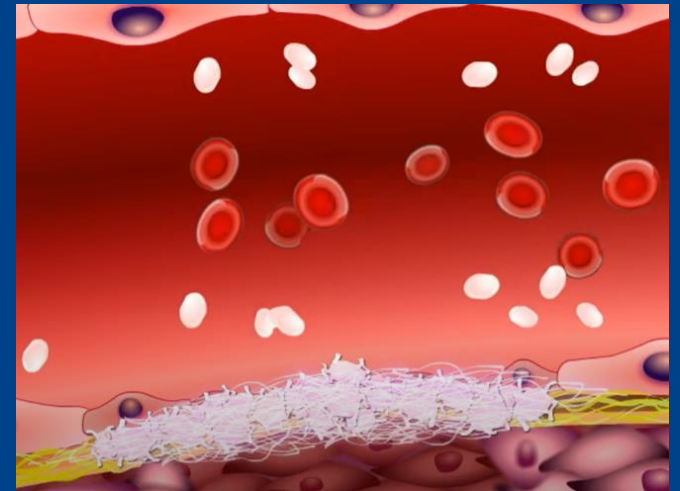


## Stolling en antistolling

Renske Olie, internist – vasculair geneeskundige Maastricht UMC+  
Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep  
20-1-2023



## Disclosures

Advisory board

Portola, Astra Zeneca, LEO Pharma

Personal grant

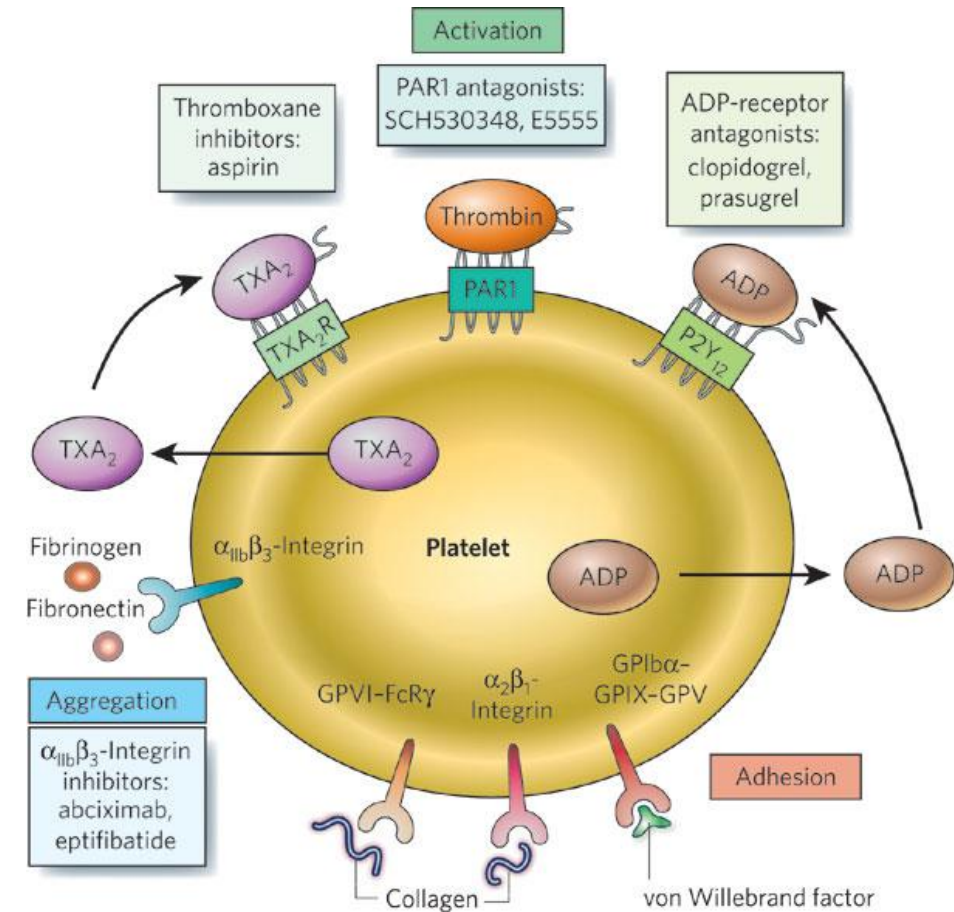
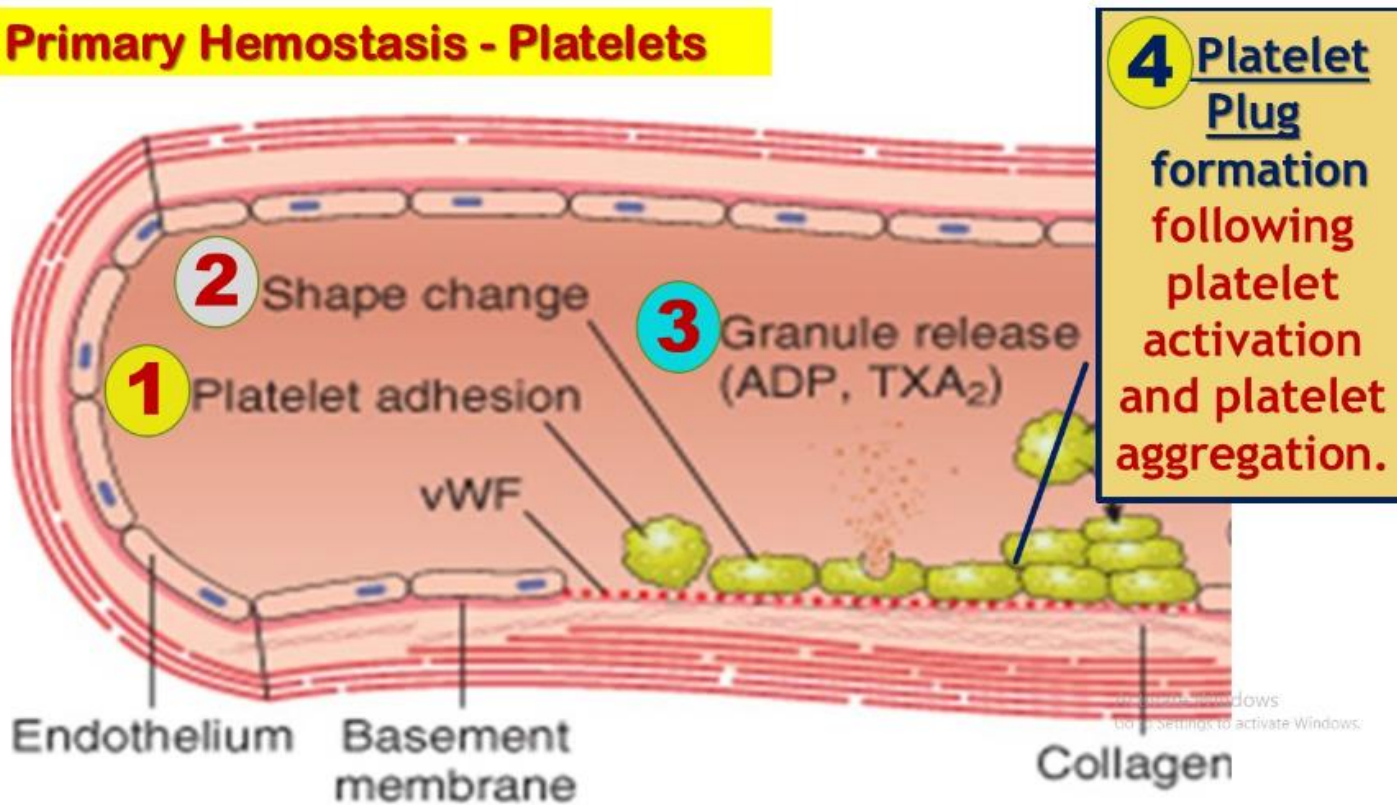
Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, LEO Pharma

# Inhoud

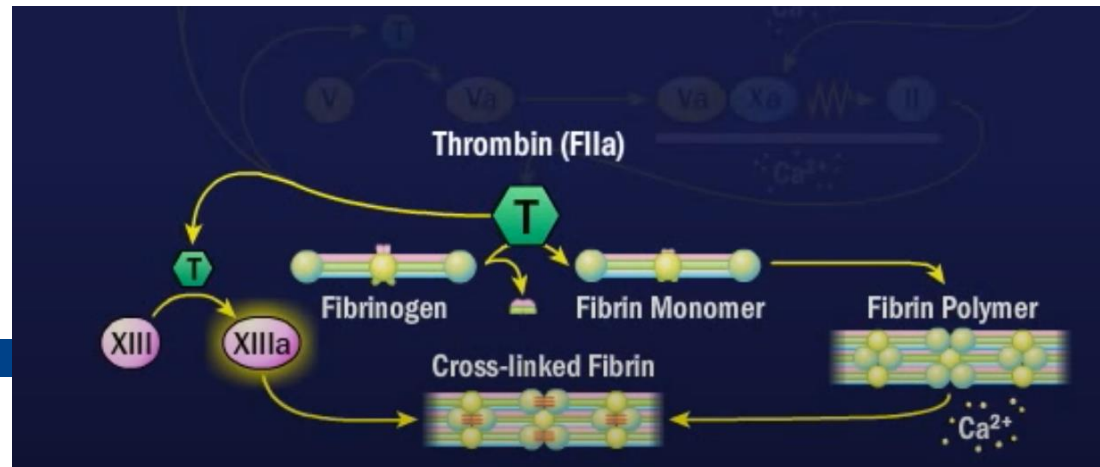
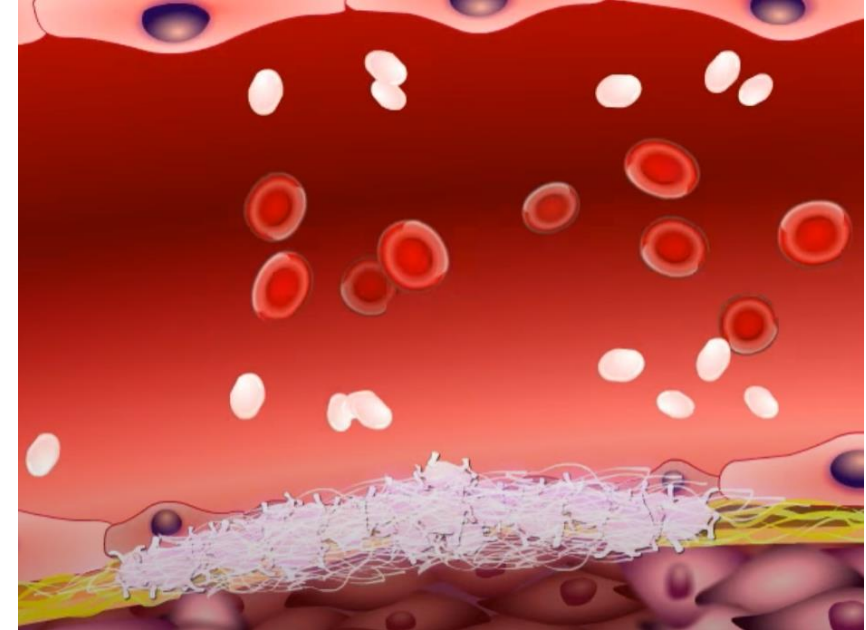
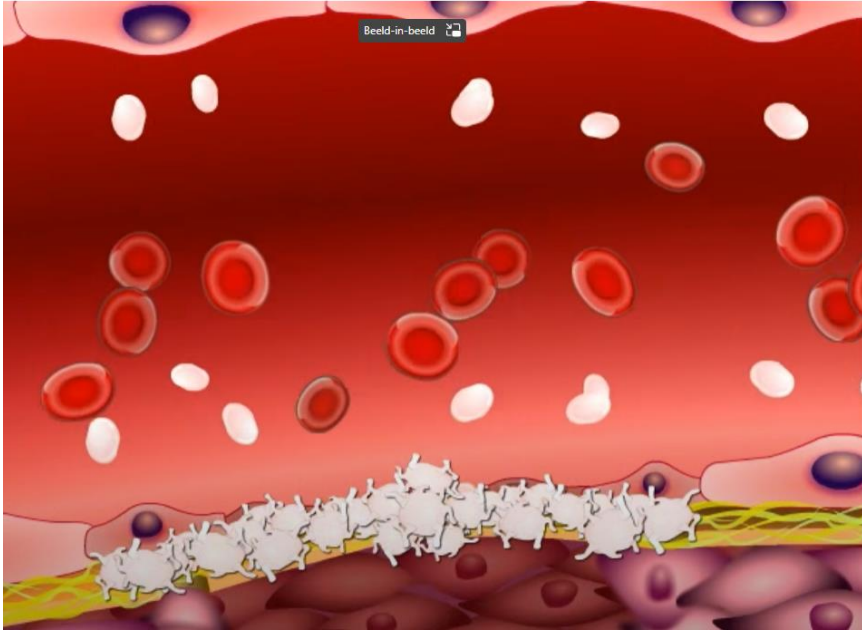
- Stolling; hoe zit het ook alweer?
- Antistolling; hoe zit het ook alweer?
- Bloeding onder antistolling; hoe te antagoneren?
- Nieuwe antistollingsmiddelen: de factor XI remmers

# Stolling in het kort: primaire hemostase

## Primary Hemostasis - Platelets

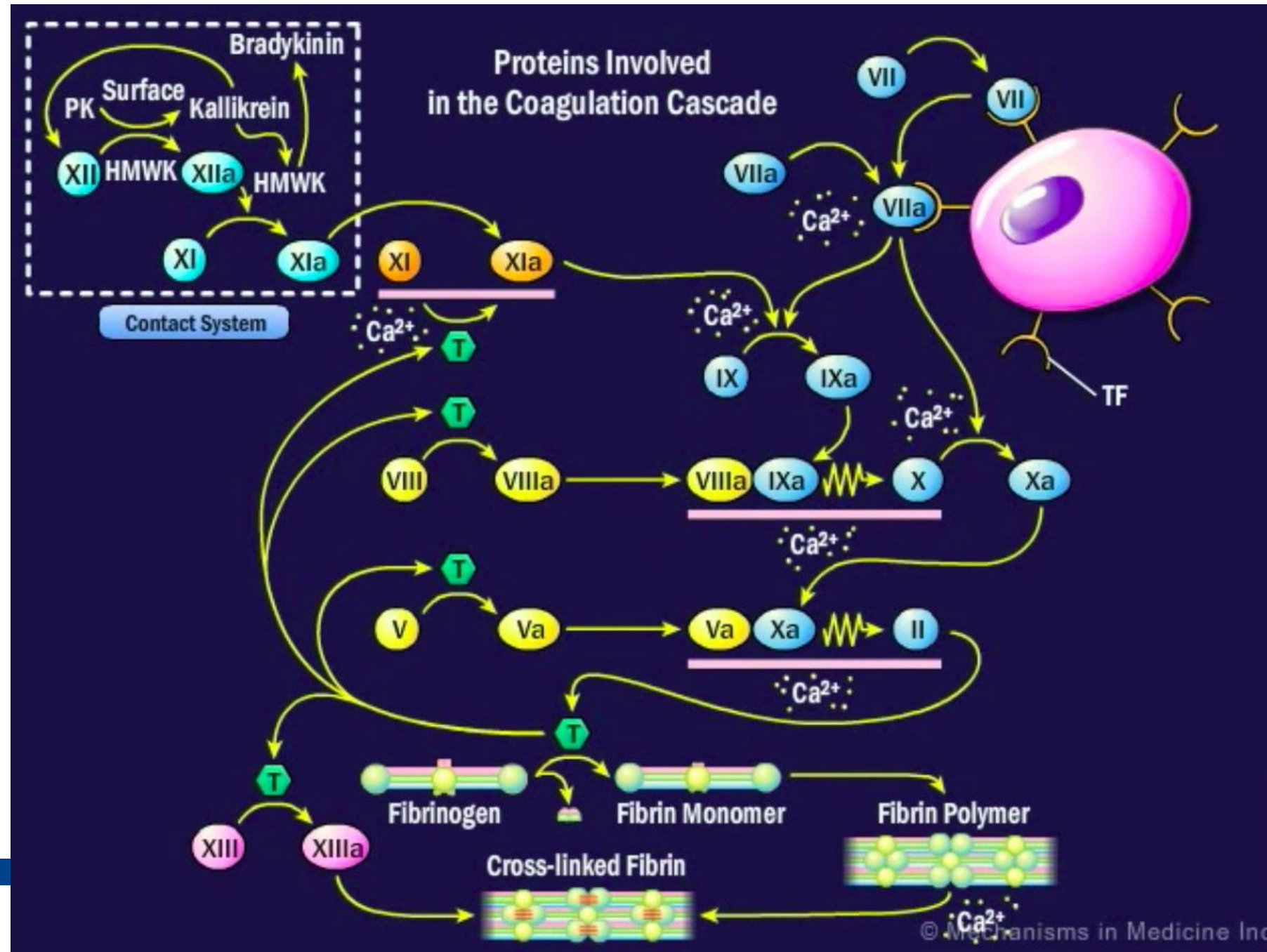


# Primaire -> secundaire hemostase

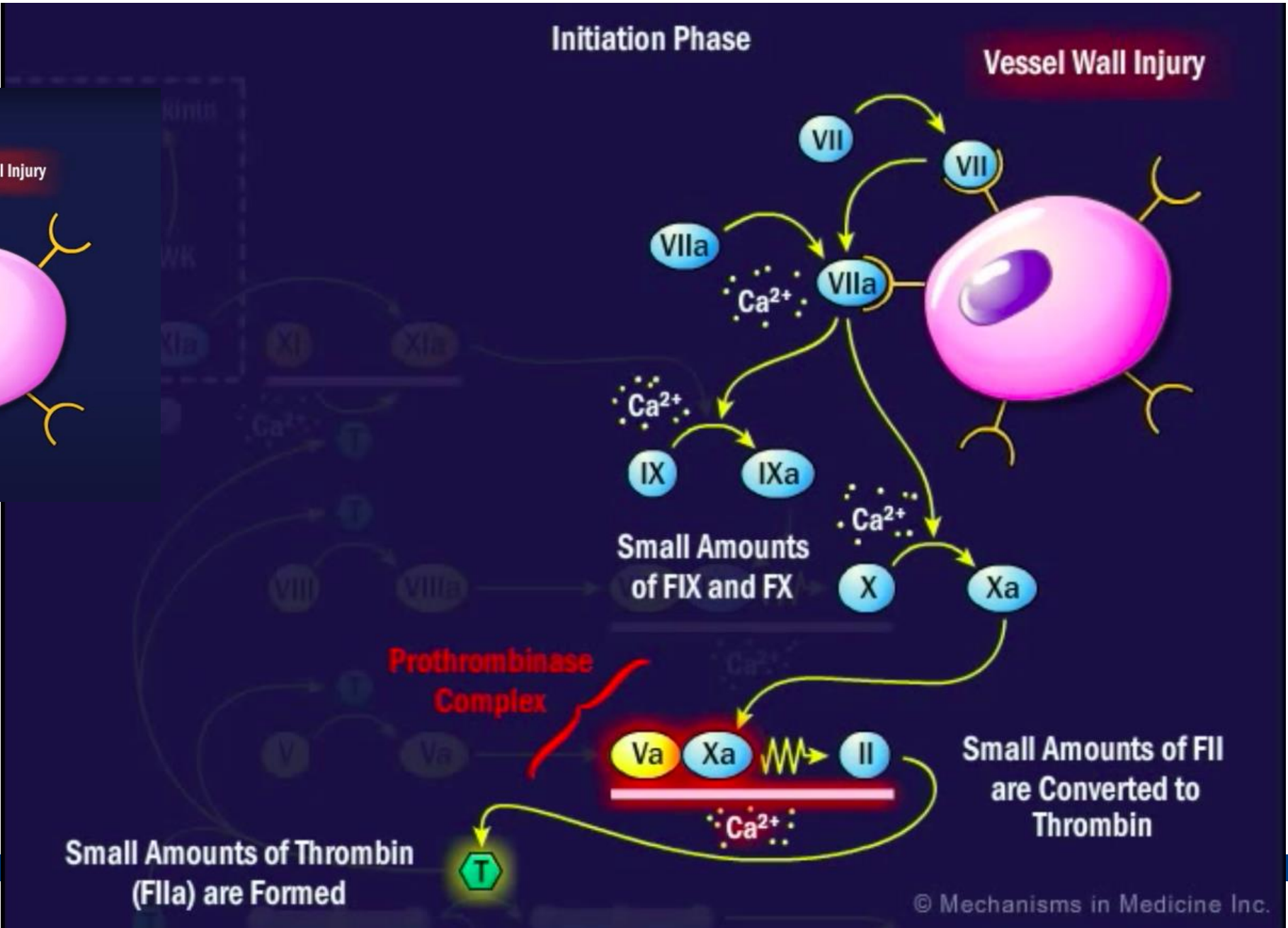
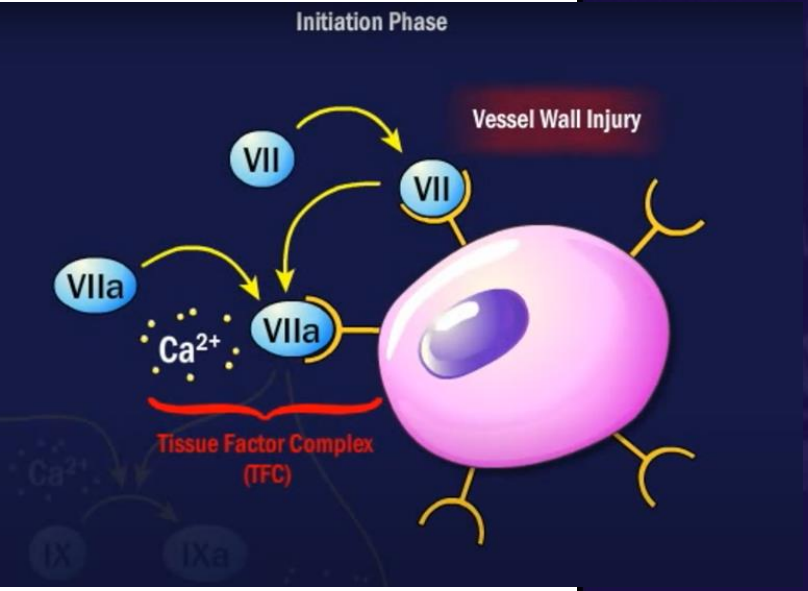




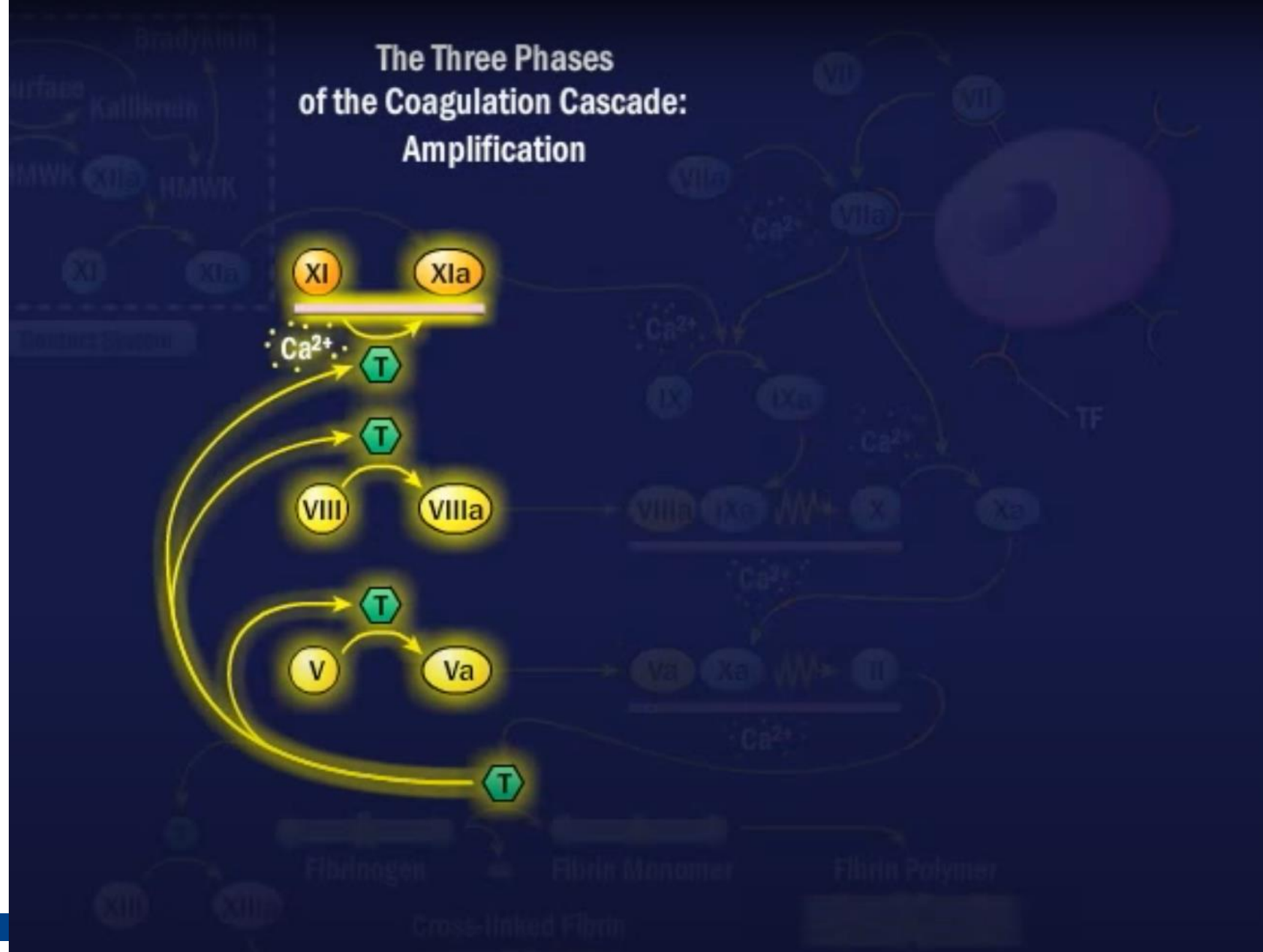
# Stolling in het kort: secundaire hemostase



<https://www.youtube.com/watch?v=fa5rbkFpq0w>  
The coagulation cascade – Mechanisms in Medicine

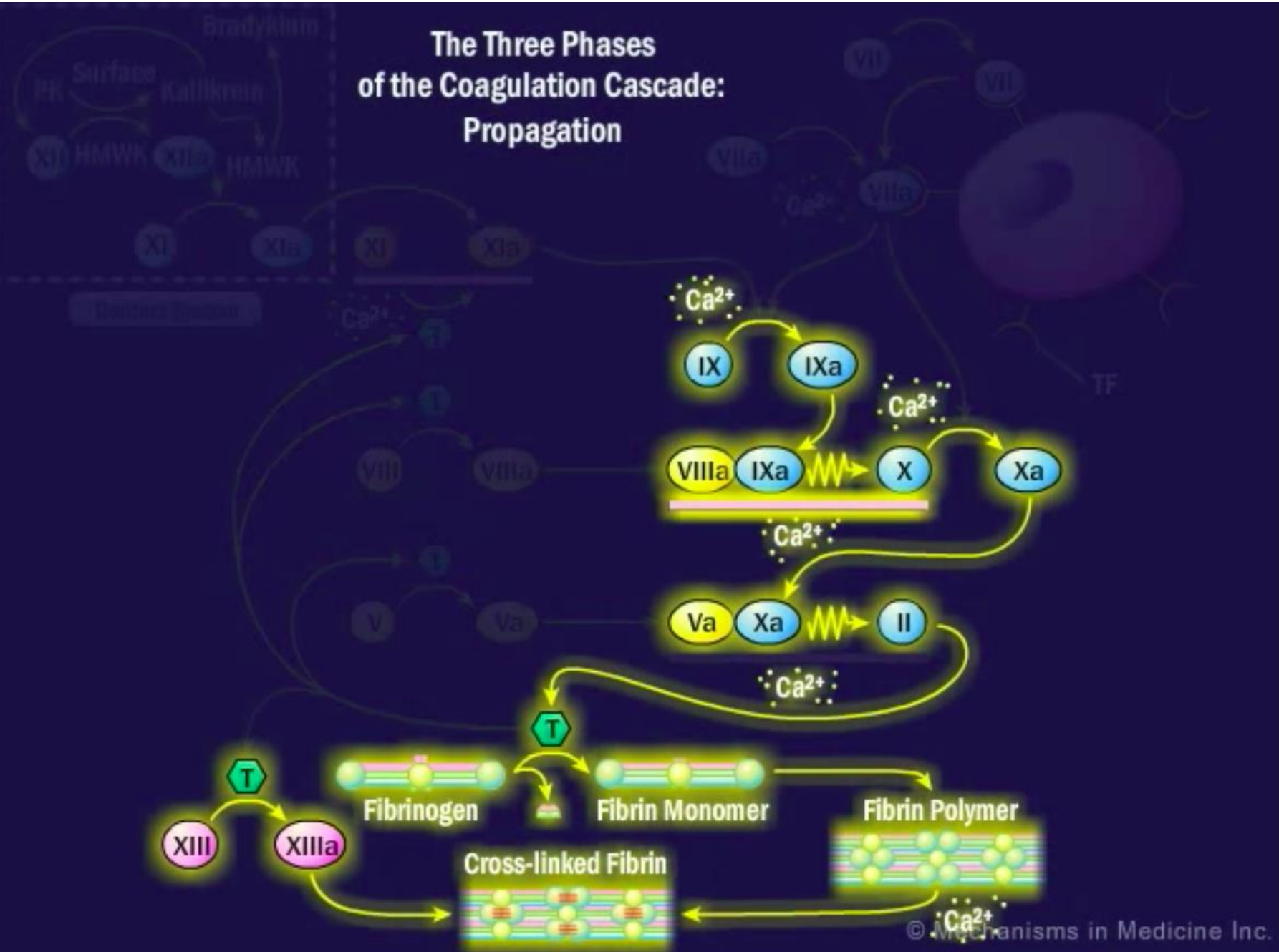


## The Three Phases of the Coagulation Cascade: Amplification

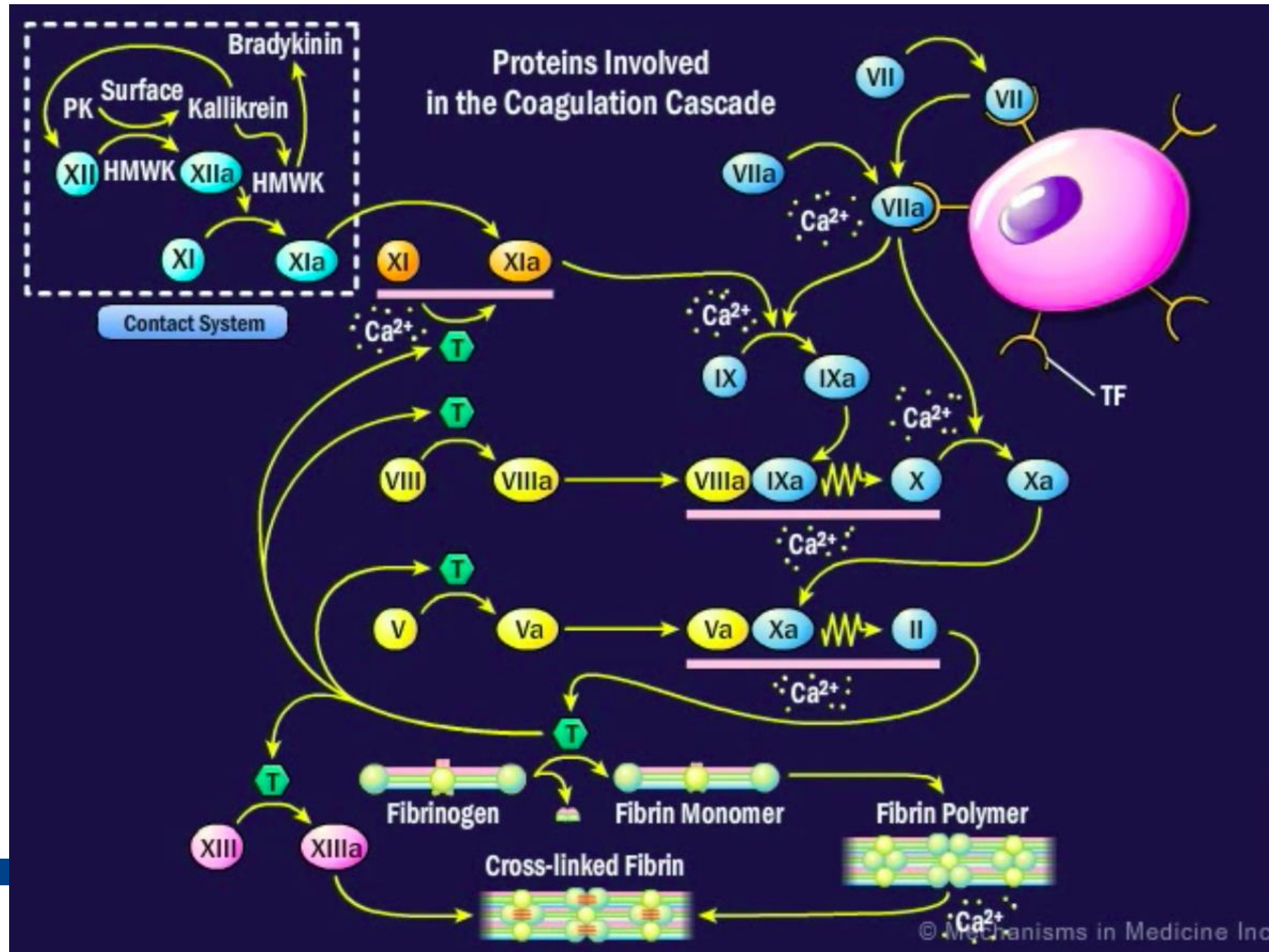




# The Three Phases of the Coagulation Cascade: Propagation

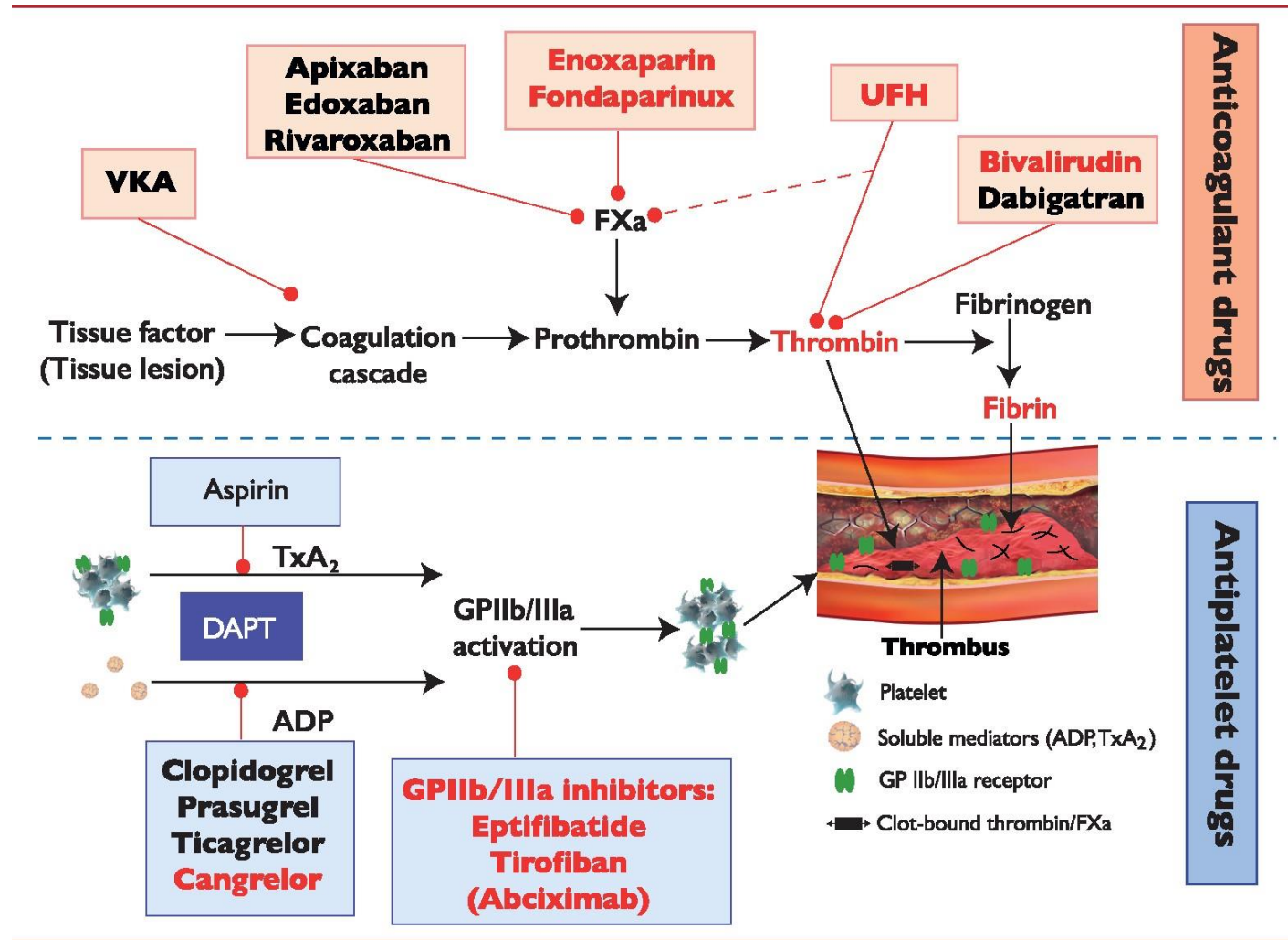


# Stolling in het kort: secundaire hemostase



<https://www.youtube.com/watch?v=fa5rbkFpq0w>  
 The coagulation cascade – Mechanisms in Medicine

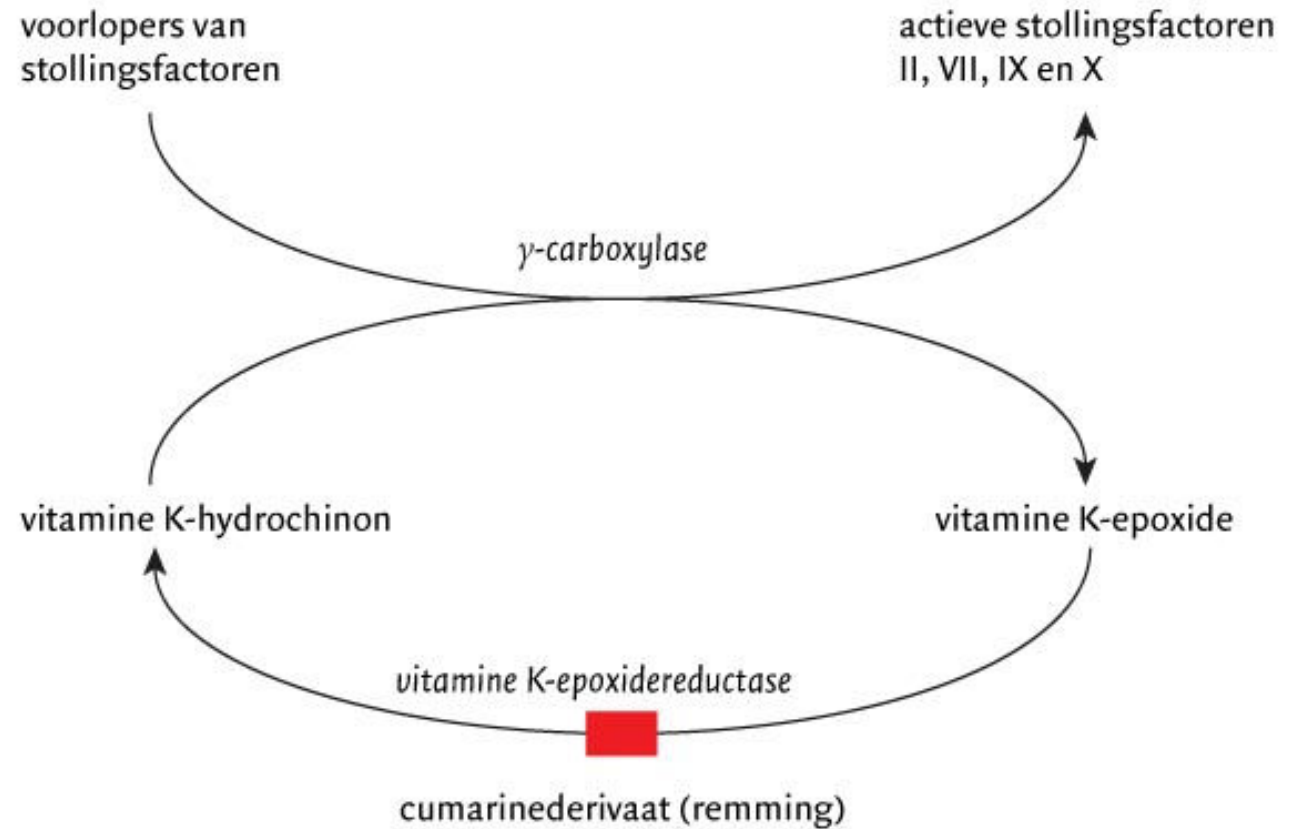
# Antitrombotische medicatie



©ESC 2020

## Vitamine K antagonisten

- acenocoumarol
- fenprocoumon



Schematische weergave van de cyclus van vitamine K als cofactor bij de vorming van biologisch actieve stollingsfactoren (figuur gebaseerd op een eerdere publicatie: [www.ovc.uoguelph.ca](http://www.ovc.uoguelph.ca)).



# Patiënt met bloeding onder antistolling: stel de juiste vragen!

1. Welke antitrombotische medicatie gebruikt patiënt?
2. Is er nog een relevante hoeveelheid medicatie aanwezig?
  - Tijdstip laatste inname?
  - Halfwaardetijd?
  - Actuele nierfunctie?
3. Wat is de locatie en ernst van de bloeding?
  - Zijn er lokale maatregelen mogelijk? (coagulatie, hechting, drukverband, etc)
  - Is couperen noodzakelijk en mogelijk?

# Anticoagulants and Reversal Agents

Name	Trade name	Manufacturer	MOA	Reversal agent	How taken	Year of approval
UF Heparin	Heparin	Many	Indirect FXa/FIIa inhibitor	Protamine	IV/SC	1939
VKA	Coumadin	Many	Vitamin K antagonist	Vitamin K, PCC*	Oral	1954
Enoxaparin	Lovenox	Sanofi	Indirect FXa inhibitor	Protamine	SC	1993
Dalteparin	Fragmin	Pfizer	Indirect FXa inhibitor	Protamine	SC	1994
Fondaparinux	Arixtra	Aspen	Indirect FXa inhibitor	<b>None</b>	SC	2001
Dabigatran	Pradaxa	Boehringer Ingelheim	Direct FIIa inhibitor	Idarucizumab	Oral	2010
Rivaroxaban	Xarelto	Bayer	Direct FXa inhibitor	<b>Andexanet, PCC</b>	Oral	2011
Apixaban	Eliquis	BMS/Pfizer	Direct FXa inhibitor	<b>Andexanet, PCC</b>	Oral	2012
Edoxaban	Savaysa / Lixiana	Daichi Sankyo	Direct FXa inhibitor	<b>None, PCC</b>	Oral	2015

# 4-stollingsfactoren concentraat (Cofact<sup>®</sup>)

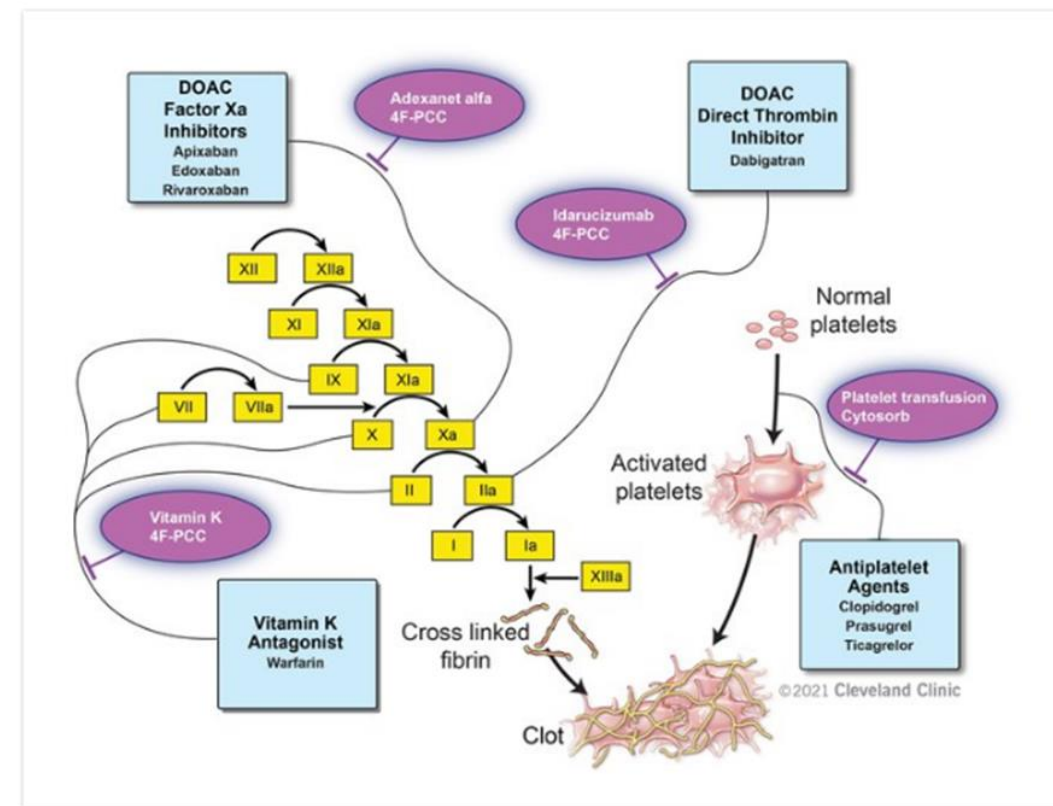
Geef patiënten met VKA-gerelateerde ernstige bloedingen en acute interventies vier factoren concentraat (PCC) (vaste dosis of gewichtsafhankelijk) en geen plasma (fresh frozen plasma (FFP)). Geef daarbij ook vitamine K 5 tot 10 mg IV.

## Dosering 4-stollingsfactoren concentraat in milliliters (Cofact<sup>®</sup> iv)

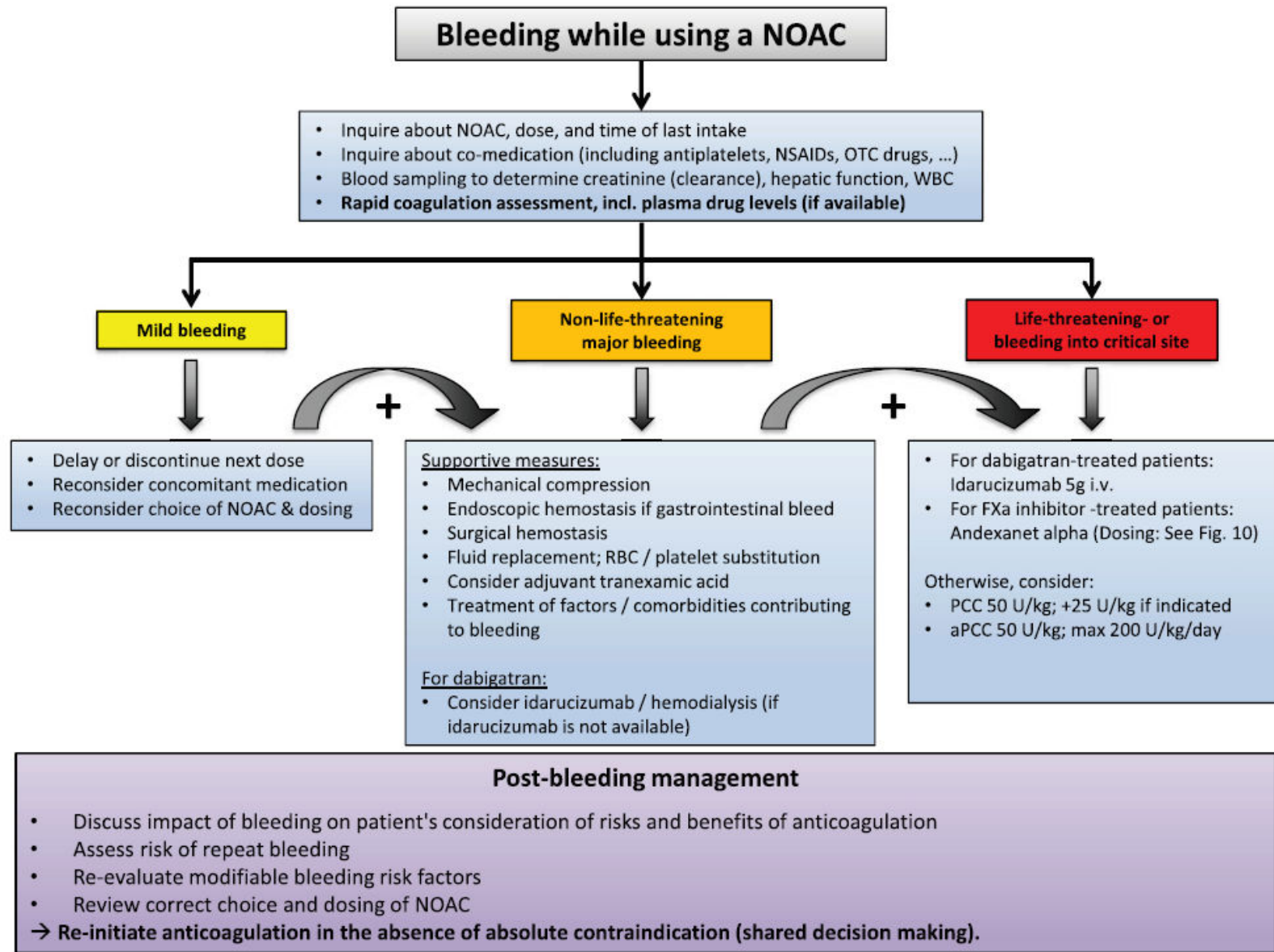
Op geleide van INR en lichaamsgewicht

Gewicht	INR bij presentatie											
	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	40-60	40-60	40-60	30-50	30-50	30-50	20-40	20-40	X-30	X-30	X-30	X-30
60 kg	50-80	50-70	40-70	40-60	30-60	30-60	30-50	20-50	X-40	X-40	X-40	X-30
70 kg	60-90	50-80	50-80	50-70	40-70	40-70	30-60	30-60	X-50	X-40	X-40	X-40
80 kg	60-100	60-100	60-90	50-90	50-90	40-80	40-80	40-80	X-60	X-50	X-50	X-40
90 kg	60-100	60-100	60-100	60-90	50-90	50-90	40-80	40-80	X-70	X-60	X-50	X-40
100 kg	60-100	60-100	60-100	60-100	60-100	50-90	40-90	40-80	X-70	X-70	X-60	X-50

Flacons zijn beschikbaar in 10 en 20 ml. Laagste dosering voor correctie tot < 2.1. Hoogste dosering voor correctie tot < 1.5.



- Vitamine K 10 mg i.v.
- Cofact ogv INR en lichaamsgewicht, of indien niet bekend 80 ml i.v.
- Streven naar INR < 1.5
- INR vervolgen (kan weer stijgen)



**Figure 9** Management of bleeding in patients taking NOACs. aPCC, activated prothrombin complex concentrates; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OTC, over-the-counter; PCC, prothrombin complex concentrates; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.



# Richtlijn antitrombotisch beleid, 2021

## Levensbedreigende bloeding

Overweeg om bij een levensbedreigende bloeding onder rivaroxaban of apixaban PCC 50<sup>E</sup>/kg of andexanet alfa te geven.

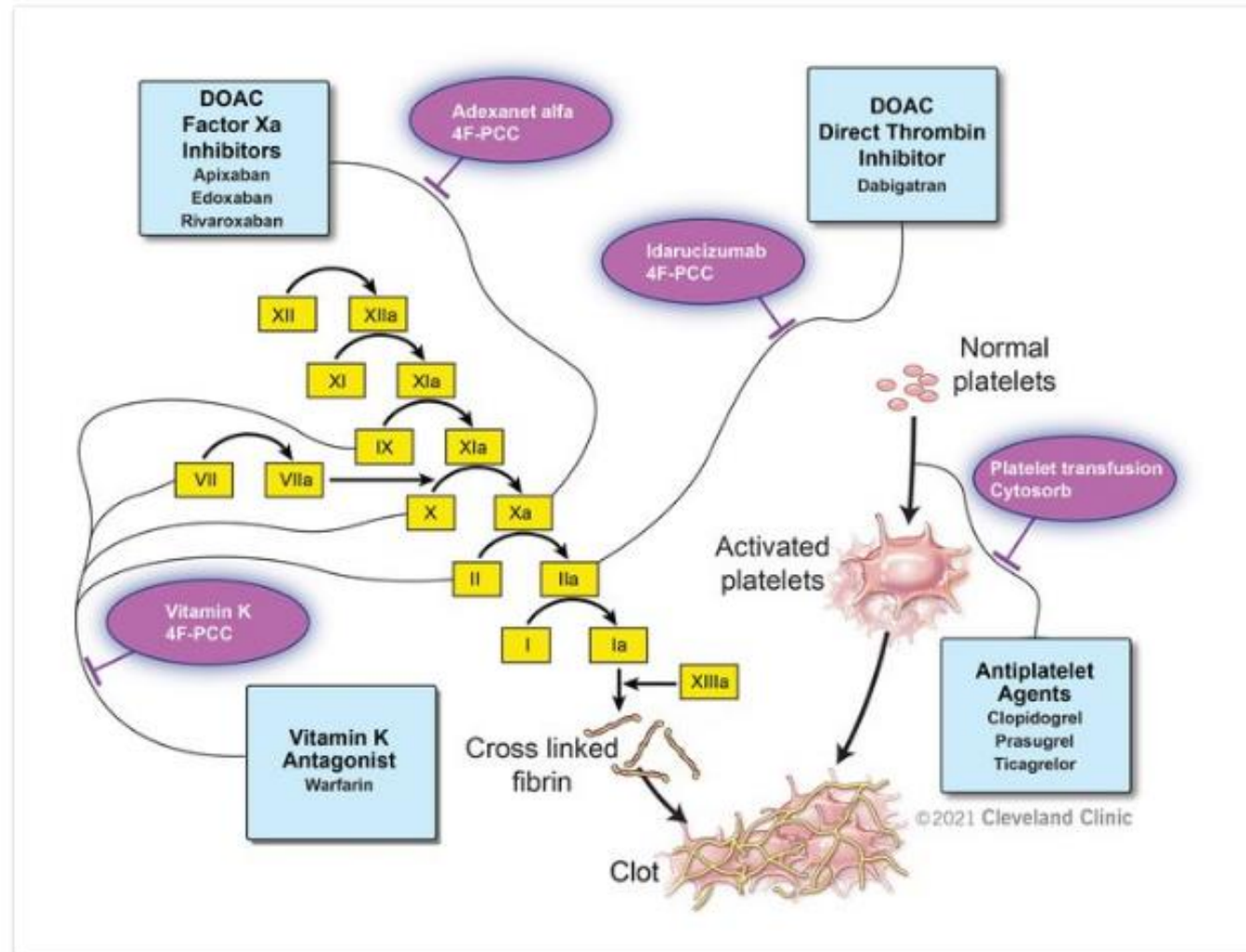
Overweeg bij een levensbedreigende bloeding onder dabigatran idarucizumab te geven.

Overweeg bij een levensbedreigende bloeding onder edoxaban PCC 50<sup>E</sup>/kg te geven.

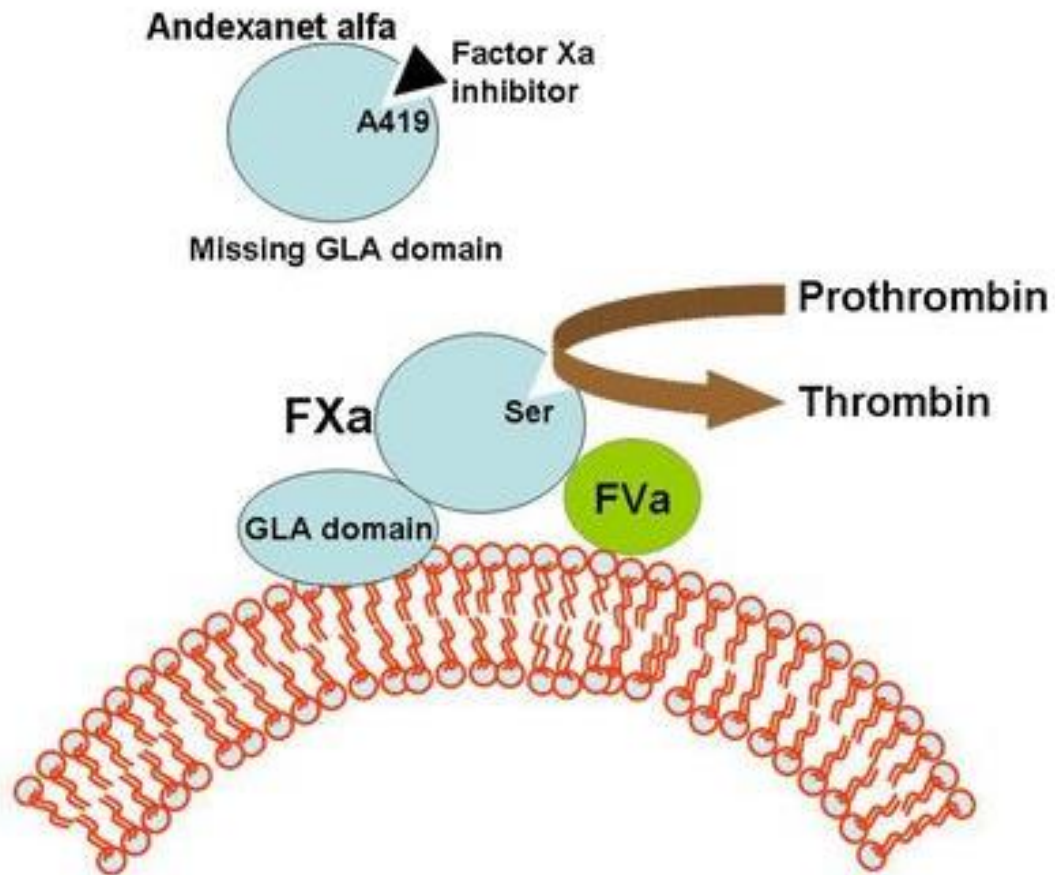
effectiviteitsanalyse. Op basis van de beschikbare bewijsvoering kan de commissie geen voorkeur uitspreken voor PCC of Andexanet alfa in de setting van een Xa-remmer geassocieerde ernstige bloeding. Omdat het aantal patiënten dat edoxaban en een laagmoleculaire heparine (LMWH) gebruikte in de ANNEXA-4 studie laag was, is Andexanet alfa niet geregistreerd voor deze middelen; PCC is bij bloedingen onder LMWH of edoxaban het middel van keus.

Andexanet alfa is niet getest - en dus ook niet geregistreerd - voor het antagoneren van factor Xa-remmers bij spoedingrepen. PCC is in deze gevallen het middel van keus.

# Protrombine complex concentrate (PCC)











# Nieuw antidotum: andexanet alfa (bij apixaban / rivaroxaban)



Structure of andexanet alfa. Andexanet alfa is a modified activated human factor Xa (FXa) that binds FXa with high affinity and a 1:1 stoichiometric ratio but does not have intrinsic catalytic activity (the amino acid serine at position 419 is replaced by alanine) and lacks the membrane-binding-carboxyglutamic acid domain (Gla domain) of native FX. The Gla domains are responsible for the binding of FXa to phospholipids

**Twee doseringsschema's:** de te geven dosering is individueel en afhankelijk van de specifieke FXa-remmer, de dosering van de FXa-remmer en de tijd sinds inname van de laatste dosis.<sup>1</sup>

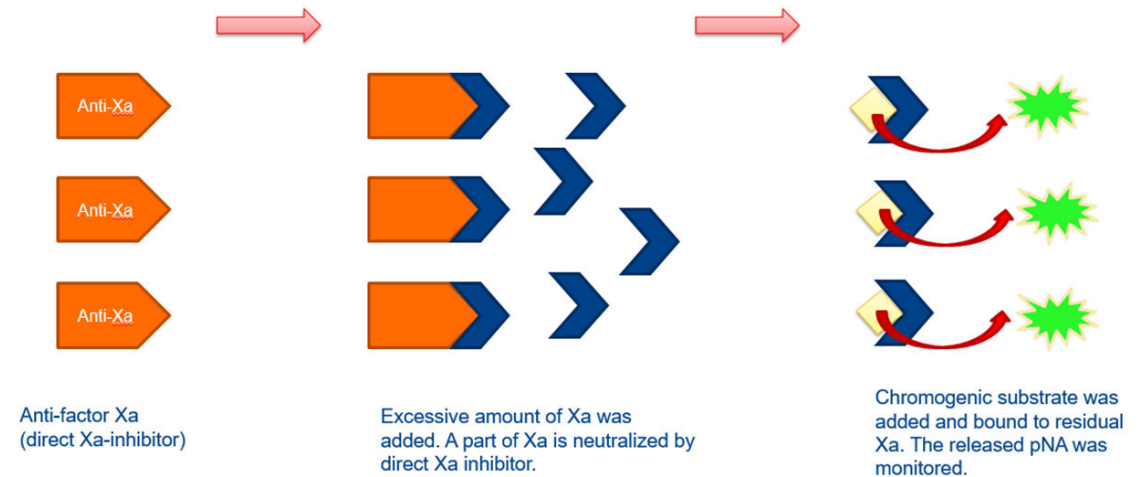
FXa-remmer	Laatste dosis	Verstreken tijd sinds de laatste dosis		
		< 8h	≥ 8h	Onbekend
 Apixaban	≤ 5 mg	LAAG	LAAG	LAAG
	> 5 mg of onbekend	HOOG	LAAG	HOOG
 Rivaroxaban	≤ 10 mg	LAAG	LAAG	LAAG
	> 10 mg of onbekend	HOOG	LAAG	HOOG

	Initiële intraveneuze bolus	Continue intraveneuze infusie	Totaal aantal Ondexxya (200 mg) flacons
 LAGE DOSIS	400 mg $\triangleq$ 40 ml 180 ml/h 	480 mg $\triangleq$ 48 ml 24 ml/h 	5 x 
 HOGE DOSIS	800 mg $\triangleq$ 80 ml 180 ml/h 	960 mg $\triangleq$ 96 ml 48 ml/h 	9 x 



# (on)mogelijkheden van laboratoriumtesten in besluitvorming

- Gebruik geen INR bij DOACs!
- PT/aPTT onvoldoende geschikt (zeker bij apixaban)
- Anti-Xa spiegel indien cito beschikbaar kan helpen
- Niet wachten op lab uitslagen



- In Annexa studie bij aanzienlijk deel niet-detecteerbare anti-Xa spiegel; toch toedienen geeft dan weinig winst en mogelijk wel risico's

# Na toediening van andexanet alfa is anti-Xa bepaling niet geschikt

19 Juni 2020

**Belangrijke risico-informatie: Commerciële anti-fXa-activiteitstests zijn niet geschikt voor het meten van anti-fXa-activiteit na toediening van andexanet alfa (Ondexxya)**

Geachte zorgverlener,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Portola Netherlands B.V. u op de hoogte brengen van de onderstaande informatie betreffende Ondexxya (andexanet alfa):

## **Samenvatting**

- **Monitoring van de behandeling met andexanet alfa mag niet gebaseerd zijn op anti-fXa-activiteit.**
- **Commerciële anti-fXa-activiteitstests zijn niet geschikt voor het meten van anti-fXa-activiteit na toediening van andexanet alfa. Deze tests laten foutief een verhoogd anti-fXa-activiteitsniveau zien en geven daarmee een substantiële onderschatting van het omkerend effect van andexanet alfa.**
- **De monitoring van de behandeling dient voornamelijk gebaseerd te worden op klinische parameters die indicatief zijn voor een geschikte respons (d.w.z. het bereiken van hemostase), gebrek aan werkzaamheid (d.w.z. opnieuw bloeden) en bijwerkingen (d.w.z. trombo-embolische voorvallen).**



## Wanneer niet?

- Alléén geregistreerd voor apixaban/rivaroxaban, (nog) niet voor edoxaban of LMWH
- Alleen bij levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding
- Niet als antidotum bij spoedeisende operaties (itt idarucizumab)
- Niet bij recente (<2 wk) trombotische events
- Niet bij zeer ernstige ICH met infauste prognose (volume >60cc, GCS<7)
- Niet als er al PCC of rFVIIa gegeven is
- Niet voorafgaand aan mogelijke heparinisatie

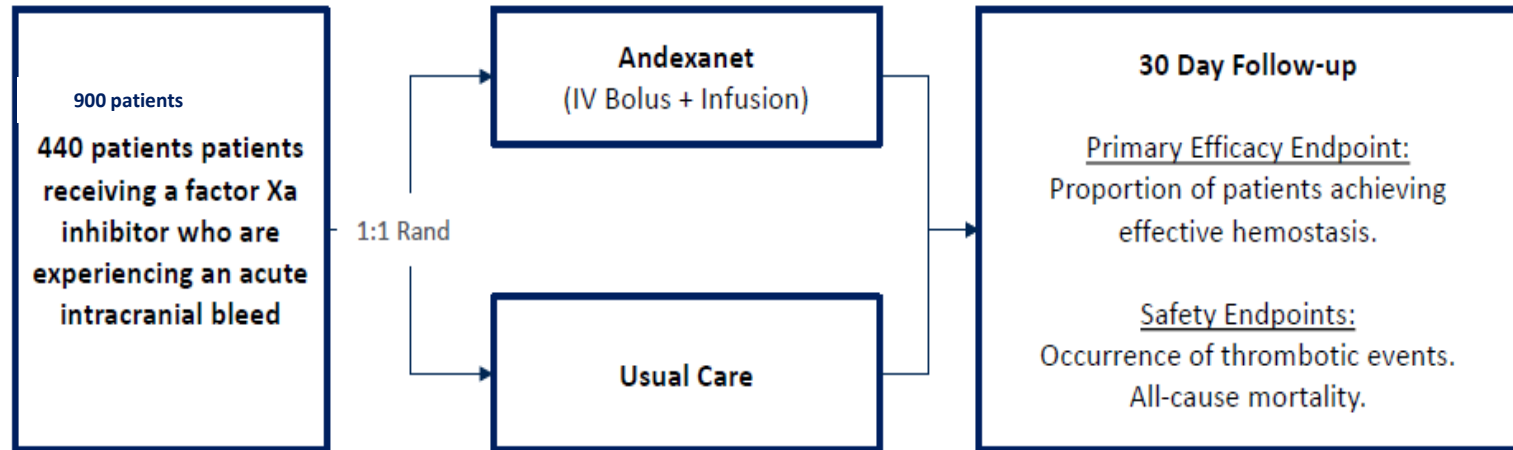
# Ongoing Clinical Trial – Annexa I

Andexanet alfa was approved under the FDA's accelerated and the EMA's conditional approval pathways, which require confirmatory clinical trial:



## Study design

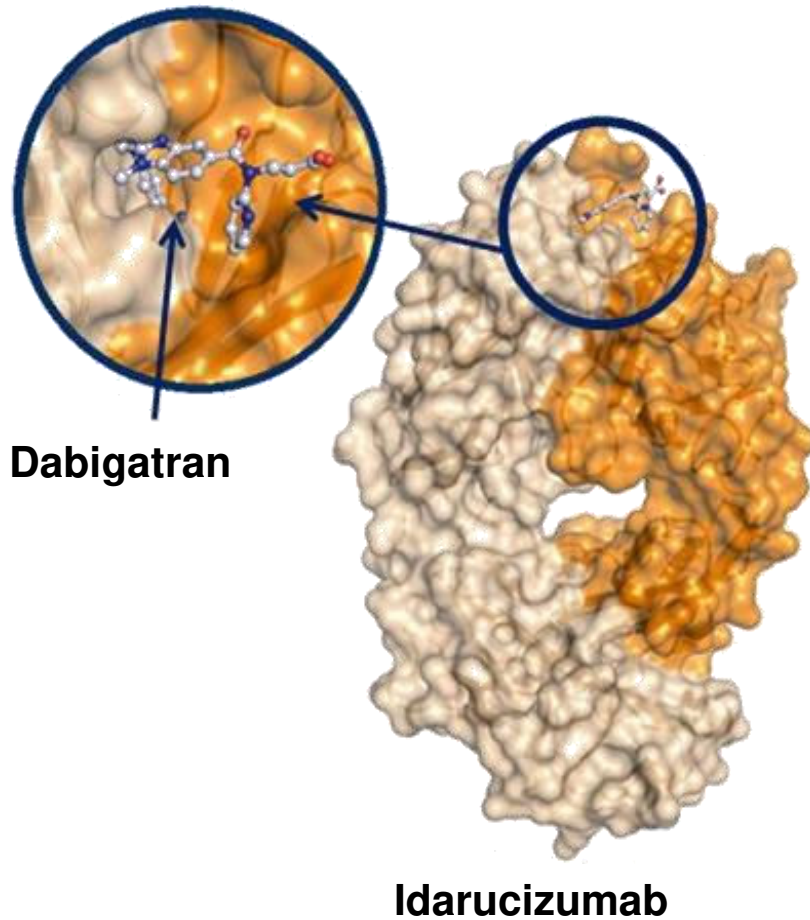
- Control trial to determine efficacy and safety of Andexanet alfa compared to usual care in intracranial hemorrhage (ICH)\* patients taking an oral FXa inhibitor
- Prospective, randomized, open-label, multi-center, phase 4 study
- Estimated enrollment: 900 patients
- Follow-up: approximately 30 days
- Endpoints
  - Primary: rate of effective hemostasis (12 hours post randomization)
  - Secondary: Anti-FXa activity
  - Safety: AEs, thrombotic events, mortality, immunogenicity...



\* Subarachnoid and subdural hemorrhages excluded



# Idarucizumab binds and inactivates dabigatran



➔ Gehumaniseerd Fab

➔ Bindingsaffiniteit aan dabigatran  
~300 × **hoger** dan van dabigatran  
aan trombine

➔ Geen intrinsieke stollings- of  
antistollings activiteit

➔ Intraveneuze (IV) toediening via  
bolus of snelle infusie, werkt direct

➔ Korte halfwaardetijd

Het complex dat idarucizumab met dabigatran vormt is in principe irreversibel vanwege de snelle 'aan'-snelheid en zeer trage 'af'-snelheid

# Praxbind

Dosering 2 x 2.5 gram (2 flacons van 50 ml) i.v.

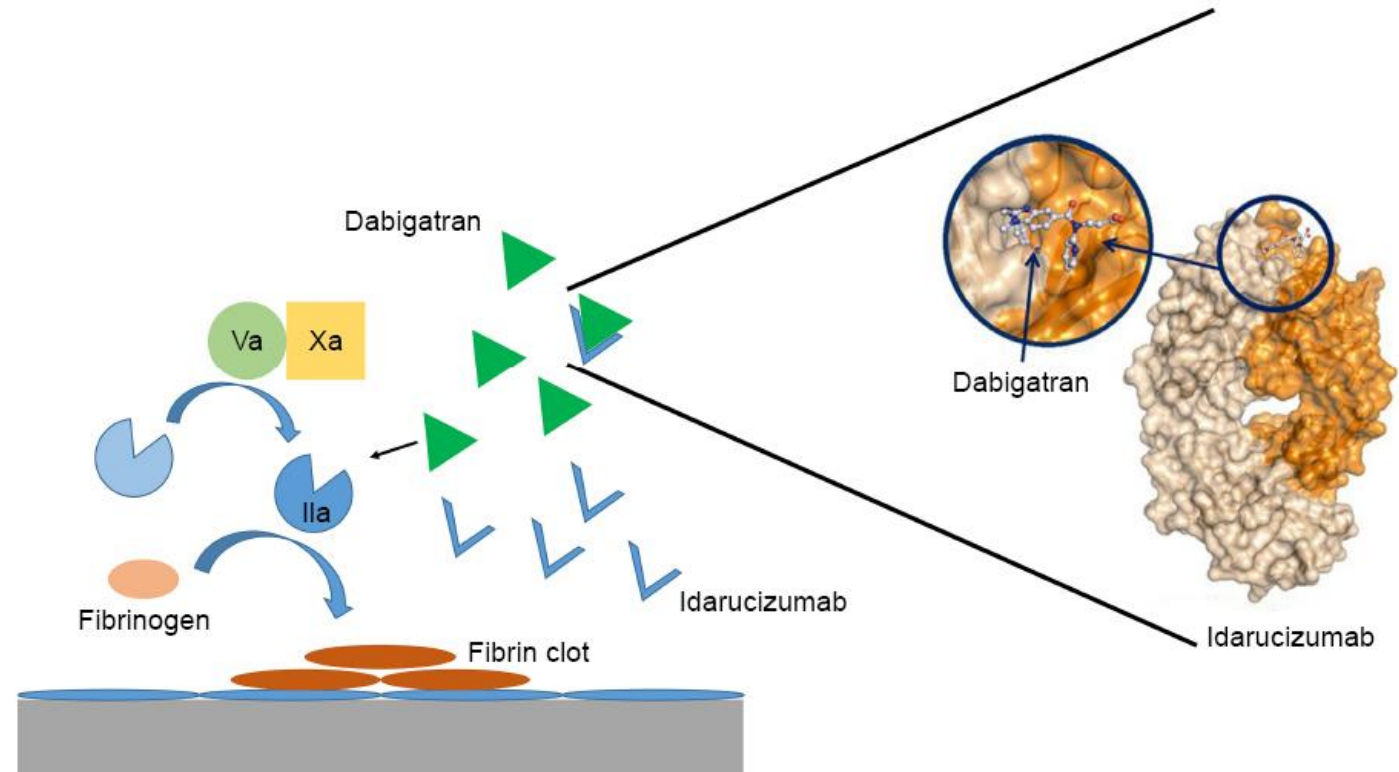
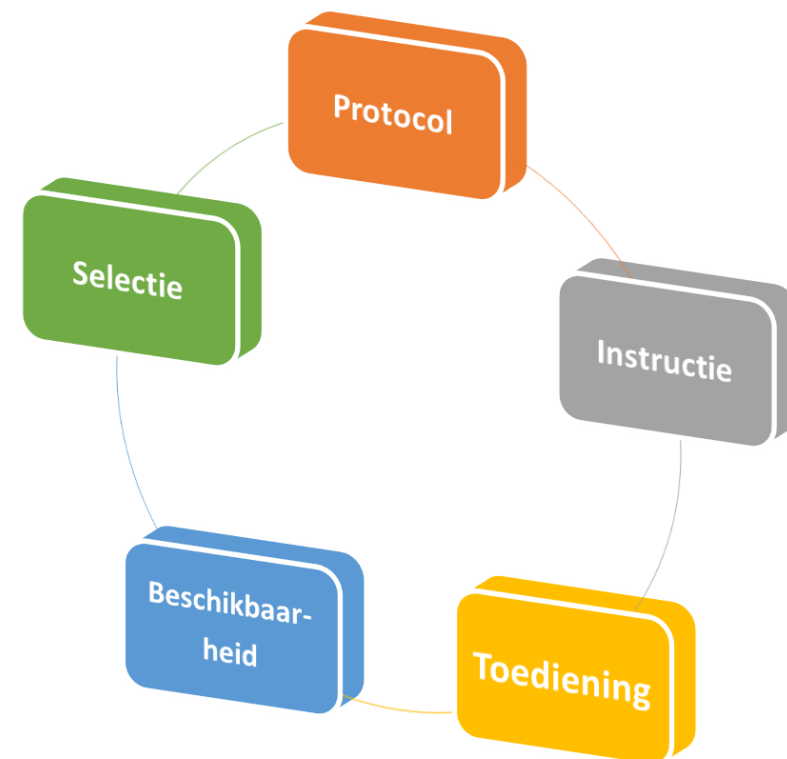


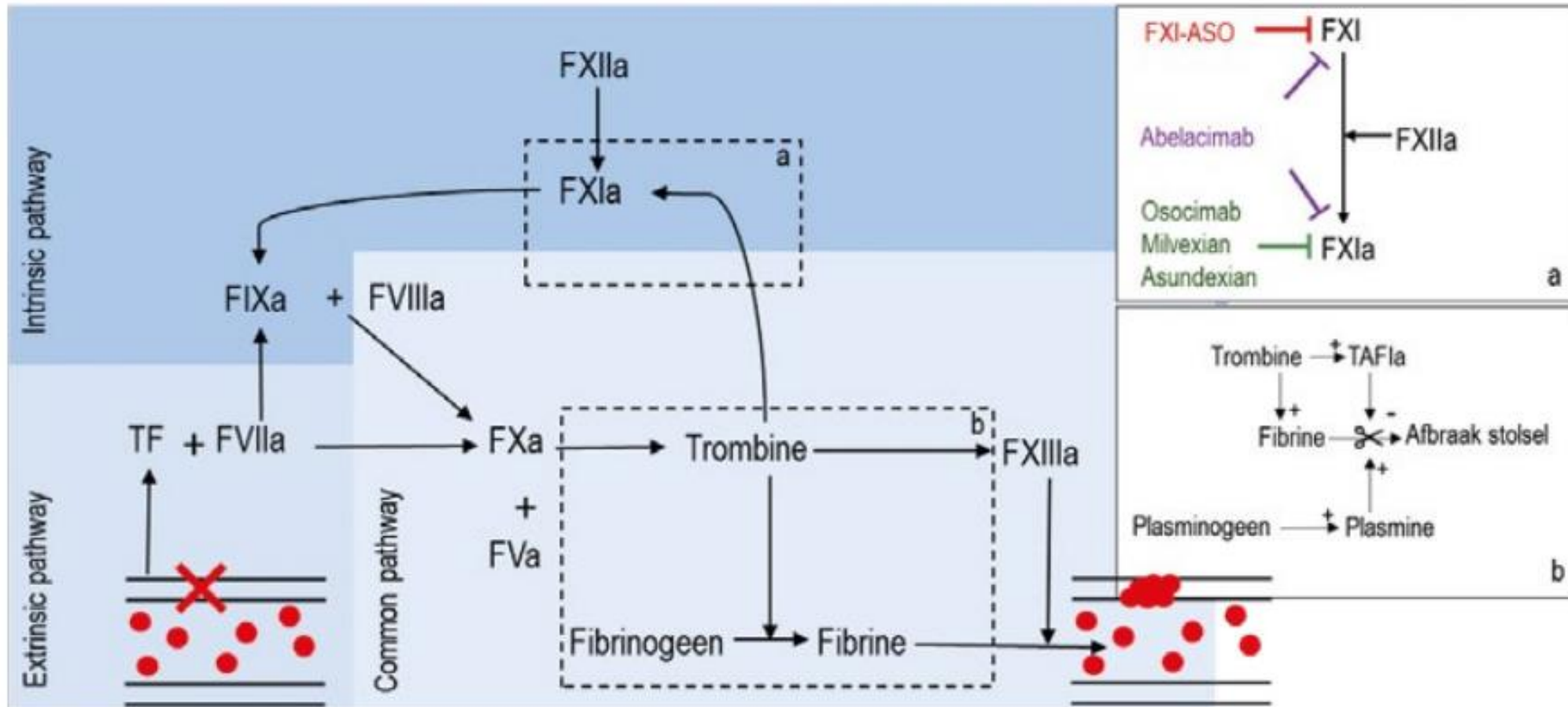
Figure 1 Idarucizumab and dabigatran in the context of the hemostatic process.

## Leerpunten bloeding onder antistolling

- Weet bij een levensbedreigende bloeding onder antitrombotische medicatie de juiste vragen te stellen
- Overweeg, samen met een stollingsexpert, of een antidotum noodzakelijk is
- Wees je bewust van de indicatie én contra-indicaties
- Goede implementatie in ziekenhuisprotocollen en werkwijze is essentieel.



# Toekomst: factor XI(a)-remmers



## Factor XI(a)-remmers: waarom interessant?

Mogelijk minder bloedingen: hemostase verloopt wel goed

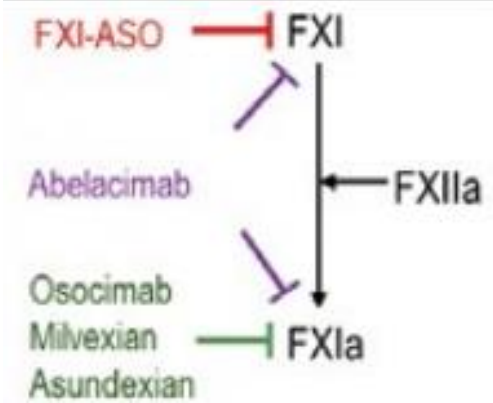
Factor XI deficiëntie (hemofilie C)

- Minder veneuze (-70%) en arteriële (-40%) trombose
- Mild bloedingsfenotype; zelden spontaan, vooral na trauma/ingreep
- Vooral bloeding in gebied waar fibrinolyse belangrijk is (mondholte, neus, urinewegen, postpartum/menstruatie)

Normale hemostase blijft bestaan, maar minder trombose.

DOACs kennen beperkingen (nierfunctie, maligniteit, interactie TKI, kunstkleppen, etc)

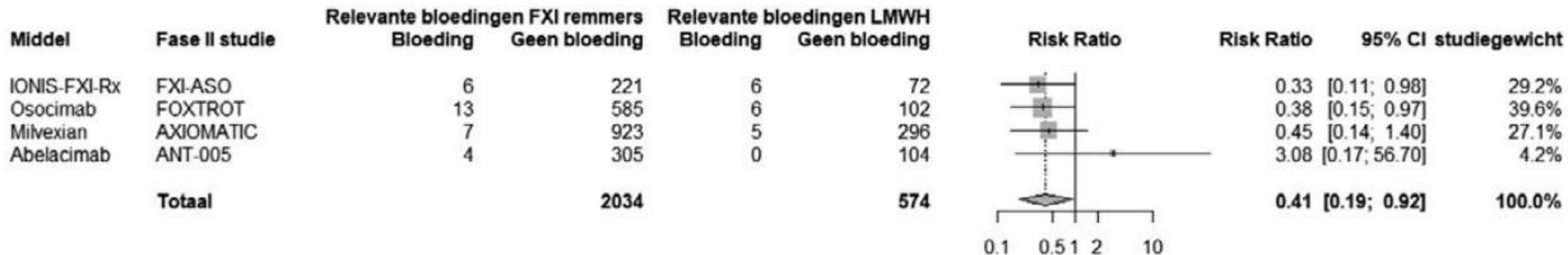




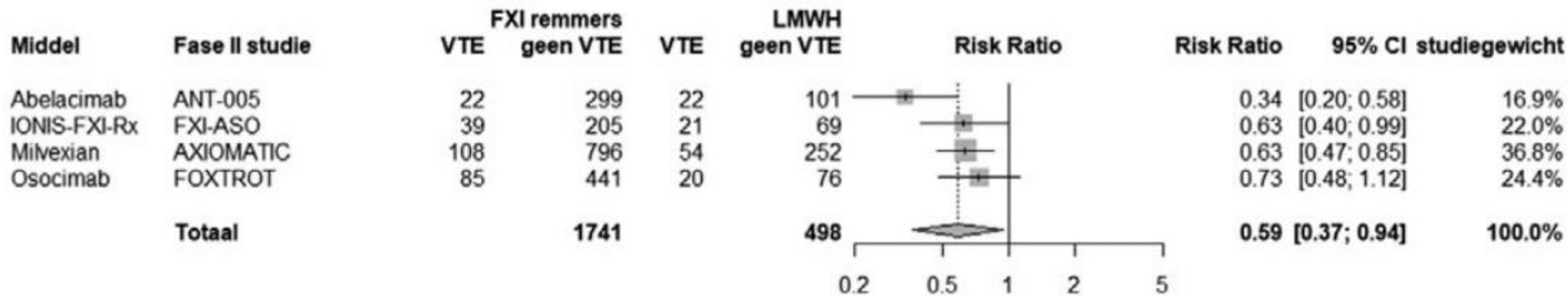
**Tabel 1.** Verschillende FXI remmers met overzicht van de basale farmacokinetische gegevens.

	<b>FXI-ASO</b>	<b>Abelacimab</b>	<b>Osocimab</b>	<b>Asundexian</b>	<b>Milvexian</b>
<b>Soort</b>	Antisense oligonucleotide	Monoklonaal anti-lichaam	Monoklonaal anti-lichaam	Directe FXI remmer	Directe FXI remmer
<b>Toediening</b>	Subcutaan wekelijks of maandelijks	Intraveneus of subcutaan maandelijks	Intraveneus of subcutaan maandelijks	Oraal Eenmaal daags	Oraal Tweemaal daags
<b>Fase II onderzoeken</b>	TKP	TKP	TKP, dialyse	AF, ACS, herseninfarct	TKP, herseninfarct
<b>T<sub>max</sub></b>	Weken*	2 uur	1-4 uur	2,5-4 uur	3 uur
<b>T<sub>1/2</sub></b>	n.v.t.*	25-30 dagen	30-44 dagen	14-17 uur	12 uur
<b>Renale klaring</b>	Geen	Geen	Geen	15%	20%
<b>CYP P450 substraat</b>	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja

TKP: totale knieprothese; AF: atriumfibrilleren; ACS: acuut coronair syndroom. \*Het effect van antisense oligonucleotiden is afhankelijk van de fysiologische klaring van FXI, nadat de aanmaak in de lever geremd is.



**Figuur 2.** Klinisch relevante bloedingen met factor XI remmers vergeleken met enoxaparine bij patiënten die een totale knieprothese kregen in fase II onderzoeken. FXI: factor elf; LMWH: laag moleculair gewicht heparine; VTE: veneuze trombo-embolie; CI: confidence interval.



**Figuur 3.** Effectiviteit van factor XI remmers vergeleken met enoxaparine ter preventie van veneuze trombo-embolie na een totale knieprothese in fase II studies. FXI: factor elf; LMWH: laag moleculair gewicht heparine; VTE: veneuze trombo-embolie; CI: confidence interval.

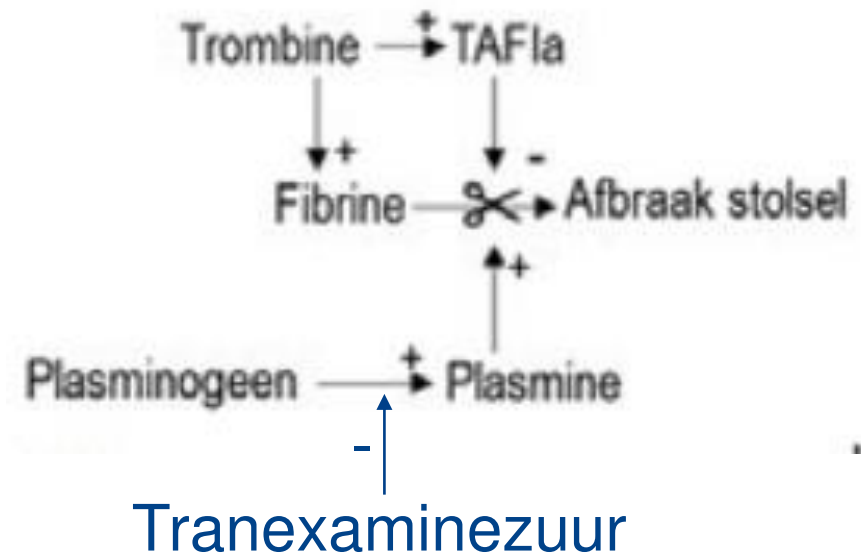
# Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial

Ashkan Shoamanesh, Hardi Mundl, Eric E Smith, Jaime Masjuan, Ivan Milanov, Teruyuki Hirano, Alina Agafina, Bruce Campbell, Valeria Caso, Jean-Louis Mas, Qiang Dong, Peter Turcani, Hanne Christensen, Jose M Ferro, Roland Veltkamp, Robert Mikulik, Gian Marco De Marchis, Thompson Robinson, Robin Lemmens, Adam Stepien, Stefan Greisenegger, Risto Roine, Laszlo Csiba, Pooja Khatri, Jonathan Coutinho, Arne G Lindgren, Andrew M Demchuk, Pablo Colorado, Bodo Kirsch, Christoph Neumann, Laura Heenan, Lizhen Xu, Stuart J Connolly, Robert G Hart, for the PACIFIC-Stroke Investigators

	Placebo (n=456)	Asundexian 10 mg group (n=455)	Asundexian 10 mg vs placebo	Asundexian 20 mg group (n=450)	Asundexian 20 mg vs placebo	Asundexian 50 mg group (n=447)	Asundexian 50 mg vs placebo		
<b>Primary outcome</b>									
Ischaemic stroke or covert infarcts*	87 (19%)	86 (19%)	0.99 (0.79-1.24)	99 (22%)	1.15 (0.93-1.43)	90 (20%)	1.06 (0.85-1.32)		
<b>Secondary outcomes</b>									
Components of the primary outcome*									
Incident covert brain infarcts on MRI†	64 (14%)	63 (14%)	0.99 (0.75-1.30)	74 (16%)	1.17 (0.90-1.51)	74 (17%)	1.17 (0.91-1.52)		
Recurrent symptomatic ischaemic stroke*	23 (5%)	24 (5%)	1.05 (0.66-1.67)	25 (6%)	1.10 (0.69-1.75)	17 (4%)	0.75 (0.45-1.26)		
	Placebo group (n=452)	Asundexian 10 mg group (n=445)	Asundexian 10 mg vs placebo	Asundexian 20 mg group (n=446)	Asundexian 20 mg vs placebo	Asundexian 50 mg group (n=443)	Asundexian 50 mg vs placebo	Asundexian all doses (n=1334)	Asundexian all doses vs placebo
<b>Primary safety outcome*</b>									
ISTH-defined major and clinically relevant non-major bleeding	11 (2%)	19 (4%)	1.71 (0.91-3.18)	14 (3%)	1.27 (0.66-2.47)	19 (4%)	1.74 (0.93-3.24)	52 (4%)	1.57 (0.91-2.71)

## Bloeding onder FXI(a)-remmers

- Tranexaminezuur (want factor XI zorgt vooral voor vermindering van fibrinolyse, doordat het indirect zorgt voor verhoging van TAFI-activiteit)
- Factor XI suppletie bij antisense oligonucleotiden (daar is een FXI deficiëntie, bij de andere middelen is er een remmer, dus werkt suppletie niet)
- Bypassing agents: FEIBA, Novoseven





## Take home messages

- Bij zowel hemostase als trombose spelen dezelfde stappen in de stollingscascade een rol
- Anticoagulantia kunnen indirect (VKA) of direct (DOAC) werken
- Stel bij een bloeding onder antistolling de juiste 3 vragen
- Ken de voor- en nadelen van de belangrijkste antidota en overleg met een stollingsexpert
- Factor XI(a)-remmers zijn een nieuwe (veelbelovende?) groep antistollingsmiddelen.



# Vragen?