

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

Update: okt 2023

Radboudumc



INHOUDSOPGAVE

INHOUDSOPGAVE.....	1
1 INLEIDING EN DOEL.....	4
2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN.....	5
3 INDICATIESTELLING DOAC.....	6
3.1 Dosering.....	7
3.2 Atriumfibrilleren.....	9
3.3 Atriumfibrilleren met coronair lijden (combinatie TAR en DOAC/VKA):.....	10
3.3.1 Algemeen.....	10
3.3.2 Orale anticoagulantia en dubbele-antiplaatjetherapie (Triple Therapie; OAC en DAPT)	11
3.3.3 Orale anticoagulantia en mono-antiplaatjetherapie (OAC + MAPT)	12
3.3.4 Atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom langer dan 1 jaar geleden	16
3.3.5 Antistollingsbeleid bij patiënten met niet-chirurgische trans apicale hartklep vervanging (TAVI)	16
TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE	16
3.3.6 Cardioversies bij atriumfibrilleren.....	17
3.4 Diep veneuze trombose en longembolie.....	18
3.4.1 Welke DOAC?.....	18
3.4.2 Veneuze tromboembolie en maligniteiten	19
3.4.3 Sinustrombose	20
3.4.4 Beleid bij recidief VTE ondanks therapeutische dosering antistolling	20
3.5 Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen.....	21
3.6 DOAC bij geriatrische patiënten.....	21
4 CONTRA-INDICATIES VOOR DOAC.....	22
4.1 Absolute contra-indicaties	22
4.2 Relatieve contra-indicaties.....	22
5 INTERACTIES.....	24
6 LABORATORIUMTESTEN.....	27
6.1 Screeningstesten (kwalitatief: aantonen-uitsluiten).....	27
6.2 Specifieke testen (DOAC spiegels)	28
7 BELEID BIJ INGREPEN.....	31
7.1 Algemeen.....	31
7.2 Beleid bij electieve ingrepen	32
7.2.1 Preoperatief beleid bij Direct-werkende Orale AntiCoagulantia (DOACs).....	32
7.2.2 Postoperatief beleid bij Direct-werkende Orale AntiCoagulantia (DOACs)	33
7.2.3. beleid bij patiënten met een zeer hoog risico op (arteriële) cardiovasculaire events.....	33
7.3 Beleid bij niet-electieve ingrepen	35
7.4 DOAC en regionale anesthesie	37

7.5	Acuut herseninfarct en trombolyse	38
7.6	Longembolie en trombolyse.....	38
7.7	Puncties en injecties	39
7.8	Lumbaalpunctie.....	39
7.9	Vaccinaties	39
7.10	Overdosering.....	40
8	POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN DOAC'S (35).....	41
9	OVERZETTEN VAN EN NAAR DOAC	42
10	BELEID BIJ BLOEDINGEN	44
10.1	Antidota.....	44
11	REGISTRATIE VAN PATIËNTEN OP DOAC EN EVENTUELE COMPLICATIES..... Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.	
12	VERANTWOORDING	48
12.1	Verantwoording voor keuze preparaten.....	48
12.2	Leden werkgroep.....	49
13	REFERENTIES.....	51
14	BIJLAGES	53
14.1	Bijlage 1. Toelichting bij keuze voor verschillende DOAC's obv patiëntkarakteristieken	53
14.2	Bijlage 2. Tabellen	55
14.2.1	Tabel bloedingsrisico ingrepen algemeen.....	55
	Tabel 1. Bloedingsrisico ingrepen algemeen	55
14.2.2	Tabel bloedingsrisico radiologische ingrepen	56
14.2.3	Tabel bloedingsrisico perifere zenuwblokkades	58
14.3	Bijlage 3. Interferentie DOAC met uitslag overige "routine" stollingstesten	59
14.4	Bijlage 4. Registratieformulier complicaties: mailen aan antistolling@umcn.nl	60
14.5	Bijlage 5. Afmelding trombosedienst.....	62
15	Verklarende woordenlijst.....	63

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. Indien er obv lokale afspraken van het regionale protocol wordt afgeweken zal dit expliciet worden benoemd in het lokale protocol van het betreffende ziekenhuis. In 2022 sloot ook Bernhoven aan bij het regionale overleg. 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 Direct Werkende Orale Anticoagulantia (DOAC) gebruikt worden in plaats van Non Vitamine K antagonist (VKA) Orale Anticoagulantia (DOAC), hiermee wordt hetzelfde bedoeld. In deze versie is het beleid weergegeven voor de DOAC’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 DOAC naar VKA.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

DOACs 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), Heidbuchel 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 DOAC

DOACs zijn de eerste keus voor preventie van trombotische complicaties van non-valvulair atriumfibrilleren met een of meer risicofactoren, en voor de behandeling en secundaire preventie van diep veneuze trombose en/of longembolie.

Apixaban, Dabigatran, Edoxaban en Rivaroxaban zijn voor deze indicaties geregistreerd, Een artsenverklaring 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.

Aan alle patiënten die starten met een DOAC 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 DOACs 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 DOAC, 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 bleedingsrisico. 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 ⁵ 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 bleedings-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 bij leeftijd > 80 jaar		1 dd 10 mg

ACS: acuut coronair syndroom

1. Bron: kennisbank KNMP
2. Patiënten met een renale klaring < 25 ml/min/1.73m² werden geëxcludeerd in de fase drie VTE studie van apixaban, patiënten met een renale klaring < 30 ml/min/1.73m² 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 30-50 ml/min/1.73m² 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. Op basis van renale klaring van 80% heeft dabigatran bij patiënten met nierfunctiestoornissen niet de voorkeur.
6. 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)).

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 DOAC te krijgen (zie oa hoofdstukken contra-indicaties en interacties) op basis van een adequaat ‘informed consent’ de keuzemogelijkheid tussen behandeling middels VKA of DOAC moet krijgen. Uit de fase III studies blijkt dat behandeling met een DOAC ofwel non-inferieur en soms superieur aan behandeling met een VKA is, ofwel dat behandeling met een DOAC 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 DOAC’s. Voor eventuele contra-indicaties zie hoofdstuk 4.

^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	DOAC 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	X	X	
<i>Eenmaal daags voorkeur</i>	Eenmaal daags preparaten			X		X
<i>Dyspepsieklachten</i>	Bijwerkingenprofiel			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 DOACs, zoals deze zich verhouden ten opzichte van vitamine K antagonisten. Voor overwegingen zie toelichting in de bijlage (**paragraaf 14.1**).

Voor patiënten met maligniteiten en atriumfibrilleren is een DOAC ook eerste keus, tenzij er contra-indicaties aanwezig zijn zoals beschreven in hoofdstuk 4.

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

3.3.1 Algemeen

Patiënten met atriumfibrilleren in combinatie met coronairlijden hebben een indicatie voor een (tijdelijke) behandeling van (dubbele) TAR met (D)OAC. Algemeen geldt dat de voorschrijver van de combinatie TAR met (D)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.

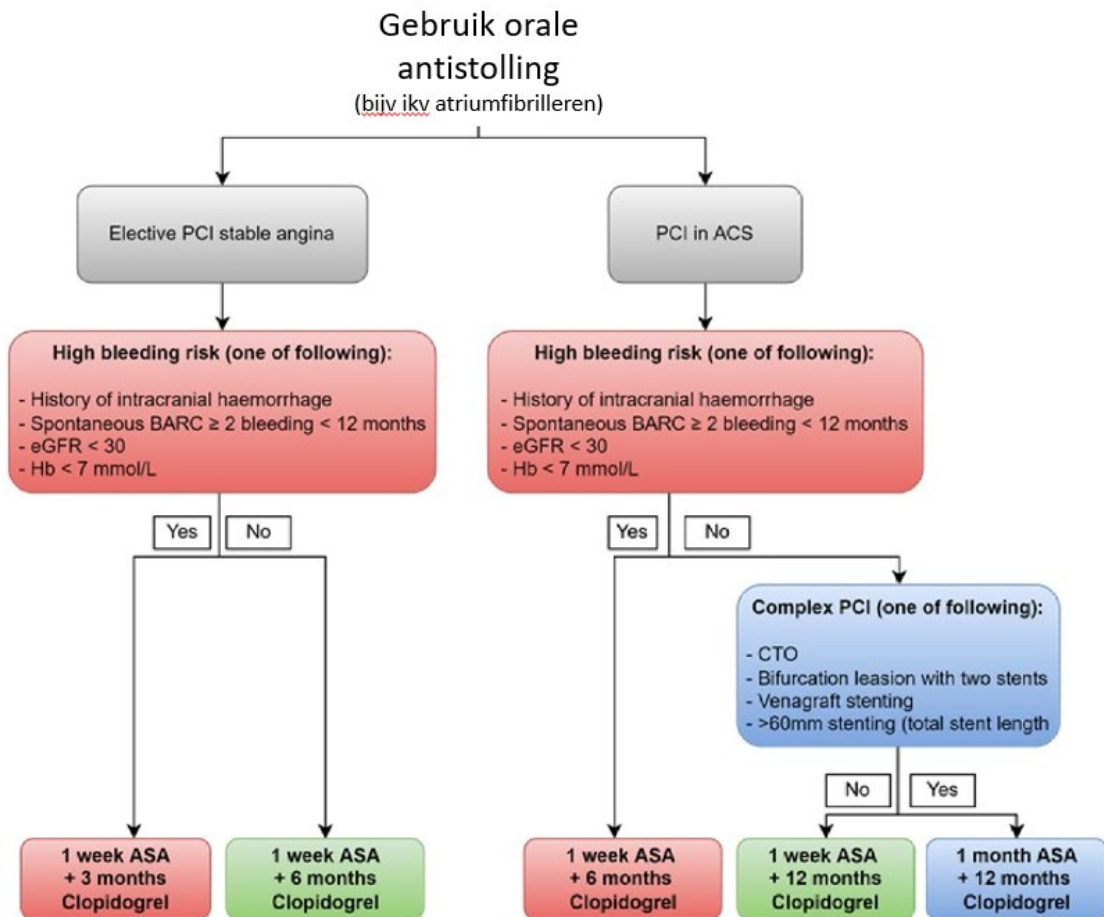
Factoren die dit onder andere beïnvloeden, en die dus moeten worden meegenomen in de besluitvorming rondom het antitrombotisch beleid, zijn:

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

De vigerende richtlijnen adviseren triple therapie voor deze patienten categorie, d.w.z. anticoagulantia (OAC) gecombineerd met duale antiplaatjes therapie (DAPT), zolang het ischemisch risico meer op de voorgrond staat dan het bloedingsrisico.

Dit is het uitgangspunt, in een tijdperk waarin er steeds meer data beschikbaar komt over de uitkomsten na OAC met mono-antiplaatjetherapie (MAPT). Belangrijk is te benadrukken dat de studies over OAC met MAPT wel gepowered waren op het eindpunt bloeden, maar niet op de trombotische eindpunten. Onderstaand overzicht bevat globale handvatten gebaseerd op de internationale richtlijnen waarbij er in het samenwerkings overleg Zuid-Oost Nederland waar nodig gekozen is voor een concrete behandelduur. Per patient kan op basis van specifieke kenmerken natuurlijk worden afgeweken. **Let op! De duur + indicatie van alle antistollingsmedicatie hoort op het recept vermeld te worden! De duur van DAPT naast de OAC wordt bepaald door de behandelend cardioloog.**

Gezien de complexiteit van de materie gaarne altijd overleg met de voorschrijvende cardioloog indien overwogen wordt medicatie aan te passen, dan wel tijdelijk te stoppen.



3.3.2 Orale anticoagulantia en dubbele-antiplaatjesterapie (Triple Therapie; OAC en DAPT)

Triple therapie

Triple therapie is geïndiceerd bij patiënten met een indicatie voor antistolling (bijv. atriumfibrilleren en CHADS-VASC2 > 2) die daarnaast een PCI ondergaan. Het beleid is samengevat in bovenstaand schema gebaseerd op de internationale richtlijnen waarbij er in het samenwerkingsoverleg Zuid-Oost Nederland waar nodig gekozen is voor een concrete behandelduur. In geselecteerde gevallen kan kortdurende triple therapie worden overwogen (1 maand) bij patiënten met atriumfibrilleren en CHADS-VASC2 > 2 en een acuut coronair syndroom zonder mogelijkheid voor PCI, maar dit gebeurt niet routinematig. In de grote fase 3 studies zaten wel een aantal van deze patiënten maar werd triple therapie nooit langer dan 1 maand gegeven. De onderbouwing voor soort antistolling staat samengevat in de onderstaande figuur.

Stroke protectie na PCI

Bij de keuze voor triple therapie bestaan de volgende opties in volgorde van de hoeveelheid beschikbaar bewijs:

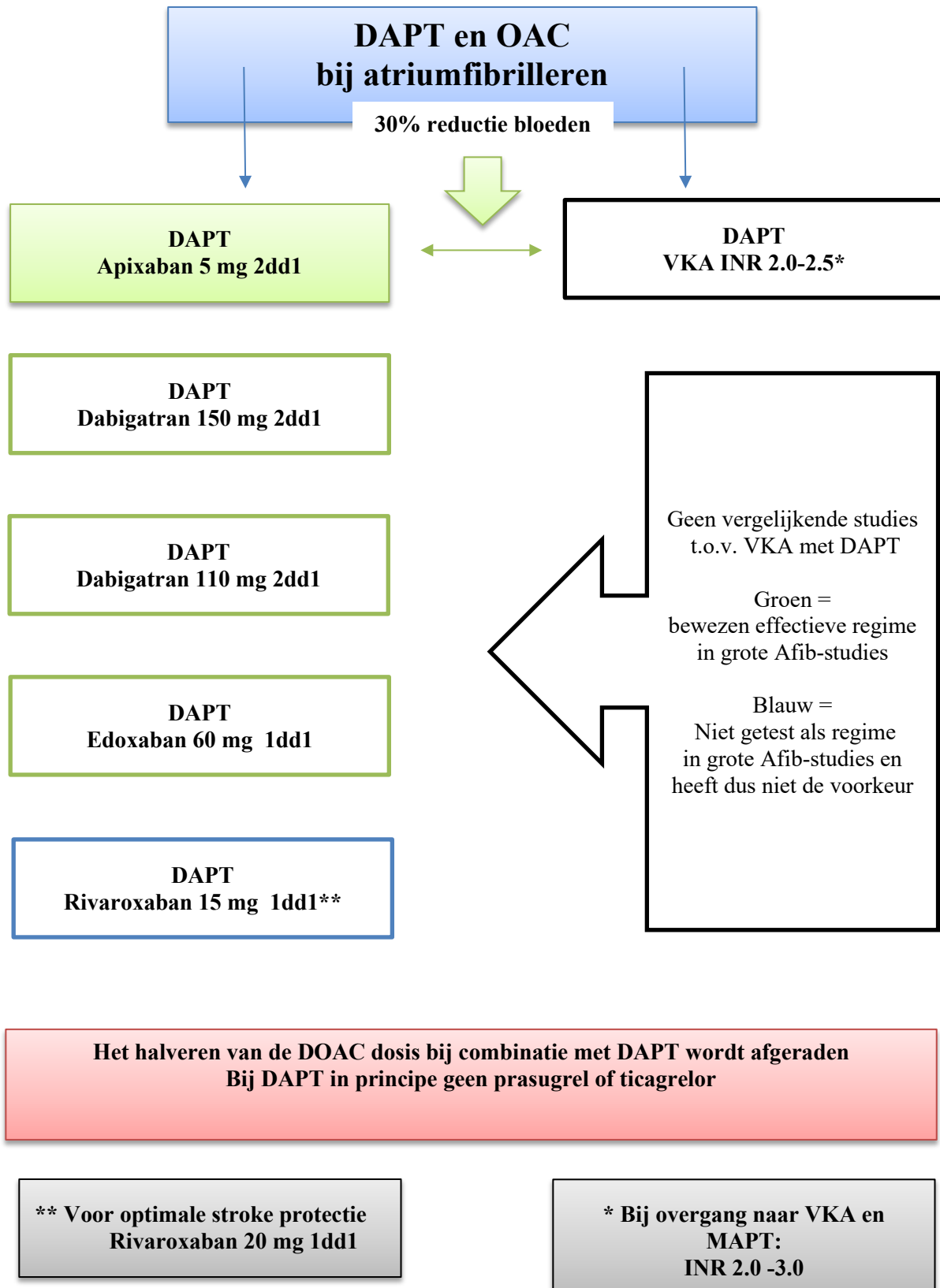
1. VKA plus DAPT
2. Apixaban plus DAPT
3. Andere DOACs plus DAPT

Met betrekking tot DAPT bij OAC geldt: vermijd ticagrelor en prasugrel zoveel mogelijk.

Er is slechts zeer beperkte informatie over DAPT bij OAC met deze middelen waarbij pixaban de enige DOAC is waarbij een strategie met adjunctief DAPT gebruik is vergeleken met VKA en DAPT: dit

resulteerde in 30% minder majeure bloedingen. De dosering apixaban is 5 mg 2dd1, de bewezen dosering bij atriumfibrilleren. Dosis aanpassing naar 2 dd 2.5 mg volgens de vaste criteria, d.w.z. bij 2 of meer van de volgende criteria: 1. Gewicht < 60 kg 2. Leeftijd > 80 jr 3. Kreatinine > 131, ofwel praktischer GFR < 50.

Figuur 1.



Ad1)

Zolang er DAPT wordt gegeven icm VKA heeft het de voorkeur als streef INR 2.0-2.5 te hanteren, na overgang op MAPT en OAC weer INR 2.0-3.0 hanteren.

Ad2) Bij gebrek aan gerandomiseerde studies met de overige DOACs en DAPT, wordt in de praktijk nogal eens DAPT gegeven met pragmatisch halvering van de DOAC-dosering zoals getest in de grote trials voor atriumfibrilleren zonder interventie. Dit wordt TEN ZEERSTE afgeraden. Verlaag de dosering van de DOAC niet vanwege concomitante antiplaatjetherapie. Gebruik de DOACs zoals getest in de studies voor atriumfibrilleren, omdat op deze manier de protectie voor stroke gewaarborgd is. Dit is de reden dat de guidelines een expliciete uitspraak doen bij rivaroxaban. In de dotterstudies werd rivaroxaban 15 mg, dan wel 10 mg, gegeven (afhankelijk van nierfunctie), een strategie die niet getest is voor atriumfibrilleren. Vandaar dat de guidelines expliciet stellen dat ook het regime 20 mg/15 mg gegeven gehanteerd kan worden.

Ad 3. Overige triple regimes

Voor DOACs in een andere dosering dan bewezen effectief voor atriumfibrilleren, bestaat in de PIONEER-AF een strategie waarbij rivaroxaban 2 dd 5 mg wordt gegeven samen met DAPT. Deze dosering rivaroxaban is nimmer getest tegen VKA m.b.t. de effectiviteit om stroke te voorkomen bij atriumfibrilleren. Gegeven dat de dagdosis in de atriumfibrilleren studies 20 mg (aangepast 15 mg) was, is het effect op stroke onzeker.

Wel is deze strategie goed onderzocht bij patienten met sinusritme: rivaroxaban 5 mg 2dd1 met DAPT reduceert de mortaliteit en stent trombose, ten koste van een hoger bloedingsrisico ten opzichte van DAPT alleen. Met deze informatie in het achterhoofd kan dit regime gekozen worden. Hierbij valt te denken aan patienten met atriumfibrilleren zonder absolute indicatie voor antistolling (man met CHADSVASC 1 of lager, vrouw CHADSVASC 2 of lager)

3.3.3 Orale anticoagulantia en mono-antiplaatjesterapie (OAC + MAPT)

Wanneer gekozen wordt om OAC te combineren met MAPT, bestaan er de volgende opties in volgorde van de hoeveelheid beschikbaar bewijs:

1. VKA plus MAPT
2. DOAC plus MAPT

Met betrekking tot MAPT geldt: bij voorkeur niet combineren met prasugrel en ticagrelor.

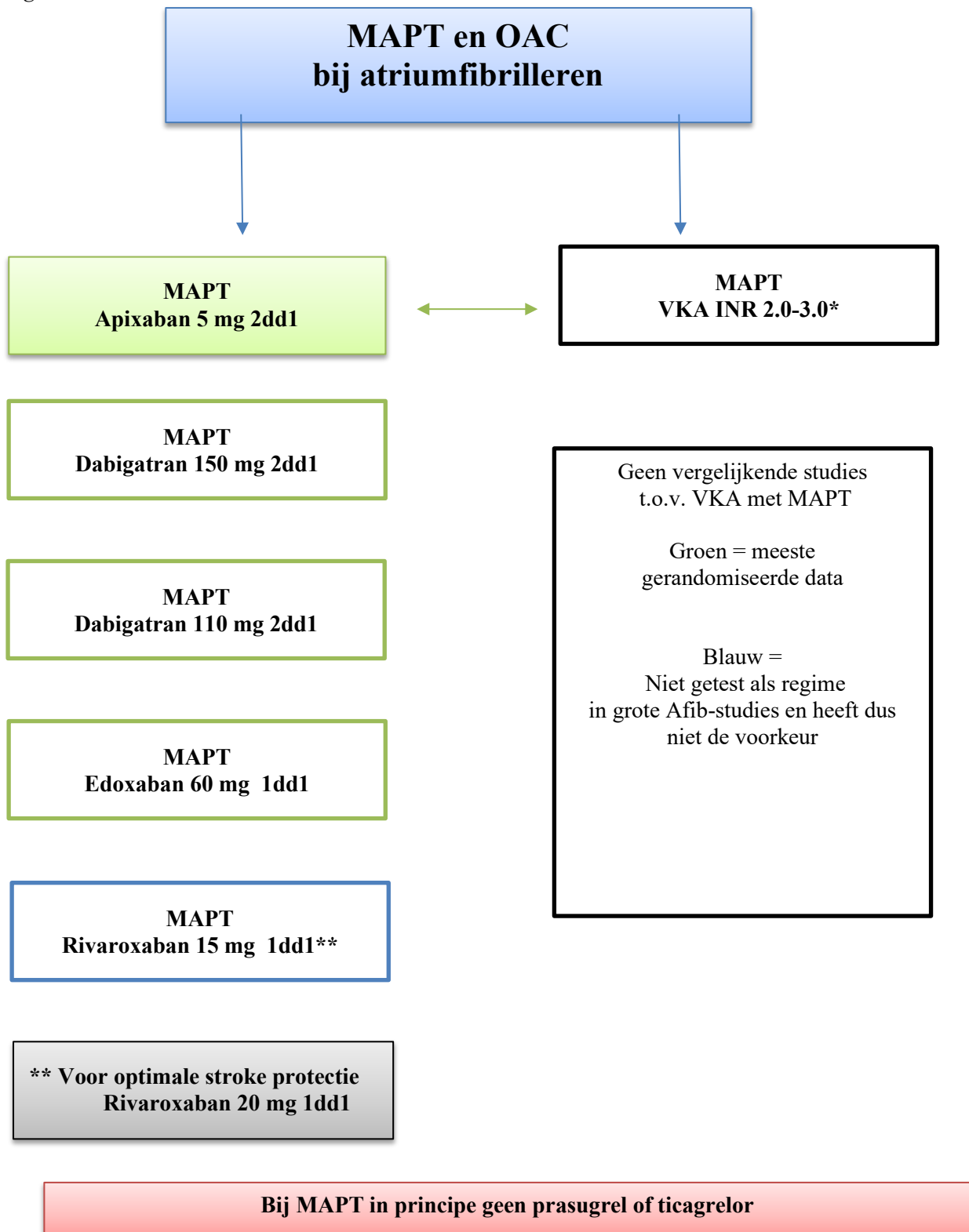
Ad1)

Indien VKA wordt gecombineerd met MAPT, dan bestaat er een lichte voorkeur voor de combinatie met clopidogrel t.o.v. aspirine. Dit hangt samen met de lagere kans op gastro-intestinale bloedingen wanneer aspirine en clopidogrel 1 op 1 worden vergeleken, en de krachtigere plaatjesremming op clopidogrel t.o.v. aspirine. De streef INR bedraagt 2.0-3.0.

Ad 2)

- Apixaban (n=2306)
De meeste gerandomiseerde data voor DOAC plus MAPT bestaat voor apixaban. De dosering betreft 5 mg 2dd1. De dosis dient verlaagd te worden naar 2.5 mg 2dd1 volgens vaste criteria, d.w.z. bij 2 of meer van de volgende criteria: 1. Gewicht < 60 kg 2. Leeftijd > 80 jaar 3. Kreatinine > 131 ofwel praktisch GFR < 50
- Dabigatran(n=1744)
De dosering 150 mg 2 dd 1 heeft de voorkeur. Dabigatran 110 mg 2 dd 1 is de geadviseerde dosis voor a) ouderen (> 80 jaar bij PCI, Aziaten > 70 jaar) en b) patienten met verminderde nierfunctie (GFR 30-50).
- Edoxaban(n=751)
De dosering is 60 mg 1dd1. Er wordt een dosisverlaging geadviseerd naar 30 mg 1dd1 voor patienten met een gewicht < 60 kg, en ook voor patienten met een GFR < 50. Dit DOAC plus MAPT regime is slechts in een beperkte serie patienten getest met een lager gewicht, dan wel verminderde nierfunctie. Gezien de hoog trombotische status na PCI bij patienten met atriumfibrilleren, en het feit dat DAPT en DOAC de goudstandaard is: CAVE bij patienten < 60 kg en/of GFR < 50. Er dient goed overwogen te worden of een halvering van de dosis DOAC gewenst is, terwijl er slechts 1 concomitant antiplaatjes medicijn gebruikt wordt. Er kan ook een switch naar een andere DOAC worden overwogen: er kan geswitched worden naar een DOAC waarbij geen dosisverlaging is geïndiceerd, waarmee zo de intensiteit van de antistolling meer geborgd blijft.
- Rivaroxaban(n=709)
In het geval van rivaroxaban was de standaard dosering 15 mg gecombineerd met clopidogrel, met dosisverlaging naar 10 mg in geval van een GFR < 50. Dit staat in contrast met het bewezen regime bij atriumfibrilleren zonder PCI: dat regime (20 mg 1dd1 standaard; 15 mg 1dd1 bij GFR < 50) is even effectief gebleken in de preventie van stroke en systemische embolie als VKA. Zeker in dit geval is het belangrijk te benadrukken dat alle studies over OAC met MAPT niet gepowered waren voor trombo-embolische eindpunten, en primair gericht waren op bloeding. De guidelines maken expliciet melding van het feit dat het regime van rivaroxaban 20 mg (met evt verlaging naar 15 mg bij GFR < 50) ook bij PCI toegepast kan worden. Met name wanneer niet gekozen wordt voor triple therapie, maar voor DOAC en MAPT, kan dit beleid gekozen worden.

Figuur 2.



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 DOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor DOAC monotherapie. De COMPASS studie heeft aannemelijk gemaakt dat DOAC monotherapie ook geschikt is bij stabiel coronairlijden (18). 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 DOAC ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.5 Antistollingsbeleid bij patiënten met niet-chirurgische trans apicale hartklep vervanging (TAVI)

Zie beleid in regionaal TAR protocol of apart TAVI protocol.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.6 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 DOACs een plaats. Bij gebruik van DOACs 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 DOAC'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 (19). Bij patiënten zonder contra-indicatie heeft daarom het starten van een DOAC 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 DOAC?

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 DOACs, zoals deze zich verhouden ten opzichte van vitamine K antagonisten. In **Figuur 2** staan diverse patiënten karakteristieken beschreven die, ieder afzonderlijk, meegewogen dienen te worden bij de keuze voor een specifieke DOAC. Voor overwegingen zie de toelichting in de bijlage (**paragraaf 14.1** op blz 53).

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

Activerend gegeven*	Keuze op basis van	DOAC 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	X	X	
<i>Eenmaal daags voorkeur</i>	Eenmaal daags preparaten			X		X
<i>Dyspepsieklachten</i>	Bijwerkingenprofiel			X	X	X
<i>Actieve maligniteit</i>				(X)	X	(X)
<i>Interacterende medicatie</i>		Zie separate tabel in hoofdstuk 5				
<i>Kans op nierfunctie stoornis</i>		Voor doseringen zie tabel hieronder				
<i>Sinustrombose</i>		X				

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 met 5 dagen Imwh vooraleer dabigatran/edoxaban gestart kan worden tenzij er sprake is van een contra-indicatie zoals geformuleerd in hoofdstuk 4.

Zie paragraaf 3.4.2 voor beleid bij patiënten met maligniteiten. Bij patiënten met een anti-fosfolipidensyndroom is behandeling met een vitamine K antagonist eerste keus (zie ook contra-indicaties in hoofdstuk 4). voor overwegingen bij sinustrombose zie paragraaf 3.4.3

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 DOAC 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 (20) of Rivaroxaban naar 1dd10mg (21).

Voor behandelduur zie NIV richtlijn “antitrombotisch beleid”:

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

3.4.2 Veneuze tromboembolie en maligniteiten

THERAPIE

Bij patiënten met een actieve maligniteit en een veneuze tromboembolie is apixaban de 1^e keuze tenzij er sprake is van een urogenitale / gastrointestinale maligniteit in situ of er andere contra-indicaties zijn zoals in hoofdstuk 4 geformuleerd – dan is LMWH de eerste keus.

Zowel apixaban, edoxaban, als rivaroxaban werden onderzocht in RCT's bij patiënten met maligniteiten en bleken niet inferieur aan LMWH (22-24). Hoewel niet head-to-head vergeleken is apixaban op basis van het bloedingsrisico de eerste keus;

In tegenstelling tot LMWHs hebben DOACs met verschillende oncolytica relevante interacties, check hiervoor Hoofdstuk 5 (INTERACTIES en/of de online interactiechecker ([Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool \(cancer-druginteractions.org\)](http://cancer-druginteractions.org))). Bij patiënten met een veneuze tromboembolie en actieve maligniteit en contra-indicatie voor DOAC is behandeling met therapeutisch LMWH aangewezen. Bij palliatieve patiënten met contra-indicaties kan op basis van comfort toch voor een DOAC worden gekozen waarbij de eventuele risico's samen met patiënt moeten worden afgewogen. Dabigatran is niet onderzocht bij oncologische patiënten en op basis van farmacokinetiek en geschat bloedingsrisico is dit bij oncologische patiënten niet eerste keus.

PROFYLAXE

Volgens de internationale richtlijnen kan (primaire) tromboseprofylaxe met apixaban 2dd2.5 mg of rivaroxaban 1dd10mg overwogen worden bij patiënten met zeer hoog tromboserisico op basis van een Khorana score ≥ 2 . Een Khoranascore ≥ 2 is geassocieerd met ~10% risico op VTE (Mulder et al, haematologica 2019). Let wel, door deze primaire tromboseprofylaxe wordt het tromboserisico verlaagd met ca 60% (NNT 17) maar het verdubbelt ook het risico op ernstige bloedingen (NNH 59) waarbij er géén overlevingsvoordeel is aangetoond van deze aanpak (AVERT studie, CASSINI studie)

Modified Khorana score recommended by ASCO

Characteristic	Points
Very high-risk primary cancer type: stomach, pancreas, brain	2
High-risk primary cancer type: lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular, renal	1
Prechemotherapy platelet count at least 350,000/mcL	1
Hemoglobin level less than 10 g/dL or on treatment with a red-cell growth factor	1
Prechemotherapy leukocyte count greater than 11,000/mcL	1
Body mass index at least 35 kg/m ²	1

Note: High risk is 3 or more points, intermediate risk is 1 or 2 points, and low risk is zero points.

Source: J. Clin. Oncol. 2013; doi:10.1200/JCO.2013.49.1118

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.4.3 Sinustrombose

Op basis van de RESPECT-CVT trial wordt bij patiënten met een sinustrombose gestart met therapeutisch LMWH voor 5 dagen waarna dit omgezet mag worden naar dabigatran 2dd150mg (mits er geen algemene contra-indicaties zijn). De behandelduur is in principe 6 maanden volgens de geldende richtlijn.

3.4.4 Beleid bij recidief VTE ondanks therapeutische dosering antistolling

(deels overgenomen van vademecumhematologie.nl)

Trombose tijdens adequate antistolling met VKA (INR in streefgebied):

- Overzetten op therapeutisch LMWH; na 4-6 weken over op VKA met hogere streef-INR
- Bij streef-INR van 2.0-3.0 de streefwaarde ophogen naar 2.5-3.5, de duur van de behandeling is voor onbeperkte duur.

Trombose tijdens inadequate antistolling met VKA (te lage INR):

- LMWH in therapeutische dosis tot therapeutische INR. Duur en intensiteit van VKA wijzigt niet.

Trombose tijdens langdurig gebruik van LMWH (bv bij maligniteit):

- Dosis LMWH voor 4-6 weken met 20-25% ophogen tot kliniek van recidief trombose verdwenen is; controle anti-Xa spiegel na 1 week (4 uur na toediening bloed afnemen!) en zn dosering verhogen
- Tijdens gebruik sub therapeutische dosis, de therapeutische dosis voorschrijven

Trombose tijdens langdurig gebruik van DOAC:

Indien er een recidief trombo-embolie ontstaat onder gebruik van een DOAC, dient eerst te worden nagegaan of de DOAC de afgelopen tijd adequaat is ingenomen. Ook moet er worden gekeken of er interacterende medicatie (inclusief zelfzorgmiddelen) wordt genomen die de werking van de DOAC kan beïnvloeden. Indien daar gelegenheid voor is, kan het afnemen van een (dal)spiegel worden overwogen, hoewel dit waarschijnlijk geen therapeutisch consequenties met zich meedraagt.

Indien blijkt dat het recidief onder adequate DOAC-therapie is ontstaan, dient de DOAC te worden gestaakt, en te worden gestart met therapeutische dosering LMWH gedurende 4-6 weken, of langer indien er aanwijzingen zijn dat het recidief nog onvoldoende behandeld is.

- Na 4-6 weken en na verbetering symptomen over op VKA met streef-INR 2.5 – 3.5
- Behandeling voor onbeperkte duur
- Er is vooralsnog onvoldoende bewijs dat switchen naar een andere DOAC veilig en effectief is in het voorkomen van een volgende recidief.

3.5 Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen

Tromboseprofylaxe middels DOAC 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.

3.6 DOAC bij geriatrische patiënten

DOAC's zijn eerst keus middelen bij de behandeling van non-valvulair atriumfibrilleren en VTE bij geriatrische patiënten met een beperkte kwetsbaarheid (clinical frailty scale ≤ 4) vanwege het gebruiksgemak, relatieve korte halfwaardetijd en het lagere aantal intracraniale bloedingen, ook bij patiënten die vallen. Onderzoek bij ernstiger kwetsbare ouderen ontbreekt echter grotendeels. Bij een hogere clinical frailty scale (≥ 4) heeft een coumarinederivaat de voorkeur. Wanneer er geen contra-indicatie is, kan een DOAC overwogen worden.

4 CONTRA-INDICATIES VOOR DOAC

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 DOAC.

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
- 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
- Triple positief antifosfolipiden 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.

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 DOAC overleg met huisarts of specialist ouderen geneeskunde 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
- Ernstige hypoalbuminemie/nefrotisch syndroom: overleg met nefroloog
- Bariatrische chirurgie. Indien er toch voor een DOAC wordt gekozen is het advies is om een top- en dalspiegel na een aantal dagen af te nemen. De interpretatie van deze spiegel moet gebeuren samen met een stollings-arts/vasculair geneeskundige omdat er vooralsnog alleen gemiddelde waarden beschikbaar zijn en nog geen echte streefwaarden (hoofdstuk 6). Indien er voor een DOAC wordt gekozen heeft apixaban de voorkeur (25)
- Bij extreme obesitas zijn de meeste data beschikbaar over effectiviteit en veiligheid van apixaban en rivaroxaban (26-28), waarbij er in de grote fase drie studies data zijn over patiënten met een BMI tot 50 kg/m² en absoluut gewicht tot 140 kg (29), daarnaast is er een farmacokinetische studie die laat

zien dat er waarschijnlijk geen klinisch relevante farmacokinetische effecten zijn van apixaban bij patiënten met een gewicht tot 175 kg (30). Apixaban of rivaroxaban heeft bij deze patiënten dan ook de voorkeur waarbij bij een BMI > 50 kg/m² het advies is om een top- +/- dalspiegel na een aantal dagen af te nemen. De interpretatie van deze spiegel moet gebeuren samen met een stollings-arts/vasculair geneeskundige omdat er vooralsnog alleen gemiddelde waarden beschikbaar zijn en nog geen echte streefwaarden (hoofdstuk 6). Edoxaban/dabigatran hebben bij een gewicht > 120kg / BMI > 40 kg/m² niet de voorkeur ivm gebrek/onduidelijkheid qua klinische en/of PKPD data (31).

-
- ALAT, ASAT, AF > 2x ULN (exclusie-criteria in de RCTs), te overwegen bij alternatieve oorzaak zonder leverfunctie problemen, bv beperkte levermetastasen met wel afdoende leverfunctie van niet-aangedane leverweefsel
- Totaal bilirubine >1,5x ULN, (tenzij alternatieve oorzakelijke factor is gevonden)
- Gastro-intestinale of tumoren van de urinewegen/metastasen in situ (omdat deze meer de neiging hebben om te bloeden bij DOACs dan bij LMWH (22, 23)), daarom LMWH in principe eerste keus hoewel patiënt comfort bijv reden kan zijn om hier toch van af te wijken.
- Intracerebrale tumor/metastase(n) of tumor/metastase op een andere lokalisaties met een significant risico op een ernstige bloeding (ernstige gevolgen), dan LMWH eerste keus
- 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 intracraniale bloeding. Bij deze patiënten moet altijd het trombose-risico worden afgewogen tegen de kans op een recidief bloeding.

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 CYP3A4, maar zelf geen inhiberend effect hebben. Farmacokinetische interacties kunnen zorgen voor een toe – of afname van de plasmaconcentratie van het anticoagulans. *Let op: inductie treedt geleidelijk in en neemt ook pas weer geleidelijk af na staken van de inductor. Houdt daarom rekening met een relevant interactie-effect bij sterke inductoren zoals rifampicine tot tenminste twee tot vier weken na staken.* Daarnaast bestaan er farmacodynamische interacties met een toegenomen bloedingsrisico voor alle NOAC met plaatjesaggregatieremmers, andere anticoagulantia en trombolytica. Onderstaande tabel (gebaseerd op The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, ESC) vat dit samen, de kleurcodes corresponderen met te verrichten actie.

- Rood: gecontra-indiceerd
 Oranje : dosis verlaging geïndiceerd
 Geel: bij aanwezigheid van 2 of meer 'gele' interacties is evaluatie door een expert (apotheker, klinisch farmacoloog, vasculair geneeskundige) noodzakelijk. Hetzelfde geldt bij aanwezigheid van 1 'gele interactie' in combinatie met een andere risicofactor waar doseringsaanpassing voor nodig is, zoals verminderde nierfunctie, hoge leeftijd of laag lichaamsgewicht. Het idee hierachter is dat de optelsom van meerder op zichzelf kleine effecten in individuele gevallen relevant kan zijn.
 Wit: geen interactie of interactie klinisch niet relevant

T.a.v. het 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) ook het bepalen van spiegels overwogen worden.

Zie www.NOACforAF.eu (update okt 2023 + aanvullingen van commissie waar bekend; check interactiecheckers voor meest up to date advies: <https://cancer-druginteractions.org/>; www.hiv-druginteractions.org; <http://www.covid19-druginteractions.org>; www.ddimanager.co; in geval van onjuistheden graag bericht naar jenneke.leentjens@radboudumc.nl)

Medicament	Effect	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Amiodaron	Farmacokinetische interacties met enzymremmers: Toename plasmaspiegel NOAC	Geel	Wit	Wit	Geel
Azitromycine		Geel	Wit	Wit	Geel
Chloroquine ^A		Geel	Wit	Wit	Geel
Claritromycine		Geel	Geel	Geel	Geel
Cobicistat		Geel	Geel	Geel	Geel
Ciclosporine		Rood	Geel	Geel	Rood
Diltiazem		Geel	Geel	Geel	Geel
Erythromycine ^D		Rood	Geel	Geel	Rood
Fluconazol ^B (m.u.v. 1-malige gift)		Wit	Geel	Geel	Wit
HIV-protease remmers ^C		Rood	Rood	Rood	Rood
Hydroxychloroquine ^A		Geel	Wit	Wit	Geel
Itraconazol ^D		Rood	Rood	Rood	Rood
Ketoconazol ^D		Rood	Rood	Rood	Rood
Kinidine		Geel	Wit	Wit	Geel
Posaconazol		Geel	Rood	Rood	Geel
Propafenon ^E		Geel	Wit	Wit	Geel
Proteïnekinaseremmers (TKI's) ^F		Geel	Wit	Wit	Geel

Tacrolimus						
Tamoxifen ^G						
Verapamil		2dd 110 mg				
Voriconazol						
Medicament	Effect	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	
Apalutamide ^H	Farmacokinetische interacties met enzyminductoren: Afname plasmaspiegel NOAC					
Carbamazepine						
Dabrafenib ^H						
Efavirenz ^H						
Enzalutamide ^H						
Fenobarbital						
Fenytoïne ^K						
Mitotaan ^H						
Nevirapine ^H						
Primidon						
Rifabutine ^H						
Rifampicine						
St. Janskruid						
Medicament		Effect	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
NSAID's ^I		Farmacodynamische interacties: Verhoogd bloedingsrisico				
Acetylsalicylzuur ^J						
Clopidogrel ^J						
Prasugrel ^J						
Ticagrelor ^J						
(Parenterale) anticoagulantia						
Trombolytica						
<i>(Parenterale) anticoagulantia:</i>	<i>Ongefractioneerde heparine, laag-moleculaire heparine, fondaparinux, enoxaparine, bivalirudine, argatroban, danaparoid, vitamine K antagonisten</i>					
<i>Trombolytica:</i>	<i>Alteplase, reteplase, tenecteplase</i>					
Legenda: ■ = contra-indicatie; ■ = voorzichtigheid geboden, zie boven; ■ = geen interactie; ■ = gearceerd is afwijking van medicatiebewaking G-standaard, onvoldoende data of conflicterende informatie						

Toelichting:

- A. (Hydroxy)chloroquine: Deze interacties zijn niet beoordeeld door de Werkgroep Interacties van de KNMP en Healthbase, maar gebaseerd op 'Liverpoof' (<http://www.covid19-druginteractions.org>).
- B. Bij fluconazol eenmalige gift GEEN actie nodig.
- C. Voor HIV medicatie check www.hiv-druginteractions.org
- D. De fabrikant van edoxaban adviseert om bij ketoconazol de dosering te verlagen naar 1dd 30 mg., maar dit advies is gebaseerd op enkel kinetische data. Voor itraconazol zijn geen data bekend. Voor de indicatie onychomycose kan uitgeweken worden naar terbinafine. Hetzelfde geldt voor erythromycine. In de praktijk kan vaak uitgeweken worden naar een ander antibioticum. Voor langdurig gebruik, zoals bijvoorbeeld als prokineticum bij gastroparese geeft de verlaagde edoxaban dosering mogelijk meer kan op onderbehandeling.
- E. Evidence voor klinisch relevante P-gp remming op basis van studie met digoxine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900513>
- F. Van de proteïnekinaseremmers worden op dit moment alleen imatinib als remmer en dabrafenib als inductor bewaakt door Healthbase. Voor proteïnekinaseremmers check de cancer drug interaction checker van het Radboud UMC: <https://cancer-druginteractions.org/>
- G. Tamoxifen is opgenomen in de "NOAC for AF practical guide" van de EHRA: <https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation>. Het middel zal ook opgenomen worden in de update van de cancer drug interaction checker van het Radboud UMC.
- H. Uit veiligheidsoverwegingen is er voor gekozen om CYP3A4 inductoren op basis van extrapolatie ook als P-gp inductoren te beschouwen; ook als er geen evidence voor P-gp inductie bestaat. Zie de studies van Lutz et al.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569723> en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569712>. Gezien de potentieel ernstige consequenties van onderbehandeling alle inductoren (inclusief de zwakke) vermijden!
- I. NSAID's: Alleen indien strikt noodzakelijk. Denk aan maagprotectie!
- J. Trombocytenaggregatiemmers: Denk bij combinatietherapie aan maagprotectie! Indien indicatie voor combinatietherapie dan voorkeur voor ASA en clopidogrel. Ticagrelor en prasugrel vermijden vanwege het hogere bloedingsrisico. Zie ook de regionale richtlijn trombocytenaggregatie remmers van het NECF
- K. Kortdurende toediening < 3 dagen is geen contra-indicatie

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

6 LABORATORIUMTESTEN

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

- De waarde van screeningstesten zoals APTT en PT kent zijn beperking/zijn onbetrouwbaar
- **Aptt en PT kunnen niet gebruikt worden om plasmaconcentratie van apixaban, edoxaban en rivaroxaban in te schatten. Indien spiegels niet beschikbaar zijn zal er vanuit gegaan moeten worden dat ook bij een normale PT en APTT patiënt een relevante plasma concentratie Xa remmer heeft.**
- Bij een normale APTT kan er vanuit worden gegaan dat de plasmaconcentratie dabigatran < 30 ng/ml is. Bij voorkeur dienen specifieke testen gebruikt te worden maar deze zijn vooralsnog alleen in het Radboudumc binnen een uur beschikbaar.
- 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.
- DOACs 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 (< 4 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 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 (DOAC spiegels)

Met specifieke testen wordt de afgeleide concentratie van de DOAC gemeten en zij geven de mate van antistolling weer (31-33).

Let op! De interpretatie van deze spiegels moet gebeuren samen met een stollings-arts/vasculair geneeskundige omdat er vooralsnog alleen gemiddelde waarden beschikbaar zijn en (nog) geen echte streefwaarden.

Vooralsnog zijn alleen in het Radboudumc DOAC spiegels binnen +/- een uur beschikbaar.

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) (34)	
		Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
Atriumfibrilleren					
2 dd 110mg (34)	< 30 ng/ml	80-300	40-150	>450	>200
2 dd 150mg (35)	< 30 ng/ml	175 [74-383]	91 [40-291]	>450	>200
Veneuze tromboembolie					
2 dd 150mg (35)	< 30 ng/ml	175 [117/275]	60 [39-95]	>450	>200

Overgenomen uit 2021 update ICSH recommendations for DOACs measurements (35), en Leidraad 1 tabel 2B blz 12 en supplementary tables in (34).

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.

	Vrijwel afwezig indien	Waargenomen concentraties (ng/ml)		Waargenomen concentraties bij overdosering (ng/ml) (34)	
Dosis Rivaroxaban		Piek na 2-4 uur	Dal na 24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
Atriumfibrilleren					
1 dd 20 mg (35)	< 20 ng/ml	249 [184 – 343]	44 [12-137]	>300	>100
Veneuze tromboembolie					
1 dd 10 mg (35)	< 20 ng/ml	101 [7-273]	14 [4-51]	>300	>100
1 dd 20mg (35)	< 20 ng/ml	215 [22-535]	32 [6-239]	> 350	> 120
Acuut coronair syndroom					
1 dd 2.5mg (35)	< 20 ng/ml	47 [13-123]	9 [4-18]		

Overgenomen uit 2021 update ICSH recommendations for DOACs measurements (35), en Leidraad 1 tabel 2B blz 12 en supplementary tables in (34).

Bij apixaban gebruik

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

	Vrijwel afwezig indien	Waargenomen concentraties (ng/ml)		Waargenomen concentraties bij overdosering (ng/ml)	
Dosis Apixaban		Piek na 2-4 uur	Dal na 24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
Atriumfibrilleren					
1 dd 2,5 mg (35)	< 20 ng/ml	123 [69-221]	79 [34-162]		
1 dd 5 mg (35)	< 20 ng/ml	171 [91-321]	103 [41-230]		
Veneuze tromboembolie					
1 dd 2,5 mg (35)	< 20 ng/ml	67 [30-153]	32 [11-90]		
1 dd 5 mg (35)	< 20 ng/ml	132 [59-302]	63 [22-177]		
1 dd 10 mg (35)	< 20 ng/ml	251 [111-572]	120 [41-335]		
Acuut coronair syndroom					
1 dd 2.5mg (35)	< 20 ng/ml	47 [13-123]	9 [4-18]		

Overgenomen uit 2021 update ICSH recommendations for DOACs measurements (35).

Bij edoxaban gebruik

- edoxaban (antiXa)
- Concentratie edoxaban wordt weergegeven in ng/ml: data over 'relevante edoxaban concentratie afwezig indien' volgt

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
Atriumfibrilleren					
1 dd 30 mg (35)	< 20 ng/ml	85 [55-120]	27 [15-45]		
1 dd 60 mg (35)	< 20 ng/ml	170 [125-245]	36 [19-62]		
Veneuze tromboembolie					
1 dd 30 mg (35)	< 20 ng/ml	164 [99-225]	16 [8-32]		
1 dd 60 mg (35)	< 20 ng/ml	234 [149-317]	19 [10-39]		

Overgenomen uit 2021 update ICSH recommendations for DOACs measurements (35).

Ter vergelijking de semi-recent gepubliceerde internationale data (36)

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 DOACs 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

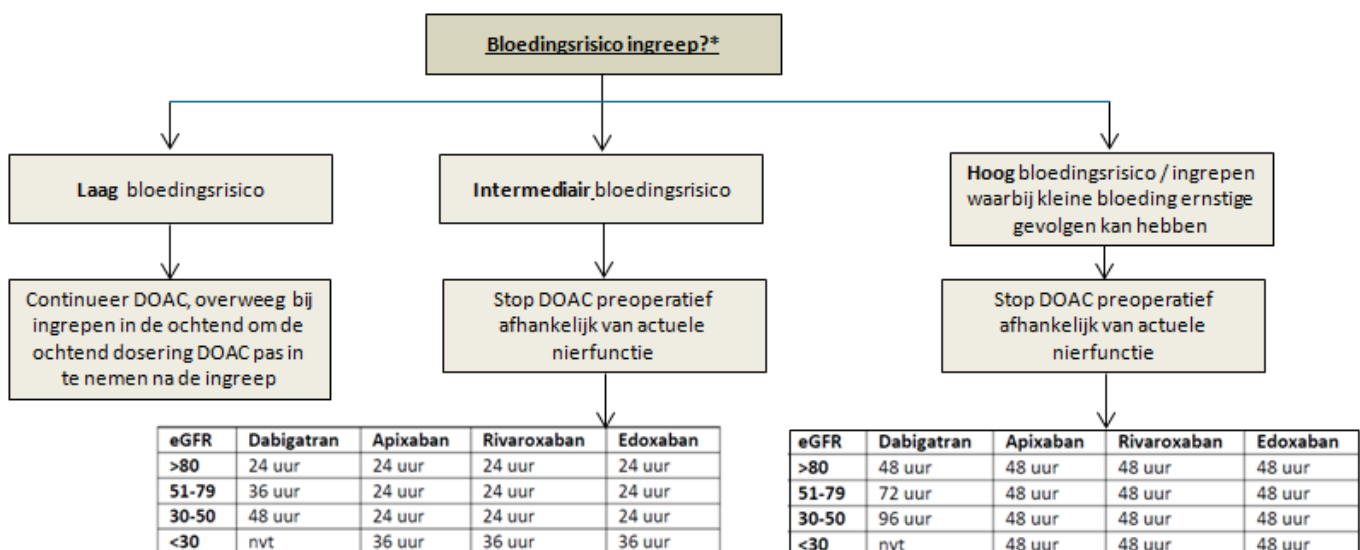
Uitgangspunten:

In tegenstelling tot vitamine K antagonisten is bridging c.q. preoperatieve start LMWH profylaxe niet rationeel pre-operatief bij gebruik van een DOAC. De reden hiervoor is dat een DOAC een vrijwel even korte halfwaardetijd heeft als LMWH (37). Incidenteel kan bij zeer hoog risico patiënten besloten worden om bij het tijdelijk stoppen van de DOAC rondom een procedure tijdelijk acetylsalicylzuur te geven. Voor adviezen en overwegingen zie 7.2.3

Het risico dient op individuele basis te worden ingeschat en de duur van staken voorafgaand aan de ingreep wordt bepaald met behulp van tabel 7.2.1 voor electieve ingrepen en tabel 7.2.2 voor neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade. Voor beleid bij niet electieve ingrepen zie hoofdstuk 7.3.

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 DOAC, nierfunctie, bloedingsrisico van de ingreep, risico rondom zenuwblokkade en laboratoriumtesten.

7.2.1 Preoperatief beleid bij Direct-werkende Orale AntiCoagulantia (DOACs)

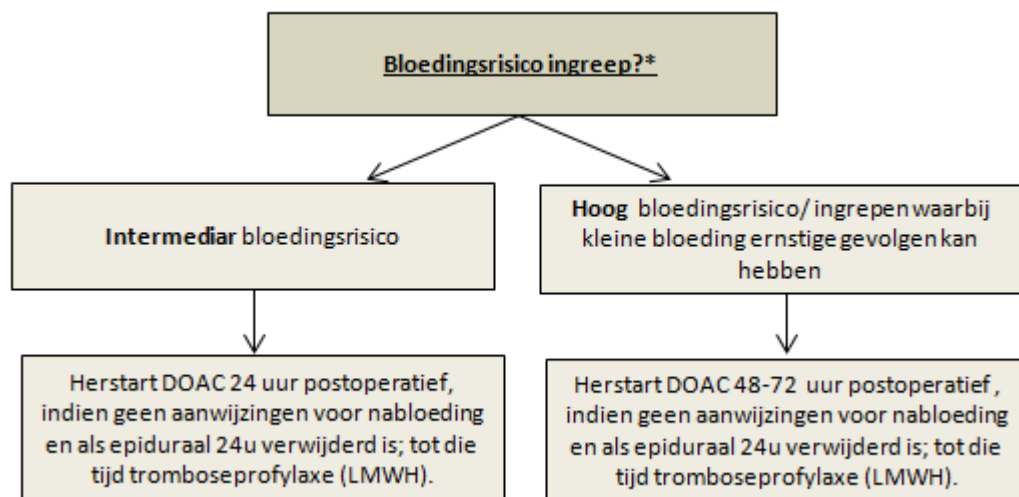


*Voor inschatten van bloedingsrisico voor ingrepen zie in de bijlage:

- tabel 14.2.1 “inschatten van bloedingsrisico algemeen”
- tabel 14.2.2 “inschatten van bloedingsrisico bij radiologische ingrepen”
- Tabel Bloedingsrisico perifere zenuwblokkades “bloedingsrisico bij perifere zenuwblokkade”.

TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE

7.2.2 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 zenuwblokkades "bloedingsrisico bij perifere zenuwblokkade".

Postoperatief mag bij het herstarten van de therapeutische antistolling de DOAC de eerste dagen ook vervangen worden door therapeutische dosering LMWH

[TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE](#)

7.2.3. beleid bij patiënten met een zeer hoog risico op (arteriële) cardiovasculaire events.

Bij gebruik DOAC wordt overbrugging met een trombocyten aggregatie remmer (TAR) niet in de richtlijnen genoemd. Desalniettemin wordt dit toch met regelmaat gedaan voor zeer hoog risico-patiënten die tijdelijke moeten stoppen met therapeutisch antistolling, maar zonder dat hier een eenduidig beleid voor is. In onze regionale antistollings-commissie is onderstaand voorstel opgenomen wat overwogen kan worden bij patiënten met een zéér hoog risico op arteriële events zoals bijvoorbeeld patiënten met > 1 arterieel event (myocardinfarct, herseninfarct) in de laatste 5 jaar, zeer uitgebreid (coronair/perifeer) arterieel vaatlijden of vaatlijden met meerdere stents/stent at risk, patiënten met stabiele AP-klachten, of patiënten met een recent arterieel event waarbij de operatie/ingreep niet tot na 9-12 maanden na het event uitgesteld kan worden.

Ook hiervoor geldt dat we zoeken naar de optimale balans tussen bloedingsrisico en tromboserisico. Het RR op bloedingen bij vka + asa = 1.83 (38), waarbij de algemene consensus is dat deze combinatie kortdurend voor de operatie niet als klinisch relevant wordt ervaren, zeker omdat het peroperatief risico op arteriele events zeker bij grote ok's ook significant verhoogd is (39). Op basis van de subgroup analyse van de POISE 2 studie bij mensen met een PCI in de voorgeschiedenis waarbij tijdelijke overbrugging met acetylsalicylzuur een voordeel lijkt te hebben qua mortaliteit en myocard infarcten in de eerste 30 dagen postoperatief zonder een verhoogd bloedingsrisico (40) is de commissie van mening dat bovenstaande afweging terecht is in geselecteerde gevallen.

Patiënt waarbij DOAC tijdelijk moet worden onderbroken ivm een vaatingreep/arteriële stentplaatsing/etc.

Stop DOAC volgens protocol dan zijn er twee mogelijke opties waartussen iom de operateur gekozen kan worden:

1. dag van ingreep opladen met clopidogrel totdat therapeutisch antistolling hervat wordt. In geselecteerde gevallen kan ervoor gekozen worden de clopidogrel 1 maand te continueren naast DOAC.
2. Start met acetylsalicylzuur 1dd80mg op moment dat DOAC gestopt wordt tot moment dat DOAC weer herstart wordt. In geselecteerde gevallen kan ervoor gekozen worden de acetylsalicylzuur tijdelijk te continueren naast DOAC.

Voor patiënten met atriumfibrilleren en DOAC gebruik die PCI moeten ondergaan zie paragraaf 3.1.1 van regionale DOAC protocol.

Patiënt met zéér hoog risico op arteriële events en gebruik TAR die in verband met ingreep met zeer hoog bloedingsrisico 7 dagen gestopt moet worden

In overleg met de betrokken arts die ingreep uitvoert kan onderstaand bij hoge uitzondering onderstaand overwogen worden. Bespreek met patiënt de hoge risico's van deze operatie. Als informed consent dat operatie/ingreep echt moet doorgaan kan overwogen worden om asa/clopidogrel niet alleen te stoppen 7 dagen voor de ingreep, maar te vervangen door lage dosering rivaroxaban 2dd5mg (op basis van de compass studie), stop de rivaroxaban volgens protocol 48 uur voor de ingreep. Hervat acetylsalicylzuur en/of clopidogrel 48u na de ingreep.

NB. Indien een patiënt een recent event heeft doorgemaakt en DAPT gebruikt dient volgens de Nederlandse richtlijn de ingreep zo mogelijk uitgesteld te worden (zie paragraaf 7.2.4 in het TAR protocol). Indien uitstel niet mogelijk is dan kan bij een ingreep met een geschatte zeer hoge kans op stenttrombose volgens de Nederlandse richtlijn antitrombotisch beleid overbrugging overwogen worden met een intraveneuze reversibele IIb-IIIa antagonist zoals tirofiban, of met een intraveneuze P2Y12 antagonist zoals cangrelor.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/periprocedureel_beleid_bij_antistolling/periprocedureel_beleid_tars.html

1. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010;170(16):1433-41.
2. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szargary L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018;137(12):1221-32.
3. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, Biccard BM, Guyatt G, Leslie K, et al. Aspirin in Patients With Previous Percutaneous Coronary Intervention Undergoing Noncardiac Surgery. Ann Intern Med. 2018;168(4):237-44.

7.3 Beleid bij niet-electieve ingrepen

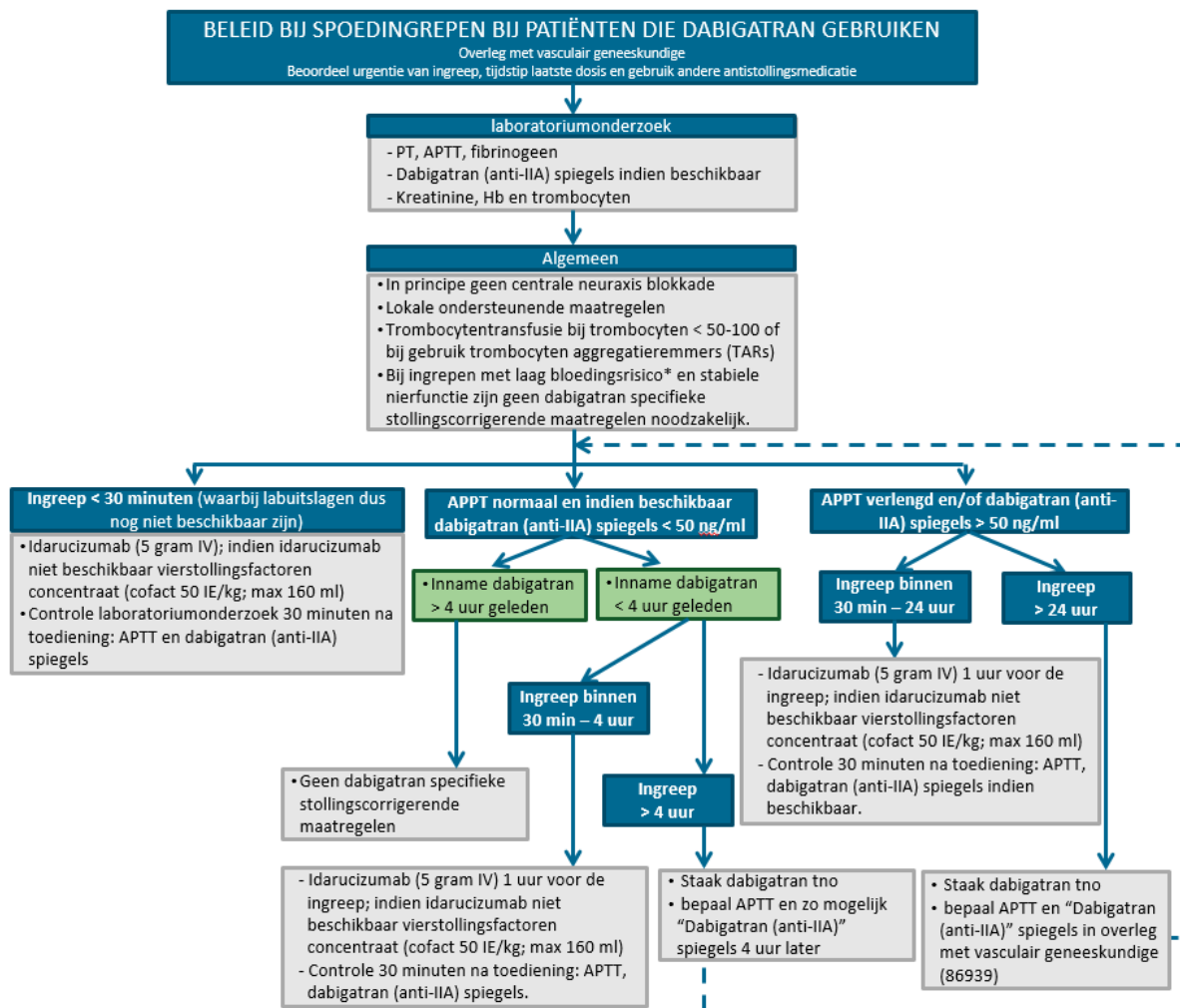
Beleid bij acute ingrepen en DOAC gebruik

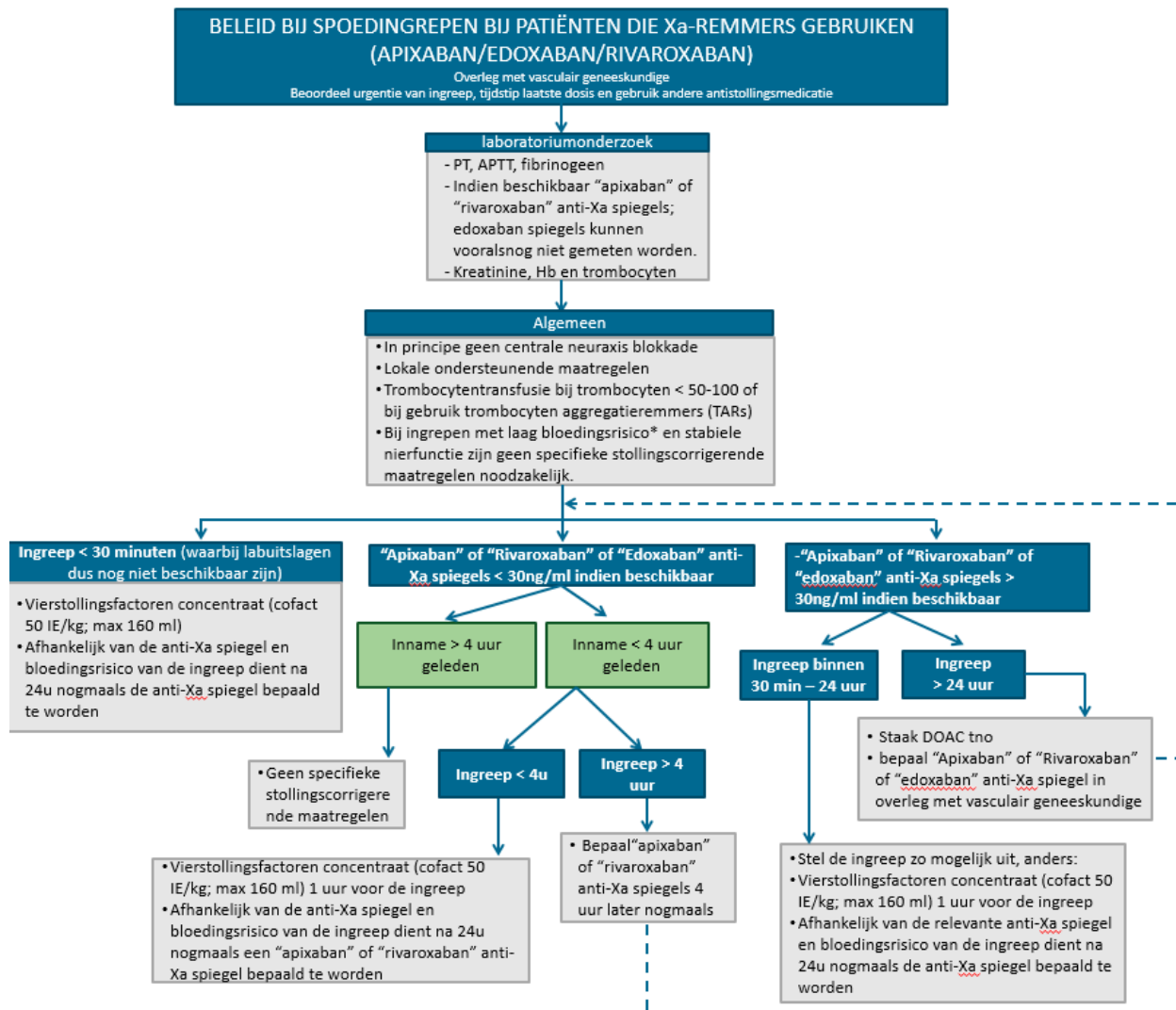
Bij acute ingrepen is er bij gebruik van een DOAC sprake van een verhoogd bloedingsrisico. Zo mogelijk moet daarom tot minimaal 12-72 uur na laatste inname van een DOAC worden gewacht met de ingreep. Maak op basis van tijdstip laatste inname DOAC, de MDRD en de uitslag van stollingsonderzoek een inschatting 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.





Nb. Aptt en PT kunnen niet gebruikt worden om plasmaconcentratie van apixaban, edoxaban en rivaroxaban in te schatten. Indien spiegels niet beschikbaar zal er vanuit gegaan moeten worden dat patiënt een relevante plasma concentratie heeft en zal zo nodig cofact gegeven moeten worden.

In verband met de hoge kosten van Andexanet, het gebrek aan evidence op harde eindpunten, de huidige onmogelijkheid om het effect te monitoren met de gebruikte Xa activiteitsbepalingen en de beschikbaarheid en in-vitro effectiviteit van Cofact kiezen we er vooralsnog bewust voor Cofact te gebruiken bij levensbedreigende bloedingen/spoed-operaties bij gebruik van Xa-remmers, en Andexanet alpha niet standaard in te zetten.

[TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE](#)

7.4 DOAC en regionale anesthesie

Neuraxis blokkade (epiduraal en/of spinale blokkade)

- Toepassing van een neuraxisblokkade aan patiënten waarbij een stollingremmend effect door een DOAC 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 DOAC 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 DOAC in de laatste 48 tot 96 uur afhankelijk van het middel en/of nierfunctie (Zie ook tabel [7.2.2](#)).
- Een DOAC 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 DOAC.

Perifere zenuw-blokkade

- Er ontbreekt voldoende bewijs met betrekking tot de veiligheid van perifere zenuw blokkade bij patiënten die een DOAC 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 DOAC 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 DOAC.
- 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 DOAC 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 DOAC 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 DOAC 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)
 - 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 indien edoxaban anti-Xa-test < 20 ng/ml.

Streefwaarden spiegels zijn gebaseerd op Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, et al. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: experience with a standard operation proc. 2017. J. Stroke.

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 DOAC 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 normaal (UMC en CWZ \leq 34 sec, Pantein \leq 32 sec, SMK \leq 32 sec)
 - 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 DOAC

Alle vaccinaties subcutaan toedienen

- Grieprik, 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
 - Ingreep 12 -18 uur na laatste gift
 - Herstart conform schema (minimaal 6 uur na ingreep)
- Bij 1 dd dosering
 - Ingreep 24 uur na laatste gift
 - Herstart 6 uur na ingreep
(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 DOAC.

- Volg advies ingreep 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 DOAC, voornamelijk is terughoudendheid geboden. Bij het gebruik van DOAC kunnen vaccinaties veilig subcutaan worden

toegediend conform het geldende beleid bij VKA's. De griepprik 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 DOAC 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 met specifieke calibrator als beschikbaar). Bij afwezigheid van bloeding geen specifieke preventieve maatregelen.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

8 POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN DOAC'S (41)

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

Absolute contra-indicaties voor hervatten DOAC 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 DOAC)
- 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: DOAC dosis zoals geadviseerd voor profylaxe veneuze tromboembolie indien geen contra-indicaties (zie boven).
- Als er contra-indicaties zijn voor herstart DOAC 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 DOACs is weergegeven in paragraaf [7.2.3](#). Voor het herstarten van DOACs na een bloeding zie paragraaf [0](#).

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

9 OVERZETTEN VAN EN NAAR DOAC

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

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

Van DOAC (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). Bij ernstige bloedingen met potentieel hemodynamische consequenties dient ook PT, aptt en fibrinogeen bepaald te worden.

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 DOAC is het beleid weergegeven in onderstaand schema.

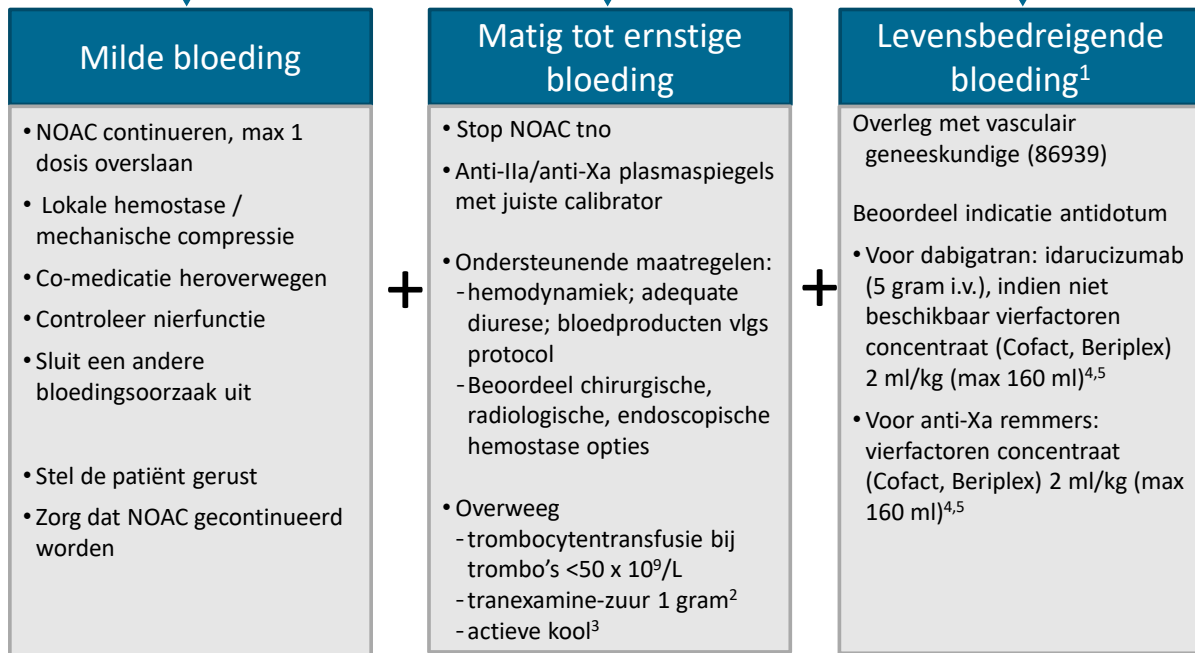
Registreer bloedingen/complicaties middels meldingsformulier, zie bijlage 4 in paragraaf [14.4](#)

10.1 Antidota

Voor apixaban en rivaroxaban is Andexanet alfa beschikbaar als antidotum maar in verband met de hoge kosten van Andexanet, het gebrek aan evidence op harde eindpunten, de huidige onmogelijkheid om het effect te monitoren met de gebruikte Xa activiteitsbepalingen en de beschikbaarheid en in-vitro effectiviteit van Cofact kiezen we er voorsnog bewust voor Cofact te gebruiken bij levensbedreigende bloedingen/spoed-operaties bij gebruik van Xa-remmers, en Andexanet alpha niet standaard in te zetten.

Beleid bij bloedingen bij patiënten die NOACs gebruiken

Beoordeel relatie bloeding gebruik NOAC: bloedingsfocus, hemodynamisch stabiel/ instabiel, tijdstip laatste dosis en eventueel spiegels



Onvoldoende controle: Overleg met vasculair geneeskundige (86939)!

- Individualiseer beleid (indien bekend mede op basis van nierfunctie, plasma spiegels NOAC)
- Check wederom chirurgische, radiologische, endoscopische hemostase opties of andere bloedings oorzaak + ROTEM
- Trombocytentransfusie indien trombo's < 100 x 10⁹/L;
- Fibrinogeenconcentraat (Hemocomplettan); 2 gram als fibrinogeen < 2 g/l, 4 gram als fibrinogeen < 1 g/l)
- Overweeg of 2^e gift idarucizumab 5 gram i.v. zinvol is (bij blijvend verhoogde dabigatran anti-IIa spiegels)

Onvoldoende controle:

- Individualiseer beleid. i.o. met vasc geneeskundige en stollingshematoloog. Overweeg *alleen* bij ontbreken van alternatief de eventuele toediening van andexanet alfa⁶, Novoseven (90ug/kg) of geactiveerd protrombinecomplex (FEIBA) 50IE/kg

Hervat NOAC zodra er sprake is van adequate hemostase en de patiënt gestabiliseerd is

1. Voor definities van ernst van de bloeding zie paragraaf 8.1
2. Tranexaminezuur contra-indicaties: Macroscopische hematurie. TURP. Subarachnoidale bloeding. Overleg bij diffuus intravasale stolling (DIS) met stollingsdeskundige;
3. Actieve kool, overweeg indien inname < 2 uur voor presentatie tenzij contra-indicatie (dus alleen geven bij goed bewustzijn of gezekeerde ademweg, geen co-inname van etsende stoffen).
4. 1-2 ml/kg (max 160ml) in geval van massaal bloedverlies bij trauma in verband met verhoogde trombine generatie Cofact wordt gedoseerd in ml waarbij 1ml 25 IE bevat.
5. De halfwaardetijden van stollingsfactoren II, VII, IX, X in cofact zijn respectievelijk 60 uur, 6 uur, 24 uur en 40 uur.
6. In verband met de hoge kosten van Andexanet, het gebrek aan evidence op harde eindpunten, de huidige onmogelijkheid om het effect te monitoren met de gebruikte Xa activiteitsbepalingen en de beschikbaarheid en in-vitro effectiviteit van Cofact kiezen we er vooralsnog bewust voor Cofact te gebruiken bij levensbedreigende bloedingen/spoed-operaties bij gebruik van Xa-remmers, en Andexanet alpha niet standaard in te zetten. Voor dosering zie het farmacotherapeutisch kompas.

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 DOACs ten opzichte van de VKAs is er geen indicatie voor het switchen van de DOAC.

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 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 DOAC 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.

11.1 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 DOAC 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 DOAC
- Combinatie van prohemostatica (bovengenoemde preparaten) en fibronolyserepressoren (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](#)

11.2 Leden werkgroep

Radboudumc

Dr. J. Leentjens, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Prof. Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog
Drs. Dominique Maas, internist in opleiding
Prof. Dr. G. Rongen, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Dr. E. Klappe, internist-vasculair geneeskundige
Dr. B. Laros, internist-hematoloog
Dr. Marlijn Hoeks, internist-hematoloog
Dr. C. Camaro, cardioloog
Dr. M. Brouwer, cardioloog
Dr. HJ. Dieker, cardioloog
Prof. Dr. RJ van Geuns, cardioloog
Dr. E. van Dijk, neuroloog
Dr. A. Tuladhar, neuroloog
Dr. S. Renes, anesthesioloog
Dr. M. Warlé, vaatchirurg
Drs. M. Arntz, interventieradioloog
Dr. W. Hagmolen of ten Haven, longarts
Dr. O. van der Heijden, gynaecoloog
Dr. D. Jansen, geriater
Dr. J. de Rijks-Engwegen, ziekenhuis apotheker

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Dr. A. Rolink, cardioloog
Drs. W. Barendregt, vaatchirurg
Drs. J. Bos, ziekenhuisapotheker
Drs. M. Snoeck, anesthesioloog
Drs. A. Esselink, internist-vasculair geneeskundige
Drs. M. Schouten, vigilantiearts antistolling en arts INR trombosedienst
Drs. G. van Dijk, neuroloog

Meelezende specialisten CWZ:

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

Sint Maartenskliniek

Dr. B. van de Bemt, apotheker
M. Gijzels, apotheker

Maasziekenhuis Pantein Boxmeer

Drs. C.F. Schaars, internist
Drs. M. van Soest, Ziekenhuis apotheker
Drs. F. Willems, neuroloog

Bernhoven Ziekenhuis Uden

Drs. M. Maas, internist
Drs. Tamara Jagmont, ziekenhuis apotheker

Dr Perry Jaspers, orthopeed
Arko Scheepmaker, cardioloog
Joy Lion, neuroloog
Bart van de Langerijt, neuroloog
Andre van Petersen, vaatchirurg

Overig

Dr. M.van Herwaarden, openbaar apotheker
Drs. M. ter Berg, kaderhuisarts hart- en vaatziekten
Drs. B. van der Steeg, apotheker
Drs. W.J. Kluter, tandarts
Drs. P Moriarty, trombosedienst

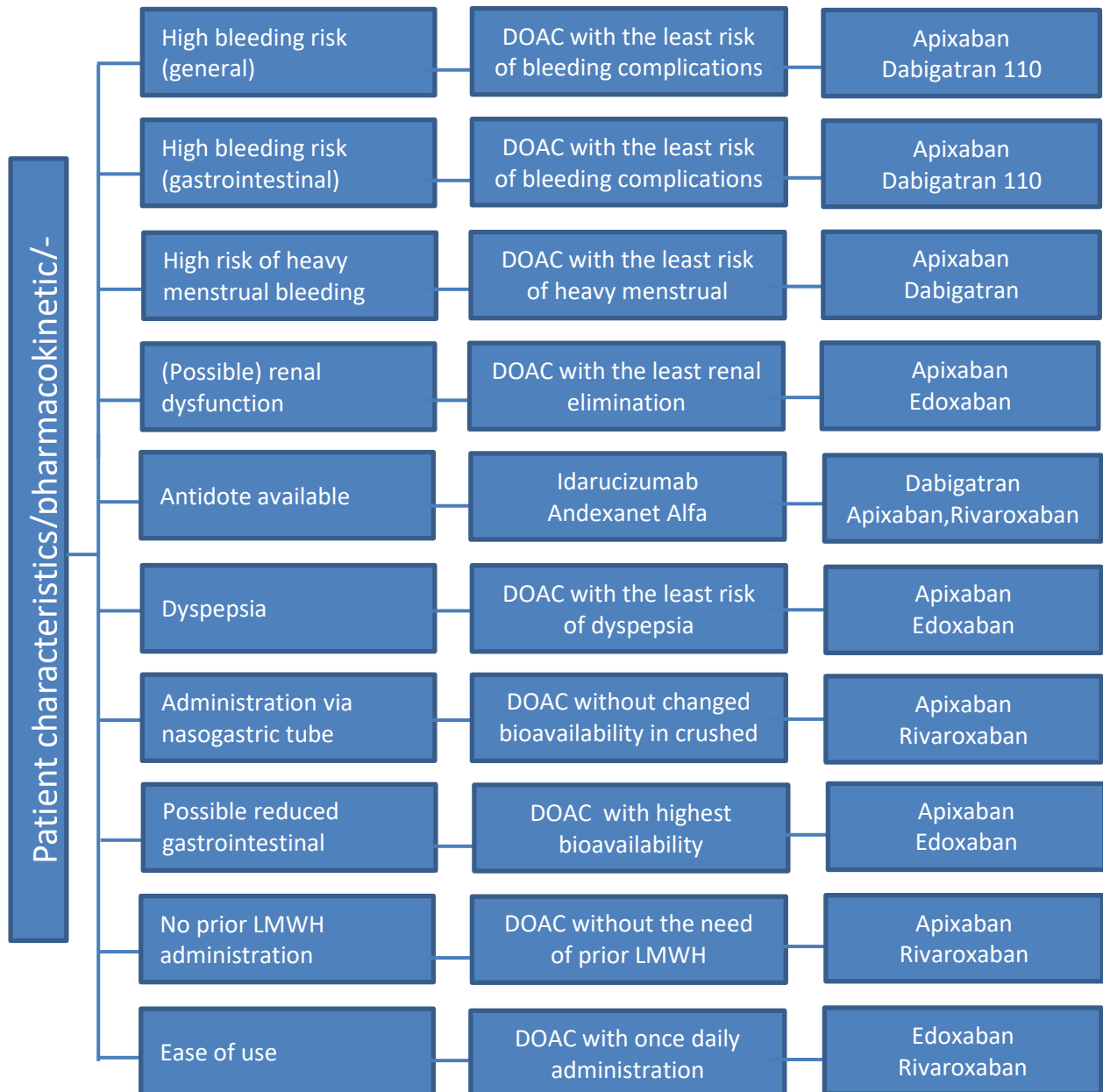
12 REFERENTIES

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. *N Engl J Med*. 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. *N Engl J Med*. 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. *N Engl J Med*. 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. *N Engl J Med*. 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. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.
23. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607.
24. Kohn CG, Lyman GH, Beyer-Westendorf J, Spyropoulos AC, Bunz TJ, Baker WL, et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Patients With Cancer-Associated Venous Thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5):491-7.
25. Kok T, de Boer H, Witteman B, Hovens M, van Luin M, Monajemi H. Anti-Xa Levels in Morbidly Obese Patients Using Apixaban or Rivaroxaban, Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2022;32(3):607-14.
26. Martin AC, Thomas W, Mahir Z, Crowley MP, Dowling T, Breen K, et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(2):224-33.
27. Cohen A, Sah J, Lee T, Rosenblatt L, Hlavacek P, Emir B, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban vs. Warfarin in Venous Thromboembolism Patients with Obesity and Morbid Obesity. *J Clin Med.* 2021;10(2).
28. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(12):1711-21.
29. Jamieson MJ, Byon W, Dettloff RW, Crawford M, Gargalovic PS, Merali SJ, et al. Apixaban Use in Obese Patients: A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(6):615-31.
30. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(6):908-16.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1008-20.
36. Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:117-24.
37. 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.
38. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1433-41.
39. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Sazgary L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018;137(12):1221-32.
40. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, Biccard BM, Guyatt G, Leslie K, et al. Aspirin in Patients With Previous Percutaneous Coronary Intervention Undergoing Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med.* 2018;168(4):237-44.
41. 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.

13 BIJLAGES

13.1 Bijlage 1. Toelichting bij keuze voor verschillende DOAC's obv patiëntkarakteristieken



DOAC stroomdiagram op basis van patiënten karakteristieken en farmacokinetische/-dynamische eigenschappen van de DOACs. 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 antagonist 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 DOACs 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 DOAC een lagere kans geeft op intracraniele bloedingen dan een vitamine K antagonist. Echter, overige veiligheidsaspecten verschillen enigszins per DOAC. Met betrekking tot gastro-intestinale bloedingen hebben dabigatran 150 mg en rivaroxaban een licht verhoogd risico ten opzichte van vitamine K antagonist. Dit dient in perspectief te worden gezien van het feit dat het totale aantal bloedingen op deze DOACs zich niet nadelig verhoudt ten opzichte van vitamine K antagonist. Dabigatran 110 mg en apixaban lieten ten opzichte van vitamine K antagonist 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 antagonist, 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.

13.2 Bijlage 2. Tabellen

13.2.1 Tabel bloedingsrisico ingrepen algemeen

Tabel 1. Bloedingsrisico ingrepen algemeen

Laag bloedingsrisico	Intermediair bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
Cardiologie - Hartkatheterisatie - Ritme-ablaties	Longziekten/cardiologie - Bronchoscopie met bipten - Thoraxdrain - Pericardioscentesis - Pacemaker/ICD plaatsing	Thoraxchirurgie/cardiologie - Longoperatie - Mediastinoscopie - Hartoperatie
	Heelkunde - Open cholecystectomie - Adrenalectomie - Mamma amputatie - Onco/trauma amputatie - Laparoscopische chirurgie	Heelkunde - Bekkenchirurgie - Heup/femur chirurgie - Vaatchirurgie (inclusief carotis) - Niertransplantatie - Halschirurgie - Open resecties van slokdarm/maag/darm/lever/pancreas/milt. - Microscopische chirurgie
	Neurochirurgie - Perifere zenuw ingrepen	Neurochirurgie - overig
		Urologie - Open nefrectomie - Blaaschirurgie - Prostatectomie - percutane nefrolitholapaxie
	Plastische chirurgie - Alle grote reconstructies - Vaatmalformaties	
	Orthopedie - Schouderchirurgie - Standaard gewrichtspuncties	Orthopedie - Kniechirurgie (incl TKP) - Open wervelchirurgie - Heupchirurgie (incl THP)
Tandheelkunde - Kiesextracties tot 3 kiezen - operatieve verstandskies verwijdering - parodontale behandelingen - operatieve wortelkanaalbehandelingen - abcesincisie - plaatsen van implantaten	KNO/kaakchirurgie - Mond(bodem) chirurgie - Osteotomieën - Septumcorrectie - (Adeno) tonsillectomie - Kiesextractie > 3 kiezen	KNO/kaakchirurgie - Orbita/oorchirurgie - Kaakreconstructie
	Gynaecologie - Laparotomie - Reconstructies - Bekkenbodemchirurgie - Voor-/achterwand plastiek	Gynaecologie - Sectio caesarea - Abortuscurettagage - Partus
Oogheelkunde - Cataract- en glaucoom-operatie - Netvlieschirurgie (exclusief tractionele netvliesloslating bij proliferatieve diabetische retinopathie of maculabloeding) - Strabismuschirurgie (exclusief doornemen musculus obliquus inferior) - Ooglidrepen zonder openen van het septum orbitale	Oogheelkunde - Netvlieschirurgie in geval van tractionele netvliesloslating bij proliferatieve diabetische retinopathie of maculabloeding - Strabismuschirurgie in geval van doornemen musculus obliquus inferior - Ooglidrepen met doornemen van het septum orbitale -	Oogheelkunde ² - Orbitachirurgie -
Anesthesiologie - Perifere zenuwblokkade categorie beperkte nadelige gevolgen van	Anesthesiologie	Anesthesiologie

<p>een bloedingscomplicatie (zie ook tabel 3)</p> <p>Pijneneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionele pijntechnieken conform perifere zenuwblokkade met laag geschat potentieel risico op een ernstige bloeding (zie ook tabel 7) 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuraxis blokkade (spinaal/epiduraal) – bij gebruik TAR/LMWH/UFH/VKA - Perifere zenuwblokkade met intermediaire nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie bij gebruik TAR/LMWH/UFH/VKA (zie ook tabel 3) <p>Pijngeneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionele pijntechnieken conform perifere zenuwblokkade met intermediaire nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie bij gebruik TAR/LMWH/UFH/VKA (zie ook tabel 7) 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuraxis blokkade (spinaal/epiduraal) – bij gebruik DOAC - Perifere zenuwblokkade met relatief hoog risico bloedingscomplicaties bij gebruik DOAC (zie ook tabel 3) <p>Pijngeneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionele pijntechnieken conform Perifere zenuwblokkade met relatief hoog risico bloedingscomplicaties bij gebruik DOAC (zie ook tabel 7)
<p>MDL/interne geneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostische endoscopie (gastro-/colonoscopie incl bipten) - Diagnostische ballongeassisteerde enteroscopie - Video capsule endoscopie - Endo-echografie zonder FNA - Beenmerg biopsie 	<p>Interne Geneeskunde/MDL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blinde ascites/pleura-punctie - ERCP met endoprothese zonder papillotomie 	<p>Interne Geneeskunde/MDL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poliepectomie - Papillotomie bij ERCP (biliair of pancreas) - Therapeutische ballongeassisteerde enteroscopie - Dilatatatie hol orgaan van de GE tract - PEG/PEJ-plaatsing^b - Endo-echografie met FNA - Endoscopische coagulatie/hemostase - Ablatie technieken - Therapeutische EUS (WON, PD, CBD, galblaas en maag- drainage, rendez-vous technieken) - Endoscopische mucosale resectie (EMR) - Endoscopische submucosale dissectie (ESD) - Rubberbandligatie bij slokdarmvarices en hemorrhoiden - Argon plasma coagulatie - Barrett's ablatie - Stentplaatsing zonder dilatatatie - Endoscopische Zenkerbehandeling - Lever/milt/nierbipt
<p>Neurologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spierbiopsie en EMG 	<p>Neurologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lumbaalpunctie⁵ 	
<p>Dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine dermatologische excisies 		
<p>Algemeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vena- of arteriepuncties met goede hemostase mogelijkheden - Intra musculaire injecties en vaccinaties (< 1ml) 	<p>Algemeen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intra musculaire injecties en vaccinaties (> 1ml) 	

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

13.2.2 Tabel bloedingsrisico radiologische ingrepen

Indien de ingreep in het bloedingsrisico tabel niet staat, neem dan contact op met de interventieradioloog

Verrichtings-categorie	Laag bloedingsrisico	Intermediair bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> - Ascitesvocht - Barbotage - Extra-abdominale/ thoracale biopsies - Gewrichtbiopsie 	<ul style="list-style-type: none"> - Bot biopsie - Intra-abdominale/ intrathoracale/ retroperitoneale biopsies - Transjugulair leverbipt - Prostaat 	Nier/milt/lever biopsie

	<ul style="list-style-type: none"> -Oppervlakkige lymfeklieren/weke delen (afdrukken wel mogelijk) - Schildklier puncties - Diagnostische pleurapunctie - mammabiopsie 		
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 -TIPS
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 - 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>) - PTA shunt 	<ul style="list-style-type: none"> - (Vasculaire interventies >7Fr (<i>OF <7Fr zonder mogelijkheid tot goede hemostase-mogelijkheid na ingreep</i>)) - Alle interventies ism Vaatchirurgie - Vv. porta embolisatie
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

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 vm, embolisatie tumor, trombolyse, trombolyse voor arteriële occlusie extremiteit, trombosuctie, ballon occlusie carotis, cerebrale diagnostisch angiografie, embolisatie aneurysma cerebri (coiling), embolisatie avm cerebri, spinaal angiografie, # Angiografie 7Fr sheat en groter: CERAB procedure, 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.](#)

13.2.3 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 perivasculaair blokkaden	Supraclaviculair plexus brachialis				
	Axillair plexus brachialis				
	Interscaleen plexus brachialis				
	N. femoralis				
	N. obturatorius				
	N. poplitea				
	N. Ischiadicus mid- femoraal				

13.3 Bijlage 3. Interferentie DOAC 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	+ marginaal 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

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

Patientgegevens	
Naam	
Geboortedatum	
Ziekenhuisnummer	
Geslacht	
Gewicht	
Leeftijd	
Medicatie	
DOAC	
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	

13.5 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 DOAC.

DOAC 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

DOAC 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:

14 Verklarende woordenlijst

AAA	Abdominaal aorta aneurysma
ADP	Adenosine diphosphate
AF	Atriumfibrilleren
AMI	Acuut myocardinfarct
ASA	Acetylsalicylzuur (Ascal)
BMS	Bare metal stent
CABG	Coronary artery bypass grafting
CAS	Carotis artery stent
CEA	Carotis endarteriectomie
COX	Cyclo-oxygenase
CVRM	Cardiovasculair risicomanagement
DAPT	Dual antiplatelet therapy
DDAVP	Desamino D arginine vasopressine
DES	Drug eluting stent
ICD	Inplanteerbare cardioverter defibrillator
MDS	Myelodysplastisch syndroom
DOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PAV	Perifeer arterieel vaatlijden
PCI	Percutane coronaire interventie
PTA	Percutane transluminele angioplastie
TAR	Trombocytenaggregatieremmer(s)
TIA	Transient ischemic attack
VKA	Vitamine K antagonist (bijvoorbeeld acenocoumarol, fenprocoumon)