



Leiden University
Medical Center

Workshop 1: Labtesten en bleedingsrisico scores bij DOACs - nuttig of onnodig

11e Nederlands Trombose Congres

H.C.J. (Jeroen) Eikenboom
Afd Trombose en Hemostase

✉ H.C.J.EIKENBOOM@LUMC.NL



Disclosures

Disclosure belangen spreker: H.C.J. Eikenboom

Nederlands Trombose Congres – 5 november 2020

(potentiële) Belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven

• Geen

- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk:

- CSL Behring
- Honorarium voor onderwijsactiviteit: Roche, Celgene
- Geen
- Geen

Stemvraag 1

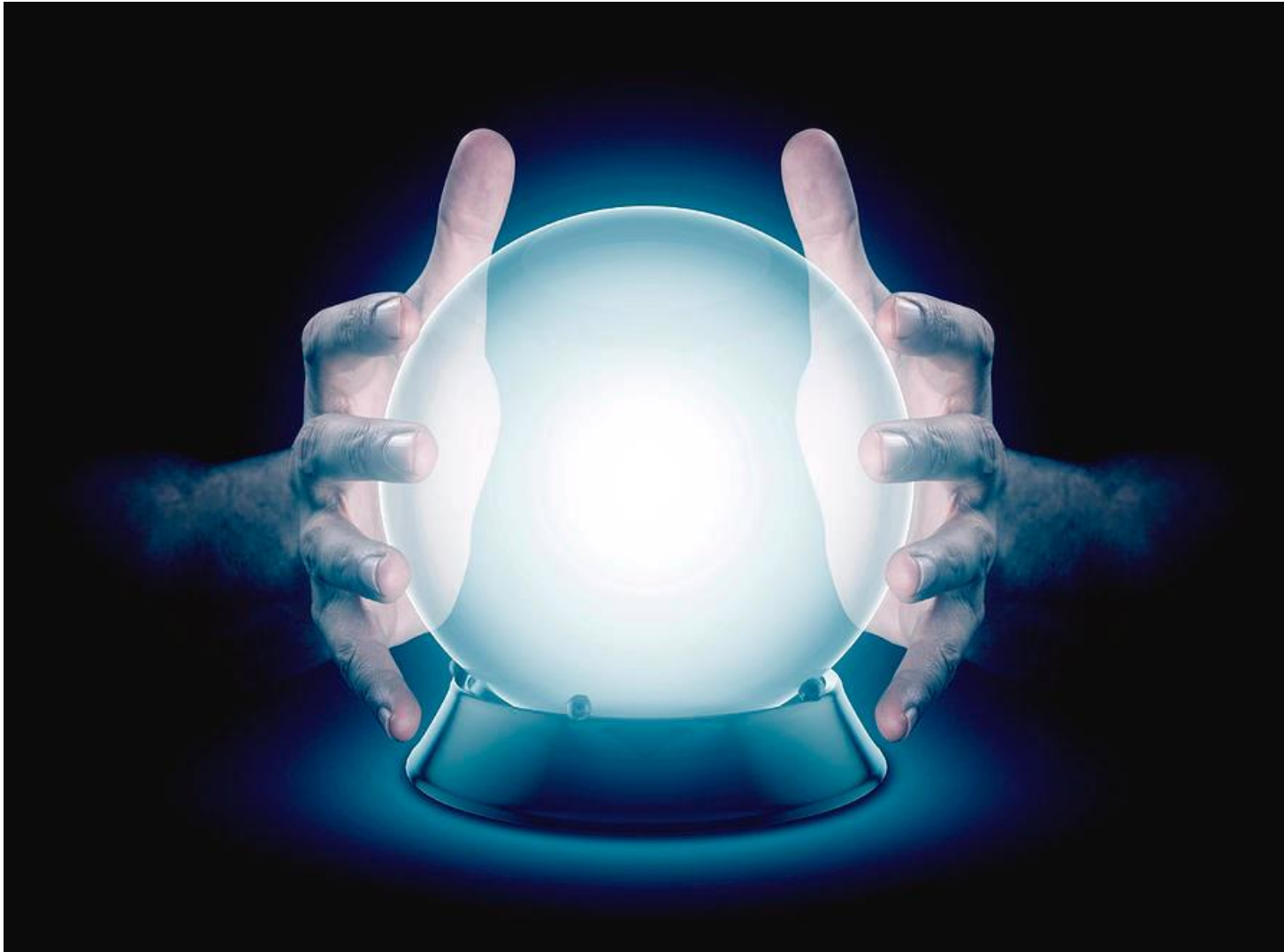
Hoe kan het bloedingsrisico bij antistolling het beste worden bepaald?

- a) Op basis van de klinische inschatting arts
- b) Door middel van gebruik bloedingsrisico score

Richtlijn antitrombotisch beleid

- Behandel patiënten met een eerste episode van idiopathische veneuze trombo-embolie gedurende tenminste drie maanden met antistollingstherapie
- Maak na drie maanden behandeling een individuele afweging tussen bloedingsrisico en het verlagen van het recidief tromboserisico van een verlengde behandeling en herhaal jaarlijks deze afweging
- Behandel patiënten met een eerste episode van een idiopathische veneuze trombo-embolie en een hoog bloedingsrisico gedurende drie maanden met antistollingstherapie

Maar hoe voorspel je het bloedingsrisico?



- Risico op ernstige bloedingen tijdens gebruik van antistolling 3% per jaar
- Patiënten met hoog bloedingsrisico zijn vaak ook degenen met hoog recidief risico op trombose

Op welke momenten inschatting bloedingsrisico?

1. Bij starten antistolling
2. Bepaling duur van antistolling
3. Periodieke evaluatie lange termijn

Risicofactoren voor bloeding

- Leeftijd >65 jaar
- Leeftijd >75 jaar
- Eerdere bloeding
- Maligniteit
- Gemetastaseerde maligniteit
- Recente operatie
- Overmatig alcohol gebruik
- Nierinsufficiëntie
- Lever insufficiëntie
- Trombocytopenie
- Eerdere beroerte
- Hypertensie
- Diabetes
- Anemie
- Plaatjes remmende therapie
- Slecht ingestelde INR
- Co-morbiditeit en verminderd functioneren
- Frequent vallen
- Regelmatig NSAID gebruik

Potentieel modificeerbare risicofactoren

- Leeftijd >65 jaar
 - Leeftijd >75 jaar
 - Eerdere bloeding
 - ***Maligniteit***
 - ***Gemetastaseerde maligniteit***
 - Recente operatie
 - ***Overmatig alcohol gebruik***
- ***Nierinsufficiëntie***
 - ***Lever insufficiëntie***
 - ***Trombocytopenie***
 - Eerdere beroerte
 - ***Hypertensie***
 - ***Diabetes***
 - ***Anemie***
- ***Plaatjes remmende therapie***
 - Slecht ingestelde INR
 - Co-morbiditeit en verminderd functioneren
 - Frequent vallen
 - ***Regelmatig NSAID gebruik***

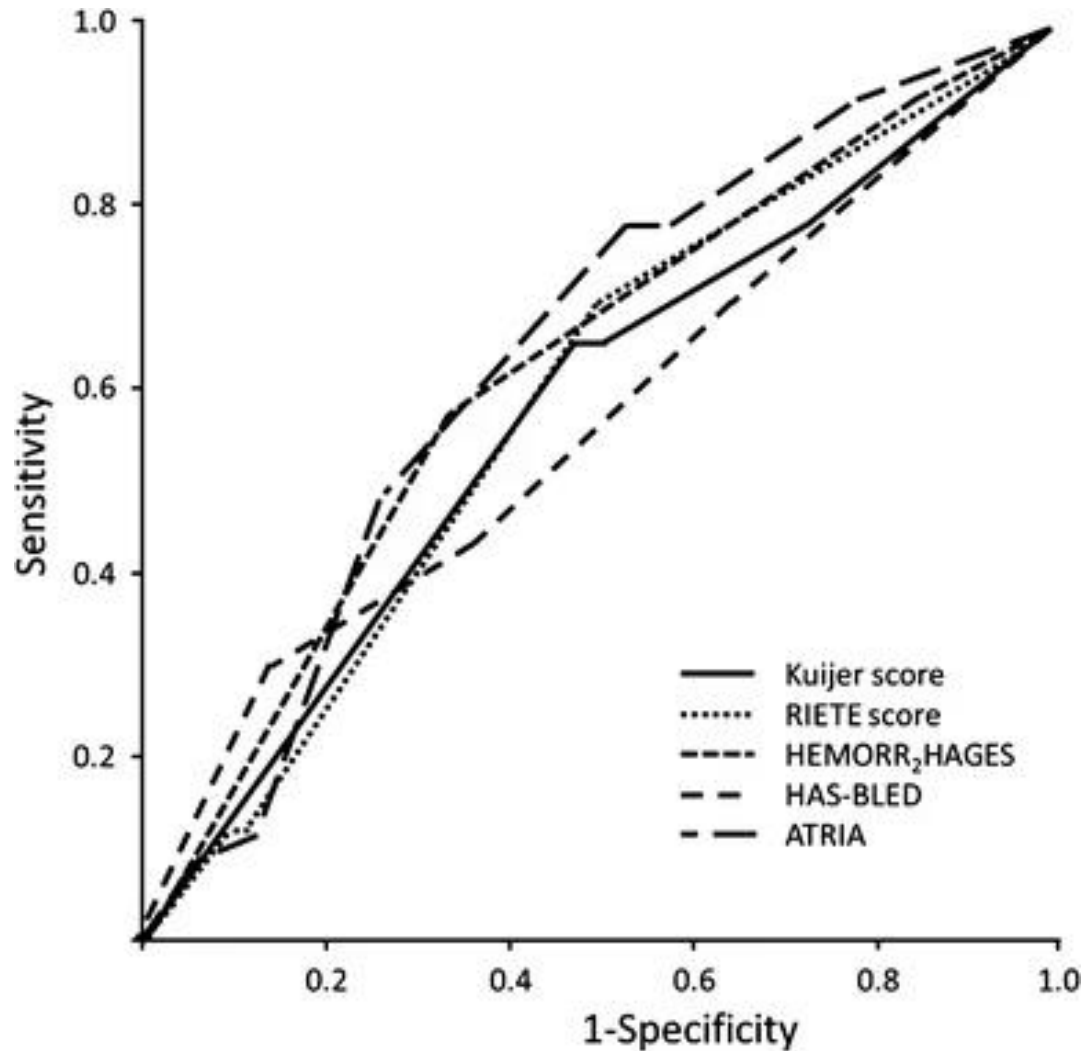
Bleeding prediction scores

Score	Kuijer score [6]		RIETE score [7]		HEMORR ₂ HAGES [10]		HAS-BLED [9]		ATRIA [8]	
Score items (points)	Age > 60 years	1.6	Recent bleeding	2	Hepatic or renal disease	1	Hypertension	1	Anemia	3
	Female sex	1.3	Abnormal renal function	1.5	Ethanol abuse	1	Abnormal liver function	1	Severe renal disease	3
	Active malignancy	2.2	Anemia	1.5	Malignancy	1	Abnormal renal function	1	Age ≥75 years	2
			Age > 75 years	1	Age ≥75 years	1	Stroke	1	Previous hemorrhage	1
			Active malignancy	1	Reduced platelet count or function	1	Bleeding history or predisposition	1	Diagnosed hypertension	1
			PE diagnosis	1	Prior bleeding	2	Labile INR	1		
					Hypertension	1	Age ≥65 years	1		
					Anemia	1	Drug abuse	1		
					Genetic factors	1	Alcohol abuse	1		
					Excessive fall risk	1				
				Prior stroke	1					
Original risk categories										
Low risk	0 points	0 points	0–1 points	0–1 points	0 points	0–3 points	0–3 points	0–3 points	0–3 points	0–3 points
Intermediate risk	1–3 points	1–4 points	2–3 points	2–3 points	1–2 points	1–2 points	1–2 points	4 points	4 points	4 points
High risk	>3 points	>4 points	>3 points	>3 points	>2 points	>2 points	>2 points	>4 points	>4 points	>4 points

Vijf scores in patiënten met acute longembolie

	Kuijer score	RIETE score	HEMORR ₂ HAGES	HAS-BLED	ATRIA
	Number of major bleedings/number of patients (% , 95%CI)				
Low risk	3.3%; 0.25-12	-	3.4%; 1.4-7.3	0%; 0-5.8	3.1%; 1.5-5.6
Intermediate risk	4.4%; 2.4-7.3	4.5%; 2.7-7.0	5.3%; 2.9-9.4	6.0%; 3.2-10	11%; 4.1-22
High risk	5.9%; 1.6-14	4.4%; 0.41-16	4.7%; 1.1-14	6.0%; 2.9-11	6.0%; 1.6-14

Voorspellende waarde van alle 5 scores is slecht



Receiver operating characteristics curve for five bleeding prediction scores with regard to 30-day major bleeding

HAS-BLED score in AF

Table 2—Clinical Characteristics Composing the HAS-BLED Bleeding Risk Score

Letter	Clinical Characteristic ^a	Points Awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly; INR = international normalized ratio.

^aSee “Materials and Methods” for definitions of the clinical characteristics.

Risk Factors/Score	HAS-BLED		
	No.	No. of Bleeds	Bleeds Per 100 Patient-Years
0	798	9	1.13
1	1,286	13	1.02
2	744	14	1.88
3	187	7	3.74
4	46	4	8.70
5	8	1	12.50
6	2	0	0.0
7	0
8	0
9	0
Any score	3,071	48	1.56
<i>P</i> value for trend			0.007

VTE-BLEED score

TABLE 1 The VTE-BLEED score with original definition of variables¹²

Factor	Score
Active cancer ^a	2
Male with uncontrolled arterial hypertension ^b	1
Anemia ^c	1.5
History of bleeding ^d	1.5
Age ≥60 y old	1.5
Renal dysfunction ^e	1.5
Classification of patients with the VTE-BLEED score	
Low bleeding risk	Total score <2
High bleeding risk	Total score ≥2

^aCancer diagnosed within 6 mo before diagnosis of VTE (excluding basal-cell or squamous-cell carcinoma of the skin), recently recurrent or progressive cancer, or any cancer that required anticancer treatment within 6 mo before the VTE was diagnosed.

^bMales with uncontrolled arterial hypertension were defined by values of systolic blood pressure ≥140 mm Hg at baseline.

^cHemoglobin <13 g/dL in men or <12 g/dL in women.

^dIncluding prior major or nonmajor clinically relevant bleeding event, rectal bleeding, frequent nose bleeding, or hematuria.

^eThe estimated glomerular filtration rate (eGRF) <60 mL/min defined the presence of renal dysfunction: eGRF was calculated at baseline with the Cockcroft-Gault formula, which includes serum creatinine, age, and body weight.

AF-BLEED (adapted VTE-BLEED)

Table 4 Performance of the AF-adapted VTE-BLEED score for predicting major bleeding in the whole study population and predefined subcategories

	Major bleeding during the first 180 days			Major bleeding in the whole study period		
	High risk, n/N (%)	Low risk, n/N (%)	HR (95% CI)	High risk, n/N (%)	Low risk, n/N (%)	HR (95% CI)
Whole study population	137/3534 (3.9)	212/14 506 (1.5)	2.72 (2.15 to 3.45)	338/3534 (9.6)	676/14 506 (4.7)	2.25 (1.94 to 2.60)
Dabigatran 110 mg twice daily	33/1166 (2.8)	48/4817 (1)	2.92 (1.82 to 4.68)	106/1166 (9.1)	183/4817 (3.8)	2.62 (2.02 to 3.40)
Dabigatran 150 mg twice daily	66/1192 (5.5)	82/4867 (1.7)	3.44 (2.43 to 4.88)	132/1192 (11)	223/4867 (4.6)	2.67 (2.11 to 3.39)
Warfarin	38/1177 (3.2)	82/4821 (1.7)	1.9 (1.26 to 2.89)	100/1177 (8.5)	270/4821 (5.6)	1.64 (1.28 to 2.10)
Male	89/2382 (3.7)	122/9098 (1.3)	2.88 (2.15 to 3.86)	235/2382 (9.9)	422/9098 (4.6)	2.37 (2.00 to 2.81)
Female	48/1152 (4.1)	90/5408 (1.7)	2.54 (1.73 to 3.74)	103/1152 (8.9)	254/5408 (4.7)	2.03 (1.56 to 2.64)
Age <75 years	12/587 (2)	121/10 248 (1.2)	1.71 (0.89 to 3.28)	39/587 (6.6)	393/10 248 (3.8)	1.86 (1.30 to 2.64)
Age ≥75 years	125/2947 (4.2)	91/4258 (2.1)	2.02 (1.48 to 2.74)	299/2947 (10.2)	283/4258 (6.6)	1.62 (1.34 to 1.96)
BMI <30 kg/m ²	114/2748 (4.2)	118/9020 (1.3)	3.29 (2.49 to 4.34)	276/2748 (10.1)	391/9020 (4.3)	2.55 (2.15 to 3.03)
BMI ≥30 kg/m ²	22/786 (2.8)	94/5486 (1.7)	1.65 (1.00 to 2.71)	62/786 (7.9)	285/5486 (5.2)	1.61 (1.21 to 2.16)

High risk is defined as AF-adapted VTE-BLEED >3.

AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; VTE-BLEED, Active cancer, male with uncontrolled hypertension, anaemia, history of bleeding, age and renal dysfunction.

Labtesten en bleedingsrisico-scores bij DOACs

Nuttig of onnodig?

11^e Ned Trombose Congres

Rene Niessen

Klinisch chemicus

r.w.l.m.niessen@olvg.nl

5 november 2020



Disclosure belangen spreker: R.W.L.M. Niessen

Nederlands Trombose Congres – 5 november 2020

(potentiële) Belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven

- Geen

- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk:

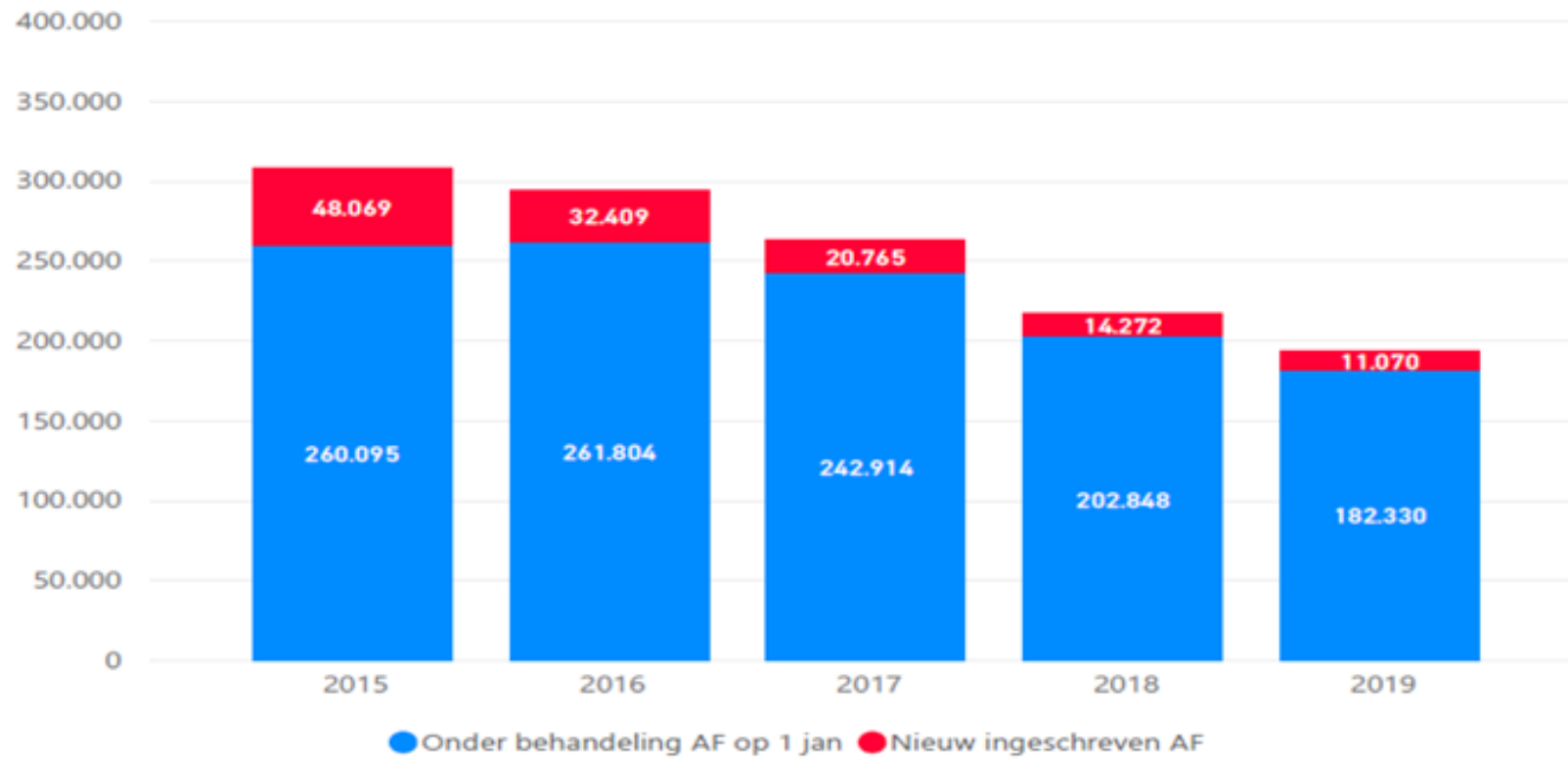
- Geen
- Geen
- Geen
- Geen

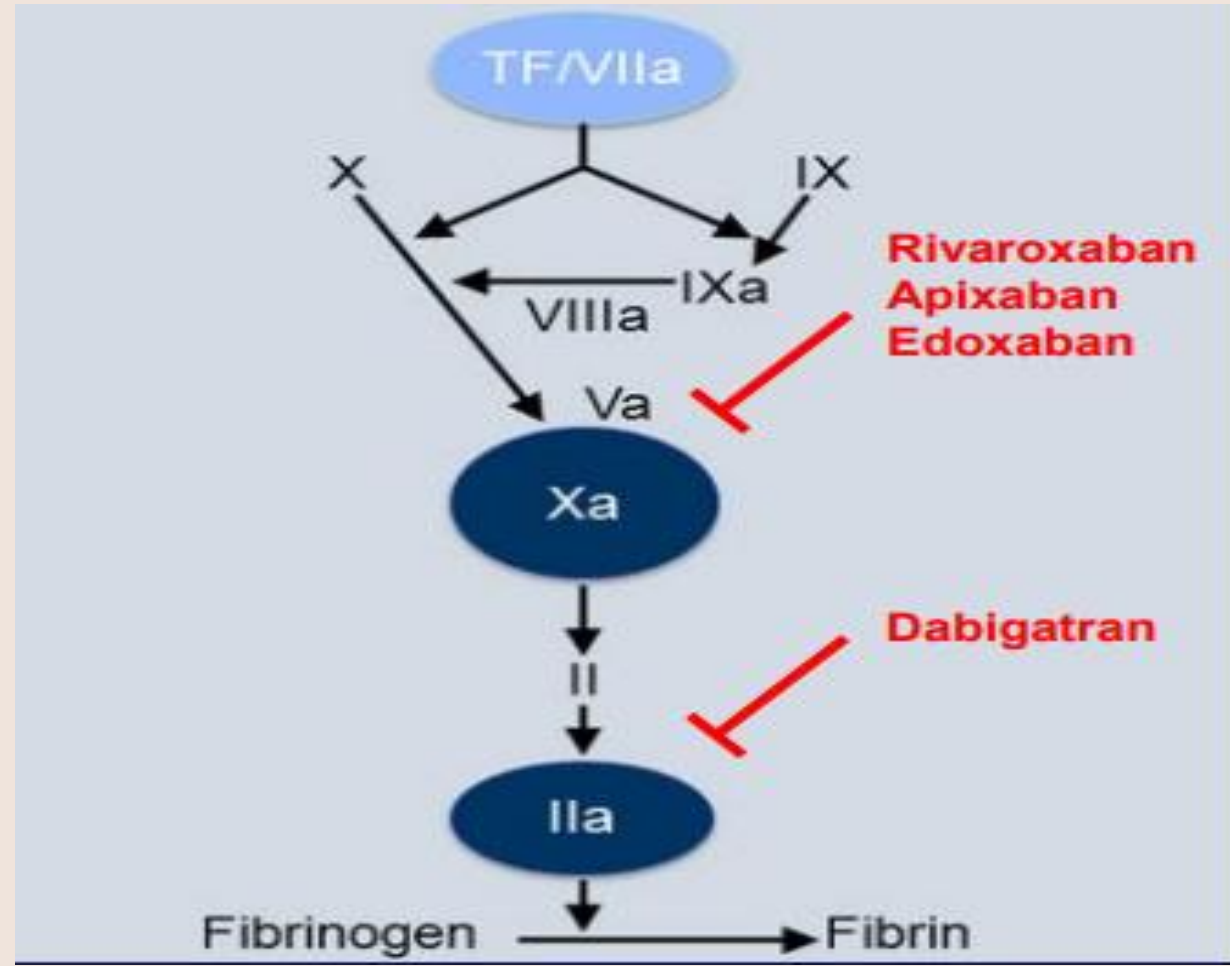
Stemvraag 2

Sluiten normale screenende stoltijden (APTT en PT) hoog therapeutische spiegels dabigatran en rivaroxaban uit?

- A) Nee
- B) Ja

Figuur 3a-1 Totaal behandeld AF incl. nieuw ingeschreven AF-patiënten 2015-2019



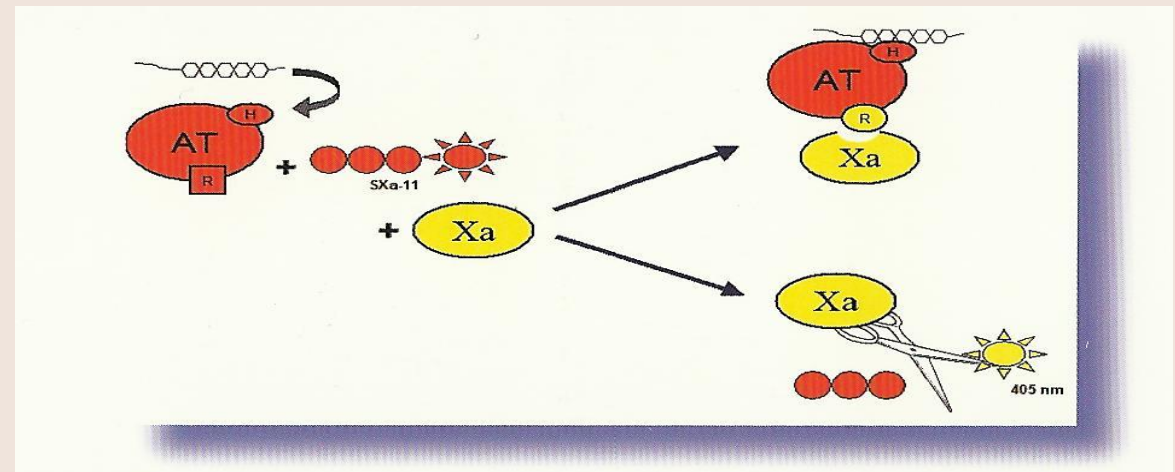


Characteristic	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Drug/prodrug	Prodrug (dabigatran etexilate)	Drug	Drug	Drug
Bioavailability	6%	Almost 100% for 10 mg, less for higher doses	50%	62%
Time to maximum effect (t_{max})	1.5–2 h	2 h	3–4 h	1–2 h
Half-life ($t_{1/2}$)	12–17 h	5–9 h*	8–15 h	9–10 h
Plasma protein binding	35%	92–95%	87%	40–59%
Renal elimination of active drug	80%	33%	25%	35–39%
Interactions mediated by	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, (CYP3A4)
Food effect	Absorption delayed, not reduced	Required for absorption of doses >10 mg	Not reported	No

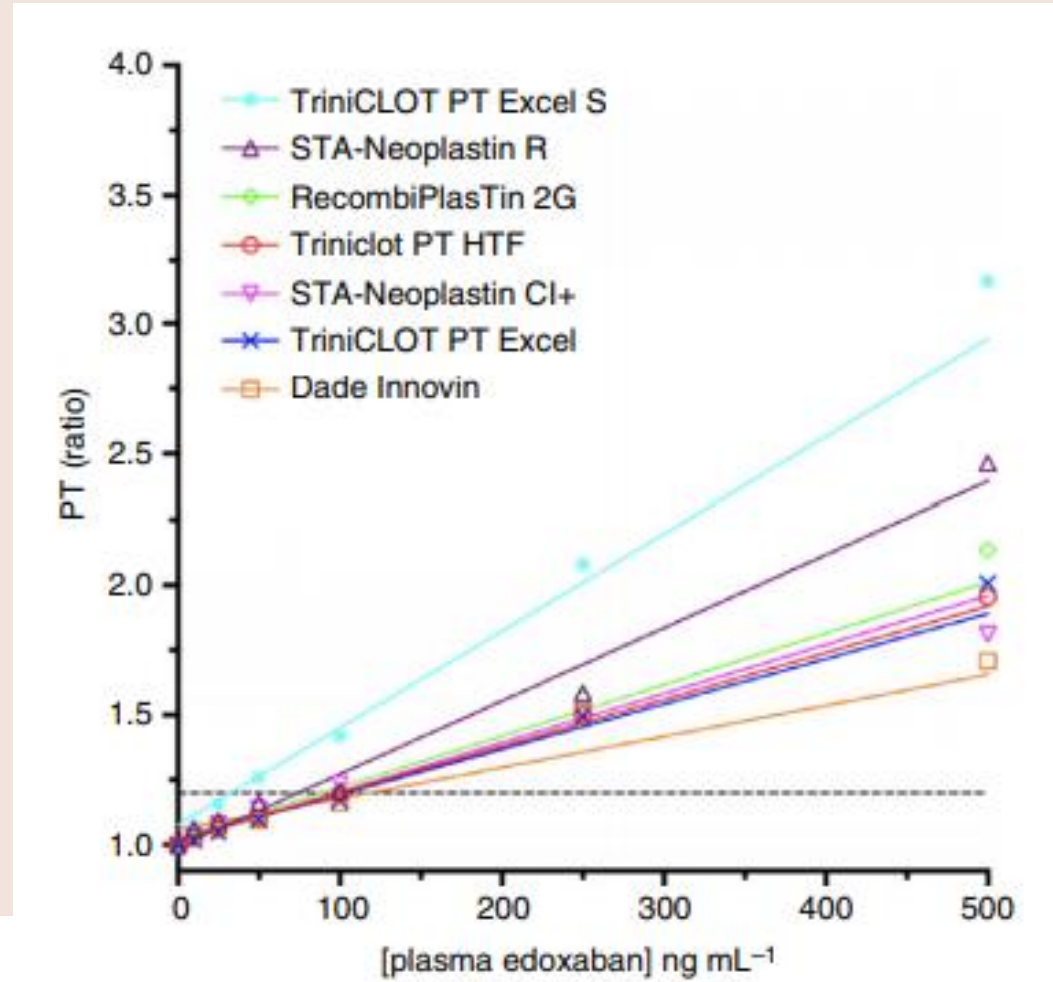
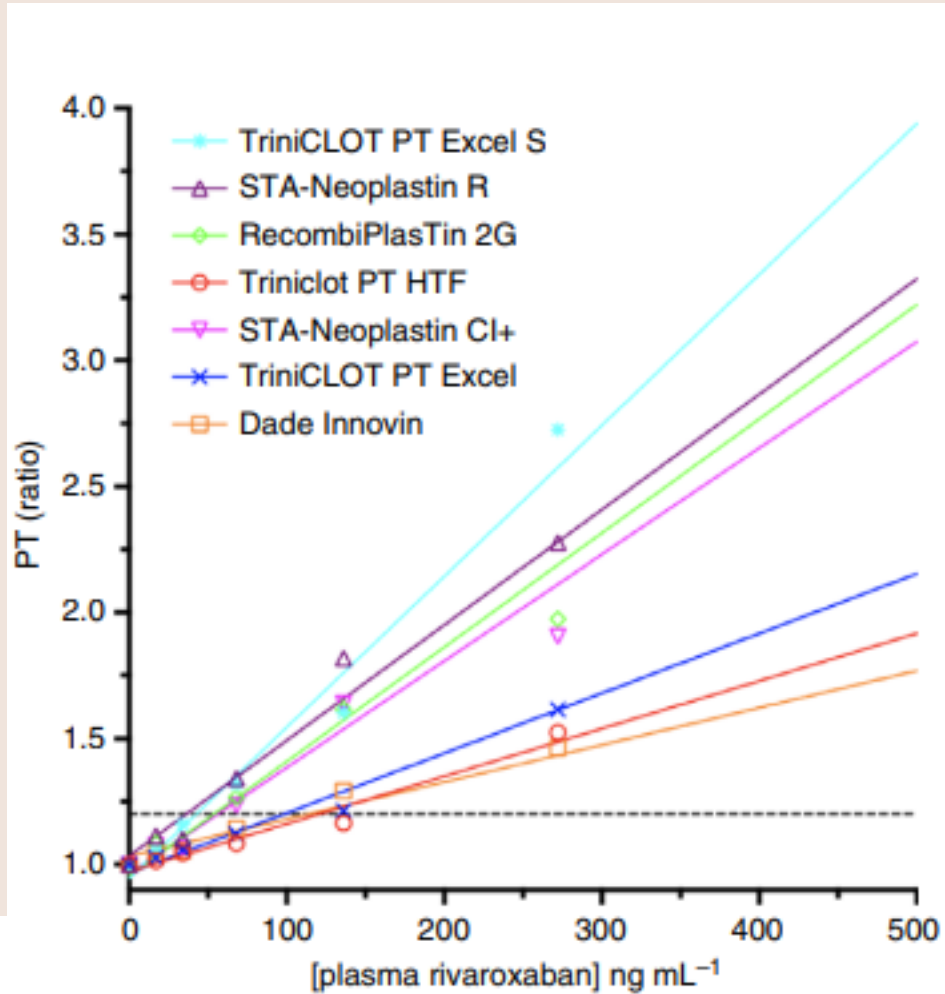
P-gp, P-glycoprotein or permeability glycoprotein; CYP, cytochrome P450. *In elderly, the candidate population, the $t_{1/2}$ is 11–13 h.

Welke testen beschikbaar

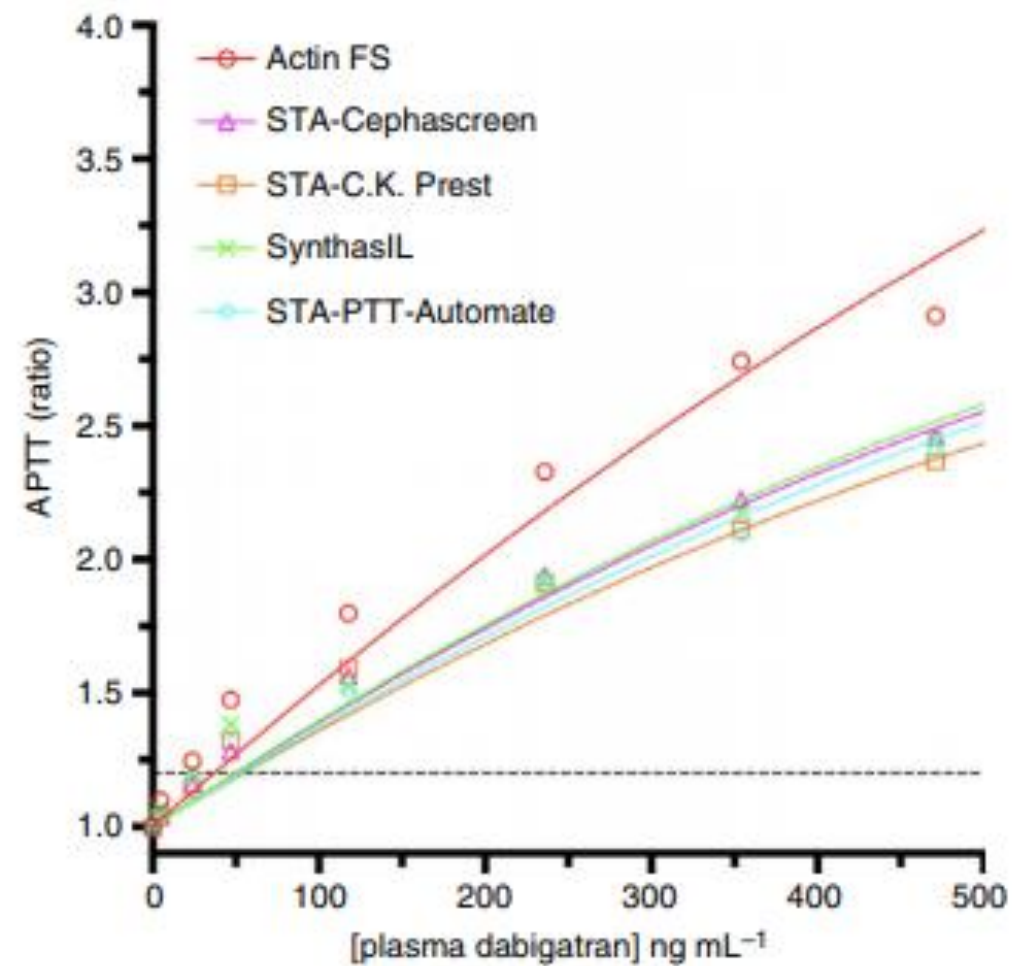
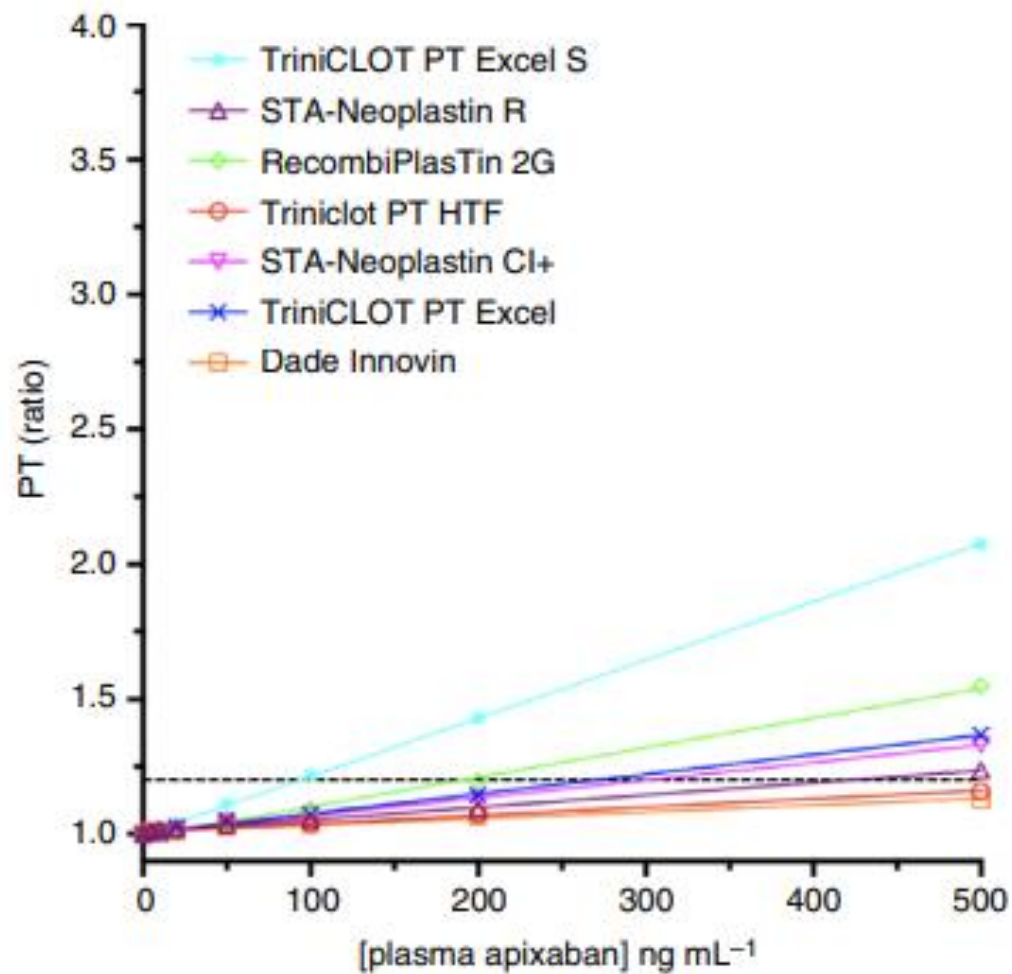
1. APTT
2. PT
3. TT
4. ECT (Ecarine Clotting Time)
5. ETP (Endogene Trombin Potential)
6. Anti-Xa
7. Diluted TT



Invloed DOAC op PT en APTT



Invloed DOAC op PT en APTT



Inzet screenende stoltesten

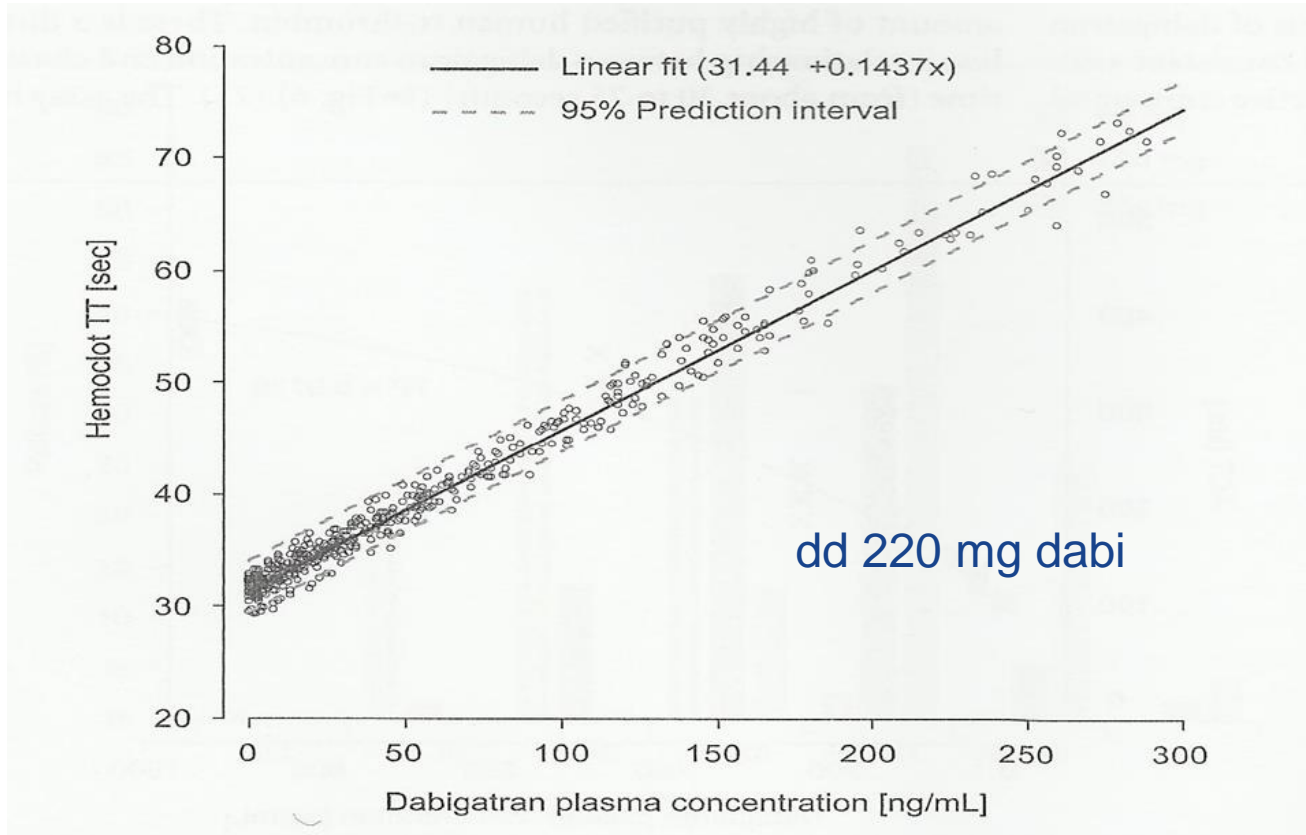
1. Dabigatran

- APTT: indien niet afwijkend dan geen 'above on-therapy levels'

2. Rivaroxaban en edoxaban

- PT: indien niet afwijkend dan geen 'above on-therapy levels'
- (Let op: geldt dus niet voor apixaban)

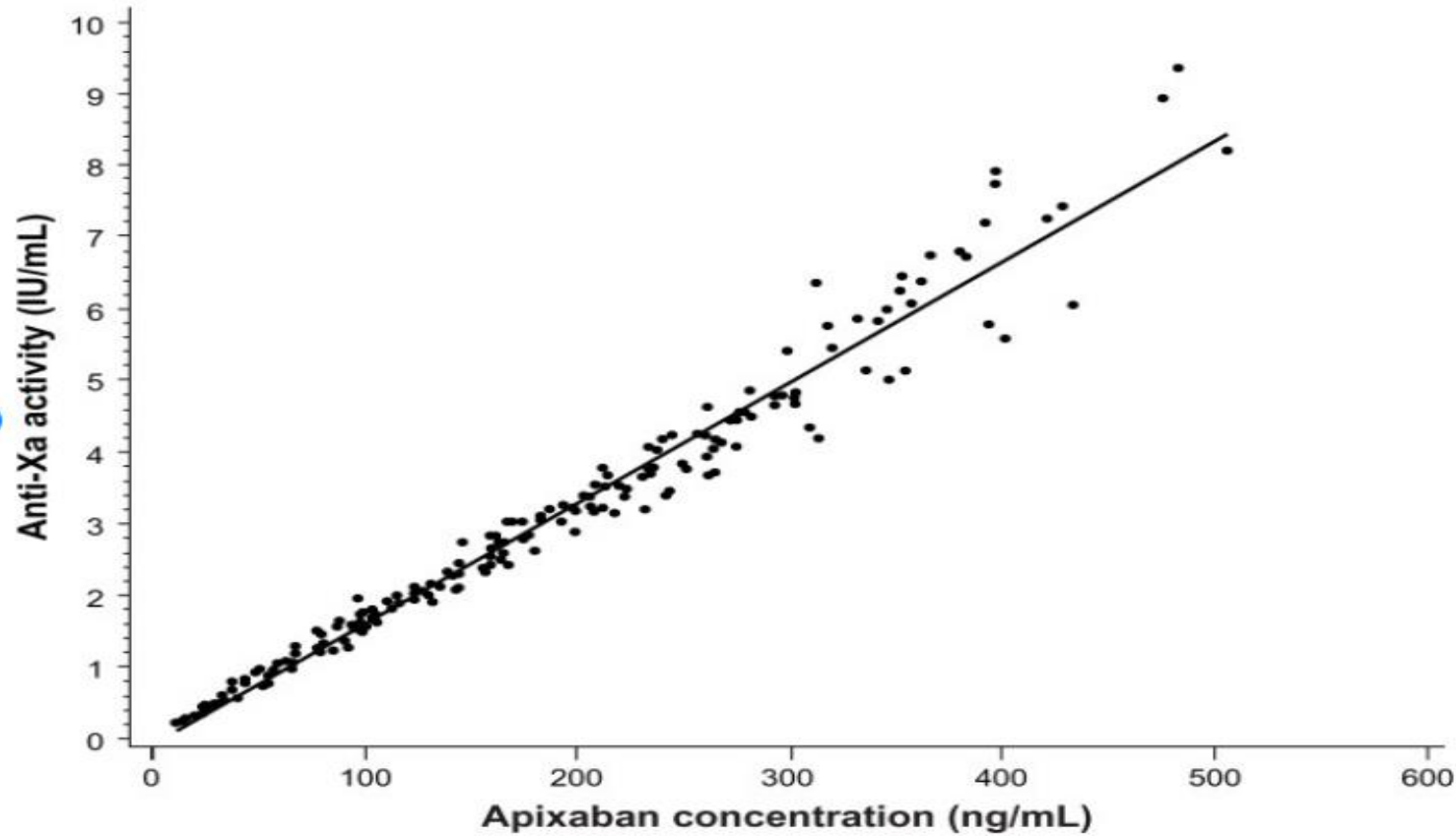
Relatie Hemoclot dTT en dabigatran



Diluted Thrombin Time

- Testplasma wordt verdund (1:8) met humaan pool-plasma
- Na toevoeging van gezuiverd trombine wordt stoltijd gemeten

DOAC spiegel obv anti-Xa activiteit



Idem rivaroxaban en edoxaban

Table 9 Plasma levels and coagulation assays in patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

	Dabigatran ^{229,230}	Apixaban ²³¹ , SmPc	Edoxaban ^{184,232}	Rivaroxaban ^{131,186}
Expected plasma levels of NOACs in patients treated for AF (based on dTT/ECA for dabigatran and anti-FXa activity for Xa inhibitors)				
Expected range of plasma levels <i>at peak</i> for standard dose (ng/mL) ^a	64–443	69–321	91–321	184–343
Expected range of plasma levels <i>at trough</i> for standard dose (ng/mL) ^a	31–225	34–230	31–230	12–137
Expected impact of NOACs on routine coagulation tests				
PT	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	—	—	—

Ranges indicate the P5/95 percentiles for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban, and the interquartile ranges for edoxaban.

The reagents influence the sensitivity of the PT for FXa inhibitors and of the aPTT for dabigatran. When a sensitive assay is used, normal aPTT excludes above on-therapy levels in dabigatran-treated patients, and normal PT excludes above on-therapy levels in rivaroxaban and edoxaban, but not apixaban treated patients. Point-of-care INR devices developed to monitor vitamin K antagonists do not accurately reflect the anticoagulant status of NOAC treated patients.

ACT, activated clotting time; aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECA, ecarin clotting assay; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time.

Casuïstiek

Man, 76 jaar

- Diep veneuze trombose zonder uitlokkende factoren
- Indicatie voor minimaal 3 maanden antistolling en afhankelijk van bloedingsrisico continueren voor onbepaalde tijd
- Co-morbiditeit
 - Hypertensie, slecht gereguleerd systolisch >160 mmHg
 - Nierinsufficiëntie, creatinineklaring 25 ml/min

Stemvraag 3

Hoe schat u het bleedingsrisico van deze patiënt?

- a) Laag
- b) Hoog
- c) Onzeker

Man, 76 jaar

VTE-BLEED

- Hypertensie 1
- Nierinsufficiëntie 1,5
- > 60 jaar 1,5

- Totaal 4

Hoog bloedingsrisico

HAS-BLED

- Hypertensie 1
- Nierinsufficiëntie 1
- >65 jaar 1

- Totaal 3

Hoog bloedingsrisico

Man, 76 jaar

- Diep veneuze trombose zonder uitlokkende factoren
- Indicatie voor minimaal 3 maanden antistolling en afhankelijk van bloedingsrisico continueren voor onbepaalde tijd
- Co-morbiditeit
 - Hypertensie, slecht gereguleerd systolisch >160 mmHg
 - Nierinsufficiëntie, creatinineklaring 25 ml/min
- Antistolling: ja/nee, welke, dosis, termijn ?
- Labtest ?

Man, 64 jaar

- Presenteert zich op SEH met acute tractus digestivus bloeding
- Medicatie: 2 dd 150 mg dabigatran bij AF
- Wat zou je nog meer willen weten?

Stemvraag 4

Wat zou je nog meer willen weten?

- A) Laatste inname dabigatran
- B) Hb, (indicatie) dabigatran-spiegel, creatklaring
- C) Milde of majeure bloeding
- D) A, B en C

1. Laatste inname dabigatran (< 2 hr geleden)
2. Milde of majeure bloeding (niet levensbedreigend)
3. Lab Hb, nierfunctie (klaring 25 ml/min) en dabigatran-spiegel (eventueel screenend APTT)
4. Bij majeure bloeding (endoscopische/chirurgische hemostasis) in afwachting van dabi-spiegel (bij above on-therapy levels; overweeg idarucizumab/hemodialysis)
5. Bij levensbedreigende bloeding overweeg idarucizumab/hemodialysis

Vrouw, 62 jaar

- Herseninfarct op basis van nieuw ontdekt atriumfibrilleren
- Indicatie voor orale antistolling (CHA₂DS₂-VASc: vrouw 1, stroke 2, hypertensie 1 = 4)
- Co-morbiditeit
 - Hypertensie, slecht gereguleerd systolisch >160 mmHg
 - Epilepsie waarvoor fenytoïne
 - Alcoholgebruik 2 E/dag

Vrouw, 62 jaar

AF-BLEED

- Geen items
- Totaal 0

Laag bloedingsrisico

HAS-BLED

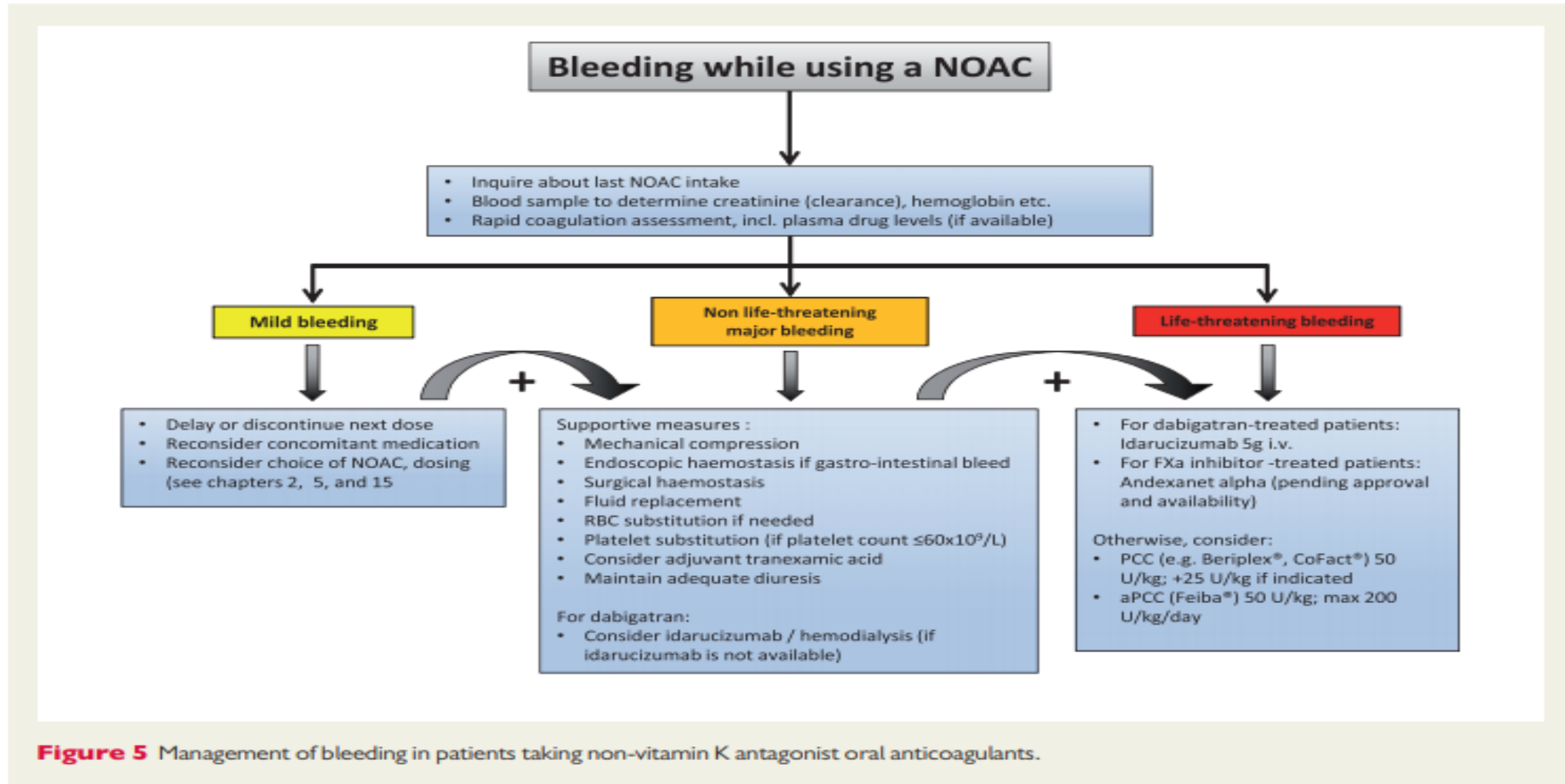
- Hypertensie 1
- Stroke 1
- Alcohol 1
- Totaal 3

Hoog bloedingsrisico

Vrouw, 62 jaar

- Herseninfarct op basis van nieuw ontdekt atriumfibrilleren
- Indicatie voor orale antistolling (CHA₂DS₂-VASc: vrouw 1, stroke 2, hypertensie 1 = 4)
- Co-morbiditeit
 - Hypertensie, slecht gereguleerd systolisch >160 mmHg
 - Epilepsie waarvoor fenytoïne
 - Alcoholgebruik 2 E/dag
- Antistolling: ja/nee, welke, dosis ?
- Labtest ?





Interferenties met stollingstesten

	DTI	DXa
APTT	+	+
PT	+	+
Fibrinogeen	+	+
AT (IIa gebaseerd)	+	
AT (Xa gebaseerd)		+
LAC	+	+
Factor bepalingen	+	+