

DOAC's

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek.....	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek.....	5
Therapie.....	5
Auteurs	8
Literatuur.....	9
Bijlagen	10
Revisie	10

Algemeen

DOACs betreffen de Directe Orale Anticoagulantia. Voorheen ook wel bekend als NOACs (niet-vitamine K antagonist orale anticoagulantia). Het betreffen middelen die anticoagulerend werken door een direct antagonistisch effect op factor Xa of op factor IIa. Daarbij vindt geen verstoring van de functie van vitamine K in het productieproces van stollingsfactoren plaats.

In deze monografie wordt onderscheid gemaakt tussen de bloedende en de niet-bloedende patiënt met een (verdenking op) inname van een klinisch relevante of toxische hoeveelheid DOAC danwel een aanwezigheid daarvan in het lichaam. Hoe te handelen bij trombolysen, (spoed)operaties e.a. valt buiten de scope van toxicologie.org.

Preparaten

Huidige op de markt zijnde DOACs:

- Dabigatran etexilaat (Pradaxa®): capsule; 75 mg, 110 mg, 150 mg.

TOXICOLOGIE.ORG

- Rivaroxaban (Xarelto®): tablet; 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg. Granulaat voor suspensie 1 mg/ml; 50 ml, 100 ml.
- Apixaban (Eliquis®): tablet; 2,5 mg, 5 mg.
- Edoxaban (Lixiana®): tablet, 15 mg, 30 mg, 60 mg.

Synoniemen

nvt

Toxische dosis

Geen gegevens

Kinetiek

		Biologische beschikbaarheid (%)	Tmax	Vd (l/kg)	Eiwit-binding (%)	Eliminatie	Halfwaardetijd	
Dabigatran [1]	Factor IIa remming	6,5%	2 uur, indien voedsel aanwezig 4 uur	0,8-1,0	34-35	Via urine voornamelijk onveranderd, maar ook deels geconjugeerd tot actieve acylglucuroniden	CrCL > 80 51 - 80 30 - 50 <30	T1/2 13 uur 15 uur 18 uur 27 uur
Apixaban [2]	Factor Xa remming	50%, geen voedselinteractie	3-4 uur	0,3	87	27% onveranderd via urine, de rest via feces waarvan 25% als inactief metaboliet via CYP3A4/5.	CrCL > 30 <30	T1/2 6-15 uur 17 uur
Edoxaban [3]	Factor Xa remming	62%, geen voedselinteractie	1-2 uur	1,5	55	35% onveranderd via urine, de rest via metabolisme (<10% CYP3A4/5) en gal/intestinale uitscheiding	CrCL > 30 < 30	T1/2 6-15 uur 17 uur
Rivaroxaban [4]	Factor Xa remming	≤ 15 mg: lineaire absorptie (10mg: F=100%) > 15 mg: afname absorptie. (20mg: F=66%)	2-4 uur	0,71	92-95	67% via urine, waarvan 50% onveranderd. 33% via feces. Metabolisme via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen	CrCL > 30 <30	T1/2 6-15 uur 9-15 uur

Klinisch beeld

Tot nu toe zijn er, behalve versterking van anti-coagulatie, geen andere symptomen gesignaleerd bij overdoseringen van DOAC's.

Bij de niet-bloedende patiënt zal (hetero-)anamnestisch vastgesteld moeten worden of er sprake is van een DOAC-overdosis of dient er een verdenking te zijn. Spiegelbepaling kan mogelijk uitsluitel bieden.

Bij een bloedende patiënt uit het klinisch beeld zich in een zichtbare bloeding of tekenen die wijzen op een bloeding, zoals een (onverklaarbare) Hb-daling.

Differentiaal diagnose

nvt

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Bij bloedingen is spiegelbepaling zinvol ter bevestiging van de aanwezigheid van klinisch relevante concentraties DOAC. Het kan helpen in de besluitvorming met betrekking tot inzetten van antidotumtherapie. Op basis van case reports lijkt het tevens relevant om spiegels te bepalen na het geven van het antidotum idarucizumab bij bloedingen onder dabigatran, ter controle van het bereiken van een voldoende reverserend effect [5,6].

Bij (vermoeden van) intoxicatie of overdosering is (kwantitatieve) bloedspiegelbepaling zinvol ter bevestiging en ter bepaling van het beleid.

Spiegelbepaling van DOACs kan indirect met behulp van stollingstesten. De voorkeur ligt hier bij gebruik van gespecialiseerde assays, gekalibreerd om de te bepalen DOAC te kwantificeren in ng/ml. Deze zijn echter niet in elk ziekenhuis beschikbaar. Een alternatief is dan om gebruik te maken van beter beschikbaar zijnde tests als de PT en APTT, hoewel deze belangrijke beperkingen hebben. In onderstaande tabellen zijn de tests per DOAC beschreven. Spiegelbepaling van DOACs kan ook op een directe manier, veelal met behulp van LCMSMS techniek. Hoewel analytisch gezien dit de beste optie is, is deze vrijwel niet beschikbaar in acute situaties.

Aanbevolen laboratoriumbepalingen bij beschikbaarheid van gespecialiseerde assays (indien gekalibreerd is een uitslag in ng/ml mogelijk):

TOXICOLOGIE.ORG

DOAC	Test	Buis	Normaalwaarden:
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> dTT (diluted trombinetijd) ECT (Ecarin Clotting Time) ECA (Ecarin Chromogenic assay) 	NaCitraat	<p>Normale waarden excluseren hoogstwaarschijnlijk klinisch relevante spiegels.</p> <p>Indien resultaat in ng/ml dabigatran [7]: 1dd 220 mg: top: 30-160 ng/ml – dal: 10-40 ng/ml. 2dd 150 mg: top: 64-443 ng/ml – dal: 31-225 ng/ml. 2dd 110 mg: top: 80-200 ng/ml – dal: 40-150 ng/ml. Klinisch relevant: >50 ng/ml [8]</p>
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> Anti-Xa 	NaCitraat	<p>Afwezige chromogene anti-Xa activiteit excludeert hoogstwaarschijnlijk klinisch relevante spiegels.</p> <p>Indien resultaat in ng/ml DOAC (gekalibreerd voor specifieke DOAC):</p> <p>Klinisch relevant: >50 ng/ml [8]</p> <p>Apixaban [9]: 2dd 10mg: top: 111-572 ng/ml – dal: 41-335ng/ml. 2dd 5mg: top: 91- 321 ng/ml – dal: 41-230 ng/ml. 2dd 2,5 mg: top: 30-153 ng/ml – dal: 11-90 ng/ml.</p> <p>Edoxaban [10]: Top: 120-250 ng/ml – dal: 10-40 ng/ml.</p> <p>Rivaroxaban [11]: 1dd 20 mg: top: 180-420 ug/l – dal: 5-140 ug/l. 1dd 10 mg: top: 90-200 ug/l – dal: 1-40 ug/l.</p>
Alle DOACs	LC-MS/MS	Serum/Plasma	Zie hierboven voor normaalwaarden individuele DOACs.

Kwalitatieve bloedspiegelbepaling bij afwezigheid van gespecialiseerde assays (screening):

DOAC	Test	Buis	Interpretatie
Dabigatran	TT (trombinetijd)	NaCitraat	Indien normaal: excludeert klinisch relevante anticoagulansactiviteit.
	APTT (activated partial thrombin time)	NaCitraat	<p>Indien normaal: excludeert waarschijnlijk klinisch relevante anticoagulansactiviteit aanwezig bij gebruik sensitieve reagens.</p> <p>Indien verlengd: (supra-)therapeutische concentraties present.</p>

Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	PT (protrombinetijd)	NaCitraat	Indien normaal: kan klinisch relevante spiegels <u>niet</u> uitsluiten. Indien verlengd: (supra-)therapeutische concentraties present.
---	----------------------	-----------	---

Let op: bij recente inname (<2 uur) kan de concentratie nog normaal c.q. klinisch irrelevant lijken omdat het geneesmiddel zich dan nog in absorptiefase bevindt.

Overige diagnostiek

Hb, trombocyten, creatinine, GFR, elektrolyten

Therapie

Overdoseringen DOACs

Absorptievermindering:

Bij recente inname (inname minder dan 2 uur geleden) van een therapeutische dosis kan geactiveerd kool toegediend worden in combinatie met een laxans als natriumsulfaat ter vermindering van de absorptie. Bij recente inname van een overdosis kan dit tot 4 uur na inname overwogen worden [12-13].

Eliminatieversnelling:

Middels hemodialyse kan de eliminatie van dabigatran worden versneld. Dit is echter alleen ter overweging bij ernstige nierfunctiestoornissen, of een (levensbedreigende) bloeding waarbij er geen specifiek antidotum beschikbaar is (zie hieronder). Het risico van het plaatsen van een dialysekatheter in de ontstolde patiënt dient meegenomen te worden in de overweging.

Dialyse is door de hoge mate van eiwitbinding niet zinvol bij apixaban, edoxaban en rivaroxaban.

Antidota:

Dabigatran:

- Geef 5 gram van het antidotum idarucizumab (Praxbind®) in 2 infusies van 2,5 gram binnen 15 minuten van elkaar.

- De werkingsduur van idarucizumab is ongeveer 12 tot 24 uur bij therapeutische doses dabigatran. Het effect van idarucizumab kan bevestigd worden door het bepalen van kwantitatieve dabigatran-vervolgspiegels. Middels vervolgs piegels kan ook een ongewenste 'dabigatran-rebound'-spiegel geïdentificeerd worden. Rebound-spiegels, ofwel tekortschieten van de standaarddosis idarucizumab, zijn met name beschreven bij slechte nierfunctie en overdoseringen [22].
- Indien geen idarucizumab beschikbaar: geef protrombinecomplex concentraat (PCC, Cofact® of Beriplex®) of geactiveerd protrombinecomplexcontraat (FEIBA®) in een dosering van 50 IU/kg lichaamsgewicht [14].

Apixaban, rivaroxaban, edoxaban:

- Geef protrombinecomplex concentraat (PCC, Cofact® of Beriplex®) in een dosering van 25-50 IE/kg lichaamsgewicht [14-16]. Bij levensbedreigende bloedingen geef 50 IE/kg lichaamsgewicht.
- Andexanet alfa (Ondexxya®), een specifiek antidotum voor apixaban en rivaroxaban, is niet in elk ziekenhuis beschikbaar. In de huidige literatuur laat het middel, ten opzichte van PCC, een gelijkwaardige hemostatische effectiviteit zien, echter met meer trombotische complicaties [17]. Daarbij maakt de prijs van andexanet alfa (circa €16.000-32.000,-) de toepassing beperkt.
- Dosering andexanet alfa: geef een oplaaddosis van 400 mg in 15 minuten (lage dosis) of 800 mg in 30 minuten (hoge dosis), gevolgd door continu infusie van 480 mg (lage dosis) of 960 mg (hoge dosis) in 120 minuten. De hoge dosis wordt alleen gegeven indien er een onbekende of hoge dosering apixaban (> 5 mg) / rivaroxaban (> 10 mg) ingenomen is EN dit minder dan 8 uur geleden geweest is (danwel onbekende tijdstip van laatste inname). In alle andere gevallen wordt de lage dosis andexanet alfa gegeven.

Therapie:

Indien wordt aangegeven de therapie met een DOAC te onderbreken dient in de overweging altijd de indicatiestelling te worden meegenomen. Indien het risico van stollingscomplicatie het bloedingsrisico overstijgt kan de periode worden bekort of worden overbrugd met een andere wijze van antistolling.

Geen bloeding (overdosering, intoxicatie):

- Indien inname minder dan 4 uur geleden: overweeg het geven van actief kool (zie *Absorptievermindering*)

TOXICOLOGIE.ORG

- Bepaal lab: een kwantitatieve DOAC-spiegel heeft de voorkeur, zie *bloedspiegelbepaling* en *overige diagnostiek*.
- Indien kwantitatieve DOAC-uitgangsspiegel verkregen is, kan met behulp van de halfwaardetijd (zie *Kinetiek*) of een tweede spiegel een inschatting gemaakt worden van de duur van de intoxicatie.
- Bij afwezigheid van bloeding of een spoedingreep is een antidotum in principe niet geïndiceerd [18-20].
- Overweeg aanvullende bescherming tegen maagbloedingen middels het starten van een protonpompremmer [19-21].

Wel bloeding: De onderstaande informatie is gebaseerd op de NIV-richtlijn Antitrombotisch Beleid (2021) en de 2020 ACC Consensus on Management of Anticoagulant-Related Bleeding [14,15]. Lokale behandelprotocollen kunnen in details afwijken van onderstaande informatie. Laat in die gevallen het lokale beleid deze monografie prevaleren of overleg met de medisch specialist/hematoloog.

Milde bloeding (clinically relevant non-major bleeding): *bloedingen die niet classificeren als ernstig (major bleeding) maar wel behandeling in het ziekenhuis vereisen.*

- Bepaal lab: zie *bloedspiegelbepaling* en *overige diagnostiek*.
- Staak DOAC tot nader order, en geef ondersteunend beleid:
 - Geef lokale behandeling / mechanische compressie
 - Overweeg chirurgische/endoscopische procedures ter behandeling

Ernstige bloeding (major bleeding): *hb-daling $\geq 1,2$ mmol/l, transfusie of ≥ 2 units erythrocyten of symptomatische bloeding in kritisch orgaan (intracranieel, intraspinaal, intraoculair, retroperitoneaal, intra-articulair, pericardiaal, compartimentsyndroom).*

1. Indien inname van een (over-)dosis minder dan 2 uur geleden is: overweeg het geven van actief kool (zie *Absorptievermindering*)
2. Bepaal lab: zie *bloedspiegelbepaling* en *overige diagnostiek*.
3. Staak DOAC tot nader order en geef ondersteunend beleid:
 - Geef lokale behandeling / mechanische compressie
 - Overweeg chirurgische/endoscopische procedures ter behandeling
 - Hemodynamische ondersteuning door optimalisatie circulerend volume, adequate diurese

TOXICOLOGIE.ORG

- Indien noodzakelijk transfusie erythrocyten (RBC's) en/of plasma (FFP)
 - Transfundeer trombocyten bij trombopenie (drempel trombocytentetal: $<50 \times 10^9 /L$) en/of indien er een TAR (trombocytenaggregatieremmer) gebruikt is.
4. Indien bovenstaand niet effectief (overleg met specialist/hematoloog):
- Geef antidotum:
 - Idarucizumab bij dabigatran, eventueel onder spiegelmonitoring (zie *Antidota*)
 - PCC 25 of 50 IE/kg bij apixaban, edoxaban en rivaroxaban

Levensbedreigende bloeding: *symptomatische intracraniale bloeding, hb-daling $\geq 3,0$ mmol/l, transfusie of ≥ 4 units erythrocyten, hypotensie met noodzaak inotropica of bloeding met noodzaak van chirurgische interventie, epicardiale bloeding.*

1. Indien inname van een (over-)dosis minder dan 2 uur geleden is: overweeg het geven van actief kool (zie *Absorptievermindering*)
2. Bepaal lab: zie *bloedspiegelbepaling* en *overige diagnostiek*.
3. Staak DOAC tot nader order, en geef ondersteunend beleid:
 - Geef antidotum:
 - Dabigatran: geef idarucizumab, eventueel onder spiegelmonitoring (zie *Antidota*)
 - Apixaban en rivaroxaban: geef PCC 50 IE/kg, of indien beschikbaar overweeg andexanet alfa
 - Edoxaban: geef PCC 50 IE/kg
 - Geef lokale behandeling / mechanische compressie
 - Overweeg chirurgische/endoscopische procedures ter behandeling
 - Hemodynamische ondersteuning door optimalisatie circulerend volume, adequate diurese
 - Indien noodzakelijk transfusie erythrocyten (RBC's) en/of plasma (FFP)
 - Transfundeer trombocyten bij trombopenie (drempel trombocytentetal: $<100 \times 10^9 /L$) en/of indien er een TAR (trombocytenaggregatieremmer) gebruikt is.
 - Overweeg hemodialyse bij dabigatran (vooral bij nierfalen)

Auteurs

Dr. R.A. Abdoellakhan, ziekenhuisapotheker
Dr. E.B. Wilms, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Literatuur

1. Spc Pradaxa®, versie 23-10-2017
2. Spc Eliquis®, versie 06-12-2017
3. Spc Lixiana®, versie 20-07-2017
4. Spc Xarelto®, versie 12-01-2018
5. Steele AP, Lee JA, Dager WE. Incomplete dabigatran reversal with idarucizumab. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Mar;56(3):216-218.
6. Simon A, Domanovits H, Ay C, et al. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2017 Jul;15(7):1317-1321.
7. Clemens A, Haertter S, Friedman J, et al. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr Med Res Opin*. 2012 Feb;28(2):195-201.
8. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:623-7.
9. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;76(5):776-86.
10. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicenter, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010; 104:633-641
11. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Jan;53(1):1-16.
12. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr;14(2):147-54.
13. Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, et al. Effect of Activated Charcoal on Rivaroxaban Complex Absorption. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Jul;56(7):793-801.
14. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4;76(5):594-622.
15. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2021.
16. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017 Oct 12;130(15):1706-1712
17. Jaspers T, Shudofsky K, Huisman MV, et al. A meta-analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in the treatment of factor Xa inhibitor-related major bleeding. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 May 24;5(4):e12518.
18. Repplinger DJ, Hoffman RS, Nelson LS, et al. Lack of significant bleeding despite large acute rivaroxaban overdose confirmed with whole blood concentrations. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Sep;54(8):647-9.
19. Mast L, Verheul RJ, Reijnen R, et al. Apixaban Auto-intoxication: Toxicokinetics and Coagulation Tests. *Thromb Haemost*. 2017 Nov;117(11):2209-2211.
20. Ghodsi A, Etemad L, Dadpour B, et al. Conservative management of massive rivaroxaban overdose: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2021 Nov 6;9(11):e05023.
21. Peetermans M, Pollack Jr C, Reilly P, et al. Idarucizumab for dabigatran overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Sep;54(8):644-6.
22. Athavale A, Jamshidi N, Roberts DM. Incomplete responses to the recommended dose of idarucizumab: a systematic review and pharmacokinetic analysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 Aug;58(8):789-800.

Bijlagen

Geen

Revisie

12-09-2022: versie 2, volledige revisie