



**umcg**



# DOACs, vanuit klinisch perspectief

Karina Meijer  
Afdeling Hematologie, UMCG  
Update 2017

# N/D/Ts OACs ?

- Non-VKA
- Direct
- Target Specific
- Oral AntiCoagulants



*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13: 1154–1156

DOI: 10.1111/jth.12969

## RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

### Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH

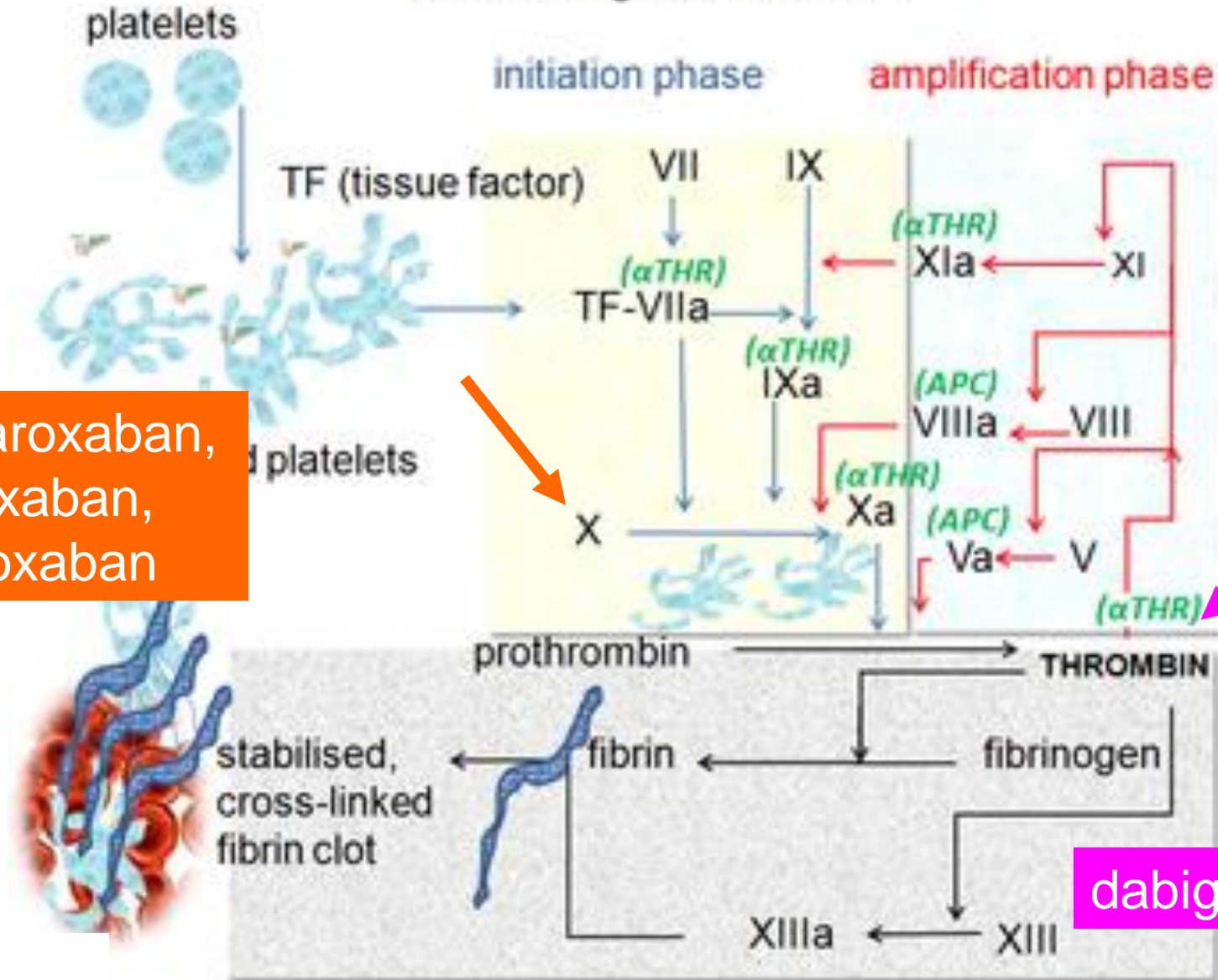
G. D. BARNES,\* W. AGENO,† J. ANSELL‡ and S. KAATZ,§ FOR THE SUBCOMMITTEE ON THE CONTROL OF ANTICOAGULATION

\*Frankel Cardiovascular Center and Institute for Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; †Division of Internal Medicine, University of Insubria, Varese, Italy; ‡Department of Internal Medicine, Lenox Hill Hospital, New York, NY; and §Hurley Medical Center, Michigan State University, Flint, MI, USA



umcg

# Blood coagulation *in vivo*



rivaroxaban,  
apixaban,  
edoxaban

dabigatran



# Toepassingen

- AF
  - ‘non-valvulair’
- VTE
  - Discussie over bijzondere lokaties
  - (Nog) niet voor maligniteit
  - Niet voor preventie, buiten THA/TKA
- In plaats van VKA



# Zorgen

- Alledaags, maar net even anders dan bij VKA
- Moeilijker: wie wel, wie niet / hoe zit dat met bloedingen (antidota?) / welk middel kies ik dan / 'one size fits all'?



# Zorgen: alledaagse dingetjes

- Voorschrijven: door huisarts of specialist, met artsenverklaring, ovv nierfunctie
- Start bij VTE
  - ‘oplaaddosis’ rivaroxaban (2x15x3wk), apixaban (2x10x1wk)
  - LMWH bij dabigatran, edoxaban
- Stop
  - Halve vervolgdosering apixaban (en straks rivaroxaban) in geselecteerde VTE patiënten



# Zorgen: alledaagse dingetjes

- Overzetten van en naar VKA

Kan volgens FK, of eigen gemene-deler-protocol

UMCG: VKA → NOAC

zodra INR <2.0 (fenprocoumon:  
geef 5 mg vit K)

NOAC → VKA

start en doseer\* VKA, stop  
NOAC op dag 4 (hoog  
risico: via LMWH)





# Nooit meer overbruggen!

- Immers, korte halfwaardetijd
- Denk wel om tromboseprofylaxe
- Handige standaardtabellen beschikbaar voor wanneer stop/wanneer herstart
  - Wel wat conservatiever dan wij gewend zijn met LMHW





# Preoperatieve stop

- **Tabel 8.2.2 Laag bloedingsrisico en preoperatief tijdsinterval stoppen DOAC bij verschillende nierfuncties**

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
≥80	24 uur	24 uur	24 uur	24 uur
≥50 tot 80	36 uur	24 uur	24 uur	minimaal 24 uur
≥30 tot 50	48 uur	24 uur	24 uur	minimaal 24 uur
<30	*	36 uur	36 uur	minimaal 36 uur

– \* Dabigatran is gecontraïndiceerd bij een klaring van < 30 mL/min.

## = NIET-LAAG

- **Tabel 8.2.3 Hoog bloedingsrisico en preoperatief tijdsinterval staken DOAC bij verschillende nierfuncties**

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
≥80	48 uur	48 uur	48 uur	48 u
≥50-80	72 uur	48 uur	48 uur	minimaal 48 uur
≥30-50	96 uur	48 uur	48 uur	minimaal 48 uur
< 30	*	48 uur	48 uur	minimaal 48 uur

- \* Dabigatran is gecontraïndiceerd bij een klaring van < 30 ml/min.



# En postoperatieve herstart

## Aanbeveling

- *Ingrepen met laag bloedingsrisico*
- Herstart therapeutische dosering DOAC 24 uur na einde operatie of interventie met een laag bloedingsrisico mits adequate hemostase is bereikt.
- Geef de gebruikelijke tromboseprofylaxe zolang de DOAC niet is herstart.
  
- *Ingrepen met hoog bloedingsrisico*
- Herstart therapeutische dosering DOAC 48 tot 72 uur na einde operatie of interventie met een hoog bloedingsrisico mits adequate hemostase is bereikt.
- Geef de gebruikelijke tromboseprofylaxe zolang de DOAC niet is herstart.



# Als ezelsbruggetje: LMWH in disguise?



# Ja: in gebruik

- Renaal geklaard
- Werkt snel
- Halfwaardetijd ongeveer 12h
  
- Dus: niet overbruggen
- Makkelijk om te wisselen tussen LMWH en NOACs



# Nee: gezien indicaties

- Vervangt bij dabigatran en edoxaban niet initiële LMWH
- Niet geïndiceerd/geaccepteerd voor alle LMWH indicaties: overbrugging bij kleppen, maligniteit  
(trouwens: in hoeverre is LMWH bij arteriële indicaties bewezen effectief?)



# Echte zorgen

- Keuze van patiënt
- Keuze van middel
- Bloedingen, antidota
- Monitoring



# Wie zeker *niet*

- Andere indicaties dan AF en VTE
- Zwanger (-schapswens), borstvoeding
- Interacterende medicatie
  - Alle DOACs substraat Pgp (cave systemisch azolen, ciclosporine, tacrolimus, HIV proteaseremmers)
  - Variatie in substraat CYP3A4/5, CYP2J2
  - Adviezen wisselen per middel



# Illustratie: kleppen

Prachtig opgezette fase 2 studie met spiegelcontroles, dabigatran vs warfarine

Prematuur gestopt vanwege

- Overmaat aan bloedingen (4 vs 2%)
- Overmaat aan CVA (5 vs 0%)

ORIGINAL ARTICLE

## Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Arie P. Kappetein, M.D., Ph.D., Michael J. Mack, M.D., Jon Blatchford, C.Stat., Kevin Devenny, B.Sc., Jeffrey Friedman, M.D., Kelly Guiver, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Yasser Khder, M.D., Maximilian T. Lobmeyer, Ph.D., Hugo Maas, Ph.D., Jens-Uwe Voigt, M.D., Maarten L. Simoons, M.D., and Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., for the RE-ALIGN Investigators\*

N ENGL J MED 369;13 NEJM.ORG SEPTEMBER 26, 2013

Conclusie: NIET DOEN, cave ook andere arteriële indicaties. Einde ontwikkeling.



umcg



# Wie zeker wel

- Wie lijkt op studiepoulatie
- Kortdurende behandeling
  - Grootste winst door overslaan instelperiode
- Risicoperceptie, niet perse rationeel
  - Waardering van antidotum
  - Gedoe in de media



# Voor wie is de keuze moeilijk

- Niet goed op VKA instelbaar
- Verhoogd bloedingsrisico
  - Intracerebraal?
  - GE?
  - Rol beschikbaarheid antidota?
- Oud, goed ingesteld op VKA, tevreden met logistiek



# Incidentie van bloeding - AF

	'Major'		Hersen- bloeding		Maagdarm	
	NOAC	VKA	NOAC	VKA	NOAC	VKA
Re-ly (dabigatran)	3.32	3.57	<u>0.10</u>	<u>0.38</u>	<u>1.51</u>	<u>1.02</u>
Rocket-AF (rivaroxaban)	3.6	3.4	<u>0.26</u>	<u>0.44</u>	NR	NR
Aristotle (apixaban)	<u>2.13</u>	<u>3.09</u>	<u>0.24</u>	<u>0.47</u>	0.76	0.86



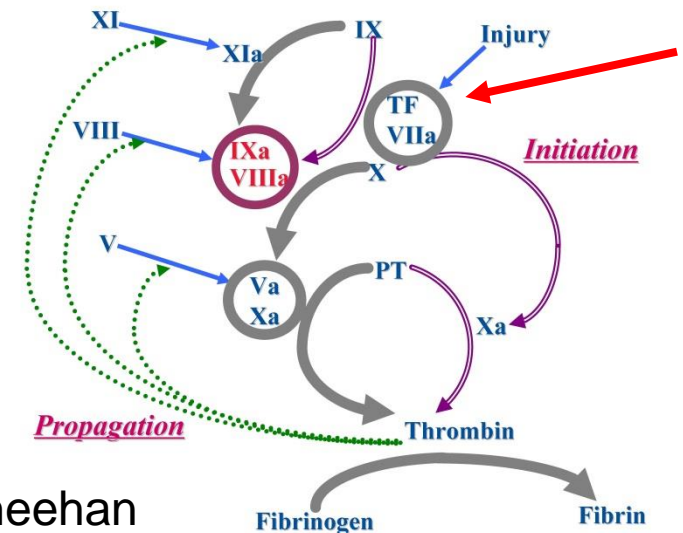
# Waarom hersenbloedingen bij VKA?

- Duidelijk uit de NOAC studies: niet gerelateerd aan patiëntfactoren
- Terugkijkend: je ziet het ook in vergelijking met plaatjesremmers:
  - Aspirine + clopidogrel                      0.12 ICH/pat jr
  - Warfarin    0.36 ICH/pat jr
- Hersenen kwetsbaarder voor veranderingen in niveau van antistolling of doorgeschooten antistolling?



# Waarom hersenbloedingen bij VKA?

- Hoge concentratie tissue factor, gevoeliger voor laag factor VII?
  - IS PLAUSIBEL: 5.4% van symptomatische factor VII deficiënte patiënten maakte CZS bloeding door; hogere incidentie van CZS bloedingen in FVII deficiëntie dan in hemofilie



# Tenslotte: hebben bloedingen onder DOACs slechtere uitkomst?

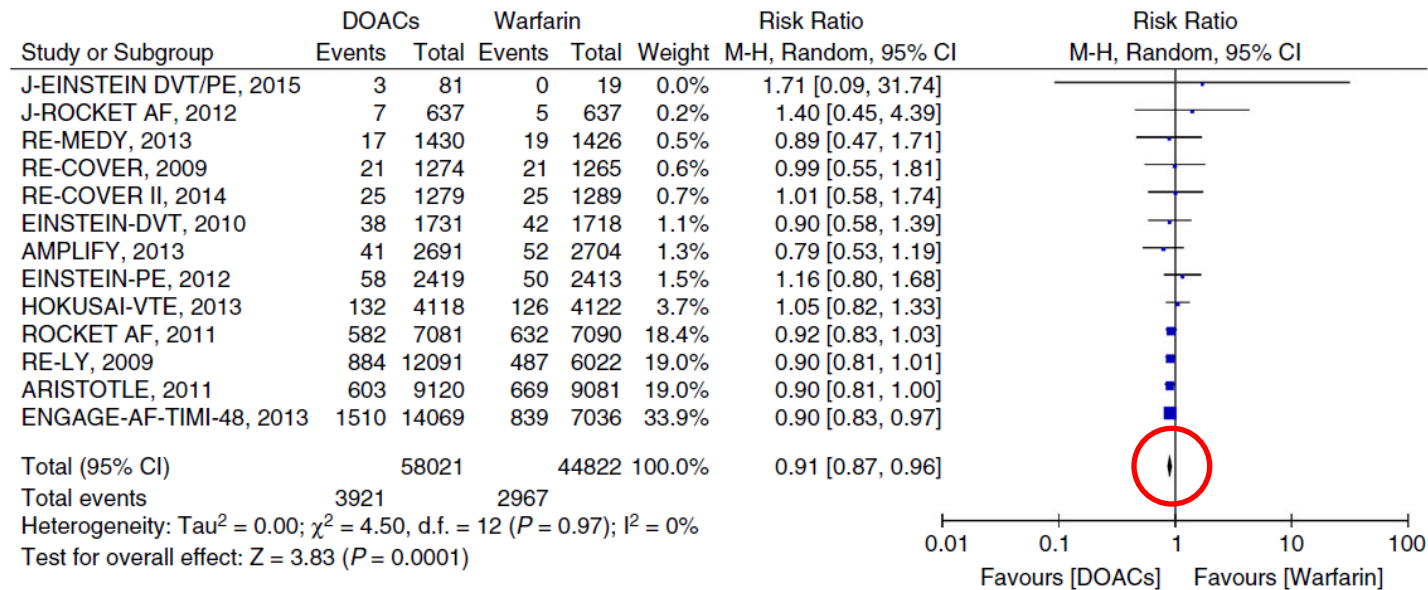


Fig. 3. All-cause mortality comparing direct oral anticoagulant vs. warfarin.

‘Case fatality rate’ van majeure bloeding

- DOAC 7.57%
- Warfarine 11.05%



# Oud, goed ingesteld, tevreden met logistiek



- Misschien beetje twijfel over veiligheid
- Wij zijn erg tevreden met onze kwaliteit van VKA management
- Wat is dan de winst?

**GAINN pilot:**  
feasibility, kliniek, QoL  
*Data 2018*



**umcg**



# Welk middel?

- **Geen** directe vergelijkingen van effectiviteit en veiligheid
- **Wel** praktische verschillen
  - Een of tweemaal daags
  - Afhankelijkheid van nierfunctie
  - Noodzaak voor LMWH bij VTE
  - GE bijwerkingen
- **En** netwerk meta-analyses



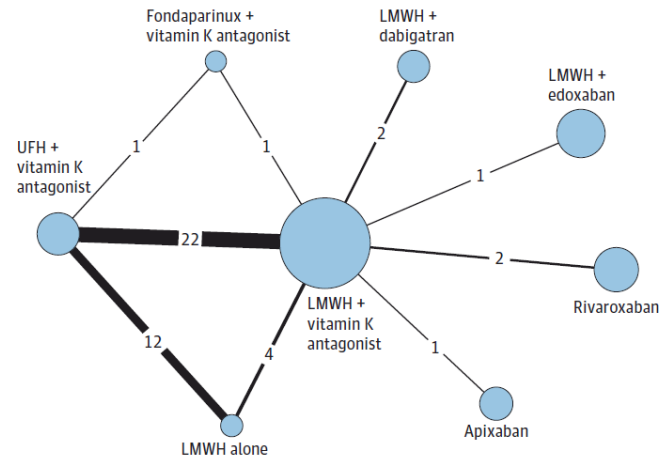
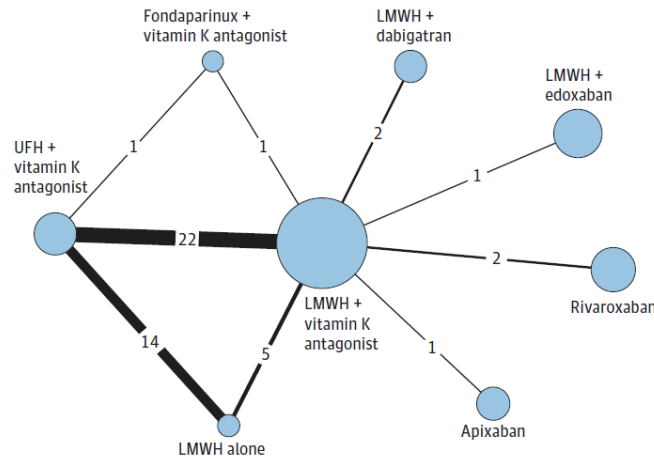
# VTE

Figure 1. Evidence Network for Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding

**A** Recurrent venous thromboembolism  
45 RCTs  
44 989 Patients  
20 842 Patient-years of follow-up

**B** Major bleeding  
42 RCTs  
44 434 Patients  
20 643 Patient-years of follow-up

—n— No. of RCTs in direct comparison

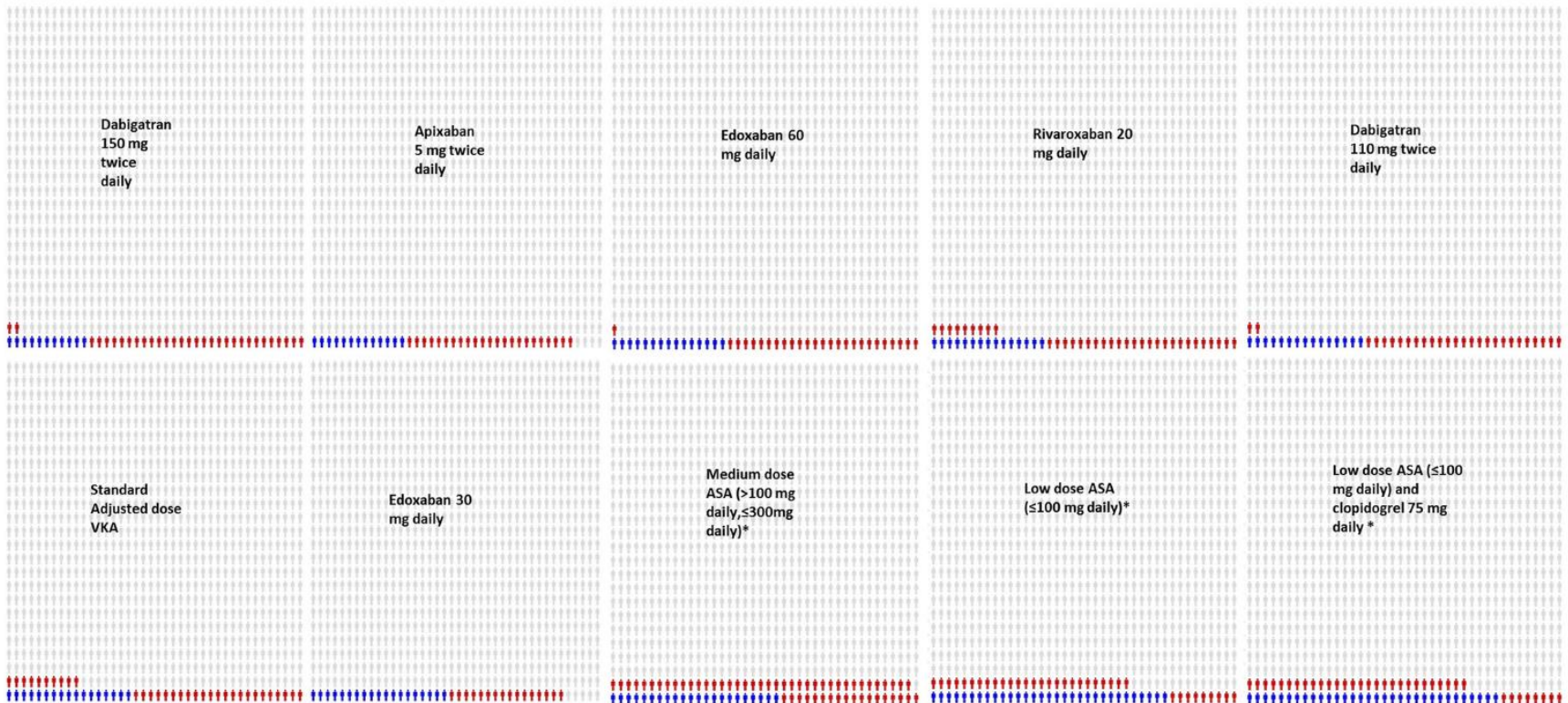


The width of the lines for each connection in the evidence network is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments. The size of each treatment node is proportional to the

patient-years of follow-up. LMWH indicates low-molecular-weight heparin; RCT, randomized clinical trial; UFH, unfractionated heparin.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Using meta-analytic pooling, there were no statistically significant differences for efficacy and safety associated with most treatment strategies used to treat acute venous thromboembolism compared with the LMWH-vitamin K antagonist combination. However, findings suggest that the UFH-vitamin K antagonist combination is associated with the least effective strategy and that rivaroxaban and apixaban may be associated with the lowest risk for bleeding.

# AF



**Figure 4** Icon array illustrating the absolute risks of Stroke or systemic embolism (blue) and major bleeding episodes (red) per 1000 patients treated. (Figures do not reflect uncertainty around effect estimates and there is more uncertainty (ie, wider credible intervals) for low-dose ASA, medium-dose ASA and clopidogrel plus low dose ASA (see online supplementary appendix 8). Underlying studies may also double count haemorrhage stroke.)

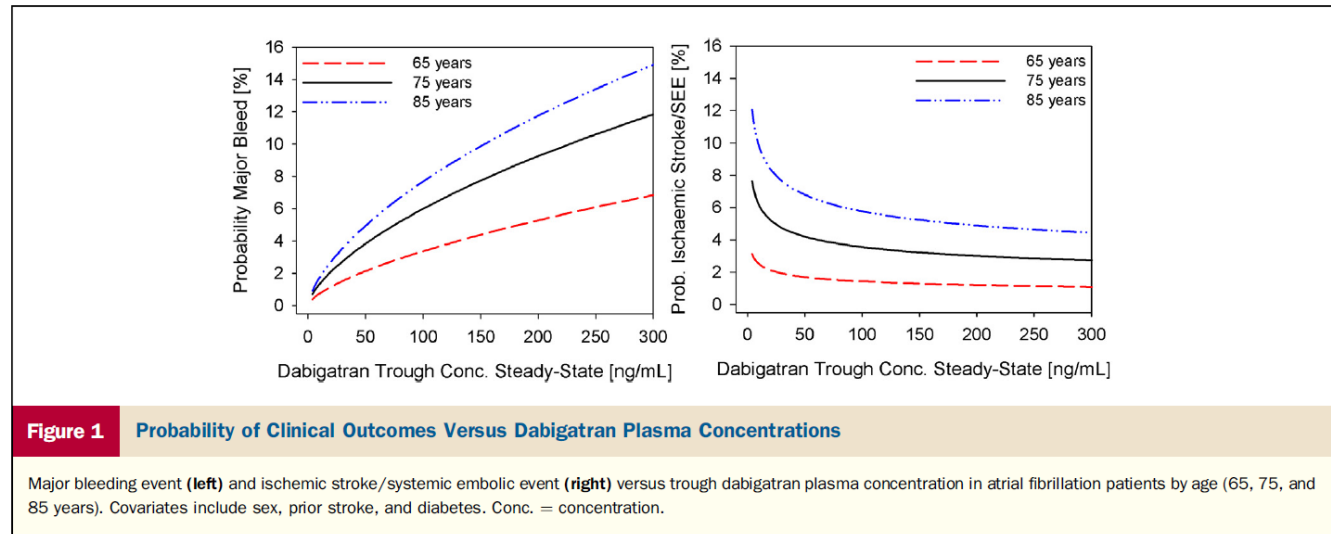
# Meten is zinvol

- Therapiefalen: compliance?
- Bloeding: overdosering?
- Noodzaak tot ingreep bij onduidelijke farmacokinetiek
  - Wanneer inname?
  - Nierfalen, extreem gewicht
- ‘Therapeutische range’ afgeleid van 5-95<sup>e</sup> percentiel dal en top
  - (bv ASH educational 2015 Cuker and Siegal)



# Maar monitoren?

- Tot nu toe: niet routinematig doen, 'studies geven geen aanwijzingen'
- Wel: ~~ruzie~~ heftige discussies, mn dabigatran



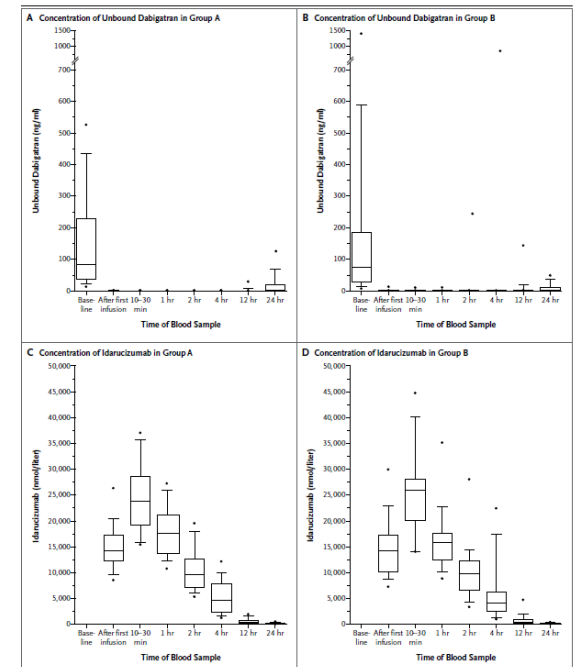
# Idarucizumab

ORIGINAL ARTICLE

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal

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

- Prospectieve cohort studie, > 400 centra
- Interimverslag: 51 patiënten met bloeding  
39 spoedingreep
- Primair eindpunt labwaarden: bijna altijd volledige correctie
- Na 24 uur dabigatran nog onder detectiegrens in 79% van patiënten



# Idarucizumab, klinische uitkomst

- **Bloeders:**
  - Geen baseline in 3/51
  - Geen uitkomst in 13/51
  - In overigen stopte bloeding na mediaan 11.4 uur
- **Spoedingrepen:**
  - 1/39 ingreep niet meer nodig, 2/39 te instabiel
  - 33/36 normale hemostase





# Andexanet

ORIGINAL ARTICLE

## Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D., Vandana S. Mathur, M.D., Janice Castillo, B.S., Michele D. Bronson, Ph.D., Janet M. Leeds, Ph.D., Florie A. Mar, Ph.D., Alex Gold, M.D., and Mark A. Crowther, M.D.

This article was published on November 11, 2015, at [NEJM.org](http://NEJM.org).

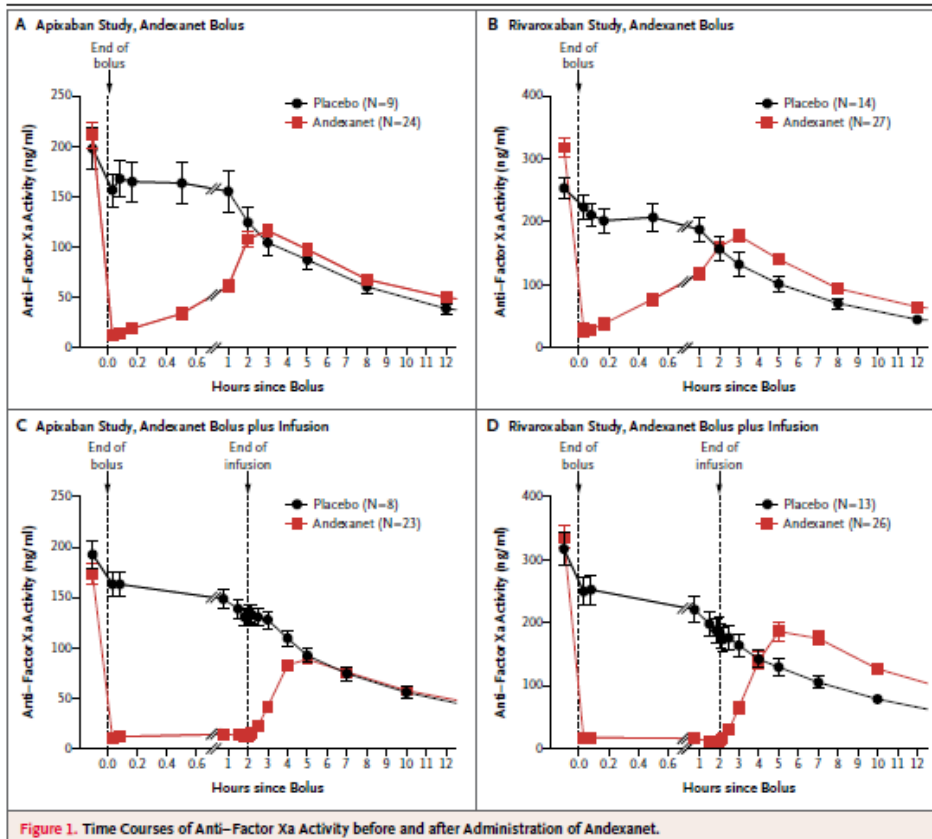


Figure 1. Time Courses of Anti-Factor Xa Activity before and after Administration of Andexanet.

Gezonde vrijwilligers, effect op labwaarden

Klinische studie loopt

Versnelde registratieprocedure