



Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen



SAMENSTELLING COMMISSIE

Martin Schalij (NVVC), voorzitter

Eric Dubois (NVVC)

Lucas Boersma (NVVC)

Menno Huisman (NIV)

Saskia Middeldorp (NIV)

Ewoud van Dijk (NVN)

Marieke Struijk-Mulder (NOV)

Aris Prins (KNMP)

Roelof van Leeuwen (NVZA)

An Stroobants (NVKC)

Yvonne Henskens (NVKC)

Paul Berendes (VAL)

Teus van Barneveld (OMS), technisch voorzitter

Daniël Dresden (OMS), medisch redacteur

Verder willen wij de volgende personen bedanken voor hun inzet als meelezer:
Harmen Ettema (NOV), Henk Adriaansen (VAL) en Wim Opstelten (NHG).

INLEIDING

Deze leidraad, opgesteld op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, bevat adviezen betreffende de geleidelijke en veilige introductie van nieuwe orale anti-coagulantia (NOAC's). Deze leidraad is opgesteld door vertegenwoordigers van de direct betrokken wetenschappelijke verenigingen (NVVC, NIV, NVN, NOV, VAL/NVKC, NVZA/KNMP) en vervolgens in een separate bijeenkomst besproken met andere wetenschappelijke verenigingen en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).

De leidraad is gebaseerd op de (inter-)nationale literatuur, nationale en internationale richtlijnen en het recent verschenen rapport van de Gezondheidsraad 'Nieuwe anti-stollingsmiddelen: een gedoseerde introductie', waarin een uitgebreide wetenschappelijke analyse van de literatuur over de NOAC's wordt gegeven.

Bij de behandeling met antistollingsmiddelen moet een optimale balans worden gevonden tussen enerzijds een reductie van trombo-embolische gebeurtenissen (effectiviteit) en anderzijds de bloedingsrisico's (bijwerkingen), die veroorzaakt kunnen worden door het gebruik van antistollingsmiddelen. Momenteel wordt vooral gebruik gemaakt van vitamine-K-antagonisten (VKA's, coumarines). In Nederland zijn acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) de meest voorgeschreven antistollingsmiddelen. In veel landen krijgen patiënten, die antistolling nodig hebben, voornamelijk warfarine.

De resultaten van internationale trials, waarin de nieuwe antistollingsmiddelen vooral met warfarine zijn vergeleken, zijn waarschijnlijk bruikbaar voor toepassing in de Nederlandse praktijk. Het is echter belangrijk om op te merken dat de organisatie van de trombosezorg in ons land wezenlijk anders en waarschijnlijk beter is, dan bijvoorbeeld in de Verenigde Staten.

De instelling en de controle van de antistollingsmedicatie vindt in ons land voornamelijk plaats door de trombosediensten (dosering op basis van INR-waarde). Een voordeel van het frequent monitoren van de INR-waarde is dat hiermee de instelling van de antistollingsmedicatie en daarmee onder andere de compliantie (zie hoofdstuk 5) beter gevolgd kan worden. Enkele nadelen zijn de noodzaak van regelmatige bloedafnames en dosis-aanpassingen in verband met dieet, co-morbiditeit en/of comedatie. Bovendien dienen de patiënten zelf naar de trombosedienst te gaan of moet er een medewerker naar de patiënt toe komen om bloed af te nemen.

De drie momenteel geregistreerde, nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) zijn de trombineremmer dabigatran en de factor-Xa-remmers apixaban en rivaroxaban:

- Rivaroxaban is geregistreerd sinds 2008 en grijpt in op de bloedstolling door het remmen van factor-Xa.
- Dabigatran is geregistreerd sinds 2008 en remt trombine op een competitieve wijze.
- Apixaban is geregistreerd sinds 2011 en grijpt in op de bloedstolling door het remmen van factor-Xa.

Overigens zijn momenteel niet alle bovengenoemde middelen geregistreerd/vergoed voor alle indicaties. De NOAC's worden in een vaste dosering voorgeschreven en er zijn geen INR-controles nodig. Uit de resultaten van een aantal grote gerandomiseerde studies blijkt de behandeling met een NOAC even effectief of effectiever dan de behandeling met een

VKA. Daarnaast zou de behandeling met NOAC's gepaard gaan met minder (ernstige) bloedingscomplicaties in vergelijking tot de behandeling met VKA's. Enkele beperkingen die verbonden zijn aan het gebruik van NOAC's, zijn het ontbreken (althans op dit moment) van een specifiek antidotum, het ontbreken van specifieke laboratoriumtesten om de werkzaamheid te meten, en de relatief hoge kosten die verbonden zijn aan de introductie van de NOAC's vergeleken met die van de huidige standaardtherapie. Daarnaast bestaat enige zorg over het vermeende grotere aantal patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) in de groep die dabigatran gebruikt vergeleken met patiënten die een traditioneel antistollingsmiddel gebruiken. Mogelijk dat niet het gebruik van dabigatran de kans op een ACS vergroot, maar meer dat het gebruik van traditionele antistollingsmiddelen de kans op een ACS verkleint. In een recente meta-analyse met ruim 30.000 patiënten werden onder dabigatranengebruikers weliswaar 33% meer hartinfarcten waargenomen, maar de all-cause mortaliteit daalde met 11%. Er was ook geen toename van opnames wegens instabiele angina pectoris of revascularisatie. Daarnaast komen maagbloedingen mogelijk iets vaker voor in de met NOAC behandelde groep patiënten.

Kosten

Bij de besluitvorming over het al dan niet introduceren van NOAC's voor bepaalde indicatiegebieden moeten volgens de commissie naast medisch-inhoudelijke overwegingen ook kostenoverwegingen van nieuwe en bestaande medicijnen meegewogen worden. Hierbij is het belangrijk om alle kosten mee te nemen, dus niet alleen de kosten van de medicatie zelf, maar ook van vereiste laboratoriumtesten (INR-controles door de trombose-diensten, gespecialiseerde stollingstesten en geneesmiddelenpiegels), antidota en bloedingscomplicaties. Met name aan dit laatste zijn – zeker gezien het ontbreken van antidota – aanzienlijke extra kosten gemoeid.

Advies

Naar het oordeel van de commissie is het onder voorwaarden mogelijk om de NOAC's op een verantwoorde wijze te introduceren in de klinische praktijk. Mede gezien het feit dat nog veel zorgverleners niet op de hoogte zijn van deze nieuwe middelen, is het van groot belang dat voorafgaande aan de introductie in ieder ziekenhuis, op basis van landelijke afspraken en richtlijnen, protocollen worden opgesteld. Daarnaast moeten regionaal afspraken worden gemaakt tussen ziekenhuizen, huisartsen en ambulancediensten over verantwoordelijkheden in het geval van spoedeisende situaties. Het ligt voor de hand dat in de regio de stollingsspecialist samen met de meest betrokken specialisten hierin het voortouw neemt. In feite zouden deze middelen dan ook niet moeten worden voorgeschreven, indien deze zaken nog niet aantoonbaar geregeld zijn.

Deze protocollen en afspraken moeten in ieder geval de volgende zaken beschrijven:

1. Indicatiestellingen;
2. Hoe te handelen in het geval van calamiteiten c.q. bloedingscomplicaties;
3. Wat te doen rondom electieve ingrepen;
4. Wanneer wel en wanneer niet laboratoriumtesten uitvoeren; Welke testen in welke situaties noodzakelijk en zinvol zijn.

Deze leidraad bevat een aantal aanbevelingen voor wat betreft de indicatiestelling bij:

1. Cardiale indicaties (atriumfibrilleren);
2. Orthopedische ingrepen (tromboseprofylaxe na electieve heup- en knie vervanging);
3. Diepe veneuze trombose.

Ook bevat deze leidraad een aantal organisatorische adviezen. Hierbij zal naar het oordeel van de commissie de (ziekenhuis)apotheker een centrale rol moeten krijgen. Daarnaast speelt ook de huisarts/verpleeghuisarts een belangrijke rol.

Hoewel naar verwachting in eerste instantie NOAC therapie vooral geïnitieerd zal worden door medisch specialisten, zullen ook huisartsen en verpleeghuisartsen deze medicatie voorschrijven. Bovendien spelen huisartsen en verpleeghuisartsen een rol bij de beoordeling of NOAC therapie verantwoord is bij kwetsbare patiënten, zoals ouderen met polyfarmacie en co-morbiditeit (onder andere risico's van nierfunctieverlies, dehydratie en geneesmiddeleninteracties).

Ten slotte is het naar het oordeel van de commissie noodzakelijk, om de veiligheid van NOAC therapie intensief te vervolgen gedurende de eerste drie jaar na introductie. Hiertoe wordt een studievoorstel opgesteld.

INHOUDSOPGAVE

Samenstelling Commissie	1
Inleiding	2
Hoofdstuk 1 Laboratoriumtesten	6
1.1 Algemeen	6
1.2 (On)geschiktheid van huidige laboratoriumtesten voor controle van NOAC's	7
1.2.1 <i>Kwalitatieve</i> , screenende laboratoriumtesten	7
1.2.2 <i>Kwantitatieve</i> laboratoriumtesten	10
1.2.3 Afwezige, therapeutische en verhoogde concentraties van NOAC's in relatie tot kwalitatieve en kwantitatieve laboratoriumtesten	10
1.2.4 Laboratoriumtesten en geadviseerde grenzen bij ingrepen	13
1.2.5 Interferenties van NOAC's met andere laboratoriumtesten	14
Hoofdstuk 2 Indicatiestelling	20
2.1 Indicatie voor de NOAC's bij cardiale aandoeningen	20
2.2 Orthopedische indicaties voor NOAC's	24
2.3 Indicatie van NOAC's voor de behandeling van acute diepe veneuze trombose (DVT)	33
Hoofdstuk 3 Beleid rondom ingrepen	36
3.1 Beleid bij acute ingrepen en NOAC-gebruik	36
3.2. Beleid bij electieve ingrepen en NOAC-gebruik	38
Hoofdstuk 4 Calamiteiten	41
4.1 Behandeling van NOAC-geassocieerde bloedingen	41
Hoofdstuk 5 Organisatorische aspecten rondom voorschrijven en farmacotherapeutische aspecten en aanbevelingen	45
Hoofdstuk 6 Verantwoording	50
Bijlagen	55
Bijlage 1. Brontabel dabigatran (concentraties ng/ml), <i>ex vivo</i> studies	56
Bijlage 2. Brontabel rivaroxaban (concentraties ng/ml of ug/l), <i>ex vivo</i> studies	57
Bijlage 3. Kostenoverzicht van laboratoriumtesten bij NOAC's	59
Bijlage 4. Overzicht van referentiewaarden van de meest gebruikte reagens/apparatuur combinaties in Nederland	60

HOOFDSTUK 1 LABORATORIUMTESTEN

1.1 ALGEMEEN

Het is niet noodzakelijk en ook niet gewenst om routinematig de NOAC-spiegel in het bloed van patiënten of de werkzaamheid ervan middels laboratoriumtesten te controleren. Er zijn echter bepaalde klinische situaties denkbaar, waarbij het wenselijk is om de aan- of afwezigheid van NOAC's (of andere anticoagulantia) te bevestigen of waarbij het nodig is om de concentratie van NOAC's in het bloed vast te stellen m.b.v. laboratoriumtesten.

Het betreft hier bijvoorbeeld (maar niet exclusief) de volgende situaties:

- Ingrepen of invasieve procedures, zowel spoedeisend als electief (zie ook hoofdstuk 3);
- Calamiteiten, grote of levensbedreigende bloedingen (zie ook hoofdstuk 4);
- Verdenking op therapiefalen of medicatie-ontrouw (zie ook hoofdstuk 5).

Deze paragraaf beschrijft de laboratoriumtesten en hun (on)geschiktheid voor het monitoren van NOAC's. Voorafgaand aan de introductie van NOAC's in een ziekenhuis (klinisch/poliklinisch) dient het voorschrijvend specialisme contact op te nemen met de laboratoriumsPECIALIST die verantwoordelijk is voor de hemostasediagnostiek. In onderling overleg dient de gevoeligheid van het lokale reagens (aPTT, PT, TT) voor NOAC's te worden vastgesteld en opgenomen te worden in de lokale (spoed)procedures. Afhankelijk van de behoefte van de specialismen kan overwogen worden om in het lokale laboratorium een bevestigende test in gebruik te nemen. Zoals in de inleiding al werd beschreven, is het voor een veilige introductie noodzakelijk om regionaal hierover afspraken te maken en protocollen op te stellen.

In deze leidraad worden globale aanwijzingen gegeven over de gevoeligheid van de verschillende testen voor dabigatran en rivaroxaban (gedetailleerde gegevens over gevoeligheid van aPTT en PT reagentia voor NOAC's kunnen opgevraagd worden bij de Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek (www.de-VHL.nl)).

In bijlage 1 en 2 wordt de recente literatuur samengevat in een tabel voor de meest gebruikte reagentia.

Er is bij het opstellen van deze leidraad gekozen voor het noemen van zo concreet mogelijke streefwaarden van de diverse testen op basis van gegevens uit de literatuur. De literatuur is echter niet compleet en veelal gebaseerd op resultaten die verkregen zijn met zogenaamde gespikete monsters of met materiaal dat verkregen is van gezonde vrijwilligers die de middelen ingenomen hebben. De resultaten zijn mogelijk niet één op één te vertalen naar de situatie bij patiënten. De opgenomen grenswaarden zijn vastgesteld op basis van veiligheid. Het is dus mogelijk dat de grenswaarden aangepast moeten worden, zodra meer studies uitgevoerd zijn en als meer praktijkervaring verkregen is met patiënten die NOAC's krijgen voorgeschreven.

Bij het opstellen van deze leidraad is rekening gehouden met de kosten van laboratoriumtesten. In het algemeen zijn de screeningstesten goedkoper dan specifieke testen voor dosisbepaling (zie bijlage 3).

In de tabellen 1, 2 en 3 en figuren 1 en 2 worden de aanbevelingen uit deze paragraaf samengevat. In alle gevallen geldt dat het tijdstip van inname van dabigatran of rivaroxaban in samenhang met het tijdstip van bloedafname van grote invloed is op de laboratoriumuitslag.

Voor alle laboratoriumtesten geldt dat het testresultaat vals-negatief kan zijn binnen 0-2 uur na inname van de NOAC. Voedselinname kan het tijdstip tot de zogenaamde piekspiegel met 1-2 uur vertragen.¹

De piekspiegel voor zowel dabigatran als rivaroxaban wordt in het algemeen 2 tot 4 uur na inname verwacht. Dalspiegels worden in studies bepaald na 12 en/of 24 uur.

In de figuren 1, 2 en 3 worden de laboratoriumtesten in een flowdiagram weergegeven in het geval van spoedeisende (zie ook hoofdstuk 4) of electieve situaties (zie ook hoofdstuk 3).

1.2 (ON)GESCHIKTHEID VAN HUIDIGE LABORATORIUMTESTEN VOOR CONTROLE VAN NOAC'S

1.2.1 Kwalitatieve, screenende laboratoriumtesten

Voor het aantonen, uitsluiten of grofweg bepalen van een dosis-responsrelatie van zowel oude als nieuwe (orale) anticoagulantia wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van een snelle screenende laboratoriumtest (tabel 1). De op dit moment gebruikte routinematige stollingstesten zijn de protrombinetijd (PT in seconden), de hiervan afgeleide International Normalised Ratio (INR) en de 'activated partial thromboplastin time' (aPTT in seconden). Deze routinematige stollingstesten worden door alle Nederlandse ziekenhuislaboratoria 24 uur per dag aangeboden. Zoals bekend kunnen de referentiewaarden van PT en aPTT – afhankelijk van reagens en apparatuur – per laboratorium verschillen.

In deze paragraaf wordt de (on)geschiktheid van de huidige screenende laboratoriumtesten besproken bij gebruik van een directe trombineremmer (DTI, dabigatran) of een factor-Xa-remmer (DXI, rivaroxaban en apixaban). Er zijn momenteel nog geen resultaten gepubliceerd over laboratoriumtesten in het geval van apixaban gebruik. Aangezien de werking vergelijkbaar is met die van rivaroxaban, wordt aangenomen dat dezelfde aanbevelingen gebruikt kunnen worden. Dit moet echter geëvalueerd worden zodra een apixaban-calibrator beschikbaar is voor laboratoriumtesten (verwacht begin 2013). Bij de interpretatie van screenende laboratoriumtesten op NOAC's is enige voorzichtigheid geboden. Deze testen zijn het meest geschikt voor het aantonen of uitsluiten van de NOAC (of anticoagulantia) en minder geschikt voor een kwantitatieve analyse (zie hiervoor 1.2.2).

Tabel 1

Vergelijking van de geschiktheid van kwalitatieve (screenende) en kwantitatieve (bevestigende) laboratoriumtesten voor de detectie van de verschillende antistollingsmiddelen.

Type test	Laboratoriumtest	VKA	UFH	LMWH	DTI Dabigatran	DXI Rivaroxaban Apixaban**
Kwalitatief (dosis-respons/aantonen/uitsluiten)	INR (genormaliseerd voor VKA-gebruik)	+++	NG	NG	NG	NG
	PT (sec)	+	NG	NG	NG	+ (reagens afhankelijke dosis-respons curve) &
	aPTT (sec)	NG	+++	NG	+ (reagens afhankelijke dosis-respons curve)&	+ (ter uitsluiting samen met een normale PT)
	TT (sec)*	NG	++ (alleen geschikt voor aantonen/uitsluiten)	NG	++ (alleen geschikt voor aantonen en uitsluiten)	NG
Kwantitatief (concentratiebepaling)	dTT (met dabigatran calibrator)*	NG	NG	NG	+++	NG
	ECT (met dabigatran calibrator)*	NG	NG	NG	++	NG
	anti-Xa (met LMWH calibrator)*	NG	NG	+++	NG	NG
	anti-Xa (met rivaroxaban calibrator)*	NG	NG	NG	NG	+++
	anti-Xa (met apixaban calibrator)*	NG	NG	NG	NG	+++

+	laboratoriumtest alleen geschikt voor uitsluiting: grote verschillen per reagens!
++	laboratoriumtest alleen geschikt voor uitsluiting: matige reagens-respons curve
+++	laboratoriumtest geschikt voor uitsluiting en dosis-respons vraagstelling
*	deze laboratoriumtesten zijn (nog) niet 24-uur beschikbaar
**	aanname op basis van werking DXI, over apixaban is nog weinig gepubliceerd.
NG	niet geschikt

International Normalised Ratio (INR voor coumarinederivaten)

Dabigatran en rivaroxaban

De INR is specifiek ontwikkeld voor het meten van de effecten van vitamine-K-antagonisten (VKA's; acenocoumarol en fenprocoumon) en is daarom ongeschikt voor het aantonen, uitsluiten of de concentratiebepaling van DTI (dabigatran) en DXI (rivaroxaban en apixaban). Point of Care apparatuur voor INR-metingen zijn daarmee eveneens ongeschikt en kunnen vals-verlaagde of vals-verhoogde uitkomsten geven.

Protrombinetijd (PT)

Dabigatran heeft geen/nauwelijks invloed op de PT. De PT is ongeschikt als laboratoriumtest voor het aantonen, uitsluiten of als concentratiebepaling van dabigatran. Patiënten

kunnen een normale PT (of INR) hebben bij een klinisch relevante dabigatran-concentratie. De PT dient niet te worden gebruikt bij patiënten op dabigatran.

Rivaroxaban beïnvloedt de PT in wisselende mate (afhankelijk van het gebruikte PT reagens en testapparatuur). Vóórdat de PT gebruikt kan worden voor het screenen en/of uitsluiten van rivaroxabangebruik, dient het lokale laboratorium de gevoeligheid van het PT-reagens in combinatie met de lokale testapparatuur te onderzoeken. Een normale PT geeft aan dat er geen of minimale anticoagulansactiviteit aanwezig is. De PT kan ook verlengd zijn door aangeboren of verworven deficiënties (onder andere het gebruik van VKA's) van de extrinsieke stollingsfactoren.

Activated partial trombin time (aPTT)

Dabigatran beïnvloedt de aPTT in wisselende mate, afhankelijk van het gebruikte aPTT reagens en de gebruikte testapparatuur. Een normale aPTT geeft aan dat er geen of minimale anticoagulansactiviteit aanwezig is. Een licht verlengde aPTT kan echter duiden op klinisch relevante concentraties dabigatran en de aPTT is ongevoeliger voor hoge concentraties dabigatran (zoals bij overdosis), omdat de dosis-respons curve in het hoge gebied afbuigt. De dosis-respons relatie van de aPTT als screenende test voor dabigatran dient met het lokale laboratorium afgestemd te worden. De aPTT kan ook verlengd zijn door een aangeboren of verworven tekort aan intrinsieke stollingsfactoren, gebruik van ongefractioneerd heparine (UFH, wordt alleen klinisch gebruikt), Lupus Anticoagulans of andere remmers of bij de aanwezigheid van heparine in de afnamebuis door een fout in de bloedafname (bijvoorbeeld uit infuus).

Rivaroxaban heeft geen of nauwelijks invloed op de aPTT. De aPTT is ongeschikt als laboratoriumtest voor het aantonen van de aanwezigheid van of de concentratiebepaling van rivaroxaban. In het algemeen kan wel gesteld worden, dat de aanwezigheid van normale spiegels van zowel aPTT als PT een indicatie is voor minimaal anticoagulanseffect door rivaroxaban.

Trombinetijd (TT)

Dabigatran: Een zeer gevoelige laboratoriumtest voor het uitsluiten van dabigatran is de standaard trombinetijd (TT). Deze test is echter slechts in sommige laboratoria 24 uur per dag beschikbaar. De TT is tevens verlengd bij het gebruik van UFH (alleen bij klinische patiënten van belang) of bij de aanwezigheid van heparine in de afnamebuis door een fout in de bloedafname (bijvoorbeeld uit infuus). De TT is niet geschikt voor het vaststellen van een overdosis of de exacte concentratie van dabigatran. Door de zeer hoge gevoeligheid wordt al bij een lage concentratie dabigatran de maximale meettijd bereikt.

Rivaroxaban: De TT is ongeschikt voor het aantonen, uitsluiten of de concentratiebepaling van rivaroxaban.

In bijlage 4 zijn de referentiewaarden weergegeven van de screeningstesten aPTT, PT en TT die in Nederland gebruikt worden. Deze referentiewaarden zijn vastgesteld door de diverse diagnostische firma's die de reagentia en apparatuur leveren, of zijn

door een Nederlands laboratorium voor eigen gebruik vastgesteld. Het is raadzaam om de lokale referentiewaarden te gebruiken, zoals die zijn vastgesteld door het laboratorium, omdat verschillen in gebruikte apparatuur en reagens kunnen leiden tot aangepaste referentiewaarden.

1.2.2 Kwantitatieve laboratoriumtesten

Voor het bepalen van de actuele concentratie in het bloed is inmiddels een aantal laboratoriumtesten op de markt (tabel 1). Deze kwantitatieve laboratoriumtesten zijn nog niet in alle ziekenhuizen beschikbaar en voor de ziekenhuizen waar ze wel beschikbaar zijn, geldt dat mogelijk nog niet 24 uur per dag. De momenteel aanbevolen testen voor dosisbepaling in citraatplasma zijn:

Verdunde trombinetijd (dTT)

Specifiek voor dabigatran: de verdunde trombinetijd (dTT) voor directe trombineremmers (DTI). In Nederland is de meest gebruikte test op dit moment de 'Hemoclot Thrombin Inhibitors' (Hyphen Biomed).

Anti-Xa test (directe Xa test, DiXal)

Specifiek voor rivaroxaban: de anti-Xa (DiXal) test voor directe factor-Xa-remmers (DXI).

Beide testen vereisen een calibratiecurve met de betreffende NOAC als calibrator. De uitkomsten van deze testen zijn concentraties van het betreffende NOAC. Vanwege onder andere de calibratiestap zijn de testen bewerkelijker en duurder dan bijvoorbeeld de INR voor de controle van VKA's en is de beschikbaarheid in een 24-uurssetting minder voor de hand liggend.

Concentratiebepaling

In complexe situaties waarbij de concentratiebepaling van NOAC's met behulp van dTT of anti-Xa niet afdoende is, bijvoorbeeld wanneer sprake is van een combinatie van anti-stollingsmiddelen, is een bepaling met behulp van geavanceerde technieken, zoals HPLC of LC-MS/MS, waarschijnlijk mogelijk. Momenteel wordt in enkele Nederlandse laboratoria onderzocht of een concentratiebepaling met LC-MS/MS mogelijk is en uitkomst kan bieden bij vragen over de concentratiebepaling van specifieke DTI en DXI. Vanwege de kosten en speciale expertise die hiervoor is vereist, is het niet haalbaar om deze technieken in alle ziekenhuislaboratoria voorhanden te hebben.

1.2.3 Afwezige, therapeutische en verhoogde concentraties van NOAC's in relatie tot kwalitatieve en kwantitatieve laboratoriumtesten

aPTT, PT, TT (tabel 2A/dabigatran en 2C/rivaroxaban)

Bij afwezigheid van NOAC dienen de waarden van zowel aPTT, PT en TT binnen het referentiewaardengebied te vallen dat is vastgesteld in het lokale laboratorium, waarbij gebruik wordt gemaakt van eigen reagentia en analyseapparatuur voor aPTT, PT en TT.

Dabigatran en aPTT/TT (tabel 2A)

Na orale inname wordt dabigatranetexilaat snel gehydrolyseerd in zijn actieve vorm dabigatran en geeft een piekconcentratie twee tot vier uur na inname. Steady state anti-

stolling wordt bij dagelijks gebruik bereikt na ongeveer drie dagen. De aPTT-curve verschilt per reagens, is lineair in het normale en laag-therapeutische gebied, maar buigt af naarmate de dabigatranconcentratie stijgt. De aPTT is in het hoge gebied (overdosering) dus niet geschikt voor het kwantificeren van het anticoagulanseffect.

Rivaroxaban en PT (tabel 2C)

Rivaroxaban wordt niet gemetaboliseerd, maar moet wel opgenomen worden in de bloedbaan. Het duurt circa twee uur, voordat de piekconcentratie wordt bereikt. De PT verlengt in aanwezigheid van rivaroxaban.

dTT (dabigatran)

De dTT meet specifiek de hoeveelheid dabigatran in het bloed. De genoemde streefwaarde is vastgesteld op basis van in vitro experimenten (tabel 2B).

Anti-Xa (rivaroxaban)

De anti-Xa test geeft een specifieke weergave van de hoeveelheid rivaroxaban in het bloed. De genoemde streefwaarden zijn weergaven van in vitro experimenten (tabel 2D).

Tabel 2A

Dabigatran en aPTT/TT (kwalitatieve, screenende testen), geen verschillen bekend uit ex vivo onderzoek tussen de verschillende doseringen/indicaties.²⁻⁴

	(Vrijwel) Afwezig	Therapeutisch Piek na 2-4 uur Dal na 12/24 uur	Te hoog/overdosering
aPTT*			
VTE preventie (1 dd 220 mg)	Normaal****	Piek: 1,5 tot 3 x bovengrens** Dal: tot 1,5-2 x bovengrens** (niet beschreven in literatuur)	Piek: > 3x bovengrens Dal: > 2x bovengrens&
Preventie van herseninfarct (2 dd 150 mg of 110 mg)	Normaal****	Piek: 1,5 tot 3 x bovengrens** Dal: tot 1,5-2 x bovengrens**	Piek: >3x bovengrens Dal: > 2x bovengrens&
TT***	Normaal****	Niet bruikbaar	Niet bruikbaar

* elke APTT reagens-apparaat combinatie heeft een eigen gevoeligheid voor dabigatran

** zoveel x bovengrens; het aantal maal de bovengrens van het referentiewaarden gebied voor de aPTT wat is vastgesteld door het lokale laboratorium

*** de TT is extreem gevoelig voor dabigatran; geen dosis-respons mogelijk

**** normaal; binnen de grenzen van het referentiewaardengebied van het lokale laboratorium

& Bron: ref. 3 (EMA, pagina 29).

Tabel 2B

Dabigatran en dTT (kwantitatieve, bevestigende test)

Tabel is samengesteld op basis van verschillende ex vivo studies, met patiënten en/of gezonde vrijwilligers (brongegevens, zie bijlage 1).

		Therapeutisch (ug/L of ng/mL)		Te hoog (ug/L of ng/mL)	
	(Vrijwel) Afwezig	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur	Piek na 2-4 uur	Dal na 12/24 uur
dTT* (1 dd 220 mg, VTE preventie)	< 10**	30 - 450***	10 - 100***	> 450**	> 67&
dTT* (2 dd 150 mg, preventie van herseninfarcten bij AF)	< 10**	60 - 450***	30 - 225***	> 450**	> 200&
dTT* (2 dd 110 mg preventie van herseninfarcten bij AF)	<10**	80 - 300***	40 - 150***	> 450**	> 200&

- * de verdunde trombinetijd (dTT) geeft de afgeleide dabigatranconcentratie weer in het bloed: de dTT is nog niet in alle ziekenhuizen in gebruik
- ** op basis van extrapolatie door de werkgroep
- *** compilatie van Van Ryn 2010, Freyburger 2011, Boehringer Mannheim (data van firma), zie ook bijlage 2
- # ref. 3 (EMA, pagina 29).

Tabel 2C

Rivaroxaban en PT (kwalitatieve, screenende test).

Tabel is samengesteld op basis van ex vivo studie waarin verschillende PT-reagentia gebruikt werden.^{3;5}

Laboratoriumtest	Rivaroxaban		
	(Vrijwel) Afwezig	Therapeutisch Piek na 2-4 uur Dal na 12 uur	Te hoog Piek na 2-4 uur Dal na 12 uur
PT* 1 dd 10 mg	Normaal***	Piek 1,2 tot 1,5 x bovengrens** Dal: normaal***	Piek > 1,2-1,5 x bovengrens** Dal: > bovenwaarde referentiewaarde**

- * elke reagens-apparaat combinatie voor PT heeft eigen gevoeligheid voor rivaroxaban
- ** zoveel x bovengrens; het aantal maal de bovengrens van het referentiewaarden gebied voor de PT dat is vastgesteld door het lokale laboratorium
- *** normaal d.w.z. binnen de grenzen van het referentiewaarden gebied van het lokale laboratorium

Tabel 2D

Rivaroxaban en anti-Xa (kwantitatieve, bevestigende test).

Tabel is samengesteld op basis van verschillende ex vivo studies, meestal met gezonde vrijwilligers of uit orthopedische studies, gebruikmakend van verschillende anti-Xa testen.^{3;6-8}

anti-Xa	Rivaroxaban		
	(Vrijwel) Afwezig (ug/L)	Therapeutisch (ug/L) Piek na 2-4 uur Dal na 12 uur	Te hoog (ug/L)
anti-Xa *	< 5	Piek: 50 – 300** Dal: 0 – 100**	Piek: > 300** Dal: > 100**
rivaroxaban 1 dd 10 mg			
anti-Xa *	< 5	Piek: 50 – 100*** Dal: 5 – 50***	Piek: > 100*** Dal: > 50***
rivaroxaban 2 dd 10 mg			
anti-Xa*	< 5	Piek: 150 – 350*** Dal: 5 – 100***	Piek: > 350*** Dal: > 120***
rivaroxaban 1 dd 20 mg			

* de directe anti-Xa test voor rivaroxaban is nog niet in alle ziekenhuizen in gebruik en geeft de concentratie van rivaroxaban in het bloed weer

** Mani 2012

*** Mueck 2008

1.2.4 Laboratoriumtesten en geadviseerde grenzen bij ingrepen

Tabel 3

Geadviseerde grenzen bij ingrepen.

Ingreep	Dabigatran		Rivaroxaban	
	aPTT	dTT	PT#	Anti-Xa rivaroxaban
Ingrepen met laag bloedingsrisico en bij continueren van NOAC	Indien geen aanwijzingen voor bloedingen, geen laboratoriumtest noodzakelijk, anders < bovengrens therapeutische range			
Ingrepen met hoog bloedingsrisico na tijdelijk staken NOAC	Binnen normaalwaarde voor betreffende laboratorium*	< 10 ng/ml*	Binnen normaalwaarde voor betreffende laboratorium*	< 5 ng/ml*
Trombolyse	Binnen normaalwaarde voor betreffende laboratorium*	< 10 ng/ml*	Binnen normaalwaarde voor betreffende laboratorium*	< 5 ng/ml*
Cardioversie en ablatie	Onbekend	Onbekend	Onbekend	Onbekend

* Er is nog geen klinische evidence beschikbaar, waardoor het onbekend of is de grens van gezonde vrijwilligers ook bij patiënten die dabigatran of rivaroxaban nemen, veilig is.

De gevoeligheid van de PT voor rivaroxaban kan per reagens-apparaatcombinatie enorm verschillen. Voor apixaban zijn op het moment van schrijven geen of onvoldoende data beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen v.w.b. gevoeligheid van de verschillende PT-reagentia.

1.2.5 Interferenties van NOAC's met andere laboratoriumtesten

De NOAC's zijn ook van invloed op de hemostasetesten die gebruikt worden voor andere doeleinden. Zo hebben DTI (dabigatran) effect op alle stollingstesten die gebaseerd zijn op de factor-IIa activiteit en DXI (rivaroxaban en apixaban) op alle testen die gebaseerd zijn op de factor-Xa activiteit. Deze interferenties zijn weergegeven in tabel 4.

Zelfs testen waarbij het patiëntenmateriaal sterk verdund wordt, zoals geïsoleerde bepalingen van een stollingsfactor, laten afwijkende uitslagen zien door de aanwezigheid van een NOAC. Voor alle speciale stollingsonderzoek is het daarom van belang dat patiënten niet meer onder invloed zijn van een NOAC op het moment dat er bloed wordt afgenomen. De aanvragende arts dient altijd het gebruik van anticoagulantia te vermelden bij de aanvragen en bij voorkeur voorafgaande aan de bloedafname contact op te nemen met de laboratoriumsPECIALIST die verantwoordelijk is voor het hemostaseonderzoek, mits het gebruik van de NOAC niet gestaakt kan worden.

Tabel 4

Interfererend effect van DTI en DXI op laboratoriumtesten.

Laboratoriumtest	DTI	DXI
	Dabigatran	Rivaroxaban Apixaban*
INR (genormaliseerd voor VKA-gebruik)	+	+
PT (sec)	+	+
aPTT (sec)	+	+
TT (sec)	+	-
Fibrinogeen (g/L)	-, maar wel interferentie in afgeleide fibrinogeen test	-, maar wel interferentie in afgeleide fibrinogeen test
Antitrombine (AT, %)	+ interferentie mits een IIa gebaseerde AT test gebruikt wordt (SSC: Gosselin)	+ interferentie mits een Xa gebaseerde AT test gebruikt wordt (Hillarp)
Activated Protein C ratio (APC)	+ (SSC: Fagerberg Blixter)	+ (SSC: Meijer)
aXa (met UFH, LMWH/fondaparinux calibrator)	-*	+
Lupus Anti Coagulans (LAC)	+ (SSC: Gosselin)	+ (<i>dilute russel viper venom time</i>)
Stollingsfactor	+ (SSC: Gosselin)	+*
Factor VIII/IX inhibitor	+ (SSC: Gosselin)	+*
Von Willebrand Factor antigen/activiteit	-*	-*
Proteïne C	+ mits een stoltest gebruikt wordt, chromogene test gaat wel goed (SSC: Fagerberg Blixter)	+ mits een stoltest gebruikt wordt (SSC : Meijer), chromogene test gaat goed
Proteïne S	+ (SSC Fagerberg Blixter)	+ (SSC: Meijer)
Plasminogeen	-*	-*
Plasminremmer	-*	-*

+, interfererend effect van NOAC te verwachten;

-, geen interfererend effect van NOAC te verwachten;

* Op basis van theorie, voor zover bekend, zijn hiermee nog geen experimenten uitgevoerd SSC= Scientific and Standardization Committee of the International Society on Haemostasis and Thrombosis, meeting Liverpool 2012.

Let wel, genoemde waarden zijn vastgesteld op basis van *in vitro* experimenten. Er is momenteel nog weinig bekend over in de situatie *in vivo*.

Aanbevelingen

- Routinematige controle van het gebruik van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) m.b.v. laboratoriumtesten is niet noodzakelijk.
- Als testen toch gewenst is, kan in de meeste gevallen volstaan worden met screeningstesten. Aanbevolen wordt om de aPTT en TT (trombinetijd) voor directe trombineremmers (dabigatran) en de PT voor factor-Xa-remmers (rivaroxaban en apixaban) te gebruiken. De klinische waarde van de uitslag dient met het lokale laboratorium afgestemd te worden.
- Bij gebruik van een directe trombineremmer wordt de aPTT aanbevolen: een normale aPTT sluit een relevante dabigatranspiegel nagenoeg uit; bij gebruik van een factor-Xa-remmer wordt een PT aanbevolen: een normale PT sluit (afhankelijk van de reagens-apparaatcombinatie) een relevante rivaroxabanspiegel nagenoeg uit. Cave: na recente (< 2 uur) inname van de betreffende NOAC kan de waarde van de aPTT dan wel PT foutief normaal zijn!
- Een verlengde aPTT of PT geeft bij NOAC gebruik NIET de mate van antistolling aan en kan dus daarvoor ook NIET worden gebruikt.
- Als specifieke testen voor de mate van antistolling (concentratiebepaling van NOAC's) concentratiebepaling worden dTT (verdunde trombinetijd) voor directe trombineremmers en anti-Xa bepaling voor factor-Xa-remmers aangeraden. De meeste laboratoria beschikken kort na de introductie van de NOAC's (nog) niet over deze testen en deze testen zullen beperkt nodig zijn naast de screenings-testen.
- Overleg met het lokale laboratorium over het gebruik en interpretatie van de laboratoriumtesten voor screening op en concentratiebepaling van NOAC's, wordt aanbevolen tijdens de introductiefase van de NOAC's.
- De in deze leidraad opgegeven therapeutische waarden voor dabigatran en rivaroxaban zijn gebaseerd op de literatuur, maar zijn aan de veilige kant gekozen en daarmee uitsluitend richtinggevend. De relatie tussen de medicijnspiegels en bloedingscomplicaties is nog onvoldoende bekend.
- NOAC's kunnen andere diagnostische stollingstesten beïnvloeden.

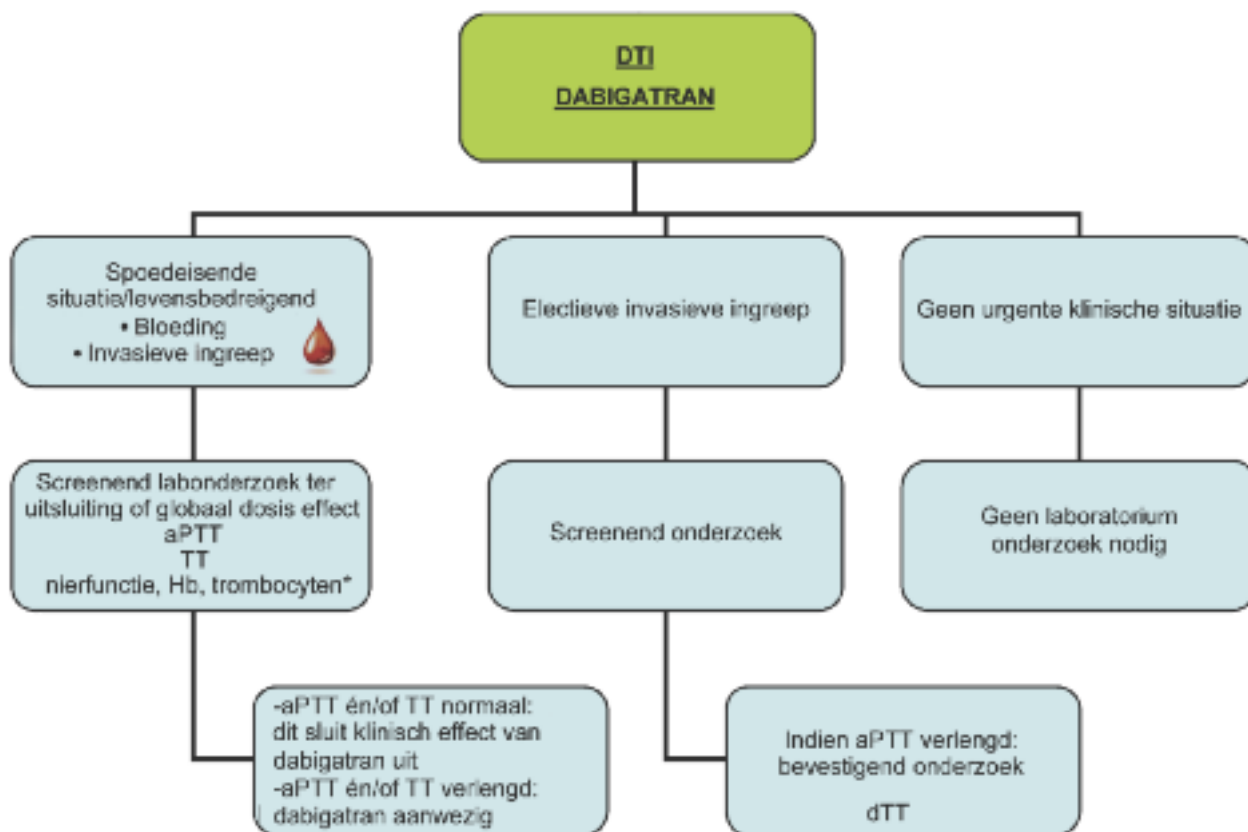
Literatuur

1. Stangier, J., Eriksson, B.I., Dahl, O.E. (2005). Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol*;45(5), 555-63.
2. 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.
3. Freyburger, G., Macouillard, G., Labrousse, S., Sztark, F. (2011). Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res*; 127(5), 457-65.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf, pagina 29.
5. Mani, H., Hesse, C., Stratmann, G., Lindhoff-Last, E. (2011). Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost*; 106(1), 156-64.
6. Mani, H., Rohde, G., Stratman, G. (2012). Accurate determination of rivaroxaban levels requires different calibrator sets but not addition of antithrombin. *Thromb Haemost*; 108, 191-198.
7. Asmis, L.M., Alberio, L., Angelillo-Scherrer, A. (2012). Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*; 129(4), 492-8.
8. Mueck, W., Borris, L.C., Dahl, O.E. (2008). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*; 100(3), 453-61.

Figuur 1

Stroomschema van screenende en bevestigende testen bij dabigatrangebruik, waarbij dosis en tijdstip van inname bekend zijn. Let op: uitkomsten van aPTT en TT zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en van het gebruikte reagens en apparaat. dTT is niet in elk laboratorium beschikbaar (zie tabel 2 en 3 voor ranges).⁸

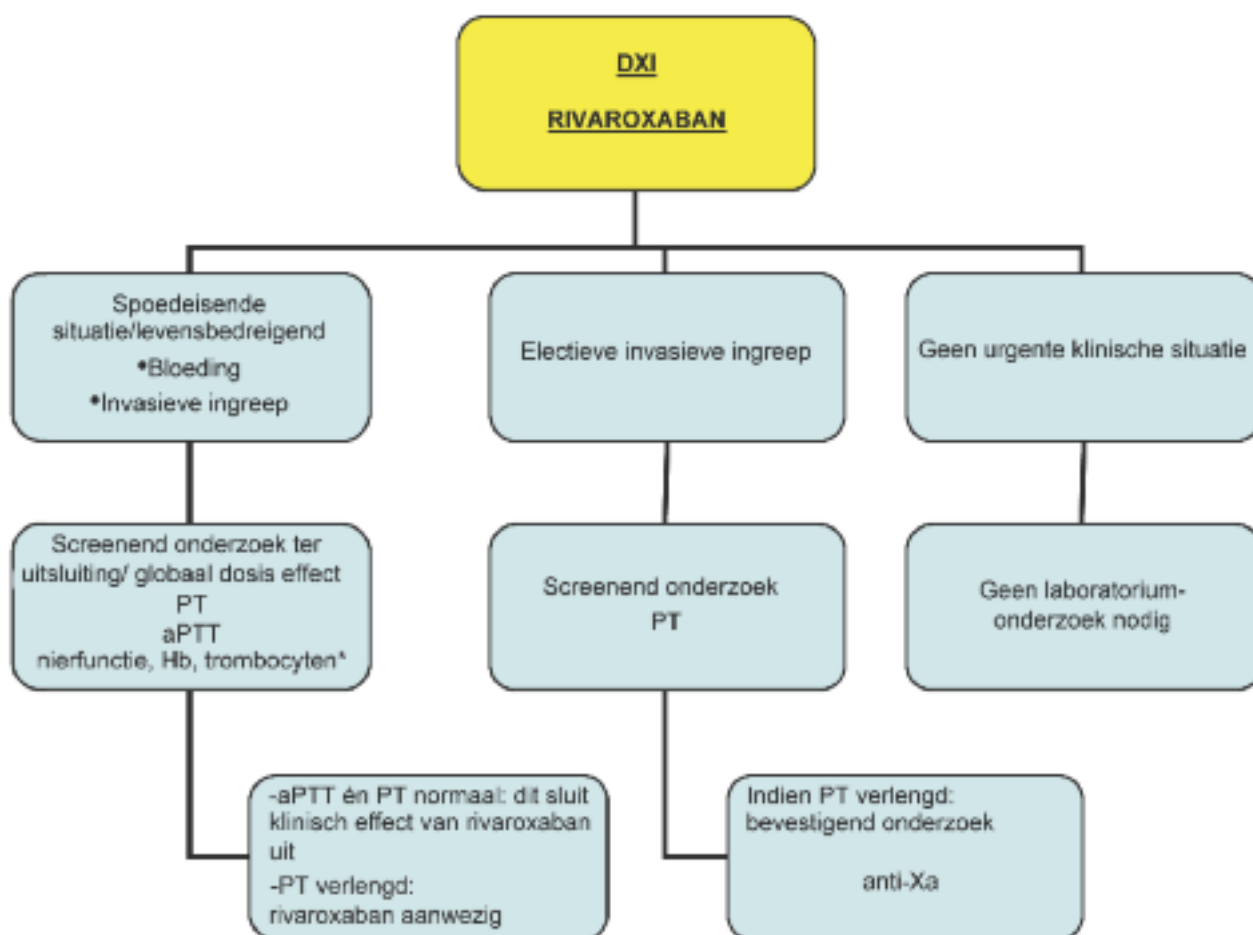
* bij bloeding



Figuur 2

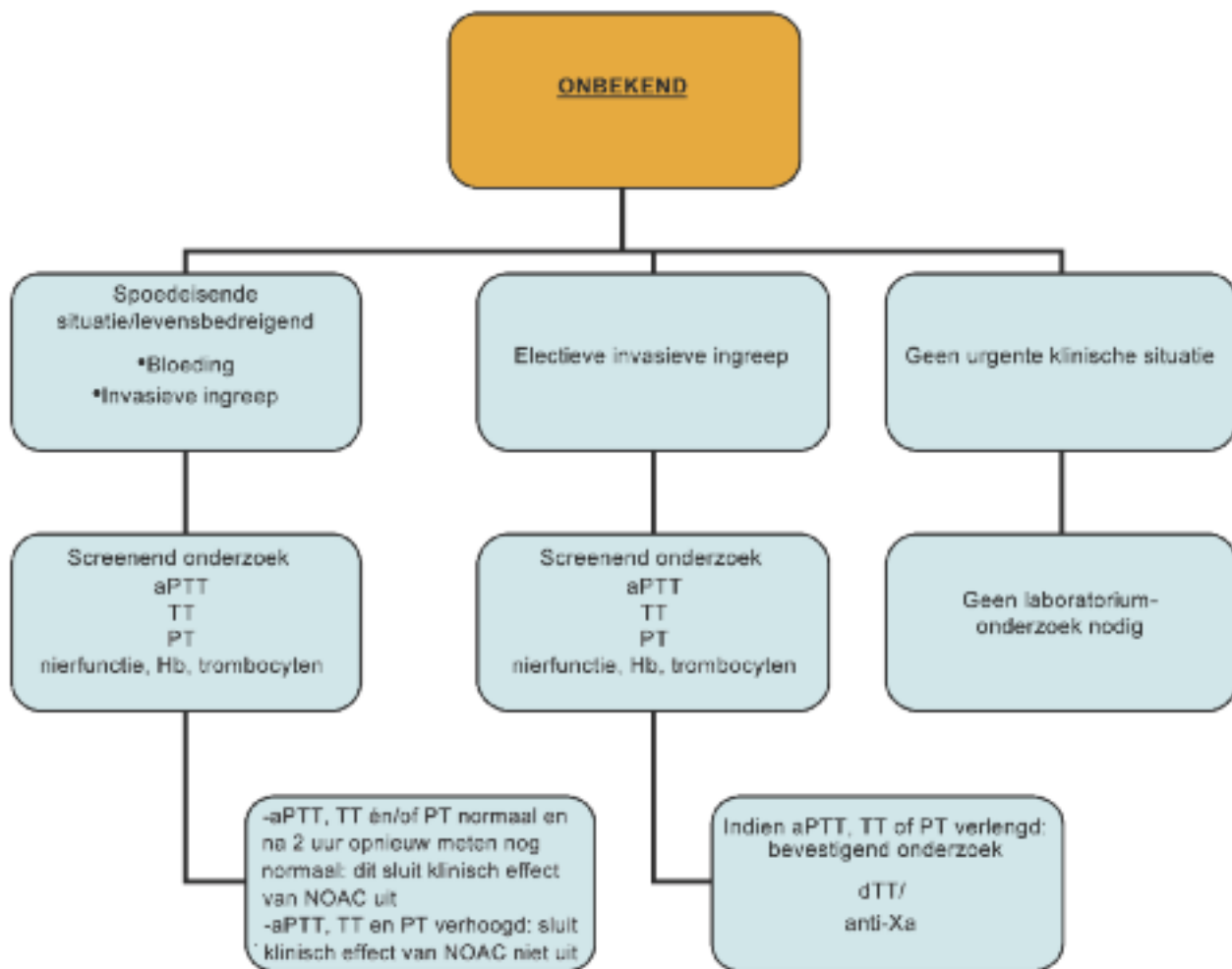
Stroomschema voor screenende en bevestigende testen bij rivaroxabangebruik, waarbij dosis en tijdstip van inname bekend zijn. Let op: uitkomsten van aPTT en PT zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en van het gebruikte reagens en apparaat. Anti-Xa is niet in elk laboratorium beschikbaar (zie tabel 2 en 3 voor ranges).

* bij bloeding



Figuur 3

Stroomschema voor screenende en bevestigende testen bij patiënt bij wie onbekend is of een oraal anticoagulans wordt gebruikt. Let op: uitkomsten van aPTT, PT en TT zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en van het gebruikte reagens en apparaat. dTT en anti-Xa zijn niet in elk laboratorium beschikbaar (zie tabel 2 en 3 voor ranges).



HOOFDSTUK 2 INDICATIESTELLING

2.1 INDICATIE VOOR DE NOAC BIJ CARDIALE AANDOENINGEN

De plaatjesaggregatieremmer acetylsalicylzuur (ASA) en de vitamine-K-antagonisten (VKA's) acenocoumarol en fenprocoumon vormen de hoeksteen van de antistollingsbehandeling binnen het domein van cardiale aandoeningen. In het bijzonder voor patiënten met atriumfibrilleren (AF) hebben VKA's al sinds jaren een vaste plaats. De indicatie voor het gebruik van antistollingsmedicatie bij AF-patiënten wordt bepaald door het risico op het optreden van trombo-embolische complicaties. Hiervoor is sinds de richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) voor de behandeling van AF uit 2010 ¹, de CHA₂DS₂-VASc puntenscore vigerend als leidraad.

Het gebruik van VKA's gaat in de praktijk met een aantal problemen gepaard. Ten eerste bestaat er een smalle therapeutische breedte, waarbij de INR-instelling van de individuele patiënt door regelmatige controles moet worden bewaakt. Hiervoor dragen in Nederland de trombosediensten de verantwoordelijkheid. Daarnaast zijn er interacties met voeding en andere medicatie, andere ziektebeelden en andere antistollingsmedicatie. Uit de recente EuroHeart Survey blijkt een aanzienlijk deel van de cardiale patiënten (tot 50% in Nederland) die een indicatie heeft voor een VKA, deze in de praktijk niet te ontvangen/gebruiken.² De belangrijkste redenen hiervoor zijn 1) dat artsen de VKA niet voorschrijven en 2) dat patiënten de VKA niet willen gebruiken of er voortijdig mee stoppen.

De genoemde beperkingen van VKA's vormen een belangrijke basis voor de zoektocht naar nieuwe anticoagulantia zonder de nadelen van VKA, maar met gelijke of een betere effectiviteit en veiligheid.

In de afgelopen jaren zijn er om die reden nieuwe antistollingsmiddelen ontwikkeld, de zogenaamde nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's). Tot nu toe zijn een factor-IIa-antagonist (dabigatran) en twee factor-Xa-antagonisten (rivaroxaban en apixaban) geïntroduceerd. Deze middelen zijn allemaal vergeleken met VKA in grote gerandomiseerde studies bij patiënten met non-valvulair AF in combinatie met één of meerdere risicofactoren. Hoewel er verschillen waren in onder andere studieopzet, patiëntenpopulatie en eindpunten, zijn er wel algemene conclusies te trekken op basis van de bevindingen uit deze trials. De INR was het grootste deel van de tijd binnen de therapeutische breedte bij de patiënten die een VKA gebruikten en verschilde niet veel van de situatie in de Nederlandse praktijk.³ De NOAC's bleken in alle trials gelijkwaardig te zijn aan VKA bij de preventie van trombo-embolische complicaties ten gevolge van non-valvulair AF. Dabigatran in een dosering van 2 maal daags 150 mg en apixaban 2 maal daags 5 mg waren zelfs superieur in het voorkómen van een herseninfarct of systemische trombo-embolische complicaties. Daarnaast veroorzaakten de NOAC's in alle studies minder intracranieële bloedingen. Dit ondanks het feit dat de werkzaamheid van de NOAC's niet wordt gecontroleerd met behulp van bloedtesten, zoals in het geval van VKA's wel wordt gedaan. Deze laatste eigenschap is ook direct een punt van aandacht bij het gebruik van deze middelen. Er is nog weinig praktische ervaring hoe om te gaan met deze middelen, indien het antistollingseffect gecoupeerd moet worden bij spoedingrepen of bloedingen (zie hoofdstuk 3.1). Daarnaast zijn de middelen onderzocht in een geselecteerde studiepopulatie en zal in de dagelijkse praktijk moeten blijken of er patiëntengroepen en situaties

zijn, waarbij de effectiviteit en/of veiligheid van deze middelen minder gunstig zijn in vergelijking met het gebruik van VKA. Hieruit kan afgeleid worden dat de introductie van deze middelen in de Nederlandse praktijk op een zorgvuldige wijze dient plaats te vinden.

De ESC-richtlijn uit 2012 voor de behandeling van AF

In de ESC-richtlijnen werden in 2010¹ de NOAC's wel genoemd, maar niet opgenomen in de classificatie voor behandeling. In de update van deze richtlijn voor de behandeling van AF van 2012⁴ zijn de NOAC's wel opgenomen. Hieronder volgt een ingekorte samenvatting van de vigerende ESC-richtlijn voor de preventie van trombo-embolische complicaties. Voor de volledige tekst wordt verwezen naar de originele publicatie van de richtlijn.⁴

- Antistollingstherapie wordt aangeraden voor alle patiënten met non-valvulair AF, behalve wanneer zij een laag risico hebben (< 65 jaar, *lone AF*) op trombo-embolische complicaties (klasse I, LOE-A).
- Het voorschrijven van antistollingsmedicatie dient te worden gebaseerd op een afweging tussen het absolute risico op een trombo-embolische complicatie tegenover het absolute risico op een bloeding (klasse I, LOE-A).
- De noodzaak voor antistolling bij AF-patiënten dient te worden ingeschat aan de hand van de CHA₂DS₂-VASc score (klasse I, LOE-A).
 1. Bij een CHA₂DS₂-VASc score van 0 (leeftijd < 65 jaar zonder andere risicofactoren) wordt aangeraden om geen antistollingsmedicatie voor te schrijven (klasse I, LOE-B).
 2. Indien de patiënt van het vrouwelijk geslacht is zonder verdere risicofactoren, wordt het gebruik van antistolling afgeraden (klasse IIa, LOE-B).
 3. Bij een CHA₂DS₂-VASc score van 1 dient te worden overwogen om orale antistollingstherapie voor te schrijven middels een VKA (INR 2-3) of NOAC (klasse IIa, LOE-A).
 4. Bij een CHA₂DS₂-VASc score van ≥ 2 wordt antistollingstherapie geadviseerd met VKA (INR 2-3) of een NOAC (klasse I, LOE-B).
- Alleen wanneer patiënten het gebruik van een VKA of NOAC weigeren, kan als alternatief ASA (1 dd 75-100 mg) alleen of in combinatie met clopidogrel (1 dd 75 mg) worden voorgeschreven afhankelijk van het bloedingsrisico (klasse IIa, LOE B), hoewel dit qua effectiviteit en veiligheid niet vergelijkbaar is met VKA- of NOAC-therapie.
- De NOAC's zijn het alternatief voor VKA's bij patiënten die deze niet kunnen gebruiken (klasse I, LOE-A).
- Daar waar er een indicatie voor een VKA bestaat, kan het gebruik van een NOAC worden aanbevolen op basis van het netto klinische voordeel (klasse IIa, LOE-A).
- Bij gebruik van NOAC's dient gekozen te worden voor de hogere dosis (dabigatran 2 dd 150 mg of rivaroxaban 20 mg), tenzij er sprake is van een hoog bloedingsrisico (HASBLED > 3), versturende comedatie, matig tot ernstig gestoorde nierfunctie, of hoge leeftijd (> 80 jaar) (klasse IIa, LOE B-C).
- Bij het toepassen van NOAC-therapie wordt 2-3 maal jaarlijkse controle van de nierfunctie aanbevolen (klasse IIa, LOE B).
- Bij ernstige nierinsufficiëntie wordt het toepassen van NOAC-therapie afgeraden (klasse III, LOE A).

Aanbevelingen

Gezien het bovenstaande en de beperkte praktische ervaring met het voorschrijven van NOAC's lijkt een begeleide introductie in Nederland mogelijk. De arts die de NOAC voorschrijft dient daarbij uiteraard op de hoogte te zijn van de productinformatie van de fabrikant en afgegeven adviezen over het gebruik van deze middelen door de Nederlandse beoordelende instanties. Voor de indicatiestelling dient de ESC-richtlijn uit 2012⁴ als basis en worden de volgende aanbevelingen gedaan:

- Er bestaat geen medische noodzaak om patiënten die goed zijn ingesteld op een VKA actief om te zetten naar NOAC-therapie. Een overweging hierbij is dat de superioriteit in het voorkómen van trombo-embolische complicaties ten opzichte van VKA wegvalt, indien de patiënt in het merendeel van de tijd goed is ingesteld.⁴
- NOAC therapie kan worden toegepast (klasse I):
 1. Bij patiënten met een hoog risico op een trombo-embolische complicatie met een CHA2DS2-VASc score van ≥ 2 , die derhalve een absolute indicatie hebben voor een VKA of NOAC (klasse I, LOE-A).
 2. Bij patiënten bij wie een VKA niet kan worden gebruikt door intolerantie of allergie, co-morbiditeit, comedicaatie of andere redenen (klasse I, LOE-B)
 3. Bij patiënten die niet goed instelbaar zijn met VKA en/of een labiele INR hebben (klasse I, LOE-B).
- Bij patiënten met een CHA2DS2-VASc score van 1 is het risico op een trombo-embolische complicatie relatief laag. Bij hen moet zorgvuldig worden beoordeeld of de risicoreductie door antistollingstherapie opweegt tegen de toegenomen kans op bloedingen. Wanneer besloten wordt om wel antistolling toe te passen, kan dit met VKA of NOAC gebeuren (klasse IIa, LOE-B)
- Het gebruik van NOAC wordt *niet* geadviseerd bij patiënten:
 1. Met een bloedingscomplicatie onder VKA.
 2. Met een verhoogd bloedingsrisico (zie hoofdstuk 3.2).
 3. Met te verwachten lage therapietrouw waardoor gebrek aan controle.
 4. Met ernstige nierfunctiestoornis (kreatinineklaring (eGFR) < 30 ml/min) (klasse III, LOE A).
 5. Jonger dan 18 jaar.
 6. Die zwanger zijn of die borstvoeding geven.
 7. Bij wie de zorgketen rondom verantwoord medicijngebruik niet sluitend is.
 8. Met een stabiele INR-instelling onder VKA.
 9. Met een dwingende indicatie (anders dan AF) voor VKA.
 10. Binnen minimaal de eerste twee weken na een herseninfarct, vanwege het verhoogde intracraniele bloedingsrisico bij deze patiënten (zie hoofdstuk 2.3).
 11. Met een intracerebrale bloeding in de voorgeschiedenis, tenzij na consultatie van een neuroloog.
 12. Die kwetsbare ouderen zijn, zoals omschreven in het VMS-programma, bij wie ook therapietrouw minder goed te realiseren is.
 13. Met een contra-indicatie voor NOAC.

- Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen NOAC's die factor-IIa of factor-Xa remmen. Hierbij dient rekening gehouden te worden met klasse-specifieke eigenschappen, maar ook met verschillen in eigenschappen tussen middelen uit dezelfde klasse. Er is op dit moment onvoldoende literatuur voorhanden om een afgewogen oordeel te geven over de vergelijkbaarheid van deze middelen.
- AF en myocardinfarct: bij patiënten met een ST-elevatie myocard infarct kan bij een laag bleedingsrisico eventueel rivaroxaban (2 dd 2,5 mg) worden toegevoegd aan duale anti-plaatjes therapie (klasse IIb, LOE-B), indien er een indicatie voor orale antistollingstherapie ontstaat.⁵

Literatuur

1. Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;31(19), 2369-429.
2. Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaar, R. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*;138(5), 1093-100.
3. Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. Nr. 2012/07, Den Haag, 15 mei 2012.
4. Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R. (2012). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*;24.
5. Hamm, C.W., Bassand, J.P., Agewall, S. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;32(23), 2999-3054.

2.2 ORTHOPEDISCHE INDICATIES VOOR NOAC'S

Na grote orthopedische operaties ontstaat een toegenomen risico op veneuze trombo-embolieën (VTE), zoals veneuze trombose en (long)embolieën. Daarom krijgen patiënten na heup- of knie vervangende operaties profylaxe met anticoagulantia. Tot recentelijk waren hiervoor drie verschillende medicamenten voorhanden: subcutaan toegediende laagmoleculairgewichtheparine (LMWH), fondaparinux (een synthetisch pentasaccharide) en vitamine-K-antagonisten (VKA's).

Op dit moment zijn drie NOAC's opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) voor de indicatie voorkoming van veneuze trombo-embolie na heup- of knie vervangende operaties: dabigatran, rivaroxaban en apixaban. Voor de preventie van VTE rondom chirurgische ingrepen van heupfracturen zijn deze middelen nog niet geëvalueerd.

Richtlijnen

Er zijn drie Nederlandse richtlijnen die een advies geven over de tromboseprofylaxe na gewrichtsvervangende operaties: de richtlijn van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) 'Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose' (2007)¹, de CBO-richtlijn 'Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose' (2008)² en de NOV-richtlijn 'Totale heupprothese' (2010)³.

Alleen in de laatste richtlijn zijn de NOAC's dabigatran en rivaroxaban opgenomen; apixaban niet. Volgens deze richtlijn kunnen LMWH's, fondaparinux, VKA's, rivaroxaban en dabigatran gebruikt worden voor de postoperatieve tromboseprofylaxe na het plaatsen van een heupprothese. De behandeling dient 4-5 weken na de operatie te worden voortgezet. Er wordt geadviseerd om bijwerkingen van NOAC's goed te registreren.

Voor dit hoofdstuk is bewijs toegevoegd vanuit de recente Amerikaanse richtlijn (American College of Chest Physicians, ACCP) uit 2012.⁴ Sinds het moment van analyse door de ACCP zijn er geen nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) meer gepubliceerd over de genoemde indicaties en medicijnen. De ACCP adviseert om bij voorkeur een LMWH te gebruiken en 12 uur postoperatief te starten. Zij stelt dat er een gebrek is aan lange termijn veiligheidsgegevens over NOAC's. Een verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief wordt aangeraden. Indien een patiënt niet behandeld wenst te worden met injecties, worden de NOAC's als alternatief aangeraden. Andere alternatieven voor LMWH's zijn fondaparinux of VKA's.

Rivaroxaban

Zeven RCT's met meer dan tienduizend patiënten onderzochten de effectiviteit van rivaroxaban 10 mg per dag ten opzichte van de laag molecuulair gewicht heparine enoxaparine 40 mg per dag.⁵⁻¹¹ Enoxaparine werd de dag voor de operatie gestart en voortgezet gedurende 6-8 uur postoperatief. Twee studies hanteerden een dosering van 2 dd 30 mg enoxaparine en startten 12 uur postoperatief. Bij patiënten met een totale knieprothese (TKP) werd rivaroxaban gedurende 10-15 dagen gegeven, net als bij de eerste studies bij patiënten met een totale heupprothese (THP), hoewel een latere studie gedurende 31-39 dagen behandelde.⁷ Omdat de relatieve effecten van verlengde profylaxe hetzelfde waren als bij de korte termijn studies, heeft de ACCP de gepoolde effecten van alle rivaroxabantrials berekend, waarbij rivaroxaban en enoxaparine gedurende dezelfde periode werden gegeven. Rivaroxaban verminderde het risico op symptomatische diep-veneuze trombose (DVT) met > 50% (tabel 5). Het risico met LMWH op DVT was 8

per 1.000 patiënten; met rivaroxaban waren er 5 gevallen minder per 1.000. Er was een trend naar een verhoogd aantal majeure bloedingen en bloedingen die re-operatie nodig maakten (majeure bloeding: LMWH 15 per 1.000 versus rivaroxaban 24 per 1.000; bloeding waarvoor re-operatie nodig was, 1 per 1.000 versus 2 per 1.000). De twee grote THP-studies scoorden het aantal bloedingen van de operatiewond niet, met uitzondering van het aantal bloedingen, waarvoor een heroperatie nodig was, dit in tegenstelling tot andere studies. Een daling in het hemoglobinegehalte werd berekend ten opzichte van de postoperatieve uitgangswaarde in plaats van de preoperatieve uitgangswaarde. De definitie van majeure bloeding wordt hierdoor veranderd en onderschat ten opzichte van andere studies. De ACCP geeft een schatting dat er 5 minder symptomatische DVT's per 1.000 gebruikers van rivaroxaban ten opzichte van LMWH optreden, waar tegenover 9 extra majeure bloedingen staan.

Dabigatran

Vier RCT's met meer dan 10.000 patiënten onderzochten de effectiviteit van 220 mg en 150 mg dabigatran per dag bij patiënten met een THP12-13 en TKP14-15. Dit werd vergeleken met enoxaparine 40 mg per dag. Enoxaparine werd de dag voor de operatie gestart, hoewel één studie tweemaal daags 30 mg enoxaparine gebruikte en 12 uur postoperatief startte. Dabigatran werd binnen 4 uur postoperatief gestart met een halve dosering. De duur van de behandeling was 10-15 dagen bij TKP en 28-35 dagen bij THP. Hiervan werden door de ACCP eveneens de gepoolde effecten berekend. Dabigatran 220 mg per dag was vergelijkbaar met enoxaparine wat betreft het aantal symptomatische VTE's (niet-fatale longembolie (LE): LMWH 4 per 1.000 versus dabigatran 5 per 1.000; DVT's: 8 per 1.000 versus 6 per 1.000) en majeure bloedingen (15 per 1.000 versus 16 per 1.000, tabel 6). Hetzelfde geldt voor dabigatran 150 mg per dag wat betreft het aantal symptomatische VTE's (LE: LMWH 4 per 1.000 versus dabigatran 2 per 1.000; symptomatische DVT's: 8 per 1.000 versus 12 per 1.000, tabel 7). De 2 extra symptomatische VTE's per 1.000 gebruikers met de lagere dabigatrandosis staan tegenover 4 extra majeure bloedingen bij de enoxaparinegroep. De bloedingen traden vooral op in de groep die enoxaparine 2 dd 30 mg kreeg.

Apixaban

Vier RCT's met bijna 12.000 patiënten onderzochten het effect van apixaban 2 dd 2,5 mg (gestart 12-24 uur postoperatief) ten opzichte van enoxaparine. 16-19 Twee studies startten met enoxaparine 40 mg per dag de avond voor de operatie en herstartten meestal 12 uur postoperatief, volgens lokale standaarden. Twee andere studies startten 12 uur postoperatief met enoxaparine 2 dd 30 mg. Bij TKP werd 10-14 dagen apixaban gegeven, terwijl bij de THP-studie een verlengde profylaxe van 32-38 dagen werd gehanteerd. Net als bij twee grote rivaroxabantrials werden bij de ADVANCE 217 en 3 studies een daling in het hemoglobinegehalte berekend ten opzichte van de postoperatieve uitgangswaarde in plaats van de preoperatieve uitgangswaarde. De definitie van majeure bloeding wordt hierdoor veranderd en onderschat ten opzichte van andere studies. Apixaban verminderde het aantal symptomatische DVT's met 59% (LMWH 8 per 1.000 versus apixaban 3 per 1.000), terwijl het aantal majeure bloedingen en bloedingen die re-operatie nodig maakten, vergelijkbaar was met enoxaparine (majeure bloeding: 15 per 1.000 versus 9 per 1.000; bloeding waarvoor re-operatie nodig was: 1 per 1.000 versus 1 per 1.000, 8). Apixaban geeft 7 minder symptomatische DVT's per 1000 dan LMWH (bij verlengde profylaxe)

zonder verhoging van het aantal majeure bloedingen. Wanneer het aantal fatale en niet-fatale VTE's wordt gecombineerd, is er geen verschil tussen beide middelen.

Tabel 9 en 10 geven een overzicht van de verwachte absolute aantallen trombo-embolieën en bloedingen in de hedendaagse populatie per 1.000 patiënten met initiële profylaxe (14 dagen) en verlengde profylaxe (35 dagen), zoals berekend door de ACCP.⁴

Patiëntengroepen waarbij NOAC's niet zijn onderzocht

Het is van belang te vermelden dat een aantal patiënten geëxcludeerd werd voor deelname aan de RCT's. Voor deze categorieën patiënten zijn wij niet geïnformeerd over de werking en bijwerkingen van deze middelen. Voor rivaroxaban geldt dat bij drie van de zeven studies patiënten met een gewicht van < 45 kg werden geëxcludeerd.^{5,7,11} Bij drie studies, waarvan één studie met TKP's, werden naast mannen alleen postmenopauzale vrouwen geïnccludeerd.^{6,8,11} Voor dabigatran geldt dat alle vrouwen die in staat waren tot het krijgen van kinderen en alle patiënten met een gewicht van < 40 kg geëxcludeerd werden. Bij een van de vier studies met apixaban werd de aanwezigheid van een bloedingsof een stollingsafwijking bij eerstegraads familieleden beschouwd als exclusie criterium.¹⁶ Bij een andere apixabanstudie werden patiënten van ouder dan 90 jaar geëxcludeerd.¹⁹

Meta-analyses en indirecte vergelijkingen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd die rivaroxaban, dabigatran en apixaban direct met elkaar vergelijken. Om de NOAC's op een indirecte manier met elkaar te vergelijken, is een aantal netwerk meta-analyses en systematische reviews waarbij gepoolde effecten zijn berekend, uitgevoerd.²⁰⁻²² De netwerk meta-analyse van Cohen et al²⁰ toonde dat de odds ratio voor het gecombineerde eindpunt van symptomatische en asymptomatische VTE in combinatie met de *all-cause* mortaliteit significant hoger was bij patiënten die dabigatran dan die apixaban gebruikten i.v.m. een THP. Rivaroxaban toonde een vergelijkbare effectiviteit als apixaban bij patiënten die een THP of TKP kregen. Er was geen significant verschil wat betreft het aantal bloedingen.

Maratea et al²¹ lieten zien dat apixaban en rivaroxaban significant effectiever zijn dan beide doses dabigatran (150 en 220 mg per dag). Rivaroxaban is significant effectiever dan apixaban en dan beide doses dabigatran. Er is geen verschil in effectiviteit wat betreft beide doses dabigatran. In deze netwerk meta-analyse is helaas niet het bloedingsrisico in kaart gebracht. Heup- en knieprotheses werden niet afzonderlijk belicht.

De meest recente meta-analyse van Gomez-Outes et al²², waarin de literatuur tot en met april 2011 werd geïnccludeerd en 16 trials werden vergeleken, nam symptomatische VTE's als eindpunt. Het relatieve risico hierop ten opzichte van enoxaparine 40 mg per dag was lager met rivaroxaban en hetzelfde met dabigatran en apixaban. Het relatieve risico op een klinisch relevante bloeding ten opzichte van enoxaparine 40 mg per dag was hoger met rivaroxaban, hetzelfde met dabigatran en lager met apixaban.

Samenvattend kan gesteld worden dat bij orthopedische indicaties het gebruik van een effectiever antistollingsmiddel gepaard gaat met een hoger risico op bloedingen.

Aanbevelingen

- Conform de ACCP-richtlijn adviseert de commissie na het plaatsen van een TKP of THP bij voorkeur een laag moleculair gewicht heparine te gebruiken en daarmee 12 uur postoperatief te starten. Reden hiervoor is dat erbij de orthopedische indicaties een gebrek is aan lange termijn veiligheidsgegevens (d.w.z. jarenlange ervaring met het gebruik ervan) over de NOAC's, terwijl deze gegevens wel beschikbaar zijn voor LMWH's. Een verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief wordt aangeraden. Indien met een NOAC wordt gestart is het aan te raden de NOAC 24 uur postoperatief te starten, nadat voldoende hemostase bereikt is.
- Indien een patiënt niet behandeld wenst te worden met injecties, kunnen NOAC's als alternatief besproken worden. Indien de patiënt preoperatief reeds voor een andere indicatie een NOAC voorgeschreven heeft gekregen, dient deze postoperatief bij voorkeur gecontinueerd te worden. Andere alternatieven voor LMWH's vormen fondaparinux en VKA's.

Tabel 5

Rivaroxaban versus LMWH.

Uitkomsten	Aantal patiënten (studies)	Kwaliteit evidence (gradering)	Relatief effect RR (95%-BI)
Niet fatale LE	10.869 (7)	Hoog	1,34 (0,39-4,6)
Symptomatische DVT	10.869 (7)	Matig	0,41 (0,2-0,83)
Bloeding met re-operatie	10.941 (7)	Matig	2,03 (0,86-4,83)
Majeure niet-fatale bloeding	10.941 (7)	Matig	1,58 (0,84-2,97)
Totale mortaliteit	10.869 (7)	Hoog	0,84 (0,31-2,27)

RR, risk ratio; 95%-BI, 95% betrouwbaarheidsinterval; LE, longembolie; DVT, diepe veneuze trombose.

Tabel 6

Dabigatran 220 mg versus LMWH.

Uitkomsten	Aantal patiënten (studies)	Kwaliteit evidence (gradering)	Relatief effect RR (95%-BI)
Niet fatale LE	7.377 (4)	Hoog	1,22 (0,52-2,85)
Symptomatische DVT	7.377 (4)	Hoog	0,70 (0,12-3,91)
Bloeding met re-operatie	7.411 (4)	Hoog	0,98 (0,27-3,54)
Majeure niet-fatale bloeding	7.411 (4)	Hoog	1,06 (0,66-1,72)
Totale mortaliteit	7.377 (4)	Hoog	1,67 (0,37-7,53)

Tabel 7

Dabigatran 150 mg versus LMWH.

Uitkomsten	Aantal patiënten (studies)	Kwaliteit evidence (gradering)	Relatief effect RR (95%-BI)
Niet fatale LE	5.418 (3)	Hoog	0,31 (0,04-2,48)
Symptomatische DVT	5.418 (3)	Matig	1,52 (0,45-5,05)
Bloeding met re-operatie	5.453 (3)	Hoog	0,83 (0,23-2,97)
Majeure niet-fatale bloeding	5.453 (3)	Matig	0,71 (0,42-1,19)
Totale mortaliteit	5.425 (3)	Hoog	2,58 (0,47-14)

Tabel 8

Apixaban versus LMWH.

Uitkomsten	Aantal patiënten (studies)	Kwaliteit evidence (gradering)	Relatief effect RR (95%-BI)
Niet fatale LE	11.964 (4)	Matig	1,09 (0,31-3,88)
Symptomatische DVT	11.964 (4)	Matig	0,41 (0,18-0,95)
Bloeding met re-operatie	11.964 (4)	Hoog	0,82 (0,15-4,58)
Majeure niet-fatale bloeding	11.964 (4)	Hoog	0,76 (0,44-1,32)
Totale mortaliteit	11,964 (4)	Hoog	1,87 (0,61-5,74)

Tabel 9

Verwachte absolute aantallen in hedendaagse populatie per 1.000 patiënten met *initiële* profylaxe (14 dagen).

Uitkomsten	Geen profylaxe	LMWH	Rivaroxaban (95%-BI)*	Dabigatran 220 mg (95%-BI)*	Dabigatran 150 mg (95%-BI)*	Apixaban (95%-BI)*
Niet-fatale LE	10	4	5 (2 - 17)	5 (2 - 10)	2 (1 - 9)	4 (2 - 14)
Symptomatische DVT	18	8	3 (2 - 7)	6 (1 - 31)	12 (4 - 40)	3 (1 - 8)
Majeure niet-fatale bloeding	N/A	15	24 (13 - 45)	16 (10 - 26)	9 (4 - 18)	9 (7 - 20)

95%-BI, 95% betrouwbaarheidsinterval; LE, longembolie; DVT, diepe veneuze trombose.

* betrouwbaarheidsinterval is berekend ten opzichte van risico met LMWH

Tabel 10

Verwachte absolute aantallen in hedendaagse populatie per 1.000 patiënten met *verlengde* profylaxe (35 dagen).

Uitkomsten	Geen profylaxe	LMWH	Rivaroxaban (95%-BI)*	Dabigatran 220 mg (95%-BI)*	Dabigatran 150mg (95%-BI)*	Apixaban (95%-BI)*
Niet-fatale LE	15	6	8 (3 - 26)	7 (3 - 16)	2 (1 - 14)	6 (2 - 22)
Symptomatische DVT	28	12	4 (2 - 10)	8 (1 - 48)	18 (5 - 63)	4 (2-11)

95%-BI, 95% betrouwbaarheidsinterval; LE, longembolie; DVT, diepe veneuze trombose.

* betrouwbaarheidsinterval is berekend ten opzichte van risico met LMWH

Literatuur

1. NOV. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose, 2007.
2. CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose, 2008.
3. NOV. Richtlijn Totale heupprothese, 2010.
4. 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.*; 141 (2 Suppl), e278S-325S.
5. Kakkar, A.K., Brenner, B., Dahl, O.E. (2008). RECORD 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomised controlled trial. *Lancet.*; 372(9632),31-39.
6. Eriksson, B.I., Borris, L.C., Dahl, O.E. (2006). A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation.* 28; 114(22), 2374-81.
7. Eriksson, B.I., Borris, L.C., Friedman, R.J. (2008). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 26; 358(26), 2765-75.
8. Turpie, A.G., Fisher, W.D., Bauer, K.A. (2005). BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* ;3(11), 2479-86.
9. Lassen, M.R., Ageno, W., Borris, L.C. (2008). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 26; 358(26), 2776-86.
10. Turpie, A.G., Lassen, M.R., Davidson, B.L. (2009). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 16; 373(9676), 1673-80.
11. Eriksson, B.I., Borris, L., Dahl, O.E. (2006). Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost.* ; 4(1), 121-8.
12. Eriksson, B.I., Dahl, O.E., Huo, M.H. (2011). Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.*; 105(4), 721-9.
13. Eriksson, B.I., Dahl, O.E., Rosencher, N. (2007). Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 15; 370(9591), 949-56. Erratum in: *Lancet.* 2007 Dec15;370(9604):2004.
14. Ginsberg, J.S., Davidson, B.L., Comp, P.C. (2009). Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.*; 24(1), 1-9.
15. Eriksson, B.I., Dahl, O.E., Rosencher, N. (2007). Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.*; 5(11), 2178-85.
16. Lassen, M.R., Gallus, A., Raskob, G.E. (2010). Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 23;363(26), 2487-98.

17. Lassen, M.R., Raskob, G.E., Gallus, A. (2010). Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 6; 375(9717), 807-15.
18. Lassen, M.R., Raskob, G.E., Gallus, A. (2009). Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 6; 361(6), 594-604. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Oct 29;361(18):1814.
19. Lassen, M.R., Davidson, B.L., Gallus, A. (2007). The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost*.; 5(12), 2368-75.
20. Cohen, A., Drost, P., Marchant, N., (2012). The Efficacy and Safety of Pharmacological Prophylaxis of Venous Thromboembolism Following Elective Knee or Hip Replacement: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*.
21. 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.
22. Gómez-Outes, A., Terleira-Fernández, AI. (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.

2.3 INDICATIE VAN NOAC'S VOOR DE BEHANDELING VAN ACUTE DIEPE VENEUZE TROMBOSE (DVT)

De behandeling van acute diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie bestaat uit subcutaan toegediende laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH), gedoseerd op basis van lichaamsgewicht, gedurende minimaal 5 dagen en VKA's met een INR-streefwaarde van 2,5-3,5 gedurende een periode van drie tot zes maanden. Zowel dabigatran als rivaroxaban zijn in grote, gerandomiseerde studies bij patiënten met een eerste en herhaalde episode van acute DVT vergeleken met de standaardbehandeling, die bestond uit de LMWH enoxaparine en VKA.^{1,2} Het bleek dat beide NOAC's voor wat betreft het optreden van recidief veneuze trombo-embolieën (effectiviteit) en het optreden van ernstige bloedingen (veiligheid) gelijkwaardig waren aan de standaardbehandeling. De patiënten die met LMWH-VKA waren behandeld hadden een TTR (Time in Therapeutic Range), die zich voor het grootste deel van de tijd in het therapeutische gebied bevond.

Medicatie

Rivaroxaban 2 dd 15 mg gedurende de eerste drie weken, gevolgd door rivaroxaban 1 dd 20 mg gedurende drie tot zes maanden; initiële LMWH behandeling is NIET nodig.

NB. Dabigatran is voor deze indicatie nog niet beoordeeld in Nederland.

Dosisaanpassing

Nierinsufficiëntie:

- Bij patiënten met een geringe nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min): geen dosisaanpassing nodig.
- Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-49 ml/min): initiële dosis rivaroxaban 2 dd 15 mg, vervolgdosering rivaroxaban 1 dd 15 mg gedurende drie tot zes maanden.
- Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is grote terughoudendheid geboden; in de fase 3 trials werden deze patiënten uitgesloten van deelname. Het gebruik van rivaroxaban wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiëntencategorie.
- Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/min) is rivaroxaban gecontra-indiceerd.

Oudere patiënten: geen dosisaanpassing nodig.

Lichaamsgewicht: geen dosisaanpassing nodig.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op een bloeding. Een korte behandelduur (drie maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van voorbijgaande aard (bijvoorbeeld een recente chirurgische ingreep, trauma of immobilisatie). De keuze voor een langere behandelduur dient, ongeacht het soort anticoagulans (VKA of NOAC) te worden gebaseerd op permanente risicofactoren, idiopathische, of recidiverende DVT, in combinatie met een inschatting van het bloedingsrisico.

De ervaring met het gebruik van rivaroxaban voor de indicatie secundaire preventie van VTE gedurende langer dan 12 maanden is beperkt. Bewijs voor de effectiviteit van rivaroxaban voor de periode na een initiële behandeling van zes tot twaalf maanden voor acute DVT komt uit een vergelijkende placebogecontroleerde studie.¹ In dit onderzoek bedroeg het risico op ernstige bloedingen bij gebruik van rivaroxaban 0,7% versus 0% in de placebogroep, en klinisch belangrijke bloedingen 6,0% in de rivaroxabangroep versus 1,2% in de placebogroep (HR 5,19; 95%-BI 2,3–11,7). Onderzoek van rivaroxaban tegenover VKA gedurende deze periode ontbreekt.

Aanbevelingen:

Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met rivaroxaban:

Patiënten met een objectief bewezen eerste of herhaalde episode van acute DVT van het been of van de arm. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de huidige standaard-behandeling (LMWH en VKA) gelijkwaardig is aan de behandeling met rivaroxaban. NB. Rivaroxaban is voor de indicatie 'Behandeling van acute longembolie' nog niet beoordeeld in Nederland.

Patiënten die NIET in aanmerking komen voor behandeling met rivaroxaban:

- Acute DVT en maligniteit, die bij voorkeur gedurende tenminste 6 maanden met LMWH behandeld dienen te worden.
- Acute DVT en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Leveraandoening die gepaard gaat met stollingsstoornissen en een relevant bloedingsrisico, waaronder patiënten met een levercirrose klasse Child-Pugh B en C.
- Patiënten jonger dan 18 jaar.
- Zwangere patiënten en patiënten die borstvoeding geven.
- Patiënten, bij wie de behandelende arts schat dat therapietrouw onvoldoende is.
- Patiënten die minder dan twee weken voor de start van een NOAC een herseninfarct hebben doorgemaakt. Dit vanwege het verhoogde bloedingsrisico bij deze patiënten. Bij deze groep dient overigens ook het gebruik van VKA's te worden vermeden in de eerste twee weken na het herseninfarct. Bij patiënten met een intracraniale bloeding in de voorgeschiedenis moet men terughoudend zijn met het starten van orale anticoagulantia (NOAC/VKA). Deze patiëntengroep is in de RCT's niet bestudeerd. Een inschatting over de herhaalkans van een intracraniale bloeding moet gemaakt worden door een neuroloog alvorens te starten. Alleen bij een hoog risico op een herseninfarct en een relatief lage recidief kans op intracraniale bloedingen (geen cerebrale amyloid angiopathie of uitgebreide microangiopathie) kan orale antistolling overwogen worden.
- Kwetsbare ouderen, zoals omschreven in het VMS-programma, bij wie therapietrouw niet te realiseren is. In ieder geval dient voor het starten van antistollings-therapie overleg met huisarts of verpleeghuisarts plaats te vinden.

Welk geneesmiddelen worden NIET aanbevolen?

Dronedarone wordt niet aanbevolen bij gebruik van rivaroxaban.

Literatuur

1. EINSTEIN Investigators, Bauersachs, R., Berkowitz, S.D., Brenner, B., Buller, H.R., Decousus, H., Gallus, A.S., Lensing, A.W., Misselwitz, F., Prins, M.H., Raskob, G.E., Segers, A., Verhamme, P., Wells, P., Agnelli, G., Bounameaux, H., Cohen, A., Davidson, B.L., Piovella, F., Schellong, S. (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 23;363(26), 2499-510.
2. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A.K., Mismetti, P., Schellong, S., Eriksson, H., Baanstra, D., Schnee, J., Goldhaber, S.Z. (2009). RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10;361(24), 2342-52.

HOOFDSTUK 3 BELEID RONDOM INGEPEN

3.1 BELEID BIJ ACUTE INGEPEN EN NOAC-GEBRUIK

Bij acute ingrepen is er bij gebruik van NOAC's sprake van een verhoogd bloedingsrisico. Indien mogelijk moet daarom tot minimaal 12 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 laboratoriumtesten, hoofdstuk 1).

Acute operaties (binnen 1–2 uur)

- Bepaal stollingstesten: aPTT of dTT bij dabigatran of PT of specifieke anti-Xa test bij rivaroxaban (zie hoofdstuk 1).
- Bepaal creatinineklaring, trombocyten en hemoglobine (Hb).
- Wanneer nam de patiënt laatste dosis NOAC in? Samen met de stollingstesten geeft dit inzicht in het antistollingsniveau.
- Optimaliseer hemostase, overweeg in overleg met de hematoloog of stollingsarts het toedienen van vierstollingsfactorenconcentraat (Cofact), factor-VIIa of FEIBA, indien de stollingstijden verlengd zijn.
- Geef trombocytentransfusie, indien trombocyten $< 50 \times 10^9$ per liter zijn en/of bij behandeling met (dubbele) plaatjesremming.

Semi-acute ingrepen (tussen 2 en 12 uur)

- Bepaal stollingstesten: aPTT of dTT bij dabigatran of PT of specifieke anti-Xa test bij rivaroxaban (zie hoofdstuk 1).
- Bepaal creatinineklaring, trombocyten en Hb.
- Wanneer nam patiënt laatste dosis NOAC? Samen met de stollingstesten geeft dit inzicht in het antistollingsniveau.
- 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.
- Geef trombocytentransfusie in geval van een trombocytenspiegel van $< 50 \times 10^9$ per liter en/of bij behandeling met (dubbele) plaatjesremming.

Behandeling voor acuut herseninfarct (binnen 4,5 tot 6 uur na het begin van de symptomen):

- Trombolyse met intraveneus *tissue plasminogen activator* (rt-PA): bij rivaroxaban mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en PT of anti-Xa-test in het normaalbereik is; bij dabigatran mogelijk indien > 4 uur na laatste gift en aPTT of dTT in het normaalbereik is.
- Mechanische trombectomie: alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek, waarbij regels van onderzoek gelden.
- In de eerste twee weken na een invaliderend herseninfarct wordt het afgeraden te starten met een NOAC in verband met waarschijnlijk verhoogd risico op hemorrhagische transformatie van dat herseninfarct. Dit advies is conform het advies dat nu bestaat over VKA. Deze patiëntengroep werd echter ook niet

toegelaten tot de RCT's naar de effectiviteit van NOAC's. Na een TIA kan wel de volgende dag gestart worden en na een niet-invalidiserend herseninfarct na zeven dagen (LoE: expert opinion).

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. Overigens wordt de richtlijn neuraxisblokkade momenteel 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 intracraniele hematomen na lumbaalpunctie beschreven, maar er zijn geen data over de exacte risico's van gebruik van OAC of NOAC's.

3.2 BELEID BIJ ELECTIEVE INGREPEN EN NOAC-GEBRUIK

Voor patiënten die een electieve operatie 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.

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

- Het antistollingseffect is sneller uitgewerkt dan die van vitamine-K-antagonisten (VKA's); en
- Bij het herstarten van NOAC's is er binnen 2-3 uur weer een therapeutisch antistollingseffect.

Ingrepen met een laag bloedingsrisico

Hiertoe behoren ingrepen waarbij het risico op bloedingen laag is en/of waarbij bloedingen gemakkelijk zijn te stelpen. Dit zijn bijvoorbeeld huisartsingrepen, schoonmaken van het gebit of behandelen van cariës en cataract- en glaucoomoperaties (tabel 11).

Geadviseerd wordt om de NOAC's bij dergelijke interventies te continueren.

Tabel 11

Ingrepen met een laag bloedingsrisico.

- Behandeling door mondhygiënisten
- Tandheelkundige ingrepen
 - extractie van 1-3 tanden of kiezen
 - operatieve verstandskies verwijdering
 - parodontale behandelingen
 - operatieve wortelkanaalbehandelingen
 - abcesincisie
 - plaatsen van implantaten
- Kleine dermatologische excisies
- Cataract en glaucoomoperatie, indien GEEN retrobulbaire anesthesie wordt toegepast
- Iedere ingreep waarbij goede lokale hemostase maatregelen mogelijk zijn

Bij het continueren van dabigatran kan eventueel worden overwogen, om op de ochtend van de ingreep de mate van antistolling te bepalen met de APTT of eventueel de verdunde trombinetijd (dTT) te controleren. Indien er sprake is van te intensieve antistolling, moet worden overwogen de ingreep uit te stellen.

Bij het continueren van rivaroxaban kan eventueel worden overwogen, om op de ochtend van de ingreep de mate van antistolling te bepalen met de PT of eventueel een specifieke anti-Xa test. Indien er sprake is van te intensieve antistolling, moet worden overwogen de ingreep uit te stellen (zie hoofdstuk 1).

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 (tabel 12 en 13).

Tabel 12

Ingrenen met een standaard bloedingsrisico

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

Tabel 13

Ingrenen met een hoog bloedingsrisico

- Hartchirurgie (inclusief pericardiale ingrenen)
- Inbrengen van pacemakers of defibrillatoren
- Neurochirurgische ingrenen (intracerebraal, intraspinaal of epiduraal)
- Grote herniaoperaties
- Grote buikchirurgie
- Chirurgie met uitgebreide weefseldestructie: maligniteit, gewrichtsartroplastiek of reconstructieve plastische ingreep
- Grote urologische ingrenen
- Vaatheelkundige ingrenen
- Colonoscopie met verwijdering van grote poliepen
- Radiologische puncties en/of stenting zonder goede hemostase-mogelijkheid na ingreep

NOAC's worden voor het grootste deel (dabigatran) of gedeeltelijk (rivaroxaban) door de nier geklaard. Daarom is het tijdstip van stoppen van de NOAC afhankelijk van de nierfunctie. De nierfunctie moet worden gemeten tijdens het pre-assessment polibeziek en de patiënt moet duidelijke instructies krijgen over wanneer te stoppen (tabel 14).

Tabel 14

Onderbreken van dabigatran of rivaroxaban voorafgaand aan operaties of invasieve procedures.

		Tijdstip van laatste dosis vóór ingreep	
Creatinine- klaring, mL/min	Halfwaardetijd, uren	Standaard bloedingsrisico*	Hoog bloedingsrisico †
<i>Dabigatran</i>			
> 80	13 (11-22)	24 uur	48 uur
51-80	15 (12-34)	24 uur	48 uur
30-50	18 (13-23)	48 uur	72 uur
<i>Rivaroxaban</i>			
> 30	12 (11-13)	24 uur	48 uur

Anesthesie bij electieve ingrenen

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. Overigens wordt de richtlijn neuraxisblokkade momenteel herzien door de NVA en voor een betere positionering dient deze dan ook te worden afgewacht.

Overbrugging

Door de korte halfwaardetijden van NOAC's is na het tijdelijk onderbreken in het algemeen geen overbruggingsbehandeling met laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) geïndiceerd, dit in tegenstelling tot de situatie die ontstaat tijdens het tijdelijk onderbreken van VKA.

Hemostase controle

Met het bovenstaande schema van onderbreken wordt in het algemeen voldoende hemostase op de dag van de ingreep bereikt en zijn geen aanvullende laboratoriumtesten nodig.

Bij patiënten met een hoog bloedingsrisico (bijvoorbeeld een creatinineklaring onder de 50 ml/min, leverziekte en kwetsbare ouderen) of bij wie complete hemostase essentieel is (bijvoorbeeld voorafgaand aan een neurochirurgische ingreep), kan worden overwogen de mate van antistolling te bepalen met de aPTT of eventueel de dTT-test voor dabigatran en de PT of eventueel een anti-Xa test voor rivaroxaban. Indien er sprake is van een te intensieve antistolling, moet worden overwogen de ingreep uit te stellen (zie hoofdstuk 1).

Postoperatief herstarten van NOAC's

Postoperatief kunnen de NOAC's worden herstart, als complete hemostase is bereikt. Omdat de NOAC's al 2-3 uur na toediening een therapeutisch antistollend effect geven, moet voorzichtigheid worden betracht. Bij patiënten met een standaard bloedingsrisico kunnen de NOAC's 24-48 uur na de ingreep worden herstart. Bij patiënten met een hoog bloedingsrisico dienen de NOAC's 48-72 uur na de ingreep te worden herstart. Bij patiënten met een hoog trombose-risico (CHA₂DS₂-VASc-score meer dan 3 of zeer recente (< 2 weken) diepe veneuze trombose) en goede hemostase na de ingreep kan worden overwogen om op de avond van de dag van de ingreep te herstarten met de NOAC.

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. Guidelines for testing and peri-operative management of dabigatran. Website PHARMAC, New Zealand.

HOOFDSTUK 4 CALAMITEITEN

4.1 BEHANDELING VAN NOAC-GEASSOCIEERDE BLOEDINGEN

Vooralsnog is een specifiek antidotum tegen dabigatran en rivaroxaban NIET beschikbaar. De werkzaamheid van bekende bloedstollingsherstellende medicatie is niet bij patiënten met een aan NOAC-gebruik geassocieerde bloeding beschreven of systematisch getest. De behandeling van dergelijke bloedingen is daarom pragmatisch en moet worden afgestemd op basis van de ernst en lokalisatie van de bloeding.

Als eerste maatregel moet laboratoriumonderzoek worden verricht bij een patiënt met een bloeding (zie hoofdstuk 1, figuur 1 bij gebruik van dabigatran en figuur 2 bij rivaroxaban). Dit omvat in ieder geval het bepalen van de nierfunctie en stollingstesten, trombocytengetal en Hb. De nierfunctie, uitgedrukt in creatinineklaring (eGFR), is gezien de (groten)-deels renale klaring (mede) bepalend voor de snelheid waarmee de NOAC verdwijnt uit de circulatie. Stollingstesten tonen of er nog relevante antistollingsactiviteit aanwezig is. Dit gebeurt bij voorkeur met de verdunde trombinetijd (dTT) bij gebruik van dabigatran (als alternatief aPTT) en anti-Xa test (als alternatief PT) bij gebruik van rivaroxaban (zie hoofdstuk 1).

Indien een milde bloeding optreedt bij het gebruik van een NOAC, dient deze medicatie te worden gestaakt gedurende één of maximaal twee dagen. In dat geval is geen interventie noodzakelijk. Door de korte halfwaardetijd van de NOAC's zal de stolling, afhankelijk van nierfunctie, snel (binnen 24- 48 uur) normaliseren.

Matig ernstige-, ernstige - of levensbedreigende bloedingen

Bij (matig) ernstige of levensbedreigende bloedingen is een directe interventie die is gericht op het verkrijgen van lokale hemostase, nodig. De gebruikte NOAC dient tot nader order te worden gestopt. Daarnaast moet een symptomatische behandeling worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijvoorbeeld voor een ernstige neusbloeding), chirurgische of endoscopische procedures voor het controleren van bloedingen, toediening van vocht en hemodynamische ondersteuning en bloedproducten in de vorm van erythrocytenconcentraat of bloedplaatjes. De laatstgenoemde behandeling geldt voor patiënten met een trombocytengetal onder de 50×10^9 per liter en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers.

Rol van vierstollingsfactorenconcentraat

Als een bloeding niet onder controle gebracht kan worden door bovengenoemde maatregelen, dient vierstollingsfactorenconcentraat (Cofact®) te worden toegediend. Dit advies is gebaseerd op een studie bij jonge gezonde proefpersonen, die waren behandeld met een suprathérapeutische dosis van rivaroxaban 2 dd 20 mg gedurende 2,5 dagen.¹ In deze studie is waargenomen dat een hoge dosis (50 IU/kg) vierstollingsfactorenconcentraat de protrombinetijd (PT) en endogene trombinepotentiaal (ETP) corrigeerde en dat dit effect tenminste 24 uur aanhield. In ditzelfde onderzoek werd geen correctie van de door dabigatrangebruik verlengde aPTT en diverse andere hemostase bepalingen gezien na toediening van vierstollingsfactorenconcentraat. Het is dan ook niet bekend of de toe-

diening van vierstollingsfactorenconcentraat in de klinische situatie leidt tot stoppen van een bloeding.

Rol van recombinant factor-VIIa en geactiveerd protrombinecomplexconcentraat

Indien een bloeding niet gestopt kan worden door toediening van vierstollingsfactorenconcentraat, kan overwogen worden om recombinant factor-VIIa (Novoseven®) of geactiveerd protrombinecomplexconcentraat (FEIBA®) toe te dienen.

Omdat voor behandeling met FEIBA of Novoseven geen bewijs uit klinische studies voorhanden is en de behandeling met deze middelen buitengewoon kostbaar is (tabel 15), dient toediening ervan te worden overlegd met de hematoloog of stollingsarts van het ziekenhuis.

Bij persisteren of verergeren van de bloeding moet herhaald toedienen van vierstollingsfactorenconcentraat of recombinant factor-VIIa / geactiveerd protrombinecomplexconcentraat worden overwogen en getitreerd, afhankelijk van de hemostase toestand.

Tabel 15

Kosten van stollingsproducten (patiënt van 80 kg).

Preparaat	Kosten
4 stollingsfactorconcentraat:	
* 2000 IU (25 IU/kg)	1553 euro
* 4000 IU (50 IU/kg)	3113 euro
Novoseven:	
* 7200 microgram (90 microgram/kg)	6372 euro
FEIBA:	
* 4000 IU (50 IU/kg)	6183 euro
* 8000 IU (100 IU/kg)	12.374 euro

Bron: Farmacotherapeutisch kompas 2012

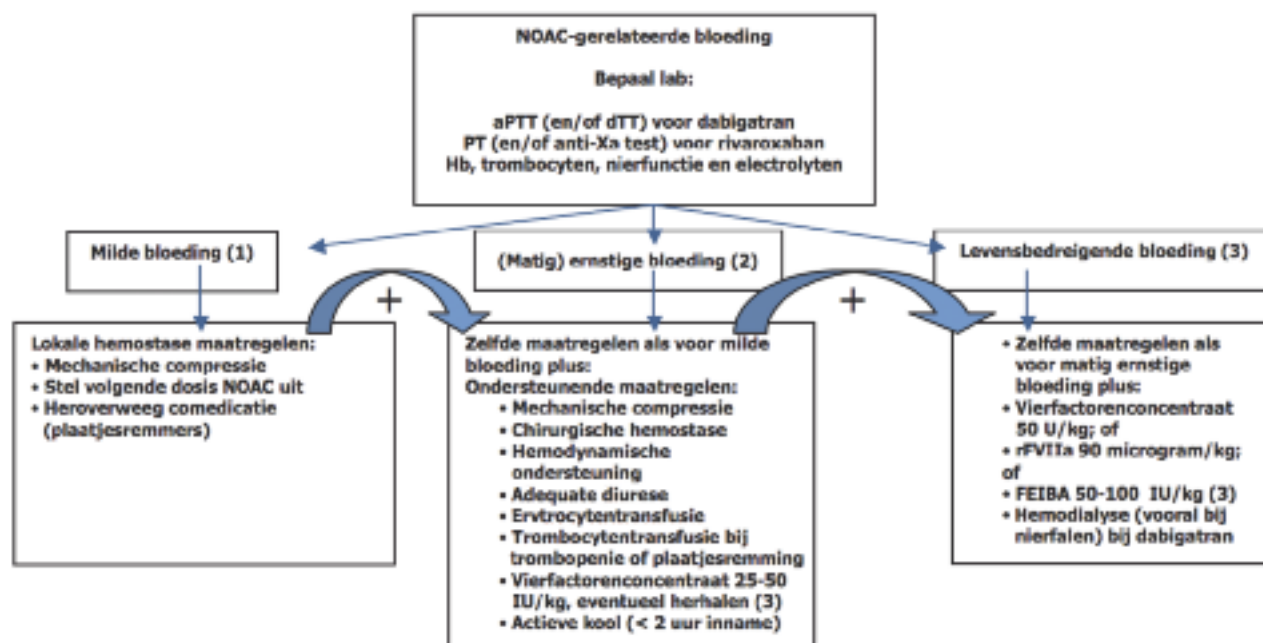
Overige behandelopties bij ernstige bloedingen

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking. Dabigatran kan bij een ernstige bloeding worden verwijderd uit de circulatie door hemodialyse. Rivaroxaban kan door een hoge eiwitbinding niet worden gedialyseerd uit de circulatie.

In ieder geval dient in het geval van een ernstige bloeding tijdens NOAC-gebruik altijd overleg plaats te vinden met de hematoloog of stollingsarts van het ziekenhuis!

Figuur 4

Beleid bij NOAC-geassocieerde bloedingen.



- (1) Milde bloeding – neusbloeding korter dan 5 minuten, tandvleesbloeding
- (2) Matig ernstige bloeding – daling van Hb $\geq 1,2$ mmol/L, transfusie of ≥ 2 units erytrocyten of symptomatische bloeding in kritisch orgaan (bijv. bloeding intra-oculair, intracranieel, intraspinaal, intramusculair met compartiment syndroom, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal)
- (3) Levensbedreigende bloeding – symptomatische intracranieële bloeding, daling van Hb $\geq 3,0$ mmol/L, transfusie of ≥ 4 units erytrocyten, hypotensie met noodzaak van inotropica of bloeding met noodzaak van chirurgische interventie, epicardiale bloeding
- (4) Het gebruik van vierstollingsfactorenconcentraat (Cofact), recombinant factor VIIa (Novoseven) en FEIBA is gebaseerd op preklinische data. Novoseven en FEIBA alleen na overleg met hematoloog.

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. Daarnaast dient laboratoriumonderzoek te worden ingezet (zie laboratoriumtesten, hoofdstuk 1).

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. 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.

HOOFDSTUK 5 ORGANISATORISCHE ASPECTEN RONDOM VOORSCHRIJVEN EN FARMACOTHERAPEUTI- SCHE AANBEVELINGEN

De huidige therapie met vitamine K-antagonisten (VKA's) heeft een smalle therapeutische breedte en een grote intra- en interindividuele variabiliteit. Hierdoor moet het klinisch effect (mate van stolling) van deze middelen intensief gecontroleerd worden. Ten opzichte van VKA's hebben de NOAC's een grotere therapeutische breedte, waardoor het klinisch effect niet meer routinematig gemonitord hoeft te worden. Bij gebruik van deze middelen kan men veelal volstaan met een standaard dosering.

Farmacokinetiek

Rivaroxaban

De biologische beschikbaarheid van rivaroxaban is 80-100%. Na inname wordt de maximale bloedplasma-spiegel bereikt na 2 tot 4 uur. Rivaroxaban is een substraat voor het leverenzym CYP3A4, CYP 2J2 en P-gp. De halfwaardetijd is 7-11 uur.

Dabigatran

Dabigatranexilaat is een prodrug dat wordt omgezet in het actieve dabigatran.

De biologische beschikbaarheid van dabigatran is ongeveer 6,5%. Na inname wordt de maximale bloedplasma-spiegel bereikt na 2-6 uur. Dabigatranexilaat is substraat voor P-gp, dabigatran niet. De halfwaardetijd is 12-14 uur.

Apixaban

Biologische beschikbaarheid van apixaban is 50%. Na inname wordt de maximale bloed-spiegel na 3-4 uur bereikt. Apixaban is een substraat voor CYP3A4/5 en P-gp. De halfwaardetijd is 12 uur.

Geneesmiddelinteracties

Algemene interacties NOAC's

Bij combinatie met trombocytenaggregatieremmers, trombolytica, VKA's, heparine of LMWH en niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) is voorzichtigheid geboden i.v.m. het verhoogde bloedingsrisico. Bij combinatie met warfarine wordt de INR meer dan additief verhoogd. Bij twijfel of vragen altijd contact opnemen met de (ziekenhuis)-apotheker.

Rivaroxaban

Niet relevant: De plasmaconcentratie kan dalen door rifampicine.

De plasmaconcentratie kan stijgen door claritromycine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol en voriconazol.

Niet beoordeeld: de fabrikant ontraadt combinatie met posaconazol en proteaseremmers.

Dabigatran

Relevant:

Afname dabigatran: 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: de plasmaconcentratie stijgt door amiodaron, ketoconazol, kinidine, telaprevir en verapamil. Bij combinatie met amiodaron, kinidine of verapamil moet de dosering van dabigatran worden aangepast, afhankelijk van de indicatie. Vraag de (ziekenhuis)apotheker voor advies aangaande dosisaanpassing. Combinatie met ketoconazol moet worden vermeden. Niet beoordeeld:

De fabrikant ontraadt combinatie met itraconazol, ciclosporine, tacrolimus en protease-remmers. Inductoren van P-gp, zoals carbamazepine en hypericum, zouden de AUC ook kunnen verlagen. De fabrikant ontraadt combinatie met krachtige inductoren van P-gp.

Apixaban

Relevant:

Afname apixaban: de plasmaconcentratie daalt door rifampicine.

Toename apixaban: de plasmaconcentratie stijgt door diltiazem, ketoconazol en naproxen. De combinatie met ketoconazol wordt ontraden.

NOAC's en nierfunctie

Voor alle NOAC's is bij eerste uitgifte het bepalen van de nierfunctie van belang.

Er zijn doseringsaanpassingen nodig bij (ernstig) verminderde nierfunctie.

Bij dabigatran is het bepalen van de nierfunctie voor eerste uitgifte zelfs vereist om eventuele ernstige nierinsufficiëntie uit te sluiten.

Zwangerschap en borstvoeding

Door gebrek aan ervaring wordt het gebruik van NOAC's bij zwangerschap en borstvoeding sterk afgeraden.

Jongere patiënten

NOAC's dienen niet voorgeschreven te worden aan patiënten jonger dan 18 jaar.

Intoxicaties

Een specifieke antidotum is voor de NOAC's niet beschikbaar. Doordat de NOAC's (m.u.v. dabigatran) sterk aan bloedeiwitten binden zijn deze nauwelijks dialyseerbaar.

Therapietrouw

Therapietrouw is de mate waarin het gebruik van geneesmiddelen overeenkomt met wat de behandelaar, in samenspraak met de patiënt, heeft aanbevolen. Voor het slagen van elke medicamenteuze therapie is therapietrouw van essentieel belang. In de praktijk is een therapietrouw van 100% echter een vrijwel onmogelijke opgave.

Therapietrouw is lastig te voorspellen in de gezondheidszorg, men weet immers niet of een patiënt therapieontrouw wordt of niet. Er zijn verschillende methoden ontwikkeld om de therapietrouw in positieve zin te beïnvloeden. Voor het bevorderen van therapietrouw

is het in eerste instantie van belang dat de patiënt begrijpt waarom een geneesmiddel voorgeschreven wordt. Daartoe moet de zorgverlener zeker weten of de patiënt de samenhang begrijpt tussen de klachten, het doel van de behandeling en de noodzaak voor het gebruiken van een geneesmiddel. Om de therapietrouw te verbeteren is het noodzakelijk interventies te ontwikkelen. Deze interventies moeten gericht zijn op alle patiënten, dus niet alleen op patiënten die niet therapietrouw zijn.

Interventies

Om een goede therapietrouw met NOAC's te borgen moeten de volgende interventies in de apotheek plaatsvinden:

In het **eerste uitgifte** gesprek dient onder andere het doel, eventuele complicatie bij overige behandelingen (bijvoorbeeld tandheelkundige ingrepen) en de noodzaak van het gebruik van NOAC's duidelijk besproken te worden. Eventuele redenen voor het niet therapietrouw zijn moeten ook aan bod komen. De eerste uitgifte verloopt conform de KNMP-richtlijn 'Ter handstellen'.² Er wordt maximaal voor 15 dagen afgeleverd.

Bij de **tweede uitgifte** wordt maximaal één verpakking verstrekt. Bij de derde uitgifte kan pas worden overgegaan op de driemaandelijke aflevering. In zowel de tweede als derde uitgifte dient de therapietrouw met de patiënt besproken te worden. Wanneer de patiënt aangeeft dat het niet lukt therapietrouw te zijn, kan deelname aan een (pro)actieve herhaalservice of het afleveren in medicatiezakjes overwogen worden.

Dit zijn twee veel voorkomende praktische methodes om de therapietrouw te verbeteren en staan hieronder beschreven:

1. **Medicatiezakjes in weekleveringen:** het voordeel van deze methode is dat alle medicijnen van de patiënt per dag en per inname tijdstip apart verpakt worden in doorzichtige zakjes. Alle patiëntgegevens, geneesmiddelnamen, de dag en de tijd waarop het medicijn moet worden ingenomen en eventuele waarschuwingen staan op ieder zakje vermeld. Door de duidelijk en gemakkelijk te begrijpen gebruiks-instructies zal de therapietrouw naar verwachting toenemen. In verzorgings- en verpleeginstellingen wordt op dit moment al veel gebruik gemaakt van deze medicatiezakjes. Deze methode wordt onder bepaalde voorwaarden ook bij ambulante patiënten ingezet met polyfarmacie en/of cognitieve en motorische stoornissen.
2. **(Pro)actieve herhaalservice:** Bij een vaste dosering kan bij elke geleverde hoeveelheid medicatie de einddatum (in het geval van 100% therapietrouw) worden vastgesteld. Deze einddatum kan gebruikt worden ter controle van de therapietrouw. Bij een (pro)actieve herhaalservice wordt twee weken voor deze einddatum een recept voor de betreffende medicatie bij de (huis)arts aangevraagd. De gebruiker krijgt hierover bericht. Bij het tijdstip van afhalen kan direct de eventuele therapie-(on)trouw besproken worden.

Tevens is het van belang dat bij de eerste uitgifte de apotheek nakijkt of de patiënt switcht van een VKA naar een NOAC of dat de gebruiker start met de antistollingstherapie. Bij switchen dient rekening gehouden te worden dat de INR onder de 2 moet liggen.

Dit dient actief nagevraagd te worden en het antwoord dient op het recept alsmede in het EPD van AIS van de gebruiker vermeld te worden. Indien niet duidelijk is wat de laatste INR is of het is de gebruiker niet duidelijk wanneer te beginnen, dient dit teruggekoppeld te worden aan de voorschrijver. Er kan niet eerder gestart worden met een NOAC, zolang deze informatie niet bekend is.

Tevens dient de apotheek bij een omzetting van een VKA naar een NOAC de huisarts op de hoogte te brengen van de nieuwe therapie.

De apotheker controleert, bij de eerste uitgifte van dabigatran, de nierfunctie (eGFR).

De eGFR dient door de voorschrijver op het recept vermeld te worden.

De apotheek geeft zo nodig een actueel medicatie overzicht (AMO) aan de patiënt mee. De gebruiker dient actief toestemming te geven in het geval iemand anders de medicatie op komt halen. Ook bij het afhalen van medicatie bij een andere apotheek dan de eigen apotheek, dient de behandeling met een NOAC door de andere apotheek aan de eigen apotheek gemeld te worden.

Tijdens de eerste uitgifte of vervolgitgifte wordt de gebruiker ook gevraagd deel te nemen aan het Lareb Intensive Monitoring Program. Het Lareb volgt de NOAC's en wil graag van de gebruiker zelf de ervaringen weten. De gebruikers die zich aanmelden, worden door het Lareb gevolgd tijdens het gebruik van de NOAC.

Aanbevelingen:

- De huidige therapie met orale anticoagulantia met coumarines (vitamine K-antagonisten, VKA's) heeft een smalle therapeutische breedte en een grote intra- en inter-individuele variabiliteit. Hierdoor moet het klinisch effect (mate van stolling) van deze middelen intensief gecontroleerd worden. De bepaling van het INR en de eventuele doseringsaanpassingen worden op dit moment door de trombosedienst begeleid. Door de grotere therapeutische breedte vervalt bij gebruik van NOAC's het systeem van intensieve monitoring door de trombosedienst.
- Van belang is echter wel dat patiënten therapietrouw zijn. De begeleiding van de therapietrouw alsmede de medicatiebewaking valt volledig onder de expertise en verantwoordelijkheid van de apotheker. Volledigheid van het medicatiedossier is hierbij van essentieel belang. Bij het switchen van een VKA naar een NOAC moet de eerste uitgifte dan ook plaats vinden bij de apotheek waar een actueel medicatie-overzicht van de patiënt voorhanden is. De apotheker waarborgt ook de medicatie-overdracht naar de ketenpartners zoals bijvoorbeeld de huisarts.

Aanbevelingen bij het voorschrijven van NOAC's:

- Nierfunctiewaarde op recept (recente eGFR-bepaling, d.w.z. < 6 maanden geleden, en datum van bepaling).
- Gestopte (antistollings-)medicatie vermelden (bijv. VKA's of clopidrogel) met reden.
- Indicatie voor gebruik van NOAC (controle dosering).
- Bij switchen van VKA naar NOAC, laatste INR waarde (fenprocoumon) of datum stoppen acenocoumarol en startdatum NOAC.

Literatuur

1. Kennisbank KNMP, <http://kennisbank.knmp.nl>, laatst geraadpleegd op 14 oktober 2012.
2. KNMP richtlijn 'Ter handstellen' op <http://www.knmp.nl/organisatie-regelgeving/-normen-en-richtlijnen/richtlijnen/generiek-richtlijnen>, geraadpleegd op 22 oktober 2012.
3. Geneesmiddelenbulletin.

* Niet klinisch relevante geneesmiddelinteracties zijn wisselwerkingen tussen geneesmiddelen die niet tot een klinisch relevant effect leiden (bijvoorbeeld meer bijwerkingen dan wel verminderde effectiviteit van de geneesmiddelen).

** Bij niet beoordeelde geneesmiddeleninteracties is er geen farmacokinetische/ farmacodynamisch onderzoek gedaan naar de wisselwerking. Op theoretische gronden verwacht men echter wel een effect.

HOOFDSTUK 6 VERANTWOORDING

Potentiële belangenverstrengeling is geïnventariseerd conform de procedure die is beschreven in de 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling' (KNAW, KNMG, 2012). In de onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de door de werkgroepleden gemelde belangen. Deze zijn beoordeeld door de voorzitter van de werkgroep en vervolgens besproken met de gehele werkgroep. Geconcludeerd werd dat er voor geen van de werkgroepleden beperkingen bestonden ten aanzien van participatie in de werkgroep. Alle individuele belangenverklaringen zijn opvraagbaar bij het secretariaat van de afdeling Ondersteuning professionele kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten.

Tabel 16

Overzicht gemelde belangen van de werkgroepleden

Werkgroep lid	Hoofd-functie	Neven-werkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek
Schalij	Hoofd Afdeling Cardiologie, LUMC	Voorzitter NVVC Bestuurslid NCDR	-	-
Dubois	Cardioloog, Ikazia Ziekenhuis	Voorzitter commissie Kwaliteit, NVVC	-	-
Boersma	Cardioloog, St. Antonius Ziekenhuis; Medisch Manager van Zorgeenheid Harten, St. Antonius Ziekenhuis, Voorzitter Maatschap Cardiologie, St. Antonius Ziekenhuis	Consultant/Trainer/ Spreker voor Medtronic en Boston Scientific (betaald, persoonlijke belang ligt beneden 7500 euro). Voorzitter Nederlandse Hart-Ritme Associatie (werkgroep NVVC, onbetaald). Editorial Board van European Heart Journal (onbetaald).	-	-
Huisman	Internist -vasculair geneeskundige, LUMC	Lid adviescommissie van register over gebruik en complicaties van alle antitrombotica bij patiënten met atriumfibrilleren, ondersteund door een producent van NOAC's. Honorarium wordt aangewend voor wetenschappelijk onderzoek, LUMC. Voordrachten tijdens	-	Unrestricted grant voor wetenschappelijk onderzoek (GSK)

Werkgroep lid	Hoofd-functie	Neven-werkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek
		wetenschappelijke bijeenkomsten, ondersteund door unrestricted grants van producenten van NOAC's; honorarium wordt aangewend voor wetenschappelijk onderzoek, LUMC.		
Middeldorp	Internist-vasculaire geneeskundige en hoofd van de afdeling Vasculaire Geneeskunde, AMC Amsterdam	Lid Gezondheidsraad-commissie Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie (Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienummer 2012/07). Onbetaald m.u.v. vacatiegelden uitgekeerd aan het AMC. Bestuurslid Internistisch Vasculair Genootschap (IVG, penningmeester, onbetaald). Netherlands Journal of Medicine, associate editor. Diverse adviesfuncties, alle onbetaald. Wetenschappelijke adviesraad Nederlandse Trombosestichting. Nederlandse Hartstichting, lid selectie-commissie Dekker stipendium Arts voor aanvang specialisten-opleiding. Scientific Subcommittee Venous Thrombosis, ISTH 2013, Amsterdam, voorzitter. Steering Committee, betaald (honoraria gestort op AMC/LUMC, periode 2006-2010).	-	1. Thema trombofilie en voortplanting. - ALIFE studie, sponsor AMC (2006-2010). Financiering door ZonMw, GSK en Medapharma - Thrombophilia and reproduction: ZonMw/NWO middels VIDI (toegekend 2012) - Highlow study, sponsor AMC (2012 -). Financiering met o.m. GSK unrestricted grant. 2. Behandeling van VTE - AMC is deelnemend centrum voor de Hokusai studie, waarbij edoxaban wordt vergeleken met VKA's voor de behandeling van acute veneuze tromboembolie. Sponsor is Daiichi Sankyo

Werkgroep lid	Hoofd-functie	Neven-werkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek
		(betaald). Deelnemer rondetafel-gesprekken Atrium-fibrilleren, georganiseerd door Boehringer Ingelheim (onkosten betaald aanwezigheidsuren). Trainer Artsenbezoeker Bayer en Astra (betaald). Deelnemer FTTO Stichting Transmurale Zorg Den Haag e.o. (onbetaald). Voorzitter Stichting Geluk en Vrijheid (onbetaald).		
Van Leeuwen	Ziekenhuisapotheker, Erasmus MC. Klinisch onderzoeker, Apotheek, Interne Oncologie, Erasmus MC en Daniel den Hoed Oncologisch Centrum	-	-	-
Stroobants	Klinisch Chemicus met aandachtsgebieden Speciale Technieken, Hemostase en Opleiding.	Bestuurslid Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek. Voorzitter opleiding tot Klinisch Chemicus namens de NVKC. Auteur van publicaties en posters op het gebied van laboratoriumtesten. Spreker op symposia over laboratoriumtesten (soms tegen vergoeding voor het laboratorium).		Diverse evaluaties van hemostase apparatuur en reagentia ter bevordering van de kwaliteit van laboratoriumtesten t.b.v. patiëntenzorg. Vaak worden voor de evaluaties apparatuur en reagentia op kosten van betrokken diagnostische firma's geleverd.
Henskens	Klinisch Chemicus MUMC, Clusterhoofd Hemostase en Transfusie	Alle functies zijn onbetaald. Voorzitter regionale (ZO) en lokale gebruikersraad (Limburg, Sanquin). Bestuurslid NVKC. Bestuurslid VHL/NVVC. Secretaris werkgroep		

Werkgroep lid	Hoofd-functie	Neven-werkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek
		Hemostase VHL. Commissie Bedrijfsvoering NVKC. Werkgroep Benchmark NVKC. Klankbordgroep Eerstelijnsdiagnostiek NZa. Landelijke gebruikersraad Sanquin (lid). Tijdschrift voor bloedtransfusie (redactielid). Kennisplatform Transfusiegeneskunde Zuid-Oost (lid).		Validatie van laboratoriumtesten voor NOAC's, reagentia worden vaak gratis geleverd door verschillende firma's.
Berendes	Arts klinische chemie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Beatrixziekenhuis, Ikaziaziekenhuis en waarnemend in Admiraal de Ruyter ziekenhuis.	Secretaries Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (onbetaald). Bestuurslid Federatie Nederlandse Trombose-diensten (onbetaald).	-	-
Van Barneveld	Hoofd afdeling Ondersteuning professionele kwaliteit OMS.	Bestuurslid NVTAG Bestuurslid NVKC	-	-
Dresden	Arts / medisch redacteur	Freelance medisch schrijf- en nascholingswerk voor diverse uitgevers. Hoofdredacteur van AIOS, blad van de LVAG.	Boekje, bijlagen, artikelen, allemaal in samenwerking met specialisten, op basis van evidence en richtlijnen, ook over antistolling, waarbij soms de NOAC's (incl. pro/contra's) aan bod komen. Betaling altijd via uitgever.	

BIJLAGEN

Bijlage 1. Brontabel dabigatran (concentraties ng/ml), ex vivo studies

**Bijlage 2. Brontabel rivaroxaban (concentraties ng/ml of ug/l),
ex vivo studies**

Bijlage 3. Kostenoverzicht van laboratoriumtesten bij NOAC's

**Bijlage 4. Overzicht van referentiewaarden van de meest gebruikte
reagens/apparatuur combinaties in Nederland**

BIJLAGE 1. BRONTABEL DABIGATRAN (CONCENTRATIES NG/ML), EX VIVO STUDIES

Dosering	Voor	Piek mediaan (5e en 95ste percentiel)	Piek definitie	Dal mediaan (5e en 95ste percentiel)	Dal definitie	Kwant-tatieve test	aPTT	Methode aPTT
1 dd 220 mg ¹	-	183 (62-447)	Steady state	37 (10-96)	Steady state na 24 uur	ECT	-	-
2 dd 150 mg ¹	-	184 (64-443)	Steady state	90 (31-225)	Steady state na 12 uur	ECT	2x piek 1,5-2 dal	Ratio 60 centra
1 dd 220 en 1 dd 150 mg ²	1 +- 2	75 +- 59 130 +- 95 125 +-99	2 uur na inname, meerdere tijdstippen	-	-	dTT (die perfect correleert met ECT)	Piek 1,7-2,4	Ratio ACL Top Hemosil aPTT-SP
1 dd 110 en 1 dd 75 mg ²	1 +- 2	62 +- 68	2 uur na eerste inname	-	-	Idem	Piek 1,5	Idem
1 dd 220 mg ³	-	70,8 (35,2 - 162)	2-4 uur na inname	22 (13-35,7)	24 uur na inname	?	-	-
2 dd 150 mg ³	-	175 (117 - 275)	2-4 uur na inname	91 (61-143)	12 uur na inname	?	-	-
2 dd 110 mg ³	-	126 (85-200)	2-4 uur na inname	65 (43-102)	12 uur na inname	?	-	-

Onder- en bovengrenzen die gebruikt zijn in de tabellen in de leidraad, zijn met kleur gemarkeerd.

Literatuur

1. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun; 103(6): 1116-27.
2. Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res.* 2011 May; 127(5): 457-65.
3. Boehringer Ingelheim.

BIJLAGE 2. BRONTABEL RIVAROXABAN (CONCENTRATIES NG/ML OF UG/L), EX VIVO STUDIES

Dosering	Voor	Piek mediaan (5e en 95ste percentiel)	Piek definitie	Dal mediaan (5e en 95ste percentiel)	Dal definitie	Kwant-tatieve test	PT	Methode PT
1 dd 10 mg ^{1, 2}	13,1 (1,9-33,4)*	169 (91,8-283,0)	2 uur na	21,0 (12,8-101,0)	12 uur na	HPLC	TOP: 1,2 tot 1,4 X DAL: 1,0 voor alle reagentia	Thromborel S Innovin Neoplastin plu Recombiplastin
	0 (0-52,8) 11,4 (0-47,8)*	132,4 (66,5-285,9) 11,7 (90-151,7)	Idem	8,6 (0-87,3) 22,4 (8,9-99)	Idem	Coamatic heparin	-	-
	0 (0-23,4) 9,3 (0,3-46,7)*	157,5 (68,7-300,8) 139,8 (90,6-156,7)	idem	1,5 (0-84,1) 22,6 (12,0-103,3)	idem	Techno-chrom	-	-
	< 5**					HPLC, Coamatic heparin, Techno-chrom		
10 mg 1 dd ³	-	114 +- 43	2-3 uur na inname			Hyphen Biomed aXa riva		
	-	100 +- 26	idem			HPLC		
10 mg 1 dd ⁴	2+-5**	100 +- 65 126 +- 86 130 + 83 117+- 78	2 uur na inname, meerdere tijdstippen Mean	-	-	Xara-Xa Xara-Xa	Top: 1,37-1,46	Ratio ACL top Hemosyl Recombiplastin
10 mg 1 dd ⁵	-	124,0 (88,1-194,0)	?	9,1 (1,3-37,8)	?	?		
10 mg 2 dd ⁵	-	65,2 (46,2-105,0)	?	15,4 (4,7-46,2)	?	?		
20 mg 1 dd ⁵	-	220 (160,0-360,0)	?	22,4 (4,3-95,7)	?	?		

Onder- en bovengrenzen die gebruikt zijn in de tabellen in de leidraad, zijn met kleur gemarkeerd.

*steady state patiënten 24 uur na laatste inname

** geen rivaroxaban gebruik

Literatuur

1. Mani, H., Rohde, G., Stratman, G. (2012). Accurate determination of rivaroxaban levels requires different calibrator sets but not addition of antithrombin. *Thromb Haemost*; 108, 191-198.
2. Mani, H., Hesse, C., Stratmann, G., Lindhoff-Last, E. (2011). Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost*; 106(1), 156-64.
3. Asmis, L.M., Alberio, L., Angelillo-Scherrer, A. (2012). Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*; 129(4), 492-8.
4. Freyburger, G., Macouillard, G., Labrousse, S., Sztark, F. (2011). Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res*; 127(5), 457-65.
5. Mueck, W., Borris, L.C., Dahl, O.E. (2008). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*; 100(3), 453-61

BIJLAGE 3. KOSTENOVERZICHT VAN LABORATORIUMTESTEN BIJ NOAC'S

Laboratoriumtest	CTG tarief *	Kostprijs bij batchbepaling	Kostprijs bij spoedbepaling
PT	3,45		
aPTT	3,45		
TT	2,35		
dTT	NV	5,00	146,00
Anti-Xa	10,36		

*Exclusief ordertarief van € 13,73 per monster

NV = niet vastgesteld

BIJLAGE 4. OVERZICHT VAN REFERENTIEWAARDEN VAN DE MEEST GEBRUIKTE REAGENS/APPARATUUR COMBINATIES IN NEDERLAND

aPTT	SKML (n)	referentiewaarden (s)
Dade Actin FSL (Siemens Healthc.Diagn.)	48	25,0 – 31,3
STA Cephascreen (Roche/Stago)	33	26,5 – 32,1
Dade Actin FS (Siemens Healthc.Diagn.)	29	22,1 – 28,1
HemosIL SynthASil (I.L.)	21	25,1 – 36,5
STA PTT a (Roche/Stago)	14	26 - 40
aPTT-SP (I.L.)	12	24,3 – 35,0
STA APTT Kaolin (Roche/Stago)	3	24 - 33
TriniCLOT aPTT HS (Trinity Biotech)	2	22,6 – 35,0
PT	SKML (n)	referentiewaarden (s)
Dade Innovin (Siemens Healthc.Diagn.)	73	9,9 – 11,8
STA Neoplastin Plus (Roche/Stago)	37	12,4 – 13,6 [Mani]
HemosIL Recombiplastin 2G (I.L.)	33	9,4 – 12,5
STA Neoplastin-R (Roche/Stago)	11	11,9 – 15,3*
Thromborel-S (Siemens Healthcare Diagnostics)	5	9,8 – 12,1
TriniCLOT PT Excel S (Trinity Biotech)	2	12 - 18
TT		referentiewaarden (s)
Thromboclotin (Siemens Healthc. Diagn.)		< 20 s*
STA Thrombin		< 17,3 [Mani]
BC Thrombin		< 19,1 [Mani]

Genoemde referentiewaarden zijn, tenzij anders vermeld, de waarden die in de bijsluiters genoemd zijn bij gebruik op de door de diagnostische firma aangeraden analyser.

* zelf vastgesteld. SKML = Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria. N = aantal laboratoria dat SKML kwaliteitscontrole resultaat heeft ingestuurd in het tweede kwartaal van 2012.

