosis) > 200 ng/ml
 - ➔ bij preventie DVT (1x daags) : als dalspiegel (20-24 u na vorige dosis) > 67 ng/ml

➔ Rivaroxaban

- ➔ Specifieke anti-Xa dosering met vermelding van rivaroxaban op aanvraagformulier, gezien andere meetmethode dan anti-Xa-activiteit bij LMWH
- ➔ Tijdstip van laatste inname cruciaal voor correcte interpretatie
- ➔ Resultaten uitgedrukt in ng/ml, gezien specifieke calibratie voor rivaroxaban

- ➔ Verhoogd bloedingsrisico
 - ➔ bij stroke preventie (20 mg/d) : als dalspiegel (20-24 u na vorige dosis) > 155 ng/ml