

Regionaal document

Non- VKA Orale Anticoagulantia (NOAC)

Directe Orale Anticoagulantia (DOAC)

Update: Maart 2017



INHOUDSOPGAVE

1	INLEIDING EN DOEL.....	4
2	FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN	5
3	INDICATIESTELLING NOAC	6
3.1	Doseringen per indicatie	7
3.1.1	Tabel 1. Dosering NOAC per indicatie.....	7
3.2	Atriumfibrilleren	8
3.3	Atriumfibrilleren met coronair lijden (combinatie TAR en NOAC/VKA):	9
3.3.1	Algemeen.....	9
3.3.2	Atriumfibrilleren en stabiel coronairlijden.....	10
3.3.3	Nieuw atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom (ACS)	11
3.3.4	Al bestaand atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom	12
3.3.5	Atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom langer dan 1 jaar geleden	13
3.3.6	Cardioversies bij atriumfibrilleren.....	13
3.4	Diep veneuze trombose en longembolie.....	15
3.4.1	Welke NOAC?.....	15
3.5	Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen	16
4	CONTRA-INDICATIES VOOR NOAC	17
4.1	Absolute contra-indicaties	17
4.2	Relatieve contra-indicaties.....	17
4.3	Contra-indicaties waarvan afgeweken kan worden na overleg specialist	18
5	INTERACTIES	19
6	LABORATORIUMTESTEN	21
6.1	Screeningstesten (kwalitatief: aantonen-uitsluiten).....	21
6.2	Specifieke testen (NOAC spiegels)	22
7	BELEID BIJ INGREPEN	24
7.1	Algemeen	24
7.2	Beleid bij electieve ingrepen	24
7.2.1	Schema handelen bij (electieve) ingrepen	25
7.2.2	Schema handelen bij neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade	26
7.2.3	Schematisch overzicht: NOAC gebruik rondom ingrepen	27
7.3	Beleid bij niet-electieve ingrepen	28
7.3.1	Onmiddellijke interventie vereist (ingreep <30 min).....	29
7.3.2	Spoed interventie vereist (ingreep > 30 min en < 6 uur)	31
7.3.3	Versnelde interventie vereist bij een stabiele patient (ingreep > 6 uur <24 uur)	33
7.3.4	Schematisch overzicht	34
7.4	NOAC en regionale anesthesie	36
7.5	Acuut herseninfarct en trombolysen.....	37

7.6	Longembolie en trombolyse	37
7.7	Puncties en injecties	38
7.8	Lumbaalpunctie	38
7.9	Vaccinaties	38
7.10	Overdosering	39
8	POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN NOAC'S	40
9	OVERZETTEN VAN EN NAAR NOAC	41
10	BELEID BIJ BLOEDINGEN	43
10.1	Antidota	43
10.2	Schematisch overzicht	44
10.3	Herstart antistolling na ernstige bloeding	45
11	REGISTRATIE VAN PATIËNTEN OP NOAC EN EVENTUELE COMPLICATIES	46
12	VERANTWOORDING	47
12.1	Verantwoording voor keuze preparaten	47
12.2	Leden werkgroep	48
13	REFERENTIES	49
14	BIJLAGES	51
14.1	Bijlage 1. Toelichting bij keuze voor verschillende NOAC's obv patiëntkarakteristieken	51
14.2	Bijlage 2. Tabellen	52
14.2.1	Tabel bloedingsrisico ingrepen algemeen	52
14.2.2	Tabel bloedingsrisico radiologische ingrepen	54
14.2.3	Tabel Bloedingsrisico perifere zenuwblokkades	55
14.3	Bijlage 3. Interferentie NOAC met uitslag overige "routine" stollingstesten	56
14.4	aanmeldingsformulier NOAC	57
14.5	Bijlage 4. Registratieformulier complicaties: mailen aan antistolling@umcn.nl	58
14.6	Bijlage 5. Afmelding trombosedienst	60

1 INLEIDING EN DOEL

Eind 2012 is de 'Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen'¹ verschenen in opdracht van het Ministerie voor Volksgezondheid en opgesteld door een werkgroep van vertegenwoordigers uit de direct betrokken wetenschappelijke verenigingen.

In de regio Nijmegen zijn diverse vertegenwoordigers vanuit UMC St Radboud, CWZ, Sint Maartenskliniek, INR trombosedienst en Maasziekenhuis Pantein bij elkaar gekomen om deze leidraad te vertalen in een gezamenlijk protocol, dat in het eigen ziekenhuis geïmplementeerd kan worden. Na de publicatie van de eerste versie in juni 2013 is dit protocol ieder kwartaal geëvalueerd en bijgesteld op basis van recente literatuur en casuïstiek.

De leden van de werkgroep staan vermeld bij Verantwoording (pag 35). In het verdere document zal de afkorting voor Non Vitamine K antagonist (VKA) Orale Anticoagulantia (NOAC) gebruikt worden in plaats van Direct Werkende Orale Anticoagulantia (DOAC), hiermee wordt hetzelfde bedoeld. In deze versie is het beleid weergegeven voor de NOAC's Apixaban, Dabigatran, Edoxaban en Rivaroxaban.

Doel:

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

NOACs worden in een vaste dosering voorgeschreven. De dosering wordt aangepast aan nierfunctie (zie tabel beneden), 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	Ila 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 2012², Heidbuechel 2013³, Mueck 2014⁴, Chang⁵, Klindt Poulsen 2012⁶, Stangier 2010⁷, Kubitz⁸

^c T_½ 5-9 uur in jonge populatie (20-45 jr), bij ouderen (voornaamste doelgroep) T_½ 11-13 uur⁴

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

^e Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n= 17)⁷

^f Data uit beperkte onderzoeksgroep (n=8) : de AUC neemt bij klaring < 30 nauwelijks toe⁸

^g Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n = 7); echter op basis van de beperkte renale klaring van apixaban lijkt het aannemelijk dat dit juist is⁵

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

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3 INDICATIESTELLING NOAC

Apixaban, Dabigatran, Edoxaban en Rivaroxaban zijn geregistreerd voor de preventie van een cerebrovasculair accident of systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met een of meer risicofactoren. Dabigatran wordt sinds 2012 en rivaroxaban/apixaban wordt sinds 2013 vergoed met artsenverklaring door het GVS.

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. Sinds 2012 wordt het met artsenverklaring ook vergoed door het geneesmiddelvergoedingsstelsel (GVS).

Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban zijn daarnaast geregistreerd voor de behandeling van diep veneuze trombose en longembolie en voor secundaire preventie na doorgemaakte diep veneuze trombose/longembolie. Sinds 1 oktober worden dabigatran, rivaroxaban en apixaban vergoed met artsenverklaring door het GVS, edoxaban wordt sinds november 2015 vergoed met een artsenverklaring door het GVS .

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.1 Doseringen per indicatie

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

Let op: monitoring nierfunctie tijdens therapie

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

3.1.1 Tabel 1. Dosering NOAC per indicatie

Indicatie	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Preventie van CVA en systemische embolie bij non-valvulair atriumfibrilleren	2 dd 5 mg 2 dd 2,5 mg bij aanwezigheid van 2 factoren: serumcrea > 133 µmol/l of leeftijd ≥ 80 jaar of gewicht ≤ 60 kg	2 dd 150 mg 2 dd 110 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min of bij leeftijd > 75-80 jaar	1 dd 60 mg 1 dd 30 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min of lichaamsgewicht ≤60kg	1 dd 20 mg 1 dd 15 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min
Preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom				2 dd 2,5 mg
Acute diepe veneuze trombose en longembolie*	2 dd 10 mg gedurende de eerste 7 dagen; daarna 2 dd 5 mg Na 6 maanden 2 dd 2,5 mg (secundaire preventie)	Start met LMWH, na minimaal 5 dagen LMWH verder gaan met 2 dd 150 mg 2 dd 110 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min en bij leeftijd > 75-80 jaar	Start met LMWH, na minimaal 5 dagen LMWH verder gaan met 1 dd 60 mg 1 dd 30 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min of lichaamsgewicht ≤60kg	2 dd 15 mg gedurende eerste drie weken; nadien 1 dd 20 mg 1 dd 15 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min
Tromboseprofylaxe na electieve heup- en knie vervangingoperaties#	2 dd 2,5 mg	1 dd 220 mg 1 dd 150 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min en bij leeftijd > 80 jaar		1 dd 10 mg

* zie voorlokaal beleid paragraaf [3.4](#)

zie voorlokaal beleid paragraaf [3.5](#)

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.2 Atriumfibrilleren

Op grond van de huidige beschikbare kennis wordt gesteld dat iedere patiënt met non-valvulair atriumfibrilleren die potentieel geschikt zou zijn om een NOAC te krijgen (zie oa hoofdstukken contra-indicaties en interacties) op basis van een adequaat 'informed consent' de keuzemogelijkheid tussen behandeling middels VKA of NOAC moet krijgen. Uit de fase III studies blijkt dat behandeling met een NOAC ofwel non-inferieur en soms superieur aan behandeling met een VKA is, ofwel dat behandeling met een NOAC een lager risico op ernstige (majeure) bloedingen^a geeft. Postmarketing data bevestigen deze uitkomsten voor dabigatran, rivaroxaban en apixaban.^{3,9,18-22} Zie tevens tabel 2 voor aanwijzingen bij het maken van een keuze tussen de verschillende NOAC's.

Overweeg daarnaast een NOAC bij patiënten die:

- geen VKA kunnen verdragen door intolerantie of allergie, comorbiditeit, comedatie of andere reden (bron Leidraad, ESC richtlijn, aanbeveling IB).
- patiënten die niet goed instelbaar zijn met VKA en/of labiele INR hebben (bron Leidraad, ESC richtlijn, aanbeveling IB) (cave : non compliance, zie contra-indicaties).

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

Tabel 2. Overzicht obv patiëntenkarakteristieken bij patiënten met atriumfibrilleren.

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

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

Aanpassingen bij verminderde nierfunctie

NOAC	Criteria
Dabigatran	Geen 150mg bij MDRD <50 mL/min (nb dabigatran wordt voor 80% renaal geklaard en heeft dus de minste voorkeur bij kans op nierfunctie stoornissen).
Apixaban	Bij 2 van onderstaande factoren naar 2.5mg 2dd <ul style="list-style-type: none">- Leeftijd >80 jaar- Gewicht <60kg- Kreatinine >133 mmol/L
Edoxaban	Bij 1 van onderstaande factoren naar 30mg 1dd <ul style="list-style-type: none">- Gewicht <60kg- MDRD <50 mL/min
Rivaroxaban	Verlaag naar 15mg 1dd bij MDRD <50 mL/min

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

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

3.3.1 Algemeen

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

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

- stentkarakteristieken (locatie, lengte, approximatie en type stent)
- voorgeschiedenis,
- comorbiditeit en
- comedicaatie.

Indien er een indicatie bestaat voor orale anticoagulantia en dubbele TAR is er sprake van "triple therapie". Algemeen kan worden gesteld dat een combinatie van (N)OAC's met de potentere TARs (ticagrelor en prasugrel), niet is onderzocht in klinische gerandomiseerde studies. Ons advies is om in het geval van triple therapie geen ticagrelor of prasugrel te gebruiken als P2Y12 remmer, maar clopidogrel. Gezien de ruimere ervaring met de combinatie vitamine K antagonist (VKA), acetylsalicylzuur en clopidogrel, geniet dit de voorkeur.

Gezien de veelheid aan combinaties, is het van eminent belang het risico op een CVA in te schatten (door middel van de CHA₂DS₂-VASc score) en dit af te zetten tegen het risico op een coronair event of bloeding, alvorens een keuze te maken voor een van de behandelopties. Zo kan bijvoorbeeld bij een hoge CHA₂DS₂-VASc score het CVA risico dusdanig hoog zijn dat preventie van stroke prevalereert boven voorkomen van een coronair event waarbij men eerder een "effectievere" hogere (N)OAC dosering zal kiezen. Aan de andere kant is bij een relatief hoog risico op een nieuw coronair event ten opzichte van het CVA risico een strategie met intensievere TAR gecombineerd met een "minder effectieve" lage (N)OAC dosering te verdedigen. Bovenstaande invloeden dienen bij elke afzonderlijke patiënt te worden bekeken en de keuze dient adequaat te worden gedocumenteerd en gecommuniceerd.

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

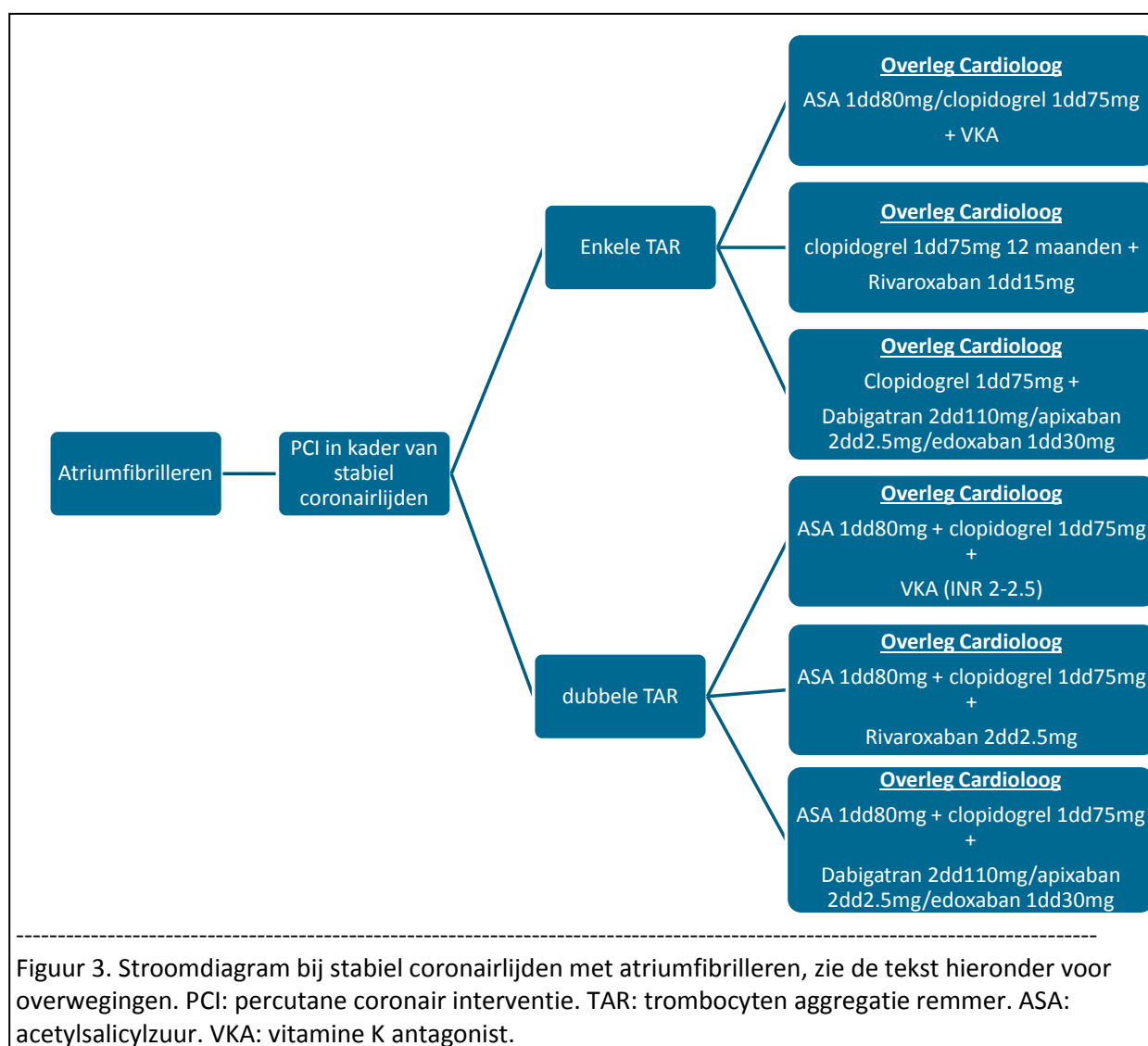
Naar aanleiding van de WOEST trial is het qua bloedingsrisico aantrekkelijk om de acetylsalicylzuur zo vlot mogelijk te staken bij gelijktijdig gebruik van VKA en clopidogrel. Gezien het lage a priori risico op trombotische events bij patiënten met stabiele angina pectoris, dient deze strategie laagdrempelig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

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

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.2 Atriumfibrilleren en stabiel coronairlijden



Bij patiënten met atriumfibrilleren met een indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia die een PCI hebben ondergaan in het kader van stabiele angina pectoris, is behandeling met TAR geïndiceerd. Als antitrombotische behandeling kan worden gekozen tussen triple therapie met dubbele TAR en VKA of, indien de voorschrijver dit vindt volstaan, monotherapie TAR met (N)OAC.

Triple therapie met een NOAC wordt niet geadviseerd aangezien de beschikbare onderzoeken op gebied van dubbele TAR in combinatie met een NOAC vroegtijdig zijn gestaakt in verband met een verhoogd bleedingsrisico. De optie dubbele TAR met NOAC in atriumfibrilleren dosering dient alleen overwogen te worden indien er een absolute indicatie is voor dubbele TAR en absolute contra-indicatie voor VKA. De NOAC dient dan voorgeschreven te worden in de laagste atriumfibrilleren dosering (dabigatran 2dd110mg, Rivaroxaban 1dd15mg, Apixaban 2dd2.5mg of Edoxaban 1dd30mg).

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

Naast bovengenoemde opties zijn er na het verschijnen van de PIONEER-AF studie nog een aantal behandelmodaliteiten te overwegen:

- Indien de patiënt met rivaroxaban wordt behandeld, kan worden gekozen voor een combinatie van dubbele TAR (ASA en clopidogrel) en rivaroxaban 2dd2.5mg. De duur van deze vorm van triple therapie is afhankelijk van de verhouding tussen het bleedingsrisico en het trombotisch risico. Na het staken van clopidogrel wordt het regime omgezet in rivaroxaban 1dd15mg in combinatie met acetylsalicylzuur 1dd80mg tot 12 maanden na de PCI (op basis van PIONEER-AF studie).
- Indien de patiënt met rivaroxaban wordt behandeld, kan worden gekozen voor rivaroxaban 1dd15mg gecombineerd met clopidogrel 1dd75mg gedurende 12 maanden, indien dubbele TAR niet noodzakelijk wordt geacht in verband met laag risico op trombotische events (op basis van PIONEER-AF studie).
- Indien de patiënt met dabigatran, apixaban of edoxaban wordt behandeld, kan worden overwogen dit te combineren met clopidogrel 1dd75mg indien dubbele TAR niet noodzakelijk wordt geacht in verband met laag risico op trombotische events. De betreffende doseringen voor combinatie met clopidogrel dient in het geval van; dabigatran 2dd110mg te zijn, apixaban 2dd2.5mg te zijn en edoxaban 1dd30mg te zijn. Deze opties zijn echter nog niet onderzocht in gerandomiseerd onderzoek.

→ Wanneer de indicatie voor de behandeling met TAR is vervallen (doorgaans na 1 jaar), is een behandeling met monotherapie VKA afdoende als antitrombotische behandeling van het coronairlijden.

→ In het geval van het gebruik van een NOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor NOAC monotherapie. Echter, gezien het ontbreken van onderzoeken die de waarde van monotherapie NOAC als behandeling van coronairlijden hebben bewezen, is te overwegen om - in afwachting van de lopende gerandomiseerde studies - naast de NOAC ofwel aspirine ofwel clopidogrel te geven.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

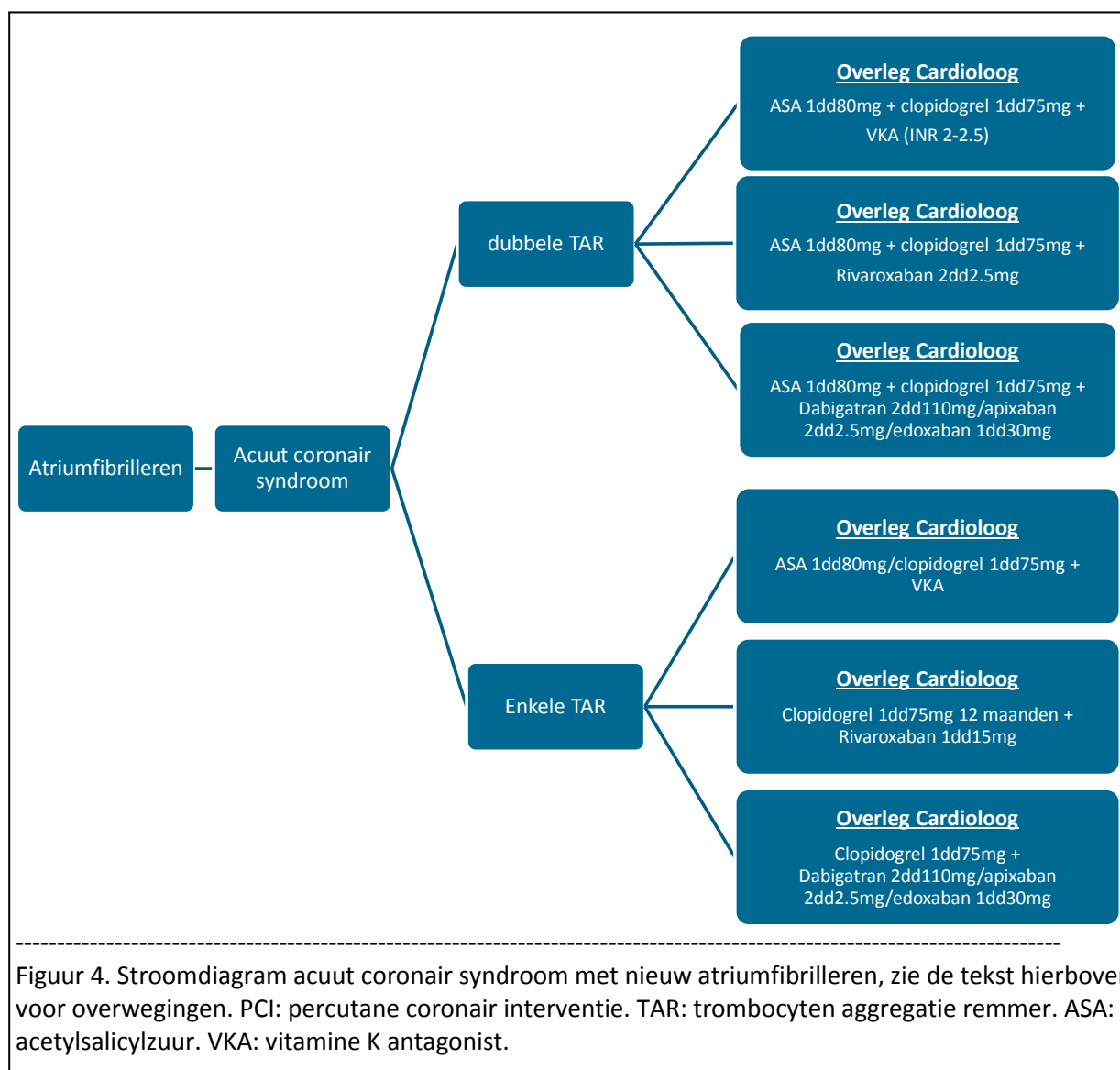
3.3.3 Nieuw atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom (ACS)

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

In de studies over NOACs bij atriumfibrilleren zijn geen patiënten geïncludeerd met een acuut of semirecent myocardinfarct, en de studies met triple therapie na ACS zijn vroegtijdig gestaakt. Derhalve heeft behandeling met NOACs in deze setting niet de voorkeur bij patiënten met nieuw atriumfibrilleren.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.4 Al bestaat atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom



TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.5 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.

In het geval van het gebruik van een NOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor NOAC monotherapie. Echter, gezien het ontbreken van onderzoeken die de waarde van monotherapie NOAC als behandeling van coronairlijden hebben bewezen, is te overwegen om - in afwachting van de lopende gerandomiseerde studies - naast de NOAC ofwel aspirine ofwel clopidogrel te geven.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.3.6 Cardioversies bij atriumfibrilleren

NOAC nog te starten

Indien er gestreefd wordt naar een elektrische en/of chemische cardioversie en patiënt gebruikt nog geen NOAC, dan is ons standpunt de cardioversie onder VKA te laten plaatsvinden.

Cardioversie onder NOAC gebruik

Bij patiënten op een NOAC zijn er twee mogelijkheden:

1. De cardioversie verrichten onder VKA:
 - a. Switchen van NOAC naar vitamine-K antagonisten (hoe te switchen zie paragraaf).
 - b. De cardioversie verrichten zodra de INR ten minste 3 weken adequaat is (INR>2.0).
 - c. Na de cardioversie dient de VKA ten minste 4 weken gecontinueerd te worden.
 - d. Hierna kan de patient terug op de NOAC worden gezet (voor het omzetten van en naar NOACs zie hoofdstuk 9).

2. De cardioversie verrichten onder NOAC gebruik:

Primaire keuzemoment betreft de gerapporteerde compliance (gezien ontbreken labtest).

 - a. **Geen** twijfel over compliance de laatste 3 weken:
 - cardioversie, indien laatste inname NOAC > 2 uur geleden, zie onderaan*

 - b. **Wel** twijfel over juiste inname in de laatste 3 weken :
 - uitstellen, eerst 3 weken goed gebruik NOAC – benadrukken compliance
 - switch naar Vitamine K antagonist (voor het omzetten van en naar NOACs zie hoofdstuk 9)
 - directe cardioversie, en wel TEE guided

“TEE guided approach”

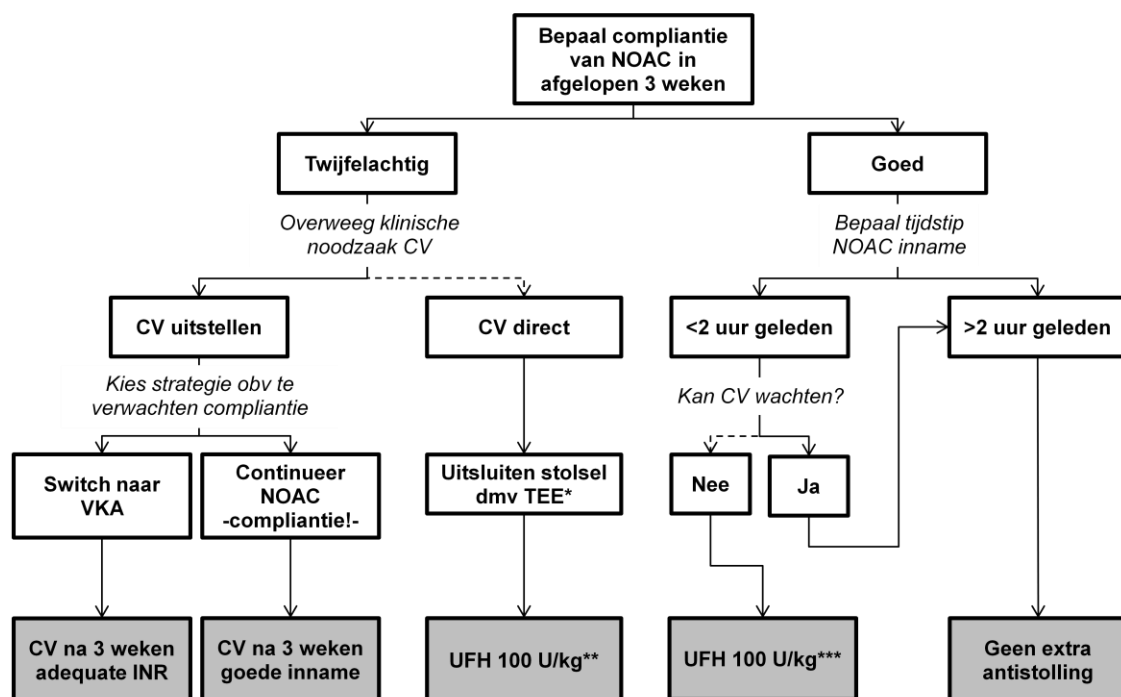
In geval van twijfel over de compliance, wordt een TEE guided approach gehanteerd in geval de cardioversie niet wordt/niet kan worden uitgesteld. Bij aanwezigheid van trombus volgt in principe alsnog uitstel van de procedure.

Er dient voor de cardioversie een bolus ongefractioneerde heparine gegeven te worden (100 U/kg i.v.; maximaal 7000 IE), een half uur voor de cardioversie. Daarna dient direct een vorm van antistolling gecontinueerd te worden. (UFH/LMWH/Vit K/NOAC)

***NOAC inname korter dan 2 uur geleden**

Primaire insteek is geen cardioversie te verrichten indien de NOAC pas korter dan 2 uur geleden is ingenomen. Indien er niet gewacht kan worden, en er geen twijfel over de long-term compliance bestaat, dient er eenmalig een gift ongefractioneerde heparine gegeven te worden in een dosering van 100 U/kg i.v. (maximaal 7000 IE) een half uur voorafgaand aan de cardioversie. Na de cardioversie dient de NOAC < 12 uur (2dd preparaten) na de vorige dosis te worden ingenomen. Indien onzekerheid bestaat in hoeverre deze tijdslijn haalbaar is kan eenmalig na de cardioversie therapeutisch LMWH worden gegeven. Hiermee wordt een time window van 12 uur gerealiseerd waarin de patiënt voldoende speelruimte heeft om onder therapeutische antistolling het ziekenhuis kan verlaten om daarna weer de NOAC in te nemen.

Flowchart cardioversie bij NOAC gebruik



Niet-onderbroken lijnen hebben de voorkeur boven gestreepte lijnen.

De UFH dient een half uur voor de CV gegeven te worden (maximaal 7000 IE).

* Bij aanwezigheid van een trombus volgt in principe alsnog uitstel van de procedure, tenzij er een zeer dringende klinische indicatie is.

** Na de CV dient direct een vorm van antistolling gecontinueerd te worden (UFH/LMWH/VKA/NOAC). Noodzaak tot goede compliance NOAC bespreken. Bij twijfel over compliance switchen naar VKA behandeling waarbij behandeling met LMWH (of UFH) tot INR bij twee opeenvolgende metingen adequaat is.

*** Eventueel kan na cardioversie eenmalig een gift van 5700 IE fraxiparine toegediend worden (zie bijgaande tekst)

CV = cardioversie; TEE = trans-oesofageaal echo; UFH = ongefractioneerde heparine; NOAC = nieuwe (niet vitamine K antagonist) orale anticoagulantia.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.4 Diep veneuze trombose en longembolie

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

In een meta-analyse bleken de NOAC's even effectief in het reduceren van recidief VTE als de VKA. Het optreden van grote bloedingen was lager, met name het optreden van intracraniele bloedingen bleek met meer dan de helft gereduceerd¹⁴. Bij patiënten zonder contra-indicatie heeft daarom het starten van een NOAC de voorkeur boven start van VKA. Dit is overeenkomstig de richtlijn van de Nederlandse Internisten Vereniging.

Voor contra-indicaties zie hoofdstuk [4](#).

3.4.1 Welke NOAC?

Bij het lezen van onderstaande keuze mogelijkheden en adviezen, dient gerealiseerd te worden dat geen van de middelen tot dusver onderling vergeleken is in gerandomiseerde studies. De beslisriteria zijn opgesteld op basis van de tot dusver beschikbare data van de verschillende NOACs, zoals deze zich verhouden ten opzichte van vitamine K antagonisten. In **Figuur 2** op blz 13 staan diverse patiëntenkarakteristieken beschreven die, ieder afzonderlijk, meegewogen dienen te worden bij de keuze voor een specifieke NOAC. Voor overwegingen zie de toelichting in de bijlage (**paragraaf 14.1** op blz 51).

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

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

Aanpassingen bij verminderde nierfunctie

NOAC	Criteria
Dabigatran	Geen 150mg bij MDRD <50 mL/min (nb dabigatran wordt voor 80% renaal geklaard en heeft dus de minste voorkeur bij kans op nierfunctie stoornissen).

Apixaban	Bij 2 van onderstaande factoren naar 2.5mg 2dd <ul style="list-style-type: none"> - Leeftijd >80 jaar - Gewicht <60kg - Kreatinine >133 mmol/L
Edoxaban	Bij 1 van onderstaande factoren naar 30mg 1dd <ul style="list-style-type: none"> - Gewicht <60kg - MDRD <50 mL/min
Rivaroxaban	Verlaag naar 15mg 1dd bij MDRD <50 mL/min

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 lmwh vooraleer dabigatran/edoxaban gestart kunnen worden. Patiënten met actieve maligniteiten dienen in principe met LMWH's behandeld te worden, patiënten met een anti-fosfolipidensyndroom met een vitamine K antagonist (zie ook contra-indicaties in hoofdstuk 4). Bij patiënten met een VTE en aanwijzingen voor atherosclerose (bijvoorbeeld een doorgemaakt ACS in het verleden) dient voornamelijk acetylsalicylzuur naast de NOAC gecontinueerd te worden (totdat bekend is of NOACs (net als VKA's) ook arteriële events voorkomen, momenteel lopen deze studies nog) .

Voor behandelduur zie NIV richtlijn "antitrombotisch beleid":

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

3.5 Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen

Tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen wordt voornamelijk niet geadviseerd. De NOACs zijn in vergelijking met LMWH even effectief en mogelijk effectiever in profylaxe na heup- of knieervangende operatie. Daarnaast is het risico op een ernstige (niet fatale) bloeding groter en het risico op een heroperatie hoger in vergelijking met LMWH. Dit maakt dat de voorkeur uitgaat naar profylaxe middels LMWH.

4 CONTRA-INDICATIES VOOR NOAC

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

4.1 Absolute contra-indicaties

- Mitralisklepstenose en/of kleplijden met aanwezigheid van mechanoprotheses
- Leeftijd < 18 jaar
- Nierfunctiestoornissen
 - MDRD < 30 ml/min
- Leverfunctiestoornis
 - ALAT, ASAT, AF > 2x ULN
 - Totaal bilirubine >1,5x ULN (tenzij alternatieve oorzakelijke factor is gevonden).
 - Actieve hepatitis A, B en/of C
 - Leveraandoening die gepaard gaat met stollingsstoornissen en een relevant bloedingsrisico, waaronder patiënten met een levercirrose klasse Child-Pugh B en C
- Zwangerschap(swens) en geven van borstvoeding
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen (met uitzondering van acetylsalicylzuur of clopidogrel)
- Acute fase van het acuut coronair syndroom en gebruik van duale antiplaatjesremming
- < 2 weken na een invaliderend herseninfarct
- Katheter voor acute pijnbestrijding (epiduraal of zenuwblokkade met een relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie) in situ
- Te verwachten invasieve ingreep of interventie binnen 48 uur
- Anti-fosfolipiden syndroom
- Klinisch significante actieve bloeding.
- Letsel of een aandoening die gepaard gaat met een significant risico op een ernstige bloeding.
- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen (met uitzondering van acetylsalicylzuur/clopidogrel)
- 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.

4.2 Relatieve contra-indicaties

- Kleplijden met aanwezigheid van een “verse” bioprothese (<3 maanden)
- Nierfunctiestoornis
 - MDRD > 30 en < 50ml/min zonder hartfalen: afhankelijk van NOAC is een dosisaanpassing geïndiceerd
- Twijfel aan therapietrouw zoals bij kwetsbare ouderen (zoals omschreven in het VMS-programma), patiënten met een cognitieve stoornis en/of taalbarrière dient in ieder geval voor het starten van

NOAC overleg met huisarts of verpleeghuisarts plaats te vinden - gebruik van acenocoumarol heeft als voordeel dat het controleerbaar is

- Neurostimulator, intrathecaal catheter voor chronische pijn in situ (slechts na overleg met (dienstdoend) neurochirurg)
- Actieve maligniteit (voorkeur voor LMWH in het geval van DVT of longembolie)
- Bij een Lichaamsgewicht > 120 kg of BMI > 40 kg/m² zijn er nog onvoldoende gegevens over de werkzaamheid, indien een NOAC toch wordt voorgeschreven zijn spiegelbepalingen aangewezen [26].

4.3 Contra-indicaties waarvan afgeweken kan worden na overleg specialist

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

5 INTERACTIES

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

Met dosisverlaging wordt bedoeld:

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

Rood: gecontra-indiceerd

Oranje : dosis verlaging geïndiceerd

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

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

Let op: de inhoud van deze tabel moet geupdate worden, zie www.NOACforAF.eu (update jan 2017)

Medicament	Effect	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Amiodaron	Toename plasmaconcentratie NOAC				
Clarithromycine ^A					
Cyclosporine ^A					
Diltiazem					
Dronedarone					
Erytromycine ^A					
Fluconazol ^A					
HIV-protease remmers					
Itraconazol					
Ketoconazol					
Kinidine ^A					
Posaconazol					
Tacrolimus ^A					
Verapamil ^A			Geen 150mg 2dd		
Voriconazol					
Carbamazepine	Afname concentratie NOAC				
Fenobarbital					
Fenytoïne					
Rifampicine					
St. Janskruid					
<i>Farmacodynamische interactie</i>	Effect	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Trombocytenaggregatieremmers					
ASA					
Clopidogrel					
Prasugrel					
Ticagrelor ^B					

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

Overig:

- A. Nog geen data bekend. Apixaban is uit praktische overwegingen gelijk gesteld aan rivaroxaban op basis van overeenkomstige farmacokinetiek, waarbij de onderlinge te verwachten verschillen klein zijn. Mogelijk is apixaban minder afhankelijk van CYP3A4 metabolisme dan rivaroxaban.³
- B. Niet opgenomen in Heidbuchel. Ticagrelor remmer en substraat CYP3A4 en Pgp. Bij dabigatran stijging AUC 46%. Gezien ook farmacodynamische interactie gebruik gecontraïndiceerd. Voor rivaroxaban en apixaban geen gegevens bekend, op basis van mechanistische argumenten gelijk gesteld met dabigatran
- C. P-gp competitie en zwakke CYP3A4 inhibitie. Voorzichtigheid in gebruik geboden, met name indien andere gele factoren/medicijnen aanwezig.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

6 LABORATORIUMTESTEN

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

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

6.1 Screeningstesten (kwalitatief: aantonen-uitsluiten)

Bij dabigatran gebruik:

- APTT
- Een volledig normale APTT (UMC ≤ 34 sec, CWZ ≤ 34 s, Pantein ≤ 32 sec, SMK ≤ 32 sec) sluit een relevante dabigatran spiegel nagenoeg uit.
- Na recente (< 2 uur) inname kan de waarde van de APTT nog normaal zijn en is de uitslag niet betrouwbaar.
- De mate van verlenging van de APTT is geen maat voor de antistollings intensiteit.

Bij rivaroxaban, apixaban en edoxaban gebruik:

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

[TERUG NAAR INHOUDSOPGAVE](#)

6.2 Specifieke testen (NOAC spiegels)

Met specifieke testen wordt de afgeleide concentratie van de NOAC gemeten en zij geven de mate van antistolling weer.

Bij dabigatran gebruik:

- Dabigatran (anti IIa)
- Concentratie dabigatran wordt weergegeven in ng/ml: relevante dabigatran concentratie afwezig indien < 10 ng/ml
- De te verwachten concentratie hangt af van de dosering en het meetmoment ten opzichte van laatste inname. Er zijn slechts beperkte data beschikbaar, de data in de tabel zijn uitsluitend richtinggevend.

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

Overgenomen uit Leidraad 1 tabel 2B blz 12 en supplementary tables in [26] .

Bij rivaroxaban gebruik

- Rivaroxaban (anti Xa)
- Concentratie rivaroxaban wordt weergegeven in ng/ml: relevante rivaroxaban concentratie afwezig indien < 5ng/ml.
- De te verwachten concentratie hangt af van de dosering en het meetmoment ten opzichte van laatste inname. Er zijn slechts beperkte data beschikbaar, de data in de tabel zijn uitsluitend richtinggevend.

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

Overgenomen uit Leidraad1 tabel 2D blz 13 en supplementary tables in [26]

Bij apixaban gebruik

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

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

Overgenomen uit supplementary tables in [26], beperkte waarden beschikbaar.

Bij edoxaban gebruik

- edoxaban (antiXa) callibrator is nog niet beschikbaar
- Anti-Xa activiteit zal de komende maanden in kaart worden gebracht: data over 'relevante edoxaban concentratie afwezig indien' volgt
- Data of piek of dal concentraties en interferentie met overige stolltesten zijn op dit moment beperkt beschikbaar.

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

Overgenomen uit supplementary tables in [26], beperkte waarden beschikbaar

Ter vergelijking de semi-recent gepubliceerde internationale data (Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants, A. Cuker and D. Siegal, hematology, 2015).

Table 1. Steady-state plasma DOAC concentrations

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

* Interquartile range.

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7 BELEID BIJ INGREPEN

7.1 Algemeen

De handelswijze wordt bepaald door:

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

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

7.2 Beleid bij electieve ingrepen

Uitgangspunten:

In tegenstelling tot vitamine K antagonist is bridging c.q. preoperatieve start LMWH profylaxe niet rationeel pre-operatief bij gebruik van een NOAC. De reden hiervoor is dat een NOAC een vrijwel even korte halfwaardetijd heeft als LMWH.^{1,12}

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](#).

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”.

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.2.1 Schema handelen bij (electieve) ingrepen

NOAC	MDRD	Ingreep met intermediate bloedingsrisico ¹	Ingreep met hoog bloedingsrisico ²	Dag OK als er sprake is van risicosituatie ³	Op indicatie ⁴
Dabigatran		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥ 60	24 uur	48 uur	aPTT ⁵ ≤ 34 (of normaal waarde lokaal)	Dabigatran (anti IIa) < 10 ng/ml ⁴
	50-59	36 uur	72 uur	aPTT ⁵ ≤ 34 (of normaal waarde lokaal)	Dabigatran (anti IIa) < 10 ng/ml ⁴
	30-49	48 uur	96 uur	aPTT ⁵ ≤ 34 (of normaal waarde lokaal)	Dabigatran (anti IIa) < 10 ng/ml ⁴
Rivaroxaban		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥30	24 uur	48 uur	PT ⁶ nvt	Anti-Xa rivaroxaban < 5 ng/ml ⁴
Apixaban		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥30	24 uur	48 uur	PT ⁶ nvt	Anti-Xa apixaban <15 ng/ml ⁴
Edoxaban		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥30	24 uur	48 uur	PT ⁶ nvt	Anti-Xa edoxaban <10 ng/ml ⁴

- 2-3 half waardetijden tussen laatste dosis en ingreep
- 4-5 halfwaardetijden tussen laatste dosis en ingreep
- bijvoorbeeld patiënt met een MDRD onder de 50 ml/min, leverziekte en kwetsbare ouderen of bij operatieve ingrepen waarbij complete hemostase essentieel is.
- Respectievelijke NOAC vrijwel afwezig bij deze waarden.
- Sluit klinisch relevante dosering dabigatran uit mits inname > 2 uur tevoren. Bij een verlengde stollingstest en de beslissing een ingreep uit te stellen kan de mate van antistolling bepaald door Dabigatran (anti IIa) (dabigatran) behulpzaam zijn. Normaalwaardes APTT UMC ≤ 34sec, CWZ ≤ 34 sec, Pantein ≤ 32 sec, SMK ≤ 32 sec.
- Normale PT sluit een relevante concentratie apixaban of rivaroxaban niet uit

7.2.2 Schema handelen bij neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade

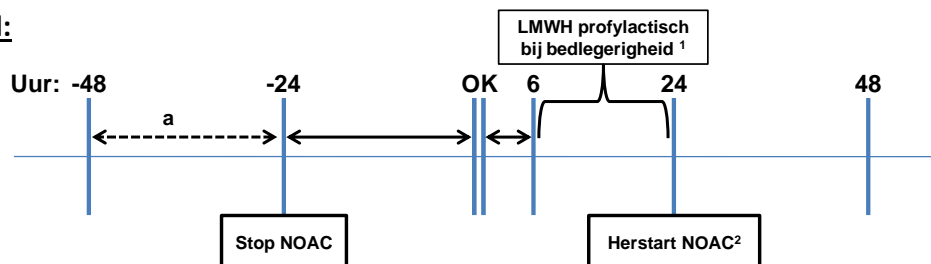
NOAC	MDRD	Perifere zenuw blokkade met relatief laag geschat potentieel risico op een ernstige bloeding complicatie	Neuraxis-blokkade & perifere zenuw blokkade met relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloeding complicatie	Dag OK als er sprake is van risicosituatie ³	Op indicatie ⁴
Dabigatran		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥ 60	24 uur	48 uur	aPTT⁵ ≤ 34 (of normaal waarde lokaal)	Dabigatran (anti IIa) < 10 ng/ml ⁴
	50-59	36 uur	72 uur	aPTT⁵ ≤ 34 (of normaal waarde lokaal)	Dabigatran (anti IIa) < 10 ng/ml ⁴
	30-49	48 uur	96 uur	aPTT⁵ ≤ 34 (of normaal waarde lokaal)	Dabigatran (anti IIa) < 10 ng/ml ⁴
Rivaroxaban		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥30	24 uur	48 uur	PT⁶ nvt	Anti-Xa rivaroxaban < 5 ng/ml ⁴
Apixaban		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥30	24 uur	48 uur	PT⁶ nvt	Anti-Xa apixaban <15 ng/ml ⁴
Edoxaban		Tijd tussen laatste inname en ingreep		Test	
	≥30	24 uur	48 uur	PT⁶ nvt	Anti-Xa edoxaban <10 ng/ml ⁴

1. 2-3 half waardetijden tussen laatste dosis en ingreep
2. 4-5 halfwaardetijden tussen laatste dosis en ingreep
3. bijvoorbeeld patiënt met een MDRD onder de 50 ml/min, leverziekte en kwetsbare ouderen of bij operatieve ingrepen waarbij complete hemostase essentieel is.
4. Respectievelijke NOAC vrijwel afwezig bij deze waarden.
5. Sluit klinisch relevante dosering dabigatran uit mits inname > 2 uur tevoren. Bij een verlengde stollingstest en de beslissing een ingreep uit te stellen kan de mate van antistolling bepaald door Dabigatran (anti IIa) (dabigatran) behulpzaam zijn. Normaalwaardes APTT UMC ≤ 34sec, CWZ ≤ 34 sec, Pantein ≤ 32 sec, SMK ≤ 32 sec.
6. Normale PT sluit een relevante concentratie apixaban of rivaroxaban niet uit

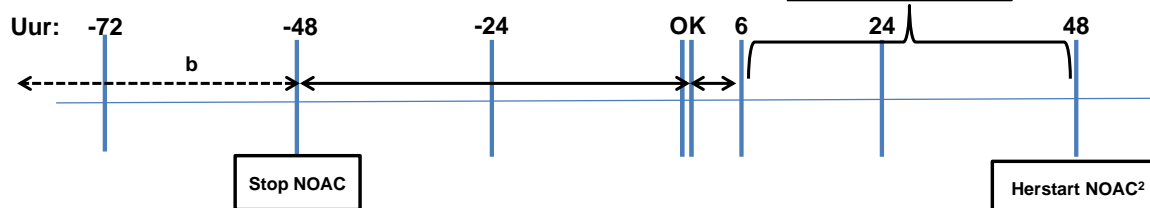
7.2.3 Schematisch overzicht: NOAC gebruik rondom ingrepen

NOAC gebruik rondom ingrepen gecategoriseerd naar bloedingsrisico

Laag/standaard:



Hoog:



↔ Interval zonder toediening NOAC of andere anticoagulantia. LET OP : geldt voor een MDRD > 50 ml/min.

↔ Voor Dabigatran geldt dat bij een MDRD van 30-50 het NOAC vrije interval is:

- a) 48 uur in het geval van laag/standaard bloedingsrisico;
- b) 72-96 uur in het geval van hoog bloedingsrisico.

- 1 De profylactische dosering LMWH dient te worden gestart bij bedlegerigheid tot aan de start NOAC. De LMWH mag niet eerder worden gestart dan 6 uur na verwijderen spinale/epidurale/diepe perifere zenuw blokkade.
- 2 Herstart NOAC: a) ten minste 24 uur na ingreep bij laag/standaard bloedingsrisico
b) >48 uur na ingreep bij hoog bloedingsrisico

Alleen herstart na akkoord operateur. Indien onvoldoende chirurgische hemostase, stollingsstoornissen en/of kans op heroperatie NOAC in principe niet hervatten.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.3 Beleid bij niet-electieve ingrepen

Beleid bij acute ingrepen en NOAC gebruik

Bij acute ingrepen is er bij gebruik van een NOAC sprake van een verhoogd bloedingsrisico. Zo mogelijk moet daarom tot minimaal 12-24 uur na laatste inname van een NOAC worden gewacht met de ingreep.

De afweging tot interventie in relatie tot het bloedingsrisico kan worden ondersteund door bepaling van de mate van antistolling (zie hoofdstuk 6 "[LABORATORIUMTESTEN](#)"). Het beleid is schematisch ook weergegeven verderop in dit hoofdstuk (zie paragraaf [7.3.4](#) op blz. 34).

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.

Acute ingrepen worden internationaal onderverdeeld in 3 categorieën:

1. Onmiddellijke interventie vereist wegens een direct levensbedreigende (of ledemaat of orgaan-bedreigende) medische conditie. **Ingreep ≤ 30 min** (paragraaf [7.3.1](#)).
2. Spoed interventie vereist wegens een acuut ontstane medische conditie of een dermate verslechterende medische conditie dat een levensbedreigende (of ledemaat of orgaan-bedreigende) situatie kan ontstaan. **Ingreep > 30 min en ≤ 6 uur 9** (paragraaf [7.3.2](#)).
3. Versnelde interventie vereist bij een stabiele patiënt voor een medische conditie welke niet levensbedreigend (of ledemaat of orgaan-bedreigend) is maar niet langer dan 24 uur kan bestaan. **Ingreep > 6 uur < 24 uur** (paragraaf [7.3.3](#)).

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.3.1 Onmiddellijke interventie vereist (ingreep <30 min)

Wegens een direct levensbedreigende (of ledemaat of orgaan-bedreigende) medische conditie

Laboratoriumonderzoek

- Cito APTT en PT (normale APTT UMC ≤ 34 sec, CWZ ≤ 34 s, Pantein ≤ 32 sec, SMK ≤ 32 sec ; normale PT UMC ≤ 14 sec, CWZ ≤ 13 s, Pantein $\leq 11,5$ sec, SMK ≤ 10 sec)^a
- Specifiek bij dabigatran anti-IIa test, in UMC: dabigatran (anti IIa)
- Specifiek bij anti Xa remmers (rivaroxaban, apixaban, edoxaban): anti-Xa inhibitor test (met specifieke calibrator in het geval van rivaroxaban en apixaban; "rivaroxaban (anti Xa)"/ "apixaban (anti Xa)").
- Creatinine (MDRD), trombocyten en hemoglobine (Hb)

Veelal zullen de labwaarden niet bekend zijn bij aanvang van de operatie. Gezien de noodzaak van de acute interventie gaan we uit van het schema van hoog bloedingsrisico ingrepen.

Maak op basis van tijdstip laatste inname NOAC (en de geschatte) MDRD een inschatting van het antistollingsniveau.

Ingrepen met een hoog-bloedingsrisico en innametijd < 2x T1/2 of onbekend: Altijd overleg vasculair geneeskundige/stollingsdeskundige (*86939):

Apixaban, rivaroxaban en edoxaban:

- Vierstollingsfactor concentraat (Cofact[®], Beriplex[®]) 25-50 IE/kg (max. 160 ml)
- Controleer aPTT, trombocyten, fibrinogeen
- Ondersteunende maatregelen
 - Lokale hemostase, mechanische compressie
 - Hemodynamische ondersteuning, adequate diurese
 - Indien hemodynamisch instabiel RBC: plasma=1:1 (cave volume overbelasting bij geïsoleerde intracraniele bloedingen)
 - Trombocytentransfusie indien trombocyten < 100 x 10⁹/L of bloedplaatjesaggregatieremming
 - Overweeg tranexaminezuur^b 1gram, bij bloedingscomplicaties eventueel herhalen na 6 uur
 - GEEN centrale neuraxisanesthesie

^b tenzij contra-indicaties : Macroscopische hematurie zonder spoelsysteem. Trans-urethrale prostatectomie (TURP). Subarachnoïdale bloedingen. Bij aanwijzingen voor diffuus intravasale stolling alleen iom stollingsdeskundige.

Dabigatran

- Vanaf het beschikbaar komen van het dabigatran-antidotum idarucizumab kan dit ook buiten studieverband toegediend worden (2 intraveneuse toedieningen van 2,5 gram idarucizumab in 50ml NaCl 0.9% met 15 minuten interval). Vooralsnog zal de indicatie voor het toedienen van idarucizumab beperkt zijn tot de indicaties die gesteld werden in de recent gepubliceerde RCT¹⁵:

een indicatie voor een spoedoperatie of spoedprocedure waarbij adequate hemostase gewenst is (spoed betekent binnen 2 uur); **indien (langer dan 2 uur) gewacht kan worden dient in het RadboudUMC altijd eerst een spiegelbepaling te gebeuren (uitslag bekend binnen een uur).**

In deze RCT normaliseerden de stollingstesten binnen enkele minuten bij 88-98% van de patiënten. Er is dan ook geen indicatie meer voor vierstollingsfactor concentraat (Cofact[®], Beriplex[®]). Wel dienen ondersteunende maatregelen toegepast te worden zoals eerder beschreven op blz [28](#).

- Indien idarucizumab niet beschikbaar: vierstollingsfactor concentraat (Cofact[®], Beriplex[®]) 25-50 IE/kg (max. 160 ml) en beleid zoals bij apixaban, edoxaban en rivaroxaban
- Controleer aPTT, PT, trombocyten, fibrinogeen, dabigatran (anti IIa) 30 minuten na gift

Intracraniele/neuraxiale ingrepen:

- Overleg stollingsdeskundige:
- Vanaf het beschikbaar komen van het dabigatran-antidotum idarucizumab kan dit ook buiten studieverband toegediend worden (2 intraveneuse toedieningen van 2,5 gram idarucizumab in 50ml NaCl 0.9% met 15 minuten interval).
- Anders bij gebruik dabigatran (indien idarucizumab niet aanwezig) vierstollingsfactorconcentraat (Cofact[®], Beriplex[®]) 50 IE/kg (max. 160 ml);
- Bij gebruik rivaroxaban, apixaban of edoxaban: vierstollingsfactorconcentraat (Cofact[®], Beriplex[®]) 50 IE/kg (max. 160 ml)
- Indien onbekend welk middel conform rivaroxaban/apixaban/edoxaban.
- Controleer aPTT, PT, trombocyten, fibrinogeen, Dabigatran (anti IIa) 30 minuten na gift. (NB Een normale PT sluit een relevante concentratie apixaban, rivaroxaban of edoxaban niet uit).
- Ondersteunende maatregelen zoals eerder beschreven.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.3.2 Spoed interventie vereist (ingreep > 30 min en ≤ 6 uur)

Wegens een acuut ontstane medische conditie of een dermate verslechterende medische conditie dat een levensbedreigende (of ledemaat of orgaan-bedreigende) situatie kan ontstaan.

Laboratoriumonderzoek

- Cito APTT en PT (normale APTT UMC ≤ 34 sec, CWZ ≤ 34 s, Pantein ≤ 32 sec, SMK ≤ 32 sec ; normale PT UMC ≤ 14 sec, CWZ ≤ 13 sec , Pantein ≤ 11,5 sec, SMK ≤ 10 sec)^dSpecifiek bij dabigatran anti IIa test, in UMC: Dabigatran (anti IIa), Specifiek bij anti Xa remmers (rivaroxaban, apixaban, edoxaban): anti- Xa inhibitor test met specifieke calibrator als beschikbaar; “rivaroxaban (anti Xa)”/ “apixaban (anti Xa)”.
- Specifiek bij rivaroxaban anti-Xa inhibitor test met rivaroxaban (anti-Xa)
- Specifiek bij apixaban anti-Xa inhibitor test met apixaban (anti-Xa)
- Creatinine (MDRD), trombocyten en hemoglobine (Hb)

Maak op basis van tijdstip laatste inname NOAC, de MDRD en de uitslag van stollingsonderzoek een inschatting van het antistollingsniveau. Bevestig dit zo snel mogelijk middels anti- IIa/Xa spiegels (binnen een uur beschikbaar).

Volg afhankelijk van het bloedingsrisico van de ingreep het onderstaande schema (bij ingrepen met laag bloedingsrisico zijn geen maatregelen nodig; 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” en Tabel [Bloedingsrisico perifere zenuwblokkades](#) “bloedingsrisico bij perifere zenuwblokkade”)

Indien de laatste dosis NOAC meer dan 2 uur geleden is ingenomen EN

- Dabigatran: aPTT normaal en/of de concentratie ≤ 50 ng/ml
 - Rivaroxaban: concentratie ≤ 30 ng/ml (PT nvt)
 - Apixaban: concentratie ≤ 15 ng/ml (PT nvt)
 - Edoxaban: concentratie ≤ 10 ng/ml (PT nvt)
- Geen stollingscorrigerende maatregelen preoperatief (bij intracraniële/neuraxiale ingrepen wel overleg met stollingsdeskundige).
- GEEN centrale neuraxisanesthesie
- Per- en postoperatief beleid afhankelijk van eventueel optredende bloedingen in overleg met de verantwoordelijk stollingsdeskundige

Indien de laatste dosis NOAC < 2 uur geleden is ingenomen/tijdstip onbekend OF

- Dabigatran: aPTT verlengd en/of de concentratie > 50 ng/ml
- Rivaroxaban: rivaroxaban concentratie >20 ng/ml
- Apixaban: >15 ng/ml
- Edoxaban: >10 ng/ml
- De stollingsuitslag nog niet bekend is

Dabigatran

- Vanaf het beschikbaar komen van het dabigatran-antidotum idarucizumab kan dit ook buiten studieverband toegediend worden (2 intraveneuze toedieningen van 2,5 gram idarucizumab in 50ml NaCl 0.9% met niet meer dan 15 minuten interval).

- Controleer aPTT, PT, trombocyten, fibrinogeen, Dabigatran (anti IIa) 30 minuten na gift (NB Een normale PT sluit een relevante concentratie dabigatran niet uit)
- Ondersteunende maatregelen zoals eerder beschreven op blz [28](#).

Apixaban, rivaroxaban en edoxaban:

- Vierstollingsfactor concentraat (Cofact[®], Beriplex[®]) 25-50 IE/kg (max. 160 ml)
- Controleer PT en aPTT, trombocyten, fibrinogeen 30 minuten na gift (NB Een normale PT sluit een relevante concentratie apixaban, rivaroxaban of edoxaban niet uit)
- Ondersteunende maatregelen zoals eerder beschreven op blz [28](#).

Intracraniele/neuraxiale ingrepen):

- Vanaf het beschikbaar komen van het dabigatran-antidotum idarucizumab (verwacht begin 2016) kan dit ook buiten studieverband toegediend worden (2 intraveneuze toedieningen van 2,5 gram idarucizumab in 50ml NaCl 0.9% met niet meer dan 15 minuten interval).
- Anders bij gebruik dabigatran: vierstollingsfactorconcentraat (Cofact[®], Beriplex[®])25-50 IE/kg (max. 160 ml);
- Bij gebruik rivoraxaban, apixaban en edoxaban: vierstollingsfactorconcentraat (Cofact[®], Beriplex[®])25-50 IE/kg (max. 160 ml).
- Trombocytentransfusie indien trombocyten < 100 x 10⁹/L of plaatjes-aggregatieremming

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.3.3 Versnelde interventie vereist bij een stabiele patient (ingreep > 6 uur <24 uur)

voor een medische conditie welke niet levensbedreigend (of ledemaat of orgaan bedreigend) is maar niet langer dan 24 uur kan bestaan

Stel de operatie, indien mogelijk, gedurende 12 uur uit en herhaal in overleg met de verantwoordelijk stollingsdeskundige het oriënterend en specifiek stollingsonderzoek en beslis op grond van de meest recente uitslagen .

Laboratoriumonderzoek

- Cito APTT en PT (normaal APTT UMC ≤ 34 sec, CWZ ≤ 34 s, Pantein ≤ 32 sec, SMK ≤ 32 sec ; normale PT UMC ≤ 14 sec, CWZ ≤ 13sec, pantein ≤ 11,5sec, SMK ≤ 10 sec) ^f
- Specifiek bij dabigatran anti-IIa test, in UMC: Dabigatran (anti IIa)
- Specifiek bij anti Xa remmers (rivaroxaban, apixaban, edoxaban): anti- Xa inhibitor test (met specifieke calibrator voor rivaroxaban en apixaban).
- Creatinine (MDRD), trombocyten en hemoglobine (Hb)

Maak op basis van tijdstip laatste inname NOAC, de MDRD en de uitslag van het specifieke stollingsonderzoek een inschatting van het antistollingsniveau:

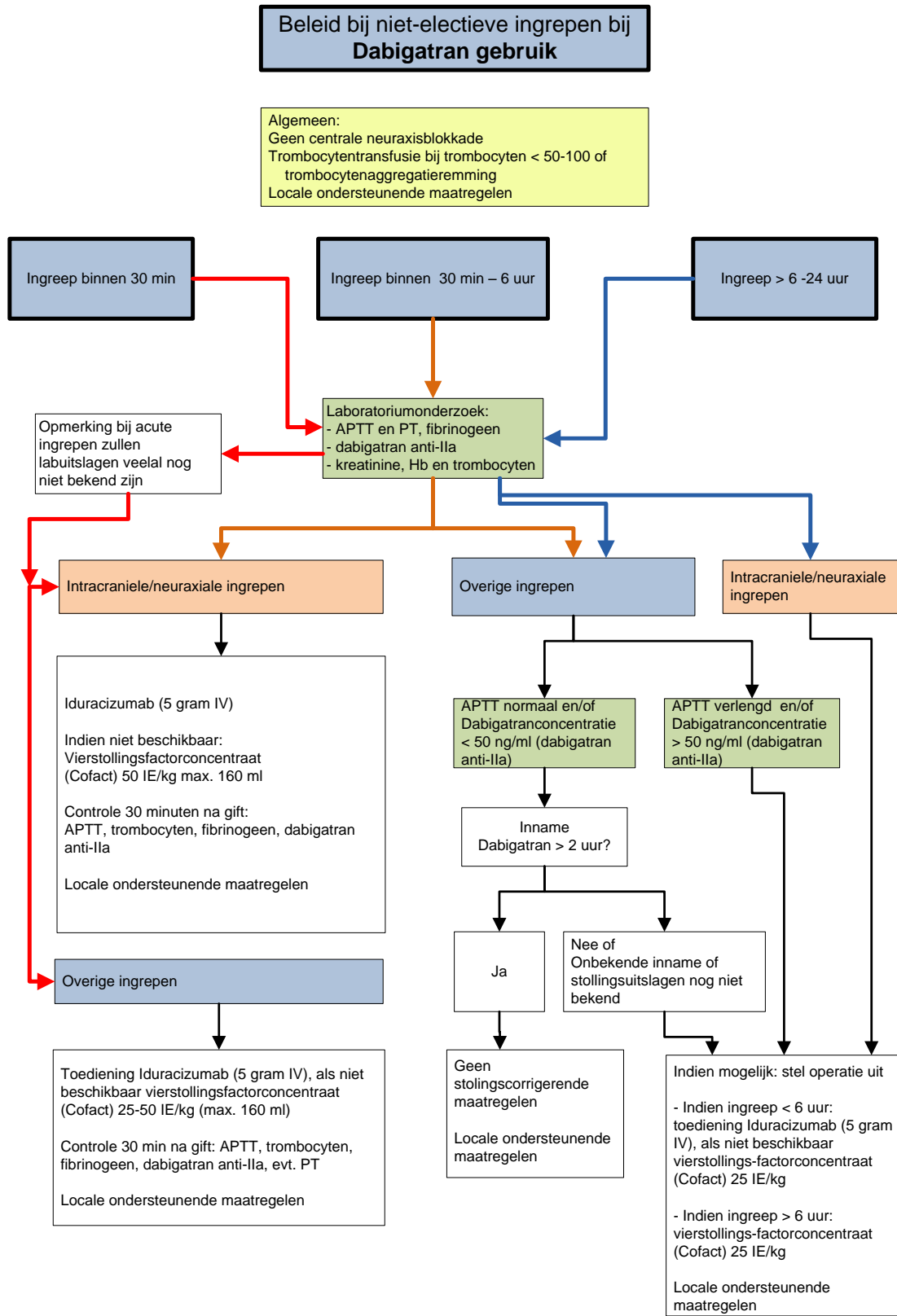
Lage plasmaconcentratie/aPTT (bij stabiele patiënten)

- Dabigatran: aPTT normaal en/of de concentratie ≤ 50 ng/ml
 - Rivaroxaban: concentratie ≤ 30 ng/ml (PT nvt)
 - Apixaban: concentratie ≤ 15 ng/ml (PT nvt)
 - Edoxaban: concentratie ≤ 10 ng/ml (PT nvt)
- Geen stollingscorrigerende maatregelen preoperatief (bij intracraniele/neuraxiale ingrepen wel overleg met stollingsdeskundige).
 - GEEN centrale neuraxianesthesie
 - Per- en postoperatief beleid afhankelijk van eventueel optredende bloedingen in overleg met de verantwoordelijk stollingsdeskundige

Hoge plasmaconcentratie/aPTT (bij stabiele patiënten)

- Dabigatran: aPTT verlengd en/of de concentratie > 50 ng/ml
 - Rivaroxaban: concentratie >20 ng/ml (PT nvt)
 - Apixaban: concentratie > 15 ng/ml (PT nvt)
 - Edoxaban: concentratie > 10 ng/ml (PT nvt)
- Geef preoperatief vierstollingsfactorenconcentraat (Cofact[®] of Beriplex[®]) in een dosering van 25 IE/kg (bij intracraniele/neuraxiale ingrepen overleg met stollingsdeskundige).
 - Overweeg bij dabigatran gebruik in overleg met stollingsdeskundige bij voorkeur idarucizumab (zie ook hoofdstuk 10 en begin van deze paragraaf) .
 - Overweeg preoperatief trombocytentransfusie bij trombocytengetal < 50-100 x 10⁹ /L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenuitremmers
 - GEEN centrale neuraxianesthesie.
 - Per- en postoperatief beleid afhankelijk van eventueel optredende bloedingen in overleg met de verantwoordelijk stollingsdeskundige.

7.3.4 Schematisch overzicht

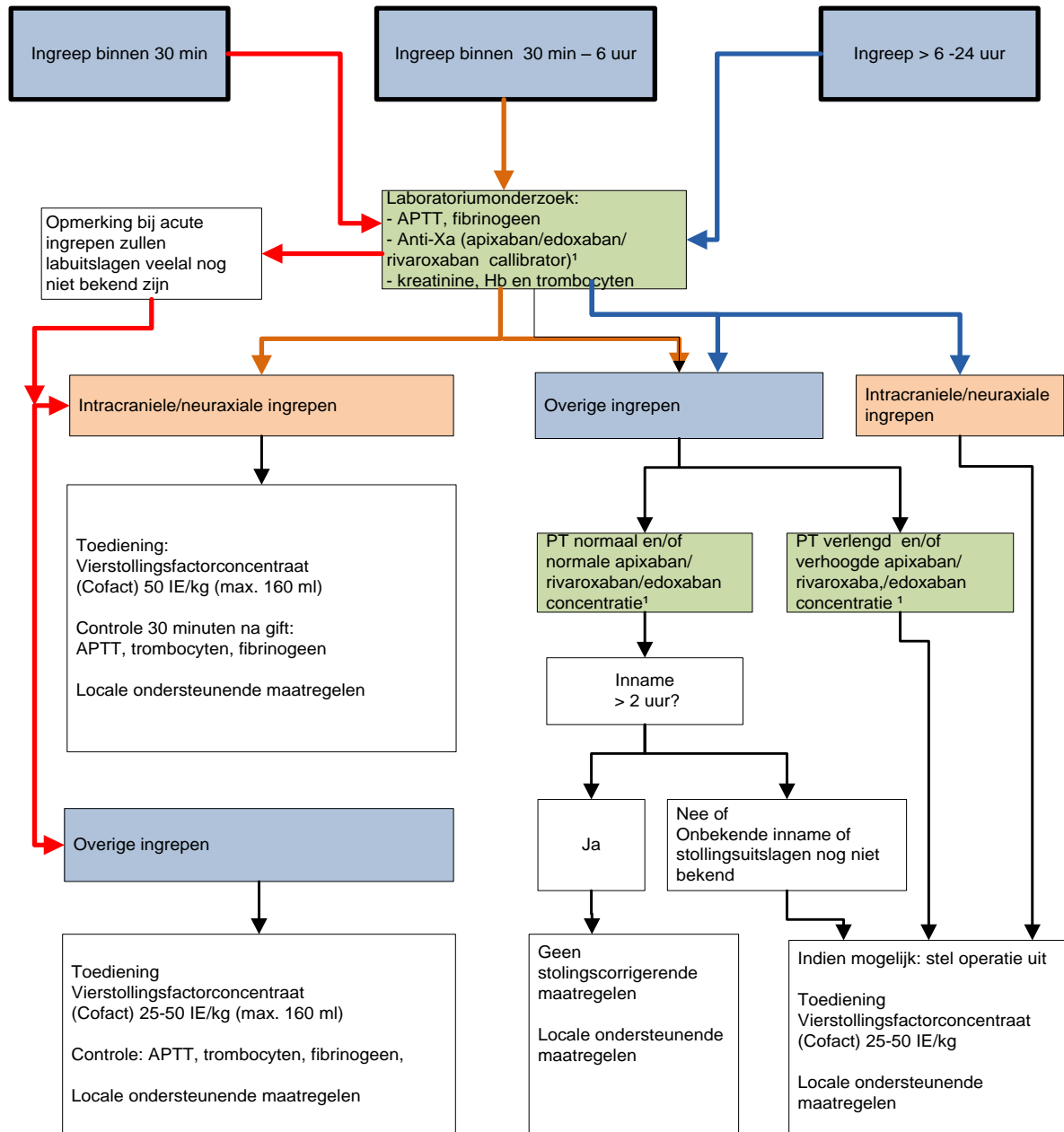


Op grond van huidige studies en literatuur zijn er weinig of geen gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij gebruik van diverse preparaten zoals FFP's, vierstollingsfactorconcentraat, geactiveerd protrombinecomplex (FEIBA) en/of recombinant VIIa (Novoseven) om het effect van de NOAC tegen te gaan (Siegal and Cuker). In afwachting van 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 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.

Beleid bij niet-electieve ingrepen bij Factor Xa remmers (apixaban, rivaroxaban, edoxaban)gebruik

Algemeen:
Geen centrale neuraxisblokkade
Trombocytentransfusie bij trombocyten < 100 of trombocytenaggregatieremming
Locale ondersteunende maatregelen



Op grond van huidige studies en literatuur zijn er weinig of geen gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij gebruik van diverse preparaten zoals FFP's, vierstollingsfactorconcentraat, geactiveerd protrombinecomplex (FEIBA) en/of recombinant VIIa (Novoseven) om het effect van de NOAC tegen te gaan. (Siegal and Cuker). In afwachting van 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 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.

¹Let op: de anti-xa apixaban/edoxaban callibrator wordt nog gevalideerd en meting is alleen in research setting mogelijk. Overleg voor aanvraag altijd met klinisch chemicus en stem op basis van anti-Xa uitslag beleid af iom stollingsdeskundige.

7.4 NOAC en regionale anesthesie

Neuraxis blokkade (epiduraal en/of spinale blokkade)

- Toepassing van een neuraxisblokkade aan patiënten waarbij een stollingremmend effect door een NOAC bestaat wordt op theoretische gronden ontraden. De richtlijn neuraxis blokkade en antistolling is herzien en dient te worden gevolgd (http://www.anesthesiologie.nl/uploads/118/29/Richtlijn_antistolling_DEF.pdf). Indien aan de juiste tijdsintervallen van staken van een NOAC wordt geadhereerd bestaat er geen contra-indicatie bestaat voor een neuraxis-blokkade.
- Spinale en epidurale zenuwblokkades dienen NIET te worden toegepast bij gebruik van een NOAC in de laatste 48 tot 96 uur afhankelijk van het middel en/of nierfunctie (Zie ook tabel 7.2.2).
- Een NOAC mag niet eerder herstart worden dan 24 uur na het verrichten van een neuraxis blokkade of het verwijderen van een neuraxis katheter. Wel kan overwogen worden om 6 uur na een neuraxis blokkade of 6 uur na het verwijderen van een neuraxis katheter een halve (intensieve) profylaxe LMWH te geven voor trombose-profylaxe bij een hoog trombose-risico.
- Een neuraxis-katheter in situ is een contra-indicatie voor een NOAC.

Perifere zenuw-blokkade

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

7.5 Acut herseninfarct en trombolyse

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

- Trombolyse met intraveneus tissue plasminogen activator (rt-PA):
 - Bij **dabigatran** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift EN aPTT (UMC en CWZ \leq 34 sec, Pantein \leq 32 sec, SMK \leq 32 sec) OF bij **dabigatran** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift dabigatran EN(Dabigatran (anti IIa)) < 10 ng/ml.
 - Bij **rivaroxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en indien rivaroxaban anti-Xa-test < 5 ng/ml.
 - Bij **apixaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en na overleg met stollingsdeskundige over uitslag apixaban anti-Xa-test;
 - Bij **edoxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en na overleg met stollingsdeskundige over uitslag anti-Xa-test;

Bij patiënten die hier niet aan voldoen dient de beslissing van het al dan niet trombolyseren genomen te worden op basis van de klinische situatie van de patiënt waarbij naast bloedings- en stollingsrisico ook de hoogte van de spiegel en de nierfunctie van de patiënt moet worden meegenomen. Overleg altijd met vasculair geneeskundige/stollingsdeskundige (*86939).

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.6 Longembolie en trombolyse

Indien bij longembolieën trombolyse is geïndiceerd¹:

- Trombolyse met intraveneus tissue plasminogen activator (rt-PA).
 - Bij **dabigatran** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en aPTT (UMC en CWZ \leq 34 sec, Pantein \leq 32 sec, SMK \leq 32 sec) of dabigatran (Dabigatran (anti IIa)) < 10 ng/ml
 - Bij **rivaroxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en rivaroxaban anti-Xa-test < 5ng/ml.
 - Bij **apixaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift uitslag apixaban anti-Xa-test < 15ng/ml.
 - Bij **edoxaban** mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en anti-Xa-test <10 ng/ml.
- Mechanische trombectomie: alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek, waarbij regels van onderzoek gelden.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

7.7 Puncties en injecties

Subcutane puncties/injecties

- Geclassificeerd als zeer laag bloedingsrisico
- Continueren NOAC

Alle vaccinaties subcutaan toedienen

- Griepvrikk, 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 NOAC.

- 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 NOAC, voornamelijk is terughoudendheid geboden. Bij het gebruik van NOAC kunnen vaccinaties veilig subcutaan worden toegediend conform het geldende beleid bij VKA's. De griepvrikk kan subcutaan worden toegediend. Dit geldt ook voor eventuele tetanusinjecties.

7.10 Overdosering

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

8 POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN NOAC'S

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

Absolute contra-indicaties voor hervatten NOAC postoperatief zijn

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

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

Bij patiënten met een perioperatief laag tromboserisico

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

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

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

Het peri-operatieve beleid ten aanzien van NOACs is weergegeven in paragraaf [7.2.3](#). Voor het herstarten van NOACs na een bloeding zie paragraaf [10.3](#).

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

9 OVERZETTEN VAN EN NAAR NOAC

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

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

Algemene maatregelen

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

Voor halfwaardetijden VKA zie noot.¹

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

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

Dabigatran

- Nierfunctie is van belang
- INR is ongevoelig voor dabigatran

MDRD ≥ 50 mL/min:

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

MDRD 30-50 mL/min:

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

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

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

Rivaroxaban, apixaban en edoxaban

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

MDRD \geq 30mL/min:

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

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

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

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

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

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

Van dabigatran naar rivaroxaban, apixaban of edoxaban

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

Van rivaroxaban naar dabigatran of apixaban/edoxaban

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

Van edoxaban naar rivaroxaban/apixaban of dabigatran

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

Van apixaban naar dabigatran of rivaroxaban/edoxaban

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

10 BELEID BIJ BLOEDINGEN

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

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

Milde bloeding

bijvoorbeeld kortdurende neusbloeding, tandvleesbloeding

(Matig) ernstige bloedingen

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

transfusie \geq 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 \geq 4 units erythrocyten

hypotensie/shock

Intracraniele/neuraxiale bloedingen

Afhankelijk van de ernst van de bloeding en welk NOAC is het beleid weergegeven in onderstaande schema's.

Registreer bloedingen/complicaties middels meldingsformulier, zie bijlage 4 in paragraaf 14.5

10.1 Antidota

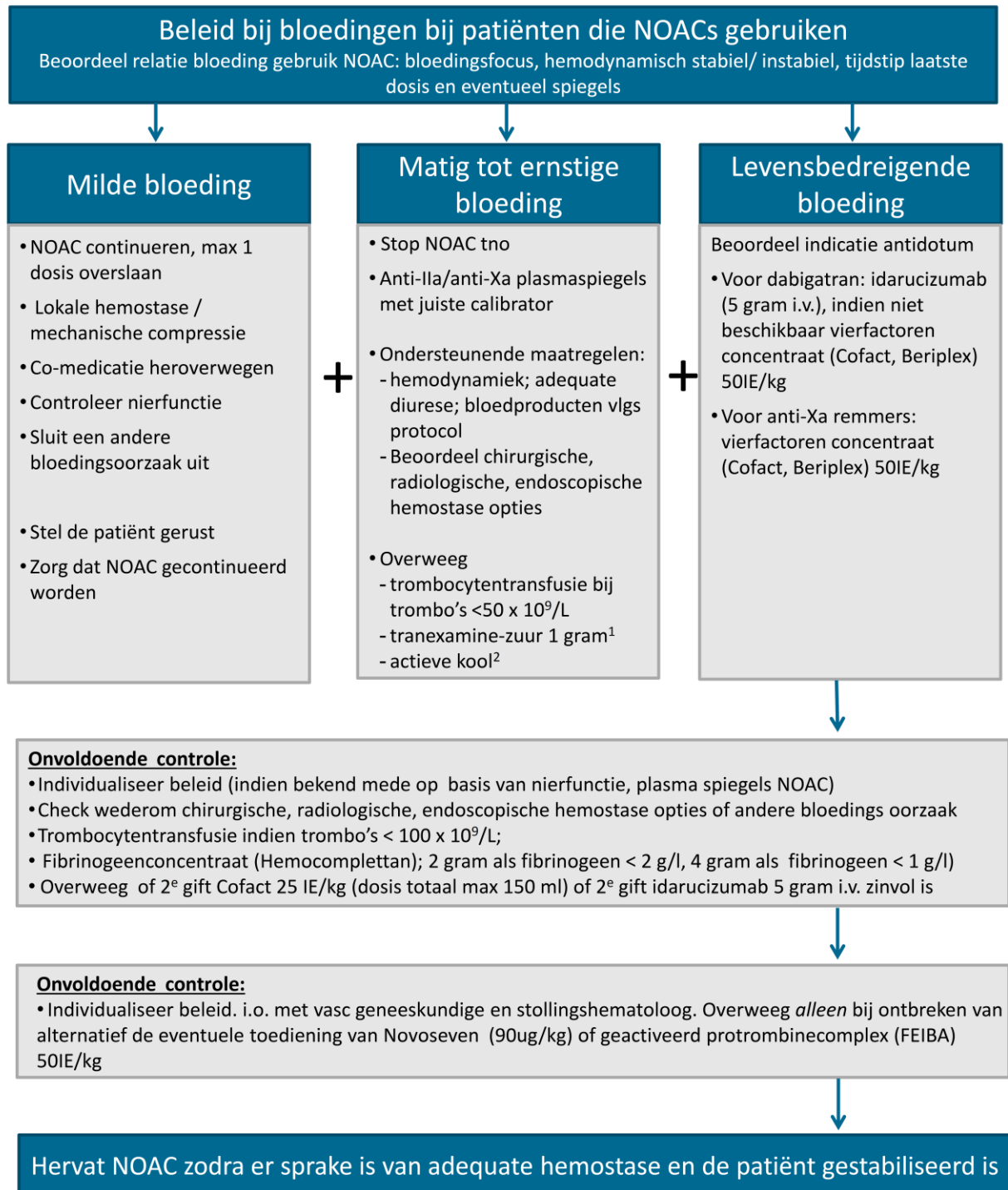
Voor apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn geen specifieke antidota beschikbaar maar uitkomsten bij bloedingen in fase drie trials zijn niet slechter dan bij VKA ondanks het ontbreken van een antidotum [skaistis et al, PLOS, 2015]. Voor dabigatran is voor levensbedreigende bloedingen of voor spoedingrepen wel een antidotum beschikbaar (Idarucizumab). Overleg altijd met vasculaire achterwacht/stollingsdeskundige.

Vanaf 2016 is er voor dabigatran ook buiten studieverband het antidotum Idarucizumab beschikbaar (2 intraveneuse toedieningen van 2,5 gram idarucizumab in 50ml NaCl 0.9% met 15 minuten interval). Vooralnog zal de indicatie voor het toedienen van idarucizumab beperkt zijn tot de indicaties die gesteld werden in de recent gepubliceerde RCT¹⁵:

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

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

10.2 Schematisch overzicht



1. Tranexaminezuur contra-indicaties: Macroscopische hematurie. TURP. Subarachnoidale bloeding. Overleg bij diffuus intravasale stolling (DIS) met stollingsdeskundige;
2. Actieve kool, overweeg indien inname 2 uur voor presentatie tenzij contra-indicatie (dus alleen geven bij goed bewustzijn of gezeekerde ademweg, geen co-inname van etsende stoffen).

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

10.3 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 trombozes zou zijn onderschat). Het risico op bloedingen lijkt vooral groot als er snel (binnen een week, voor ontslag) wordt herstart met antistolling. Het lijkt in deze situatie dus reëel om, als er een aanhoudende indicatie is voor antistolling, wel te herstarten maar daarmee wat langer te wachten. Er is geen onderbouwing voor welke termijn moet worden gekozen, in de praktijk lijkt twee weken redelijk.

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

Aanbeveling

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

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

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

11 REGISTRATIE VAN PATIËNTEN OP NOAC EN EVENTUELE COMPLICATIES

1. Patiënt op een NOAC zetten

Indien bij een patiënt de NOAC voorgeschreven wordt:

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

2. Bij complicaties

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

3. Bij stoppen NOAC

- Registratie door middel van afmeldingsformulier (zie bijlage 4)

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

12 VERANTWOORDING

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

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

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

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

Registratie

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

12.1 Verantwoording voor keuze preparaten

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

- Het soort en dosering preparaat bij welke NOAC
- Combinatie van prohemostatica (bovengenoemde preparaten) en fibronolysersremmers (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 off label. Een aantal preparaten is niet altijd beschikbaar in de ziekenhuizen die deelnemen in deze werkgroep. In dat geval kan het betreffende ziekenhuis kiezen voor een alternatief.

TERUG NAAR [INHOUDSOPGAVE](#)

12.2 Leden werkgroep

Radboudumc

Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog
Prof. Dr. G. Rongen, internist, klinisch farmacoloog
Dr. E. Klappe, internist-vasculair geneeskundige
Dr. B. Laros, internist-hematoloog
Dr. L. van Pampus, internist-hematoloog
Dr. M. Brouwer, cardioloog
Drs. J. Jaspers Focks, cardioloog i.o.
Dr. E. van Dijk, neuroloog
Dr. S. Renes, anesthesioloog
Dr. W. van Heerde, stollingsfysioloog
Dr. H. van Onzenoort, apotheker
Drs. J. van Zwam, longarts
Drs. AC Esselink, internist in opleiding
Dr. J. Leentjens, internist in opleiding

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Projectgroepleden:

Dr. M. Snoeck, anesthesioloog
Drs. J. Bos, ziekenhuisapotheker
Dr. Imke Munnix, klinisch chemicus
Dr. E. Lamfers, cardioloog

Sint Maartenskliniek

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

Maasziekenhuis Pantein

Dr. C. Schaars, internist-vasculair geneeskundige

INR Trombosedienst Nijmegen

Drs. L.M. Bloem-de Vries

Meelezende specialisten CWZ:

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

13 REFERENTIES

1. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen november 2012
2. Spyropoulos A.C., Douketis J.D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120 (15):2954-2962.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;(15): 625-651
4. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* (2014) 53:1–16
5. Chang M, Yu Z, Shenker A et al. Apixaban pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with renal impairment. BMS data on file.
6. Klindt Poulsen B, Lerkevang Grove E, Elkjaer Husted S, New Oral Anticoagulants A Review of the Literature with Particular Emphasis on Patients with Impaired Renal Function. *Drugs* 2012; 72 (13): 1739-1753
7. Stangier J, Rathgen K, Stahle H et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
8. Kubitzka D1, Becka M, Mueck W, et al Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Nov;70(5):703-12.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955-62
10. Gouin-Thibault I et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost.* 2013 Oct 31;111(2).
11. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2013 Aug;110(2):283-94
12. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 245–52.
13. Schulman S and Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants and when and how to switch. *Blood* 2012;119: 3016-3023.
14. 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.
15. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine.* 2015;373(6):511-20.
16. Siegal DM and Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart Journal* 2013;34: 489-498.
17. Beyer-Westendorf J, Camm AJ, Coleman CI, Tamayo S. Rivaroxaban real-world evidence: Validating safety and effectiveness in clinical practice. *Thrombosis and haemostasis.* 2016;116(Suppl. 2):S13-S23.
18. 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.
19. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Current medical research and opinion.* 2016:1-7.
20. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.* 2016;9(2):126-34.
21. Ageno W, Turpie AG. Spotlight on real-world evidence for the treatment of DVT: XALIA. *Thrombosis and haemostasis.* 2016;116(Suppl. 2):S41-S9.

Overige relevante literatuur

22. Sie P, Samama CM, Godier A et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the working group on perioperative haemostasis and the French study group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovascular Dis* 2011;104:669-676.
23. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012; July 18 (epub).
24. Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen. VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen, februari 2012.
25. Ortel T.L. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood* 2012; august 1
26. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson L, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISHT. *J thromb and haem.* 2016;14:1308-1313.

14 BIJLAGES

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

Indien de nadruk ligt op een superieure effectiviteit (eindpunt stroke/systemische embolie) ten opzichte van vitamine K antagonisten hebben dabigatran 150 mg en apixaban de voorkeur in het geval van atriumfibrilleren, en apixaban, edoxaban en rivaroxaban voor patiënten met veneuze trombose. Dit is op basis van de geobserveerde risicoreductie in de grote studies, hoewel NOACs nooit head-to-head met elkaar vergeleken zijn. Zoals gezegd dient de afweging gebaseerd te worden op alle in de figuren 1 en 2 genoemde factoren, zoals o.a. de nierfunctie. Met betrekking tot de veiligheid geldt dat elke NOAC een lagere kans geeft op intracraniele bloedingen dan een vitamine K antagonist. Echter, overige veiligheidsaspecten verschillen enigszins per NOAC. Met betrekking tot gastro-intestinale bloedingen hebben dabigatran 150 mg en rivaroxaban een licht verhoogd risico ten opzichte van vitamine K antagonisten. Dit dient in perspectief te worden gezien van het feit dat het totale aantal bloedingen op deze NOACs zich niet nadelig verhoudt ten opzichte van vitamine K antagonisten. Dabigatran 110 mg en apixaban lieten ten opzichte van vitamine K antagonisten geen verhoogd risico zien op gastro-intestinale bloedingen, bij een significant lager aantal totaal bloedingen. Indien de nadruk niet ligt op superieure effectiviteit en veiligheid, maar m.n. op gebruikersgemak (1 daags doseren), zijn rivaroxaban en edoxaban een alternatief met gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid t.o.v. vitamine K antagonisten, met een lagere kans op intracraniele bloedingen. Een recente waarschuwing van IGZ over de beperkte houdbaarheid van dabigatran buiten de verpakking maakt dat dabigatran gecontraïndiceerd is bij patiënten die gebruik maken van een baxterrol/blisterverpakking. Gezien het belang van compliance, benadrukken wij dat het eenmaal daags gebruik van edoxaban/rivaroxaban meer dan alleen gebruikersgemak behelst.

14.2 Bijlage 2. Tabellen

14.2.1 Tabel bloedingsrisico ingrepen algemeen

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

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

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

14.2.2 Tabel bloedingsrisico radiologische ingrepen

Laag bloedingsrisico NOAC kan doorgebruikt worden	Intermediate bloedingsrisico NOAC dient tijdelijk gestaakt te worden*	Hoog bloedingsrisico NOAC dient tijdelijk gestaakt te worden*
<ul style="list-style-type: none"> - Arteriële of veneuze punctie inclusief PICC-plaatsing - Ascitesdrainage (echogeleid) - Gewrichtspuncties - Dialyse Shunt - Flebografie - Pulmonalis angio - Diagnostische pleurapunctie - Sampling venen - Cytologische puncties en histologische biopten van oppervlakkige laesies (afdrukken van punctieplaats WEL mogelijk) - schildklierbiopsie - Oppervlakkige abces drainage - Drainwissels - Vena Cava filter plaatsing/verwijdering 	<ul style="list-style-type: none"> - Angiografie tot 7 F sheat[#] - Nierarterie denervatie - Veneuze interventies - TACE - Uterus embolisatie - Transjugulair lever biopt - Intraabdominale, intrathoracale of retroperitoneale abcesdrainage/biopsie - Pleuradrain plaatsing - JJ catheter - Scleroseren cyste - Getunnelde lijnen (Perma-cath / PAC / Hickman) - RFA bot - CRYO prostaat - Radio embolisatie - Galwegdrainage - Botbiopsie (geen crista-punctie) - LP (röntgengeleid) 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiologische puncties en/of stenting zonder goede hemostase-mogelijkheid na ingreep (bijvoorbeeld biopsie/punctie nier, milt, prostaat, lever; carotisstent) - Galweginterventies - PEG-plaatsing - TIPS - Porta-embolisatie - Emboliseren ABC - RFA van de lever - Procedures in combinatie met chirurgie (EVAR Abdominaal (ook acuut), EVAR Thoracaal) - Nefrostomie - Myelografie - Radiofrequente ablatie: complex (moeilijke route, clusternaald), bijv long

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

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

* Duur van staken voorafgaand aan de ingreep wordt bepaald met behulp van tabel 5 op blz [255](#).

14.2.3 Tabel Bloedingsrisico perifere zenuwblokkades

Laag		Intermediair		Ernstig	
Superficiële blokkaden	Plexus cervicalis superficialis en intermediair	Diepe perivasculaire blokkaden	Interscaleen	Wortel blokkade	Diepe pl. Cervicalis blok Cervicaal
	Distale zenuwen vanaf de proximale humerus		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
	Transeversus abdominis blok				
	Fascia lata	Paravertebraal blok	Thoracaal		
Superficieel perivascuair blokkaden	Supraclaviculair				
	Axillair				
	N. femoralis				
	N. obturatorius				
	N. poplitea				

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

Laboratoriumtest UMC St Radboud	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban ¹	Edoxaban
INR (genormaliseerd vit K antagonist)	geen invloed	geen invloed		
PT (sec)	+ kan verlengd zijn bij spiegel Dabigatran > 50ng/mL	+ kan ook al bij lage spiegel rivaroxaban (<100ng/ml) verlengd zijn	+ kan ook al bij lage spiegel apixaban verlengd zijn	+ kan ook al bij lage spiegel edoxaban verlengd zijn
aPTT (sec)	+ verlengd bij spiegel > 20 ng/ml	+ 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

14.4 aanmeldingsformulier NOAC

(Her)Aanmeldingsformulier Antistollingsbehandeling met NOAC

Deze registratie voor NOACS is verplicht. S.v.p. formulier in zijn geheel invullen

Naam

Voorletters

Geslacht

Adres

Postcode/Plaats

Geboortedatum

Telefoonnummer

Mobiel

Verzekering

BSN-nummer

Tijdelijk adres:

Huisarts: Hoofdbehandelaar antistolling:

Antistollingsindicatie(s):

Indien opname: datum en reden huidige opname:

Reden opname complicatie van NOAC? ja/nee Zo ja: bloeding :

trombo-embolie :

Duur van de behandeling? weken maanden jaren/levenslang/onbepaald

Gewenste stopdatum? Mag behandeling automatisch gestaakt worden? Ja Nee

Gebruikt patiënt momenteel VKAs? ja/ nee Gewenste datum overgang:

Gegevens patiënt:

Gewicht: kg Leeftijd:

Nierfunctie : Kreatinine: umol/l GFR: ml/min nierfunctie onbekend

Leverfunctie : ALAT: ASAT:

Stollingstesten: aPTT INR Anti-Xa Hemoclot

Aanvullende informatie bij patiënten met atriumfibrilleren:

CHA₂DS₂Vasc score:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Congestive heart failure/LV dysfunction | 1 |
| <input type="checkbox"/> Hypertension | 1 |
| <input type="checkbox"/> Age ≥ 75 | 2 |
| <input type="checkbox"/> DM | 1 |
| <input type="checkbox"/> Stroke/TIA/ Trombo-embolism | 2 |
| <input type="checkbox"/> Vascular disease | 1 |
| <input type="checkbox"/> Age 65-74 | 1 |
| <input type="checkbox"/> Sexcategory (female ≥ 65 years) | |

HASBLED score:

- | | |
|---|--------|
| <input type="checkbox"/> Hypertension | 1 |
| <input type="checkbox"/> Abnormal renal and liverfunction (1 punt voor elk) | 1 of 2 |
| <input type="checkbox"/> Bleeding | 1 |
| <input type="checkbox"/> Labile INRs | 1 |
| <input type="checkbox"/> Elderly (age > 65) | 1 |
| <input type="checkbox"/> Drugs or alcohol (1 punt voor elk) | 1 of 2 |

Voorgeschreven anticoagulans

Dabigatran : 2 maal d.d. 150 mg **of** 2 maal d.d. 110 mg

Rivaroxaban : 1 maal d.d. 20 mg **of** 1 maal d.d. 15 mg

Apixaban : 2 maal d.d. 5 mg **of** 2 maal d.d. 2,5 mg

Anders, nl. :

Co- medicatie

Co- morbiditeit

Overige opmerkingen:

Paraaf en datum:

Verwijzend arts:

Specialisme:

Telnr./sein:

Ziekenhuis en afdeling:

Arts trombosedienst:

Datum en handtekening:

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

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

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

14.6 Bijlage 5. Afmelding trombosedienst

Doseerarts INR Trombosedienst
Postbus 7010
6503GM Nijmegen

Geachte collega,

Bij onderstaande patiënt:

Dhr./Mevr. : _____

Geboortedatum : _____ BSN _____

Adres : _____

Postcode : _____ Woonplaats _____

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

NOAC medicatie:

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

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

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

Overig:

NOAC reeds gestart per datum: _____

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

Naam behandelaar/ specialisme +
ziekenhuis: _____

Reden voor
overstappen: _____

Wilt u dit aanpassen in uw administratie?

Handtekening:

Datum: