

# OLV Ateljee antico 2016

Els Bailleul, MD klinisch bioloog – mei 2016

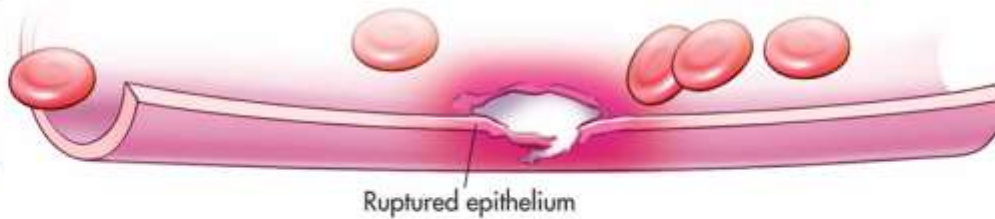


# Overzicht antistollingsmedicatie

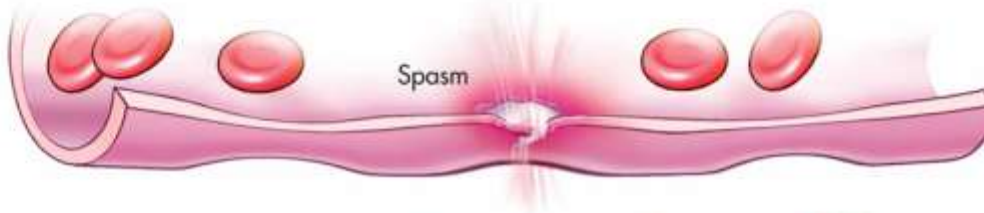
- **Vitamine K antagonisten**
  - Warfarine, phenprocoumon, acenocoumarol
- **Heparine en derivaten: AT afhankelijke anticoagulantia**
  - Heparine, LMWH, pentasaccharides
- **Directe FXa inhibitoren**
  - Rivaroxaban, apixaban, edoxaban, ...
- **Directe trombine inhibitoren**
  - (Hirudine), bivalirudine
  - dabigatran
- **Bloedplaatjesremmers**
  - Aspirine, Clopidogrel, Prasugrel, GPIIbIIIa inhibitoren,...
- **(Mimetics van endogene anticoagulantia bv. rPCa, rTFPI**
- **Andere... bv. VWF inhibitoren)**

# Normale hemostase

Vessel injury



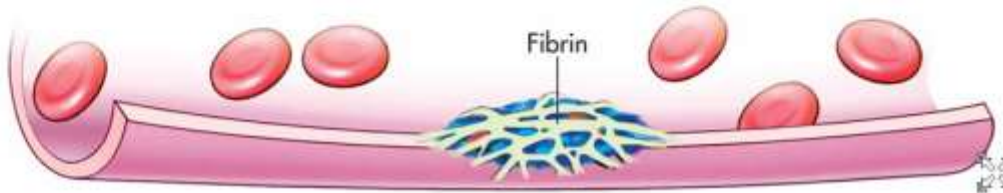
Vessel spasm



Platelets adhere to injury site and aggregate to form plug



Formation of insoluble fibrin strands and coagulation



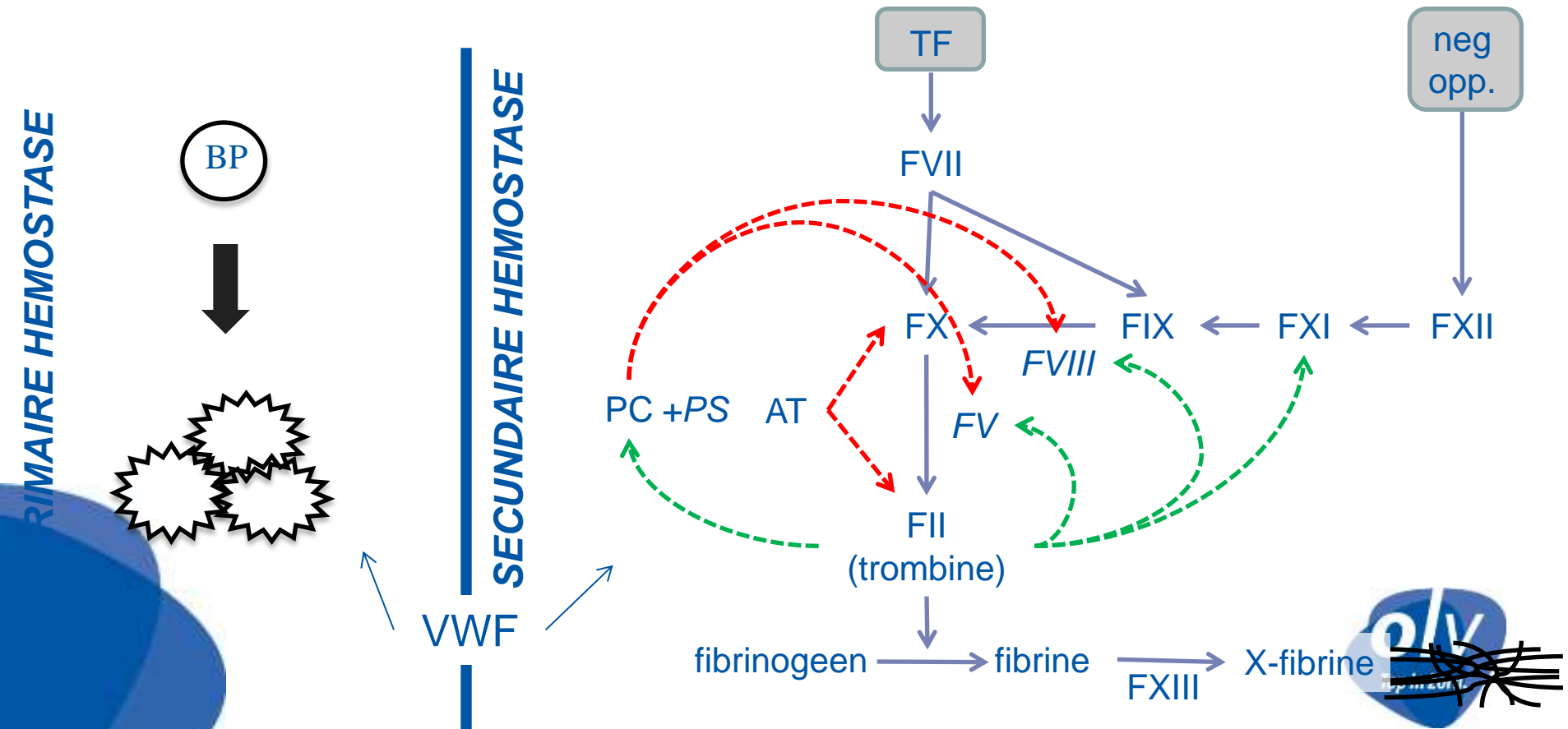
Vaatwand

Primaire hemostase

Secundaire hemostase

# Normale hemostase

TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF

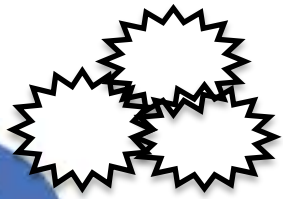


# Behandeling: VKA

TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF

PRIMAIRE HEMOSTASE

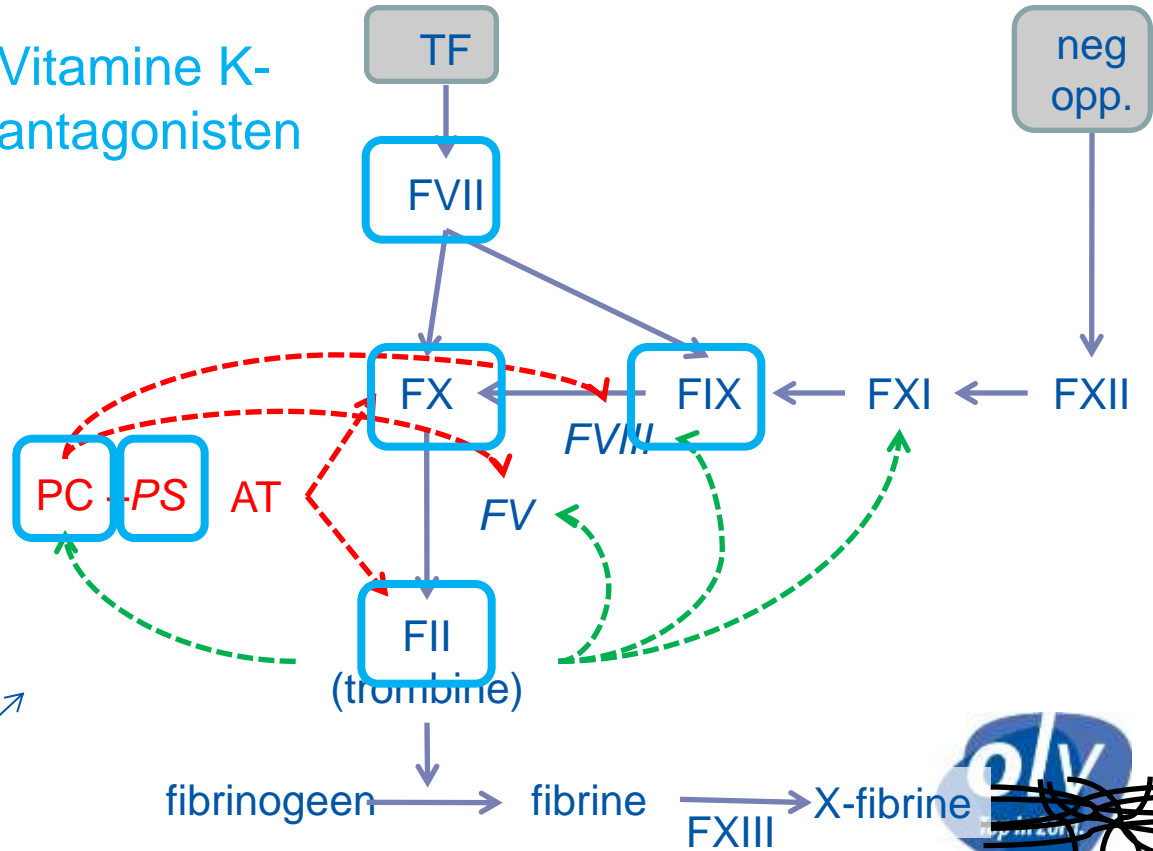
BP



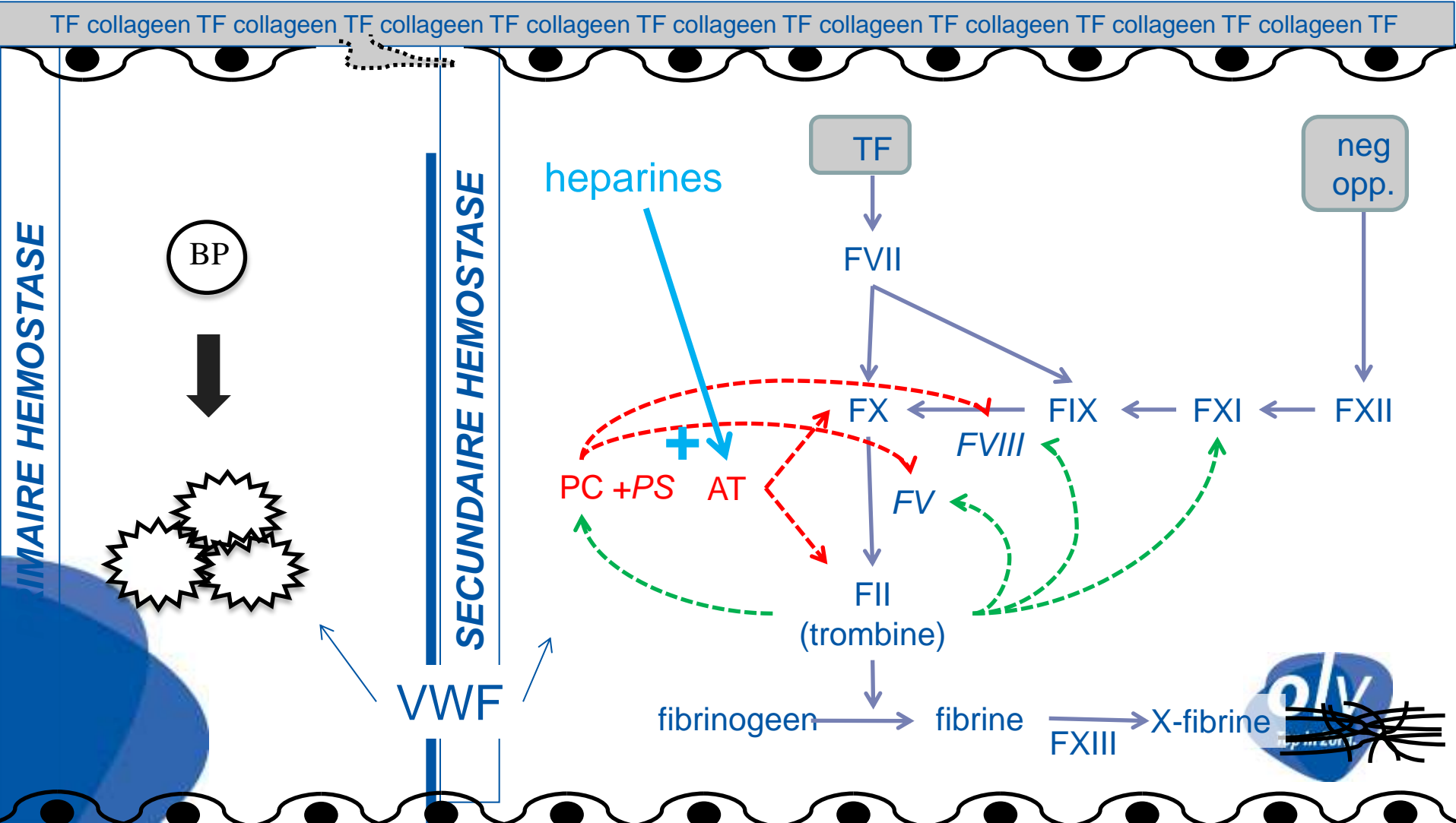
VWF

SECUNDAIRE HEMOSTASE

Vitamine K-antagonisten

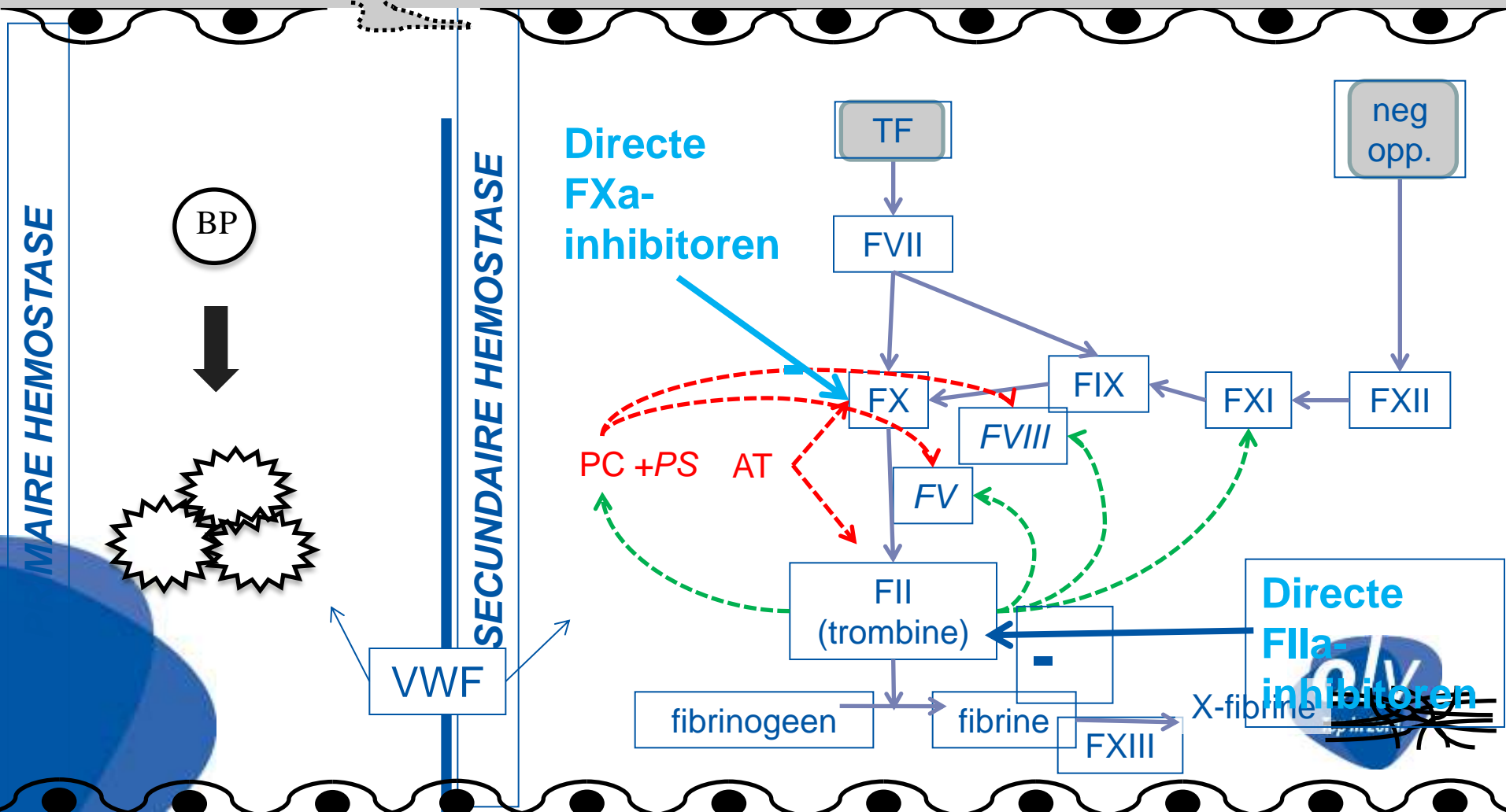


# Behandeling: heparines



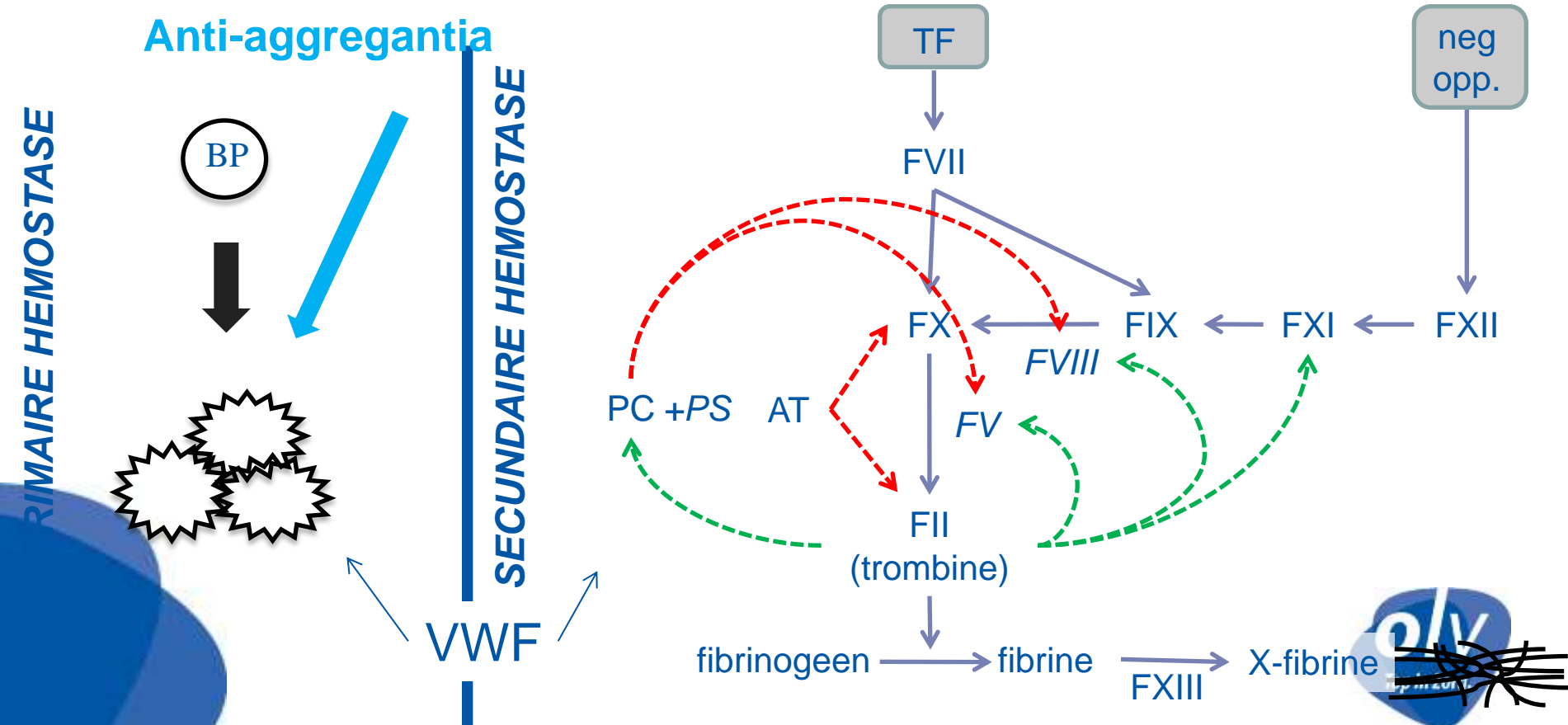
# Behandeling: directe anti-FXa en anti-FIIa

TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF



# Behandeling: anti-aggregantia

TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF collageen TF





# Vitamine K antagonisten

- > 60 jaar in gebruik
- Westerse wereld: 1 % van bevolking
- **Indicaties :**
  - Preventie bij VKF, hartkleppen
  - Preventie en behandeling VTE

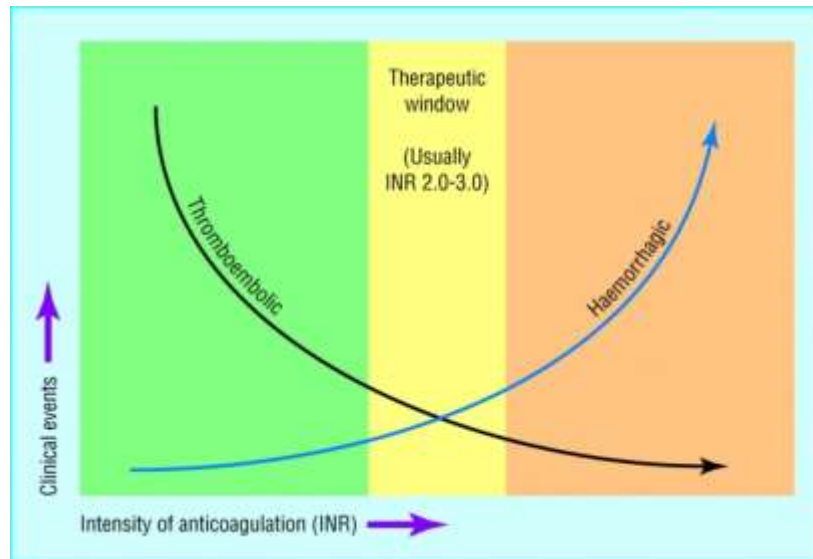


# VKA preparaten

<b>Product</b>	<b>Generische naam</b>	<b>Tablet dosis</b>	<b>T1/2</b>
Marcoumar®	Phenprocoumon	3 mg	140-160 h
Marevan®	Warfarin sodium	5 mg	20-60 h
Sintrom®	Acenocoumarol	4 mg/1mg	8-11 h

# Nadelen

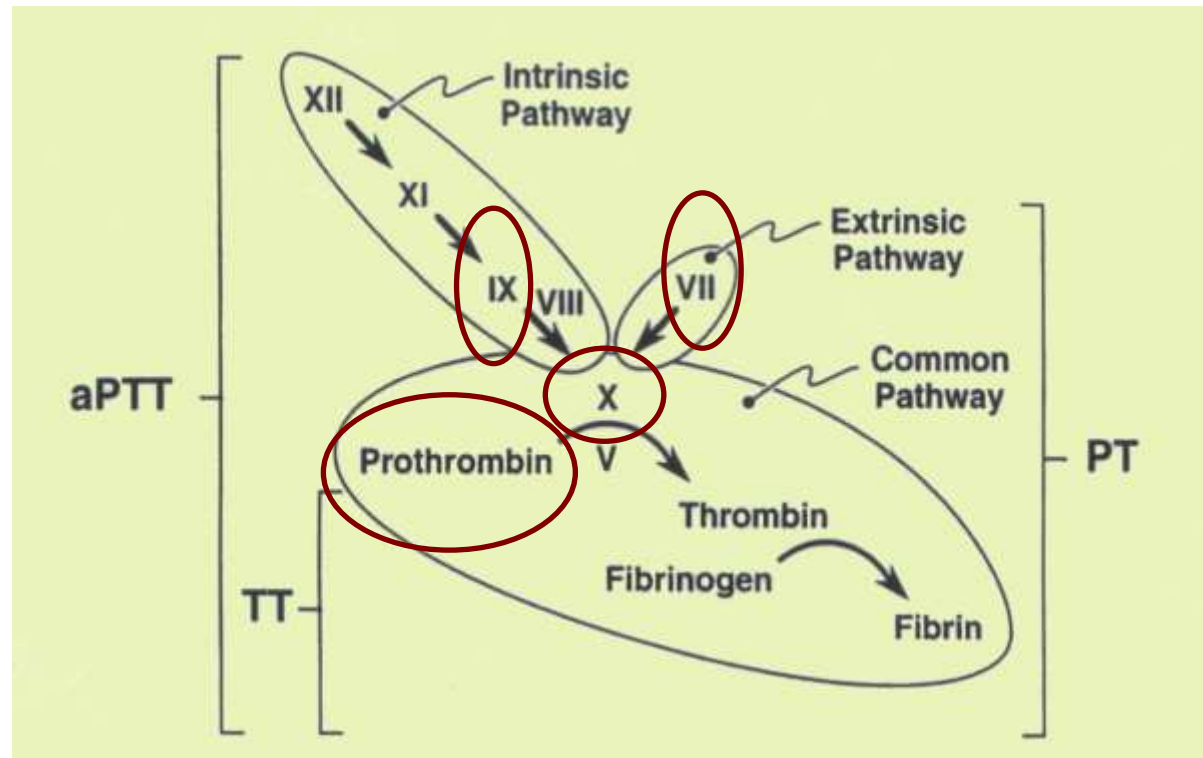
- Monitoring nodig
- Nauw therapeutisch venster
- Genetische verschillen
- Interferentie met medicatie en voeding
- Misverstanden mogelijk



# Monitoring VKA

- **PT**

- Sec
- %
- Ratio → **INR**



## Voorbeeld: patiënt met VKF onder Marevan®

Datum	PT INR	opmerking	Ma	Di	Woe	Do	Vrij	Zat	Zon
3/09/'10	2,5	Per week	0,5	1	0,5	1	1	0,5	1
13/10/'10	2,9	Per week	0,5	1	0,5	1	1	0,5	1
15/11/'10	<b>1,8</b>	<b>Pilletje vergeten</b>	1	1	0,5	1	1	0,5	1
		Verder per week	0,5	1	0,5	1	1	0,5	1
26/12/'10	2,6		0,5	1	0,5	1	1	0,5	1
07/01/'11	<b>1,5</b>	<b>Simvastatine 1 week gestopt</b>	1	1	1	1	1	0,5	1
17/01/'11	2,5	Per week	1	1	1	1	1	0,5	1
01/02/'11	2,2	<b>1 week Amoxiclav</b>	1	1	1	1	1	0,5	1
08/02/'11	<b>4,6</b>	<b>1 week Floxapen; Nu stop</b>	0	0,5	1	1	1	0,5	1
15/02/'11	2,5	Per week	1	1	1	1	1	0,5	1
28/02/'11	2,4	Per week	1	1	1	1	1	0,5	1
11/03/'11	<b>5,8</b>	<b>14 dagen "Duivelsklauwthee"</b>	0	0	0,5	1	1	0,5	1
15/03/'11	2,5	Per week	1	1	1	1	1	0,5	1
22/03/'11	2,7	Per week	1	1	1	1	1	0,5	1
25/04/'11	<b>4,1</b>	<b>Alcohol, verjaardagsfeest</b>	0	0	1	1	1	0,5	1

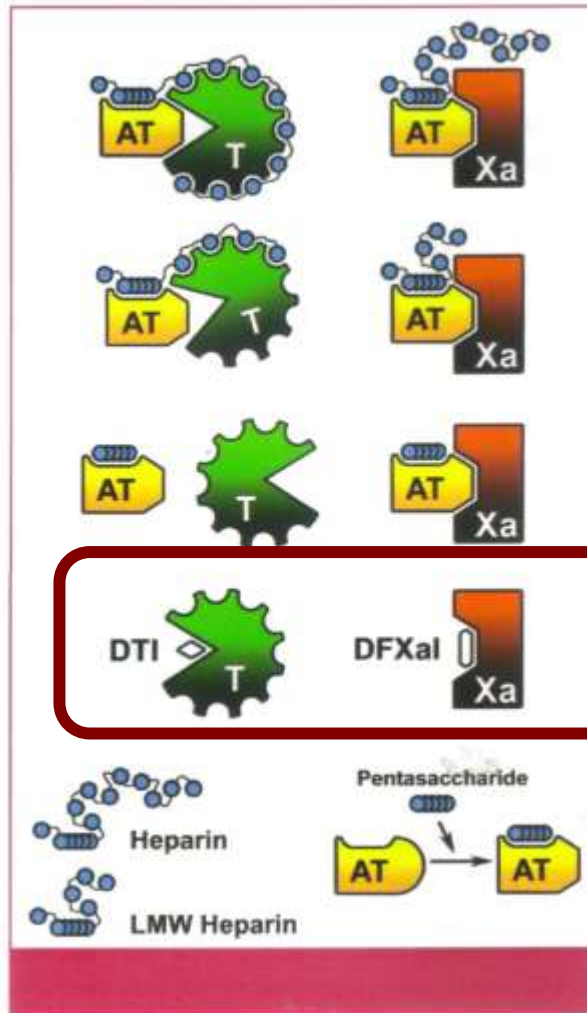
# Afbouw VKA

- **Sintrom**
  - Stop dag -3
  - Start LMWH dag -1
- **Marevan**
  - Stop dag -5
  - Start LMWH dag -3
- **Marcoumar**
  - Stop dag -7
  - Start LMWH dag -5
- **Dag -1: PT controle!**
  - Stop dag -7
  - Start LMWH dag -5

# Widget!



# Nieuwe orale anticoagulantie

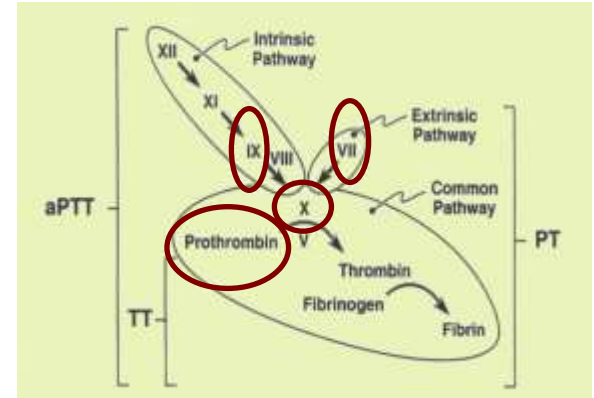


UFH

LMWH

Pentasacharide

Directe trombine/FXa  
inhibitie





# Orale directe trombine-inhibitoren

- **PRADAXA®**(Boehringer)- dabigatran etexilate

# Orale directe FXa –inhibitoren

- **XARELTO®**( Bayer) – rivaroxaban
- **ELIQUIS®** (Bristol-Myers Squibb Company) – apixaban
- **(LIXIANA®**(Daiichi Sankyo) – endoxaban)

# Indicaties:

- **Tromboprophylaxe in orthopedie**
  - Na totale heupprothese
  - Na totale knieprothese
- **Preventie systemisch embol bij niet-valvulaire VKF met één of meerdere risicofactoren:**
  - Antecedenen CVA, TIA of systemisch embol
  - LV ejectiefractie < 40%
  - Hartfalen NYHA klasse 2 of hoger
  - Leeftijd > of = 75 jaar
  - Leeftijd > of = 65 jaar met diabetes, coronair lijden of aHT
- **Behandeling en preventie VT/LE (minstens 1 jaar terugbetaling)**



# NOAC

## Nieuwe Orale Anti-Coagulantia

NOOIT simultaan met LMWH toe te dienen!



### Eigenschappen

	Pradaxa® Boehringer Ingelheim	Xarelto® Bayer	Eliquis® Bristol-Myers Squibb Pfizer
<b>Werking</b>	Anti-FIIa	Anti-FXa	Anti-FXa
<b>Stofnaam</b>	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
<b>Dosis preventie trombo-embolische events orthopedie</b>	220 mg 1x/d 150 mg 1x/d >75 jaar CrCl 30-50 mL/min R/ amiodarone, verapamil	10 mg 1x/d	2.5 mg 2x/d Voorzichtigheid bij CrCl 15-30 mL/min
<b>Dosis preventie trombo-embolische events bij VKF</b>	150 mg 2x/d 110 mg 2x/d >80 jaar CrCl 30-50 mL/min R/ verapamil	20 mg 1x/d 15 mg 1x/d CrCl 15-50 mL/min	5 mg 2x/d 2.5 mg 2x/d CrCl 15-30 mL/min 2 risicofactoren: >80 jaar   <=60 kg   Serumcreatinine >= 1.5 mg/dL
<b>Dosis behandeling DVT en/of preventie DVT/longembolus</b>	Na 5 d LMWH 150 mg 2x/d of 110 mg 2x/d >80 jaar R/ verapamil I.v.v. TE- en bloedingsrisico	3 weken 15 mg 2x/d Daarna 20 mg 1x/d of bij CrCl < 30 mL/min daarna 15 mg 1x/d	10 mg (= >= 5 mg) 2x/d (7 d) Daarna 5 mg 2x/d (6 m) Daarna ev. 2.5 mg 2x/d (6 m) Voorzichtigheid bij CrCl 15-30 mL/min
<b>Contra-indicaties</b>	Nierfunctie: Pradaxa® CrCl <30 mL/min; Xarelto® en Eliquis® <15 mL/min Leveraandoening met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico Zwangerschap/borstvoeding		
<b>Interacties met medicatie, o.a.</b>	Anti-aggregantia, andere anticoagulantia, antihypertensiva, NSAID's, Rifampicine, Sint-Janskruid, Immuunsuppressiva, anti-epileptica, HIV protease remmers		
<b>Voorzichtig met o.a.</b>	Sterke Pgp remmers/inducers, sterke CYP3A4 remmers/inducers, SSRI's, SNRI's		
<b>Halveven</b>	12-14 h (afh van nierfunctie)	5-13 h (afh van leeftijd)	± 12 h
<b>Klaring</b>	>80 % renaal	33 % renaal	27 % renaal
<b>T max</b>	Na 0.5-2 h	Na 2-4 h	Na 3-4 h

### Tijdsvenster inname - interventie

Nierfunctie	Pradaxa®		Xarelto® / Eliquis®	
	Laag bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico	Laag bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
CrCl >80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50-80 mL/min	≥24 h (36 h7)	≥48 h (72 h7)	≥24 h	≥48 h
CrCl 30-50 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15-30 mL/min	Pradaxa® niet geïndiceerd		≥36 h	≥48 h
CrCl <15 mL/min	NOAC's niet geïndiceerd			

Bij een BEPERKTE INGREEP/PROCEDURE zonder klinisch significant bloedingsrisico en lokale haemostasie:

- ingreep bij dal-spiegels (= ten minste 12 of 24 uur na laatste inname), vermijd piek-spiegels
- overweeg 1 inname over te slaan, in functie van patiënt en procedure

#### OPMERKINGEN:

- Deze therapie moet niet en KAN NIET IN ROUTINE GEMONITORD WORDEN!
- Er is NOG GEEN SPECIFIEK ANTIDOTUM: klassieke symptomatische behandeling bij bloedingen wordt aanbevolen. Evidentie voor PPSB bij Xarelto®.
- Bridging met LMWH: NIET NODIG BIJ OPSTART NOAC; bij stoppen afhankelijk van tijdsvenster en risico's.

RAADPLEEG VOOR MEER INFORMATIE DE BIJSLUITERS OF HET STOLLINGSCOMITÉ (T. 8852, 1653, 4952)



<b>Product</b>	<b>Pradaxa®</b>	<b>Xarelto®</b>	<b>Eliquis®</b>
<b>Werking</b>	Anti-IIa inhibitie	Anti-FXa inhibitie	Anti-FXa inhibitie
<b>Stofnaam</b>	dabigatran etexilate	rivaroxaban	apixaban
<b>Dosis preventie TE orthopedie</b>	220 mg 1x/d	10 mg 1x/d	2,5 mg 2x/d
	150 mg 1x/d >75 jaar CL 30-50 mL/min R/amiodarone, verapamil		
<b>Dosis preventie TE bij VKF</b>	150 mg 2x/d	20 mg 1x/d	5mg 2x/d
	110 mg 2x/d >80 jaar CL 30-50 mL/min R/verapamil	15 mg 1x/d CL 15-50 mL/min	2,5mg 2x/d CL 15-30 mL/min 2 risicofactoren: > 80j/< 60kg/serumcreat >1,5mg/dL
<b>Dosis preventie en R/ DVT/PE</b>	Na 5d LMWH 150 mg 2x/d of 110 mg 2x/d >80 jaar R/verapamil i.f.v. TE- en bloedingsrisico	3 weken 15 mg 2x/d Daarna 20 mg 1x/d of 15 mg 1x/d bij CL < 30 mL/min	10 mg (= 2x 5 mg) 2x/d (7 d) Daarna 5 mg 2x/d (6 m) Daarna ev.2.5 mg/d (6 m) Voorzichtigheid bij CrCL 15-30 mL/min

<b>Contra-indicaties</b>	<b>Nierfunctie:</b> <b>-Pradaxa® CL &lt; 30 mL/min</b> <b>-Xarelto® en Eliquis® &lt; 15 mL/min</b>  <b>Leveraandoening met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico</b>  <b>-Zwangerschap/borstvoeding</b>		
<b>Interacties met medicatie</b>	Anti-aggregantia, andere anticoagulantia, antimycotica, NSAID's, Rifampicine, Sint-Janskruid, Immuunsuppressiva, anti-epileptica, HIV protease remmers		
<b>Voorzichtig met</b>	SSRI's, SNRI's PgP remmers o.a. amiodarone, verapamil, clarithromycine Sterke CYP 3A4 inductoren en Pgp inductoren o.a. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne		
<b>Halfleven</b>	12-14h (afh van nierfunctie)	5-13h (afh van de leeftijd)	+/- 12h
<b>Klaring</b>	>80% renaal	33% renaal	27% renaal
<b>T max</b>	Na 0,5-2 h	Na 2-4 h	Na 3-4 h

## Tijdsvenster laatste inname - interventie

Produkt	Pradaxa®		Xarelto®/Eliquis®	
	Laag risico	Hoog risico	Laag risico	Hoog risico
<b>Nierfunctie</b>				
<b>CrCL &gt;80mL/min</b>	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
<b>CrCL 50-80mL/min</b>	≥ 24h (36h?)	≥ 48h (72h?)	≥ 24h	≥ 48h
<b>CrCL 30-50 mL/min</b>	≥ 48h	≥ 96h	≥ 24h	≥ 48h
<b>CrCL 15-30 mL/min</b>	Pradaxa® niet geïndiceerd		≥ 36h	≥ 48h
<b>CrCL &lt; 15mL/min</b>	NOAC' s niet geïndiceerd			

# Bij een beperkte ingreep/procedure zonder klinisch significant bloedingsrisico en lokale haemostase:

- ingreep bij dal-spiegels = tenminste 12 of 24 uur na laatste inname, **vermijd piek-spiegels**
- overweeg 1 inname over te slaan, in functie van patiënt en procedure

# Opmerkingen:

- Deze therapie **moet niet en kan niet eenvoudig in routine gemonitord worden!**
- Er is **nog geen specifiek antidotum:**
  - klassieke symptomatische behandeling bij bloedingen wordt aangeraden.
  - Evidentie voor PPSB bij Xarelto®?
  - Praxbind® op komst voor Pradaxa®
  - Andexanet op komst voor anti-FXa medicatie
  - Algemeen antidotum op komst
- Bridging met **LMWH:**
  - **NIET bij opstart NOAC**
  - bij stoppen afhankelijk van tijdsvenster en risico' s.



# Widget!



OLV Ziekenhuis Aalst-Asse-Ninove

## PERI-OPERATIEF ANTI-STOLLINGSBELEID

Overbruggingsbeleid voor patiënten onder  
Coumarines - NOAC's - anti-aggregantia

Patiënten zonder chronische  
anti-stollingstherapie vooraf

Deze widget is enkel bestemd voor medische zorgverleners





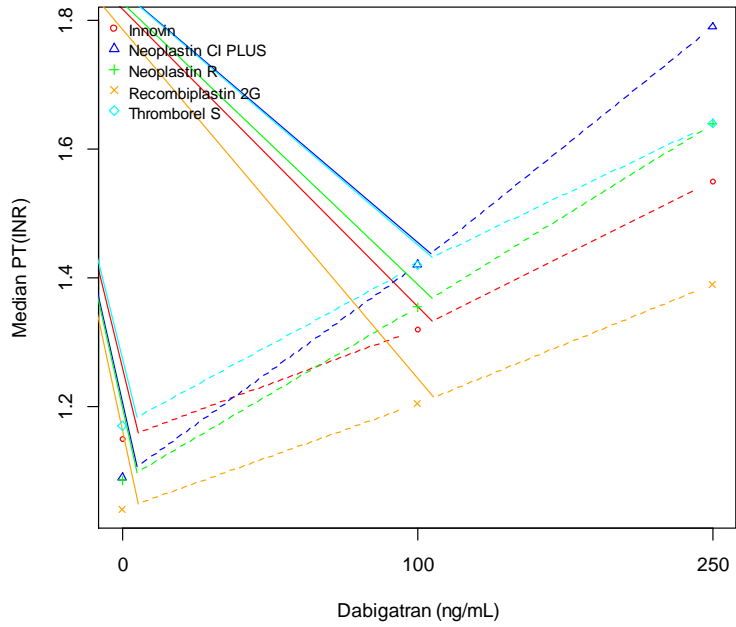
[http://217.64.244.103/animation/clexane/OLV\\_v10/](http://217.64.244.103/animation/clexane/OLV_v10/)



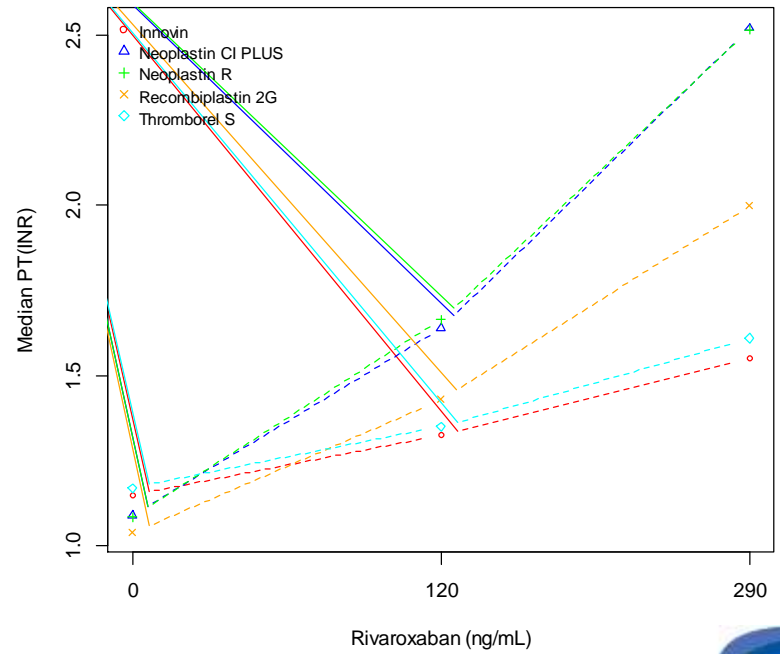
# WIV 2012

Plasma	Samenstelling
CO/11825	Plasmapool
CO/11826	Plasmapool + 100 ng/mL dabigatran
CO/11827	Plasmapool + 250 ng/mL dabigatran
CO/11828	Plasmapool + 120 ng/mL rivaroxaban
CO/11829	Plasmapool + 290 ng/mL rivaroxaban

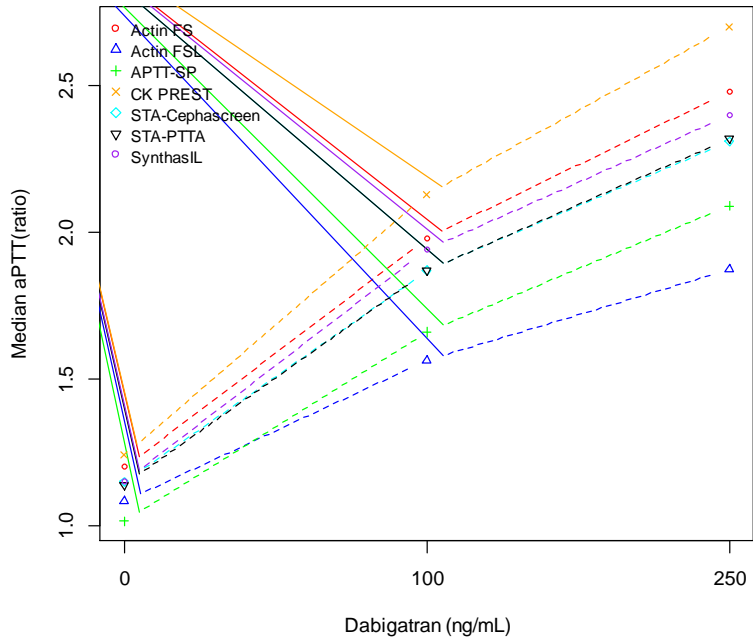
### PT(INR)



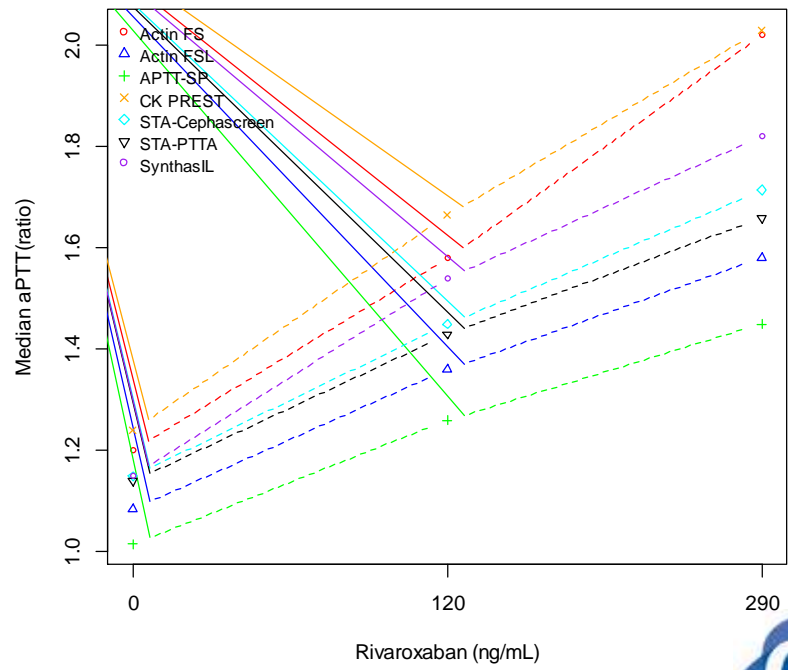
### PT(INR)



aPTT(ratio)



aPTT(ratio)



# Nakijken invloed nieuwe antico

- Dalwaarde vs. Piekwaarde!
- Dabigatran: aPTT > PT
- Rivaroxaban/(apixaban): PT > aPTT
- Afhankelijk van gebruikte reagens!
- Overleg met klinisch bioloog!

# Voorbeeld 1

- VKF patiënt 72 jaar, normale nierfunctie
- Onder Pradaxa 2x 150 mg/dag
  
- PT INR geprikt in ZH: 1,6
- PT INR geprikt in privé labo: 2,5
- Vraag: andere stollingsafwijking?  
Vitamine K deficiëntie?

# Voorbeeld 1

- Reden PT INR prikken?
- Hoe eenvoudig evalueren?



# Voorbeeld 1

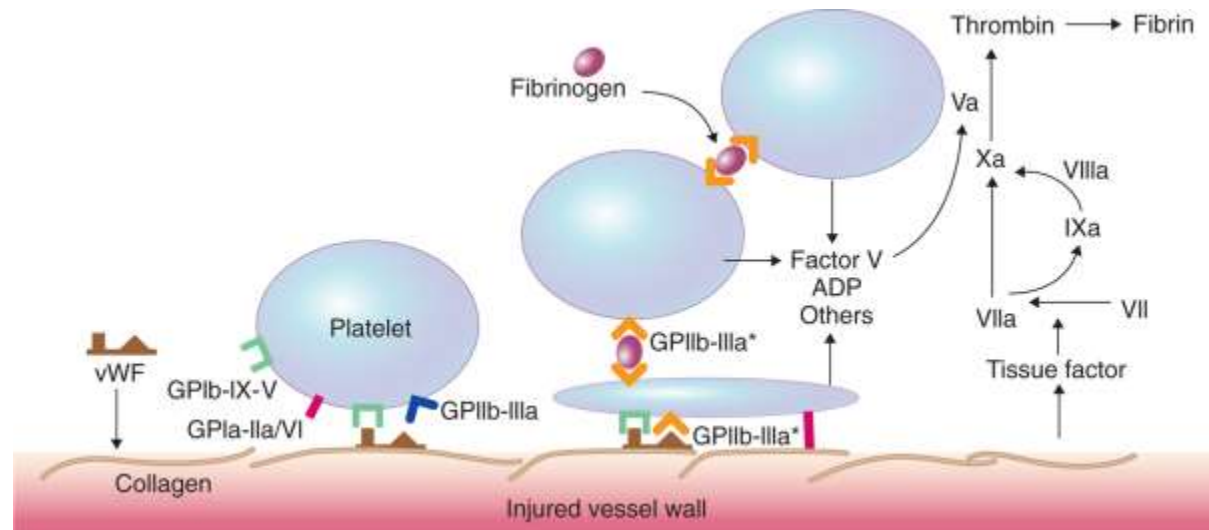
- Oplossing:
  - Dalwaarde prikken van PT én aPTT: vlak voor toediening Pradaxa
  - Resultaat:
    - PT INR= 1,0
    - aPTT sec= 28 (ref. 26-31 sec)

# Voorbeeld 1

- Conclusie:
  - Geen argumenten voor andere onderliggende stollingsstoornis
  - Belang timing staalafname
  - Belang verschillende gevoeligheid van verschillende reagentia

# Anti-aggregantia

- Zie widget
- Overleg cardioloog/voorschrijver!



# PREVENTIE VTE Peri-operatief

+ bij patiënten waarvoor geen bridging is van orale antico (zie hiervoor Bridging widget)

Laag Risico	Matig/Hoog risico	Hoogste risico
Algemene hlk en geen bijkomende risicofactoren < 40 jaar	Algemene hlk >40j	Hlk bij patiënten met meerdere risicofactoren
Minsure hlk en geen bijkomende risicofactoren	Minsure hlk en bijkomende risicofactoren	Majeure orthopedische hlk (THP, TKP, HFS)
		Majeur trauma, Ruggemergtrauma, majeure kanker chirurgie
Geen profylaxe Vroegtijdige mobilisatie!!  Overweeg mechanische profylaxe	LMWH Standaard Clexane 40 mg*	LMWH Standaard Clexane 40 mg* Verlengde duur, + mechanische profylaxe Of bij THP of TKP: NOAC's (zie poster NOAC's)

Risicofactoren: zie CAPRINI score (<http://venousdisease.com/dvt-risk-assessment-online/>)

**Situationeel:** type en duur van heekunde, type van anesthesie, duur van immobilisatie

**Persoonlijk:** Leeftijd, voorgeschiedenis VTE, medisch (kanker, hartfalen, respiratoir falen, infectie, chronisch inflammatoire aandoening), trombofilie, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, varices, hormonale therapie, zwangerschap...

\*Aanpassing gewicht:

gewicht	Pre-op tot dag 3	Vanaf dag 4
<50 kg	Clexane 20 mg	Clexane 20 mg
50-95kg	Clexane 40 mg	Clexane 40 mg
95-125 kg	Clexane 40 mg	Clexane 60 mg
125-155 kg	Clexane 60 mg	Clexane 80 mg
>155 kg	2x Clexane 40 mg	2x Clexane 60 mg

\*Aanpassing nierfunctie: Nierfunctie: klaring < 30mL/min: dosis halveren!

**Duur van profylaxe:** standaard 7-10 dagen; afhankelijk van risicofactoren en mobilisatie tot 35 dagen, zeker bij: majeure orthopedische chirurgie, majeure kankerchirurgie, hoog risico chirurgie met bijkomende risicofactoren.

**Cave:** overweeg ook het bloedingsrisico; start voor of na ingreep heeft weinig belang;

zie **IMPROVE risk assessment:**

([http://www.outcomes-umassmed.org/IMPROVE/risk\\_score/bleeding/index.html](http://www.outcomes-umassmed.org/IMPROVE/risk_score/bleeding/index.html))

You are using an **outdated** browser. Please [upgrade your browser](#) to improve your experience.



## WAT IS TROMBOSE?

Educatieve video's over de oorzaak en het ontstaan van veneuze trombose.

[lees meer >](#)

[RIZIVNUMMER](#) [DOCHECK](#)

### Aanmelden met RIZIVnummer

Bedankt om uw RIZIVnummer hier in te brengen zodat we u als arts kunnen registreren.

Looze gegevens onthouden

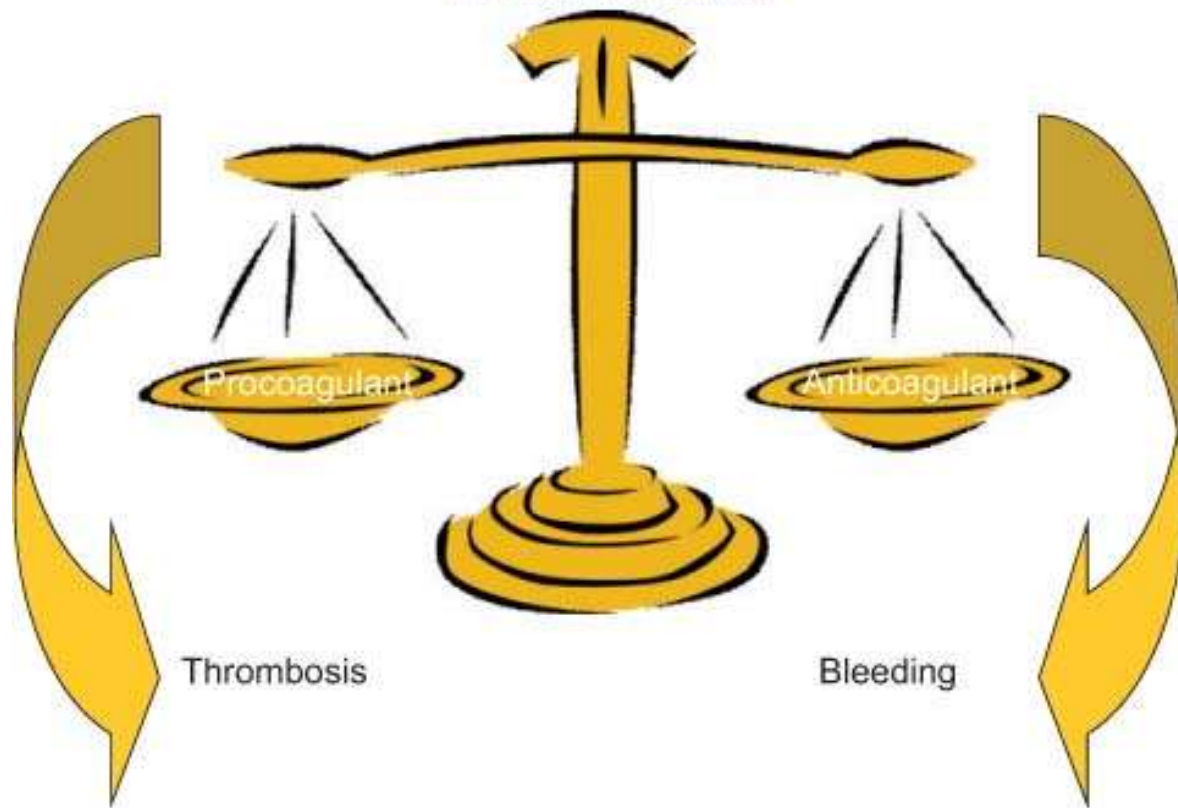
AANMELDEN

[REGISTREREN ACCOUNT](#)

RIZIV nummer  
+ wachtwoord SANOFI



# Hemostatic balance



# Invloed van ondervulling

- 1 deel citraat op 9 delen plasma = OK

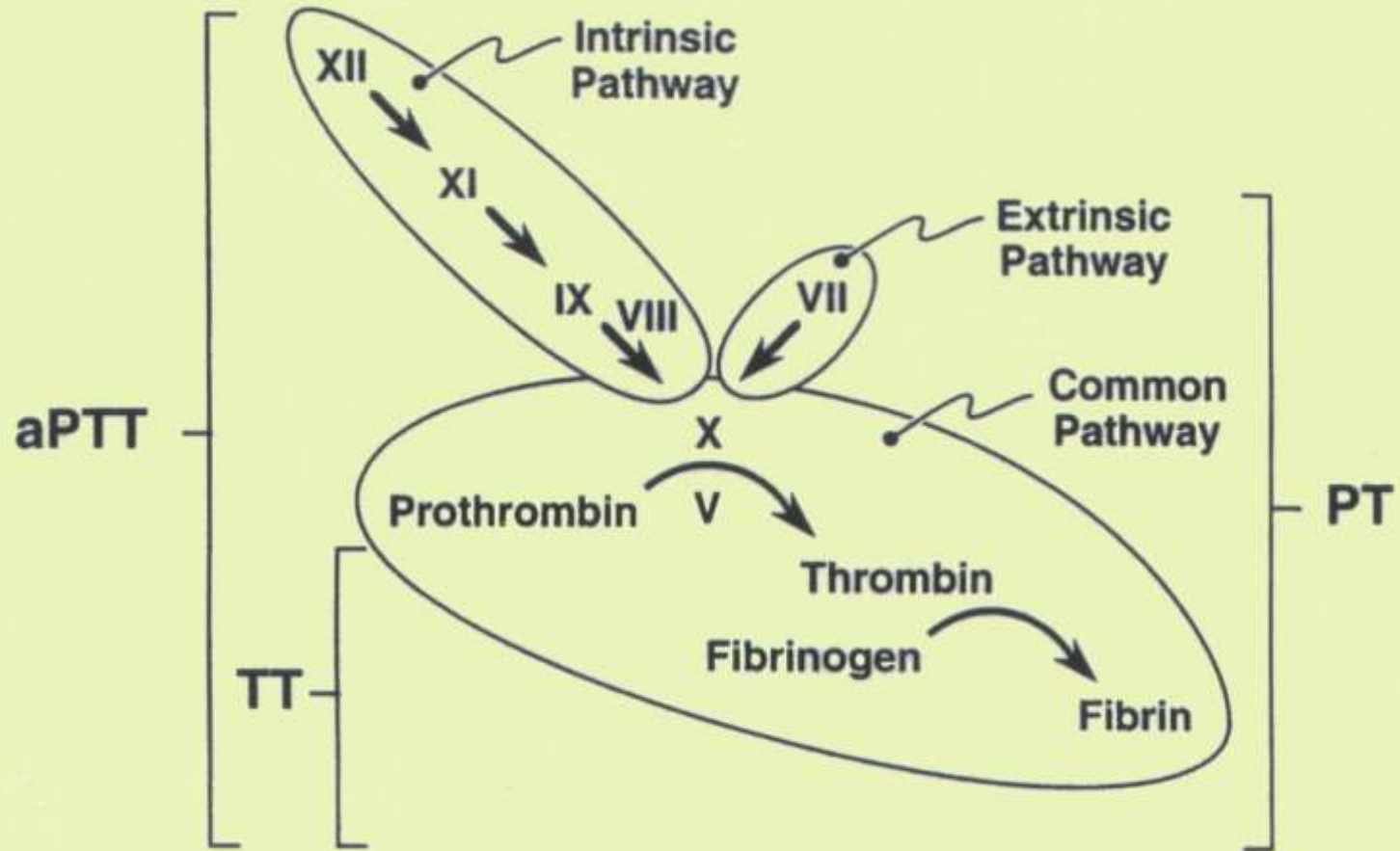


- Ondervulling: teveel citraat t.o.v. plasma
- Citraat bindt  $\text{Ca}^{2+}$ : teveel  $\text{Ca}^{2+}$ gebonden
- Te weinig  $\text{Ca}^{2+}$  ter beschikking voor goede klontervorming: verlengde stollingstijden



# Pre-analytische hulp van stollingsautomaten

- Check op stolsel
- Check op vulling
- Check op
  - Lipemie
  - Icterie
  - Hemolyse
- Mechanische methode voor routine
- Hct via LIS systeem



# Oorzaken verlengde aPTT

- **Pre-analytisch:** ondervulling, stolsel, heparine-contaminatie...
- **Medicatie:** VKA antagonisten, DOAC, heparine
- **Aanmaak en activatie stoornissen:**
  - Leverlijden
  - Vitamine K deficiëntie (FII, FVII, FIX, FX)
  - DIC

- **Aangeboren/verworven deficiënties**

- FVIII deficiëntie (hemofilie A)
- FIX deficiëntie (hemofilie B)
- FXI deficiëntie
- FXII, HMWK, prekallikreine def. (klinisch geen belang)
- Von Willebrand ziekte (door FVIII tekort)
- FV deficiëntie
- FX deficiëntie
- FII deficiëntie
- Dysfibrinogenemie

intrinsiek

Primaire hemostase

gemeenschappelijk

- **Verworven inhibitoren**

- FVIII inhibitor
- FV inhibitor
- Lupus anticoagulans

bloedingsneiging

tromboseneiging

# Oorzaken verlengde PT

- **Pre-analytisch:** ondervulling, stolsel, ...
- **Medicatie:** VKA antagonisten, DOAC
- **Aanmaak en activatie stoornissen:**
  - Leverlijden
  - Vitamine K deficiëntie (FII, FVII, FIX, FX)
  - DIC

- **Aangeboren/verworven deficiënties**

- FVII deficiëntie
- FV deficiëntie
- FX deficiëntie
- FII deficiëntie
- Dysfibrinogenemie

extrinsiek

gemeenschappelijk

- **Verworven inhibitoren**

- FV inhibitor
- Lupus anticoagulans
- ...

bloedingsneiging

tromboseneiging

# Verschillende gevoeligheid reagentia => verschillende resultaten per labo

- Verschillende gevoeligheid voor **de stollingsfactoren**
- Verschillende gevoeligheid **voor Lupus Anticoagulans**
- Verschillende gevoeligheid voor invloed medicatie:
  - aPTT reagentia: verschillende **heparine-gevoeligheid**
  - DOAC's!
  - Uitz. **PT INR voor coumarine-therapie**

# Testen

- **Kliniek:**
  - trombose of hemorragie
- **Persoonlijke én familiale anamnese!**
- **Bloedingsneiging:**
  - aPTT, PT, Fib, trombocytenaantal
  - vergeet primarie hemostase niet!:  
bloedingstijd, PFA-100, VWD...
- **Tromboseneiging:**
  - recidiverend en familiaal: trombofilie-testen

ANY  
QUESTIONS  
?