

NOAC's (Non vitamine K antagonist Orale anticoagulantia)

Document ten behoeve van de huisarts en apotheker

Eind 2012 is de 'Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen' verschenen in opdracht van het Ministerie voor Volksgezondheid en opgesteld door een werkgroep van vertegenwoordigers uit de direct betrokken wetenschappelijke verenigingen. In de regio Nijmegen zijn diverse vertegenwoordigers vanuit het Radboudumc, CWZ, Sint Maartenskliniek, Pantein Ziekenhuis en de INR trombosedienst bij elkaar gekomen om deze leidraad te vertalen in een gezamenlijk regionaal protocol, dat in het eigen ziekenhuis geïmplementeerd kan worden. Dit document is gebaseerd op bovenstaand protocol, is gericht op huisartsen, en is tot stand gekomen in samenwerking met LHV-Huisartsenkring Nijmegen e.o. en de Apothekersvereniging Het Rijk van Nijmegen. Details en meer diepgaande informatie kunnen in het regionale protocol teruggevonden worden. Dit protocol is gepubliceerd op www.necf.nl onder NOAC.

Inhoudsopgave

1	Indicatie.....	2
2	Contraindicaties.....	2
3	NOAC's en nierfuncties.....	3
4	Medicatiebewaking.....	3
	4.1 Interacties.....	3
	4.2 Protonpompremmers.....	4
	4.3 Wat te doen bij complicaties/bijwerkingen/nierfunctieverslechtering.....	4
5	Medicatiebegeleiding.....	4
	5.1 Voorlichting bij eerste uitgifte en verdere controle.....	4
	5.2 Wat te doen bij vergeten dosering, braken of diarree:.....	4
6	Bloedingen.....	5
7	Ingrepen.....	5
	7.1 Kleine ingrepen in de huisartsenpraktijk.....	5
	7.2 Eenvoudige invasieve tandheelkundige ingrepen.....	6
	7.3 Antistollingsbeleid bij eenvoudige invasieve ingrepen.....	6
8	Vaccins.....	8
9	Advies bij reizen.....	8
10	Verantwoordelijkheden.....	8
	10.1 Voorschrijver / hoofdbehandelaar.....	8
	10.2 Huisarts.....	8
	10.3 Tandarts.....	9
	10.4 Trombosedienst.....	9
	10.5 Apotheker.....	9

1 Indicatie

Inmiddels zijn NOACs voor verschillende indicaties geregistreerd en worden deze indicaties deels vergoed. NOACs kunnen worden voorgeschreven voor de volgende indicaties:

- preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren – **dabigatran, rivaroxaban en apixaban**
- preventie van veneuze tromboembolie bij patiënten na een electieve heup- of knieartroplastiek – **dabigatran, rivaroxaban en apixaban**
- behandeling en secundaire preventie van diep veneuze trombose en longembolie – **dabigatran, rivaroxaban, apixaban**
- behandeling in het kader van acuut coronair syndroom – **rivaroxaban**

De indicatiestelling van deze middelen is op dit moment voorbehouden aan de 2^e lijn.

Er moet een medische verklaring worden ingevuld.

De vergoeding voor de Noacs is goedgekeurd voor de indicatie non valvulair atriumfibrilleren voor de duur van 1 jaar (deze kan verlengd worden mits voorzien van een nieuwe artsverklaring.)

Daarnaast is er vergoeding voor de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij electieve totale heupvervangende of knieervangende OK voor de periode van 1 maand. Ook mag Rivaroxaban voorgeschreven worden bij behandeling in het kader van acuut coronair syndroom. Deze middelen worden (nog) niet vergoed voor de behandeling van diep veneuze trombose en longembolie.

2 Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Kleplijden en/of kunstkleppen
- Leeftijd < 18 jaar
- Nierfunctiestoornissen
 - MDRD < 30 ml/min
 - MDRD \geq 30 en < 50 ml/min in combinatie met hartfalen (alleen hiervan afwijken na intercollegiaal overleg)
- Leverfunctiestoornis
 - ALAT, ASAT, AF > 2x ULN
 - Totaal bilirubine >1,5x ULN (tenzij alternatieve oorzakelijke factor is gevonden).
 - Actieve hepatitis A, B en/of C
 - Leveraandoening die gepaard gaat met stollingsstoornissen en een relevant bloedingsrisico, waaronder patiënten met een levercirrose klasse Child-Pugh B en C
- Zwangerschap(swens) en geven van borstvoeding
- Twijfel aan therapietrouw
- Acute fase van het acuut coronair syndroom
- Anemie (Hb < 6.2 mmol/l)
- Trombocytopenie (trombocyten < 50 X 10⁹/L)
- Doorgemaakte intracraniale bloeding (alleen afwijken hiervan na overleg met/goedkeuring van neuroloog)

- < 2 weken na een invaliderend herseninfarct
- Katheter voor acute pijnbestrijding (epiduraal of zenuwblokkade met een relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie) in situ
- Te verwachten invasieve ingreep of interventie binnen 48 uur

Relatieve contra-indicaties

- Nierfunctiestoornis
 - MDRD > 30 en < 50 mL/min zonder hartfalen: relatieve contra-indicatie, afhankelijk NOAC is een dosisaanpassing geïndiceerd
- Trombopenie ≥ 50 en < $100 \times 10^9/L$ (overweeg dosis aanpassing)
- Bij kwetsbare ouderen (zoals omschreven in het VMS-programma) dient in ieder geval voor het starten van antistollingstherapie overleg met huisarts of verpleeghuisarts plaats te vinden
- Voorgeschiedenis met recente opname i.v.m. acuut coronair syndroom
- Neurostimulator, intrathecaal catheter voor chronische pijn in situ (indien een NOAC overwogen wordt bij neurostimulator, intrathecaal catheter in situ voor chronische pijn dient er eerst overlegd worden een neurochirurg of dienstdoende neurochirurg)
- Polyfarmacie : 5 of meer geneesmiddelen (zie ook richtlijn polyfarmacie www.ephor.artsennet.nl)

3 NOACs en nierfunctie

Voor alle NOAC's is bij start het bepalen van de nierfunctie van belang. Tijdens de behandeling dient de nierfunctie bepaald te worden tenminste 1 x per jaar en in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren.

Dabigatran

Is gecontra-indiceerd bij een MDRD < 30 ml/min/1,73 m². Bij een matig ernstige nierfunctiestoornis wordt een dosisaanpassing geadviseerd (MDRD 30-50 mg/ml/1,73 m²).

Rivaroxaban en Apixaban

Zijn gecontra-indiceerd bij een MDRD < 30ml/min/1,73 m².

4 Medicatiebewaking

4.1 Interacties

Ondanks dat er veel minder interacties zijn dan voor de vitamine K antagonisten (VKA), moet ook bij de NOACs rekening gehouden met interacties. Hieronder volgt een lijst van veel gebruikte geneesmiddelen waardoor de bloedspiegel van de NOACs toeneemt (kans op bloedingen), en de bloedspiegel afneemt (kans op stolling). De grootte van het risico en de consequenties verschillen per NOAC. Uitgebreidere informatie kan verkregen worden uit het regionale document.

Bloedspiegel van de NOACs neemt toe door:

HIV porteerremmers, systemische azolen (zoals itraconazol), verapamil, amiodarone. Clarythromycine, erythromycine en diltiazem hebben een beperkt effect en kunnen in combinatie met andere bloedspiegelverhogende factoren een klinisch relevant effect hebben.

Bloedspiegel van de NOACs neemt af:

fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en St. Janskruid.

Daarnaast zijn er geneesmiddelen die ofwel een ontstollend effect hebben (NSAIDs, acetylsalicylzuur, clopidogrel, ticagrelor) ofwel bijdragen tot de vorming van maagzweren (NSAID, corticosteroiden) en zo aanleiding kunnen zijn tot (maag)bloedingen.

Gelijktijdig gebruik met twee trombocytenuitremmers (zoals acetylsalicylzuur en clopidogrel) is absoluut gecontra-indiceerd.

4.2 Protonpompremmers

Protonpompremmers (PPI) kunnen gegeven worden als er een indicatie voor is. Het standaard voorschrijven van een PPI is niet noodzakelijk, tenzij er sprake is van andere risicoverhogende factoren en/of risicomedicatie die de kans op ulcuslijden vergroten. Dit is conform het beleid bij VKA's.

4.3 Wat te doen bij complicaties/bijwerkingen/nierfunctieverslechtering

Bij alle complicaties, ernstige bijwerkingen en/of nierfunctieverslechtering tot een MDRD < 30 ml/min is het noodzakelijk overleg te hebben met de hoofdbehandelaar over het te volgen beleid. Voor het beleid bij bloedingen zie ook paragraaf 6.

5 Medicatiebegeleiding

5.1 Voorlichting bij eerste uitgifte en verdere controle

Wat betreft organisatorische aspecten en bewaken van therapietrouw legt de Landelijke Leidraad een grote rol neer bij de apotheker. De apotheker bewaakt ook de juiste dosering en het stoppen van andere antistollingsmedicatie.

De verantwoordelijkheid voor het verdere begeleiden van de gebruiker ligt bij de voorschrijver/hoofdbehandelaar: hij of zij moet de nierfunctie periodiek controleren en de baten tussen risico's afwegen.

5.2 Wat te doen bij vergeten dosering, braken of diarree:

Dabigatran:

Bij gebruik 1 keer per dag: sla de vergeten dosis over. Neem de volgende dosis in volgens schema.

Bij gebruik 2 keer per dag: Indien meer dan 6 uur tot volgende dosering, vergeten dosering alsnog innemen. Minder dan 6 uur? Sla de vergeten dosis dan over.

Rivaroxaban

Bij gebruik 1 keer per dag: Neem de tablet direct in en neem de volgende dag de tablet op het gebruikelijke moment. Neem nooit 2 tabletten op een dag.

Bij gebruik 2 keer per dag: Neem de tablet direct in, zelfs als het bijna tijd is voor de volgende tablet. U mag een dubbele dosis innemen, als u maar niet meer dan 2 tabletten in totaal per dag gebruikt. De volgende dag gaat u weer door met het gebruikelijke schema.

Apixaban:

Zie advies zoals beschreven bij rivaroxaban 2x daags.

6 Bloedingen

Het beleid bij een bloeding hangt af van de ernst van de bloeding (mild, matig-ernstig, levensbedreigend, intracranieel/neuraxiaal).

Voor de NOACs zijn (nog) geen specifieke antidota beschikbaar maar gezien de korte halwaardetijd is dat vaak ook niet nodig.

- i Bij een milde bloeding (bijvoorbeeld kortdurende neusbloeding, tandvlesbloeding) volstaat in het algemeen lokale hemostase of mechanische compressie en is er geen reden de NOAC te staken (max kan 1 gift worden overgeslagen). Bij recidiverende bloedingen dient i.o. met indicatiestellend specialist eventueel aanwezige co-medicatie te worden heroverwogen (plaatjesremmers).
- ii Bij alle andere bloedingen dient overleg plaats te vinden met de verantwoordelijke specialist van het ziekenhuis en staat de handelswijze beschreven in het regionale protocol.

7 Ingrepen

7.1 Kleine ingrepen in de huisartsenpraktijk

Belangrijkste is dat men terughoudend is met injecties en ingrepen bij deze patiënten. Vitamine B12 bijvoorbeeld, kan uitstekend oraal gesuppleerd worden. Er zijn geen gegevens bekend over het risico van bloedingscomplicaties na intramusculaire of intra-articulaire injecties bij gebruik van deze middelen. Vooralsnog is terughoudendheid geboden bij intramusculaire injecties. Dat betekent: alleen intramusculair of intra-articulair spuiten als het echt niet anders kan. Plan deze injecties als kleine ingrepen.

Voor patiënten die NOACs gebruiken gelden de volgende uitgangspunten: het antistollingseffect is sneller uitgewerkt dan dat van vitamine-K-antagonisten (VKAs). Bij het herstarten van NOACs is er binnen 2-3 uur weer een therapeutisch antistollingseffect. Bij ingrepen met een laag bloedingsrisico of ingrepen waarbij goede lokale hemostase maatregelen mogelijk zijn volstaat lokale hemostase. In de huisartsenpraktijk zijn dit dermatologische excisies, ((cyriax)) injecties, intramusculaire injecties en intra-articulaire injecties. Bij deze ingrepen kunnen de NOACs doorgebruikt worden en wordt geadviseerd de ingreep uit te voeren op het moment dat minimaal anticoagulante activiteit aanwezig is. Zie paragraaf 7.3 voor planning en antistollingsbeleid rondom eenvoudige invasieve ingrepen. Voor

ingrepen met een groter bloedingsrisico moet patiënt verwezen worden naar de tweede lijn. Beleid rondom deze ingrepen staat beschreven in het regionale NOAC document.

7.2 Eenvoudige invasieve tandheelkundige ingrepen

Definitie: Eenvoudige invasieve tandheelkundige ingrepen die m.b.v. infiltratieanesthesie/peri-ligamentaire anesthesie behandeld kunnen worden¹:

- extractie van 1-3 tanden of kiezen
- operatieve verstandskiesverwijdering
- parodontale behandelingen
- operatieve wortelkanaalbehandelingen
- abcesincisie
- plaatsen van max. 3 implantaten

Bij deze ingrepen kunnen de NOACs doorgebruikt worden en wordt geadviseerd de ingreep uit te voeren op het moment dat minimaal anticoagulante activiteit aanwezig is. Zie paragraaf 7.3 voor planning en antistollingsbeleid rondom eenvoudige invasieve ingrepen.

7.3 Antistollingsbeleid bij eenvoudige invasieve ingrepen

Pre-operatieve maatregelen bij electieve eenvoudige invasieve ingrepen:

- neem een volledige medische anamnese af
- plan de afspraken in de ochtend en in het begin van de week
- onderbreek de behandeling met de betreffende NOAC NIET
- vraag de patiënt de NOAC niet vlak voor de ingreep in te nemen en plan de ingreep bij dosering 2x daags 12 -18 uur na laatste inname en bij dosering 1x daags 24 uur na de laatste gift
- Addendum tandarts:
 - plan meerdere afspraken als er > 3 elementen geëxtraheerd moeten worden
 - informeer de patiënt dat lichte bloeding of doorsijpelen vanuit de gingiva mucosa vaker optreedt bij doorgebruiken van orale anticoagulantia

Pre-operatieve maatregelen bij spoed ingrepen:

- stel tijdstip laatste inname in relatie tot ingreep vast
- stel de ingreep, indien mogelijk tot 4 uur na inname van de NOAC uit en volg beleid zoals beschreven bij electieve ingrepen
- overweeg verwijzing bij;
 - bij complexe ingrepen *en/of*
 - comediatie met een bloedplaatjes antagonist *en/of*
 - aanzienlijke co morbiditeit

Overlegsituatie met de NOAC voorschrijver over langer tijdsinterval

- als de ingrepen meer complex zijn
- een combinatie met een bloedplaatjes antagonist (acetylsalicylzuur, clopidogrel, pasugrel) wordt gebruikt;
- patiënt > 75 jaar is of aanzienlijke co-morbiditeit heeft;

- Addendum tandarts:
 - indien regionale geleidings (mandibulaire blok) anesthesie nodig is (in dit geval vooralsnog verwijzing naar kaakchirurg);

Peri-operatieve maatregelen (conform advies bij gebruik VKA's)

- laat de patiënt de praktijk pas verlaten als bloedingen gestelpt zijn, eventueel met behulp van lokale hemostase
- verwijder niet-absorbeerbare hechtingen – als gebruikt – na 4-7 dagen
- schrijf geen NSAID's of COX-2 remmers voor als pijnbestrijding
- geef de patiënt mondelinge en schriftelijke instructies over postoperatieve beloop en te nemen maatregelen bij een nabloeding
- vraag de patiënt zich telefonisch bij de arts te melden indien een nabloeding toch optreedt en niet zelf te stoppen is
- zorg dat de arts of zijn vervanger voor de patiënt bereikbaar is buiten kantooruren
- **Instrueer de patiënt de NOAC niet eerder dan 6 uur na de ingreep te herstarten (dit betekent dat bij 2 daags dosering een gift wordt overgeslagen)**

- Addendum tandarts
 - Direct na ingreep: laat de patiënt 15-30 minuten op een gaasje bijten, gebruik zo nodig lokale middelen om de bloeding te stelpen, zoals gelatine sponsjes, geoxideerd cellulose, synthetisch collageen
 - instrueer de patiënt zolang de wond nog bloedt 2 minuten zachtjes te spoelen met 10 ml 5% tranexaminezuur mondspoeling 4 dd gedurende 5 dagen. Indien onvoldoende effectief adviseer de patiënt ook 15-30 minuten op een gaasje met tranexaminezuur te bijten of tegen de wond aan te drukken; na het spoelen moet de vloeistof uitgespuugd worden

<p>Geadviseerd tijdsinterval tussen laatste inname NOAC en eenvoudige invasieve ingrepen zonder belangrijk bloedingrisico en/of goede hemostase mogelijkheid</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>electief: verricht ingreep bij dalspiegel medicament (bij dosering 2x daags 12-18 uur na en bij dosering 1x daags 24 uur na de laatste inname)</i>^{verwijzing3}; • <i>spoedsituatie: stel de ingreep, indien mogelijk, tot 4 uur na inname NOAC uit.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>overleg met voorschrijvend specialist over langer NOAC vrij interval en/of overweeg verwijzing naar tweede lijn</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>als de ingrepen meer complex zijn dan bovengenoemd (deze zal de huisarts in principe niet open, zie definities in het regionale document);</i> ○ <i>er sprake is van een combinatie met een bloedplaatjes antagonist (acetylsalicylzuur, clopidogrel, pasugrel);</i> ○ <i>bij patiënt > 75 jaar of aanzienlijke co-morbiditeit;</i> ○ <i>Tandheelkundig: indien regionale anesthesie nodig is (vooralsnog verwijzing naar kaakchirurg).</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Herstart de NOAC bij goede hemostase en niet eerder dan 6 uur na de ingreep^{verwijzing 1-3}

Literatuur antistollingsbeleid rondom ingrepen

1. ACTA-richtlijn 2013: Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling.
2. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary . Europace (2013) 15, 625–651.

3. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. Denise E. van Diermen, MD, PhD, Isaïc van der Waal, DDS, PhD, and Johan Hoogstraten, PhD Med Oral Pathol Oral Radiol 2013;116:709-716).

8 Vaccins

Alle vaccins en immunoglobulines dienen bij deze patiënten subcutaan toegediend te worden. Na subcutane vaccinatie tegen hepatitis A, hepatitis B of rabiës moet de antistoftiter worden gecontroleerd. Intracutane toediening van het rabiësvaccin dient alleen plaats te vinden in daarin ervaren centra. De griepvaccinatie kan subcutaan worden toegediend. Dit geldt ook voor eventuele tetanusinjecties.

9 Advies bij reizen

Patiënten die NOACs gebruiken hebben risico op bloedingen. Er zijn (nog) geen specifieke antidota beschikbaar, maar ze komen er wel aan. Ondanks het ontbreken van specifieke antidota, is in grote registratie studies met NOACs geen grote oversterfte door bloedingen gezien. Deels hangt dit samen met de lage incidentie van bedreigende bloedingen. Daarnaast blijken ook VKA's in de praktijk vaak niet te worden gecoupeerd of is couperen niet succesvol. Bloedtransfusies in niet-westerse landen kunnen een risico op het overbrengen van hepatitis en HIV met zich meebrengen. Echter, dit alles geldt ook voor patiënten die met LMWH's en VKA's behandeld worden en hen wordt het reizen naar niet-westerse landen niet expliciet afgeraden. Wel zal de reiziger deze geneesmiddelen gebruiken goed op de hoogte gebracht worden van deze mogelijke risico's om goed een afweging te kunnen maken.

10 Verantwoordelijkheden

10.1 Voorschrijver / hoofdbehandelaar

De voorschrijver blijft de hoofdbehandelaar wat betreft de het antistollingsbeleid. De voorschrijver

- is verantwoordelijk voor de indicatiestelling
- weegt de voordelen af tegen de risico's voor de individuele patiënt
- schrijft de therapie voor
- draagt zorg voor therapiemonitoring en medicatiebegeleiding, zoals periodieke poliklinische controles inclusief controle van nierfunctie
- coördineert het antistollingsbeleid bij (poli-)klinische ingrepen
- coördineert het antistollingsbeleid bij matig ernstige en ernstige bloedingen
- is aanspreekpunt voor vragen van andere betrokken hulpverleners

10.2 Huisarts

De huisarts

- is verantwoordelijk voor adequaat antistollingsbeleid rondom kleine ingrepen die in de huisartsenpraktijk plaatsvinden (bijvoorbeeld subcutane, intramusculaire en intra-articulaire injecties, vaccinaties) en voor doorverwijzing naar de hoofdbehandelaar bij grotere ingrepen

- is verantwoordelijk voor adequaat beleid bij milde bloedingen waarvoor de patiënt zich bij de huisarts presenteert en voor doorverwijzing naar de voorschrijver bij matig ernstige en ernstige bloedingen

Instructies wat betreft NOAC-gebruik in deze situaties is elders in dit document terug te vinden.

Bij vragen rondom het antistollingsbeleid wordt de huisarts verzocht laagdrempelig contact op te nemen met de hoofdbehandelaar.

De huisarts wordt tevens verzocht contact op te nemen met de voorschrijver van de NOAC indien:

- De nierfunctie is bepaald en de eGFR (MDRD) is afgenomen tot minder dan 50/ml/min bij gebruik van dabigatran of minder dan 30 ml/min bij gebruik van Rivaroxaban of Apixaban
- Gestart wordt met geneesmiddelen die sterke interactie hebben met P-glycoproteïne (P-gp) en/of cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) enzym zoals:
 - Systemische azolen (bijv. ketoconazol, itraconazol)
 - HIV protease remmers
 - Verapamil of amiodaron
 - Rifampicine
 - Carbamazepine
 - St. Janskruid
- Gestart wordt met gelijktijdig gebruik van twee trombocytenaggregatie-remmers (bijv. aspirine én clopidogrel)

10.3 Tandarts

De tandarts

- is verantwoordelijk voor adequaat antistollingsbeleid en rondom ingrepen die in de tandartsenpraktijk plaatsvinden en voor doorverwijzing naar hoofdbehandelaar bij grotere ingrepen
- is verantwoordelijk voor adequaat beleid bij milde bloedingen ten gevolge van zelf uitgevoerde tandheelkundige ingrepen en voor doorverwijzing naar de voorschrijver bij matig ernstige en ernstige bloedingen

Instructies wat betreft NOAC-gebruik in deze situaties is elders in dit document terug te vinden.

Bij vragen rondom het antistollingsbeleid wordt de tandarts verzocht laagdrempelig contact op te nemen met de hoofdbehandelaar.

10.4 Trombosedienst

De trombosedienst is verantwoordelijk voor de begeleiding van een patiënt tijdens het overstappen van een vitamine K antagonist naar een NOAC (of andersom).

10.5 Apotheeker

De apotheker heeft een rol bij de medicatiebewaking van patiënten die met NOAC worden behandeld. De apotheker bewaakt de therapietrouw door middel van uitgifte registratie, en bewaakt ook de juiste dosering en het eventueel stoppen van andere antistollingsmedicatie. Indien onregelmatigheden worden bemerkt, wordt de apotheker geacht contact op te nemen met de hoofdbehandelaar.

De apotheker wordt tevens verzocht contact op te nemen met de voorschrijver van de NOAC indien:

- Gestart wordt met geneesmiddelen die sterke interactie hebben met P-glycoproteïne (P-gp) en/of cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) enzym zoals:
 - Systemische azolen (bijv. ketoconazol, itraconazol)
 - HIV protease remmers
 - Verapamil of amiodaron
 - Rifampicine
 - Carbamazepine
 - St. Janskruid
- Gestart wordt met gelijktijdig gebruik van twee trombocytenuitstroomingsremmers (bijv. aspirine én clopidogrel)