



umcg



Couperen van antistolling

Karina Meijer

Afdeling Hematologie UMCG

maart 2018

Agenda

- (vooral) N
– Dabigatran (Pradaxa, apixa-, edoxaban)
- (een beetje)
– vaste of
- Een volger
trombocyten



ORIGINAL ARTICLE

<https://beterleven.dierenbescherming.nl/>

MEDI2452 in
of aspirin

S. PEHRSSON,* K. J JOHANSSON,* A. JANEFELDT,* A.-S. SANDINGE,* S. MAQBOOL,†
J. GOODMAN,† J. SANCHEZ,* J. ALMQUIST,* ‡§ P. GENNEMARK* and S. NYLANDER*

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 1213–1222



umcg

Agenda

- (vooral) NOACs
 - Dabigatran, Xa remmers (rivaroxa-, apixa-, edoxaban)
- (een beetje) VKA
 - vaste of variabele dosering PCC?
- Een volgende keer
trombocytenaggregatieremmers?

ORIGINAL ARTICLE

Hemostatic effects of the ticagrelor antidote MEDI2452 in pigs treated with ticagrelor on a background of aspirin

S. PEHRSSON,* K. J JOHANSSON,* A. JANEFELDT,* A.-S. SANDINGE,* S. MAQBOOL,†
J. GOODMAN,† J. SANCHEZ,* J. ALMQUIST,* ‡§ P. GENNEMARK* and S. NYLANDER*

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 1213–1222



umcg

Disclosures

- Onderzoeksgeld van Bayer en Pfizer (voor hemofilie-gerelateerde projecten), van Sanquin voor PCC studie
- 'Speaker fees' van BMS, Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanquin, Aspen
- 'Consulting fees' van Uniqure

- PI UMCG voor anti-dabigatran studie
- Mede-auteur Antitrombotische Richtlijn
- Hoofdonderzoeker PROPER3 studie
- Nauwe samenwerking met Certe Trombosedienst in Transmuraal Trombose Expertise Centrum Groningen

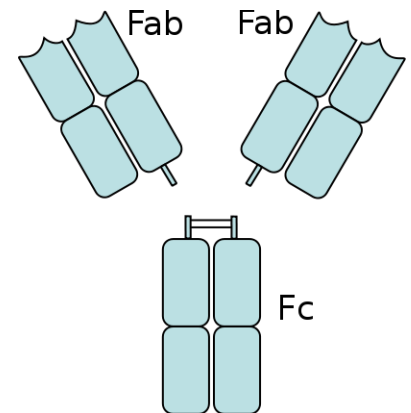


Richtlijn Antitrombotisch beleid dabigatran

- 'Overweeg om bij een levensbedreigende bloeding onder dabigatran idarucizumab 5 gram te geven'

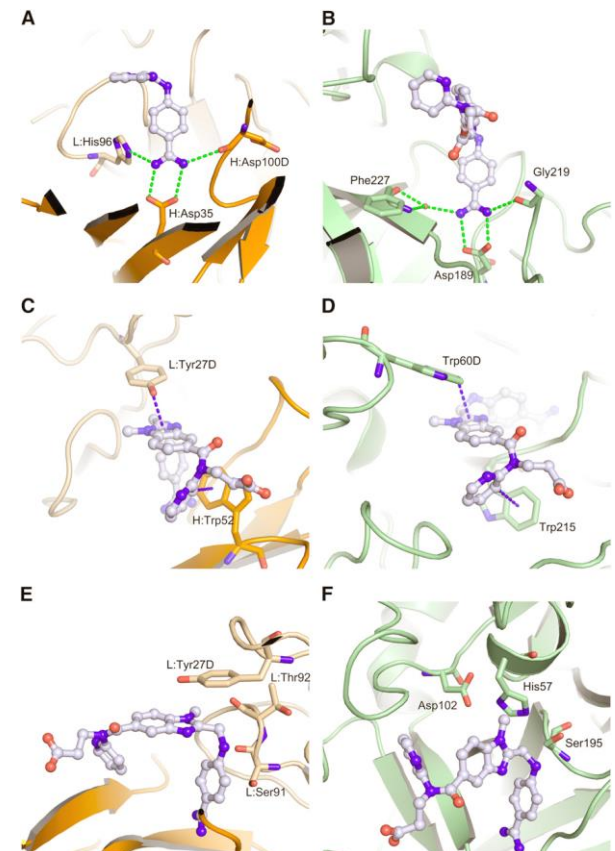
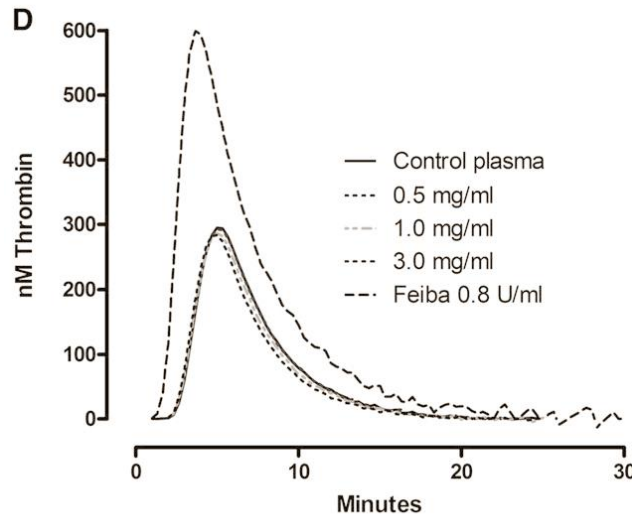
Anti-dabigatran

- Anti-dabigatran antilichaam aDabi-Fab:
 - anti-dabigatran antilichamen in muizen
 - Gekloond, gehumaniseerd in Fabs, geselecteerd op bindingscapaciteit



Anti-dabigatran

- Gedraagt zich als trombine: competeert om binding dabigatran, 350-maal hogere affiniteit
- Geen stollingsactiviteit



Idarucizumab - 1

- Multicenter, prospectief, open-label, *single arm cohort*
- Primair eindpunt: lab
 - Secundair: hemostase, safety
- 301 ernstige bloedingen, 202 spoedingreep
 - Med 78 jaar, 95% AF, 43% klaring <50
- Tijd tussen laatste inname en toediening idarucizumab mediaan 14,6/18,0h

Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D., Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

N ENGL J MED 377:5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2017



Idarucizumab - 2

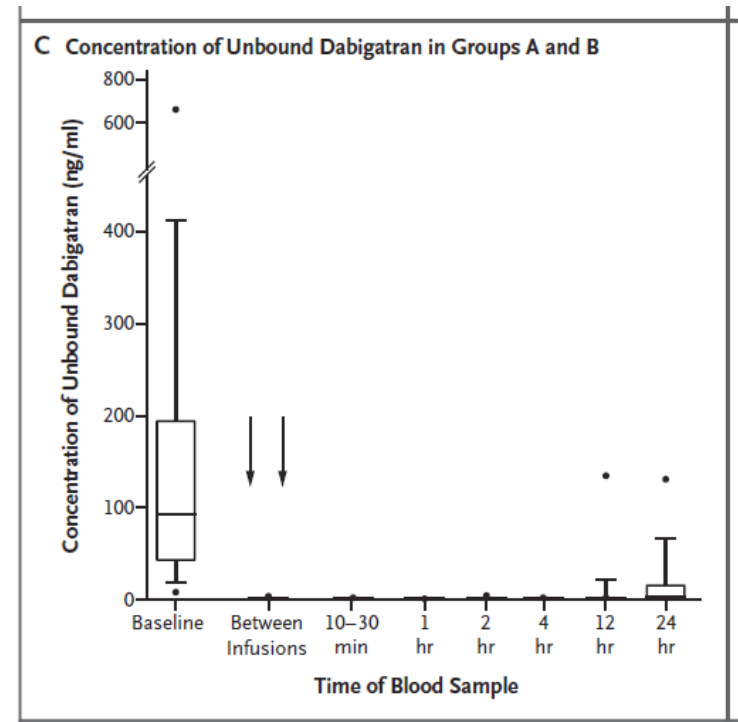
- 100% correctie van lab
- Kliniek niet beoordeelbaar geacht in ICH; non-ICH 67,7% respons binnen 24h
- Ingreep met normale hemostase in 184/197 (93,4%)
- 30 d sterfte 13,5/12,6%; trombose 4,8%

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D., Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

N ENGL J MED 377:5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2017



Richtlijn Antitrombotisch beleid

Xa remmers

- ‘Overweeg om bij een levensbedreigende bloeding onder Xa remmers PCC 50^E/kg te geven’
- ‘Overweeg om bij niet levensbedreigende maar wel ernstige bloedingen PCC 25^E/kg of PCC 50^E/kg te geven’



Protrombine Complex Concentraat

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study

Ammar Majeed,¹⁻⁴ Anna Ågren,^{1,3} Margareta Holmström,^{1,3} Maria Bruzelius,^{1,3} Roza Chaireti,^{3,5,6} Jacob Odeberg,^{1,3,7} Eva-Lotta Hempel,^{1,3} Maria Magnusson,^{6,8,9} Tony Frisk,¹⁰ and Sam Schulman^{11,12}

(*Blood*. 2017;130(15):1706-1712)

- Multicenter, prospectief cohort
- Indicatie voor PCC voor major bleed onder rivaroxa- of apixaban
- 1500 of 2000 E, afhankelijk van gewicht
- Inclusie bij consultatie Karolinska, CRF later ingevuld
- Uitkomst cf ISTH 2016 criteria



umcg

Protrombine Complex Concentraat

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study

Ammar Majeed,^{1,4} Anna Ågren,^{1,3} Margareta Holmström,^{1,3} Maria Bruzelius,^{1,3} Roza Chaireti,^{3,5,6} Jacob Odeberg,^{1,3,7} Eva-Lotta Hempel,^{1,3} Maria Magnusson,^{6,8,9} Tony Frisk,¹⁰ and Sam Schulman^{11,12}

(*Blood*. 2017;130(15):1706-1712)

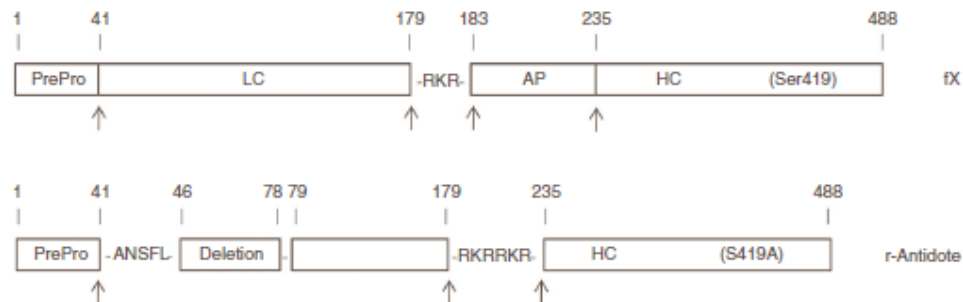
- 84 patiënten
- Med 75 jaar, 75% AF, klaring niet gegeven
- ICH 70,2%
- Tijd tussen laatste inname en toediening PCC gemiddeld 12,5h
- Effectieve hemostase in 69,1%
- 4% trombose in 30d, 32% sterfte



umcg

Anti Xa antidotum

- PRT064445: verkort en catalytisch inactief Xa molecuul
 - deletie van GLA domein
 - verandering in binding tussen lichte en zware keten
 - serine vervangen door alanine in active-site



Andexanet - 1

- Multicenter, prospectief, open-label, single group
- Co-primairy eindpunt: verandering aXa en kliniek
- 67 ernstige bloedingen wv 47 evalueerbaar
 - 77 jaar, 68% AF, 62% klaring <60, 26 riva/20 apixa
- Tijd tussen laatste inname en toediening andexanet gemiddeld 11,0/12,0h

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

Stuart J. Connolly, M.D., Truman J. Milling, Jr., M.D., John W. Eikelboom, M.D., C. Michael Gibson, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Alex Gold, M.D., Michele D. Bronson, Ph.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Ph.D., Jeannot Schmidt, M.D., Saskia Middeldorp, M.D., Alexander T. Cohen, M.D., Jan Beyer-Westendorf, M.D., Pierre Albaladejo, M.D., Jose Lopez-Sendon, M.D., Shelly Goodman, Ph.D., Janet Leeds, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D., Deborah M. Siegal, M.D., Elena Zotova, Ph.D., Brandi Meeks, B.Eng., Juliet Nakamya, Ph.D., W. Ting Lim, M.Sc., and Mark Crowther, M.D., for the ANNEXA-4 Investigators*

N ENGL J MED 375;12 NEJM.ORG SEPTEMBER 22, 2016



umcg

Andexanet - 2

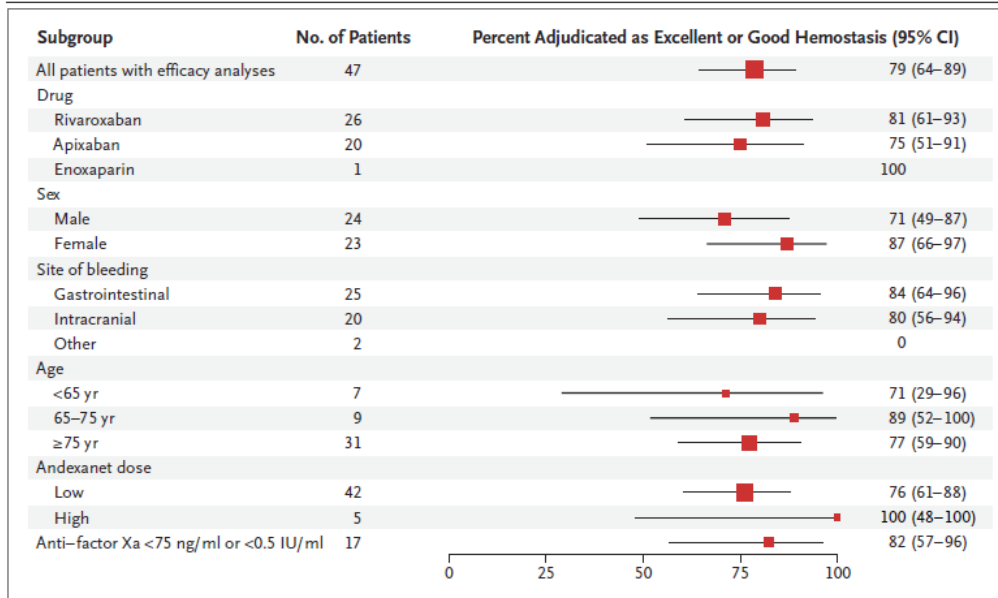


Figure 2. Subgroup Analysis of Hemostatic Efficacy.

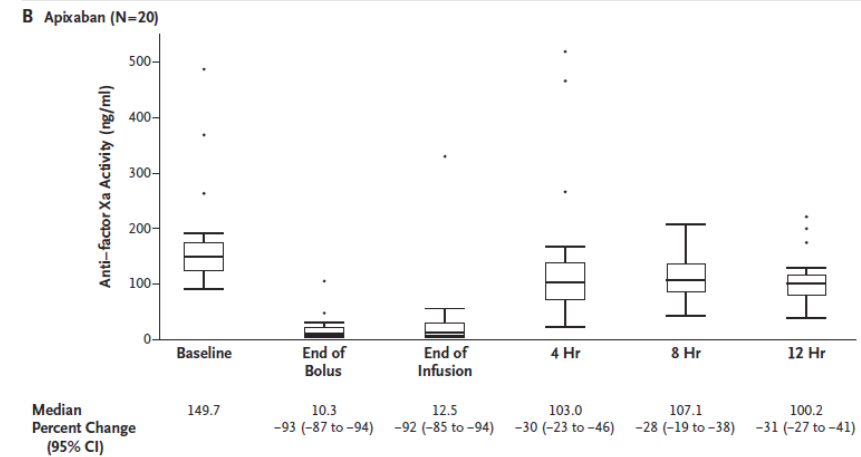
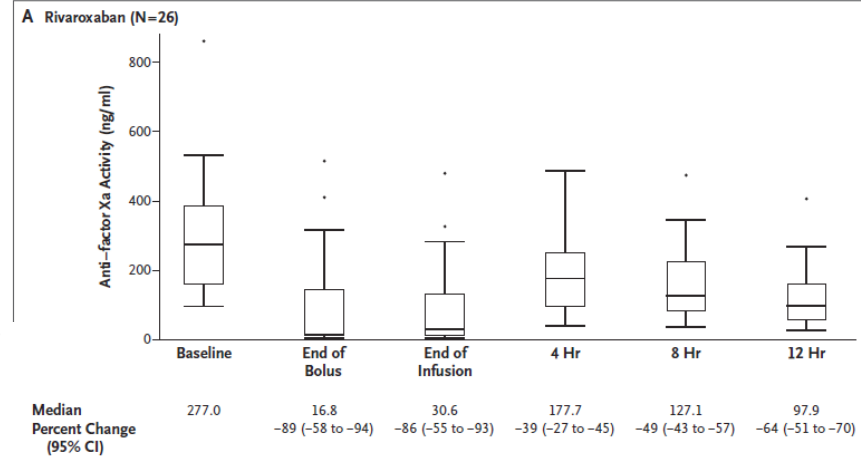


Figure 1. Anti-Factor Xa Activity and Percent Change from Baseline in Patients Receiving Rivaroxaban and Apixaban (Efficacy Population).

- 30 d sterfte 15%, trombose 18%



Conclusie NOACs

- Antidota moeten gegeven worden in situaties van bedreigende bloeding/spoedingreep
- Voor PCC nu meer onderbouwing voor 25^E/kg dan bij opstellen richtlijn
- Klinisch effect blijft onzeker bij ontbreken controlegroep in studies: niet geven bij niet-bedreigende bloeding, niet bij ingreep die uitgesteld kan worden
- Ernstige bloeding identificeert kwetsbare groep



Richtlijn Antitrombotisch beleid

VKA

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



Richtlijn Antitrombotisch beleid

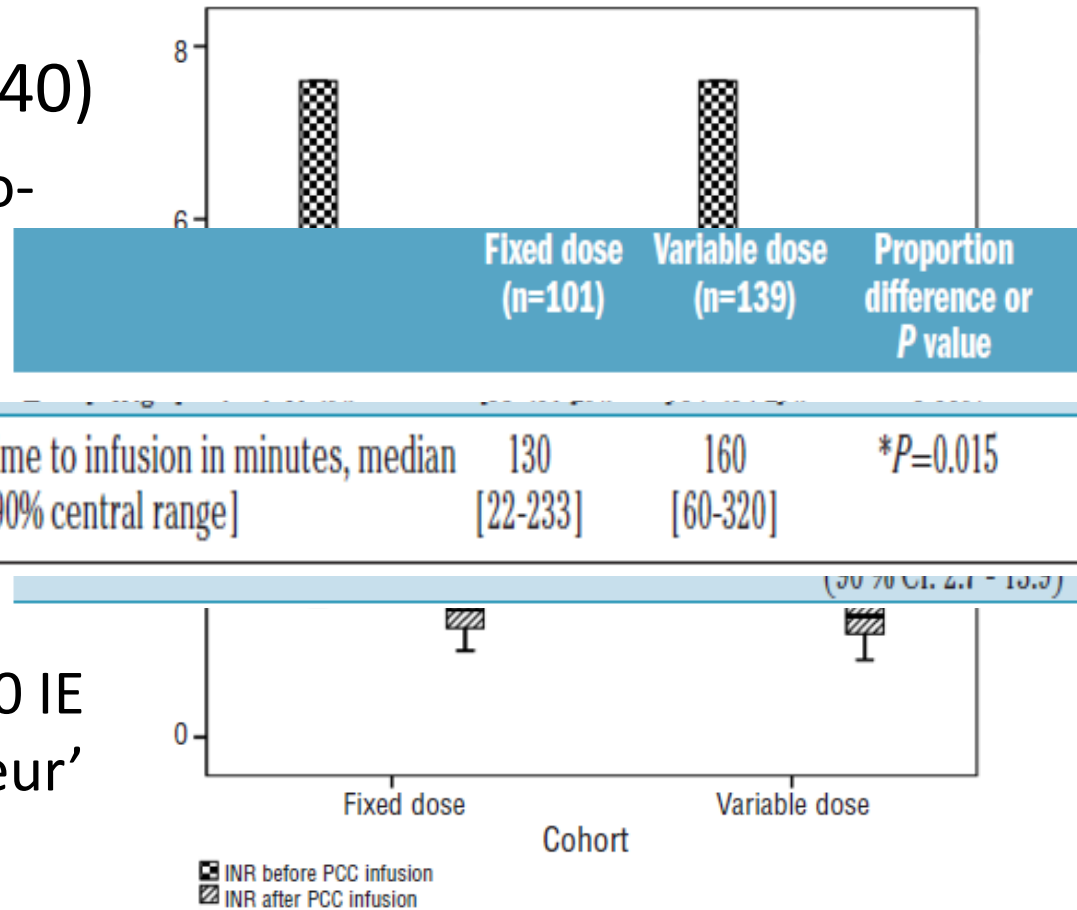
VKA

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



Waarom PROPER3

- **2010: PROPER 2** (n=240)
 - Prospectief observati-onneel: wel gepowered
 - Center 1 vs Center 2
 - Δ INR: geen non-inferioriteit 1000 IE
 - Clinical outcome: 1000 IE non-inferieur, ‘superieur’



PROPER3 Setup

- Multicenter: 8+ centra
- Gerandomiseerd
- Non-inferiority
- Sample size n=310
- Primaire uitkomst: hemostatische effectiviteit
- Uitgestelde consent procedure
- Alleen: bloeding + VKA + niet-intracranieel



www.proper3.nl

PROPER 3



Mijn patiënt heeft Beriplex® nodig, wat nu??

(=PCC; Cofact®)

Is de patiënt VKA-gebruiker en 18+?**Extracraniële bloeding?**

dus niet:

- intracraniële bloeding
- ter voorbereiding van een chirurgische ingreep

BEL 06-20 48 3555

om de patiënt te randomiseren (24/7)

Vaste dosis**Variabele dosis**Neem bloed af voor
baseline INR + Hb
(er hoeft niet gewacht te
worden op de uitslag)Neem bloed af voor
baseline INR + HbBepaal de benodigde
dosis PCC mbv
INR + gewichtStart direct toediening
1000 IE PCC (40ml beriplex)Start toediening
variabele dosis PCCVul Case Report Form (CRF) in
Download CRF op www.proper3.nl

Start uitgestelde consent procedure bij stabiele situatie



umcg



www.expertisecentrumtrombose.nl

www.hematologiegroningen.nl

Transmuraal Trombose Expertise
Centrum Groningen
Margriet Piersma, Certe
Karina Meijer, UMCG

