

# Gebruik van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) Dabigatran, rivaroxaban en apixaban

## Inleiding

### Indicatie

Indicatie  
Absolute contra-indicatie  
Relatieve contra-indicatie  
Interacties

### Kenmerken van de middelen

### Dosering

Dabigatran  
Rivaroxaban  
Apixaban

### Begeleiding van gebruik

### Laboratoriummonitoring

### Couperen, bloedingen en overdosering NOAC's

### Random chirurgie

### Overzetten

### Referenties

## Inleiding

Dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®) zijn vertegenwoordigers van de klasse Nieuwe Orale AntiCoagulantia (NOAC's). Ze zijn in gebruik bij atriumfibrilleren (AF) en veneuze trombo-embolie (VTE). In beide indicaties vervangen ze de vitamine K antagonist (VKA, acenocoumarol en fenprocoumon). Daarnaast wordt een profylactische dosis gebruikt na heup- en knie vervanging.

Het belangrijkste voordeel van NOAC's boven de VKA is grote voorspelbaarheid van het effect, waardoor routinematige controle (zoals de INR voor VKA) niet nodig is. Qua effectiviteit en veiligheid worden NOAC's beschouwd als niet-inferieur aan VKA.

Als richtlijn voor het gebruik van NOAC's wordt in het ziekenhuis Rivierenland Tiel (ZRT) de 'Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen', door de beroepsgroepen opgesteld op verzoek van de minister van Volksgezondheid, gebruikt.

Op basis van deze richtlijn heeft de 'stollingscommissie' van het ZRT, bestaande uit J. Langerveld, S.M.C. Jansen, C.M.A. Henkens, M.H. de Keijzer en M.C.M. Bongaerts, het voorliggende protocol samengesteld. Dabigatran (Pradaxa®) is eerste keuze NOAC binnen het ZRT.

## Indicatie

### Indicatie

NOAC's zijn geregistreerd voor de volgende indicaties:

- preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren (AF) – dabigatran, rivaroxaban en apixaban;
- preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten na een electieve heup- of knieartroplastiek (TKA / THA) - dabigatran, rivaroxaban en apixaban;
- behandeling van diep veneuze trombose- en longembolie (VTE) – rivaroxaban (NB: wordt voor deze indicatie nog niet vergoed; er geldt wel een terugbetalingsregeling).

## **Absolute contra-indicatie**

- actuele bloeding;
- verhoogd bloedingsrisico, zoals bij een voorgeschiedenis van intracranieële bloeding, recente gastro-intestinale bloeding, stollingsziekten, enz.;
- kreatinineklaring (MDRD) < 30 ml/min (vitamine K-antagonist is alternatief);
- leverfunctie stoornissen:
  - ALAT, ASAT, alkalisch fosfatase > 2x ULN (upper level normal);
  - totaal bili > 1,5 x ULN (tenzij alternatieve oorzaak is gevonden);
  - actieve hepatitis A, B en/of C.
- leeftijd < 18 jaar;
- zwangeren of borstvoeding;
- eerste 2 weken na herseninfarct (verhoogd risico intracranieële bloeding);
- patiënten met een dwingende indicatie (anders dan AF) voor VKA;
- onderliggende maligniteit;
- gelijktijdige behandeling met vitamine K antagonist en/of heparinederivaten.

## **Relatieve contra-indicatie**

- bloedingscomplicaties bij vitamine K-antagonist;
- kwetsbare ouderen (denk bijvoorbeeld aan valneiging, therapie ontrouw);
- polyfarmacie (> 5 middelen);
- gebruik van NSAID's;
- gebruik van trombocytenuitremmers;
- gebruik van Tienopyridines (clopidogrel, ticagrelor en prasugrel);
- interacties (zie paragraaf hieronder.)

## **Interacties**

### **A. Dabigatran**

#### *Afname dabigatranspiegel:*

- *Rifampicine*: de plasmaconcentratie daalt door rifampicine, de combinatie moet worden vermeden. Bij kortdurend gebruik van rifampicine (tot en met 4 dagen) is geen actie nodig.

#### *Toename dabigatran spiegel:*

- Combinatie met ciclosporine, itraconazol, ketoconazol en tacrolimus moet worden vermeden.
- Bij combinatie met amiodaron, kinidine of verapamil bij de indicatie preventie DVT bij TKP en THP dosering aanpassen (zie paragraaf dosering);
- Bij combinatie verapamil bij de indicatie AF: aanpassen dosering (zie paragraaf dosering)
- Kreatinineklaring (MDRD) 30-50ml/min: aanpassing dosering (zie paragraaf dosering)

### **B. Rivaroxaban**

#### *Afname rivaroxabanspiegel:*

- Rifampicine: de plasmaconcentratie kan dalen

#### *Toename rivaroxaban spiegel:*

- de plasmaconcentratie stijgt door CYP3A4-remmers: boceprevir, claritromycine, erytromycine, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, telaprevir en voriconazol.

### **C. Apixaban**

#### *Afname apixaban spiegel:*

- Rifampicine: de plasmaconcentratie kan dalen

#### *Toename apixaban:*

- de plasmaconcentratie stijgt door diltiazem, naproxen en CYP3A4-remmers: boceprevir, ketoconazol, lopinavir, ritonavir en telaprevir. De fabrikant ontraadt combinatie met ketoconazol.

## Kenmerken van de middelen

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban
Merknaam	Pradaxa		Xarelto		Eliquis
Mechanisme	IIa remming		Xa remming		Xa remming
Halfwaardetijd	Klaring > 80	13h	Klaring > 30	12h	12h
	Klaring 50-80	15	Klaring < 30	onbekend	
	Klaring 30-50	18			
	Klaring < 30	27			
Renale klaring	80%		66%		27%
Eiwitbinding	35%		> 90%		87%

## Dosering

### Dabigatran

#### Na TKA/THA

- 1-4 uur na ingreep starten met 110 mg (bij lokale hemostase), daarna 1 dd 220 mg
- Of:
- 1-4 uur na ingreep starten met 75 mg (bij lokale hemostase), daarna 1 dd 150 mg
- bij kreatinineklaring (MDRD) 30-50 ml/min of leeftijd  $\geq$  75 jaar of gebruik van amiodaron, kinidine, verapamil.
- Continueren gedurende 5 weken

#### Bij AF

- 2 dd 150 mg
- 2 dd 110 mg overwogen bij 75-80 jaar, groter bloedingsrisico (bijv: gelijktijdig gebruik van andere middelen die het bloedingsrisico verhogen), gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux, kreatinineklaring (MDRD) 30-50 ml/min, gebruik van verapamil

**Nota Bene:**

1. Dabigatran is een substraat van P-glycoproteïne. Combinatie met remmers van P-glycoproteïne leidt tot hogere spiegels met inductoren van P-glycoproteïne geeft lagere spiegels van dabigatran. Zie opmerkingen onder "Interacties".

2. In combinatie met kinidine en amiodaron wordt voor de indicatie AF geen dosisaanpassing maar nauwgezet medisch toezicht' geadviseerd.

**Rivaroxaban****Na TKA/THA**

- 6-10 uur postoperatief starten met 1 dd 10 mg (bij lokale hemostase)
- Continueren gedurende 5 weken

**Bij AF**

- 1 dd 20 mg
- 1 dd 15 mg voorschrijven bij kreatinineklaring (MDRD) 30-50 ml/min; kan overwogen worden bij: versturende comedicaatie, leeftijd > 80 jaar (NB: is voor beiden niet onderzocht op veiligheid en effectiviteit!)

**Bij VTE**

- eerste 3 weken: 2 dd 15 mg (zonder LMWH)
- daarna: 1 dd 20 mg of  
1 dd 15 mg bij kreatinineklaring (MDRD) 30 – 50 ml/min

**Nota Bene:**

1. Rivaroxaban is een substraat van P-glycoproteïne en van CYP3A4. Combinatie met remmers van P-glycoproteïne en CYP3A4 leidt tot hogere spiegels en met inductoren van P-glycoproteïne of inductoren van CYP3A4 geeft lagere spiegels van rivaroxaban. Zie opmerkingen onder "Interacties".

**Apixaban****Na TKA/THA**

- 12-24 uur na ingreep starten met 2 dd 2,5 mg (bij lokale hemostase),

**Bij AF**

- 2 dd 5 mg
- dosering verlagen naar 2 dd 2.5 mg bij ten minste twee of meer van de volgende kenmerken: leeftijd 80 jaar en ouder, lich.gewicht 60 kg of lager of kreatinineklaring (MDRD) 30 – 50 ml/min

**Nota Bene:**

1. Apixaban is een substraat van P-glycoproteïne en van CYP3A4. Combinatie met remmers van P-glycoproteïne en CYP3A4 leidt tot hogere spiegels en met inductoren van P-glycoproteïne of inductoren van CYP3A4 geeft lagere spiegels van apixaban. Zie opmerkingen onder "Interacties".

## Begeleiding van gebruik

Patiënten die NOAC's krijgen voorgeschreven moeten worden gecontroleerd op nierfunctie, ontstaan van contra-indicaties en therapietrouw. De specialist die de indicatie voor een NOAC stelt, zal hier zorg voor moeten dragen.

Het streven zal zijn om een organisatie structuur te bewerkstelligen, waarin er een centraal aanspreekpunt aanwezig is voor begeleiding, vragen en problemen rond het gebruik van NOAC's, voor zowel eerste als tweede lijn. Dit moet nog verder worden uitgewerkt.

## Laboratoriummonitoring

**Beoordeling van therapeutisch effect:** niet zinvol, relatie spiegel-kliniek is niet bekend.

**Uitsluiten dabigatran/rivaroxaban gebruik in spoedsituaties:** in theorie zou bepaling van PT en APTT hiervoor geschikt zijn (rivaroxaban geeft verlenging van PT, dabigatran van APTT). Als beide normaal zijn, zou het niet waarschijnlijk dat er klinisch effect is van rivaroxaban of dabigatran. **Let op: na recente (<2 uur) inname kan de waarde van de APTT nog normaal zijn!!!**

Voor apixaban zijn geen gegevens bekend over laboratoriummonitoring.

## Couperen, bloedingen en overdosering NOAC's

### Couperen

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

### Bloedingen

- middel stoppen
- maximaal inzetten op ondersteunend beleid.
- Geef actieve kool en laxans als inname van NOAC minder dan 2 uur geleden is geweest.
- Geef tranexaminezuur systemisch (1g iv of oraal, zo nodig na 8h herhalen) bij slijmvliesbloedingen (gebruik geen tranexaminezuur bij hersenbloedingen).
- In overige bloedingssituaties is tranexaminezuur te overwegen (1g iv of oraal, zo nodig na 8h herhalen).

Als dat onvoldoende is:

- Vierfactorenconcentraat (bv Cofact), 50 IE (eenheden)/kg. Voor rivaroxaban zijn aanwijzingen voor effectiviteit in gezonde vrijwilligers, voor dabigatran wordt gebruik gesteund door expert opinion.
- Dialyse voor dabigatran. Niet zinvol voor rivaroxaban vanwege hoge eiwitbinding.
- Zie ook protocol massale bloedingen en couperen anticoagulantia.

Gebruik van recombinant stollingsfactor VIIa (Novoseven) en FEIBA wordt niet door data ondersteund, voor deze indicatie niet gebruiken.

### Overdoseringen NOAC's

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. Bij afwezigheid van bloeding geen specifieke preventieve maatregelen.

## Random chirurgie

### Algemeen

Voor patiënten die een electieve operatie of ingreep moeten ondergaan, moet vastgesteld worden of het nodig is om de antistolling tijdelijk te staken. Hierbij dient het risico van stoppen van de antistolling, met als gevolg een kans van (re)trombose, te worden afgewogen tegen het voortzetten van de antistolling, met het risico van bloeding. Zie ook: protocol "Antistollingsbeleid rondom electieve invasieve ingrepen bij patiënten die antitrombotica gebruiken".

Voor patiënten die NOAC's gebruiken gelden de volgende uitgangspunten:

- Het antistollingseffect is sneller uitgewerkt dan dat van vitamine-K-antagonisten (VKAs)
- Bij het herstarten van NOAC's is er binnen 2-3 uur weer een therapeutisch antistollingseffect
- Door de korte halfwaardetijden is bij het tijdelijk onderbreken van de NOAC's geen overbruggingsbehandeling met laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) geïndiceerd, dit in tegenstelling tot de situatie die ontstaat bij het tijdelijk onderbreken van VKA.

### **Ingrepen met een laag bloedingsrisico**

Hiertoe behoren ingrepen waarbij het risico op bloedingen laag is en/of waarbij bloedingen gemakkelijk zijn te stelpen. Bij deze ingrepen kunnen de NOACs doorgebruikt worden.

**Tabel A: Ingrepen met een laag bloedingsrisico**

Cardiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hartkatheterisatie</li> </ul>
Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine dermatologische excisies (bijvoorbeeld wratje of atheroomcyste)</li> </ul>
Interventieradiologie Diagnostische en therapeutisch intra- arteriële en intraveneuze procedures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriële of veneuze punctie</li> <li>• Angiografie Bekken-Benen</li> <li>• Embolisatie Aneurysma Spurium</li> <li>• Flebografie</li> <li>• Pulmonalis angio</li> <li>• Trombolyse</li> <li>• Trombolyse voor arteriële occlusie extremiteit</li> <li>• Cerebrale Angiografie</li> <li>• Cytologische puncties en histologische biopten van oppervlakkige laesies (afdrukken van de punctieplaats WEL mogelijk)</li> </ul>
Maag-, Darm en Leverziekten (MDL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostische gastro-, sigmoïdo-, recto- en coloscopie al dan niet met biopsie/brush (NB geen poliepectomie)</li> <li>• ERCP met alleen stentplaatsing</li> <li>• Enteroscopie zonder interventie</li> <li>• Endosonografie zonder FNA</li> <li>• Inbrengen voedingssonde</li> </ul>
Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tandheelkundige ingrepen</li> <li>• Tandextractie door kaakchirurg (geldt niet voor kaakchirurgische, operatieve verstandskiesextractie)</li> </ul>
Plastische chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huidkankerexcisie zonder huidtransplantatie</li> </ul>
Oogheelkunde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataract- en glaucoomchirurgie zonder retrobulbaire injectie</li> </ul>
Tandheelkundige ingrepen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tandheelkundige ingrepen</li> <li>• Behandeling door mondhygiënisten</li> <li>• Vullen gaatjes</li> <li>• Extractie van 1-3 tanden of kiezen, inclusief verstandskies (geldt</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>niet voor kaakchirurgische, operatieve verwijdering)</li> <li>• Parodontale behandelingen</li> <li>• Operatieve wortelkanaalbehandelingen</li> <li>• Abcesincisie</li> <li>• Plaatsen van implantaten</li> </ul>
Diverse puncties en biopsieën	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaatsen en verwijderen centraal veneuze katheter</li> <li>• Beenmergaspiratie</li> <li>• Ascitespunctie (dunne naald)</li> <li>• Pleurapunctie (dunne naald)</li> </ul>

### **Ingrepen met een standaard of hoog bloedingsrisico**

Bij ingrepen met een standaard of hoog bloedingsrisico wordt geadviseerd om de NOAC's voorafgaand aan de ingreep tijdelijk te staken. Bij normale nierfunctie en een standaard\* risico (qua bloeding) ingreep laatste gift dabigatran/rivaroxaban 24h preOK. Bij normale nierfunctie en hoog\*\* risico ingreep laatste gift 48h preOK. Bij gestoorde nierfunctie op geleide van voorspelde halfwaardetijd langer tevoren stoppen.

Daar spinale of plexusanesthesie gepaard gaat met een hoog bloedingsrisico, kan de volgende regel aangehouden worden bij patiënten met een normale nierfunctie:

- Bij patiënten die een electieve operatie ondergaan onder spinale of plexusanesthesie dient de NOAC/Pradaxa 2 dagen van te voren worden gestaakt;
- Acute ingrepen bij patiënten die een NOAC gebruiken, dienen te geschieden onder algehele anesthesie.



		Standaard risico	Hoog risico
rivaroxaban	klaring > 30	24h preOK laatste gift	48h preOK laatste gift
	klaring < 30	48h preOK laatste gift	96h preOK laatste gift
dabigatran	klaring > 50	24h preOK laatste gift	48h preOK laatste gift
	klaring 30-50	48h preOK laatste gift	72h preOK laatste gift
	klaring < 30	96h preOK laatste gift	144h preOK laatste gift

Bovenstaande tabel is overgenomen uit Protocol Haematologie Groningen: NOACs, Dabigatran, Rivaroxaban en Apixaban; 13 maart 2013. <http://www.hematologiegroningen.nl/protocollen/index2.htm>

### **Tabel B: Ingrepen met een standaard bloedingsrisico**

Algemene heelkunde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ongecompliceerde laparoscopische procedures, zoals cholecystectomie</li> <li>• Hemorroïdenchirurgie</li> </ul>
Arteriepuncties in de lies voor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ballondilatatie (Dotterprocedure)</li> <li>• Angiografie</li> <li>• Embolisaties</li> </ul>
Cardiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pericardpunctie en drainage</li> <li>• Ritmeablatie (Maze)</li> <li>• Mitralisklepdilatatie</li> <li>• Aortaklepdilatatie</li> </ul>

Gynaecologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominale hysterectomie</li> <li>• Curettage</li> </ul>
Interventieradiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drainage van vochtcollecties en opheffen van afvloedbelemmeringen</li> <li>• Puncties en/of stenting met goede hemostasemogelijkheid na ingreep</li> <li>• Drainage abces</li> <li>• Scleroseren cyste</li> </ul>
Mondkaakchirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operatieve verstandskiesextractie</li> </ul>
KNO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonsillectomie-klassiek</li> <li>• Endonasale sanering</li> <li>• Poliepectomie</li> <li>• Conchotomie</li> </ul>
Neurochirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carpale tunnelcorrectie</li> </ul>
Oncologische chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okselklierdissectie</li> </ul>
Oogheelkunde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oogchirurgie onder retrobulbaire injectie</li> <li>• Alle extra oculaire chirurgie</li> <li>• Vitrectomie</li> <li>• DCR</li> </ul>
Orthopedie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schouder/voet/hand chirurgie en artroscopie</li> <li>• Artrocentese</li> </ul>
Plastische chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huidkankerexcisie met huidtransplantaties</li> </ul>
Thoraxchirurgie/Longziekten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thoracoscopie</li> </ul>
Urologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrocele-correctie</li> <li>• JJ katheter</li> <li>• Nefrostomie</li> </ul>
Diverse puncties en biopsieën	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchoscopie +/- biopsie</li> <li>• Beenmergbiopsie</li> <li>• Lumbaalpunctie</li> <li>• Ascitesdrainage</li> <li>• Pleuradrainage</li> </ul>



**Tabel C: Ingrepen met een hoog bleedingsrisico**

Cardiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacemaker implantatie</li> <li>• Cardiale defibrillator (ICD) implantatie</li> </ul>
Interventieradiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologische puncties en/of stenting zonder goede hemostasemogelijkheid na de ingreep</li> <li>• Echografisch/CT-geleide diepe orgaanbiopsie (afdrukken punctieplaats NIET mogelijk)</li> <li>• Nierbiopsie</li> <li>• Leverbiopsie</li> <li>• Galwegdrainage en wissel</li> <li>• Gewrichtspuncties</li> <li>• PEG</li> <li>• TIPS</li> </ul>
Maag-, Darm en Leverziekten (MDL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliepectomie, mucosa resectie, scleroseren</li> <li>• ERCP met papilectomie, sfincterotomie, crush/ basketextractie</li> <li>• Endosonografie met FNA</li> <li>• PEG-plaatsing</li> <li>• Laser ablatie, APC coagulatie</li> <li>• Behandeling (scleroseren) oesofagusvarices</li> <li>• Dilatatie oesofagus met Savary-dilatatoren/ballon techniek</li> <li>• Oesofagusstentplaatsing</li> <li>• Endoscopische mucosale resectie</li> <li>• Therapeutische dubbelballon enteroscopie</li> <li>• Leverbiopsie</li> </ul>
Nierziekten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierbiopsie</li> </ul>
Orthopedie/traumatologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knie- en heupvervanging</li> </ul>
Plastische chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconstructieve mamma chirurgie</li> <li>• Mammareductie</li> <li>• Abdominoplastiek</li> <li>• Ooglidchirurgie</li> <li>• Polschirurgie</li> </ul>
Thoraxchirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hartchirurgie (inclusief pericardiale ingrepen)</li> <li>• Hartklepvervanging</li> <li>• Coronaire bypass chirurgie</li> </ul>
Urologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grote urologische ingrepen</li> <li>• Prostaat- en blaaschirurgie</li> <li>• Prostaatbiopsie</li> </ul>
Vaatchirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Correctie aneurysma aortae abdominalis</li> <li>• Perifere arteriële bypass en andere grote vaatchirurgie</li> </ul>
Diverse chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoofd/halschirurgie (o.a. KNO-chirurgie), abdominale chirurgie en algemene chirurgie &gt;45 minuten</li> <li>• Grote kankerchirurgie</li> <li>• Grote buikchirurgie</li> </ul>

### **Anesthesie bij electieve ingrepen**

Er ontbreekt voldoende bewijs met betrekking tot de veiligheid van neuraxisblokkades bij patiënten die een NOAC gebruiken. Spinale, epidurale en diepe perifere zenuwblokkades dienen niet te worden toegepast bij gebruik van een NOAC in de laatste 48 uur. Er bestaan geen contra-indicaties voor algehele anesthesie. De richtlijn neuraxisblokkade wordt herzien door de NVA en voor een betere positionering dient deze dan ook te worden afgewacht.

### **Postoperatief herstarten van NOAC's**

Omdat de NOAC's al 2-3 uur na toediening een therapeutisch antistollend effect geven, moet voorzichtigheid worden betracht. Postoperatief kunnen de NOA's, als complete hemostase is bereikt, 24 uur na de operatie worden herstart.

Op de avond van de operatie wordt standaard veneuze tromboseprofylaxe gegeven in de vorm van fraxiparine (1 dd 0,3cc sc). Indien het hervatten van NOA's wordt uitgesteld, moet deze profylactische dosering fraxiparine (1 dd 0,3cc) worden gecontinueerd.

Indien het hervatten van de NOAC's 24 uur na de operatie niet mogelijk is, dan overwegen therapeutisch fraxiparine te starten, om een adequate antistolling te bewerkstelligen.

### **Beleid bij acute ingrepen en NOAC-gebruik**

- Schat antistollingseffect in op basis van laatste inname en nierfunctie. Er zijn op dit moment geen stollingstesten beschikbaar die hieraan bijdragen.
- Geef trombocytentransfusie als er ook plaatjesaggregatieremmers worden gebruikt of bij trombocyten < 50.
- Gebruik geen neuraxisblokkade
- Stel ingreep zo mogelijk tot 1 halfwaardetijd na inname uit
- Kan dat niet: overweeg 50 IE/kg vierfactorenconcentraat (laag bewijsniveau)
- Zie verder ook protocol Couperen anticoagulantia.

### **Behandeling voor acuut herseninfarct (binnen 4,5 uur na het begin van de symptomen)**

Trombolysen is gecontraïndiceerd bij gebruik NOAC.

In de eerste twee weken na een invaliderend herseninfarct geen NOAC starten in verband met waarschijnlijk verhoogd risico op hemorrhagische transformatie van dat herseninfarct. Na een TIA kan wel de volgende dag gestart worden en na een niet-invaliderend herseninfarct na zeven dagen.

### **Anesthesie bij acute ingrepen**

Er ontbreekt voldoende bewijs met betrekking tot de veiligheid van neuraxisblokkades bij patiënten die een NOAC gebruiken. Spinale, epidurale en diepe perifere zenuwblokkades dienen niet te worden toegepast bij gebruik van een NOAC in de laatste 48 uur. Er bestaan geen contra-indicaties voor algehele anesthesie. De richtlijn neuraxisblokkade wordt herzien door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) en voor een betere positionering dient deze dan ook te worden afgewacht.

### **Lumbaalpunctie**

Er ontbreken data betreffende de veiligheid van lumbaalpuncties tijdens gebruik van NOAC's. Er zijn lokale epi- of subdurale hematomen en intracranieële hematomen na lumbaalpunctie beschreven, maar er zijn geen data over de exacte risico's van gebruik van vitamine K antagonisten of NOAC's. Verder zie tabel en beleid bij electieve ingrepen.

# Overzetten

## Van VKA naar dabigatran/rivaroxaban

Zowel voor dabigatran als rivaroxaban kan hetzelfde beleid worden aangehouden. Er wordt daarom hier verder gesproken over NOACs.

Algemene maatregelen

- Bepaal de nierfunctie en stel de dosering NOAC vast.
- Uitgangspunt is dat patiënten kunnen starten met de NOAC als de INR < 2,0 is.

### **Gebruik van acenocoumarol**

Als INR < 2,0 is:

- dag 0 stop acenocoumarol en start NOAC (dag 0)

Als laatste INR  $\geq$  2,0 en  $\leq$  3,0 is:

- dag 0 stop acenocoumarol
- dag 1 opnieuw INR bepalen, als INR < 2,0 is start NOAC, anders procedure herhalen

Als laatste INR > 3,0 is:

- dag 0 stop acenocoumarol
- dag 2 opnieuw INR bepalen, als INR < 2,0 is start NOAC, anders procedure herhalen

### **Gebruik van fenprocoumon**

Als laatste INR  $\leq$  4,0

- Stop fenprocoumon op zaterdag.
- Op volgende maandag, woensdag en vrijdag INR bepalen
- Als INR < 2,0 start NOAC

Als laatste INR > 4,0

- Stop fenprocoumon op woensdag, geef eventueel vitamine K, conform het gangbare protocol.
- Op volgende maandag, woensdag en vrijdag INR bepalen
- Als INR < 2,0 start NOAC

## Van NOAC's naar VKA

Hierbij is er wel een onderscheid tussen dabigatran en rivaroxaban

### **Dabigatran**

- nierfunctie is van belang
- INR is ongevoelig voor dabigatran

Als kreatinineklaring (MDRD)  $\geq$  50 ml/min is, start VKA volgens gangbare opstartschema's, controleer INR op dag 3. Doseer VKA volgens gangbare procedure, bepaal 2 maal per week de INR en stop dabigatran als INR  $\geq$  2,0 is.

Als kreatinineklaring (MDRD) < 50 ml/min is, start VKA volgens gangbare opstartschema's, controleer INR op dag 3. Doseer VKA volgens gangbare procedure, bepaal 2 maal per week de INR totdat de INR  $\geq$  2,0 is maar stop dabigatran als INR  $\geq$  1,8 is.

### **Rivaroxaban**

- de INR is gevoelig voor rivaroxaban

Start VKA volgens gangbare opstartschema's. Meet op dag 3 de INR (NB de INR dient te worden afgenomen voordat de dagdosis rivaroxaban wordt ingenomen, dalwaarde)

Doseer VKA volgens gangbare procedure, bepaal 2 maal per week de INR en stop rivaroxaban als INR  $\geq$  2,0 is.

### **Apixaban**

Bij overstappen naar een cumarinederivaat wordt apixaban nog gebruikt gedurende ten minste 2 dagen na start van het cumarinederivaat, en apixaban wordt gestaakt bij een INR 2.0 of groter.

---

### **Van LMWH naar NOACs en vice versa**

Eerste gift LMWH op tijdstip dat NOAC gegeven had moeten worden, en vice versa.

---

### **Van Acetylsalicylzuur naar NOAC's**

Eerste gift NOAC op tijdstip dat acetylsalicylzuur gegeven had moeten worden.

## **Referenties**

1. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen; Werkgroep NOAC's van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. November 2012.  
<http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Leidraad+NOAC.pdf>
2. Richtlijn gebruik nieuw orale anticoagulantia (NOAC's) regio Leiden, Den Haag, Gouda- versie 25 februari 2013.  
<http://www.internisten-rijnland.nl/Documenten/NOACS-protocol%20-%20versie%2025%20februari%202013.pdf>
3. Protocol Haematologie Groningen: NOAC's, Dabigatran, Rivaroxaban en Apixaban; 13 maart 2013.  
<http://www.hematologiegroningen.nl/protocollen/index2.html>
4. Zakboek Pradaxa <http://www.pradaxa.nl/hcp-pradaxa/afib/achtergrondinformatie-voor-artsen/zakboek-dabigatran>