

Regionale richtlijn Non- VKA Orale Anticoagulantia (NOAC) Directe Orale Anticoagulantia (DOAC)

Update: Juni 2019



INHOUDSOPGAVE

INHOUDSOPGAVE.....	2
INHOUDSOPGAVE.....	2
1 INLEIDING EN DOEL.....	4
2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN	5
3 INDICATIESTELLING NOAC	6
3.1 Dosering	7
3.2 Atriumfibrilleren	10
3.3 Atriumfibrilleren met coronair lijden (combinatie TAR en NOAC/VKA):	11
3.3.1 Algemeen	11
3.3.2 Atriumfibrilleren en stabiel coronairlijden	12
3.3.3 Nieuw atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom (ACS)	14
3.3.4 Atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom langer dan 1 jaar geleden	14
3.3.5 Cardioversies bij atriumfibrilleren	16
3.4 Diep veneuze trombose en longembolie	17
3.4.1 Welke NOAC?	17
3.5 Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen	18
4 CONTRA-INDICATIES VOOR NOAC	19
4.1 Absolute contra-indicaties	19
4.2 Relatieve contra-indicaties	19
4.3 Contra-indicaties waarvan afgeweken kan worden na overleg specialist	20
5 INTERACTIES	21
6 LABORATORIUMTESTEN	23
6.1 Screeningstesten (kwalitatief: aantonen-uitsluiten)	23
6.2 Specifieke testen (NOAC spiegels)	24
7 BELEID BIJ INGREPEN	26
7.1 Algemeen	26
7.2 Beleid bij electieve ingrepen (1, 32, 33)	27
7.2.1 Schema handelen bij (electieve) ingrepen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.2.2 Schema handelen bij neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade ...	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.2.3 Schematisch overzicht: NOAC gebruik rondom ingrepen of bij neuraxisblokkade	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.3 Beleid bij niet-electieve ingrepen	27
7.3.1 Onmiddellijke interventie vereist (ingreep <30 min)	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.3.2 Spoed interventie vereist (ingreep > 30 min en < 6 uur)	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.3.3 Versnelde interventie vereist bij een stabiele patient (ingreep > 6 uur <24 uur)	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
7.3.4 Schematisch overzicht	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

7.4	NOAC en regionale anesthesie	31
7.5	Acuut herseninfarct en trombolyse.....	32
7.6	Longembolie en trombolyse.....	32
7.7	Puncties en injecties.....	33
7.8	Lumbaalpunctie.....	33
7.9	Vaccinaties	33
7.10	Overdosering.....	34
8	POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN NOAC'S (37).....	35
9	OVERZETTEN VAN EN NAAR NOAC	36
10	BELEID BIJ BLOEDINGEN	38
10.1	Antidota	38
10.2	Schematisch overzicht (35, 39).....	39
11	REGISTRATIE VAN PATIËNTEN OP NOAC EN EVENTUELE COMPLICATIES.....	41
12	VERANTWOORDING.....	42
12.1	Verantwoording voor keuze preparaten	42
12.2	Leden werkgroep	43
13	REFERENTIES.....	44
14	BIJLAGES	46
14.1	Bijlage 1. Toelichting bij keuze voor verschillende NOAC's obv patiëntkarakteristieken	46
14.2	Bijlage 2. Tabellen	48
14.2.1	Tabel bloedingsrisico ingrepen algemeen.....	48
14.2.2	Tabel bloedingsrisico radiologische ingrepen	50
14.2.3	Tabel Bloedingsrisico perifere zenuwblokkades	51
14.3	Bijlage 3. Interferentie NOAC met uitslag overige "routine" stollingstesten	51
14.4	Bijlage 4. Registratieformulier complicaties: mailen aan antistolling@umcn.nl	53
14.5	Bijlage 5. Afmelding trombosedienst.....	55

1 INLEIDING EN DOEL

Eind 2012 is de 'Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen'¹ 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 UMC St Radboud, CWZ, Sint Maartenskliniek, INR trombosedienst en Maasziekenhuis Pantein bij elkaar gekomen om deze leidraad te vertalen in een gezamenlijk protocol, dat in het eigen ziekenhuis geïmplementeerd kan worden. Na de publicatie van de eerste versie in juni 2013 is deze richtlijn ieder kwartaal geëvalueerd en bijgesteld op basis van recente literatuur en casuïstiek.

De leden van de werkgroep staan vermeld bij Verantwoording (pag 51). In het verdere document zal de afkorting voor Non Vitamine K antagonist (VKA) Orale Anticoagulantia (NOAC) gebruikt worden in plaats van Direct Werkende Orale Anticoagulantia (DOAC), hiermee wordt hetzelfde bedoeld. In deze versie is het beleid weergegeven voor de NOAC's Apixaban, Dabigatran, Edoxaban en Rivaroxaban.

Doel: Deze richtlijn geeft de afspraken weer over hoe we binnen het UMC St Radboud en de regio om gaan met Apixaban/Dabigatran/ Edoxaban/Rivaroxaban. Tevens wordt beschreven welke indicaties en contra-indicaties zijn en hoe over te zetten van Vitamine K antagonist (VKA) naar Apixaban/Dabigatran/Edoxaban/Rivaroxaban en van NOAC naar VKA.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

NOACs worden in een vaste dosering voorgeschreven. De dosering wordt aangepast aan nierfunctie (zie blz 9), die in dit document wordt aangegeven als de MDRD (ml/min).

Tabel 1: Kenmerken van de middelen

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Stofnaam	Eliquis	Pradaxa	Lixiana	Xarelto
Mechanisme	Xa remming	IIa remming	Xa remming	Xa remming
Biologische beschikbaarheid	50%	6%	62%	66%^a
Piek na inname	3-4 uur	2-4 uur	1-2	2-4 uur
Halfwaardetijd T_½^b				
MDRD > 50 ml/min	8 - 15 uur^d	13-17 uur	10-14	5-13 uur^c
MDRD 30-50 ml/min	15-18 uur	16-18 uur	9-10	9-13 uur
MDRD < 30 ml/min	18 uur^e	27-34 uur^e	16.9^h	Onbekend^f
Renale klaring actieve metaboliet	27%	80%	35%	33%

^a bijna 100%. Voor doses > 10 mg mits inname met voeding.

^b In de literatuur worden diverse halfwaardetijden aangegeven. Bovenstaande waarden zijn een schatting van de halfwaardetijd, overgenomen uit Spyropoulos and Doukatis 2012 (1), Heimbuchel 2015(2), Mueck 2014 (3), Chang (4), Klindt Poulsen 2012 (5), Stangier 2010 (6), Kubitzka (7)

^c T_½ 5-9 uur in jonge populatie (20-45 jr), bij ouderen (voornaamste doelgroep) T_½ 11-13 uur (3)

^d T_½ van 8 uur met name bij jonge proefpersonen (18-45 jr) (4)

^e Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n= 17) (6)

^f Data uit beperkte onderzoeksgroep (n=8) : de AUC neemt bij klaring < 30 nauwelijks toe (7)

^g Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n = 7); echter op basis van de beperkte renale klaring van apixaban lijkt het aannemelijk dat dit juist is (5)

^h Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n = 8) (8);

Daarnaast heeft gelijktijdige behandeling met P-glycoproteïne remmers/inductoren en/of CYP3A4 remmers/inductoren invloed op de plasmaspiegels. Zie hiervoor hoofdstuk [4.3](#) en tevens het Farmacotherapeutisch Kompas.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3 INDICATIESTELLING NOAC

Apixaban, Dabigatran, Edoxaban en Rivaroxaban zijn geregistreerd voor de preventie van een cerebrovasculair accident of systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met een of meer risicofactoren. Een artsverklaring is niet meer nodig, wel dienen de indicatie en nierfunctie op het recept vermeldt te worden.

Rivaroxaban is (eveneens) geregistreerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom en wordt hiervoor ook vergoed.

Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban zijn geregistreerd voor *primaire preventie* van veneuze trombo-embolische aandoeningen na electieve totale knie- of heupvervangende operatie.

Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban zijn daarnaast geregistreerd voor de behandeling van diep veneuze trombose en longembolie en voor secundaire preventie na doorgemaakte diep veneuze trombose/longembolie. Een artsverklaring is niet meer nodig, wel dienen de indicatie en nierfunctie op het recept vermeldt te worden.

Alle patiënten die starten met gebruik van een NOAC moeten worden geregistreerd via antistolling@umcn.nl. Daarnaast moet aan alle patiënten die starten met een NOAC geadviseerd worden dat ze kiezen voor opt-in bij het Landelijk Schakelpunt, zodat voor alle (toekomstige) hulpverleners duidelijk is welke medicatie de patiënt gebruikt.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.1 Dosering

In de volgende tabel wordt de dosering per indicatie beschreven. Voor overwegingen in het maken van een keuze tussen de verschillende NOACs en dosering wordt ook verwezen naar het hoofdstuk over de desbetreffende indicatie.

Let op: monitoring nierfunctie tijdens therapie

Bij alle patiënten die worden behandeld met een NOAC, maar met name bij gebruik van dabigatran, dient de nierfunctie te worden bepaald in situaties waarin de nierfunctie naar verwachting zal afnemen of verslechteren, zoals bijvoorbeeld ziekenhuisopname.

Indicatie	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)
Non-valvulair atriumfibrilleren Normale nierfunctie	2 dd 5 mg	2 dd 150 mg	1 dd 60 mg	1 dd 20 mg
Non-valvulair atriumfibrilleren Nierinsufficiëntie en/of leeftijd en/of gewicht	2 dd 2,5 mg bij een renale klaring 15-29 ml/min ¹ . Of bij aanwezigheid van 2 factoren: serumcreat > 133 µmol/l of leeftijd ≥ 80 jaar of gewicht ≤ 60 kg	Overweeg 2 dd 110 mg bij renale klaring 30-50 ml/min of bij leeftijd ≥ 75-80 jaar	1 dd 30 mg bij renale klaring 15-50 ml/min of lichaamsgewicht ≤ 60kg. Bij een CHA ₂ DS ₂ -VASc >8-9 heeft edoxaban niet de voorkeur	1 dd 15 mg bij renale klaring 10-50 ml/min ¹
Acute diepe veneuze trombose en/of longembolie Normale nierfunctie	2 dd 10 mg gedurende de eerste 7 dagen na diagnose; daarna 2 dd 5 mg Na 6 maanden 2 dd 2,5 mg bij idiopatische VTE (secundaire preventie)	Start met LMWH bij diagnose, na minimaal 5 dagen verder gaan met 2 dd 150 mg dabigatran	Start met LMWH bij diagnose, na minimaal 5 dagen verder gaan met 1 dd 60 mg edoxaban	2 dd 15 mg gedurende eerste drie weken na diagnose; daarna 1 dd 20 mg; dosisreductie alleen bij hoog bloedingsrisico. Na 6 maanden 1 dd 10 mg bij doorgemaakte idiopatische VTE (secundaire preventie)
Acute diepe veneuze trombose en/of longembolie Nierinsufficiëntie ²	Bij een renale klaring > 30 ml/min: 2 dd 10 mg gedurende de eerste 7 dagen, daarna 2 dd 5 mg. Na 6 maanden 2 dd 2,5 mg (secundaire preventie)	Dabigatran heeft niet de voorkeur ⁶ Bij renale klaring 30-50 ml/min Start met LMWH, na minimaal 5 dagen verder gaan met 2 dd 110 mg dabigatran	Edoxaban heeft niet de voorkeur. Bij renale klaring 15-50 is er vooralsnog onvoldoende bewijs of dosisaanpassing veilig is	Bij renale klaring 30-50 ml/min: 2dd15 mg gedurende eerste drie weken, daarna 1dd20 mg; alleen bij hoog bloedings-risico verlagen naar 1dd15 mg
Tromboseprofylaxe na electieve heup- en knie vervanging⁴	2 dd 2,5 mg	1 dd 220 mg 1 dd 150 mg bij renale klaring 30-50 ml/min en		1 dd 10 mg

Behandeling oppervlakkig tromboflebitis		bij leeftijd > 80 jaar		
				1dd 10 mg ⁵

ACS: acuut coronair syndroom

1. Bron: kennisbank KNMP
2. Patiënten met een renale klaring $< 25 \text{ ml/min/1.73m}^2$ werden geëxcludeerd in de fase drie VTE studie van apixaban, patiënten met een renale klaring $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ werden geëxcludeerd in de fase drie VTE studie van rivaroxaban en dabigatran; In deze studies werden bij deze patiënten geen dosisaanpassingen gedaan; Echter op basis van farmacokinetische gronden vinden wij dat doseringsaanpassing voor dabigatran bij verminderde nierfunctie wel gerechtvaardigd is; Voor edoxaban wordt op basis van de fase drie studie bij een renale klaring tussen de $30\text{-}50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ wel een dosisverlaging geadviseerd terwijl dit niet logisch is op farmakokinetische gronden en deze patiënten ondervertegenwoordigd waren in deze studies, vandaar dat hier geen goed advies gegeven kan worden en edoxaban dus niet kan worden geadviseerd bij deze patiënten.
3. Voor lokaal beleid paragraaf 3.3
4. zie voor lokaal beleid paragraaf [3.5](#)
5. in verband met onvoldoende bewijs op basis van de SURPRISE trial (9) is rivaroxaban vooralsnog niet eerste keus voor behandeling van een oppervlakkige tromboflebitis (maar wel fondaparinux 2.5mg 1dd1 op basis van de CALISTO trial(10)).
6. Op basis van renale klaring van 80% heeft dabigatran bij patiënten met nierfunctiestoornissen niet de voorkeur.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.2 Atriumfibrilleren

Op grond van de huidige beschikbare kennis wordt gesteld dat iedere patiënt met non-valvulair atriumfibrilleren die potentieel geschikt zou zijn om een NOAC te krijgen (zie oa hoofdstukken contra-indicaties en interacties) op basis van een adequaat ‘informed consent’ de keuzemogelijkheid tussen behandeling middels VKA of NOAC moet krijgen. Uit de fase III studies blijkt dat behandeling met een NOAC ofwel non-inferieur en soms superieur aan behandeling met een VKA is, ofwel dat behandeling met een NOAC een lager risico op ernstige (majeure) bloedingen^a geeft (11-14). Postmarketing data bevestigen deze uitkomsten voor dabigatran, rivaroxaban en apixaban (15-17). Zie tevens tabel 2 hieronder en tabel 14.1 in de bijlage voor hulp bij het maken van een keuze tussen de verschillende NOAC's.

^a Ernstige (majeure) bloedingen zijn fatale bloedingen, bloedingen die leiden tot een verlaging van de hemoglobineconcentratie van 1,24 mmol/l of meer, bloedingen die leiden tot een transfusiebehoefte van twee of meer eenheden bloed, bloedingen op kritische plaatsen (bv. intracraniaal) of bloedingen die nopen tot het staken van de behandeling.

Tabel 2. Overzicht obv patiëntenkarakteristieken bij patiënten met atriumfibrilleren.

Activerend gegeven	Keuze op basis van	NOAC van voorkeur				
		Dabigatran 150	Dabigatran 110	Rivaroxaban 20	Apixaban 5	Edoxaban 60
<i>Hoog-risico op ischemische stroke/systemische embolie</i>	Beste effectiviteit t.o.v. VKA	X				
<i>Hoog bloedingsrisico</i>	Minder major bleeding t.o.v. VKA		X		X	X
<i>Hoog GI-bloedingsrisico</i>	Minder GI-bloedingen t.o.v. VKA		X		X	
<i>Wens tot couperen</i>	Geregistreerd antidotum	X	X			
<i>Eenmaal daags voorkeur</i>	Eenmaal daags preparaten			X		X
<i>Dyspepsieklachten</i>	Bijwerkingenprofiel			X	X	X
<i>Baxter of blister</i>	Dabigatran mogelijk verminderd werkzaam			X	X	X
<i>Interacterende medicatie</i>		Zie separate tabel in hoofdstuk 5				
<i>Kans op nierfunctie stoornis</i>		Voor doseringen zie tabel hieronder				

Bij het lezen van bovenstaande keuze mogelijkheden en adviezen, dient gerealiseerd te worden dat geen van de middelen tot dusver onderling vergeleken is in gerandomiseerde studies. De huidige beslisriteria zijn opgesteld op basis van de tot dusver beschikbare data van de verschillende NOACs, zoals deze zich verhouden ten opzichte van vitamine K antagonisten. Voor overwegingen zie toelichting in de bijlage ([paragraaf 14.1](#)).

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3 Atriumfibrilleren met coronair lijden (combinatie TAR en NOAC/VKA):

3.3.1 Algemeen

Patiënten met atriumfibrilleren in combinatie met coronairlijden hebben een indicatie voor een (tijdelijke) behandeling van (dubbele) TAR met (N)OAC. Algemeen geldt dat de voorschrijver van de combinatie TAR met (N)OAC (meestal de interventiecardioloog na PCI met stent) dient te bepalen wat de intensiteit en duur behoort te zijn van de TAR. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het trombose- en bloedingsrisico.

Factoren die dit onder andere beïnvloeden, en die dus moeten worden meegenomen in de besluitvorming rondom het antitrombotisch beleid, zijn:

- stentkarakteristieken (locatie, lengte, approximatie en type stent)
- geschatte risico op terugkerend trombotisch event
- geschatte bloedingsrisico
- voorgeschiedenis,
- comorbiditeit en
- comedificatie.

Indien er een indicatie bestaat voor orale anticoagulantia en dubbele TAR is er sprake van “triple therapie”. Algemeen kan worden gesteld dat een combinatie van (N)OAC's met de potentere TARs (ticagrelor en prasugrel), niet goed is onderzocht in klinische gerandomiseerde studies. Ons advies is om in het geval van triple therapie géén ticagrelor of prasugrel te gebruiken als P2Y12 remmer, maar clopidogrel. Gezien de ruimere ervaring met de combinatie vitamine K antagonist (VKA), acetylsalicylzuur en clopidogrel, geniet dit de voorkeur. Bij triple therapie met een NOAC wordt duale antiplaatjetherapie met een NOAC in de hoogste dosering voor atriumfibrilleren (dabigatran 150 mg, apixaban 5 mg, rivaroxaban 20 mg, edoxaban 60 mg) ten zeerste afgeraden.

Gezien de veelheid aan combinaties, is het van eminent belang het risico op een CVA in te schatten (door middel van de CHA₂DS₂-VASc score) en dit af te zetten tegen het risico op een coronair event of bloeding, alvorens een keuze te maken voor een van de behandelopties. Zo kan bijvoorbeeld bij een hoge CHA₂DS₂-VASc score het CVA risico dusdanig hoog zijn dat een strategie wordt gekozen waarbij een NOAC wordt gebruikt in de dosering die aangetoond is bij atriumfibrilleren; in dat geval wordt afgeraden een mini-dosis NOAC (rivaroxaban 2 dd 2.5 mg) in te zetten. Aan de andere kant is bij een relatief hoog risico op een nieuw coronair event ten opzichte van het CVA risico een strategie met DAPT in sommige gevallen gewenst. In die gevallen kan het triple therapie met rivaroxaban 2.5 mg 2dd1 gekozen worden, zeker als er sprake is van een lage CHA₂DS₂-VASc score (en dus het risico op een CVA beperkt is). **Bovenstaande invloeden dienen bij elke afzonderlijke patiënt te worden bekeken en de keuze dient adequaat te worden gedocumenteerd en gecommuniceerd.**

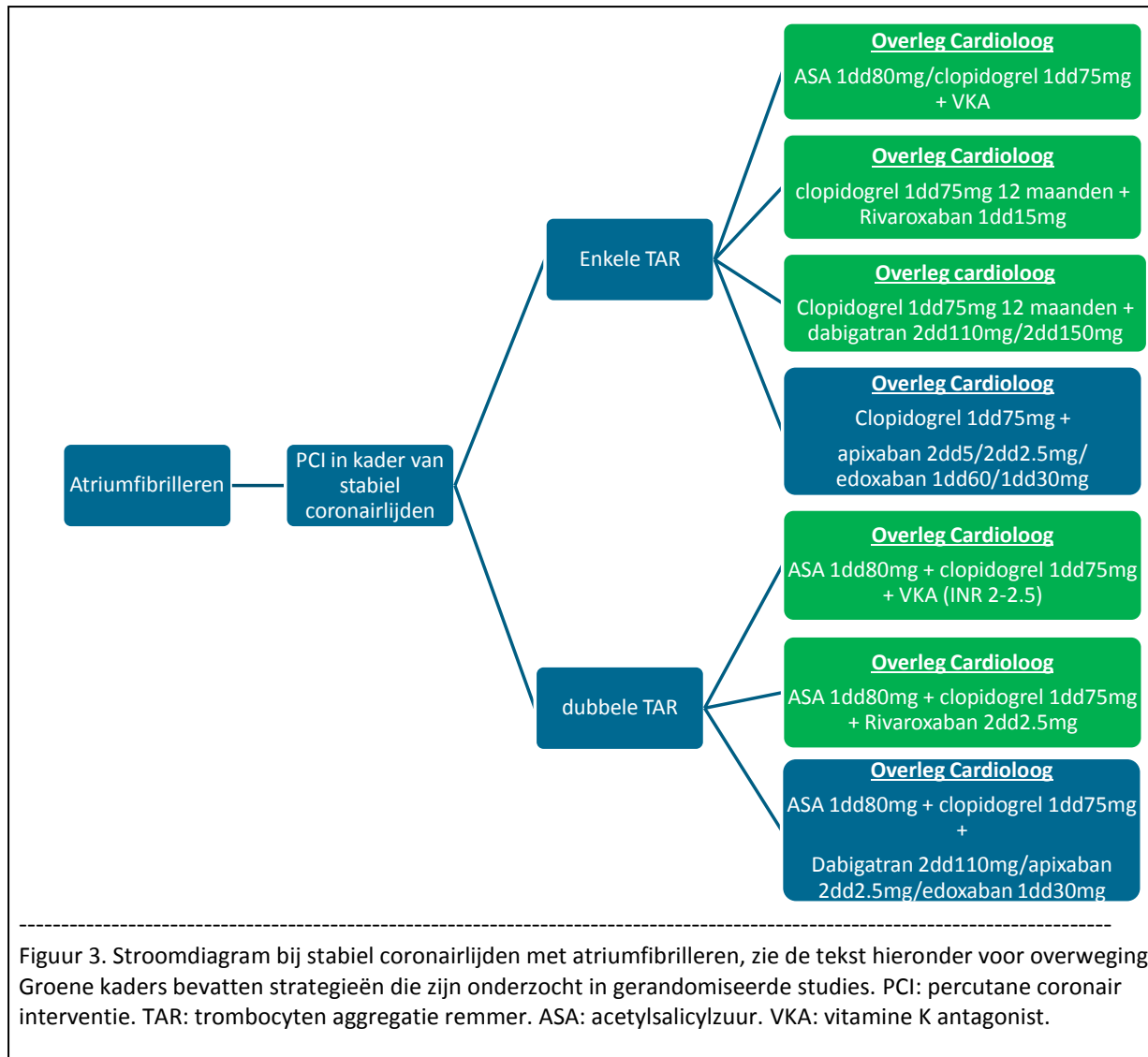
Gedurende de behandeling met triple therapie valt op basis van de balans tussen het trombotisch- en bloedingsrisico te overwegen, bij het gebruik van VKA, de streef INR te verlagen naar 2.0-2.5.

Naar aanleiding van de WOEST trial is het qua bloedingsrisico aantrekkelijk om de acetylsalicylzuur zo vlot mogelijk te staken bij gelijktijdig gebruik van VKA en clopidogrel (18). Gezien het lage à priori risico op trombotische events bij patiënten met stabiele angina pectoris, dient deze strategie laagdrempelig te worden toegepast bij PCI's voor stabiel coronairlijden.

Voorts geldt ook bij patiënten met een ACS dat de duur van de triple therapie kritisch geëvalueerd dient te worden, op basis van de balans tussen het trombotische- en het bloedingsrisico.

Nota bene: Komende jaren volgen meerdere klinische trials naar effectiviteit en veiligheid van de combinatie NOAC met TAR.

3.3.2 Atriumfibrilleren en stabiel coronairlijden



Bij patiënten met atriumfibrilleren met een indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia die een PCI hebben ondergaan in het kader van stabiele angina pectoris, is behandeling met TAR geïndiceerd.

Als gekozen wordt voor **triple therapie**, dan heeft dubbele TAR met VKA (INR 2.0-2.5) de voorkeur. Een alternatief is dubbele TAR met een coronairlijden-dosering van rivaroxaban (2 dd 2.5 mg), vooral bij patiënten met een lage CHADSVASC score (immers, rivaroxaban 2 dd 2.5 mg is niet bewezen bij atriumfibrilleren).

Het wordt bij stabiele angina pectoris ten zeerste ontraden om dubbele TAR te combineren met een atriumfibrilleren dosis NOAC. Triple therapie met een NOAC in atriumfibrillerendosering wordt niet geadviseerd aangezien de beschikbare onderzoeken op gebied van dubbele TAR in combinatie met een NOAC vroegtijdig zijn gestaakt in verband met een verhoogd bloedingsrisico. De optie dubbele TAR met NOAC in atriumfibrilleren dosering dient alleen overwogen te worden indien er een absolute indicatie is voor dubbele TAR en absolute contra-indicatie voor VKA. De NOAC dient dan voorgeschreven te worden

in de laagste atriumfibrilleren dosering (dabigatran 2dd110mg, Rivaroxaban 1dd15mg, Apixaban 2dd2.5mg of Edoxaban 1dd30mg).

In het geval van triple therapie met dubbele TAR en VKA is het advies om bij een BMS implantatie tenminste 1 maand triple therapie voor te schrijven en in het geval van een DES 2 maanden. Na deze periode kan de acetylsalicylzuur gestaakt worden, mede afhankelijk van het ingeschatte risico op stent trombose (cave: slechte approximatie stent, lange stent, eerdere stent trombose).

Indien de patiënt met rivaroxaban wordt behandeld, kan worden gekozen voor een combinatie van dubbele TAR (ASA en clopidogrel) en rivaroxaban 2dd2.5mg. De duur van deze vorm van triple therapie is afhankelijk van de verhouding tussen het bloedingsrisico en het trombotisch risico en wordt ingeschat door de behandelende cardioloog. Na het staken van clopidogrel wordt het regime omgezet in rivaroxaban 1dd15mg in combinatie met acetylsalicylzuur 1dd80mg tot 12 maanden na de PCI (op basis van PIONEER-AF studie)(19). Let op dat het atriumfibrilleren hier mogelijk onderbehandeld is gezien de behandeling met een dosering rivaroxaban die niet is onderzocht in een atriumfibrilleren populatie.

Naast triple therapie zijn er na het verschijnen van de PIONEER-AF en RE-DUAL studie nog een aantal behandelmodaliteiten te overwegen:

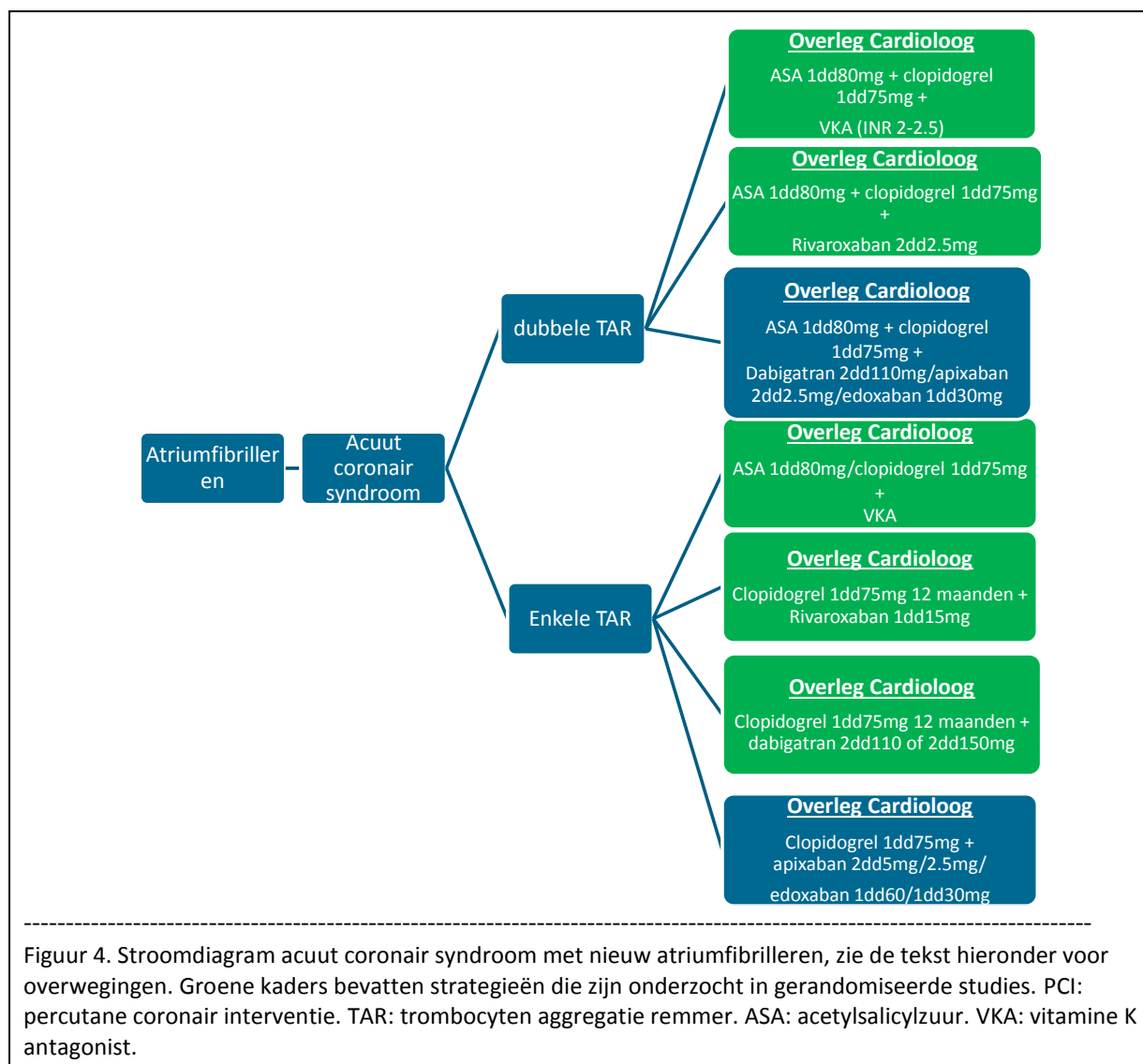
- Indien de patiënt met rivaroxaban wordt behandeld, kan worden gekozen voor rivaroxaban 1dd15mg gecombineerd met clopidogrel 1dd75mg gedurende 12 maanden, indien dubbele TAR niet noodzakelijk wordt geacht in verband met laag risico op trombotische events (op basis van PIONEER-AF studie)(19). NB. De effectiviteit wat betreft stroke preventie van de 1dd15mg dosering werd niet onderzocht in de atriumfibrilleren studies en er kan dus sprake zijn van onderdosering.
- Indien de patiënt met dabigatran wordt behandeld, kan worden gekozen voor dabigatran 2dd110mg of 2dd150mg gecombineerd met clopidogrel 1dd75mg gedurende 12 maanden (op basis van RE-DUAL studie)(20).
- Indien de patiënt met apixaban of edoxaban wordt behandeld, kan worden overwogen dit te combineren met clopidogrel 1dd75mg indien dubbele TAR niet noodzakelijk wordt geacht in verband met laag risico op trombotische events. Deze opties zijn echter nog niet onderzocht in gerandomiseerd onderzoek.

→ Wanneer de indicatie voor de behandeling met TAR is vervallen (doorgaans na 1 jaar), is een behandeling met monotherapie VKA afdoende als antitrombotische behandeling van het coronairlijden. Indien er een hoog trombotisch risico bestaat kan worden overwogen VKA ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

→ In het geval van het gebruik van een NOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor NOAC monotherapie. De COMPASS studie heeft aannemelijk gemaakt dat NOAC monotherapie ook geschikt is bij stabiel coronairlijden (21). Een dergelijke strategie is alleen met rivaroxaban onderzocht in een gerandomiseerde studie. Echter, in lijn met de aanbeveling van de ESC (22) kan monotherapie met apixaban, dabigatran of edoxaban worden verdedigd ter antitrombotische preventie bij stabiel coronairlijden. Indien een hoog trombotisch risico bestaat kan worden overwogen de NOAC ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.3 Nieuw atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom (ACS)



Bij nieuw ontstaan atriumfibrilleren met een indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia en status na een recent doorgemaakt ACS waarbij dubbele TAR wordt gegeven, wordt een VKA geadviseerd (eventueel met aangepaste target INR 2.0-2.5). Afhankelijk van patiënt- en stentkarakteristieken, alsmede het klinisch beloop, zal gedurende follow-up de acetylsalicylzuur na enige tijd worden gestaakt. Vanaf het staken van de acetylsalicylzuur gebruikt patiënt dan clopidogrel en VKA tot aan 12 maanden na het ACS. Vanaf 1 jaar kan volstaan worden met VKA monotherapie bij de meerderheid van de patiënten.

In de studies over NOACs bij atriumfibrilleren zijn geen patiënten geïncludeerd met een acuut of semi-recent myocardinfarct, en de NOAC studies met dubbele TAR en een NOAC in de atriumfibrilleren dosering na ACS zijn vroegtijdig gestaakt. Derhalve heeft behandeling met NOACs in de acute fase van het infarct niet de voorkeur bij patiënten met nieuw atriumfibrilleren. De acute fase kan ook overbrugd worden met LMWH, waarna bij ontslag een NOAC strategie gekozen kan worden.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.4 Atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom langer dan 1 jaar geleden

Vanaf 1 jaar kan volstaan worden met VKA monotherapie bij de meerderheid van de patiënten. Indien er een hoog trombotisch risico bestaat kan worden overwogen VKA ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

In het geval van het gebruik van een NOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor NOAC monotherapie. De COMPASS studie heeft aannemelijk gemaakt dat NOAC monotherapie ook geschikt is bij stabiel coronairlijden (21). Een dergelijke strategie is alleen met rivaroxaban onderzocht in een gerandomiseerde studie. Echter, in lijn met de aanbeveling van de ESC kan monotherapie met apixaban, dabigatran of edoxaban worden verdedigd ter antitrombotische preventie bij stabiel coronairlijden. Indien een hoog trombotisch risico bestaat kan worden overwogen de NOAC ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.5 Cardioversies bij atriumfibrilleren

Bij procedures als een electrocardioversie of een farmacologische cardioversie is het gebruik van anticoagulantia en de controle hierop van groot belang. Een electrocardioversie is een zeer succesvolle procedure om sinusritme te bewerkstelligen (85-90%). Dit succes moet worden afgewogen tegen de noodzaak tot sedatie en het procedure gerelateerde trombo-embolische risico (0.5%-2.5%) in de maand na de conversie. De vigerende Guidelines van de European Society of Cardiology vormen de richtlijn op basis waarvan een geïndividualiseerd beleid met betrekking tot cardioversies kan worden opgesteld. Globaal gelden de onderstaande voorwaarden.

Bij atriumfibrilleren dat langer dan 48 uur bestaat is een periode van 3 weken (goed ingestelde) antistolling een voorwaarde. Een alternatief binnen dit tijdsbestek vormt een TEE-geleide strategie, waarbij vooraf trombus in het linker atrium echocardiografisch dient te worden uitgesloten. Voor alle patiënten geldt dat na de cardioversie nog minimaal 4 weken antistolling gebruikt dient te worden, onafhankelijk van het risico op stroke/systemische embolie.

Bij atriumfibrilleren dat korter bestaat dan 48 uur geldt tegenwoordig dat iedere patient 4 weken nabehandeld dient te worden met antistolling, en dat voorafgaande aan de procedure direct werkende antistolling dient te worden gegeven (heparine, laag-moleculaire heparine). De cardioversie mag verricht worden zonder voorafgaande TEE.

Met nadruk gaat het om behandeling met antistolling, niet met antiplaatjetherapie. Hierbij is zowel voor VKA als voor NOACs een plaats. Bij gebruik van NOACs dient het beleid gevolgd te worden zoals beschreven in de respectievelijke studies (RELY, XVERT, ENSURE, EMANATE). Een update van de Nederlandse richtlijn cardioversie, met daarin verwerkt alle verschillende strategieën van antistolling wordt in de komende maanden verwacht.

TEE = trans-esophageale-echo

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.4 Diep veneuze trombose en longembolie

Sinds oktober 2015 worden dabigatran, apixaban en rivaroxaban vergoed voor de indicatie primaire behandeling en secundaire preventie van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE). Sinds november 2015 wordt edoxaban vergoed voor de indicatie primaire behandeling van DVT en LE.

In een meta-analyse bleken de NOAC's even effectief in het reduceren van recidief VTE als de VKA. Het optreden van grote bloedingen was lager, met name het optreden van intracraniele bloedingen bleek met meer dan de helft gereduceerd (23). Bij patiënten zonder contra-indicatie heeft daarom het starten van een NOAC de voorkeur boven start van VKA. Dit is overeenkomstig de richtlijn van de Nederlandse Internisten Vereniging.

Voor contra-indicaties zie hoofdstuk 4. Voor juiste dosering zie paragraaf [3.1](#)

3.4.1 Welke NOAC?

Bij het lezen van onderstaande keuze mogelijkheden en adviezen, dient gerealiseerd te worden dat geen van de middelen tot dusver onderling vergeleken is in gerandomiseerde studies. De besliscriteria zijn opgesteld op basis van de tot dusver beschikbare data van de verschillende NOACs, zoals deze zich verhouden ten opzichte van vitamine K antagonisten. In **Figuur 2** staan diverse patiëntenkarakteristieken beschreven die, ieder afzonderlijk, meegewogen dienen te worden bij de keuze voor een specifieke NOAC. Voor overwegingen zie de toelichting in de bijlage (**paragraaf 14.1** op blz 46).

Figuur 2. Flowdiagram obv patiëntenkarakteristieken bij patiënten met veneuze tromboses.

Activerend gegeven	Keuze op basis van	NOAC van voorkeur				
		Dabigatran 150	Dabigatran 110	Rivaroxaban 20	Apixaxaban 5	Edoxaban 60
<i>Hoog-risico trombotische complicaties</i>	Beste effectiviteit t.o.v. VKA	X		X	X	X
<i>Hoog bloedingsrisico</i>	Minder major bleeding t.o.v. VKA				X	
<i>Wens tot couperen</i>	Geregistreerd antidotum	X	X			
<i>Eenmaal daags voorkeur</i>	Eenmaal daags preparaten			X		X
<i>Dyspepsieklachten</i>	Bijwerkingenprofiel			X	X	X
<i>Baxter of blister</i>	Dabigatran mogelijk verminderd werkzaam			X	X	X
<i>Interacterende medicatie</i>		Zie separate tabel in hoofdstuk 5				
<i>Kans op nierfunctie stoornis</i>		Voor doseringen zie tabel hieronder				

Voor juiste dosering zie paragraaf [3.1](#)

Indien er geen contra-indicaties zijn mag op de SEH al gestart worden met apixaban/rivaroxaban, voor dabigatran/edoxaban moet er eerst gestart worden worden met 5 dagen lmwh vooraleer dabigatran/edoxaban gestart kan worden. Patiënten met actieve maligniteiten dienen in principe met LMWH's behandeld te worden, patiënten met een anti-fosfolipidensyndroom met een vitamine K antagonist (zie ook contra-indicaties in hoofdstuk 4).

Bij langer bestaande atherosclerose (bijvoorbeeld een doorgemaakt ACS in het verleden) is rivaroxaban monotherapie niet inferieur aan behandeling met acetylsalicylzuur (COMPASS studie). Op basis van deze data hebben wij besloten dat het geoorloofd lijkt om bij patiënten met een VTE en aanwijzingen voor stabiele en langer bestaande atherosclerose NOAC monotherapie te geven (en dus zolang acetylsalicylzuur te staken).

Op basis van de extended studie mag bij een patiënt met een eenmalige idiopatische trombose waarbij besloten wordt in principe levenslang te behandelen na 6 maanden de dosering apixaban verlaagd worden naar 2dd2.5mg (24) of Rivaroxaban naar 1dd10mg (25).

Voor behandelduur zie NIV richtlijn “antitrombotisch beleid”:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.5 Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen

Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen wordt vooralsnog niet geadviseerd. Rivaroxaban is in vergelijking met LMWH even effectief en mogelijk effectiever in profylaxe na heup- of knieervangende operatie. Het risico op een ernstige (niet fatale) bloeding is echter groter en het risico op een heroperatie ook in vergelijking met LMWH. Dit maakt dat de voorkeur uitgaat naar profylaxe middels LMWH.

4 CONTRA-INDICATIES VOOR NOAC

Let op: alhier worden absolute en relatieve contra-indicaties vermeld. Interacties en eventuele daaruit volgende contra-indicaties staan genoemd onder hoofdstuk 4.3. Alle contra-indicaties (samenhangend met het verhoogde bloedingsrisico) die bij vitamine K-antagonisten gelden, zijn ook van toepassing voor de NOAC.

4.1 Absolute contra-indicaties

- Mitralisklepstenose en/of kleplijden met aanwezigheid van mechanoprotheses
- Leeftijd < 18 jaar
- Nierfunctiestoornissen
 - Klaring < 30 ml/min voor dabigatran
 - Klaring < 15 ml/min voor apixaban, edoxaban en rivaroxaban
- 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
- < 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
- Anti-fosfolipiden syndroom
- Klinisch significante actieve bloeding.
- Letsel of een aandoening die gepaard gaat met een significant risico op een ernstige bloeding.
- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.
- Een recente waarschuwing van IGZ over de beperkte houdbaarheid van dabigatran buiten de verpakking maakt dat dabigatran gecontraïndiceerd is bij patiënten die gebruik maken van een baxterrol/blisterverpakking.
- Bariatrische chirurgie

4.2 Relatieve contra-indicaties

- Kleplijden met aanwezigheid van een “verse” bioprothese (<3 maanden)
- Nierfunctiestoornis: voor doseringsaanpassingen bij verminderde nierfunctie zie paragraaf [3.1](#)
- Twijfel aan therapietrouw zoals bij kwetsbare ouderen (zoals omschreven in het VMS-programma), patiënten met een cognitieve stoornis en/of taalbarrière dient in ieder geval voor het starten van NOAC overleg met huisarts of verpleeghuisarts plaats te vinden - gebruik van acenocoumarol heeft als voordeel dat het controleerbaar is
- Neurostimulator, intrathecaal catheter voor chronische pijn in situ (slechts na overleg met (dienstdoend) neurochirurg
- Actieve maligniteit (voorkeur voor LMWH in het geval van DVT of longembolie, bij contra-indicatie voor lmwh kan edoxaban op basis van de recente hokusai VTE cancer studie als alternatief overwogen worden)(26).

- Ernstige hypoalbuminemie/nefrotisch syndroom: overleg met nefroloog
- Bij een Lichaamsgewicht > 120 kg of BMI > 40 kg/m² zijn er nog onvoldoende gegevens over de werkzaamheid, indien een NOAC toch wordt voorgeschreven zijn spiegelbepalingen aangewezen [26].

4.3 Contra-indicaties waarvan afgeweken kan worden na overleg specialist

- Trombocytopenie (trombocyten < 50 X 10⁹/L) (alleen na overleg hematoloog: stabiele trombocytopenie >20 en <50))
- MDRD ≥ 30 en < 50 ml/min in combinatie met hartfalen (alleen na overleg cardioloog)
- Doorgemaakte intracraniële bloeding. (alleen na overleg neuroloog: momenteel loopt er op de neurologie afdeling van het RadboudUMC de APACHE-AF study welke behandeling met NOACs na intracraniele bloedingen onderzoekt. Hiervoor dient een patiënt binnen 10 weken na de bloeding geïnccludeerd te worden).

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

5 INTERACTIES

Het voorschrijven van een NOAC vergt maatwerk. Voor alle NOAC's geldt dat zij substraten zijn van P-gp en/of CYP 3A4, maar zelf geen inhiberend effect hebben. Farmacokinetische interacties kunnen zorgen voor een toe – of afname van de plasmaconcentratie van het anticoagulans. Daarnaast bestaan er farmacodynamische interacties met een toegenomen bloedingsrisico voor alle NOAC met plaatjesaggregatieremmers, andere anticoagulantia en trombolytica. Onderstaande tabel vat dit samen (gebaseerd op Heidbuchel, Europace 2013), de kleurcodes corresponderen met te verrichten actie.³

Met dosisverlaging wordt bedoeld:

dabigatran 2dd 110 mg; rivaroxaban 1dd 15 mg; apixaban 2 dd 2,5 mg, edoxaban 1dd30mg .

Rood: gecontra-indiceerd

Oranje : dosis verlaging geïndiceerd

Geel: bij aanwezigheid van 2 of meer 'gele' interacties (medicijn of risicoverhogende factor) is evaluatie door een expert (apotheker, klinisch farmacoloog, vasculair geneeskundige) noodzakelijk. Dit kan leiden tot advies niet voor te schrijven, of een dosisaanpassing

T.a.v. het kortdurend gebruik van interacterende medicatie heeft bij een goed alternatief een andere keuze de voorkeur en moet bij ontbreken daarvan een individuele afweging gemaakt te worden. Daarbij kan i.o. met de lokaal stollingsdeskundige op indicatie (bij langer gebruik) het bepalen van spiegels overwogen worden.

Zie www.NOACforAF.eu (update maart 2018) (2)

Medicament	Effect	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Amiodaron	Toename plasmaconcentratie NOAC				
Claritromycine ^A					
Cyclosporine ^A					1dd 30mg
Diltiazem					
Dronedaron					1dd 30mg
Erytromycine ^A					1dd 30mg
Fluconazol ^A					1dd 30mg
HIV-protease remmers					
Itraconazol					1dd 30mg
Ketoconazol					1dd 30mg
Kinidine ^A					
Posaconazol					1dd 30mg
Tacrolimus ^C					
Verapamil ^A			2dd 110 mg		
Voriconazol					1dd 30mg
Carbamazepine		Afname concentratie NOAC			
Fenobarbital					
Fenytoïne					
Rifampicine					
St. Janskruid					
<i>Farmacodynamische interactie</i>	Effect	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Trombocytenaggregatieremmers					
ASA					
Clopidogrel					
Prasugrel					
Ticagrelor ^B					

NSAID's					
(Parenterale) anticoagulantia					
Trombolytica					
Legenda: rood = contraindicatie; geel = voorzichtigheid geboden, overweeg overleg; grijs = geen gegevens bekend; wit = geen interactie					
Anticoagulantia	Ongefractioneerde heparine, laag-moleculaire heparine, fondaparinux, enoxaparine, bivalirudine, argatroban, danaparoid, vitamine K antagonisten				
Trombolytica	Alteplase, reteplase, tenecteplase				

Overig:

- A. Nog geen data bekend. Apixaban is uit praktische overwegingen gelijk gesteld aan rivaroxaban op basis van overeenkomstige farmacokinetiek, waarbij de onderlinge te verwachten verschillen klein zijn. Mogelijk is apixaban minder afhankelijk van CYP3A4 metabolisme dan rivaroxaban.³
- B. Niet opgenomen in Heidbuchel. Ticagrelor remmer en substraat CYP3A4 en Pgp. Bij dabigatran stijging AUC 46%. Gezien ook farmacodynamische interactie gebruik gecontraïndiceerd. Voor rivaroxaban en apixaban geen gegevens bekend, op basis van mechanistische argumenten gelijk gesteld met dabigatran
- C. Dabigatran gecontraïndiceerd. Voor de Xa inhibitoren nog onvoldoende data, studies zijn onderweg.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

6 LABORATORIUMTESTEN

Routine controle van het gebruik van de NOAC met behulp van laboratoriumtesten is niet noodzakelijk.

- De waarde van screeningstesten zoals APTT en PT kent zijn beperking/zijn onbetrouwbaar
- Bij voorkeur dienen specifieke testen gebruikt te worden
- Bij vermoeden van falen therapie, therapieontrouw, intoxicaties, acute chirurgie, ernstige of levensbedreigende bloedingen dient laboratoriumonderzoek plaats te vinden bij voorkeur met specifieke testen naast bepaling van APTT en PT. Bloed voor een **piekspiegel** dient **3 uur na inname** te worden afgenomen.
- NOACs kunnen andere diagnostische stollingstesten beïnvloeden. Dit dient voor elk laboratorium afzonderlijk in kaart te worden gebracht.

6.1 Screeningstesten (kwalitatief: aantonen-uitsluiten)

Bij dabigatran gebruik:

- APTT
- Een volledig normale APTT (UMC ≤ 34 sec, CWZ ≤ 34 s, Pantein ≤ 32 sec, SMK ≤ 32 sec) sluit een relevante dabigatran spiegel nagenoeg uit.
- Na recente (< 3 uur) inname kan de waarde van de APTT nog normaal zijn en is de uitslag niet betrouwbaar.
- De mate van verlenging van de APTT is geen maat voor de antistollings intensiteit.

Bij rivaroxaban, apixaban en edoxaban gebruik:

- Zowel de APTT en PT zoals routinematig gebruikt in oa het Radboudumc zijn onvoldoende gevoelig om gebruik van apixaban, edoxaban of rivaroxaban met voldoende zekerheid uit te sluiten.^{9,10,11}

[TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE](#)

6.2 Specifieke testen (NOAC spiegels)

Met specifieke testen wordt de afgeleide concentratie van de NOAC gemeten en zij geven de mate van antistolling weer (27-29).

Bij dabigatran gebruik:

- Dabigatran (anti IIa)
- Concentratie dabigatran wordt weergegeven in ng/ml: relevante dabigatran concentratie afwezig indien < 30 ng/ml. **NB huidig meetbereik anti-IIa spiegel tot < 50 ng/ml; bij een normale aptt en spiegel <50ng/ml als vrijwel afwezig (<30ng/ml) te beschouwen.**
- De te verwachten concentratie hangt af van de dosering en het meetmoment ten opzichte van laatste inname. Er zijn slechts beperkte data beschikbaar, de data in de tabel zijn uitsluitend richtinggevend.

Dosis Dabigatran	Vrijwel afwezig indien*	Waargenomen concentraties (ng/ml)		Waargenomen concentraties bij overdosering (ng/ml)	
		Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
1 dd 220mg	< 30 ng/ml	30-450	10-100	>450	>67
2 dd 150mg	< 30 ng/ml	60-450	30-225	>450	>200
2 dd 110mg	< 30 ng/ml	80-300	40-150	>450	>200

Overgenomen uit Leidraad 1 tabel 2B blz 12 en supplementary tables in (30).

Bij rivaroxaban gebruik

- Rivaroxaban (anti Xa)
- Concentratie rivaroxaban wordt weergegeven in ng/ml: relevante rivaroxaban concentratie afwezig indien < 20ng/ml.
- De te verwachten concentratie hangt af van de dosering en het meetmoment ten opzichte van laatste inname. Er zijn slechts beperkte data beschikbaar, de data in de tabel zijn uitsluitend richtinggevend.

Dosis Rivaroxaban	Vrijwel afwezig indien	Waargenomen concentraties (ng/ml)		Waargenomen concentraties bij overdosering (ng/ml)	
		Piek na 2-4 uur	Dal na 24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
1 dd 10 mg	< 20 ng/ml	50-300	0-100	>300	>100
1 dd 20mg	< 20 ng/ml	150-350	5-100	> 350	> 120

Overgenomen uit Leidraad1 tabel 2D blz 13 en supplementary tables in (30)

Bij apixaban gebruik

- Apixaban (antiXa)
- Concentratie apixaban wordt weergegeven in ng/ml: relevante apixabanconcentratie afwezig indien < 20ng/ml.
- Data of piek of dal concentraties en interferentie met overige stolltesten zijn op dit moment beperkt beschikbaar.

Dosis apixaban	Vrijwel afwezig indien	Waargenomen concentraties (ng/ml)		Waargenomen concentraties bij overdosering (ng/ml)	
		Piek na 2-4 uur	Dal na 24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
2 dd 2,5 mg	< 20 ng/ml	60	15-83		
2 dd 5 mg	< 20 ng/ml	128.5	29-186		

Overgenomen uit supplementary tables in (30), beperkte waarden beschikbaar.

Bij edoxaban gebruik

- edoxaban (antiXa)
- Concentratie edoxaban wordt weergegeven in ng/ml: data over 'relevante edoxaban concentratie afwezig indien' volgt
- Data of piek of dal concentraties en interferentie met overige stolltesten zijn op dit moment beperkt beschikbaar en **lokaal is er nog geen CE gemarkeerde test beschikbaar** -> overleg met vasculair geneeskundige/stollingsarts

Dosis Edoxaban	Vrijwel afwezig indien	Waargenomen concentraties (ng/ml)		Waargenomen concentraties bij overdosering (ng/ml)	
		Piek na 2-4 uur	Dal na 24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
1 dd 30 mg	< 10 ng/ml	120	9-45		
1 dd 60 mg	< 10 ng/ml	120-300	10-62		

Overgenomen uit supplementary tables in (30), beperkte waarden beschikbaar

Ter vergelijking de semi-recent gepubliceerde internationale data (31)

Table 1. Steady-state plasma DOAC concentrations

Drug	Dose, mg	Trough concentration, ng/mL		Peak concentration, ng/mL	
		Median	5 th to 95 th percentile	Median	5 th to 95 th percentile
Dabigatran ²	150 BID	90	31-225	184	64-443
Rivaroxaban ³	20 daily	26	6-87	270	189-419
Apixaban ⁴	5 BID	103	41-230	171	91-321
Edoxaban ⁵	60 daily	22	10-40*	170	120-250*

* Interquartile range.

Er zijn slechts beperkte data beschikbaar over interferentie NOACs met uitslag overige "routine" stollingstesten UMCN. Voor zover bekend zijn deze weergegeven in bijlage 3.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7 BELEID BIJ INGREPEN

7.1 Algemeen

De handelswijze wordt bepaald door:

- a. tijdstip laatste dosis in relatie chirurgie
- b. nier/(lever)functie van de betreffende patiënt
- c. bijkomende medicatie
- d. bloedingsrisico van ingreep, anesthesietechniek (zie tabel 4)
- e. bloedingsanamnese bij eerdere ingrepen
- f. risico op trombo-emboliën na stoppen.

Het beleid is hieronder uitgesplitst in beleid bij electieve ingrepen en bij niet-electieve ingrepen.

7.2 Beleid bij electieve ingrepen (1, 32, 33)

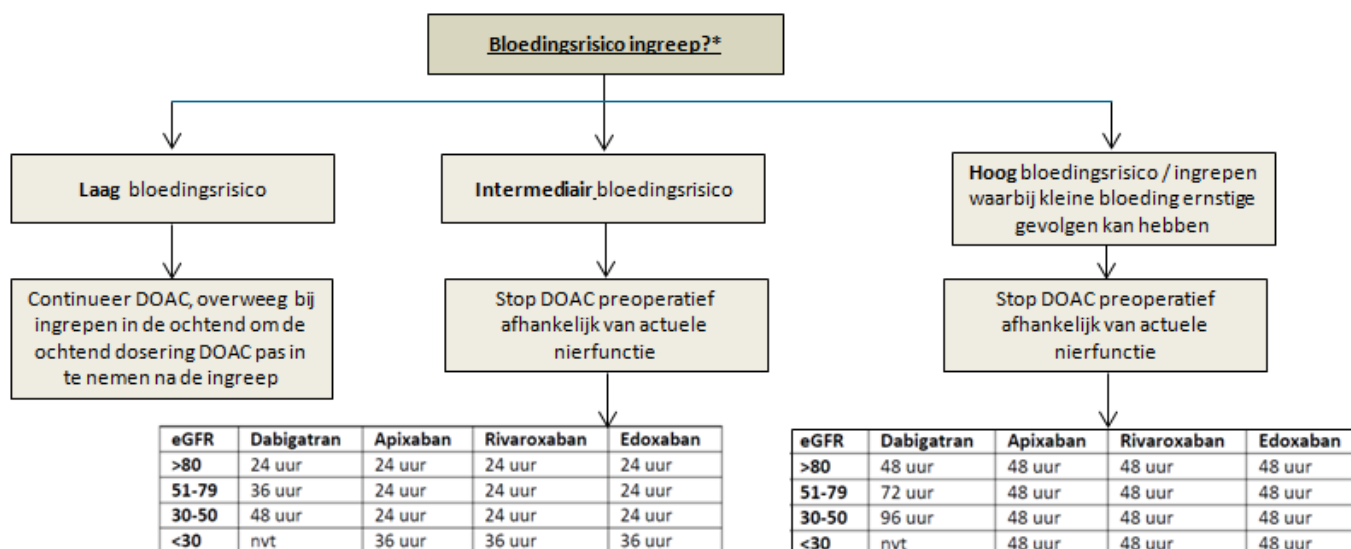
Uitgangspunten:

In tegenstelling tot vitamine K antagonisten is bridging c.q. preoperatieve start LMWH profylaxe niet rationeel pre-operatief bij gebruik van een NOAC. De reden hiervoor is dat een NOAC een vrijwel even korte halfwaardetijd heeft als LMWH (34).

Het risico dient op individuele basis te worden ingeschat en de duur van staken voorafgaand aan de ingreep wordt bepaald met behulp van tabel Fout! Verwijzingsbron niet gevonden. voor electieve ingrepen en tabel Fout! Verwijzingsbron niet gevonden. voor neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade. Voor beleid bij niet electieve ingrepen zie hoofdstuk 0.

Overleg bij patiënten met een recente Longembolie/DVT < 3 maanden geleden met internist-vasculair geneeskundige. Bij voorkeur dient de ok uitgesteld te worden, indien niet mogelijk overleg met internist-vasculair geneeskundige of aanvullende maatregelen nodig zijn (bijv. plaatsen vena cava filter voor tijdelijke overbrugging van de acute fase). In tabel wordt schematisch het minimale interval aangegeven tussen laatste inname en ingreep. Deze is afhankelijk van de NOAC, nierfunctie, bloedingsrisico van de ingreep, risico rondom zenuwblokkade en laboratoriumtesten.

Preoperatief beleid bij Direct-werkende Orale AntiCoagulantia (DOACs)

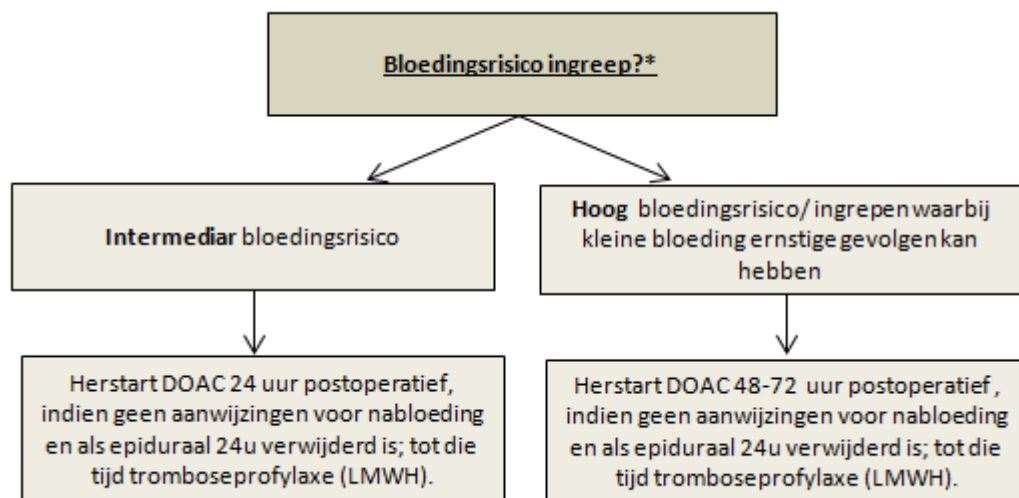


*Voor inschatten van bloedingsrisico voor ingrepen zie in de bijlage:

- tabel [14.2.1](#) "inschatten van bloedingsrisico algemeen"
- tabel [14.2.2](#) "inschatten van bloedingsrisico bij radiologische ingrepen"
- Tabel [bloedingsrisico](#) perifere zenuwblokkade "bloedingsrisico bij perifere zenuwblokkade".

[TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE](#)

Postoperatief beleid bij Direct-werkende Orale AntiCoagulantia (DOACs)



*Voor inschatten van bloedingsrisico voor ingrepen zie in de bijlage:

- tabel [14.2.1](#) "inschatten van bloedingsrisico algemeen"
- tabel [14.2.2](#) "inschatten van bloedingsrisico bij radiologische ingrepen"
- Tabel [bloedingsrisico](#) perifere zenuwblokkade "bloedingsrisico bij perifere zenuwblokkade".

[TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE](#)

7.3 Beleid bij niet-electieve ingrepen

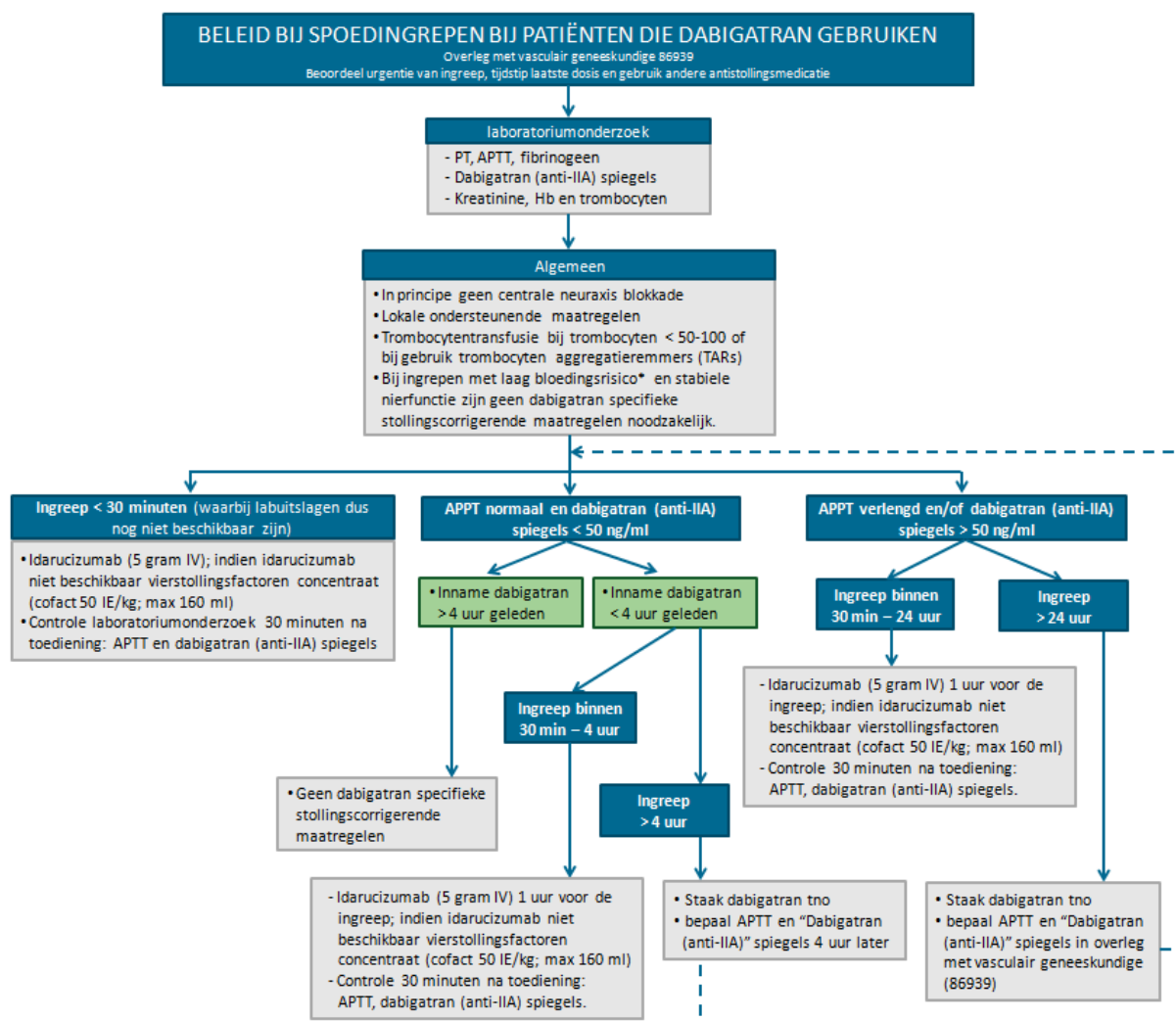
Beleid bij acute ingrepen en NOAC gebruik

Bij acute ingrepen is er bij gebruik van een NOAC sprake van een verhoogd bloedingsrisico. Zo mogelijk moet daarom tot minimaal 12-72 uur na laatste inname van een NOAC worden gewacht met de ingreep. Maak op basis van tijdstip laatste inname NOAC, de MDRD en de uitslag van stollingsonderzoek een inschatting van het antistollingsniveau. Bevestig dit zo snel mogelijk middels anti- IIa/Xa spiegels (in principe binnen een uur beschikbaar met uitzondering van edoxaban).

Het beleid is schematisch hieronder weergegeven voor Dabigatran, op de volgende blz staat het schema voor de anti-Xa remmers apixaban, edoxaban en rivaroxaban.

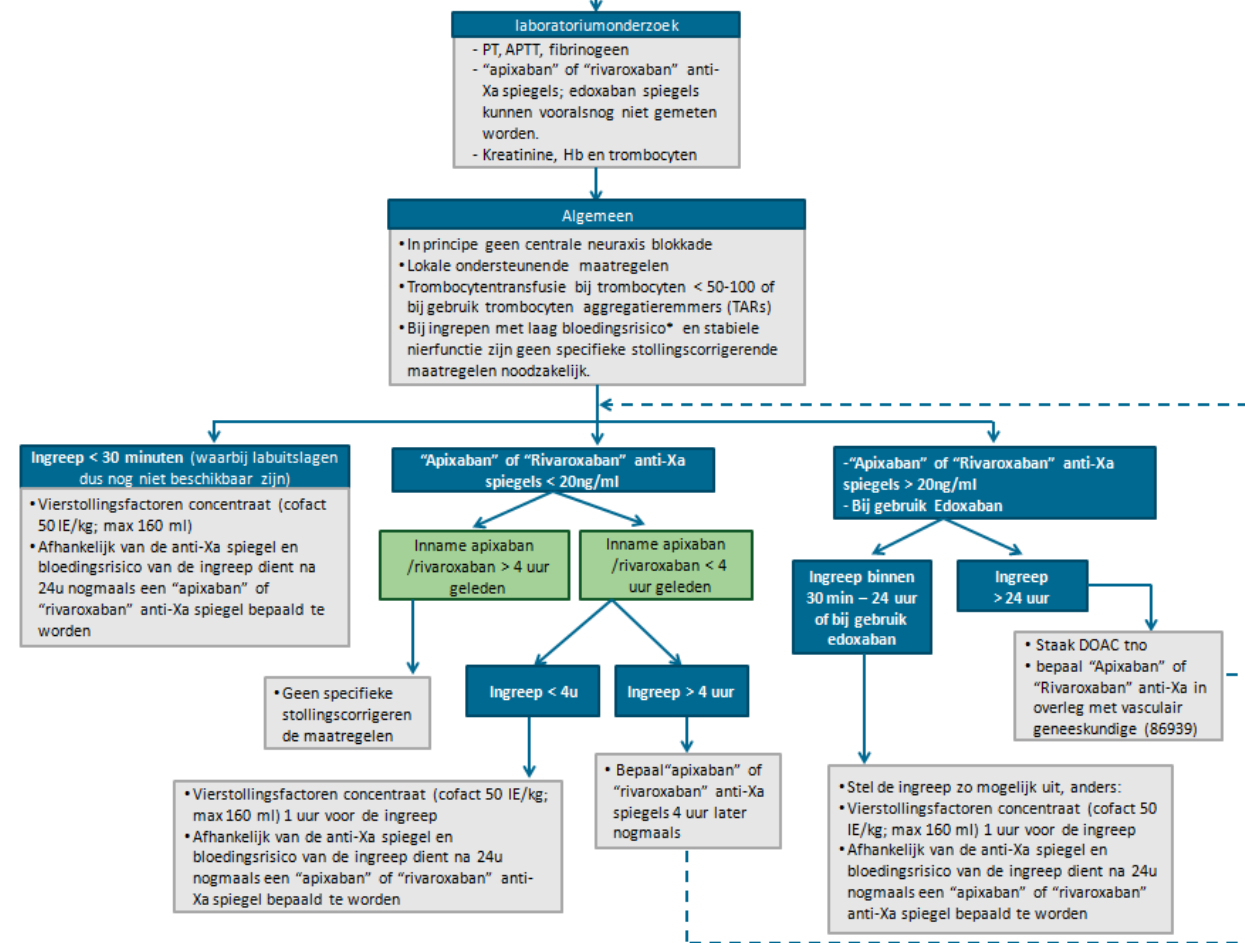
Overweeg ook aanvullende maatregelen zoals:

- Actieve kool, overweeg indien inname < 2 uur voor presentatie tenzij contra-indicatie (dus alleen geven bij goed bewustzijn of gezekerde ademweg, geen co-inname van etsende stoffen).
- In uitzonderingsgevallen (hoge dosis, sterk verlengde T1/2) kan bij hemodynamisch stabiele patiënten die dabigatran gebruiken hemodialyse (zonder heparine) zinvol zijn (na 2 uur 64% verwijderd, na 4 uur 68%)⁷, niet zinvol bij rivaroxaban, apixaban en edoxaban.



BELEID BIJ SPOEDINGREPEN BIJ PATIËNTEN DIE Xa-REMMERS GEBRUIKEN (APIXABAN/EDOXYBAN/RIVAROXABAN)

Overleg met vasculair geneeskundige 86939
Beoordeel urgentie van ingreep, tijdstip laatste dosis en gebruik andere antistollingsmedicatie



TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE

7.4 NOAC en regionale anesthesie

Neuraxis blokkade (epiduraal en/of spinale blokkade)

- Toepassing van een neuraxisblokkade aan patiënten waarbij een stollingremmend effect door een NOAC bestaat wordt op theoretische gronden ontraden. De richtlijn neuraxis blokkade en antistolling is herzien en dient te worden gevolgd. Indien aan de juiste tijdsintervallen van staken van een NOAC wordt geadhereerd bestaat er geen contra-indicatie bestaat voor een neuraxis-blokkade. (http://www.anesthesiologie.nl/uploads/118/29/Richtlijn_antistolling_DEF.pdf).
- Spinale en epidurale zenuwblokkades dienen NIET te worden toegepast bij gebruik van een NOAC in de laatste 48 tot 96 uur afhankelijk van het middel en/of nierfunctie (Zie ook tabel **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**).
- Een NOAC mag niet eerder herstart worden dan 24 uur na het verrichten van een neuraxis blokkade of het verwijderen van een neuraxis katheter. Wel kan overwogen worden om 6 uur na een neuraxis blokkade of 6 uur na het verwijderen van een neuraxis katheter een halve (intensieve) profylaxe LMWH te geven voor trombose-profylaxe bij een hoog trombose-risico.
- Een neuraxis-katheter in situ is een contra-indicatie voor een NOAC.

Perifere zenuw-blokkade

- Er ontbreekt voldoende bewijs met betrekking tot de veiligheid van perifere zenuw blokkade bij patiënten die een NOAC gebruiken. De richtlijn neuraxis blokkade en antistolling momenteel herzien door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) met inclusie van perifere zenuw blokkade en voor een betere positionering dient deze dan ook te worden afgewacht. De werkgroep is echter van mening dat indien aan de juiste tijdsintervallen van staken van een NOAC wordt geadhereerd er geen contra-indicatie bestaat voor een perifere zenuw blokkade.
- Bij perifere zenuwblokkades wordt uitgegaan in dit document van een geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie; hierbij wordt indicatief de kans op een bloeding geschat en indien een bloeding optreedt het risico op een ernstige bloedingscomplicatie. Voor een lijst wordt verwezen naar de afdeling Anesthesiologie van het desbetreffende ziekenhuis.
- Een perifere zenuwkatheter met een relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie in situ is een contra-indicatie voor een NOAC.
- Het verdient *aanbeveling* om bij het verrichten van een perifere zenuwblokkade met en/of verwijderen van een perifere zenuwkatheter met een relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie de zelfde tijdsintervallen voor staken en herstarten van NOAC aan te houden als voor een neuraxis-blokkade
- Het verdient *aanbeveling* om bij het verrichten van een perifere zenuwblokkade met een relatief laag geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie de zelfde tijdsintervallen voor staken en herstarten aan te houden als voor een laag-standaard bloedings-risico. Een uitzondering kan worden gemaakt voor patiënten bij wie een perifere zenuw-blokkade met een relatief laag geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie geïndiceerd wordt geacht en de NOAC niet eerder gestaakt kan worden. Bij voorkeur wordt perifere zenuwblokkade met een relatief laag geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie echogeleid uitgevoerd. Het verdient *aanbeveling* om een perifere zenuw-catheter met een relatief laag geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie te verwijderen als de stolling het meest optimaal is onder NOAC gebruik (= minimaal 1 x de halfwaardetijd).

7.5 Acut herseninfarct en trombolysie

Behandeling voor acut herseninfarct (binnen 4,5 tot 6 uur na begin van symptomen)¹:

- Trombolysie met intraveneus tissue plasminogen activator (rt-PA) is mogelijk indien:
 - Bij **dabigatran** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift EN aPTT normaal (UMC en CWZ \leq 34 sec, Pantein \leq 32 sec, SMK \leq 32 sec) EN indien > 4 uur na laatste gift dabigatran EN (Dabigatran (anti IIa)) < 50 ng/ml, OF onmiddellijk na toediening idarucizumab (zie ook hoofdstuk 10.1 “antidota”)
 - Bij **rivaroxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en indien rivaroxaban anti-Xa-test < 20 ng/ml, indien anti-Xa tussen de 20-100 kan trombolysie overwogen worden, indien anti-Xa > 100 is trombolysie gecontraïndiceerd(36).
 - Bij **apixaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en indien apixaban anti-Xa-test < 20 ng/ml.
 - Bij **edoxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en na overleg met stollingsdeskundige over uitslag anti-Xa-test;

NB: Indien er sprake is van een proximale occlusie als oorzaak van herseninfarct bij patiënt die vitamine K antagonist of doac gebruikt, dient intra-arteriële behandeling direct plaats te vinden, zonder intraveneuze trombolysie. Alleen in individuele gevallen met veel uitval en geen mogelijkheid tot intra-arteriële behandeling valt (eventueel in overleg met de stroke telefoon) te overwegen dabigatran te couperen middels idarucizumab. Overleg in dit geval altijd met vasculair geneeskundige/stollingsdeskundige (*86939).

- In de eerste twee weken na een invaliderend herseninfarct geen NOAC starten in verband met waarschijnlijk verhoogd risico op hemorragische transformatie van het herseninfarct. Dit advies is conform het advies dat nu bestaat over VKA. Na een TIA kan wel de volgende dag gestart worden en na een niet-invaliderend herseninfarct na zeven dagen.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.6 Longembolie en trombolysie

Indien bij longembolieën trombolysie is geïndiceerd¹:

- Trombolysie met intraveneus tissue plasminogen activator (rt-PA).
 - Bij **dabigatran** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en aPTT (UMC en CWZ \leq 34 sec, Pantein \leq 32 sec, SMK \leq 32 sec) of dabigatran (Dabigatran (anti IIa)) < 10 ng/ml
 - Bij **rivaroxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en rivaroxaban anti-Xa-test < 5ng/ml.
 - Bij **apixaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift uitslag apixaban anti-Xa-test < 20ng/ml.
 - Bij **edoxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en na overleg met stollingsdeskundige over uitslag anti-Xa-test;
- Mechanische trombectomie: alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek, waarbij regels van onderzoek gelden.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.7 Puncties en injecties

Subcutane puncties/injecties

- Geclassificeerd als zeer laag bloedingsrisico
- Continueren NOAC

Alle vaccinaties subcutaan toedienen

- Griepvaccinatie, tetanus, Hepatitis A, Hepatitis B, rabiës
 - Hepatitis A en B subcutaan: controle titer
 - Rabiës subcutaan: alleen in ervaren centra

Intramusculaire en intra-articulaire injecties/puncties

- Geclassificeerd als standaard bloedingsrisico
- Geen gegevens over veiligheid
- Terughoudendheid geboden

Planning intramusculaire / kleine intra-articulaire ingrepen

- Bij 2 dd dosering
 - 1 dosis overslaan
 - Ingrep 12 -18 uur na laatste gift
 - Herstart conform schema (minimaal 6 uur na ingrep)
- Bij 1 dd dosering
 - Ingrep 24 uur na laatste gift
 - Herstart 6 uur na ingrep
(dus: normale dagdosis, later dan normaal)
 - Volgende dag conform schema

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.8 Lumbaalpunctie

Er ontbreken data betreffende de veiligheid van lumbaalpuncties tijdens gebruik van NOAC.

- Volg advies ingrep hoog risico
- Bij acute indicatie, bijvoorbeeld verdenking bacteriële meningitis, zal het bloedingsrisico van een punctie afgewogen moeten worden tegen het alternatief van starten met antibiotische therapie na afname bloedkweken en het risico van langer door moeten behandelen indien negatief.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.9 Vaccinaties

Er zijn geen gegevens over bloedingcomplicaties bij intramusculaire injecties bij de NOAC, voornamelijk is terughoudendheid geboden. Bij het gebruik van NOAC kunnen vaccinaties veilig subcutaan worden toegediend conform het geldende beleid bij VKA's. De griepvaccinatie kan subcutaan worden toegediend. Dit geldt ook voor eventuele tetanusinjecties.

7.10 Overdosering

Bij een (vermoeden van) overdosering dient allereerst te worden nagegaan wanneer de patiënt de overdosis NOAC heeft ingenomen. Indien dit minder dan 2 uur geleden heeft plaatsgevonden, is toedienen van actieve kool aangewezen, tenzij contra-indicatie (dus alleen geven bij goed bewustzijn of gezeekerde ademweg, geen co-inname van etsende stoffen). Daarnaast dient laboratoriumonderzoek te worden ingezet (APTT en PT; bij dabigatran dabigatran anti IIa test; bij rivaroxaban, apixaban en edoxaban anti- Xa test). Bij afwezigheid van bloeding geen specifieke preventieve maatregelen.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

8 POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN NOAC'S (37)

Omdat de NOAC al 2-3 uur na toediening een therapeutisch antistollend effect geven, moet voorzichtigheid worden betracht.

Absolute contra-indicaties voor hervatten NOAC postoperatief zijn

- Neuraxiaal (spinaal/epiduraal) katheter in situ of perifere zenuw blokkade met relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie (dit geldt ook voor profylactische dosering NOAC)
- Binnen **24** uur na verwijderen van neuraxiaal katheter of perifere zenuw blokkade met relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie
- Geen orale intake/resorptie mogelijk, drain in situ
- Onvoldoende chirurgische hemostase /stollingstoornissen/ mogelijkheid heroperatie
- MDRD < 30 ml/min voor dabigatran, <15 ml/min voor de Xa inhibitoren (met doseringsaanpassing zo nodig)
- Binnen **48** uur bij patiënten met hoog bloedingsrisico en/of ingrepen waarbij bloedingscomplicaties ernstige gevolgen heeft.

Herstart Dabigatran / Rivaroxaban / Apixaban/ Edoxaban (na beoordeling hemostase en risico heroperatie door de operateur)

Bij patiënten met een perioperatief laag tromboserisico

- Bij patiënten op de dagbehandeling/kleinere ingrepen minimaal 24 uur na einde ingreep
- Bij patiënten met hoog bloedingsrisico en/of ingrepen waarbij bloedingscomplicaties ernstige gevolgen heeft na 48 uur.

Bij patiënten met een hoog tromboserisico ingreep en/of patiënten met zelf een hoog tromboserisico

- Tot 6 uur na procedure GEEN antithrombotische therapie.
- 6-48 uur na procedure:
 - Overweeg een profylactische (intensieve) dosis LMWH
 - Alternatief (bij voorkeur niet) kan zijn: NOAC dosis zoals geadviseerd voor profylaxe veneuze tromboembolie indien geen contra-indicaties (zie boven).
- Als er contra-indicaties zijn voor herstart NOAC of voor een ander therapeutisch alternatief 48 uur na ingreep dient door coördinerend behandelaar overlegd te worden met “lokaal aan te wijzen instantie” aangaande het antistollingsbeleid.

Het peri-operatieve beleid ten aanzien van NOACs is weergegeven in paragraaf **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden..** Voor het herstarten van NOACs na een bloeding zie paragraaf_0.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

9 OVERZETTEN VAN EN NAAR NOAC

Van VKA naar NOAC (dabigatran/rivaroxaban/apixaban/edoxaban)

Zowel voor dabigatran, rivaroxaban, apixaban als edoxaban kan hetzelfde beleid worden aangehouden.

Algemene maatregelen

- Bepaal de nierfunctie en stel de dosering dabigatran/rivaroxaban/apixaban vast.
- Stop VKA en bepaal INR:
 - Acenocoumarol bepaal INR na 1 dag stop
 - Fenprocoumon bepaal INR na 5 dagen stop.
- Start dabigatran/rivaroxaban/apixaban/edoxaban afhankelijk van INR:
 - $INR \leq 2.0$: start dabigatran/rivaroxaban/apixaban/edoxaban
 - $INR > 2.0$: herhaal INR bepaling na 1-3 dagen rekening houdend met T1/2 VKA (bij fenprocoumon kan evt. Vit K gegeven worden)

Voor halfwaardetijden VKA zie noot¹, let op fenprocoumon heeft een zeer lange halfwaardetijd, zo nodig is een extra INR controle aangewezen als er besloten wordt om vitamine K toe te dienen.

Van NOAC (dabigatran/rivaroxaban/apixaban/edoxaban) naar VKA

Hierbij is er wel een onderscheid tussen dabigatran en rivaroxaban/apixaban/edoxaban

Dabigatran

- Nierfunctie is van belang
- INR is ongevoelig voor dabigatran

MDRD ≥ 50 mL/min:

- Start acenocoumarol/fenprocoumon volgens gangbaar opstart schema
- Controleer INR dag 3. Doseer VKA volgens gangbare procedure
- Bepaal 3 x per week de INR en
- Stop dabigatran als $INR \geq 2$ is.

MDRD 30-50 mL/min:

- Start acenocoumarol/fenprocoumon volgens gangbaar opstart schema
- Controleer INR dag 3. Doseer VKA volgens gangbare procedure,
- Bepaal 3 x per week INR totdat de $INR \geq 2$, maar
- Stop dabigatran zodra $INR \geq 1.8$

1

VKA	Halfwaardetijd	Wash out
Fenprocoumon	140 uur (5-7 dagen)	7-14 dagen
Acenocoumarol	8-11 uur	2 dagen
Warfarine	40 uur (40-50 uur)	3-5 dagen

MDRD <30 mL/min: omzetten i.o. met stollingsdeskundige; in principe contra-indicatie

Rivaroxaban, apixaban en edoxaban

- Neem INR af voordat dagdosis rivaroxaban/edoxaban, of ochtenddosis apixaban wordt ingenomen, dalwaarde.
- INR meting d.m.v. Coagucheck is niet geschikt

MDRD \geq 30mL/min:

- Start acenocoumarol/fenprocoumon volgens gangbaar opstart schema
- Controleer INR dag 3. Doseer VKA volgens gangbare procedure,
- Bepaal 3 x per week INR en
- Stop rivaroxaban, apixaban of edoxaban indien INR \geq 2 is.

MDRD <30 mL/min: omzetten i.o. met stollingsdeskundige; in principe contra-indicatie.

Van LMWH/UFH naar NOAC (dabigatran/rivaroxaban/apixaban/edoxaban)

- NOAC kunnen worden gestart/herstart 0-2 uur voor de geplande volgende dosis LMWH.
- Bij gebruik van een perfusor met standaard heparine (UFH) kunnen NOAC direct na staken pomp worden gestart/hervat.
- Geen gelijktijdig gebruik NOAC en LMWH/UFH!

Van NOAC (dabigatran/rivaroxaban/apixaban/edoxaban) naar LMWH/UFH (buiten indicatie bridging)

- Start LMWH/UFH op tijdstip volgende dat dosis rivaroxaban/dabigatran/apixaban/edoxaban zou worden gegeven.

Van dabigatran naar rivaroxaban, apixaban of edoxaban

- MDRD > 50 ml/min: 12-24 uur na laatste dabigatran inname start ofwel met rivaroxaban 20 mg 1dd, edoxaban 1dd 60 mg of apixaban 5 mg 2dd.
- MDRD 30- 50ml/min: 24-48 uur na laatste dabigatran inname start ofwel met Rivaroxaban 15 mg 1dd of met apixaban 2 dd 5 mg, of edoxaban 30mg 1dd

Van rivaroxaban naar dabigatran of apixaban/edoxaban

- Start dabigatran of apixaban/edoxaban op tijdstip volgende dosis rivaroxaban zou worden gegeven.

Van edoxaban naar rivaroxaban/apixaban of dabigatran

- Start dabigatran of apixaban op tijdstip volgende dosis rivaroxaban zou worden gegeven.

Van apixaban naar dabigatran of rivaroxaban/edoxaban

- Start dabigatran of rivaroxaban/edoxaban op tijdstip volgende dosis apixaban zou worden gegeven.

10 BELEID BIJ BLOEDINGEN

Het beleid bij bloedingen hangt sterk af van de ernst van de bloeding. In geval van een matig tot ernstige bloeding dient altijd overleg plaats te vinden met de verantwoordelijk specialist van het ziekenhuis (i.e. de stollingsdeskundige / vasculair geneeskundige).

Om de ernst van de bloeding te bepalen zie onderstaande voorbeelden:

Milde bloeding

bijvoorbeeld kortdurende neusbloeding, tandvleesbloeding

(Matig) ernstige bloedingen

bijvoorbeeld daling van Hb $\geq 1,2$ mmol/L,

transfusie ≥ 2 units erythrocyten of

symptomatische bloeding in kritisch orgaan zoals bloeding intra-oculair, intramusculair met compartiment syndroom, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal

Levensbedreigende bloedingen

bijvoorbeeld, daling van Hb $\geq 3,0$ mmol/L

transfusie ≥ 4 units erythrocyten

hypotensie/shock

Intracraniele/neuraxiale bloedingen

Afhankelijk van de ernst van de bloeding en welk NOAC is het beleid weergegeven in onderstaand schema.

Registreer bloedingen/complicaties middels meldingsformulier, zie bijlage 4 in paragraaf 14.4

10.1 Antidota

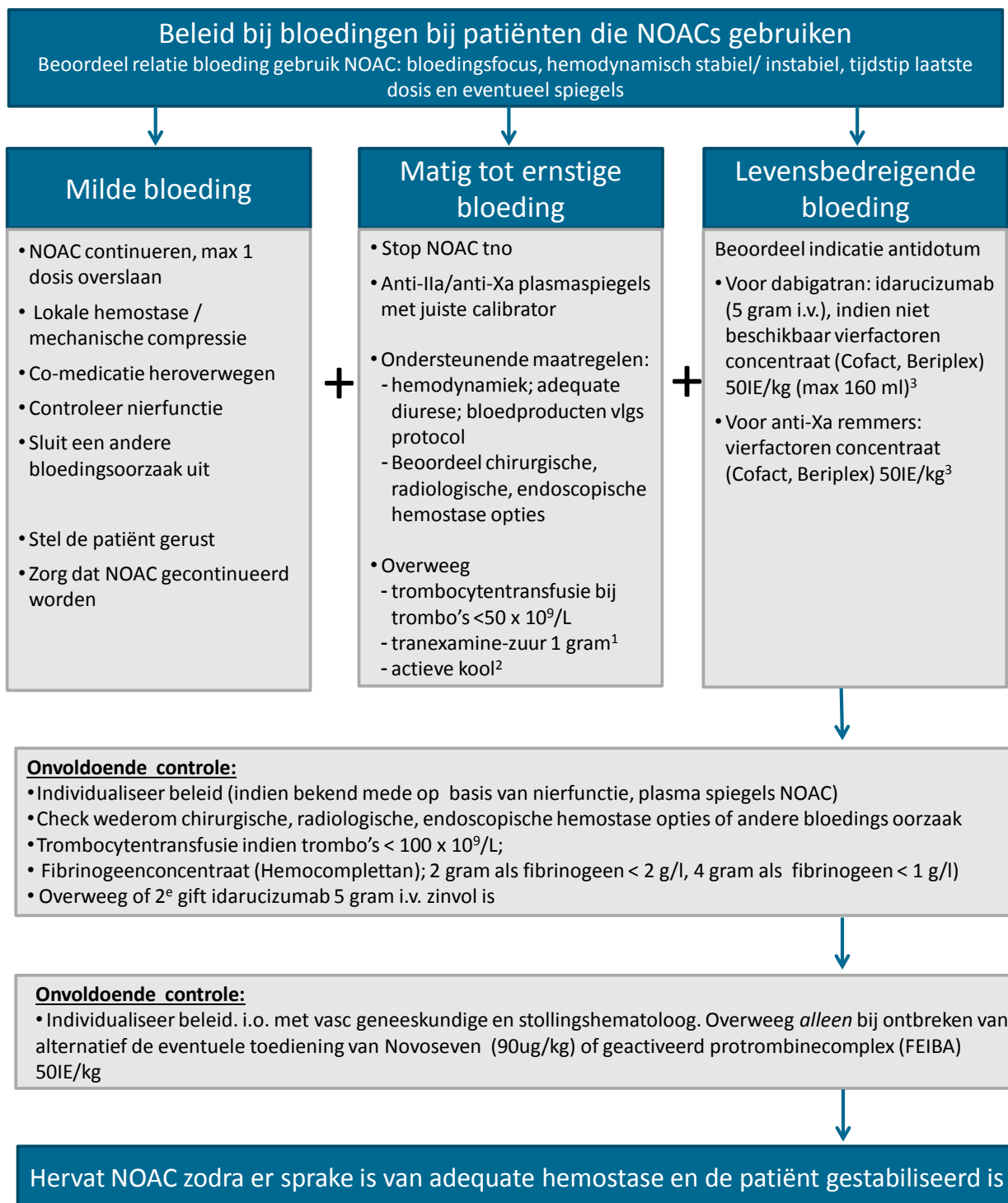
Voor apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn geen specifieke antidota beschikbaar maar uitkomsten bij bloedingen in fase drie trials zijn niet slechter dan bij VKA ondanks het ontbreken van een antidotum (38). Voor dabigatran is voor levensbedreigende bloedingen of voor spoedingrepen wel een antidotum beschikbaar (Idarucizumab). Overleg altijd met vasculaire achterwacht/stollings-deskundige.

Vanaf 2016 is er voor dabigatran ook buiten studieverband het antidotum Idarucizumab beschikbaar (2 intraveneuse toedieningen van 2,5 gram idarucizumab in 50ml NaCl 0.9% met 15 minuten interval). Vooralsnog zal de indicatie voor het toedienen van idarucizumab beperkt zijn tot de indicaties die gesteld werden in de recent gepubliceerde RCT (35):

- Manifeste bloeding waarvan de behandelend arts aangeeft dat een antidotum gewenst is
- een indicatie voor een spoedoperatie of spoedprocedure waarbij adequate hemostase gewenst is (spoed betekent binnen 4 uur).

In deze RCT normaliseerden de stollingstesten binnen enkele minuten bij 88-98% van de patiënten. In geval van idarucizumab toediening is er dan ook geen indicatie meer voor vierstollingsfactor concentraat (Cofact[®], Beriplex[®]).

10.2 Schematisch overzicht (35, 39)



1. Tranexaminezuur contra-indicaties: Macroscopische hematurie. TURP. Subarachnoidale bloeding. Overleg bij diffuus intravasale stolling (DIS) met stollingsdeskundige;
2. Actieve kool, overweeg indien inname < 2 uur voor presentatie tenzij contra-indicatie (dus alleen geven bij goed bewustzijn of gezekerde ademweg, geen co-inname van etsende stoffen).
3. 25-50 IE/kg (max 160ml) in geval van massaal bloedverlies bij trauma in verband met verhoogde trombine generatie.
4. De halfwaardetijden van stollingsfactoren II, VII, IX, X in cofact zijn respectievelijk 60 uur, 6 uur, 24 uur en 40 uur.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

Herstart antistolling na ernstige bloeding

Er is geen bewijs uit gerandomiseerde klinische trials met betrekking tot de vraag of en wanneer orale anticoagulantia hervat dienen te worden bij patiënten die een hersenbloeding, gastro-intestinale bloeding of traumatisch hersenletsel hebben doorgemaakt en een blijvende indicatie voor deze medicatie hebben. Het kantelpunt van voor- en nadelen is op basis van de beschikbare literatuur niet aan te wijzen.

In de patiënten met een gastro-intestinale bloeding is er een aanzienlijk risico op trombose als niet met antistolling wordt herstart (voor deze uitkomstmaat geldt dat als er selectie bias is, daarmee het aantal tromboses zou zijn onderschat). Het risico op bloedingen lijkt vooral groot als er snel (binnen een week, voor ontslag) wordt herstart met antistolling. Het lijkt in deze situatie dus reëel om, als er een aanhoudende indicatie is voor antistolling, wel te herstarten maar daarmee wat langer te wachten. Er is geen onderbouwing voor welke termijn moet worden gekozen, in de praktijk lijkt twee weken redelijk.

In ieder geval moet het optreden van een ernstige bloeding aanleiding zijn om de indicatie voor antistolling te heroverwegen, en om een individuele inschatting van het risico op een herhaalde bloeding te maken. Daarnaast moeten, als gekozen wordt voor herstart van antistolling, risicofactoren voor bloeding zoveel mogelijk gecorrigeerd worden.

Aanbeveling

Bij iedere patiënt die een ernstige bloeding (inclusief intracraniele bloedingen) heeft doorgemaakt tijdens het gebruik van antistollingstherapie, dient het risico op een infarct of trombose te worden afgewogen tegen een nieuwe bloeding wanneer antistollingstherapie wordt hervat. Omdat studies mogelijk een lager risico op ernstige bloedingen laten zien van de NOACs ten opzichte van de VKAs is er geen indicatie voor het switchen van de NOAC.

Maak in multidisciplinair overleg de afweging of en wanneer antistollingstherapie na een gastro-intestinale bloeding, intracraniele bloeding of traumatisch hersenletsel onder antistollingstherapie moet worden hervat. Overweeg de antistolling niet te snel te hervatten: twee weken na een ernstige gastro-intestinale bloeding, één tot tien weken na een intracraniele bloeding.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

11 REGISTRATIE VAN PATIËNTEN OP NOAC EN EVENTUELE COMPLICATIES

1. Patiënt op een NOAC zetten

Indien bij een patiënt de NOAC voorgeschreven wordt:

- Goede voorlichting over doel, mogelijke complicaties en belang van therapietrouw
- Registratie van patiënt met aanmeldingsformulier (zie bijlage 2) bij trombosedienst

2. Bij complicaties

- Registratie van gegevens en beloop door middel van formulier (zie bijlage 3)
- Formulier mailen aan antistolling@umcn.nl (postbus Antistolling cardio)

3. Bij stoppen NOAC

- Registratie door middel van afmeldingsformulier (zie bijlage 4)

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

12 VERANTWOORDING

In oktober 2012 is een werkgroep samengesteld met diverse leden vanuit verschillende specialismen en ondersteunende specialismen en vanuit verschillende ziekenhuizen (UMC St Radboud, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Sint Maartenskliniek en de INR Trombosedienst. Doel was te komen tot een gezamenlijk protocol met optimalisatie van eenheid van beleid in de regio Nijmegen.

Hierna kan dit protocol worden uitgewerkt en/of aangepast, waarbij aansluiting met ziekenhuisspecifieke protocollen en afspraken in acht kunnen worden genomen

Deze richtlijn is gebaseerd op de Leidraad begeleide introductie nieuwe antistollingsmiddelen en aangepast op grond van de huidige evidence/expert opinions

Evaluatie van deze richtlijn (inclusief eventuele complicaties) zal plaatsvinden door de werkgroep die hiervoor ieder kwartaal zal samenkomen.

Registratie

- Patiënten die met een NOAC worden behandeld moeten worden geregistreerd. Aanmelding moet plaatsvinden via het bijgevoegde formulier (bijlage 4)
- Eventuele complicaties moeten ook worden geregistreerd, hiervoor is een concept formulier ontwikkeld die verder zal worden uitgewerkt.

12.1 Verantwoording voor keuze preparaten

Op grond van huidige studies en literatuur zijn er weinig of geen gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij gebruik van diverse preparaten zoals FFP's, vierstollingsfactorconcentraat, geactiveerd protrombinecomplex (FEIBA) en/of recombinant VIIa (Novoseven) om het effect van de NOAC tegen te gaan (Siegal and Cuker)¹⁶. Verder zijn in de literatuur verschillende meningen over het al dan niet geven van bovengenoemde preparaten

- Het soort en dosering preparaat bij welke NOAC
- Combinatie van prohemostatica (bovengenoemde preparaten) en fibronolysere mmers (tranexaminzuur).

Daarnaast moet het gebruik ervan moet worden afgewogen tegen het risico op trombotische complicaties.

In afwachting van deze studies zijn in het huidige document zijn op theoretische gronden keuzes gemaakt voor bepaalde preparaten in de flowschema's. Deze schema's zullen aan de hand van casuïstiek en verdere inzichten vanuit literatuur de komende tijd met regelmaat worden bijgesteld.

Het gebruik van deze preparaten voor deze indicaties is door dit gebrek aan gegevens en indicatiestelling in de meeste gevallen off label. Een aantal preparaten is niet altijd beschikbaar in de ziekenhuizen die deelnemen in deze werkgroep. In dat geval kan het betreffende ziekenhuis kiezen voor een alternatief.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

12.2 Leden werkgroep

Radboudumc

Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog
Dr. J. Leentjens, internist – vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog
Dr. E. Klappe, internist-vasculair geneeskundige
Dr. B. Laros, internist-hematoloog
Dr. L. van Pampus, internist-hematoloog
Prof. Dr. G. Rongen, internist, klinisch farmacoloog
Dr. M. Brouwer, cardioloog
Dr. J. Jaspers Focks, cardioloog i.o.
Dr. S. van Vugt, cardioloog i.o.
Dr. E. van Dijk, neuroloog
Dr. A. Tuladhar, neuroloog
Dr. S. Renes, anesthesioloog
Dr. W. van Heerde, stollingsfysioloog
Dr. T. Schuijt, klinisch chemicus
Dr. M. Warlé-van Herwaarde, apotheker
Drs. J. van Zwam, longarts
Dr. M Arntz, radioloog

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Projectgroepleden:

Drs. AC Esselink, internist- vasculair geneeskundige
Dr. A. Rolink, cardioloog
Dr. M. Snoeck, anesthesioloog
Drs. J. Bos, ziekenhuisapotheker
Dr. Imke Munnix, klinisch chemicus
M. Schouten, stollingsarts

Sint Maartenskliniek

Dr. A. Rennings, internist-vasculair geneeskundige
Dr. B. van den Bemt, apotheker
M. Gijzels, apotheker

Maasziekenhuis Pantein

Dr. C. Schaars, internist-vasculair geneeskundige

INR Trombosedienst Nijmegen

Drs. L.M. Bloem-de Vries

Meelezende specialisten CWZ:

Dr. Justus Jansen, orthopeed
Dr. Gert van Dijk, neuroloog
Dr. Adriaan Tan, MDL-arts
Dr. Sibrand Houtman, anesthesioloog-intensivist
Drs. Joris van de Leur, internist-intensivist
Dr. Bart Boll, chirurg

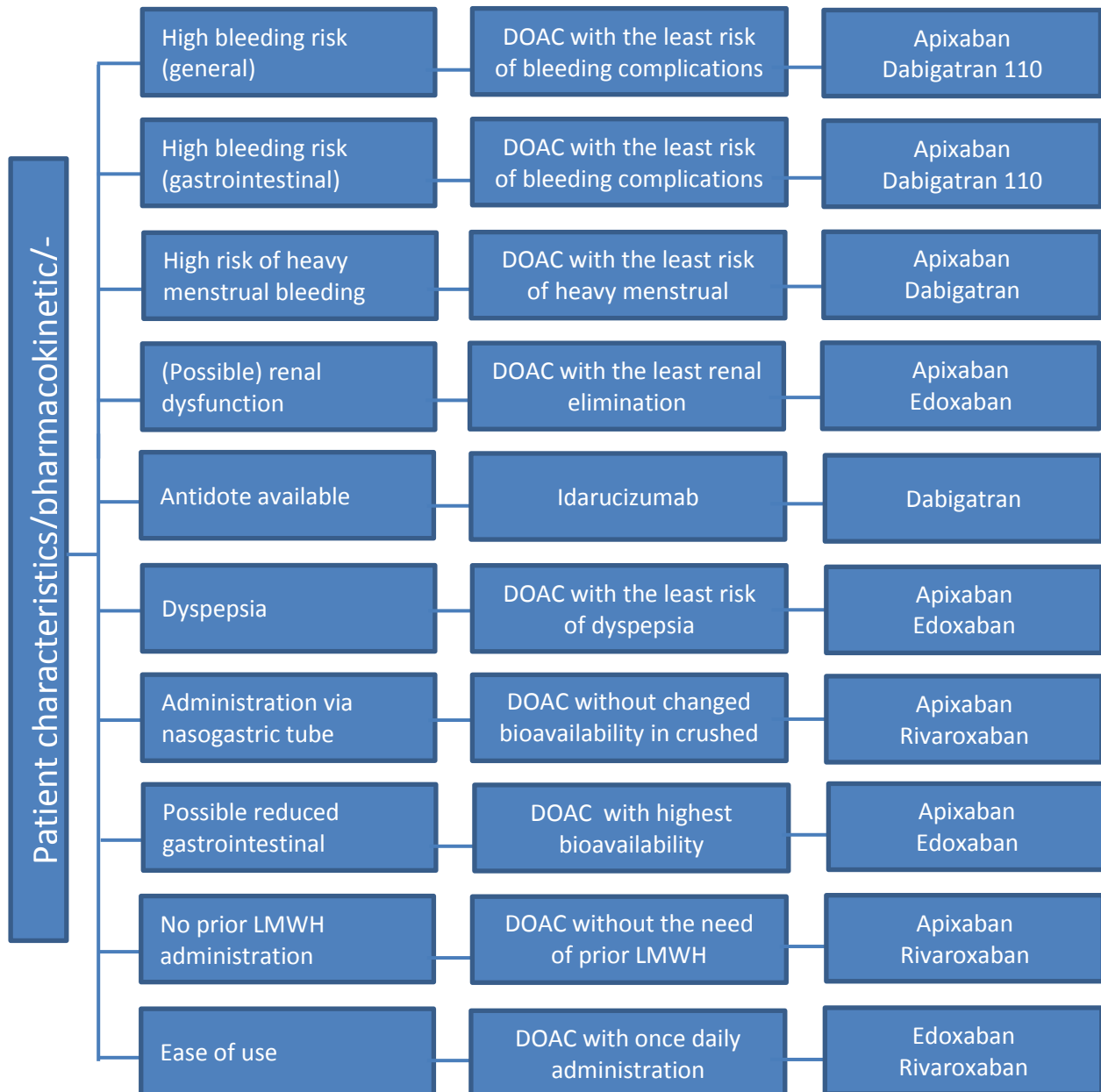
13 REFERENTIES

1. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120(15):2954-62.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.
3. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical pharmacokinetics*. 2014;53(1):1-16.
4. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *Journal of clinical pharmacology*. 2016;56(5):637-45.
5. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*. 2012;72(13):1739-53.
6. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(4):259-68.
7. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(5):703-12.
8. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *European heart journal*. 2014;35(28):1844-55.
9. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):e105-e13.
10. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *The New England journal of medicine*. 2010;363(13):1222-32.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(22):2093-104.
15. Lip GY. From clinical trials to real-world clinical practice: observations on the direct oral anticoagulants. *Lancet Haematol*. 2016;3(1):e2-3.
16. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6).
17. Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ open*. 2016;6(9):e011471.
18. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
19. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England journal of medicine*. 2016;375(25):2423-34.
20. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24.

21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
22. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Kardiol Pol*. 2017;75(12):1217-99.
23. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):699-708.
25. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2017;376(13):1211-22.
26. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2018;378(7):615-24.
27. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111(2):240-8.
28. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thrombosis and haemostasis*. 2013;110(2):283-94.
29. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013;11(2):245-52.
30. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(6):1308-13.
31. Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:117-24.
32. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(12):669-76.
33. Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:529-35.
34. Leentjens J, Peters M, Esselink AC, Smulders Y, Kramers C. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *British journal of clinical pharmacology*. 2017.
35. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine*. 2015;373(6):511-20.
36. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2018;16(2):209-19.
37. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119(13):3016-23.
38. Skaistis J, Tagami T. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(9):e0137444.
39. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *European heart journal*. 2013;34(7):489-98b.

14 BIJLAGES

14.1 Bijlage 1. Toelichting bij keuze voor verschillende NOAC's obv patiëntkarakteristieken



NOAC stroomdiagram op basis van patiënten karakteristieken en farmacokinetische/-dynamische eigenschappen van de NOACs. Overgenomen uit Leentjens et al, Brit J Clin Pharmacol, 2017.

Indien de nadruk ligt op een superieure effectiviteit (eindpunt stroke/systemische embolie) ten opzichte van vitamine K antagonisten hebben dabigatran 150 mg en apixaban de voorkeur in het geval van atriumfibrilleren, en apixaban, edoxaban en rivaroxaban voor patiënten met veneuze trombose. Dit is op basis van de geobserveerde risicoreductie in de grote studies, hoewel NOACs nooit head-to-head met elkaar vergeleken zijn. Zoals gezegd dient de afweging gebaseerd te worden op alle in de figuren genoemde factoren, zoals o.a. de nierfunctie. Met betrekking tot de veiligheid geldt dat elke NOAC een lagere kans geeft op intracraniele bloedingen dan een vitamine K antagonist. Echter, overige veiligheidsaspecten verschillen enigszins per NOAC. Met betrekking tot gastro-intestinale bloedingen hebben dabigatran 150 mg en rivaroxaban een licht verhoogd risico ten opzichte van vitamine K antagonisten. Dit dient in perspectief te worden gezien van het feit dat het totale aantal bloedingen op deze NOACs zich niet nadelig verhoudt ten opzichte van vitamine K antagonisten. Dabigatran 110 mg en apixaban lieten ten opzichte van vitamine K antagonisten geen verhoogd risico zien op gastro-intestinale bloedingen, bij een significant lager aantal totaal bloedingen. Indien de nadruk niet ligt op superieure effectiviteit en veiligheid, maar m.n. op gebruikersgemak (1 daags doseren), zijn rivaroxaban en edoxaban een alternatief met gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid t.o.v. vitamine K antagonisten, met een lagere kans op intracraniele bloedingen. Een recente waarschuwing van IGZ over de beperkte houdbaarheid van dabigatran buiten de verpakking maakt dat dabigatran gecontraïndiceerd is bij patiënten die gebruik maken van een baxterrol/blisterverpakking. Gezien het belang van compliance, benadrukken wij dat het eenmaal daags gebruik van edoxaban/rivaroxaban meer dan alleen gebruikersgemak behelst.

14.2 Bijlage 2. Tabellen

14.2.1 Tabel bloedingsrisico ingrepen algemeen

Laag bloedingsrisico NOAC kan doorgebruikt worden*	Intermediate bloedingsrisico NOAC dient tijdelijk gestaakt te worden*	Hoog bloedingsrisico NOAC dient tijdelijk gestaakt te worden*
	Longziekten/cardiologie <ul style="list-style-type: none"> - Bronchoscopie met bipten - Thoraxdrain - Hartkatheterisatie - Ritme-ablaties - pericardioscentesis 	Thoraxchirurgie/cardiologie <ul style="list-style-type: none"> - Longoperatie - Mediastinoscopie - Hartoperatie - Pacemaker/ICD plaatsing
	Heelkunde <ul style="list-style-type: none"> - Open cholecystectomie - Adrenalectomie - Mamma amputatie - Onco/trauma amputatie - Laparoscopische chirurgie 	Heelkunde <ul style="list-style-type: none"> - Bekkenchirurgie - Heup/femur chirurgie - Vaatchirurgie (inclusief carotis*) - Niertransplantatie - Halschirurgie - Open resecties van slokdarm/maag/darm/lever/pancreas/milt. - Microscopische chirurgie
		Neurochirurgie <ul style="list-style-type: none"> - Intracraniele chirurgie - Open wervelchirurgie
		Urologie <ul style="list-style-type: none"> - Open nefrectomie - Blaaschirurgie - Prostatectomie - Percutane steen-verwijdering
	Plastische chirurgie <ul style="list-style-type: none"> - Alle grote reconstructies - Vaatmalformaties 	
	Orthopedie <ul style="list-style-type: none"> - Kniechirurgie - Schouderchirurgie - Standaard gewrichtspuncties 	Orthopedie <ul style="list-style-type: none"> - Open wervelchirurgie - Heupchirurgie - Prothese chirurgie (TKP/THP)
Tandheelkunde <ul style="list-style-type: none"> - Kiesextracties tot 3 kiezen - operatieve verstandskies verwijdering - parodontale behandelingen - operatieve wortelkanaalbehandelingen - abcesincisie - plaatsen van implantaten 	KNO/kaakchirurgie <ul style="list-style-type: none"> - Mond(bodem) chirurgie - Osteotomieën - Septumcorrectie - (Adeno) tonsillectomie - Kiesextractie tot 3 kiezen 	KNO/kaakchirurgie <ul style="list-style-type: none"> - Orbita/oorchirurgie - Kaakreconstructie
	Gynaecologie <ul style="list-style-type: none"> - Laparotomie - Reconstructies - Bekkenbodemchirurgie - Voor-/achterwand plastiek 	Gynaecologie <ul style="list-style-type: none"> - Sectio caesarea - Abortuscurettagage - Partus
Oogheelkunde <ul style="list-style-type: none"> - Cataract- en glaucoom-operatie 	Oogheelkunde <ul style="list-style-type: none"> - Netvlieschirurgie 	
		Anesthesiologie <ul style="list-style-type: none"> - Neuraxis blokkade (spinaal/epiduraal) - Interventionele pijninterventies

		Perifere zenuwblokkade met relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloeding
MDL <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostische endoscopie (gastro-/colonoscopie incl bipten) - Diagnostische ballongeassisteerde enteroscopie - ERCP met endoprothese zonder papillotomie - Video capsule endoscopie - Stentplaatsing zonder dilatatie - Endo-echografie zonder FNA - Argon plasma coagulatie - Barrett's ablatie - Beenmerg biopsie 	Interne Geneeskunde/MDL <ul style="list-style-type: none"> - Blinde ascites/pleura-punctie - Spierbiopsie 	Interne Geneeskunde/MDL <ul style="list-style-type: none"> - Lever- en nierbiopt - Poliepectomie - Papillotomie bij ERCP (bilair of pancreas) - Therapeutische ballongeassisteerde enteroscopie - Dilatatie - PEG/PEJ-plaatsing^b - Endo-echografie met FNA - Endoscopische coagulatie/hemostase - Ablatie technieken - Cystegastrotomie - Endoscopische mucosale resectie (EMR) - Endoscopische submucosale dissectie - Rubberbandligatie bij slokdarmvarices en hemorrhoiden
Neurologie EMG (niet paraspinaal en faciaal)	Neurologie EMG paraspinaal en faciaal	Neurologie - Lumbaalpunctie
Dermatologie - Kleine dermatologische excisies		
Algemeen: - Vena- of arteriepuncties met goede hemostase mogelijkheden	Algemeen - Intra musculaire injecties en vaccinaties	

Laag/intermediair/hoog risico komt overeen met klinisch niet significant/laag/hoog risico van de NIV richtlijn

14.2.2 Tabel bloedingsrisico radiologische ingrepen

Verrichtings-categorie	Laag bloedingsrisico	Intermediair bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> - Ascitesvocht - Barbotage - Extra-abdominale/ thoracale biopsies - Gewrichtbiopsie - Oppervlakkige lymfeklieren/weke delen (afdrukken wel mogelijk) - Schildklier puncties - Diagnostische pleurapunctie 	<ul style="list-style-type: none"> - Bot biopsie - Intra-abdominale/ intrathoracale/ retroperitoneale biopsies - Transjugulair leverbiopt 	<ul style="list-style-type: none"> - Prostaat - Lever-, milt- of nierbiopsie
Drainage	<ul style="list-style-type: none"> - Abces extra-abdominaal - Ascitesvocht - Drainwissel 	<ul style="list-style-type: none"> - Pleuradrainage, pleuradrain plaatsing - Abces drainage intra-abdominaal/intrathoracaal/ retroperitoneaal 	<ul style="list-style-type: none"> - Galblaas - Galwegen (<i>PTCD plaatsing</i>) - Lever - Milt
Overige puncties	<ul style="list-style-type: none"> - Gewrichtspuncties 		<ul style="list-style-type: none"> - Myeografie
Vasculaire interventies	<ul style="list-style-type: none"> - Ongetunnelde centrale lijn plaatsing - Vena cava filter plaatsing/verwijderen - Veneuze sampling - PTA shunt - Diagnostische angio veneus/arterieel zonder interventie - Arteriële of veneuze punctie inclusief PICC-plaatsing - Flebografie 	<ul style="list-style-type: none"> - Plaatsing getunnelde centrale lijn (<i>Perma-cath/PAC/Hickman</i>) - (<i>poging tot</i>) Vasculaire interventies <7Fr (<i>met goede hemostase-mogelijkheid na ingreep</i>)* - Veneuze interventies (<i>exclusief Vena Cava filter plaatsing/verwijdering, v. porta embolisatie en TIPS</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - (Vasculaire interventies >7Fr (<i>OF</i> <7Fr <i>zonder mogelijkheid tot goede hemostase-mogelijkheid na ingreep</i>)) - Alle interventies ism Vaatchirurgie - Vv. porta embolisatie - TIPS plaatsing
Non vasculaire interventies		<ul style="list-style-type: none"> - JJ-catheter plaatsen - Scleroseren cyste - RFA bot - Cryo prostaat - Uterus embolisatie - radioembolisatie - echo-geleide lumbaalpunctie 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrostomie (<i>PEG</i>) - Emboliseren ABC - Radiofrequente ablatietherapie lever/pancreas/nier/long/milt - NSK-plaatsing

PAC: porth-a-cath; RFA: radio frequente ablatie; TACE, trans arteriële chemo-embolisatie.

Angiografie tot 7 F sheat betreft bijvoorbeeld: angiografie bekken-benen, CTAP, embolisatie aneurysma spurium, embolisatie vm, embolisatie tumor, embolisatie vena spermatica, trombolyse, trombolyse voor arteriële occlusie extremititeit, trombosuctie met angio-jet, tips-controle, levervenedrukmeting, vena cava filter plaatsen en verwijderen, ballon occlusie carotis, cerebrale angiografie, embolisatie aneurysma cerebri (coiling), embolisatie avm cerebri, spinaal angiografie, stroke intra arteriële trombolyse/-suctie.

* Duur van staken voorafgaand aan de ingreep wordt bepaald met behulp van tabel 5 op blz [Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.5.](#)

14.2.3 Tabel bloedingsrisico perifere zenuwblokkades

Laag (beperkte nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie)		Intermediair (intermediaire nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie)		Hoog (=relatief hoog risico bloedingscomplicaties; Conform neuraxisblok-kade)		
Superficiële blokkaden	Plexus cervicalis superficialis en intermediair	Diepe perivasculaire blokkaden	Interscaleen	Wortel blokkade	Diepe pl.Cervicalis blok Cervicaal	
	Distale zenuwen vanaf de prox-imale		Infraclaviculair			
	N. saphenus		N(n).intercostalis		Paravertebraal blok	Cervicaal
	N. suralis		n. ischiadicus			Lumbaal
	N. tibialis		n. pudendus		Psoas	
Fascie-blok	Ilio-inguinalis			Sympathicus	Ggl stellatum	
	M.Transversus abdominis blok					
	Fascia lata	Paravertebraal blok	Thoracaal			
Superficieel perivasculair blokkaden	Supraclaviculair plexus brachialis					
	Axillair plexus brachialis					
	Interscaleen plexus brachialis					
	N. femoralis					
	N. obturatorius					
	N. poplitea					
	N. Ischiadicus mid- femoraal					

14.3 Bijlage 3. Interferentie NOAC met uitslag overige "routine" stollingstesten

Laboratoriumtest UMC St Radboud	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban ¹	Edoxaban
INR (genormaliseerd vit K antagonist)	geen invloed	geen invloed		

PT (sec)	+	+	+	+
	kan verlengd zijn bij spiegel Dabigatran > 50ng/mL	kan ook al bij lage spiegel rivaroxaban (<100ng/ml) verlengd zijn	kan ook al bij lage spiegel apixaban verlengd zijn	kan ook al bij lage spiegel edoxaban verlengd zijn
aPTT (sec)	+	+		
	verlengd bij spiegel > 20 ng/ml	marginiaal afwijkend bij spiegel > 100ng/ml		
Fibrinogeen	geen invloed	geen invloed		
ACT	onbekend	onbekend		
Coagucheck	onbekend	onbekend		

¹ verdere informatie volgt afhankelijk van de validatie van de anti-xa calibrator apixaban/edoxaban

14.4 Bijlage 4. Registratieformulier complicaties: mailen aan antistolling@umcn.nl

Patientgegevens	
Naam	
Geboortedatum	
Ziekenhuisnummer	
Geslacht	
Gewicht	
Leeftijd	
Medicatie	
NOAC	
Dosering	
Indicatie	
Duur van behandeling	
Chads2Vasc score	
HASBLED score	
Complicatie	
Bloeding	
Locatie	
Ernst van bloeding	
Trombose	
Aanvullende informatie	
Nierfunctie voor complicatie	
Nierfunctie tijdens complicatie	
Leverfunctie	
Interval na laatste inname medicatie	
Laboratoriumtesten	
Behandeling van complicatie	
Vierstollingsfactorconcentraat	
Zo ja aantal IE/kg	
Geactiveerd protrombinecomplex	
Zo ja aantal IE/kg	
Recombinant VIIa?	
Andere medicatie	
Bloedproducten	
RBC	
FFP	

Trombocytransfusie	
Algemene beschrijving van complicatie en handelen bij deze complicatie:	
Uitkomst	
Opname	
Aantal dagen	
Restklachten	

14.5 Bijlage 5. Afmelding trombosedienst

Doseerarts INR Trombosedienst
Postbus 7010
6503GM Nijmegen

Geachte collega,

Bij onderstaande patiënt:

Dhr./Mevr. : _____

Geboortedatum : _____ BSN _____

Adres : _____

Postcode : _____ Woonplaats _____

wordt de huidige behandeling met een VKA (acenocoumarol of fenprocoumon) omgezet naar een NOAC.

NOAC medicatie:

Dabigatran (Pradaxa®) 2 dd 150 mg 2 dd 110 mg

Rivaroxaban (Xarelto®) 1 dd 20 mg 1 dd 15 mg

Apixaban (Eliquis®) 2dd 5 mg 2 dd 2,5 mg

Edoxaban (Lixiana®) 1 dd 60 mg 1 dd 30 mg

NOAC reeds gestart per datum: _____

Startdatum te bepalen door INR Trombosedienst na controle INR (NB <2.0 INR)

Naam behandelaar/ specialisme +
ziekenhuis: _____

Reden voor
overstappen: _____

Wilt u dit aanpassen in uw administratie?

Handtekening:

Datum: