



Academisch Medisch Centrum
Universiteit van Amsterdam

Protocol bij behandeling met directe orale anticoagulantia (DOAC's)

Opgesteld door:

M.P.A. Brekelmans, M. Coppens, S. Middeldorp

Afdeling Vasculaire Geneeskunde

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Versie: Januari 2017

Definities en afkortingen

VKA: vitamine K antagonisten (coumarinederivaten, acenocoumarol, fenprocoumon)

OAC: orale anticoagulantia

DOAC: directe orale anticoagulantia, eerder ook wel nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) VTE: veneuze trombo-embolie

AF: atriumfibrilleren

aPTT: geactiveerde partiële tromboplastinetijd

PT: protrombinetijd

INR: international normalized ratio

TT: trombinetijd

dTT: verdunde trombinetijd

LMWH: laagmoleculair gewichtsheparine

PCC: protrombine complex concentraat

Inhoud

1. Introductie	4
- Farmacokinetiek	4
2. Indicaties DOAC's	5
- Therapeutische indicaties	5
- Profylactische indicaties	5
- Overwegingen bij de keuze tussen een DOAC en een VKA	5
- Contra-indicaties DOAC's	6
3. Doseringen	7
- Opmerkingen bij doseringen en gebruik DOAC's	8
4. Vergoedingen en receptuur	9
- Voor indicaties AF, behandeling en secundaire preventie van VTE en profylaxe VTE na orthopedische ingreep	9
5. Controle en follow-up van patiënten op DOAC's	10
- Het opstarten van de behandeling met DOAC's	10
- Overzetten van andere anticoagulantia naar DOAC's	10
- Follow-up bij patiënten op DOAC's	10
6. Laboratoriumtesten	12
7. Beleid rondom tijdelijke onderbreking DOAC's voor electieve invasieve procedures	13
- Risico op bloeding bij de ingreep	13
- Beleid rondom ingrepen naar bloedingsrisico	13
- Postoperatief herstarten van DOAC bij complete hemostase	14
8. Beleid rondom acute interventies en gebruik van DOAC's	15
- Acute operaties	15
- Semi-acute ingrepen	15
9. Behandeling van DOAC-geassocieerde bloedingen	16
- Definities bloedingen	16
10. Referenties	18

1. Introductie

Orale anticoagulantia (OAC) worden gezien als hoog risico medicatie in verband met toename van het risico op bloedingen. OAC staan in de gehele Westerse wereld op de eerste plaats op de lijst van middelen waarbij bijwerkingen leiden tot ziekenhuisopname. Dit impliceert dat het noodzakelijk is dat een behandelaar toeziet of de baten van antistolling nog steeds opwegen tegen de risico's op bloeding.

Non-vitamine K antagonisten orale anticoagulantia (DOAC's; dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban) zijn inmiddels onderzocht in grote fase III klinische trials met in totaal 98.555 (atriumfibrilleren (AF) 71.683 en veneuze trombo-embolie (VTE) 26.872) patiënten. Hieruit bleken de DOAC's even effectief te zijn als behandeling met vitamine K antagonisten (VKA) in de preventie van beroerte bij AF patiënten en ter behandeling van VTE. Tevens gaven DOAC's een lager risico op ernstige bloedingen, voornamelijk intracraniele en fatale bloedingen. DOAC's zijn ondertussen geregistreerd voor verschillende indicaties. Daarmee is er voor het eerst in 50 jaar een alternatief gekomen voor VKA. Het grootste voordeel van DOAC's boven VKA is een vaste dosering zonder noodzaak tot regelmatige laboratorium controles.

In dit protocol wordt het AMC beleid beschreven voor patiënten die behandeld worden met DOAC's. Het betreft een dynamisch document dat regelmatig aangepast wordt bij belangrijke nieuwe inzichten of registraties van nieuwe middelen.

Farmacokinetiek

Tabel 1. Farmacokinetiek van de verschillende DOAC's

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Merknaam	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Mechanisme	IIa remmer	Xa remmer	Xa remmer	Xa remmer
Piek na inname	2-4 uur	2-4 uur	3-4 uur	1-2 uur
Biologische beschikbaarheid	6.5%	80-100%	50%	62%
Halfwaardetijd T _{1/2}	12-14 uur 18 uur eGFR 30-50 ml/min	5-9 uur 11-13 uur ouderen	12 uur	10-14 uur
Renale klaring	80%	33%	27%	35%
Eliminatie	Via urine en P-gp	CYP3A4, CYP2J2, P-gp	CYP3A4/5	Via gal en feces

2. Indicatie DOAC

Profylactische indicaties

1. Preventie VTE na totale heup- of knieprothese

- Dabigatran, rivaroxaban en apixaban zijn een alternatief voor laagmoleculair-gewicht heparine (LMWH) en fondaparinux
- Op grond van de minimale absolute verschillen in de fase III studies betreffende symptomatische VTE en bloedingen, is er geen duidelijke voorkeur voor één van de middelen
- De keuze wordt bepaald door voorkeuren van patiënt en behandelaar

Therapeutische indicaties

1. Atriumfibrilleren

- OAC zijn geïndiceerd bij patiënten met AF en een CHA₂DS₂-VASc score van ≥ 2
- Overweeg antistolling bij een CHA₂DS₂-VASc van 1 overweeg antistolling (risico op beroerte zonder OAC in balans met risico bloeding met OAC)
- Conform de richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) zijn DOAC's middelen van eerste keuze. Verdere overwegingen aan het einde van deze paragraaf.
- Rivaroxaban, dabigatran etexilaat, apixaban en edoxaban zijn allen geregistreerd voor atriumfibrilleren.

2. Behandeling van diepe veneuze trombose en longembolie (samen VTE)

- Rivaroxaban, dabigatran etexilaat, apixaban en edoxaban zijn hiervoor geregistreerd. Rivaroxaban, dabigatran etexilaat, apixaban worden sinds 1 oktober 2015 vergoed door de Zorgverzekeraars Nederland. Edoxaban wordt sinds 1 november 2015 vergoed.
- DOACs hebben in de meeste gevallen de voorkeur boven behandeling met vitamine K antagonist (zie overwegingen hieronder).
- Bij acute VTE die poliklinisch/thuis behandeld worden is er een lichte voorkeur voor apixaban of rivaroxaban, omdat bij deze middelen geen initiële behandeling met laag molecuulair gewichtsheparines nodig is.
- In geval van ziekenhuisopname (zoals longembolie met een simplified PESI score ≥ 1 wordt gekozen voor LMWH (bv. nadroparine 2 dd 86 EH/kg). Bij ontslag is er in de meeste gevallen een voorkeur voor een DOAC

Zie paragraaf 3 en **tabel 2 voor doseringen van de DOAC's** voor deze verschillende indicaties.

Overwegingen bij de keuze tussen een DOAC en een VKA

- Op grond van gebruiksgemak en een lager risico op intracraniale bloedingen, is er een voorkeur voor DOAC boven VKA bij patiënten met AF of VTE zonder contra-indicaties voor DOAC.
- Bij patiënten met een verwacht lage therapietrouw (zoals cognitieve stoornissen) gaat de voorkeur voor alsnog uit naar een VKA waarbij er enig toezicht is op de therapietrouw via de begeleiding door de trombosedienst
- Bij patiënten die slecht instelbaar zijn op VKA is er een sterke voorkeur voor behandeling met een DOAC
- Patiënten met hoge leeftijd (> 75-80 jaar) of matig ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 30-50 ml/min) hebben een verhoogd risico op zowel trombotische als bloedingscomplicaties. De relatieve risicoreducties (ernstige en met name hersenbloedingen) of-toenames (gastro-intestinale bloedingen bij rivaroxaban of hoge dosis dabigatran) van DOAC's t.o.v. VKA leiden

daarom tot grote absolute risicoreducties/-toenames. Het heeft de voorkeur om bij deze kwetsbare patiëntgroep een individuele afweging te maken.

Contra-indicaties DOAC's

1. Nierfunctiestoornis:
 - a. Dabigatran etexilaat : eGFR < 30 ml/min
 - b. Rivaroxaban, apixaban en edoxaban: eGFR < 15 ml/min. Bij eGFR 15-30 ml/min terughoudendheid t.a.v. gebruik. Gebruik bij deze eGFR is nooit in studies onderzocht, maar werd wel goedgekeurd op grond van populatie farmacokinetische analyses.
2. Zwangerschap en lactatie
3. Gelijktijdig gebruik van imidazolen (ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of HIV proteaseremmers (ritonavir)
4. Voor dabigatran: gelijktijdig gebruik van ciclosporine, tacrolimus en dronedarone
5. Mechanische hartklep
6. *Bij behandeling VTE*: actieve maligniteit (geen formele contra-indicatie; in dit geval is er een voorkeur voor behandeling met laag molecuulair gewichtsheparine/LMWH)

Indien er *contra-indicaties* bestaan voor het gebruik van een van de DOAC's, dan is behandeling met VKA (acenocoumarol, eventueel fenprocoumon) de eerste keuze behandeling, bij behandeling van acute DVT of longembolie gelijktijdig opgestart met LMWH (tot 2 opeenvolgende INR metingen ≥ 2.0 en gedurende tenminste 5 dagen).

3. Doseringen

Tabel 2. Doseringen DOAC's voor de verschillende indicaties

	<u>Dabigatran etexilaat</u>	<u>Rivaroxaban</u>	<u>Apixaban</u>	<u>Edoxaban</u>
Merknaam	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Atriumfibrilleren				
Standaard dosering	2dd 150 mg	1dd 20 mg	2dd 5 mg	1dd 60 mg
Aangepaste dosering	2dd 110 mg bij leeftijd $\geq$ 80 jaar of co-medicatie met verapamil 2dd 110 mg bij: - leeftijd 75-80 jaar EN één van de volgende - eGFR 30-50 ml/min - hoog geschat bloedingsrisico, bv. bij recente bloedingen, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux.	1dd 15 mg bij eGFR 30-50 ml/min	2dd 2.5 mg, indien 2 of 3 van de volgende criteria: - leeftijd $\geq$ 80 jaar - lichaamsgewicht $\leq$ 60 kg - kreatinine $>$ 133 μ mol/l 2 dd 2.5 mg bij: - eGFR 15-30 ml/min	1dd 30 mg, indien 1 of meer van de volgende criteria: - eGFR 15-50 ml/min - lichaamsgewicht $\leq$ 60 kg - co-medicatie met ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol
Behandeling DVT en LE				
Standaard dosering	Dag 1 t/m 5: LMWH therapeutisch Vanaf dag 6: dabigatran 2dd 150 mg	Dag 1-21: 2dd 15 mg Vanaf dag 22: 1dd 20 mg	Dag 1-7: 2dd 10 mg Vanaf dag 7: 2dd 5 mg <u>Secundaire preventie</u> ($\geq$ 6 maanden na acute DVT/longembolie): <u>2dd 2.5 mg</u>	Dag 1 t/m 5: LMWH therapeutisch Vanaf dag 6: edoxaban 1dd 60 mg
Aangepaste dosering	2dd 110 mg bij leeftijd $\geq$ 80 jaar of co-medicatie met verapamil 2dd 110 mg bij: - leeftijd 75-80 jaar EN één van de volgende - eGFR 30-50 ml/min - hoog geschat bloedingsrisico, bv. bij recente bloedingen, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux	Geen dosisaanpassing bij eGFR 15-50 ml/min 1dd 15 mg alleen <i>overwegen</i> in het geval van bijkomende risicofactoren voor bloedingen	Geen dosisaanpassing bij eGFR 15-50 ml/min	1dd 30 mg, indien 1 of meer van de volgende criteria: - eGFR 15-50 ml/min - lichaamsgewicht $\leq$ 60 kg - co-medicatie met ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol
VTE profylaxe bij orthopedische ingrepen (totale heup- of knieprothese)				
Standaard dosering	1-4u na OK: 1x 110 mg Daarna 1dd 220 mg voor - 2 weken knie - 5 weken heup	Vanaf 6-10u na OK: 1dd 10 mg, gedurende - 2 weken knie - 5 weken heup	Vanaf 12-24u na OK: 2dd 2.5 mg, gedurende - 2 weken knie - 5 weken heup	Geen registratie
Aangepaste dosering	1dd 150 mg bij: - eGFR 30-50 ml/min - ouderen $>$ 75 jaar - comediatie met amiodaron, kinidine of verapamil	Geen	Geen	

Opmerkingen bij doseringen en gebruik DOAC's*Beleid bij een gemiste dosis*

Dabigatran: een gemiste dosis inhalen indien de volgende geplande dosis minimaal 6 uur later is. Indien de volgende dosis minder dan 6 uur later is, de gemiste dosis niet meer inhalen.

Rivaroxaban en apixaban: een gemiste dosis onmiddellijk inhalen en doorgaan met de resterende dagelijkse doses op het gebruikelijke tijdstip.

Edoxaban: wanneer een dosis edoxaban niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgedaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

Voorschriften voor gebruik

- Dabigatran: capsules geheel innemen met water, niet openmaken
- Rivaroxaban: tabletten innemen met voedsel
- Apixaban en edoxaban: geen specifieke voorschriften.

4. Vergoedingen/receptuur

Voor indicaties AF, behandeling en secundaire preventie van VTE en profylaxe VTE na orthopedische ingreep

- Noteer op recept
 - 1) Bij switch van ander middel naar DOAC: wanneer stop oude middel en start nieuwe middel, en eventueel te meten INR
- Artsenverklaring invullen en bijvoegen (www.znformulieren.nl); dit moet 1 maal per jaar
- Er zijn 2 artsenverklaringen:
 - Voor eerste gebruik (omdat DOACs mogen alleen geïnitieerd worden door de tweede lijn)
 - Voor vervolgaanvraag. Deze artsenverklaring mag zowel door de huisarts als door een arts in de tweede lijn ingevuld worden.

5. Controle en follow-up van patiënten die behandeld (gaan) worden met DOAC's

Aangezien huisartsen in Nederland geen DOAC's mogen initiëren en het een nieuwe groep geneesmiddelen betreft waarmee weinig ervaring is, worden patiënten op DOAC's doorgaans periodiek vervolgd op de polikliniek in het ziekenhuis. Het Trombose en Antistollings Expertise Centrum van de polikliniek Vasculaire Geneeskunde van het AMC kan deze controle verzorgen via een verwijzing naar de polikliniek (A.J.Schmitz@amc.nl).

Het opstarten van de behandeling met DOAC's

- De behandelend arts maakt een afweging omtrent het risico en het verwachte voordeel van starten met antistolling
- Start een proton pomp remmer (PPI) in het geval van
 - o Voorgeschiedenis van peptisch ulcus of hoge tractus digestivus bloeding
 - o Co-medicatie met NSAIDs of prednisolon
 - o Gelijktijdig gebruik van plaatjesaggregatieremmers, als aspirine of clopidogrel
- Geef adequate voorlichting over DOAC's
 - o Werking, bijwerkingen
 - o Voordelen
 - o Benadruk het belang van therapietrouw. Het effect van DOAC's is volledig uitgewerkt na 24-48u
- Bepaal voordat therapie wordt gestart
 - o Hemoglobine, trombocyten, ALAT en gamma GT
 - o Kreatinine en eGFR
 - < 3 maanden oud bij eGFR 30-50 ml/min
 - < 6 maanden oud bij eGFR > 50 ml/min

Overzetten van andere anticoagulantia naar DOAC

Van VKA naar DOAC

Acenocoumarol:

- 3 dagen tevoren stoppen
- INR controle niet nodig
- Na 3 dagen, start DOAC

Fenprocoumon:

- Staken fenprocoumon
- Na 3 dagen INR controle
 - o Als INR < 2, dan start DOAC
 - o Als INR ≥ 2, na 3 dagen opnieuw INR controle en zelfde procedure

Van LMWH naar DOAC

DOAC starten op het moment dat de geplande volgende dosis LMWH zou worden gegeven

Van DOAC naar andere DOAC

Alternatieve DOAC starten op het moment dat de geplande volgende dosis zou worden ingenomen.

Follow-up bij patiënten op DOAC's

- Eerste controle na 1 tot 3 maanden
- Vervolgens jaarlijkse controle bij eGFR > 60 ml/min
- Of halfjaarlijkse controle bij eGFR < 60 ml/min
- Tijdens elke visite komen de volgende punten aan bod

- Laboratorium testen
 - Kreatinine
 - protrombinetijd (PT), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)
 - Spiegelbepaling DOACs is meestal niet nodig. Zie paragraaf 6 voor aanbevelingen wanneer spiegelbepaling overwogen kan worden en welke bepaling in die gevallen geadviseerd wordt
- Therapietrouw
- Optreden van trombo-embolische complicaties
- Optreden van bloedingscomplicaties
- Andere bijwerkingen
- Co-medicatie en over de counter medicatie
- Benadruk dat patiënten contact opnemen met de polikliniek in het geval van complicaties en eventueel voorgenomen ingrepen.

6. Laboratoriumtesten

Het controleren van de bloedspiegels van DOAC's is in principe niet nodig. Aanpassing van de dosering op grond van gemeten spiegels is onderwerp van onderzoek, maar lijkt vooralsnog niet aan te bevelen. Er zijn geen evidence-based streefwaardes voor de DOAC bloedspiegels.

Het meten van bloedspiegels moet wel overwogen worden in geval van:

1. Bloeding of recidief trombose onder DOAC behandeling
2. Auto-intoxicatie met DOAC
3. Acute nierinsufficiëntie
4. Bij indicatie voor spoed invasieve ingreep.

Dabigatran

- PT
 - o Onvoorspelbare verlenging onder dabigatran gebruik
 - o Een normale waarde sluit dabigatran gebruik echter niet uit
- aPTT
 - o Een normale aPTT correspondeert met een relatief lage dabigatran spiegel (meestal < 50 mcg/L)
- Trombinetijd (TT)
 - o Zeer gevoelig voor dabigatran
 - o Normale TT indiceert zeer lage dabigatran spiegel (0-30 mcg/L)
- Gecalibreerde dTT
 - o EPIC: order -> Laboratorium, tabblad Stolling -> dTT dabigatran (Pradaxa)

Rivaroxaban en apixaban

- PT en aPTT
 - o De PT en aPTT correleren in enige mate met de bloedspiegels van rivaroxaban en apixaban
 - o Echter de PT en aPTT kunnen volledig normaal zijn bij therapeutische spiegels van rivaroxaban en apixaban
- Gecalibreerde chromogene anti Xa assay
 - o Voor concentratie bepaling van rivaroxaban en apixaban
 - o Rivaroxaban: EPIC: order -> Laboratorium, tabblad Stolling -> anti-Xa Rivaroxaban (Xarelto)
 - o Apixaban: EPIC: order -> Laboratorium, tabblad Stolling -> anti-Xa Apixaban (Eliquis).

Edoxaban

- PT en aPTT
 - o De PT en aPTT correleren in enige mate met de bloedspiegels van edoxaban
 - o Echter de PT en aPTT kunnen volledig normaal zijn bij therapeutische spiegels van edoxaban
- Gecalibreerde chromogene anti Xa assay
 - o Nog niet beschikbaar momenteel

7. Beleid rondom tijdelijke onderbreking van DOAC's voor electieve invasieve procedures

Voor patiënten die DOAC's gebruiken gelden twee belangrijke uitgangspunten:

- Het antistollingseffect is sneller uitgewerkt dan die van VKA
- Bij herstarten van DOAC's is er binnen 2-3 uur weer een therapeutisch antistollingseffect.

Door de korte halfwaardetijden van DOAC's, die vergelijkbaar zijn met die van LMWH, is na het tijdelijk onderbreken in het algemeen geen overbruggingstherapie geïndiceerd.

Het risico op bloeding bij de ingreep

Laag bloedingsrisico

- Behandeling door mondhygiënist
- Tandheelkundige ingrepen
 - o Extractie van 1-3 tanden of kiezen
 - o Operatieve verstandskies verwijdering
 - o Parodontale behandelingen
 - o Operatieve wortelkanaalbehandelingen
 - o Abcesincisie
 - o Plaatsen van implantaten
- Kleine dermatologische excisies
- Cataract en glaucoomoperatie, indien GEEN retrobulbaire anesthesie wordt toegepast
- Iedere ingreep waarbij goede lokale hemostase maatregelen mogelijk zijn
- Diagnostische endoscopische ingrepen (inclusief ERCP zonder papillotomie, EUS zonder FNA, enkel- en dubbelballonsendoscopie)

Standaard bloedingsrisico

- Hartkatheterisatie
- Ritme-ablaties
- Colonoscopie met verwijdering van poliepen
- Ongecompliceerde laparoscopische procedures, zoals cholecystectomie
- Radiologische puncties en/of stenting met goede hemostase-mogelijkheid na ingreep

Hoog bloedingsrisico

- Alle overige operatieve ingrepen.

Beleid rondom ingrepen naar bloedingsrisico

Bij een *laag bloedingsrisico* is het staken van DOAC's niet nodig. Het heeft wel de voorkeur om de ingreep uit te voeren op moment van de dalspiegel, en eventueel de volgende gift uit te stellen tot enkele uren na de ingreep.

Voor een *standaard en hoog bloedingsrisico* wordt aangeraden de DOAC vooraf te staken zoals weergegeven in tabel 3.

Bij verminderde nierfunctie is de halfwaardetijd van DOAC's, met name van dabigatran, verlengd. Daarom is het *tijdstip van stoppen van de DOAC* afhankelijk van de nierfunctie (tabel 3).

Tabel 3. Onderbreken van dabigatran, rivaroxaban en apixaban voorafgaand aan electieve ingrepen

Tijdstip van laatste dosis vóór de ingreep o.b.v. bloedingsrisico ingreep (zie boven)			
eGFR (ml/min)	Halfwaardetijd, uren (95% CI)	Standaard bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
<u>Dabigatran</u> > 80 51-80 30-50 < 30	13 (11-22) 15 (12-34) 18 (13-23) 27 (22-35)	24 uur 24 uur 48 uur 72 uur	48 uur 48 uur 72 uur 4-5 dagen
<u>Rivaroxaban</u> > 30 15-30	11 (9-13)	24 uur 36 uur	48 uur 48 uur
<u>Apixaban</u> > 30 15-30	12 (8-15)	24 uur 36 uur	48 uur 48 uur
<u>Edoxaban</u> > 30 15-30	10-14	24 uur 36 uur	48 uur 48 uur

Postoperatief herstarten van DOAC bij complete hemostase

- Bij een standaard bloedingsrisico na 24-48u DOAC herstarten
- Bij een hoog bloedingsrisico na 48-72u DOAC herstarten
- In geval van hoge kans op trombose (bv. VTE minder dan 3 mnd geleden of atriumfibrilleren met CHA₂DS₂-VASc 8-10) kan overwogen worden om al na 12 uur postoperatief te hervatten indien goede chirurgische hemostase.

8. Beleid rondom acute interventies en gebruik van DOAC's

Bij de afname naast de hierboven genoemde screenings- en specifieke testen tevens spijscitraat plasma afnemen (in EPIC: order -> Laboratorium, tabblad Stolling -> RESRCH CITR 5.4 ML 2*CIT3).

Acute operaties (binnen 1–2 uur)

- 1) Stoppen DOAC
- 2) Voor DOAC relevante screenende stollingstesten bepalen (zie hoofdstuk 6)
- 3) In geval van dabigatran gebruik overleg met de dienstdoende stollingsarts over het al dan niet toedienen van een specifiek antidotum (idarucizumab (Praxbind) 2x 2.5 gram)
- 4) Indien van toepassing lokale hemostatische maatregelen (compressie, chirurgie, endoscopie, etc.)
- 5) Indien DOAC korter dan 2 uur tevoren ingenomen, actieve kool
- 6) Indien de voor rivaroxaban, apixaban en edoxaban relevante screenende stollingstesten verlengd zijn, geactiveerd protrombinecomplex concentraat (Cofact / vierstollingsfactoren concentraat) 50 EH/kg i.v. Voor uitgifte van stollingsfactoren is een telefonisch consult met de dienstdoende stollingsarts noodzakelijk
- 7) Overweeg trombocytentransfusie bij gelijktijdig gebruik van plaatjesremmende medicatie. Bij gebruik van duale trombocytenaggregatieremming na PCI met stentplaatsing minder dan 12 maanden geleden overleg met de dienstdoende stollingsarts

Semi-acute ingrepen (tussen 2 en 12 uur)

- 1) Stoppen DOAC
- 2) Voor DOAC relevante screenende of specifieke stollingstesten bepalen (zie hoofdstuk 6)
- 3) In geval van dabigatran gebruik overleg met de dienstdoende stollingsarts over het al dan niet toedienen van een specifiek antidotum (idarucizumab)
- 4) Stel de operatie, indien mogelijk, gedurende een halfwaardetijd (12–14 uur voor dabigatran en 9-11 uur voor rivaroxaban) uit, afhankelijk van de nierfunctie, of totdat de APTT of dTT test (voor Dabigatran) of de PT of specifieke anti-Xa test voor rivaroxaban genormaliseerd is)
- 5) Overweeg trombocytentransfusie bij gelijktijdig gebruik van plaatjesremmende medicatie. Bij gebruik van duale trombocytenaggregatieremming na PCI met stentplaatsing minder dan 12 maanden geleden overleg met de dienstdoende stollingsarts

9. Behandeling van DOAC-geassocieerde bloedingen

Er is een specifiek antidotum beschikbaar voor dabigatran. Bij een dabigatran geassocieerde bloeding, overleg met de dienstdoende stollingsarts over de noodzaak tot het toediening van dit antidotum (idaruzicumab (Praxbind)) in dosering 2x 2.5 gram).

Voor rivaroxaban, apixaban en edoxaban is een specifiek antidotum in studieverband aanwezig (Annexa-4 studie). Bij een intracraniële bloeding onder één van deze middelen, overleg met de dienstdoende stollingsarts over de noodzaak tot het toedienen van dit antidotum (andexanet alfa).

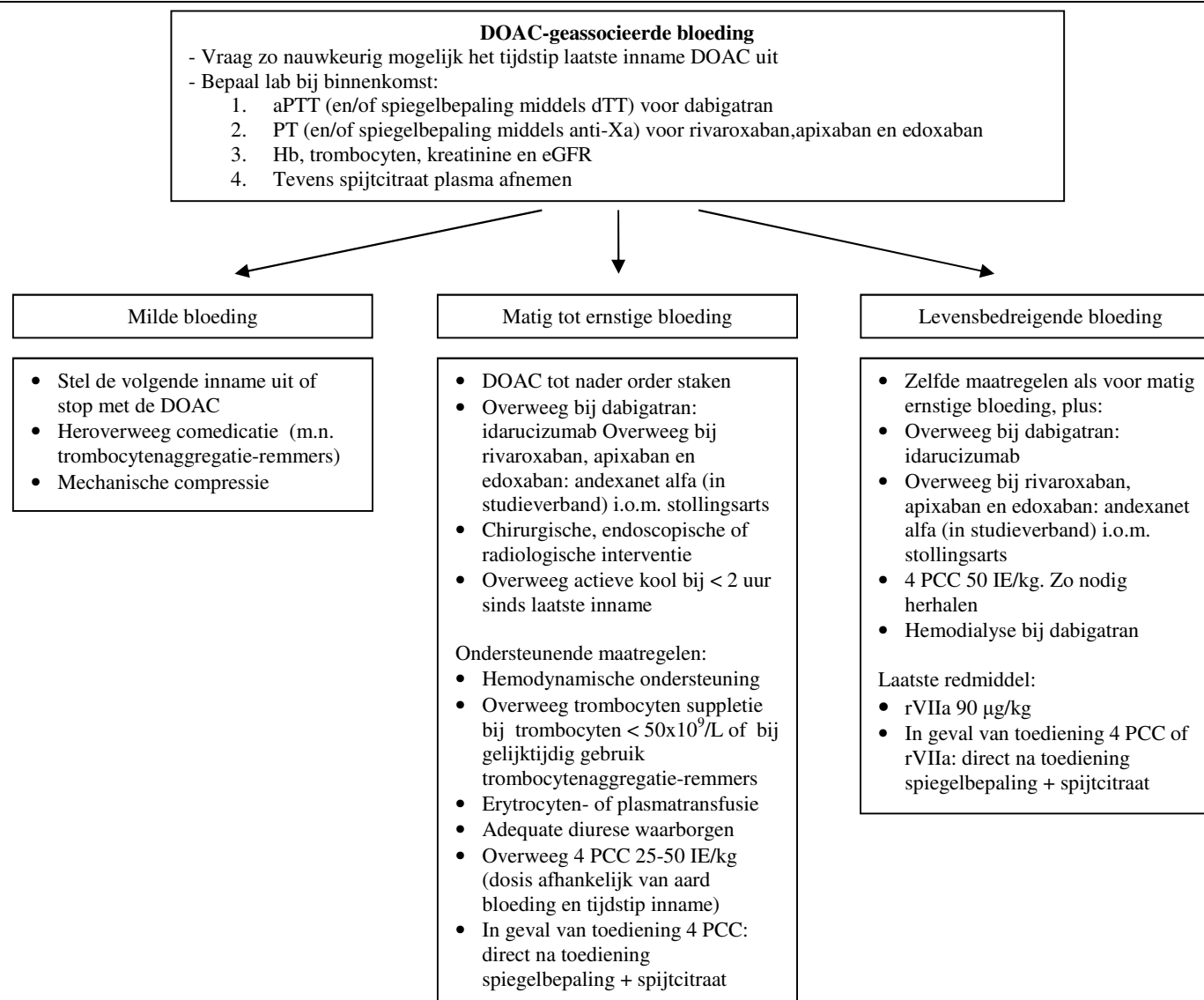
In het geval van een andere bloeding onder rivaroxaban, apixaban of edoxaban wordt geadviseerd het schema van figuur 1 te volgen, gebaseerd op de richtlijnen Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen en de European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants on patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Op grond van dier experimenteel onderzoek en studies in gezonde vrijwilligers lijkt 4 factoren protrombine complex concentraat (PCC) (deels) effectief in het herstellen van normale hemostase.

Spiegelbepaling van DOAC's zijn in principe niet 24u per dag beschikbaar. Beleid kan doorgaans worden bepaald op basis van kliniek en tijdstip van laatste inname DOAC. In uitzonderlijke gevallen kan wel een spiegel worden bepaald. Dan is overleg met de consulent vasculaire geneeskunde noodzakelijk.

Definities bloedingen

- Milde bloeding: neusbloeding, tandvleesbloeding
- Matig ernstige bloeding: daling van Hb ≥ 1.2 mmol/l, transfusie of ≥ 2 units erythrocyten of symptomatische bloeding in kritisch orgaan (bv. intra-oculair, intramusculair met compartimentsyndroom, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal)
- Levensbedreigende bloeding: symptomatische intracraniële bloeding of bloeding elders in het centraal zenuwstelsel, daling van het Hb ≥ 3 mmol/l, transfusie of ≥ 4 units erythrocyten, hypotensie met noodzaak van inotropica of bloeding met noodzaak van chirurgische interventie, epicardiale bloeding



Figuur 1. Behandeling van DOAC geassocieerde bloedingen. DOAC staat voor non-vitamine K antagonisten orale anticoagulans; 4 PCC voor 4 factoren protrombine complexconcentraat (in Nederland verkrijgbaar als Cofact en Beriplex); rVIIa voor recombinant, geactiveerd factor VII (eptacog alfa, Novoseven)

10. Referenties

1. Ruff C.T, Giugliano R.P., Braunwald E. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 15;383(9921):955-62
2. Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L. (2013). Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism - a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* Mar;12(3):320-8
3. Coppens M., Middeldorp S. (2013). Management of bleeding complications in patients treated with new oral anticoagulants. *The Clotting Times* 3:21-23
4. Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk.cvz.nl
5. European Medicines Agency, an agency of the European Union, www.ema.europa.eu
6. Werkgroep DOAC's van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten (2012). Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. <http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Leidraad+DOAC.pdf>
7. Regionaal document bij introductie Nieuwe orale anticoagulantia (DOAC's) (2013). http://www.necf.nl/DOAC_doc_reg_v1_20130702.pdf
8. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. (2013). EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* May;15(5):625-51
9. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361(12):1139-1151.
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365(11):981-992.
11. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365(10):883-891
12. CBO (2008). Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose
13. Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) (2007). Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose
14. Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) (2010). Richtlijn Totale heupprothese
15. Falck-Ytter, Y., Francis, C.W., Johanson, N.A. (2012). Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 41 (2 Suppl), e278S-325S
16. Maratea, D., Fadda, V., Trippoli, S., Messori, A. (2011). Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: indirect comparison of three new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*; 9, 1868-70
17. Gómez-Outes, A., Terleira-Fernández, A.I. (2012). Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*.14; 344, e3675.
18. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. (2009). Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361: 2342-52
19. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363: 2499-510
20. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366: 1287-97
21. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. (2013). Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 29;369(9):799-808
22. Schulman, S., Crowther, M.A. (2012). How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 29; 119(13), 3016-23

-
23. Douketis, J.D., Spyropoulos, A.C., Spencer, F.A. (2012). Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* ;141(2 Suppl), e326S-50S
 24. Eerenberg, E.S., Kamphuisen, P.W., Sijpkens, M.K. (2011). Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 4; 124(14), 1573-9
 25. Marlu, R., Hodaj, E., Paris, A. (2012). Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 108(2), 217-24
 26. Van Ryn, J., Stangier, J., Haertter, S. (2010). Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 103(6), 1116-27.