

Casuïstiek stolling, antistolling: hoe gaan we om met de NOACs?

Hugo ten Cate

*Maastricht University Medical Centre
Maastricht, the Netherlands*



Maastricht UMC+

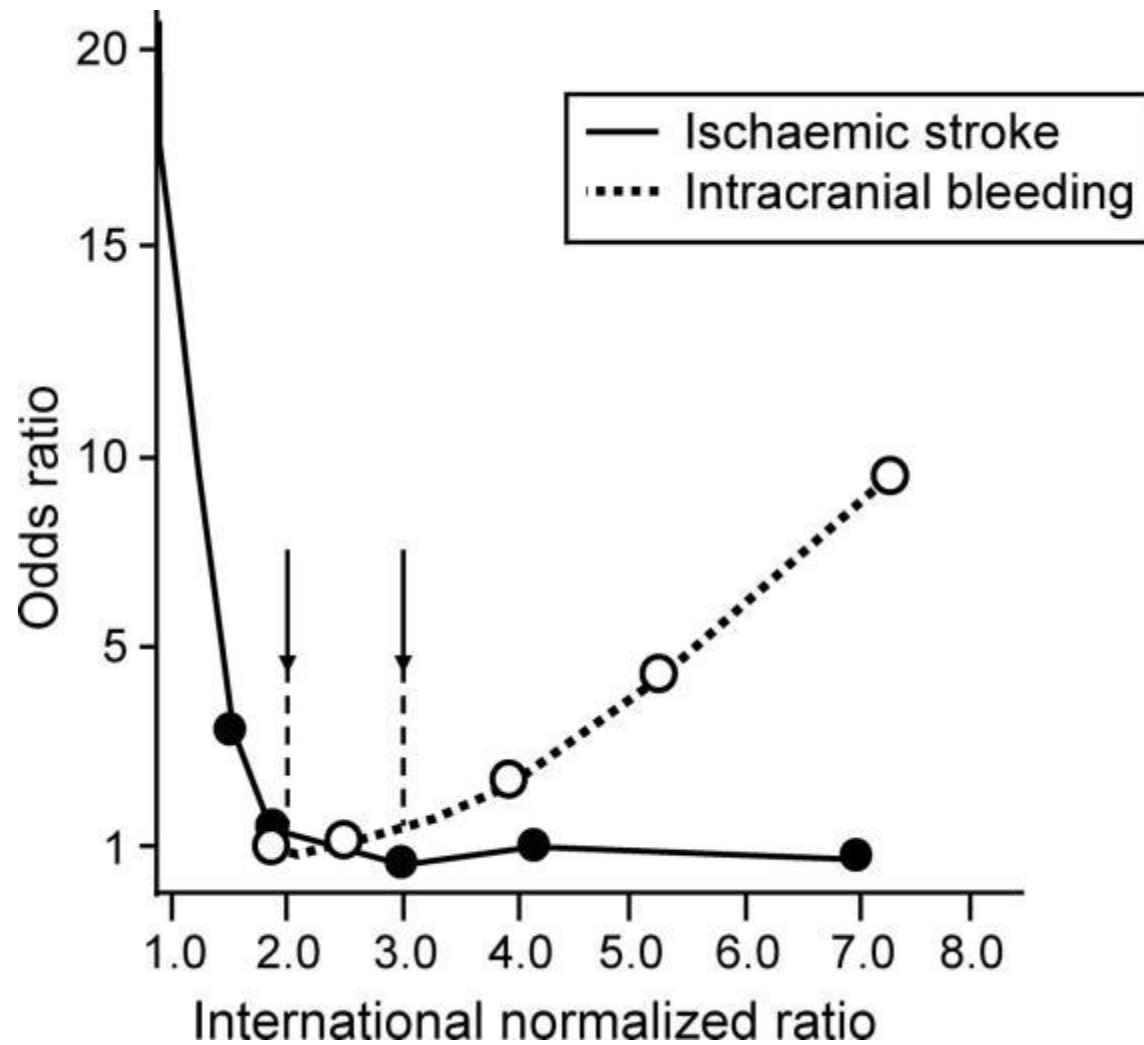


Conflicts of interest

- Chair, board of Dutch Federation of Anticoagulation clinics
- Speakers fees: Bayer, Leo, Daiichi, Siemens, Pfizer
- Consultant: Stago; ad board: Bayer
- Research support: Bayer, Boehringer, Philips

Twede klassen orale anticoagulantia

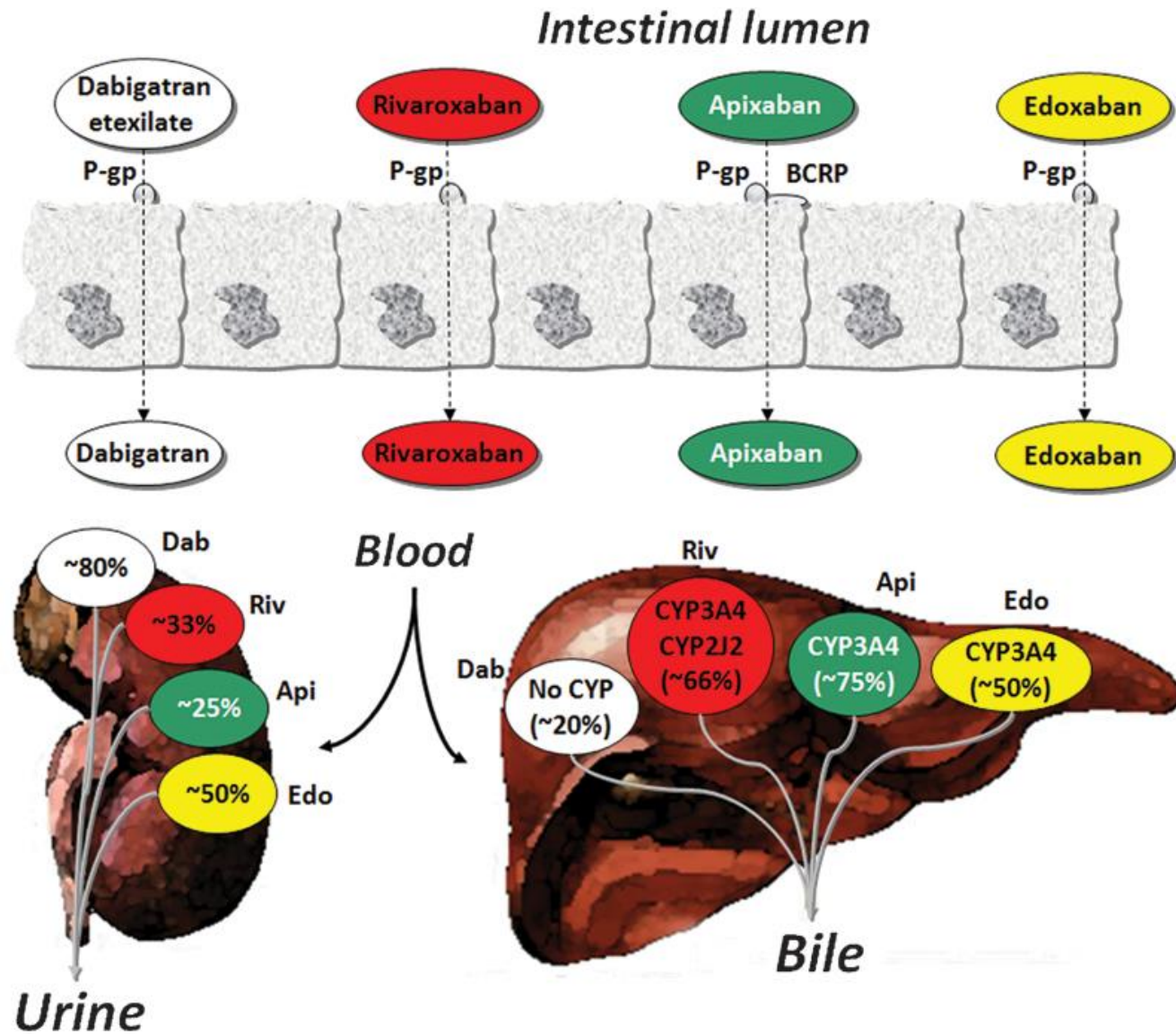
- Vitamine K antagonisten: remmen synthese actieve stoffactoren
- Directe remmers van FXa of IIa: blokkeren actieve centrum
- *New oral anticoagulants, converted to : non-vitamin K oral antagonists (**NOAC**; approved by ESC)*
- *Direct oral anticoagulants (**DOAC**: approved by ISTH)*



Turpie, A. G.G. Eur Heart J 2008 29:155-165; doi:10.1093/eurheartj/ehm575

NOAC





Geregistreeerde indicaties NOAC

- Preventie VTE in orthopedische chirurgie
- Behandeling van VTE: voorkeur in Richtlijn Antitrombotisch beleid 2016
- Preventie ischemische beroerte in AF: voorkeur ESC, ACCP
- Andere indicaties (ACS, VTE en kanker, preventie VTE in niet chirurgische patienten, APS etc); studies gaande

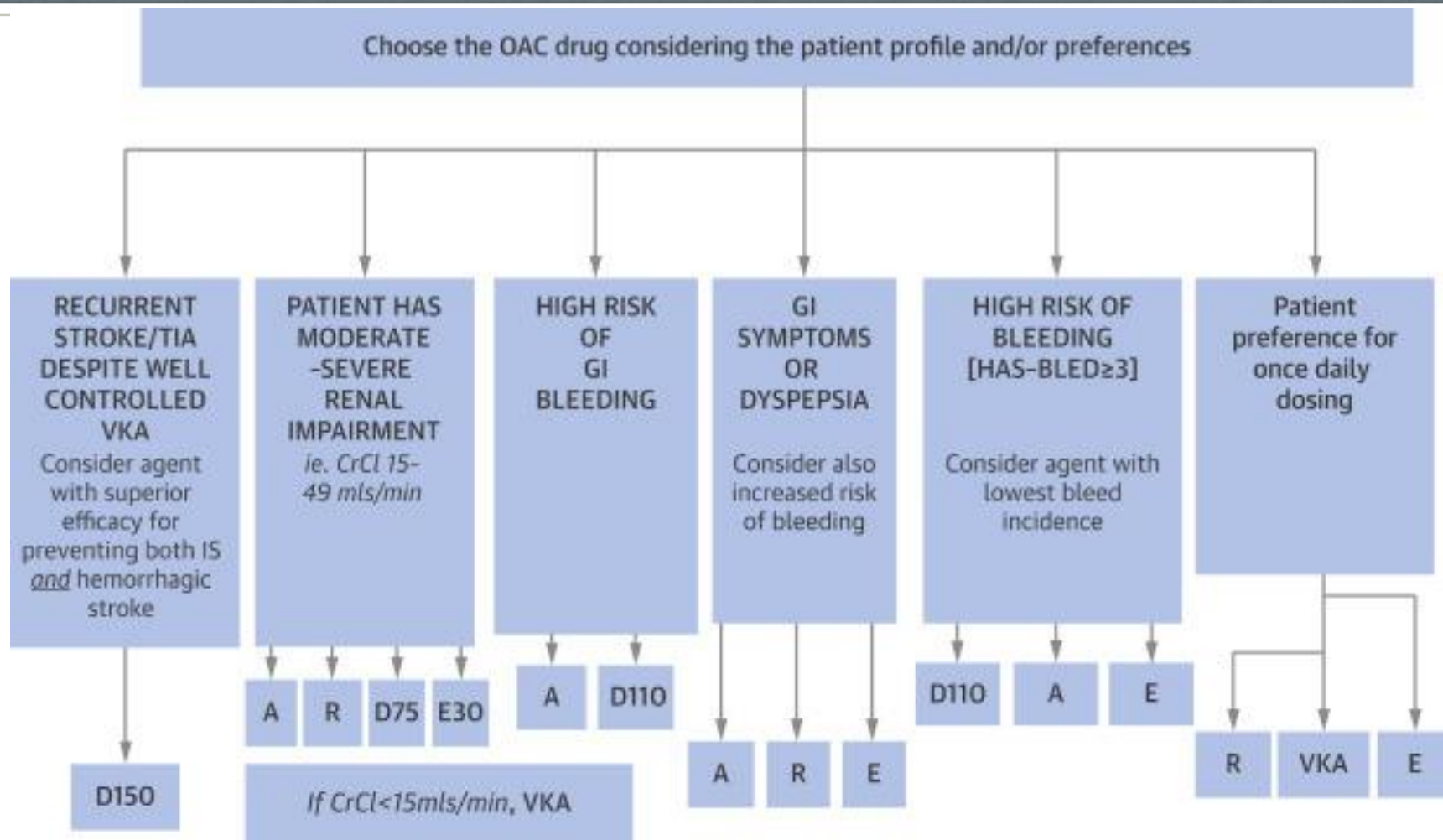
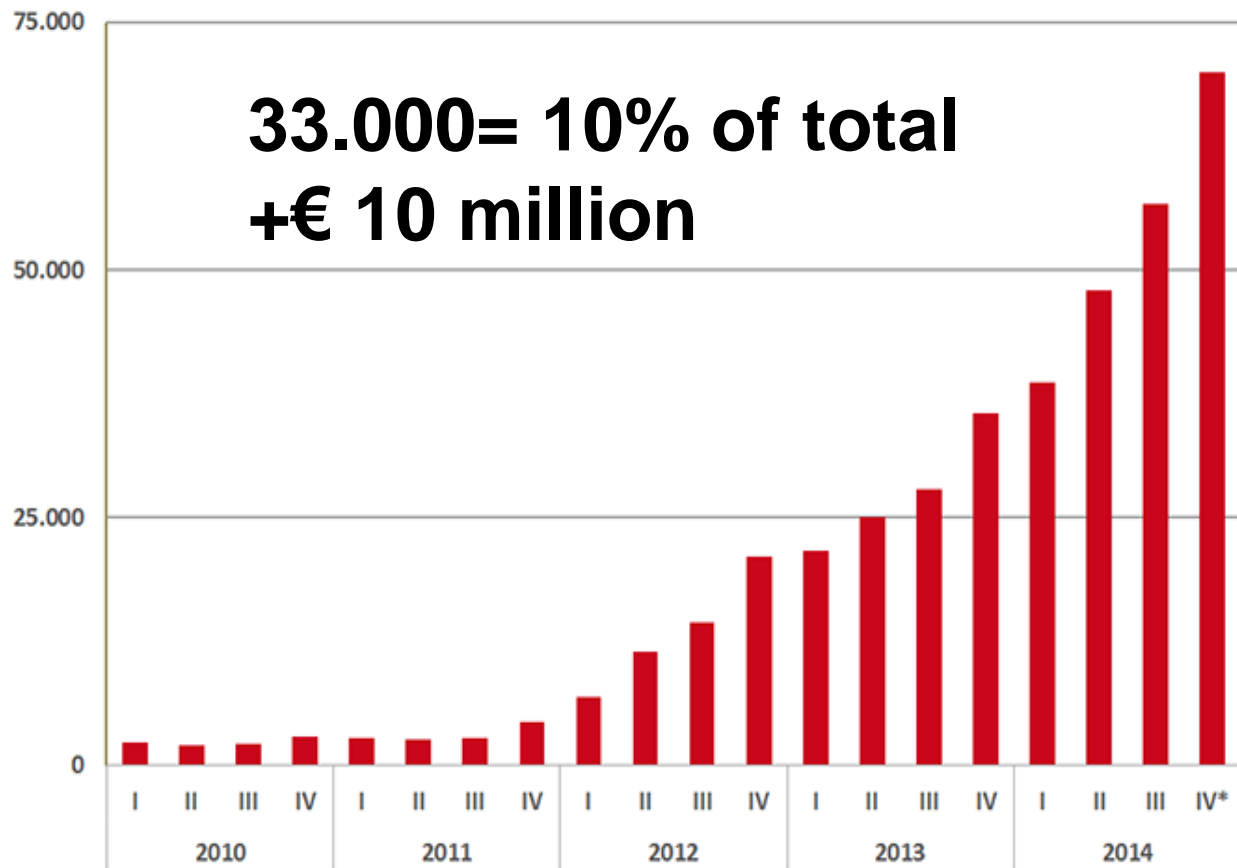


Figure 1. Selecting the Optimal Oral Anticoagulant for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Some Suggestions for Initial Treatment Options A = apixaban; CrCl = creatinine clearance; D = dabigatran (D75, 75 mg bid does in United States only; D110 = 110 mg b...

Gregory Y.H. Lip, Deirdre A. Lane

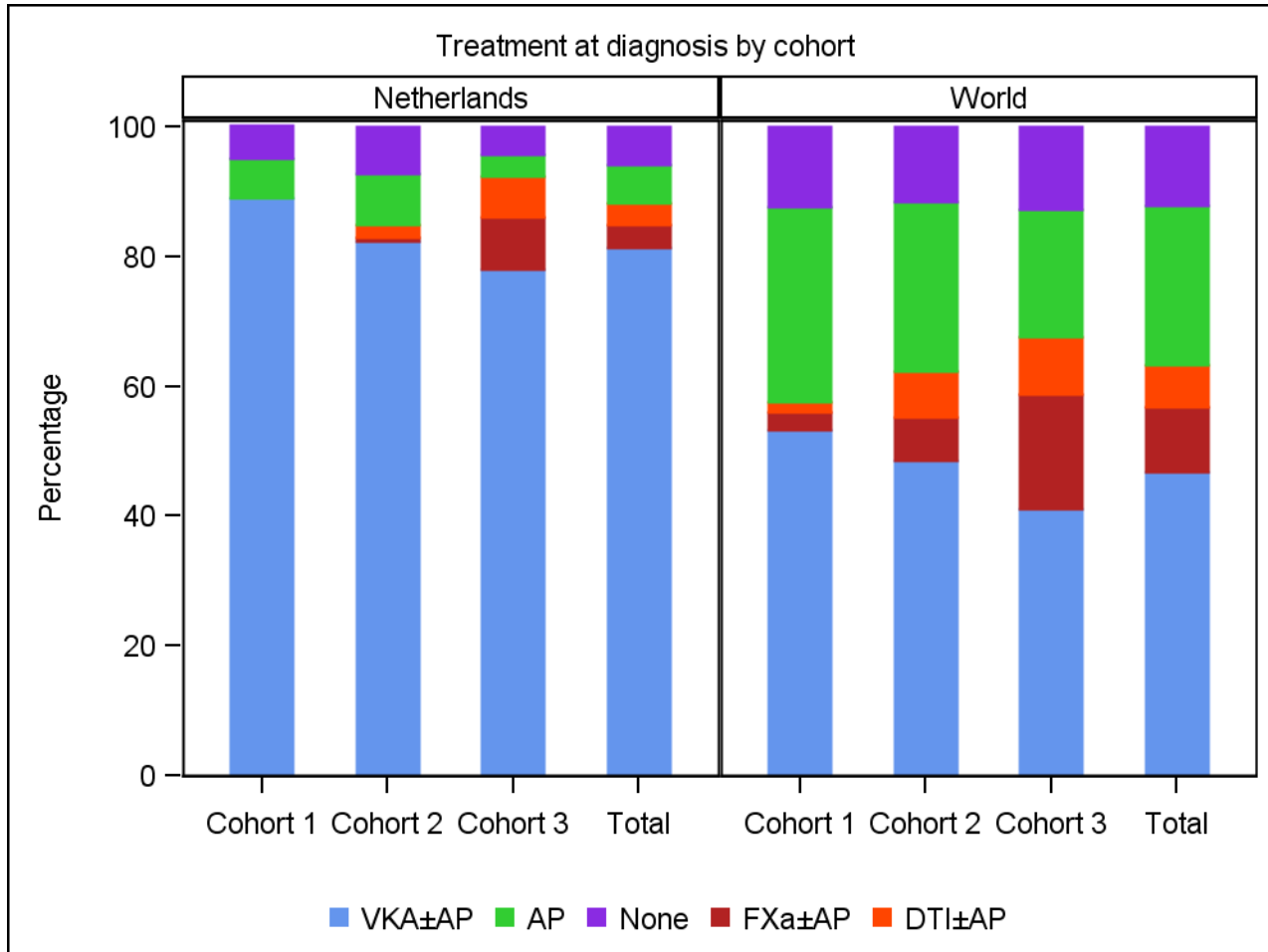
Matching the NOAC to the Patient : Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors*

NOACs (DOACs) introductie



Pharmaceutisch Weekblad, 4 december 2014, 149 Nr 49.

Uptake of NOACs



Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling

voor de eerste- en tweedelijnszorg

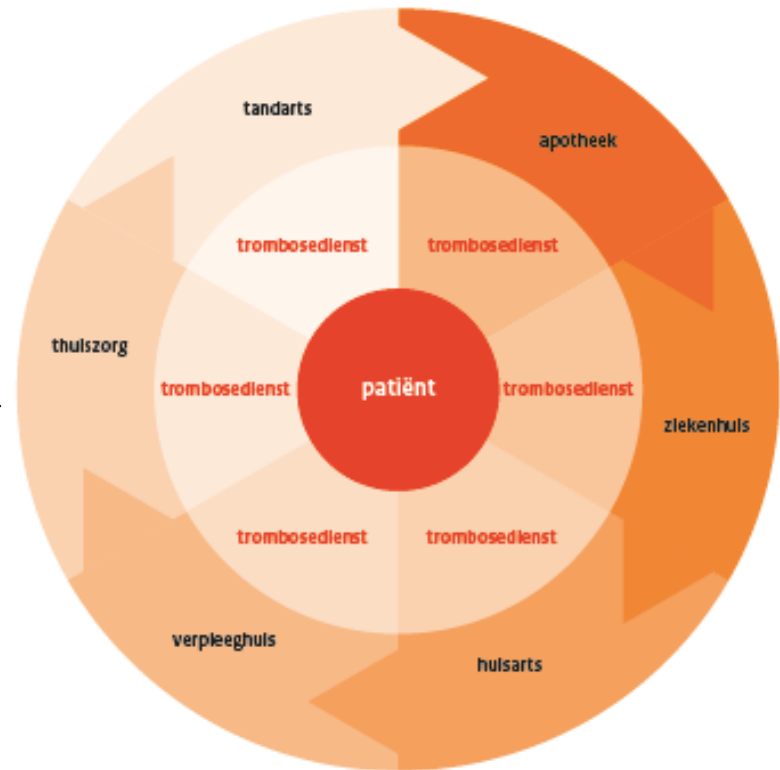
versie 2



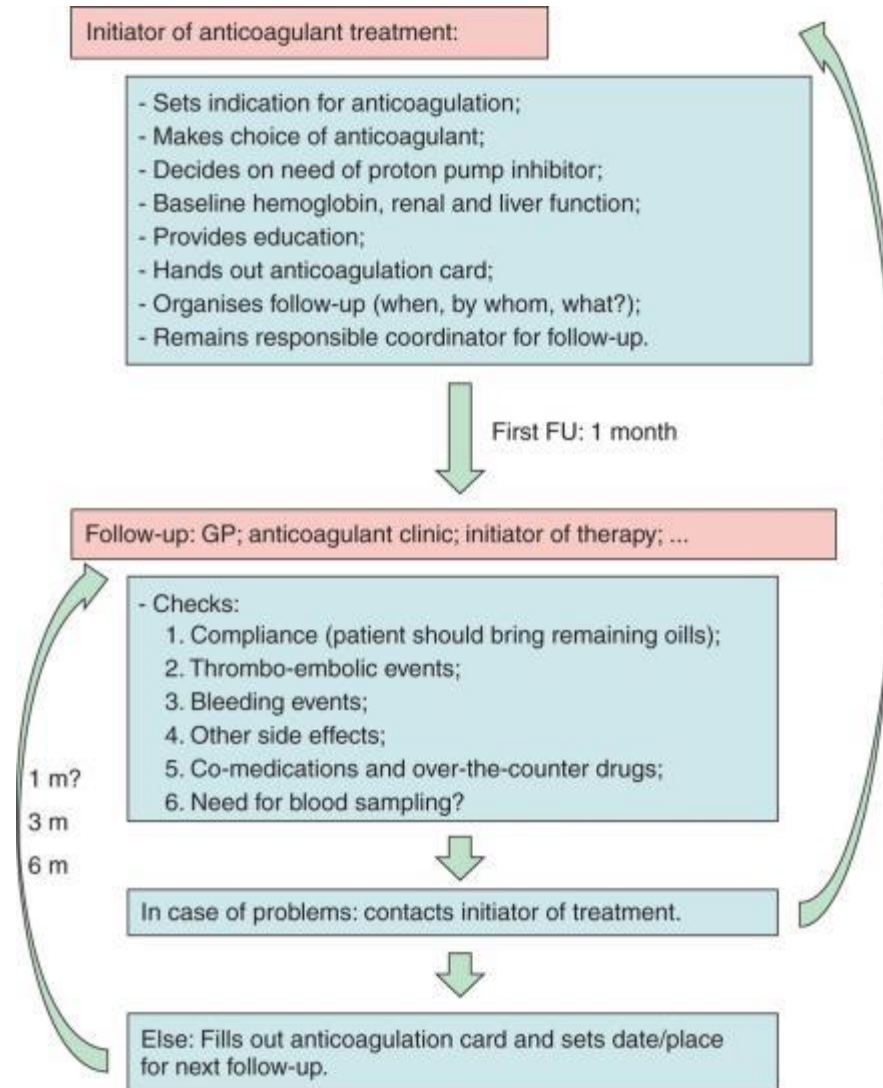
Integratie Leidraad en LSKA: benut structuur LSKA voor inbedding alle antitrombotica



**Leidraad begeleide introductie
nieuwe orale
antistollingsmiddelen**



Gestructureerde follow up patienten op NOACs.



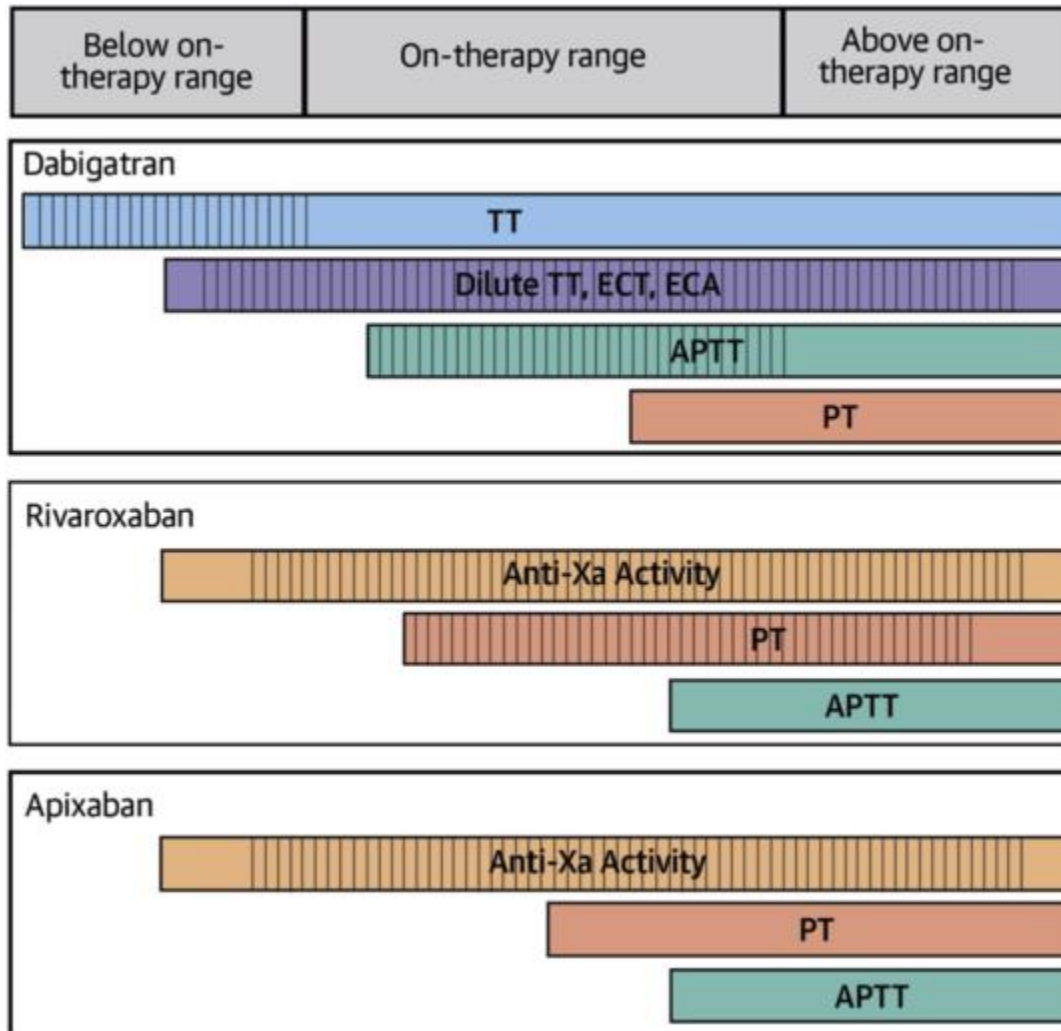
Beleid tav monitoring?

- Nier en leverfuncties periodiek (tenminste 1x/jaar)
- Activiteit op indicatie?
- Voor welke situaties?
- Bv: acute chirurgie, invasieve diagnostiek, medicamenteuze interventies (tPA bij ischemisch CVA), acute bloeding, hoog risico bloeding zoals trauma, vermoeden intoxicatie, acute nierinsufficiëntie, andere acute ziekte bv gepaard met diarree/braken, interacties, vermoede incompliantie.....



From: Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants

J Am Coll Cardiol. 2014;64(11):1128-1139. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065



Hematologist

“We may also need to emphasize that there are currently no clinical scenarios where testing has already proved to further improve patient management...

We should remain restrictive with respect to testing, as these tests are expensive (the word ‘cost’ is not mentioned a single time in your paper...), and the ultimate goal is to further improve patient outcomes in a cost-effective way.

Only if we can improve patient outcomes in a cost-effective way, measurement/monitoring is useful...

We need intensive research on this topic, but in the meantime need to be very restrictive...”

Anesthetist

“I have to say that I disagree slightly. Many bleeding episodes, and even fatalities, would have been avoided (at least in my country) if adequate monitoring would have been available more quickly (concomitant to the approval, for instance for dabigatran). Of course, nothing comparable with VKA, but tests have to be known and understood by clinicians. We (and the patients of course) have paid a heavy price with fondaparinux, idraparinux and now DOACs with « experts » (I should call them »trialists « completely disconnected from the real life who were « innocently » transmitting the marketing messages of Industry « No monitoring required ». Let's be more pragmatic, more scientific. We are lucky to work with talented biologists involved in this field, let's support their ideas.”

One size fits all?



Casus 1

- Pte, 84 jaar
- VG/ 2006 lacunair infarct; 2010 longembolie bij longca (T1N0Mo); lobectomie; 2014 nonSTEMI; 2015 longembolie, behandeld rivaroxaban onbepaalde tijd; 2016: symptomatische anemie bij epistaxis en antistolling (riva verlaagd 1dd 15 mg); AF de novo; analyse anemie; DVT onder rivaroxaban.
- Wat te doen?

Wat te doen?

- A. Dosering Rivaroxaban aanpassen naar behandelosis acute DVT (2dd 15 mg)
- B. Switch naar VKA op geleide INR (2-3)
- C. LMWH monotherapie tot stabiel
- D. Eerst activiteit Rivaroxaban bepalen en dan beleid aanpassen

De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.

Lab

- Ten tijde DVT:
- Dagelijks medicatie (Riva 1dd 15 mg; baxter)
- INR 1.28
- D-dimeren 490
- Riva anti-Xa spiegel 333 ug/L (piek<afname<dal);
(1dd20 mg piek 150-350)
- MDRD 59 ml/min

Beleid

- Zonder info mbt spiegel: riva verhoogd naar behandeldosis 2dd 15 mg
- Poli follow up: spiegel bekend, switch VKA; nu INR stabiel 2-3.
- Overleg mbt scopie ivm poliep

Casus 2

- Pte, 80 jr
- VG/ oa 2005 chron nierinsuff klaring 25 ml/min bij DM2 en hypertensie; PAD; microcytaire anemie bij gastritis; 2015 AF, bij klaring 36ml/min start apixaban 2dd 5mg;
- Cardioloog: “ 1x controle over 1 jaar met lever/nierfunctie ivm NOAC” en “Als klaring 15-30 dan apixaban aanpassen naar 2dd 2.5 mg”.

Bent u het eens met de cardioloog

- A. Ja, prima, huisarts en apotheek moeten follow-up organiseren conform Leidraad
- B. Ja, mits er vaker dan pas na een jaar gecontroleerd wordt, zeker op nierfunctie
- C. Nee, dit is een risicopatient die in 2e lijn thuishoort
- D. Conform 3, maar dan tevens bepaling Apixaban activiteit doen

De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.

Lab

- 22/8 (apixaban 2dd 5 mg):
- PT 12.6, aPTT 26 , aXa: **832** (dal; 22-177 ug/l); klaring 21 ml/min
- Advies cardio: apixa verlagen naar 2dd 2.5 mg
- aXa 2/9: piek **376** (11-90).

Beleid

- 2016 macrocytaire anemie; tr dig bloeding 4x transfusie;
- Uiteindelijk besloten tot stop apixaban, hervat ASA

Bent u het eens met het gevolgde beleid?

- A. Ja, er is weinig keus
- B. Nee, dan maar liever helemaal geen antitrombotica
- C. Nee, waarom dan geen VKA?

De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.

Casus 3

- Pte, 58 jr
- VG/2008 mamma; 2015; cervixca, chemoradiatie; 2015 longembolieën wv acenocoumarol; nov 15 DVT onder antistolling, start LMWH.
- Onder VKA: haaruitval; na switch LMWH geen haarverlies; ca in remissie; switch NOAC (apixaban 2dd 5 mg): weer haarverlies!
- Overleg: start andere NOAC (dabigatran 2d 150 mg)

Vervolg casus 3

- Dabigatran: controle spiegel piek <30 (60-450)!
- Wel geslikt?! Ja, zou wel hebben ingenomen 2dd.
- Klachten: kortademig, moe....

Wat in dit geval te doen?

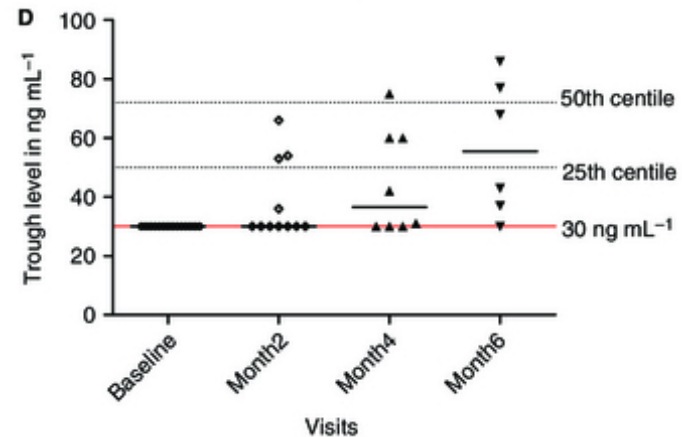
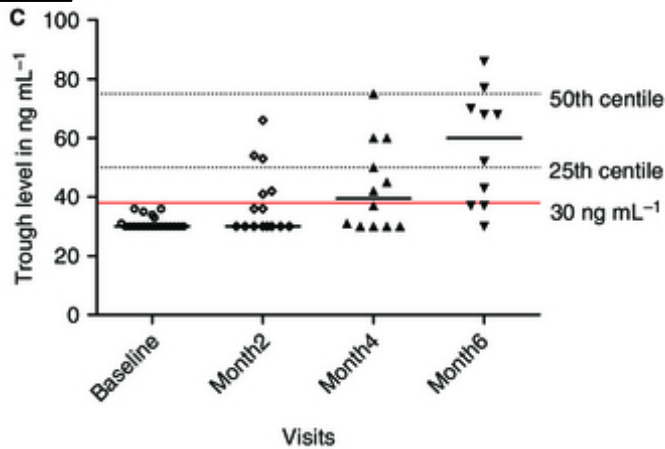
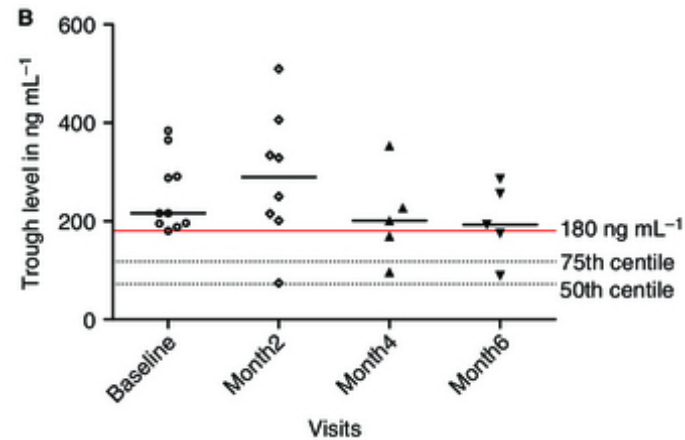
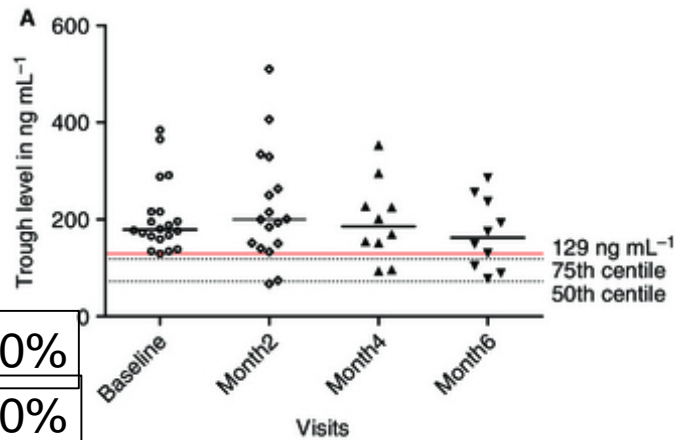
- A. Was al niet zinvol routine bepaling te doen; uitslag negeren en goed instrueren pillen in te nemen
- B. Gezien klachten: aanvullend lab
- C. Switch naar fenprocoumon teneinde toch op INR te sturen
- D. Switch naar Edoxaban, want patient nam pillen in (zegt ze) en toch geen meetbaar effect

De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.

Lab en beleid

- Aanvullend lab:
- Ddimeren 285; dabigatran 58 (4 uur na inname)
- B/expectatief?!

Variability Dabigatran levels

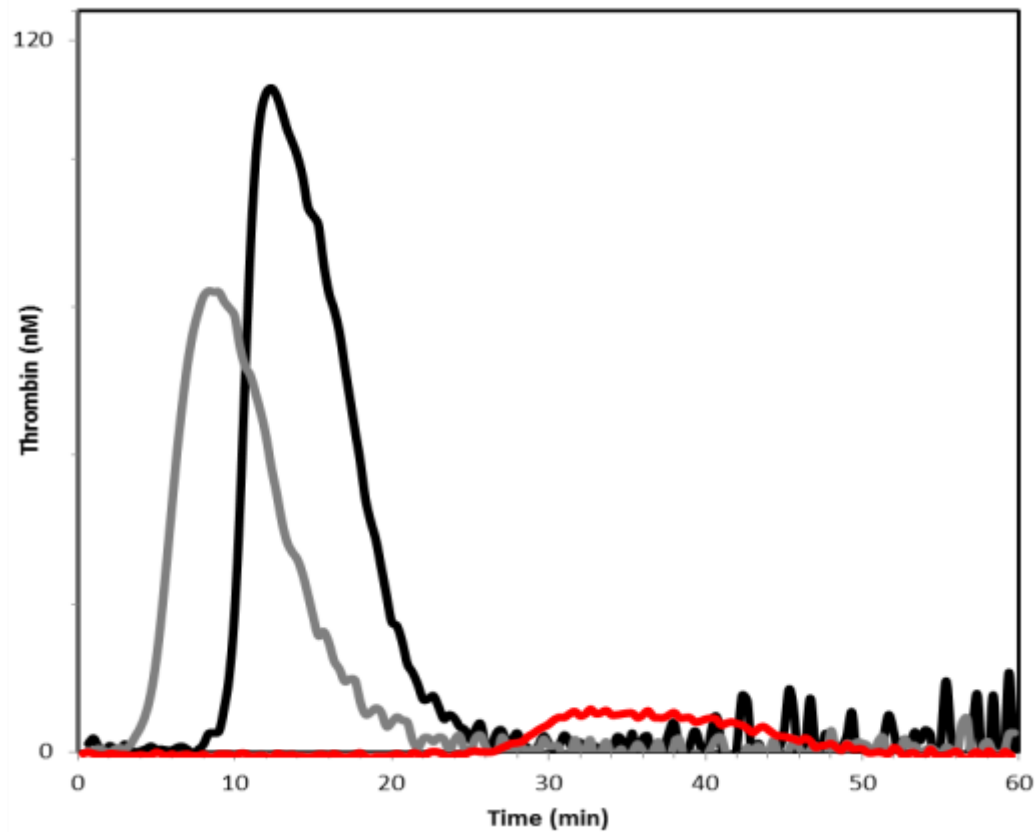


Casus 4

- Pat, 80 jr
- VG/ PAF maar geen indicatie antistolling; aspirine
- 2015: klein CVA na heupOK, PAF mogelijk, start rivaroxaban 1dd15 mg;
- 2016: check TG via prof Hemker
-

Example of the danger of a standard dose

Effect of 15 mg Rivaroxaban in an 80 year old:

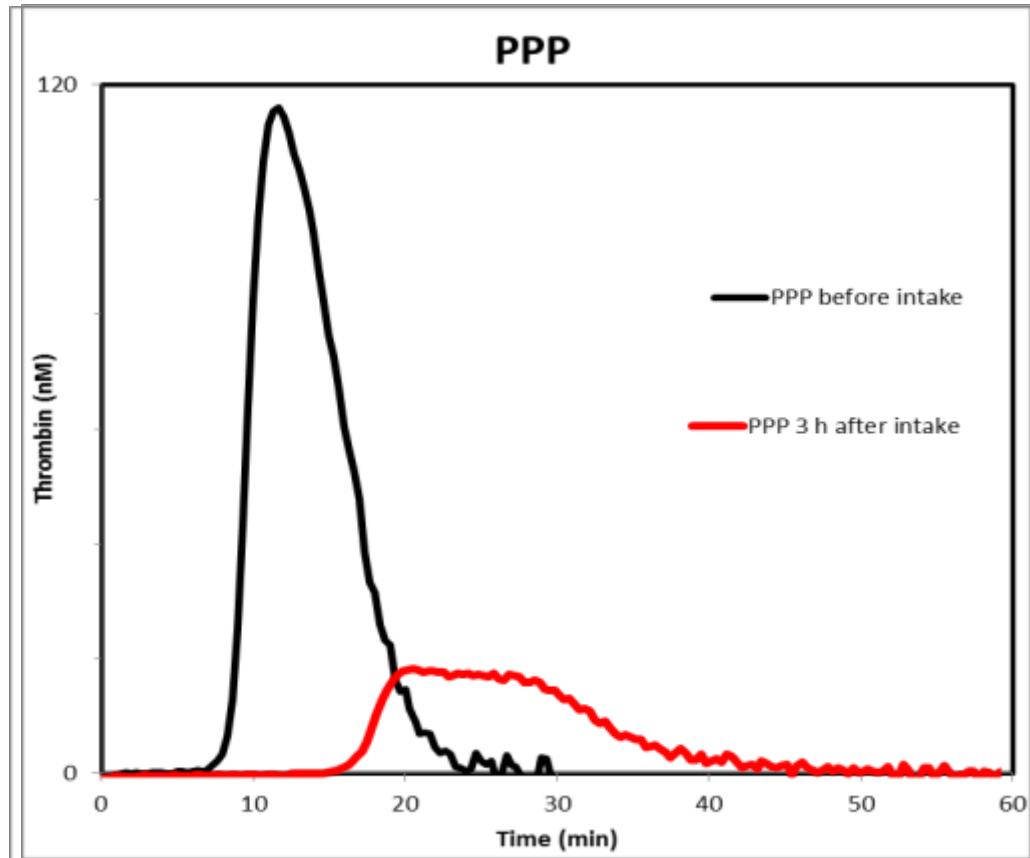


Vervolg casus 4

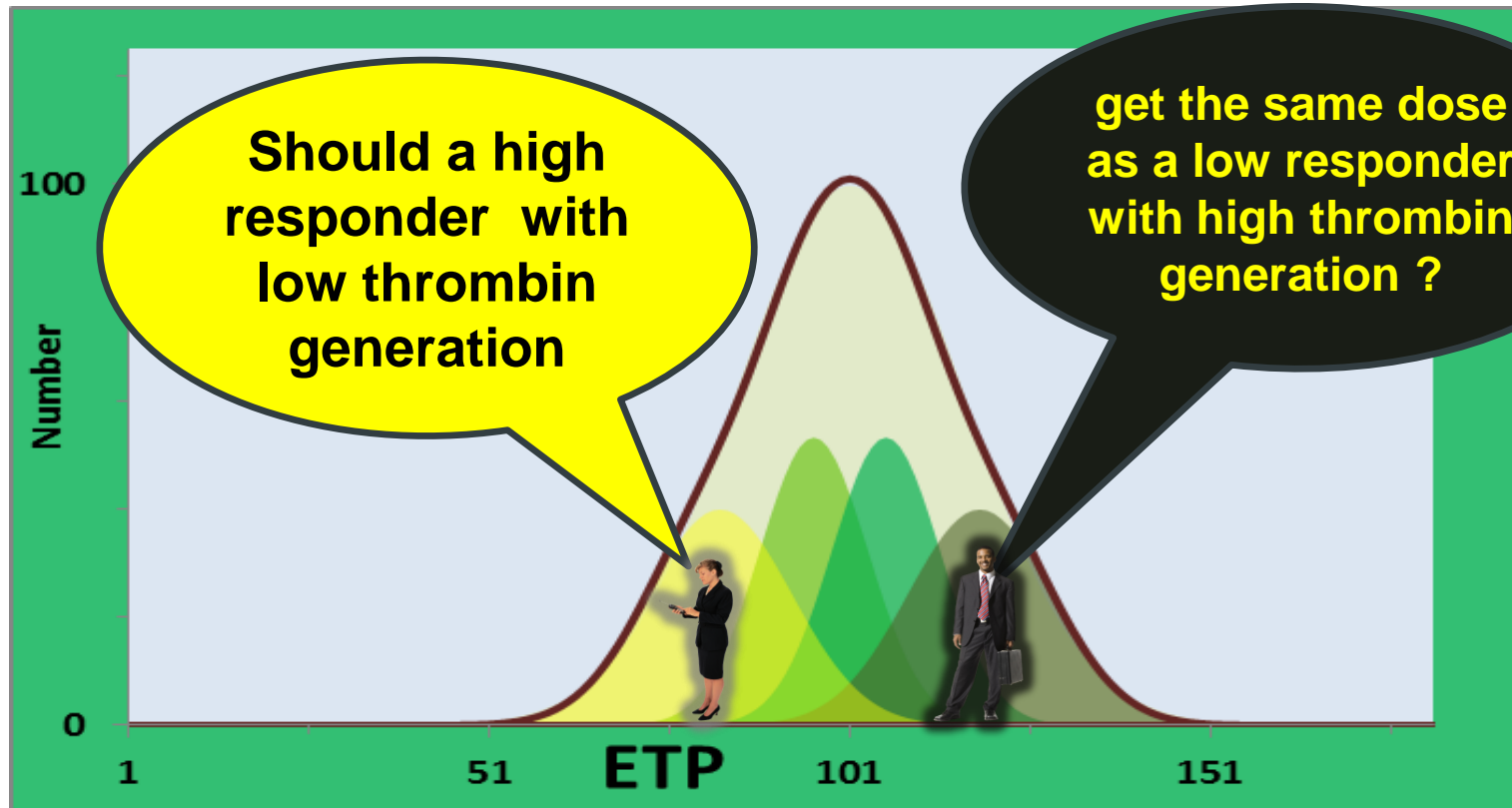
- TG interpretatie: “hemofiel”
- Advies: dosis reductie naar 1dd 7.5 mg
- Lab: piek aXa 196 (50-300 voor 1dd 10 mg; 150-350 voor 1dd 20 mg); kreat 96, MDRD >60
- Spier en gewrichtsklachten; LAREB 3345 meldingen bij riva; switch apixaban 2dd 2.5 mg, revisie TG....

Example of the danger of a standard dose

Effect of 7.5 mg Rivaroxaban in the same 80 year old:



The variation in anticoagulant response adds up to the variation in thrombin forming capacity.



Stelling: In de naaste toekomst moeten we veel meer NOAC behandeling sturen op geleide activiteitsmeting.

- A. Ja, goed idee
- B. Ja, mits gebruikmakend van geregistreerde doseringen
- C. Nee, want optimale PK analyse is onmogelijk
- D. Nee, want van de gebruikelijk doseringen is duidelijk dat deze adequaat zijn, mits inname op orde is

De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.



Vragen?



Jeroen Beekers Photography



Leden Trombosecommissie



- Hugo ten Cate, internist - vasculair geneeskundige
- Renske Olie, internist - vasculair geneeskundige
- Arina ten Cate, arts-klinisch epidemioloog, medisch directeur trombosedienst Maastricht
- Yvonne Henskens, klinisch chemicus
- Mariëlle Slikkerveer, ziekenhuisapotheker
- Bernd Granzen, kinderarts- oncoloog/hematoloog
- Angelique Ghaye, unitleider vaatafdeling VEB4
- Nathalie Meertens, trombosevigilantie functionaris

Dabigatran trough & outcomes

