

Module Idarucizumab

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van idarucizumab bij de behandeling van een bloeding bij patiënten die dabigatran gebruiken en een neuraxisblokkade, zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandelingen hebben (gehad)?

10 Inleiding

In de inleiding zijn het werkingsmechanisme, de indicaties, de dosering, het bepalen van de uitgangswaarden en de bijwerkingen van idarucizumab beschreven. Daarnaast is de invloed van comorbiditeit en comedicaatie, nierfunctiestoornissen en leverfunctiestoornissen op idarucizumab beschreven.

15

Werkingsmechanisme

- Idarucizumab (PRAXBIND®) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaamfragment (Fab). Het wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technieken in de ovariumcellen van de Chinese hamster. In verschillende studies werd aangetoond dat idarucizumab zich ongeveer 350 keer beter bindt aan dabigatran dan aan trombine (Factor II). Ondanks het feit dat idarucizumab qua structuur sterke gelijkenis vertoont met trombine, is er geen trombine-achtige werking aangetoond. Hierdoor wordt de kans op stolselvorming heel klein geacht. Zodra het complex gevormd is, ontstaat er een onlosmakelijke verbinding, die heel langzaam afgebroken wordt (Riley, 2017). Het ontstane complex heeft geen hypercoagulabiliteit ten gevolge (Riley, 2017; Schiele, 2013).
- 20
- 25

- In de studies van Glund (2015a; 2015b) is de farmacokinetiek, veiligheid en tolerantie van idarucizumab in gezonde mannelijke vrijwilligers onderzocht. Deze studie toonde een groot verdelingsvolume aan (5,27 tot 8,86 liter). De initiële halfwaardetijd bedroeg 39 tot 54 minuten. De uiteindelijke halfwaardetijd was 4,5 tot 8,1 uur. Bij gezonde mannelijke vrijwilligers met een milde (klaring 60 tot 90 milliliter/minuten) en matige (klaring 30 tot 60 milliliter/minuten) nierfunctiestoornis daalde de klaring met 15 respectievelijk 40 procent. Leverinsufficiëntie beïnvloedt de klaring van idarucizumab niet (Glund, 2015a; Glund, 2015b).
- 30
- 35

Indicaties

- Idarucizumab is geïndiceerd bij volwassen patiënten die dabigatran gebruiken bij wie het anticoagulerende effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd (IVM, 2018):
- voor spoedoperaties of dringende ingrepen;
 - bij een levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding.
- 40

- In niet acute situaties is er, afhankelijk van de indicatie voor de ingreep, tijd om het metaboliseren van dabigatran af te wachten. Dabigatran heeft bij een normale nierfunctie een halfwaardetijd van 11-17 uur. Het meten van de dabigatranspiegel kan hierbij een hulpmiddel zijn om de tijd van het veilig kunnen verrichten van een ingreep te bepalen.
- 45

Dosering

De dosering van idarucizumab is twee keer 2,5 gram intraveneus als twee achtereenvolgende infusies van 5 tot 10 minuten of als een bolusinjectie (flacon = 50 milliliter, 50 milligram/milliliter). De tijd tussen de twee doseringen mag maximaal 15
5 minuten zijn. Op geleide van het klinisch beeld dan wel stollingsparameters zo nodig de dosis herhalen (Marino, 2016; Goldin, 2018; Pollack 2017). Overleg dit met een stollingshematoloog of vasculair geneeskundige.

Bepalen van uitgangswaarden

10 Het is belangrijk om vóór toepassing van idarucizumab stollingstesten uit te voeren naar het effect van dabigatran, omdat er na 12 tot 24 uur een rebound kan ontstaan (Goldin, 2018).

15 Probeer indien mogelijk te achterhalen wanneer de patiënt de laatste dosis dabigatran heeft ingenomen. In veel ziekenhuizen kan een specifieke dabigatranspiegel worden gemeten.

20 Het is van belang om het effect van het antidotum te monitoren. Voor toediening van idarucizumab dient een creatinineklaring te worden gemeten.

In noodgevallen hoeft de uitslag van de testen niet afgewacht te worden, maar zodra de uitslagen bekend zijn kan het beleid op geleide van de gemeten waarden worden bijgesteld.

Meetmethode

25 De idarucizumabspiegel is in onderzoeksverband gemeten. Momenteel is dit echter geen klinisch beschikbaar meetinstrument. Dit is ook niet noodzakelijk, omdat het dosisregiem hierdoor niet beïnvloed wordt.

Bijwerkingen

30 Bij $\geq 5\%$ van de onderzochte patiënten zijn bijwerkingen zoals koorts, hypokaliaemie, delier, constipatie, en pneumonie gevonden (Pollack, 2015; Praxbind, 2017; Riley, 2017).

35 Tevens zijn er tekenen van overgevoeligheid zoals bronchospasme, jeuk, huiduitslag en hyperventilatie gemeld. Mogelijk zijn sommige bijwerkingen ook geassocieerd aan het pre-existente ziektebeeld.

40 In de studie van Glund (2015a) werd bij vier van de 110 proefpersonen een voorbijgaande lage antistof-titer gevonden. De klinische relevantie van de ontwikkeling van deze lage titers antistoffen is nog niet duidelijk. Een proef bij twaalf vrijwilligers met herstarten van dabigatran na een idarucizumab gift, en bij zes van hen herhaling van de dosis idarucizumab twee maanden later veroorzaakte geen allergische of immunologische reacties. Bij echter één van de proefpersonen werd drie maanden later een lage antistof-titer gevonden (Glund, 2016)

45

Comorbiditeiten en comedicaatie

Een dosis idarucizumab van 2,5 gram bevat 2 gram sorbitol. Sorbitol wordt tot fructose gemetaboliseerd. Bij 10% van de patiënten met een hereditaire fructose-intolerantie

kunnen ernstige levensbedreigende reacties ontstaan resulterend in hypoglycaemie, hypofosfatemie, metabole acidose en acuut leverfalen (Dager, 2017).

Er zijn geen andere interacties bekend.

5

Nierfunctiestoornis

Idarucizumab wordt renaal geklaard, met een halfwaardetijd van 4,5 tot 8,1 uur. De afbraak is gemiddeld 32% binnen 6 uur en daarna ongeveer 1% per uur (Glund, 2015a; Glund, 2015b). Dit heeft geen consequenties voor de dosering, maar wel voor het tijdstip van mogelijke rebound. Glund (2015a; Glund, 2015b) vond bij een creatinineklaring van 60 tot 90 milliliter/minuten en 30 tot 60 milliliter/minuten een plasmaklaring van idarucizumab tot 69,6 en 54,6% respectievelijk. De studie van Glund (2016) toonde aan dat de halfwaardetijd van idarucizumab bij een nierfunctiestoornis tot wel 49% verlengd is (Glund, 2016).

15

Leverfunctiestoornis

Een leverfunctiestoornis heeft geen invloed op het metabolisme van idarucizumab (Yogaratnam, 2016).

20

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

25

Wat zijn de (on)gunstige effecten van idarucizumab (gebruikt om het anticoagulerende effect van dabigatran te neutraliseren), vergeleken met geen idarucizumab, bij patiënten voor of na een neuraxisblokkade, zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandeling?

30

P patiënten voor of na een neuraxisblokkade, zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandeling;
I idarucizumab (om het anticoagulerende effect van dabigatran te neutraliseren);
C geen idarucizumab (om het anticoagulerende effect van dabigatran te neutraliseren);
O hematoom.

35

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het ontwikkelen van hematomen voor de besluitvorming van een cruciale uitkomstmaat.

40

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

45

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) werd op 23 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige en Nederlandstalige systematische reviews, RCTs, ander vergelijkend onderzoek en niet-vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 211 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: voldoet aan de PICO. Op basis van titel en abstract werden

in eerste instantie 49 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

5 Uit de search zijn wel een aantal relevante fase-I-studies, een fase-3-studie en een aantal case reports geselecteerd die informatie geven over het effect van idarucizumab bij patiënten die dabigatran gebruiken in vergelijkbare situaties. De werkgroep heeft ervoor gekozen om de resultaten van deze studies in de samenvatting van de literatuur te beschrijven. De werkgroep heeft hiervoor gebruik gemaakt van de studies uit de search en aanvullend gezocht in verschillende databases.

10

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

15 Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarin de (on)gunstige effecten van idarucizumab (gebruikt om het anticoagulerende effect van dabigatran te neutraliseren), werd vergeleken met geen gebruik van idarucizumab, bij patiënten voor of na een neuraxisblokkade, zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandeling

20 De resultaten van de fase-I-studies en de fase-3-studie, en de casussen over vergelijkbare situaties zijn hieronder beschreven. Het was niet mogelijk om de uitkomstmaten te beoordelen met GRADE, en er zijn geen evidence tabellen en risk-of-bias-tabellen gemaakt.

Fase-1-studies

25 Drie publicaties van fase-1-studies zijn beschreven in de review van Yogaratnam (2016) (Glund, 2015a; Glund 2015b; Glund, 2014). In de fase-1-studies werd het antagoneren van dabigatran getest in gezonde vrijwilligers. Sommige vrijwilligers hadden een milde nierfunctiestoornis. De vrijwilligers kregen twee keer per dag 220 milligram dabigatran gedurende 3,5 dagen toegediend. Deze dosis is hoger dan gebruikelijk. Alleen 5 gram idarucizumab bleek alle stollingstesten te corrigeren gedurende 72 uur (Yogaratnam, 30 2016).

35 Glund (2017) vond bij twaalf vrijwilligers dat dabigatran 24 uur na antagoneren met idarucizumab, veilig kon worden herstart en de therapeutische bloedspiegel consistent was met die voorafgaand aan het antagoneren.

Fase-3-studie

40 De studie van Pollack (2017) onderzocht de werking van idarucizumab bij patiënten met een ongecontroleerde bloeding (Groep A; n=301) en patiënten die een spoedoperatie ondergingen (Groep B; n=202). Bij deze patiënten moest dabigatran preoperatief geantagoneerd worden (Pollack, 2017). De bloeding bij groep A stopte binnen 2,5 uur (mediaan). In groep B kon er binnen 1,6 uur (mediaan) voldoende hemostase bereikt worden om een spoedoperatie uit te voeren. In groep B was de periprocedurele hemostase normaal bij 93,4% van de patiënten, mild gestoord bij 5,1% van de patiënten en abnormaal bij 1,5% van de patiënten (Pollack, 2017).

45

Bij 23% van de alle patiënten (n = 114) werd binnen twaalf uur verhoogde spiegels van ongebonden dabigatran gevonden. Slechts bij 67 (13%) van de 497 patiënten gebeurde dit na 24 uur. Dit resulteerde in een recidiefbloeding bij tien patiënten in patiënten met een ongecontroleerde bloeding. Drie van de tien patiënten met een recidiefbloeding

kreeg een tweede dosis idarucizumab. Slechts negen van alle patiënten (1,8%), inclusief de drie patiënten met een recidiefbloeding, werden behandeld met meer dan vijf gram idarucizumab. Een patiënt kreeg twee extra doseringen van idarucizumab (Pollack, 2017).

5

Idarucizumab heeft een korte halfwaardetijd (4,5 tot 8,1 uur) en na 24 uur werd minder dan 1% van de piekconcentratie gemeten. Trombose binnen 90 dagen ontstond bij 6,3% van de patiënten in patiënten met een ongecontroleerde bloeding en 7,4% van de patiënten die een spoedoperatie ondergingen. Niet alle patiënten kregen een adequate tromboseprofyaxe of hervatting van hun therapie (Pollack, 2017).

10

Antistoffen tegen idarucizumab werden bij 5,8% (n=28) van de patiënten gevonden; 19 patiënten hadden kruisreagerende antistoffen voor de gift van de idarucizumab, negen ontwikkelden een lage titer tijdens de therapie echter zonder meetbaar effect op de idarucizumab-effectiviteit. Het is onbekend of herhaalde doses meer antistofvorming geven of een verminderde activiteit (Pollack, 2017).

15

De studie van Pollack (2017) toonde aan dat het belangrijk is om patiënten te blijven monitoren op de effecten van de antagonist op de stollingsbepalingen. Patiënten die behandeld worden met idarucizumab lopen het risico op een rebound en om antistoffen te ontwikkelen. Het is nog niet bekend wat de consequenties van de antistofvorming voor de patiënt zijn.

20

Case reports

25

Er werden een aantal case reports gevonden die het gebruik van het antidotum idarucizumab beschrijven in acute situaties. Hieruit zijn de casussen geselecteerd die mogelijk gebruikt kunnen worden om het effect van idarucizumab in te kunnen schatten bij de behandeling van een epiduraal hematoom bij patiënten die dabigatran gebruiken en een neuraxisblokkade, zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandeling hebben (gehad). Deze casussen zijn hieronder kort beschreven.

30

Edwards (2018) beschreef twee patiënten die een subduraal hematoom ontwikkelden. De patiënten werden behandeld met 5 gram idarucizumab. De patiënten werden na het toedienen van het middel ontlast met een trepanatie. Beide patiënten herstelden. Tijdens de controle werden op de CT-scan nog lichte afwijkingen gevonden. De afwijkingen hadden geen consequenties voor de patiënt. De antistolling werd gestopt in één van de twee patiënten. Er werd niet beschreven wat er met de antistolling van de andere patiënt werd gedaan (Edwards, 2018).

35

Gendron (2017) beschreef een patiënt met een trombosebeen. Hiervoor werd de patiënt behandeld met dabigatran. De patiënt ontwikkelde een 5 millimeter groot subduraal cerebellair gelegen hematoom. Dit werd behandeld met 5 gram idarucizumab. De patiënt herstelde zonder operatie. Gedurende één maand werd geen antistolling geven, ook al had deze patiënt een nieuwe oppervlakkig gelegen trombose ontwikkeld toen hij nog dabigatran gebruikte.

45

Goriacko (2017) beschreef eveneens een patiënt met een subduraal hematoom. De patiënt werd behandeld met 5 gram idarucizumab en onderging een trepanatie. Hierna herstelde de patiënt volledig. De antistolling werd niet hervat.

Jung (2016) beschreef een patiënt met nierinsufficiëntie, myocardinfarct en atriumfibrillatie. De patiënt werd aanvankelijk behandeld met heparine gevolgd door dabigatran. Op dag zes ontstond een intracerebrale en subarachnoïdale bloeding.

5 Tevens ontwikkelde de patiënt een anurie, waarvoor dialyse nodig was. De dabigatran therapie werd gestopt en de patiënt werd behandeld met vijf gram idarucizumab. Op dag 7 ontwikkelde de patiënt opnieuw een nieuw subduraal hematoom. Toen namen de gemeten stollingsstoornissen weer toe. De patiënt moest twee keer gedialyseerd worden om de dabigatranspiegel te verlagen. De auteur concludeerde dat er mogelijk
10 meer doses idarucizumab noodzakelijk zijn bij nierinsufficiëntie en dat dialyse niet adequaat kan zijn om de dabigatranspiegel te verlagen.

Marino (2016) beschreef eenzelfde type patiënt, maar met huid- en neusbloedingen. Bij deze patiënt waren ook meerdere doseringen van idarucizumab en dialyse noodzakelijk.
15 Dit wordt ook bevestigd door de case reports van Simon (2016) en Rosenberg (2017).

Mathais (2018) beschreef een patiënt die spontane epidurale hematomen (SSEHs) ontwikkelde bij behandeling met dabigatran. Idarucizumab werd toegediend om het effect van dabigatran te antagoneren. Er werd een posterieure cervicale laminectomie uitgevoerd om het hematoom te verwijderen. Dabigatran werd drie dagen na de operatie herstart. Er was sprake van volledig neurologisch herstel.
20

Novak (2018) beschreef een patiënt met leverfalen en acuut ontstaan van nierfalen. De patiënt had ongecontroleerde oesophagusbloedingen, waarbij het niet lukte om ondanks massale bloedtransfusies en idarucizumab de bloeding te stoppen. Door de aanwezigheid van stollingsstoornissen konden geen dialyselijnen geplaatst worden. De patiënt is overleden.
25

Vosko (2017) beschreef vier patiënten met een intracraniële bloeding, één patiënt voor acute wervelkolomchirurgie en één patiënt gepland voor een lumbaalpunctie in verband met een meningitis. Alle ingrepen verliepen voorspoedig na 5 gram idarucizumab.
30

Wang (2017) beschreef zes patiënten die behandeld werden met idarucizumab om dabigatran te antagoneren. Een van de beschreven patiënten moest een lumbaalpunctie ondergaan. De indicatie voor de lumbaalpunctie werd niet beschreven. Er werd niet beschreven waarom het 694 minuten duurde voordat de therapie werd gegeven. De patiënt ontwikkelde geen epidurale bloeding en ook geen trombose.
35

Conclusies

| | |
|--------------------|---|
| - GRADE | Er zijn geen studies gevonden waarin de (on)gunstige effecten van idarucizumab (gebruikt om het anticoagulerende effect van dabigatran te neutraliseren) werd vergeleken met geen gebruik van idarucizumab, bij patiënten voor of na een neuraxisblokkade, zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandeling. |
|--------------------|---|

40

| | |
|--------------------|--|
| - GRADE | Uit de gepubliceerde fase-1 studies, fase-3 studies en case reports (over vergelijkbare situaties) lijkt idarucizumab effectief te zijn om het anticoagulerende effect van dabigatran te neutraliseren voor of na een neuraxisblokkade, zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandeling. |
|--------------------|--|

Overwegingen

- Recent is de antagonist idarucizumab beschikbaar gekomen voor antagoneren van het effect van dabigatran. Men moet zich realiseren dat er nog weinig ervaring is opgedaan met het middel. Tevens zijn er weinig studies over het gebruik van het anticoagulerende effect van idarucizumab gepubliceerd. Ondanks dat er nog beperkte ervaring is, lijkt de beschikbaarheid van idarucizumab de veiligheid te verhogen voor patiënten die de N(D)OAC dabigatran gebruiken.
- 5
- 10 Zoals beschreven wordt de antagonist renaal geklaard en kan er, met name als de te antagoneren dabigatranspiegel erg hoog is, dan wel het medicament recent is ingenomen, een rebound effect ontstaan. Derhalve is het afnemen van een uitgangsspiegel dabigatran, of als deze bepaling niet mogelijk is in het ziekenhuis, het doen van stollingstesten voor toediening, belangrijk, evenals het bepalen van de creatinineklaring. De stollingstesten zullen vervolgd moeten worden, omdat er met name bij nierfunctiestoornissen ook een aantal dagen na de behandeling met idarucizumab een rebound beschreven is (Jung, 2016; Novak, 2018; Pollack 2017). Duidelijk zal zijn dat in acute situaties de uitslag niet afgewacht hoeft te worden, maar dat het beleid op grond van de uitslagen zo nodig bijgestuurd kan worden.
- 15
- 20 Daarnaast is een afweging van de noodzaak van de antagonist versus de kosten gerechtvaardigd. Mede omdat nog niet alle bijwerkingen van idarucizumab bekend zijn.
- Bij veel bloedverlies zal tevens het protocol Massaal Bloedverlies gevolgd moeten worden (Dager, 2017). Dit betekent zo nodig 4-stollingsfactorenconcentraat, dialyseren om de dabigatranspiegel te verlagen en bij recente inname actieve kool geven.
- 25
- Bij het bepalen van het tijdstip van het herstarten van de antistollingstherapie moet een goede afweging gemaakt worden tussen de indicatie van het anticoagulans en het bloedingsrisico (Sforza, 2018; Gunasekaran, 2015). Internationaal is er discussie en zijn er grote discrepanties betreffende herstarttijden van NOACS bij electieve chirurgie. Voor de acute situaties is daarvoor zeker geen eenduidigheid.
- 30
- In zijn algemeenheid kan worden gezegd dat goede monitoring van de stolling, en als het kan de dabigatranspiegel, van belang is. Men moet niet vergeten om in de tussenliggende tijd wel tromboseprofylaxe te geven.
- 35

Aanbevelingen

Behandel een bloeding bij een neuraxisblokkade altijd direct. Wacht de resultaten van de testen niet af.

Maak de inschatting of een bloeding bij een zenuwblokkade dan wel interventionele pijnbehandeling acuut (bv grote bloeding, dan wel dreigende orgaanschade) of niet-acuut is.

Behandel een acute bloeding bij een zenuwblokkade of interventionele pijnbehandeling altijd direct. Wacht de resultaten van de testen niet af.

Wacht bij niet-acute bloedingen bij een zenuwblokkade of interventionele pijnbehandeling de resultaten van de testen af.

Dien twee keer 2,5 milligram idarucizumab toe door middel van een intraveneuze infusie van 5 tot 10 minuten of als een bolusinjectie (flacon = 50 milliliter, 50 milligram/milliliter) bij:

- een bloeding bij een neuraxisblokkade;
- een acute bloeding bij een zenuwblokkade of interventionele pijnbehandeling;
- indien nodig bij niet-acute bloedingen bij een zenuwblokkade of interventionele pijnbehandeling.

Dien de tweede dosis (2,5 milligram) toe binnen 15 minuten na de eerste dosis.

Bepaal altijd de hieronder staande testen als uitgangswaarde:

- de stolling met behulp van stollingstesten. Gebruik hiervoor de in uw ziekenhuis aangewezen testen;
- indien mogelijk de dabigatranspiegel;
- de creatinineklaring.

Zo nodig kunnen de resultaten van de testen gebruikt worden voor herevaluatie.

5

Blijf na het antagoneren de stolling en indien mogelijk de dabigatranspiegel monitoren.

Overweeg om de dosis idarucizumab te herhalen:

- bij niet stoppen van de bloeding, bij een gestoorde nierfunctie, als de bloeding blijft bestaan of als de dabigatranspiegel weer stijgt en de patiënt nog bloedt;
- bij voorkeur na overleg met een stollingshematoloog of vasculair geneeskundige.

Geef bij oncontroleerbare bloeding onder andere ook plasma en 4-stollingsfactoren-concentraat.

Overweeg dialyse (om dabigatran te verwijderen) bij ernstige bloeding of niet herstellen van de stolling.

Gebruik actieve kool binnen twee uur na inname van de dabigatran.

Geef tromboseprofylaxe als de bloeding is gestopt en de antistolling nog niet therapeutisch hervat kan worden.

5 Literatuur

- Boehringer Ingelheim. Clinical Study Synopsis for Public Disclosure BI trial 1321.5. Januari 2015. Dager WE, Banares L. Reversing the anticoagulation effects of dabigatran. *Hosp Pract* (1995). 2017;45(2):29-38. doi: 10.1080/21548331.2017.1298389. Epub 2017 Mar 24. Review. PubMed PMID: 28335637.
- 10 Edwards G, Roman C, Jithoo R, et al. Use of Idarucizumab for dabigatran reversal: Emergency department experience in two cases with subdural haematoma. *Trauma Case Rep*. 2017 Dec 29;13:46-49. doi: 10.1016/j.tcr.2017.12.003. eCollection 2018 Feb. PubMed PMID: 29644298; PubMed Central PMCID: PMC5887121.
- 15 Gendron N, Feral-Pierssens AL, Jurcisin I et al. Real-world use of idarucizumab for dabigatran reversal in three cases of serious bleeding. *Clin Case Rep*. 2017 Feb 10;5(3):346-350. doi: 10.1002/ccr3.839. eCollection 2017 Mar. PubMed PMID: 28265404; PubMed Central PMCID: PMC5331231.
- Goldin M, Hughes GJ, Choudhary Z, Tariq S, et al. Reversal of Anticoagulation: Therapeutic Advances and Clinical Guidelines. *American Journal of Therapeutics*. 2018; 25, e44–e52.
- Goriacko P, Yaghdjian V, Koleilat I, et al. The Use of Idarucizumab for Dabigatran Reversal in Clinical Practice: A Case Series. *P T*. 2017;42(11):699-703. PubMed PMID: 29089726; PubMed Central PMCID: PMC5642159.
- 20 Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P, Kreuzer J. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Jan;56(1):41-54. doi: 10.1007/s40262-016-0417-0. PubMed PMID: 27317414; PubMed Central PMCID: PMC5222901.
- 25 Glund (2015a): Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-951.
- Glund (2015b): Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015; 386:680-690.
- 30 Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete, and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. Abstract presented at: 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exhibition; December 8, 2014; San Francisco, CA
- 35 *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 5;67(13):1654-1656. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.043. Restarting Dabigatran Etexilate 24 h After Reversal With Idarucizumab and Redosing Idarucizumab in Healthy Volunteers. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P, Kreuzer DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.043 PMID: 27150693 [Indexed for MEDLINE]
- 40 Gunasekaran P, Parashara DK. Periprocedural Management of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Chronic Kidney Disease: A Review of Existing Heterogeneity and Contemporary Evidence. *J Atr Fibrillation*. 2015 Dec 31;8(4):1230. doi: 10.4022/jafib.1230. eCollection 2015 Dec. Review. PubMed PMID: 27957221; PubMed Central PMCID: PMC5135180.
- Jung S, Passarelli A, Miller J, Dechant V. Rebound coagulopathy after idarucizumab administration in a patient with acute renal failure. *Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc*. 2016; 44 (12 Suppl.).
- 45 Marino KK, Santiago RA, Dew RB 3rd, et al. Management of Dabigatran-Associated Bleeding with Two Doses of Idarucizumab Plus Hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2016;36(10):e160-e165. doi:10.1002/phar.1830. Epub 2016 Sep 25. PubMed PMID: 27581709.
- 50 Novak JE, Alamiri K, Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient With End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(1):137-141. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.03.025. Epub 2017 May 24. PubMed PMID: 28549534.
- Mathais Q, Esnault P, Cruc M, et al. Spontaneous Cervical Spinal Epidural Hematoma Associated with Dabigatran. *World Neurosurg*. 2018 Apr;112:264-266. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.199. Epub 2018 Feb 7. PubMed PMID: 29425981.
- 55 IVM (Medicijnbalans): <https://medicijnbalans.nl/medicijngroepen/nieuw-geregistreerd1/medicijnen/50734>
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22. PubMed PMID: 26095746.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11. PubMed PMID:28693366.

- Praxbind (idarucizumab) [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2015.
- Riley TR, Gauthier-Lewis ML, Sanchez CK, et al Role of agents for reversing the effects of target-specific oral anticoagulants. *Am J Health Syst Pharm*. 2017 Jan 15;74(2):54-61. doi:10.2146/ajhp150810. Epub 2016 Nov 28. Review. PubMed PMID: 27895055.
- 5 Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013 May 2;121(18):3554-62. doi: 10.1182/blood-2012-11-468207. Epub 2013 Mar 8. PubMed PMID: 23476049
- 10 Riario Sforza GG, Gentile F, Stock C et al. Safety and timing of resuming dabigatran after major gastrointestinal bleeding reversed by idarucizumab. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018 Jan 9;6:2050313X17753336. doi: 10.1177/2050313X17753336. eCollection 2018. PubMed PMID: 29348918; PubMed Central PMCID: PMC5768245.
- 15 Vosko MR, Bocksrucker C, Drwila R, et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):306-317. doi: 10.1007/s11239-017-1476-2. PubMed PMID: 28210988; PubMed Central PMCID: PMC5337234.
- Wang JJ, Villeneuve E, Dupont C, et al. Safety and efficacy of idarucizumab in clinical practice. *Clinical Toxicology* 2017; 55(7): 703-4.
- 20 Yogaratnam D, Ditch K, Medeiros K, et al. Idarucizumab for Reversal of Dabigatran-Associated Anticoagulation. *Ann Pharmacother*. 2016 Oct;50(10):847-54. doi: 10.1177/1060028016659504. Epub 2016 Jul 7. Review. PubMed PMID: 27389324.

Bijlagen

Geldigheid en Onderhoud

| Module ¹ | Regi houder(s) ² | Jaar van autorisatie | Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³ | Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴ | Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵ | Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶ |
|---------------------|---|----------------------|--|--|---|---|
| | Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) | 2018 | 2020 | 2 jaar | Als er nieuwe ontwikkelingen zijn, dan laat de werkgroep dat weten. | Beschikbaarheid van nieuwe antagonisten |

5

Kennislacunes

Aangezien idarucizumab een 'brandweermiddel' is zal er naar verwachting geen hard bewijs beschikbaar komen. Extrapolatie van ervaring bij vergelijkbare incidenten, veelal beschreven in casereports, zal de kennis over 'verantwoorde toediening' verhogen.

10

Indicatoren

Niet van toepassing.

15

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Implementatieplan

| Aanbeveling | Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie ¹ | Te ondernemen acties voor implementatie ² | Verantwoordelijken voor acties ³ | Overige opmerkingen |
|----------------|---|--|---|---|---|---|---------------------|
| 1 ^e | <1 jaar | Gering (Het middel wordt niet vaak gebruikt) | Idarucizumab en stollingstesten moeten beschikbaar zijn. | Idarucizumab en stollingstesten niet beschikbaar | De publicatie van de nieuwe module moet in de nieuwsbrief van de NVA komen. | Medisch Specialisten | N.v.t. |

5 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

10 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

15 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Niet van toepassing

20

Zoekverantwoording

| Database | Zoektermen | Totaal |
|--|--|--------|
| Medline (OVID) 2011 – april 2018 | <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Anesthesia, Conduction/ (60378) 2. ((nerv* or plexus* or peripheral) adj3 block*).ti,ab. (16610) 3. (((neurax* or regional or conduction or epidural or local or spinal or caudal) adj3 analge*) or an?esthesia).ti,ab. (201876) 4. Analgesia, Epidural/ or (epidural adj3 analge*).ti,ab. (11474) 5. H?ematom*.ti,ab. or "Hematoma, Epidural, Spinal"/ (50625) 6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (284333) 7. ((event* or serious or life-threatening or acute or fatal or major) adj2 bleeding).ti,ab. (17091) 8. 6 or 7 (300671) 9. (exp DABIGATRAN/ or dabigatran.ab,ti.) and (idarucizumab.ab,ti. or reversal.ti.) (301) 10. 8 and 9 (96) 11. limit 10 to (english language and yr="2011 -Current") (88) <p>= 88 (83 uniek)</p> | 211 |
| Embase (Elsevier) | <p>((('dabigatran'/exp OR dabigatran:ab,ti) AND ('idarucizumab'/exp OR idarucizumab:ab,ti OR reversal:ti)) AND (((('regional anesthesia'/exp OR 'epidural anesthesia'/exp) OR (((nerv* OR plexus* OR peripheral) NEAR/3 block*):ab,ti) OR (((neurax* OR regional OR conduction OR epidural OR local OR spinal OR caudal) NEAR/3 anesthesia):ab,ti) OR (((neurax* OR regional OR conduction OR epidural OR local OR spinal OR caudal) NEAR/3 anaesthesia):ab,ti) OR ((epidural NEAR/3 analge*):ab,ti))) OR (('spinal hematoma'/exp OR 'neurologic disease'/mj OR 'neurological complication'/exp OR 'nervous system injury'/exp OR ((neurologic* NEAR/3 (damage* OR deficit*)):ab,ti) OR hematom*:ab,ti OR haematom*:ab,ti OR complication*:ti OR adverse:ti) OR ((event* OR serious OR 'life-threatening' OR acute OR fatal OR major) NEAR/2 bleeding):ti,ab)) AND (2011-2018)/py AND (english)/lim</p> <p>= 212 (206 uniek)</p> | |

Exclusietabel

Exclusie van de studies die niet voldoen aan de selectiecriteria

| Exclusietabel | Redenen van exclusie |
|--|---|
| Auteur en jaartal | |
| Padayattil (2016) | Niet beschikbaar bij de Koninklijke Bibliotheek |
| Austin (2016) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Agno (2016) | Beschrijvende studie |
| Almergren (2017) | Beschrijvende studie |
| Auteur onbekend (2017) – Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) in the Presence of Major Life- Threatening Bleeding | Beschrijvende studie |
| Bell (2017) | Case series |
| Christos (2016) | Beschrijvende studie |
| Constatin (2017) | Case series |
| Dager (2017) | Niet beschikbaar bij de Koninklijke Bibliotheek |
| Auteur onbekend (2016) - Don't rely too heavily on this dabigatran antidote. | Beschrijvende studie |
| Edwards (2018) | Case series |
| Gendron (2017) | Case series |
| Glund (2013) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Goldin (2018) | Richtlijn |
| Goriacko (2017) | Case series |
| Grottke (2016) | Duits – beschrijvende studie |
| Gunasekaran (2015) | Beschrijvende studie |
| Jung (2016) | Case report |
| Kaatz (2017) | Beschrijvende studie |
| Keeling (2016) | Richtlijn |
| Leitch (2017) | Beschrijvende studie |
| Levi (2016) | Beschrijvende studie |
| Levy (2018) | Beschrijvende studie |
| Lindhoff (2017) | Beschrijvende studie |
| Marietta (2017) | Beschrijvende studie |
| Marino (2016) | Case report |
| Mathais (2018) | Case report |
| Novak (2018) | Case report |
| Pollack (2015a) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Pollack (2015b) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Pollack (2016a) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Pollack (2016b) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Pollack (2016c) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Pollack (2017a) | Publicatie met resultaten van een interim analyse |
| Raco (2018) | Niet-vergelijkend onderzoek en een andere patiëntenpopulatie |
| Raval (2017) | Statement en richtlijn AHA |

| | |
|-------------------|---|
| Riley (2017) | Beschrijvende studie |
| Rosenberg (2017) | Case report |
| Rossaint (2016) | Europese richtlijn |
| Schulman (2017) | Beschrijvende studie |
| Sforza (2018) | Case report |
| Simon (2017) | Case report |
| Singer (2017) | Beschrijvende studie |
| Van Ryn (2016) | Niet-vergelijkende studie (fase I studie) |
| Vosko (2017) | Case series |
| Wang (2016) | Letter to the Editor |
| Wang (2017) | Case series |
| Weitz (2017) | Beschrijvende studie |
| Yogaratnam (2016) | Beschrijvende studie |