



## Complicaties van DOAC's en het antageneren hiervan

Spreker: Heleen den Hertog

Potentiële belangenverstremeling:

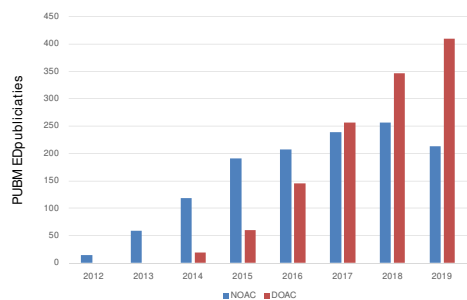
- Lokale investigator Adnexa-4 onderzoek

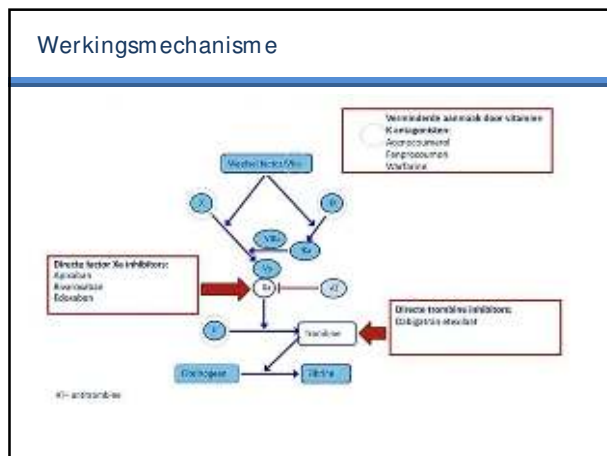
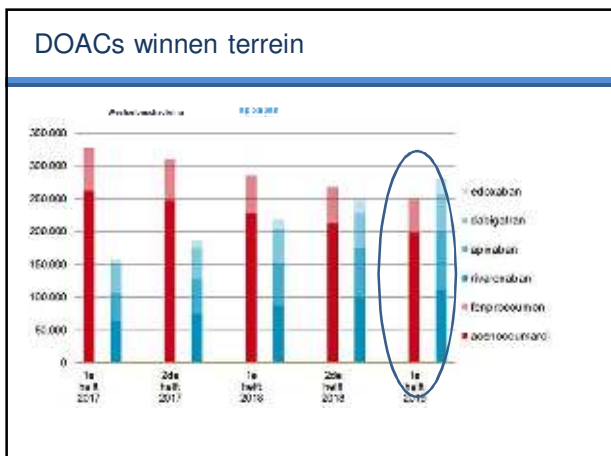
### Wat komt aan bod?

- Deel 1:
  - Plaats van DOACs
  - Indicatie
  - Effectiviteit & complicaties
  - Vergelijking DOACs
- Deel 2
  - Intracranieële niet-traumatische bloedingen en antageneren hiervan
  - IVT bij DOAC gebruik

DOAC effectiviteit & complicaties

### DOAC of NOAC?





- ### Verschillende DOACs
- Dabigatran
  - Apixaban
  - Rivaroxaban
  - Edoxaban

- ### Indicaties DOAC
- Venueze trombose
  - Non-valvulair atriumfibrilleren



### Trombosrisico vs bleedingsrisico

Tabel 1 - CHA2DS2-VASc score voor trombosrisico bij het toedienen van anticoagulantia	Punten	Tabel 2 - HAS-BLED score voor bleedingsrisico bij toedienen van anticoagulantia	Punten
Congestief hertfalen	1	Systemische therapie (met of zonder Hb)	1
Ageerteris	1	Abnormaal bloedlichaemp	1
Ageerteris > 75 jaar	1	Medicatie (met of zonder)	1
Voorgaand bloeding	1	Wet 1 > 55 jaar	1
Diabetes	1	Overgewicht (BMI > 35 kg/m²)	1
Concomiterende ziekten (Systeem) (met of zonder)	2	Bloeding	1
Laboren (met of zonder)	1	Laboren (met of zonder)	1
Vasculaire aandoening	1	Drugs (met of zonder)	1
Laboren (met of zonder)	1	Laboren (met of zonder)	1

### Tromboserisico vs bloedingsrisico

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-score	jaarlijks risico* %	HAS-BLED-score†	jaarlijks risico‡ %
1	1,3	0	1,1
2	2,2	1	1,0
3	3,2	2	1,8
4	4,0	3	3,7
5	6,7	4	8,7
6	9,8	5	12,5
7	9,6		
8	6,7		
9	15,2		

Pisters et al, Chest 2010

### Effectiviteit en complicaties

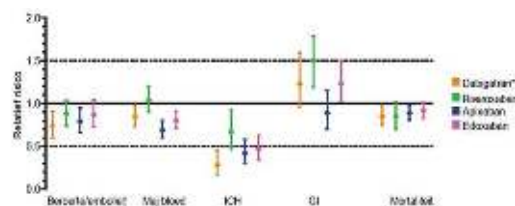
	vitamine K-antagonisten				Nieuwe orale antistrotica			
	cumulatieve incidentie (%)		NNT	cumulatieve incidentie (%)		NNT		
	DOAC	VKA		DOAC	VKA			
Stroke	1	1,0	0,01 (17-0,01)	111	0,0	0,0	0,02 (0,01-0,04)	100
Stroke bloeding	3,4	6,2	0,28 (0,18-0,41)	111	1,1	1,0	0,01 (0,00-0,02)	143
Intracraniele bloeding	0,7	1,5	0,18 (0,09-0,34)	175	0,1	0,1	0,12 (0,07-0,19)	110
Major bleeding	2,0	2,0	1,22 (1,01-1,45)	167	0,0	0,0	0,01 (0,01-0,01)	1000

Coppens, Focus vasculair 2019

### DOAC versus vitamine k antagonist

<b>Voordelen</b>	<b>Nadelen</b>
Werken direct	Antidotum bij bloeding niet voor elke DOAC
Iedere dag dezelfde dosis	Mogelijk minder therapietrouw
Korte halfwaardetijd	Minder ervaring
Geen monitoring nodig	Niet geschikt bij slechte Nier- en leverfunctie
Minder invloed voeding en alcohol	

### Effectiviteit en complicaties



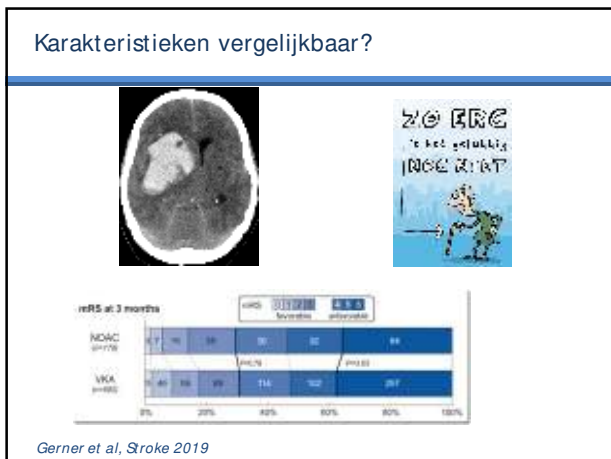
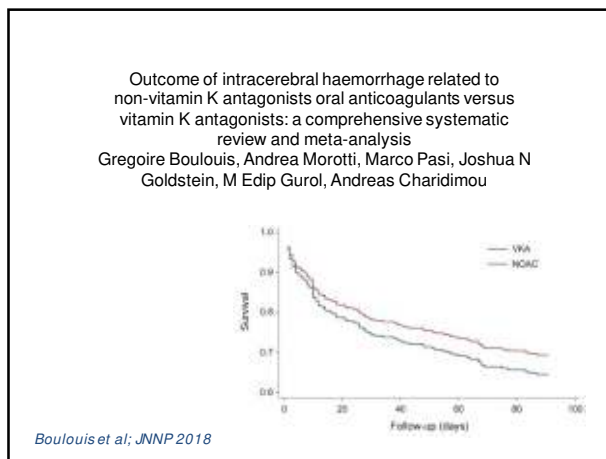
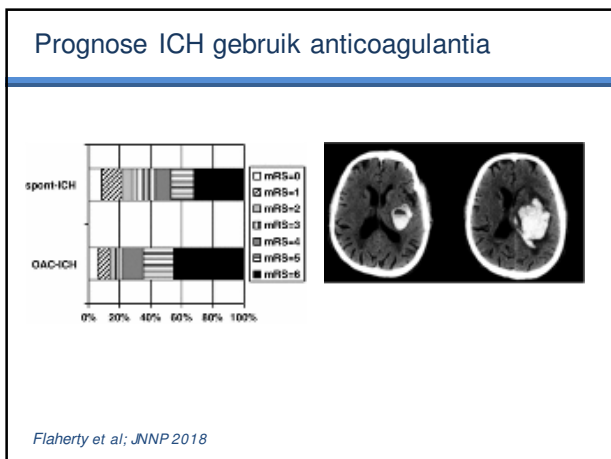
Coppens, Focus vasculair 2019

### Vergelijking DOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosering	2dd 150mg/ 2dd 110mg	1dd 20mg/ 1dd 15mg	2dd 5mg/ 2dd 2.5mg	1dd 60mg/ 1dd 30mg
Piek na inname	2-4 uur	2-4 uur	3-4 uur	1-2 uur
T 1/2	12-14 uur	5-9 uur	12 uur	10-14 uur
Renale klaring	80%	33%	27%	50%
Bijwerkingen	Leverfunctiest Gastrointestinale bw	Hoofdpijn, duizeligheid, Gastrointestinale bw	Misselijkheid, jeuk	Hoofdpijn, duizeligheid, diarree
Baxter	nee	ja	ja	ja
Prijs/ dag	2,44	2,35	2,25	2,44

### Intracraniele niet-traumatische bloedingen bij DOAC gebruik & antagoneeren hiervan

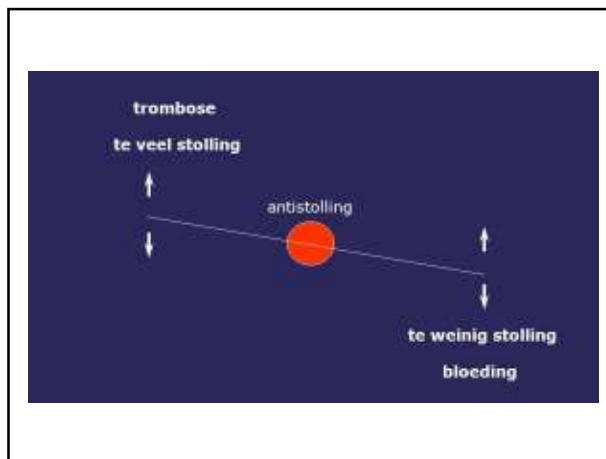
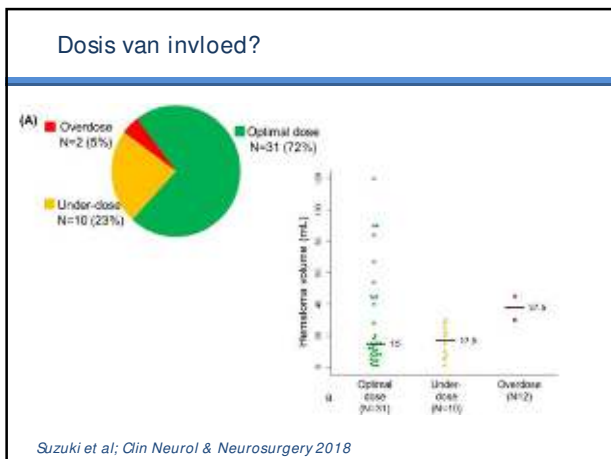




### Prognose ICH gebruik anticoagulantia

	Warfarine	DOACs	aOR (95% CI)
INR < 2	1119/4361 (25.7%)		0.99 (0.88-1.11)
INR 2-3	1382/4134 (33.4%)	1305/4918 (26.5%)	0.73 (0.66-0.81)
INR > 3	1008/2574 (39.2%)		0.56 (0.49-0.63)

Inohara et al, JAMA 2018



Intracerebraal hematoom bij DOAC gebruik

Laboratoriumtest en zo ja welke?



Laboratoriumtest en zo ja welke?

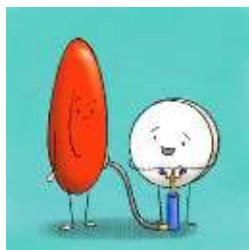
- Dabigatran: dTT
- Rivaroxaban/edoxaban/apixaban: anti-Xa

Niet APTT, INR

Echter lange doorlooptijd

Intracerebraal hematoom en anticoagulantia

Hoe antagoneren en effect?



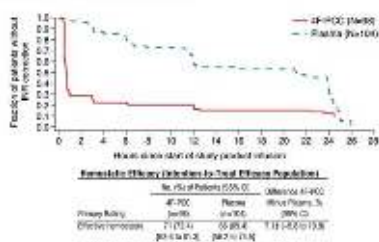
Hoe antagoneren?

- **Vitamine K antagonisten**
  - ✓ Vitamine K
  - ✓ Vier factoren concentraat
- **DOAC's**
  - ✓ Dabigatran → Idarucizumab
  - ✓ Apixaban, edoxaban, rivaroxaban → vier factoren concentraat Andexanet Alfa

Werkt antagoneren: vitamine k antagonist?

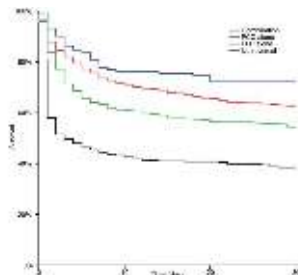
**Circulation**

Reversal with 4 factor PCC vs. plasma



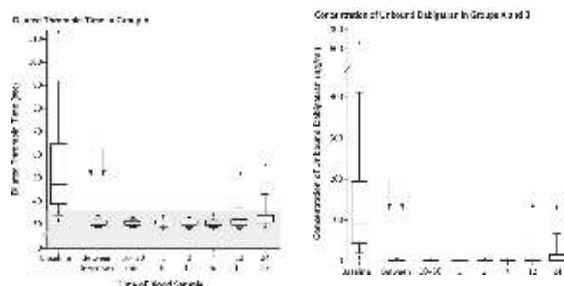
Sarode et al, Circulation 2013

Werkt antagoneren: vitamin k antagonist?



Parry-Jones et al, Ann Neurol 2014

### Werkt antagoneren?: dabigatran



Pollack et al, New Engl J Med 2017

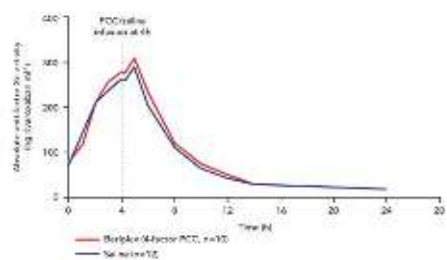
### Werkt antagoneren?: dabigatran

- Mortaliteit 30 dg: 13.5%, 16.5% patiënten met intracranieële bloedingen
- 4.8% trombotische events

Pollack et al, New Engl J Med 2017

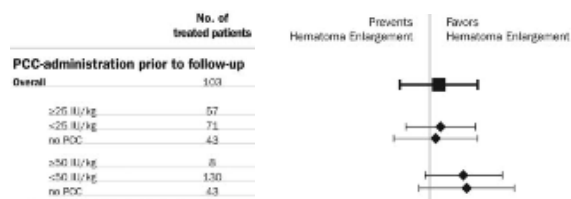
### Werkt antagoneren: Xa remmers?

Anti-factor Xa activity post infusion in healthy volunteers taking rivaroxaban



Dzik et al, Thromb Haemost 2015

### Werkt antagoneren: DOACs?



Gerner et al, Ann Neurol 2018

### Werkt antagoneren: DOACs?

Outcome	(n = 66)
Haemostatic effectiveness rating <sup>a</sup>	
Efficacy	41 (59)
No efficacy	11 (17)
Pain/bleeds	14 (15)
Transfusions after PCC for the index bleed, patients	
Second-dose PCC (1,000 U and 2,000 U)	7 (1)
Red cells (1–8 U) <sup>b</sup>	11 (16)
Platelets (1–3 apheresis or pooled units)	8 (12)
Cryoprecipitate	1 (2)
Drop in haemoglobin after PCC, g/L median (QR)	18 (3–34)

- 14% mortaliteit
- 7 trombotische complicaties

Schulman et al, Thromb Haemost 2018

### Antidotum xa-remmers: andexanet alfa

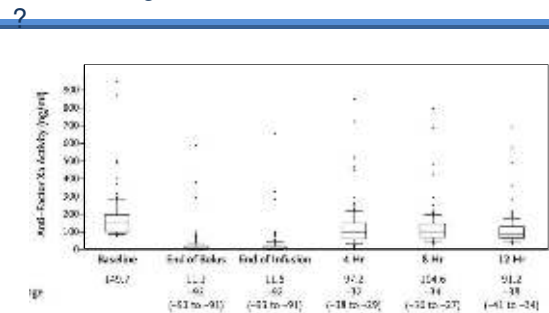


Connolly et al, New Engl J Med 2019

### Hoe couperen Xa remmers?

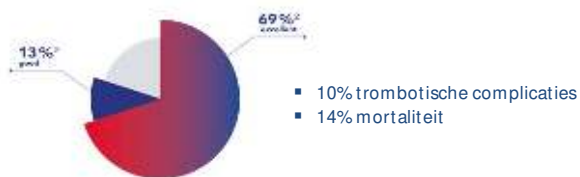
FXa remmer	Dosering	De tijd sinds laatste dosis		
		<8h	≥8h	Onbekend
Arixiban	≤5mg	LAAG	LAAG	LAAG
	>5mg	HOOG	LAAG	HOOG
	Onbekend	HOOG	LAAG	HOOG
Rivaroxaban	≤10mg	LAAG	LAAG	LAAG
	>10mg	HOOG	LAAG	HOOG
	Onbekend	HOOG	LAAG	HOOG

### Werkt antagoneren?: Xa remmers



Connolly et al, New Engl JMed 2019

### Antagoneren dabigatran & Xa remmers?



Connolly et al, New Engl JMed 2019

### Antagoneren Xa remmers

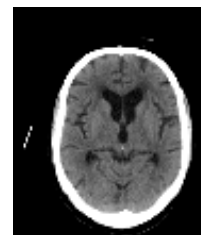
ANdexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors in patients with intracranial hemorrhage (ANNEXA-4)

### DOAC & IVT



### Casus

Patiënte, 65 jaar, sinds 2 uur fatische stoornis, parese rechterarm. Voorgeschiedenis oa atriumfibrilleren wv dabigatran



## IVT &amp; DOAC: CBO richtlijn

- > 4 uur geleden ingenomen
- Dabigatran normale dTT
- Rivaroxaban/apixaban anti Xa-spiegel (< 15ng/ml)
- Alle DOACs veilig bij een goede nierfunctie (eGFR > 60 ml/min) en laatste inname > 24 uur
- Dabigatran 10 minuten na couperen met idarucizumab 5 gram iv

## IVT &amp; dabigatran: systematisch review

N= 55 patiënten,  
74 jaar +/-11, 44% vrouw, NIHSS 11 +/-7



Gem dosis: 250 mg +/- 38

5% SICH  
57% mRS ≤ 2

Giannandrea et al; JNNP 2019

## Tot slot

- DOACs steeds belangrijker plaats
- DOACs gaan gepaard met minder intracraniale bloedingen
- Prognose ICH bij gebruik van anticoagulantia slechter

## Tot slot

- Nut van antagoneren niet goed onderzocht, risico hematoomgroei > trombotische complicaties?
- Antagoneren dabigatran met idarucizumab/ Xa remmers met vier factoren concentraat, andexanet alfa verder onderzocht

