

## Antitrombotische profylaxe bij chirurgische patienten

Menno V Huisman

Leids Universitair Medisch Centrum

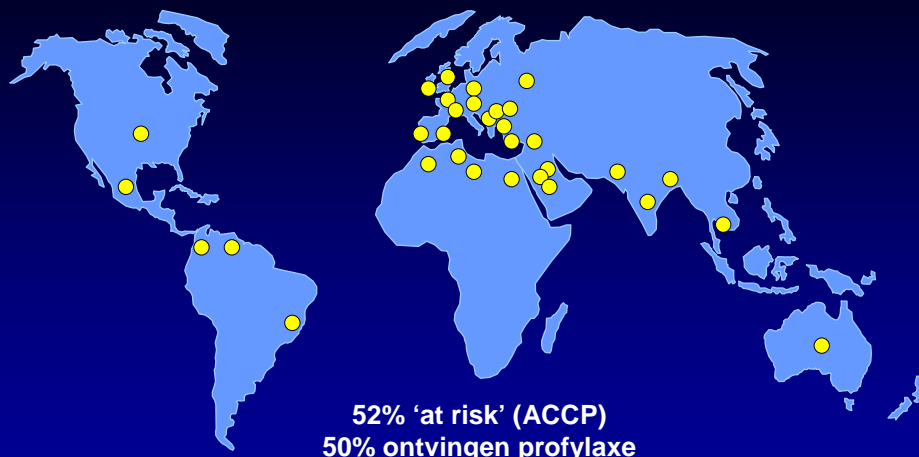
### CBO consensus 2009

- Voor tromboseprofylaxe tijdens de ziekenhuisopname voor een electieve heup/knie artroplastiek worden LMWH, fondaparinux of een vitamine K-antagonist aanbevolen (graad 1A)
- Acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen als monotherapie (graad 1A)

## Duur profylaxe

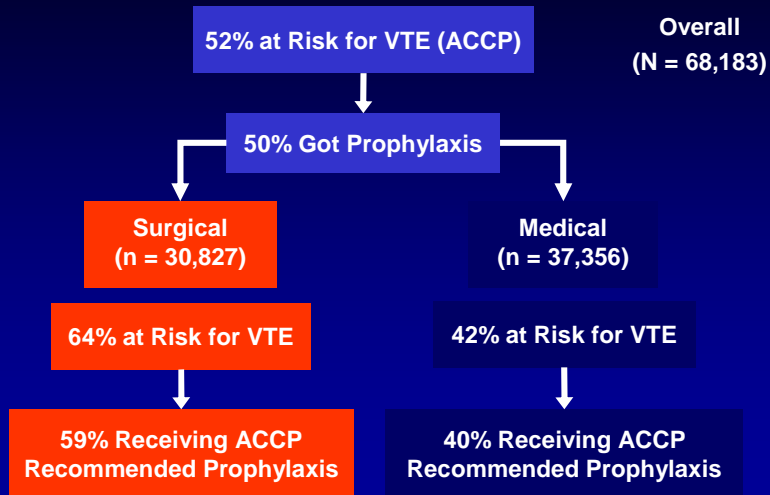
- Een verlengde profylaxe (4-5 weken) na heupartroplastiek wordt aanbevolen (gr 1A)
- Voor elective knieartroplastiek wordt een periode van *minstens* 10 dagen aanbevolen (graad 1A)

### ENDORSE: A Worldwide Study



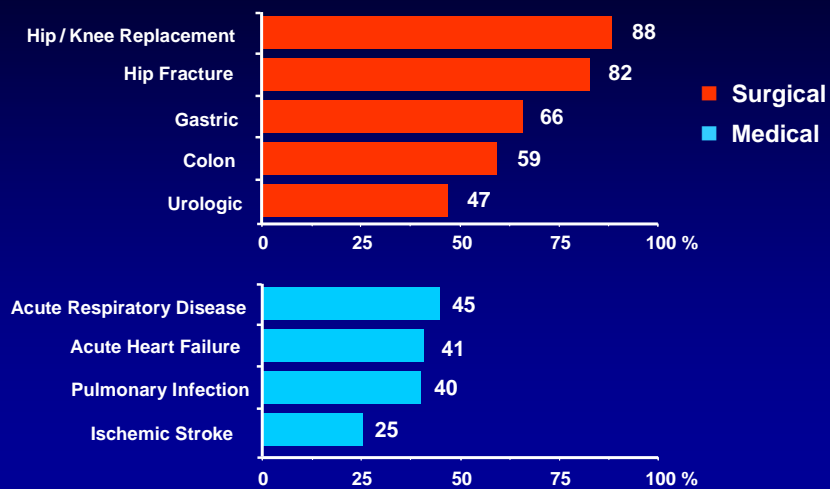
52% 'at risk' (ACCP)  
50% ontvingen profylaxe  
32 landen - 358 ziekenhuizen – 67,000 patienten  
2006 - 2007

## Patients at Risk for VTE and Receiving Recommended Prophylaxis



Cohen AT et al. *Lancet*. 2008;371:387-94

## Use of Recommended Prophylaxis in Surgical and Medical Patients at Risk

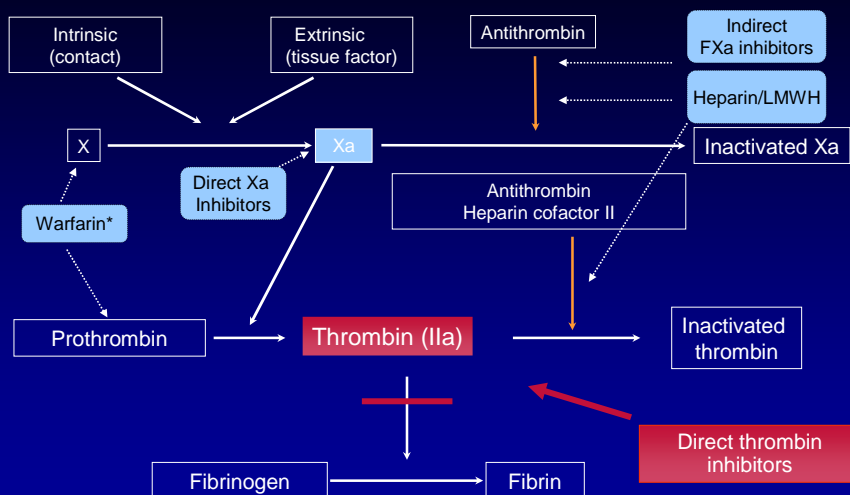


Cohen AT et al. *Lancet*. 2008;371:387-94

## Nadelen bestaande profylaxe

- Subcutane injecties (LMWH, fondaparinux)
- Individueel doseren (vit K antagonisten)

## Stollingscascade



\*In addition, the following Vitamin K dependant factors are affected by warfarin  
- Factor VII, Factor IX, Protein C, Protein S

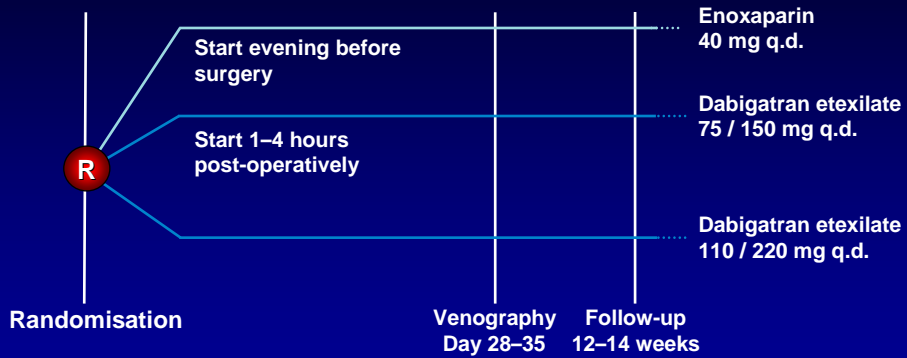
## Ximelagatran

- Eerste orale directe trombineremmer
- Even effectief en veilig als warfarine of LMWH bij postoperatieve tromboprofylaxe in heup- of knie vervanging
- **Even effectief en veilig als warfarine in preventie van CVA/ systemische embolie bij patienten met atriumfibrilleren**
- 35 dagen ximelagatran gaf verhoogde kans op - ernstige - lever toxiciteit

## Dabigatran etexilaat

- Reversibele binding aan 'clot-bound' en vrij trombine
- Biologische beschikbaarheid: 6.5%
- Renale excretie: 80%
- T 1/2: 12-17 uur
- Geen interactie met voedsel
- Geen interactie met CYP450
- Voorspelbaar antistollend effect
- Vaste dosis
- Geen lab monitoring
- Geen lever toxiciteit

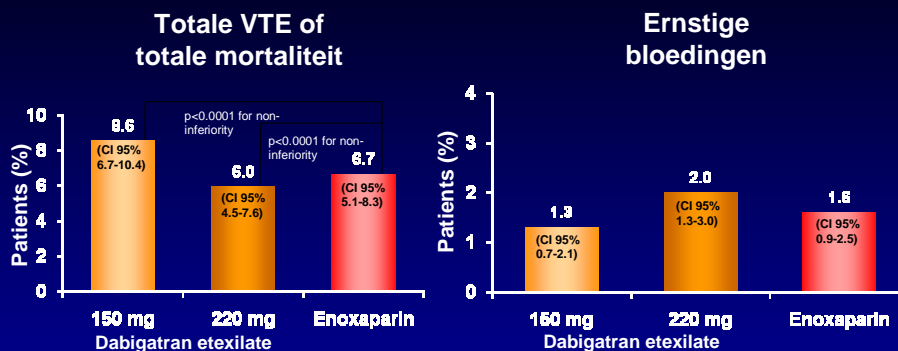
## RENOVATE: Dabigatran versus enoxaparine in electieve heupvervangning



- 115 ziekenhuizen in Europa, Australie en Zuid Afrika
- 3,494 patienten na totale heupvervangning

Eriksson BI et al; for RE-NOVATE Study Group. *Lancet*. 2007;370:949-956

## RE-NOVATE



Geen significant verschil tussen lage en hoge dosis dabigatran versus enoxaparine wat betreft effectiviteit en ernstige bloedingen

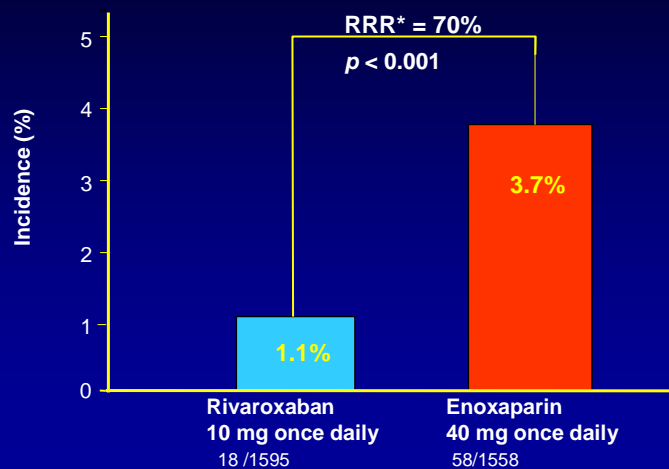
Eriksson BI et al. *Lancet* 2007; 370: 949-956

## Rivaroxaban

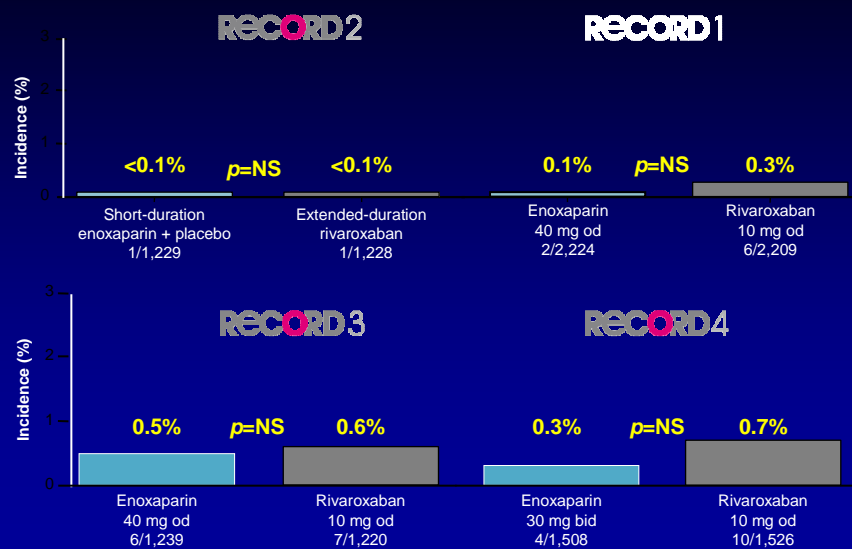
- Selectieve reversibele factor Xa inhibitor
- $T_{1/2}$  5–9 uur
- 66% renale klaring
- 34 % fecale/biliaire klaring
- Voorspelbare antistollende werking
- Geen laboratorium controle nodig
- Vaste dosering voor alle patienten

### RECORD 1: rivaroxaban vs enoxaparine na totale heupartroplastiek

Totale VTE + 'all cause' mortaliteit



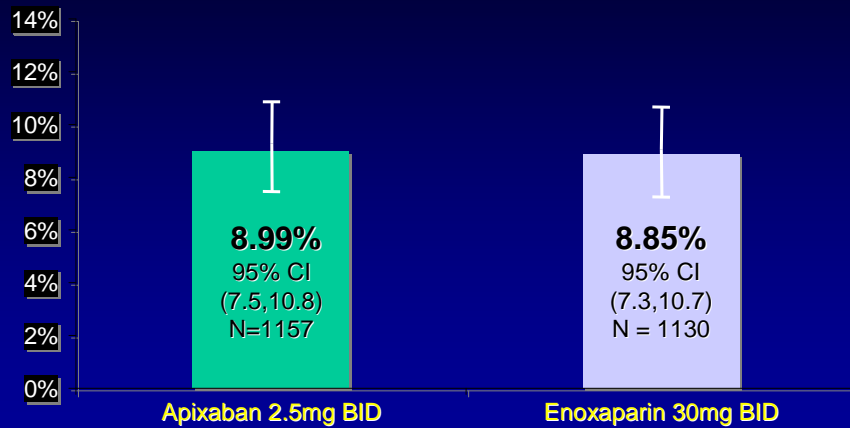
## Ernstige bloedingen in RECORD programma



## Apixaban

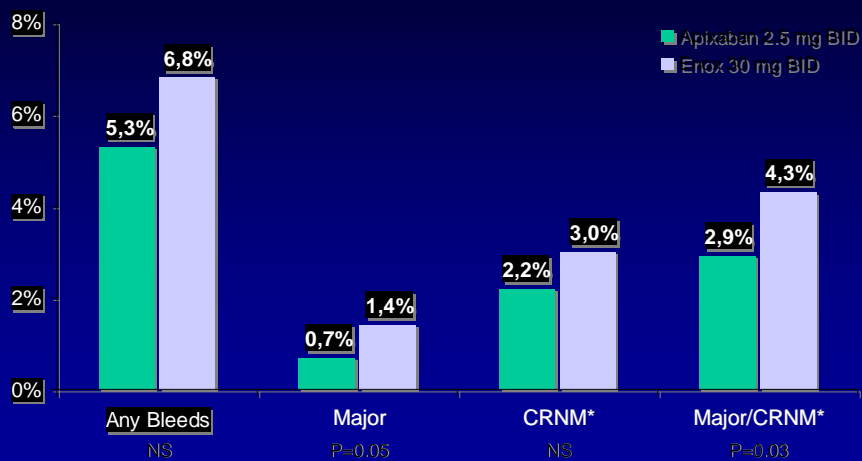
- Orale Factor Xa remmer
- Voorspelbare farmacokinetiek en farmacodynamiek
  - Biologische beschikbaarheid ~ 51-85%
  - Snelle absorptie
  - Geen effect van voedsel
  - Multipele eliminatie (25% renaal)
  - T 1/2 ~9-14 uur
- Geen lab monitoring nodig

## Advance 1: Apixaban vs enoxaparine in electieve knieartroplastiek



Lassen et al NEJM in press 2009

## Bloedingen



\*CRNM = Clinical relevant non-major

## Effectiviteit

- Dabigatran: net zo goed als LMWH (enoxaparine)
- Rivaroxaban: beter dan LMWH
- Apixaban: net zo goed als LWMH

## Veiligheid(bloedingen)

- Dabigatran: net zo veilig als LMWH (enox)
- Rivaroxaban: net zo veilig als LMWH (ernstige bloedingen) maar meer bloedingen dan LMWH (ernstig en klinisch relevant)
- Apixaban: net zo goed als LWMH (ernstige) maar minder dan LMWH (ernstig en klinisch relevant)

## Veiligheid (lever)

- Dabigatran: geen signaal
- Rivaroxaban: geen signaal
- Apixaban: geen signaal

## Samenvattend

- Afname veiligheid(meer bloeding) ===>
- apixaban – dabigatran – rivaroxaban
- Toename effectiviteit(minder VTE) ===>

## Registratie in NL

- Dabigatran en rivaroxaban zijn geregistreerd voor VTE profylaxe na electieve heup- en knie vervanging
- Apixaban nog niet geregistreerd

## Dabigatran - dosering

- Binnen 1–4 uur na de operatie starten met 1 capsule van 110 mg, gevolgd door 220 mg 1×/dag gedurende 10 dagen (knievervangende operatie) of 28–35 dagen (heupvervangende operatie)
- Bij matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30–50 ml/min), bij ouderen (> 75 j.) en bij comedatie met amiodaron, binnen 1–4 uur na de operatie starten met 1 capsule van 75 mg, gevolgd door 150 mg 1×/dag gedurende 10 dagen (knievervangende operatie) of 28–35 dagen (heupvervangende operatie)

## Dabigatran

- Niet aanbevolen bij:
- Postoperatieve anesthesie via een inwendige epidurale katheter; na verwijdering van de katheter twee uur wachten met de eerste toediening van dabigatran
- Kinidine en andere p-GP remmers (verapamil, clarithromycine)
- Kreatinine klaring < 30 ml/min
- ALAT > 2 ULN

## Rivaroxaban - dosering

- Binnen 6-10 uur na de operatie starten met 1 capsule van 10 mg/dag, gedurende 10 dagen (knievervangende operatie) of 28–35 dagen (heupvervangende operatie)

## Rivaroxaban

- Gelijktijdige toediening van sterke CYP 3A4/p-GP remmers (ketaconazol, voriconazol, posiconazol, itraconazol of HIV-proteaseremmers) wordt afgeraden
- Niet bij ernstige leverfunctiestoornissen
- Niet bij creatinine klaring  $< 30$  ml/min
- Geen dosisaanpassing voor leeftijd en gewicht

## Neuraxisblokkade

- Een epidurale katheter mag niet eerder worden verwijderd dan 18 uur na de laatste toediening van rivaroxaban
- De volgende dosis rivaroxaban mag niet eerder worden toegediend dan 6 uur na het verwijderen van de katheter.

## Behandeling van VTE Preventie bij atriumfibrilleren

- VTE:
- RECOVER met dabigatran acute behandeling tm 6 maanden
  - Resultaten ASH december 2009
- EINSTEIN EXTENSION: voortgezette behandeling met rivaroxaban vs placebo na initiele 6 maanden
  - Resultaten ASH december 2009
- AF: zo meteen: RELY study
- Andere studies ROCKET AF, AVERROES lopen nog

## Uitdagingen

- Antidotum/ overdosering
- Compliantie
- Co-medicatie (aspirin, clopidogrel)

## Overdosering: lab testen

- Dabigatran: APTT, trombinetijd, ECT
- Rivaroxaban: APTT, PTT
- Bij acute situatie:
  - 1. welk middel?
  - 2. wanneer voor het laatst genomen?
  - 3. een van bovengenoemde testen

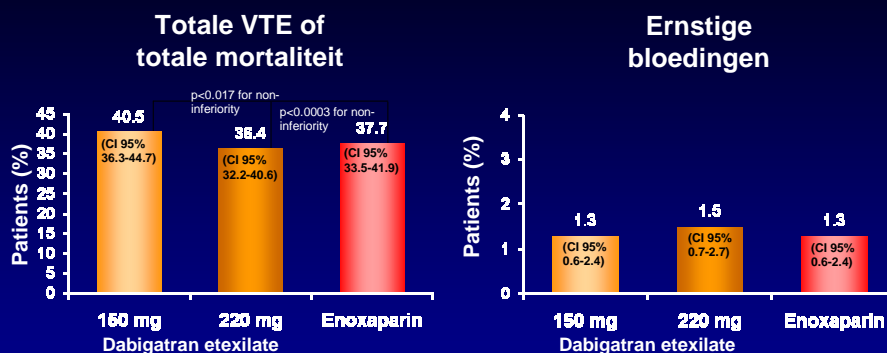
## Antidota/couperen

- Rivaroxaban: Factor VIIa, PCC, FIXa/X concentraat
- Recombinant ineffectief factor Xa
- Dialyse niet mogelijk (eiwitbinding)
- Dabigatran: cryoprecipitaat, DDAVP, remming fibrinolyse, factor VIIa, FFP
- Dialyse mogelijke oplossing

## Conclusies

- Nieuwe orale antitrombotica beschikbaar voor profylaxe na orthopedische operaties
- Veelbelovende resultaten, nog beperkte ervaring in de dagelijkse praktijk
- Resultaten bij andere indicaties komen snel
- Beleid bij overdosering en bloedingen nog niet geheel uitgekristalliseerd

## REMODEL: na totale knieartroplastiek



- Geen significant verschil tussen hoge of lage dosis dabigatran versus enoxaparine wat betreft effectiviteit en ernstige bloedingen
- 25 of 28 (89%) van majeure bloedingen aan de wond gerelateerd