

## NOAC's

### Inhoud

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

### Algemeen

NOACs betreffen de Niet-vitamine k antagonist Orale Anticoagulantia. Voorheen ook wel bekend als DOACs (directe orale anticoagulantia) of "Nieuwe orale anticoagulantia". Het betreffen middelen die anticoagulerend werken door een direct antagoniserend 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 patient met een (verdenking op) inname van een klinisch relevante of toxische hoeveelheid NOAC danwel een aanwezigheid daarvan in het lichaam. Hoe te handelen bij trombolysse, (spoed)operaties e.a. valt buiten de scope van toxicologie.org.

### Preparaten

Huidige op de markt zijnde NOACs:

- Dabigatran etexilaat (Pradaxa®): capsule; 75 mg, 110 mg, 150 mg.
- Rivaroxaban (Xarelto®): tablet; 10 mg, 15 mg, 20 mg.

# TOXICOLOGIE.ORG

- 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	<u>CrCL</u> > 80 51 - 80 30 - 50 <30	<u>T1/2</u> 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.	<u>CrCL</u> > 30 <30	<u>T1/2</u> 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	<u>CrCL</u> > 30 < 30	<u>T1/2</u> 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	<u>CrCL</u> > 30 <30	<u>T1/2</u> 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 NOAC's.

Bij de niet-bloedende patiënt zal (hetero-)anamnestisch vastgesteld moeten worden of er sprake is van een NOAC-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 NOAC. Het kan helpen in de beslisvorming 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 NOACs kan indirect met behulp van stollingstesten. De voorkeur ligt hier bij gebruik van gespecialiseerde assays, gekalibreerd om de te bepalen NOAC 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 NOAC beschreven. Spiegelbepaling van NOACs 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

NOAC	Test	Buis	Normaalwaarden:
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> <li>dTT (diluted trombinetijd)</li> <li>ECT (Ecarin Clotting Time)</li> <li>ECA (Ecarin Chromogenic assay)</li> </ul>	NaCitraat	<p>Normale waarden excluseren hoogstwaarschijnlijk klinisch relevante spiegels.</p> <p><b>Indien resultaat in ng/ml dabigatran [7]:</b>  <b>1dd 220 mg:</b> top: 30-160 ng/ml – dal: 10-40 ng/ml.  <b>2dd 150 mg:</b> top: 64-443 ng/ml – dal: 31-225 ng/ml.  <b>2dd 110 mg:</b> top: 80-200 ng/ml – dal: 40-150 ng/ml.  <b>Klinisch relevant: &gt;50 ng/ml [8]</b></p>
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-Xa</li> </ul>	NaCitraat	<p>Afwezige chromogene anti-Xa activiteit excludeert hoogstwaarschijnlijk klinisch relevante spiegels.</p> <p><b>Indien resultaat in ng/ml NOAC</b> (gekalibreerd voor specifieke NOAC):</p> <p><b>Klinisch relevant: &gt;50 ng/ml [8]</b></p> <p><b>Apixaban [9, 10]:</b>  <b>2dd 10mg:</b> top: 111-572 ng/ml – dal: 41-335ng/ml.  <b>2dd 5mg:</b> top: 91- 321 ng/ml – dal: 41-230 ng/ml.  <b>2dd 2,5 mg:</b> top: 30-153 ng/ml – dal: 11-90 ng/ml.</p> <p><b>Edoxaban [11]:</b>  Top: 120-250 ng/ml – dal: 10-40 ng/ml.</p> <p><b>Rivaroxaban [12]:</b>  <b>1dd 20 mg:</b> top: 180-420 ug/l – dal: 5-140 ug/l.  <b>1dd 10 mg:</b> top: 90-200 ug/l – dal: 1-40 ug/l.</p>
Alle NOACs	LC-MS/MS	Serum/Plasma	Zie hierboven voor normaalwaarden individuele NOACs.

Kwalitatieve bloedspiegelbepaling bij afwezigheid van gespecialiseerde assays (screening) [13]:

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

Apixaban,  Edoxaban,  Rivaroxaban	PT (protrombinetijd)	NaCitraat	<b>Indien normaal:</b> kan klinisch relevante spiegels <u>niet</u> uitsluiten.  <b>Indien verlengd:</b> (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 NOACs

#### 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 2-4 uur na inname overwogen worden.

#### Eliminatieversnelling:

Middels hemodialyse kan de eliminatie van dabigatran worden versneld. Dit is echter alleen aangewezen bij een (levensbedreigende) bloeding of na inname van een grote hoeveelheid. 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. Indien geen idarucizumab beschikbaar: geef protrombinecomplex concentraat (PCC, Cofact® of Beriplex®) of geactiveerd protrombinecomplexconcentraat (FEIBA®) in een dosering van 50 IU/kg lichaamsgewicht [13].

Apixaban, rivaroxaban, edoxaban: geef protrombinecomplex concentraat (PCC, Cofact® of Beriplex®) in een dosering van 25-50 IE/kg lichaamsgewicht [13, 14]. Bij levensbedreigende bloedingen geef 50 IE/kg

lichaamsgewicht. Een specifiek antidotum (andexanet alfa) is vooralsnog alleen in studie-setting verkrijgbaar in deelnemende ziekenhuizen.

### Therapie:

Indien wordt aangegeven de therapie met een NOAC 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 van de overdosis minder dan 2-4 uur geleden is: geef actief kool (zie *Absorptievermindering*)
- Bepaal lab: zie *bloedspiegelbepaling* en *overige diagnostiek*.
- Indien kwantitatieve NOAC-uitgangsspiegel verkregen is, kan met behulp van de halfwaardetijd (zie *Kinetiek*) een inschatting gemaakt worden van de duur van de intoxicatie.
- Bij afwezigheid van bloeding of een spoedingreep is een antidotum in principe niet geïndiceerd [15-16].

**Wel bloeding:** De onderstaande informatie is gebaseerd op de “Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen” (2012), NIV-richtlijn Antitrombotisch Beleid (2015) en de 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants [10, 13, 17]. 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 NOAC tot nader order, en geef ondersteunend beleid:
  - Geef lokale behandeling / mechanische compressie
  - Overweeg chirurgische/endoscopische procedures ter behandeling

**Ernstige bloeding (majeure bleeding):** *hb-daling  $\geq 1,2$  mmol/l, transfusie of  $\geq 2$  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: geef actief kool (zie *Absorptievermindering*)
2. Bepaal lab: zie *bloedspiegelbepaling* en *overige diagnostiek*.
3. Staak NOAC 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
  - Indien noodzakelijk transfusie erythrocyten (RBC's) en/of plasma (FFP)
  - Transfundeer trombocyten bij trombopenie (drempel trombocytengetal:  $< 50 \times 10^9$  /L) en/of indien er een TAR (trombocytenaggregatieremmer) gebruikt is.
4. Indien bovenstaand niet effectief (overleg met specialist/hematoloog):
  - Geef antidotum: zie *antidotum*

**Levensbedreigende bloeding:** *symptomatische intracranieële bloeding, hb-daling  $\geq 3,0$  mmol/l, transfusie of  $\geq 4$  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: geef actief kool (zie *Absorptievermindering*)
2. Bepaal lab: zie *bloedspiegelbepaling* en *overige diagnostiek*.
3. Staak NOAC tot nader order, en geef ondersteunend beleid:
  - Geef antidotum: zie *antidotum*
  - 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 trombocytengetal:  $< 100 \times 10^9$  /L) en/of indien er een TAR (trombocytenaggregatieremmer) gebruikt is.
  - Overweeg hemodialyse bij dabigatran (vooral bij nierfalen)

## Auteurs

R.A. Abdoellakhan, AIOS ziekenhuisfarmacie  
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. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2016.
11. 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
12. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Jan;53(1):1-16.
13. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways.
14. 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
15. Mast L, Verheul RJ, Reijnen R, et al. Apixaban Auto-intoxication: Toxicokinetics and Coagulation Tests. *Thromb Haemost*. 2017 Nov;117(11):2209-2211.
16. 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.
17. Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 9 november 2012. Laatst geraadpleegd op 23 januari 2015.

## Bijlagen

Geen



Revisie

1