antigif centrum

centre antipoisons

Aanpak van problemen met de Nieuwe Orale AntiCoagulantia

(NOAC)

Henk van Pelt,
Februari 2014

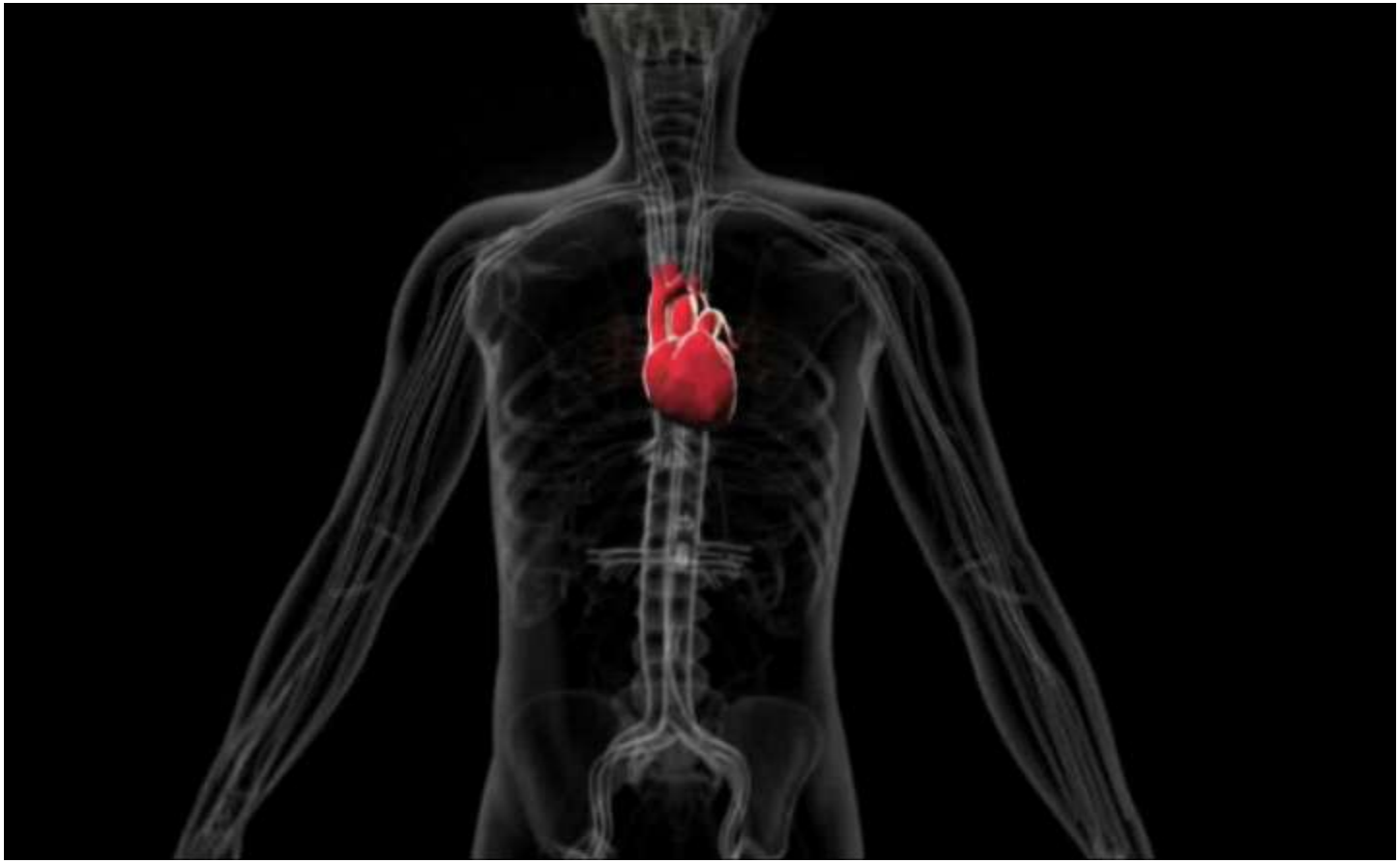
Sweet Clover Disease

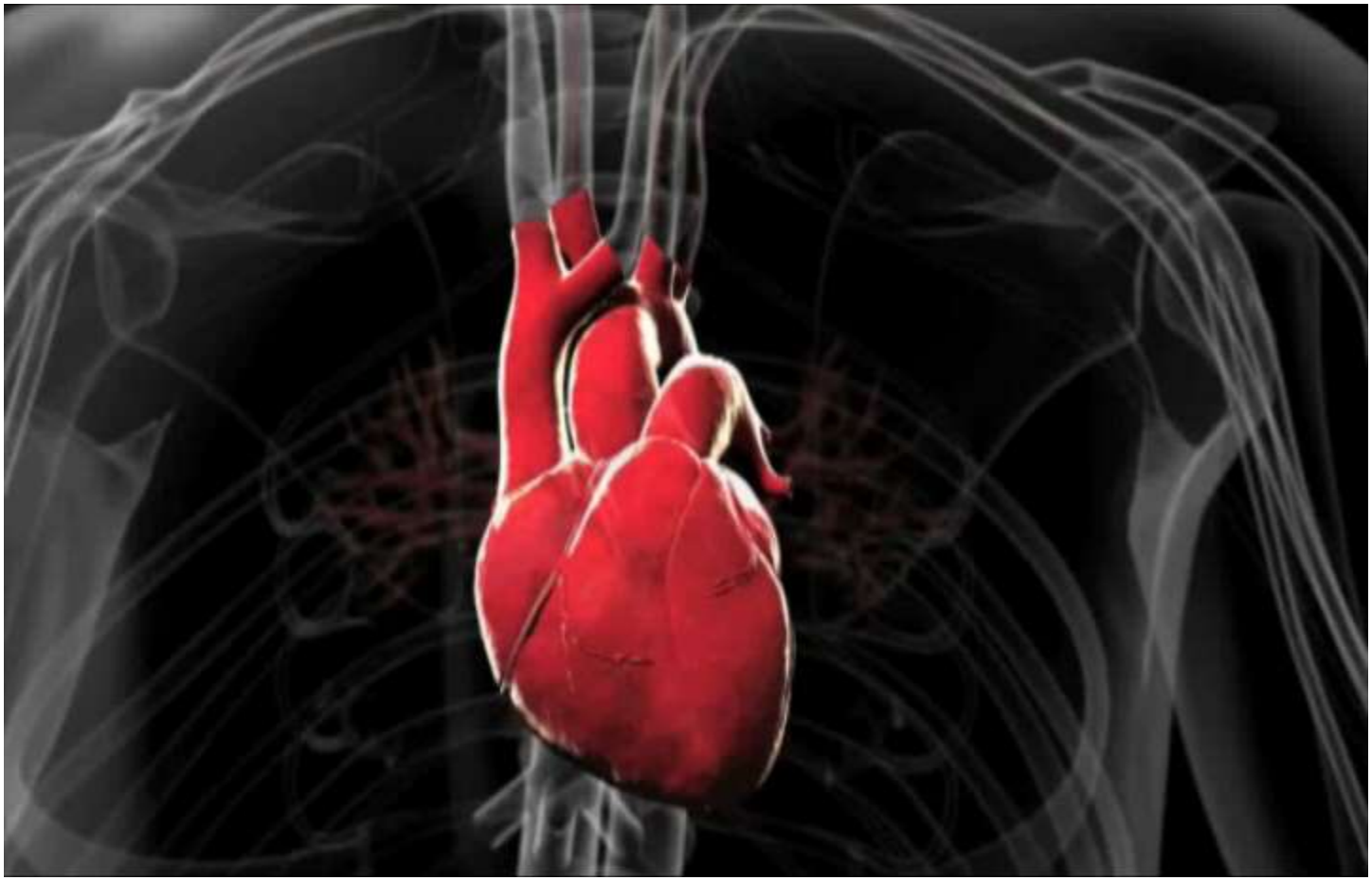
- Niet goed gedroogd hooi (Melilotus sp.)
- Bloedingen
- Genezing mogelijk door:
  - Stoppen met hooi
  - Bloed van gezonde koeien

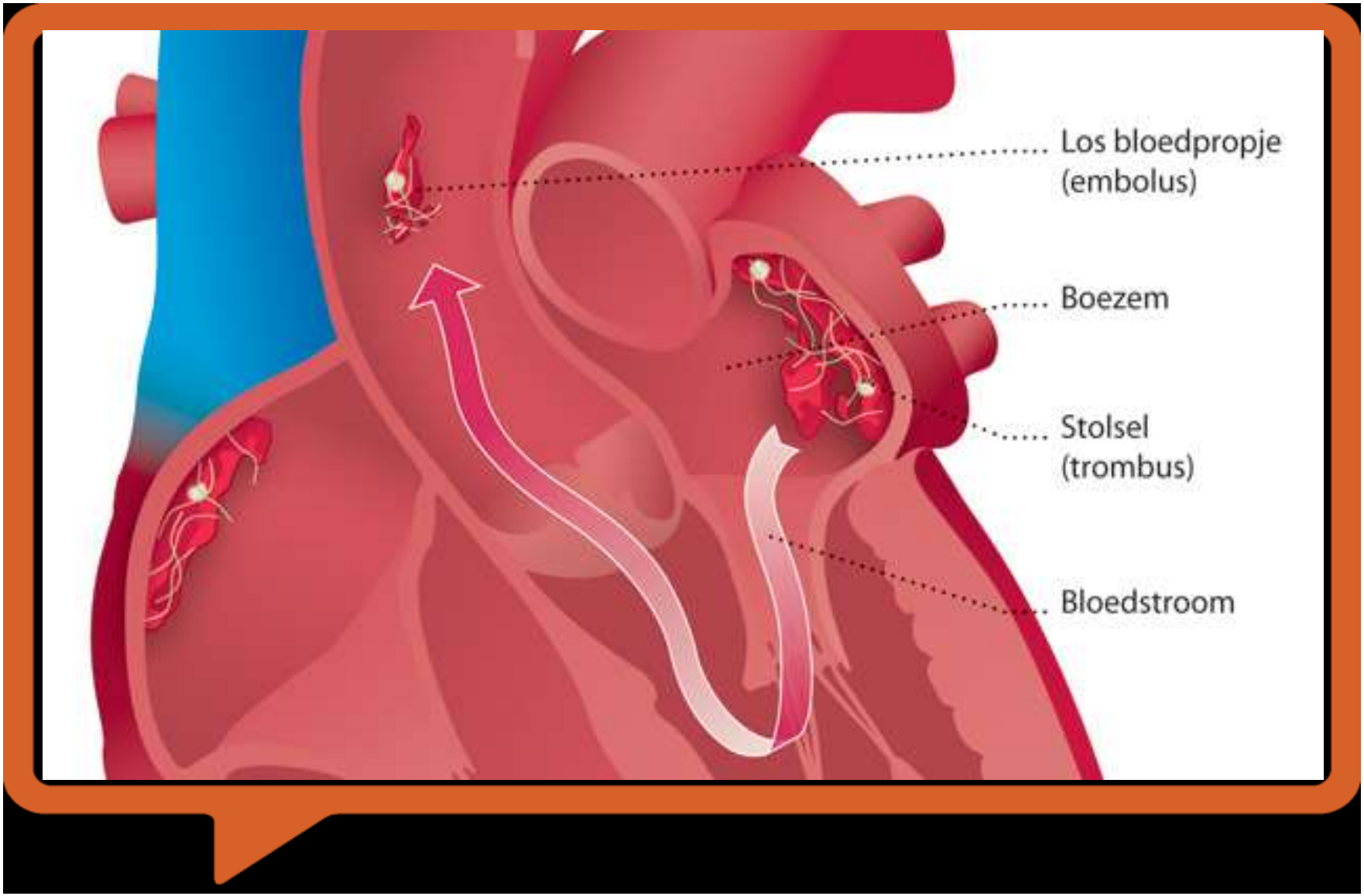
antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Sweet Clover Disease

- 1923: Ziekte beschreven
- 1931: Protrombine gebrek
- 1939: Dicoumarol ontdekt
- 1942: Vitamine K is antidoot
- 1948: Warfarin
  - *(**W**isconsin **A**lumni **R**esearch **F**oundation)*
- 1954: Humane toepassingen






Los bloedpropje
(embolus)
Boezem
Stolsel
(trombus)
Bloedstroom

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Oude Anticoagulantia

Nadelen

- Trage start
- Lang effect
- Effect van voeding
- Veel interacties
- Geen vaste dosis
- Monitoring

Specifieke werkzame bestanddelen – Verhoging van de INR

Paracetamol.
Alcohol Ψ.
Allopurinol.
Alteplase.
Mesalazine.
Amiodarone.
Amitriptyline.
Ampicillines.
Amoxycillineclavulaanzuur
Anistreplase.
Argatroban
Aspirine.
Atenolol.
Atorvastatine Ψ.
Azathioprine.
Azithromycine.
Aztreonam.
Bezafibraet.
Bivalirudine.
Capecitabine.
Cefamandole.
Cefazoline.
Cefoperazone.
Cefotetan.
Cefoxitine.
Ceftriaxone.
Celecoxib.
Cerivastatine.
Chenodesoxycholinzuur
Chloramfenicol.
Chloraalhydraat Ψ.
Chlorpropamide.
Cholestyramine Ψ.
Ciclosporine Ψ.
Cimetidine.
Ciprofloxacine.
Cisapride.
Citalopram.
Clarithromycine.
Clofibrate.
Codeïne (met paracetamol).
Cyclofosfamide Ψ.
Danazole.
Dextran.
Dextropropoxyfeen.
Dextrothyroxine.
Diazoxide.
Diclofenac.
Dicoumarol.
Diflunisal.
Dipyridamole.
Disopyramide.
Disulfiram.
Doxycycline.
Enoxaparine.
Erythromycine.
Esomeprazole.
Etoposide.
Etacrinylzuur
Ezetimibe.
Fenofibraat.
Fenoprofeen.
Fluconazole.
Fluorouracil.
Fluoxetine.
Flurbiprofeen.
Flutamide.
Fluvastatine.
Fluvoxamine.
Gefitinib.
Gemfibrozil.
Glibenclamide.
Glucagon.
Halotane.
Heparine.
Magnesiumhydroxide .
Ibuprofen.
Ifosfamide.
Indometacine.
Isoniazide.
Griepvaccin.
Itraconazole.
Ketoconazole.
Ketoprofen.
Ketorolac.
Lansoprazole.
Lepirudine.
Levamisole.
Levofloxacine.
Levothyroxine.
Liothyronine.
Lovastatine.
Mefenaminezuur.
Methimazole Ψ.
Methotrexaat.
Methyldopa.
Methylfeindaat.
Methylsalicylaat (zalf).
Metronidazole.
Miconazole (intravaginaal, oraal, systemisch).
Moricizine Ψ.
Nalidixinezuur.
Naproxen.
Neomycine.
Norfloxacine.
Nortriptyline.
Ofloxacine.
Olsalazine.
Omeprazole.
Oxandrolone.
Oxaprozine.
Oxymetholone.
Pantoprazole.
Paroxetine.
Penicilline G IV
Pentoxifylline.
Fenylbutazone.
Fenytoïne Ψ.
Piperacilline.
Piracetam.
Piroxicam.
Pravastatine Ψ.
Prednisone/prednisolone Ψ.
Proguanil.
Propafenon.
Propoxyfen.
Propranolol.
Propylthiouracile Ψ.
Quinidine.
Quinine.
Rabeprazole.
Ranitidine Ψ.
Rofecoxib.
Roxithromycin.
Sertraline.
Simvastatine.
Stanozolol.
Streptokinase.
Sulfamethizol.
Sulfamethoxazol.
Sulfinpyrazone.
Sulfisoxazol.
Sulindac.
Tamoxifen.
Tetracycline.
Thiamfenicol.
Ticarcilline.
Ticlopidine.
Actibator van weefselplasminogeen (t-PA).
Tolbutamide.
Tramadol.
Trimethoprime/sulfamethoxazol.
Urokinase.
Valdecoxib.
Valproaat.
Vindesine.
Vitamine E.
Voriconazol.
Zafirlukast.
Zileuton.

Ψ Verhogingen en verlagingen van de INR werden gerapporteerd.

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Gewenste ideale eigenschappen

- Snelle start
- Korte werking
- Directe werking
- Vaste dosis
- Geen monitoring
- Weinig interactie

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

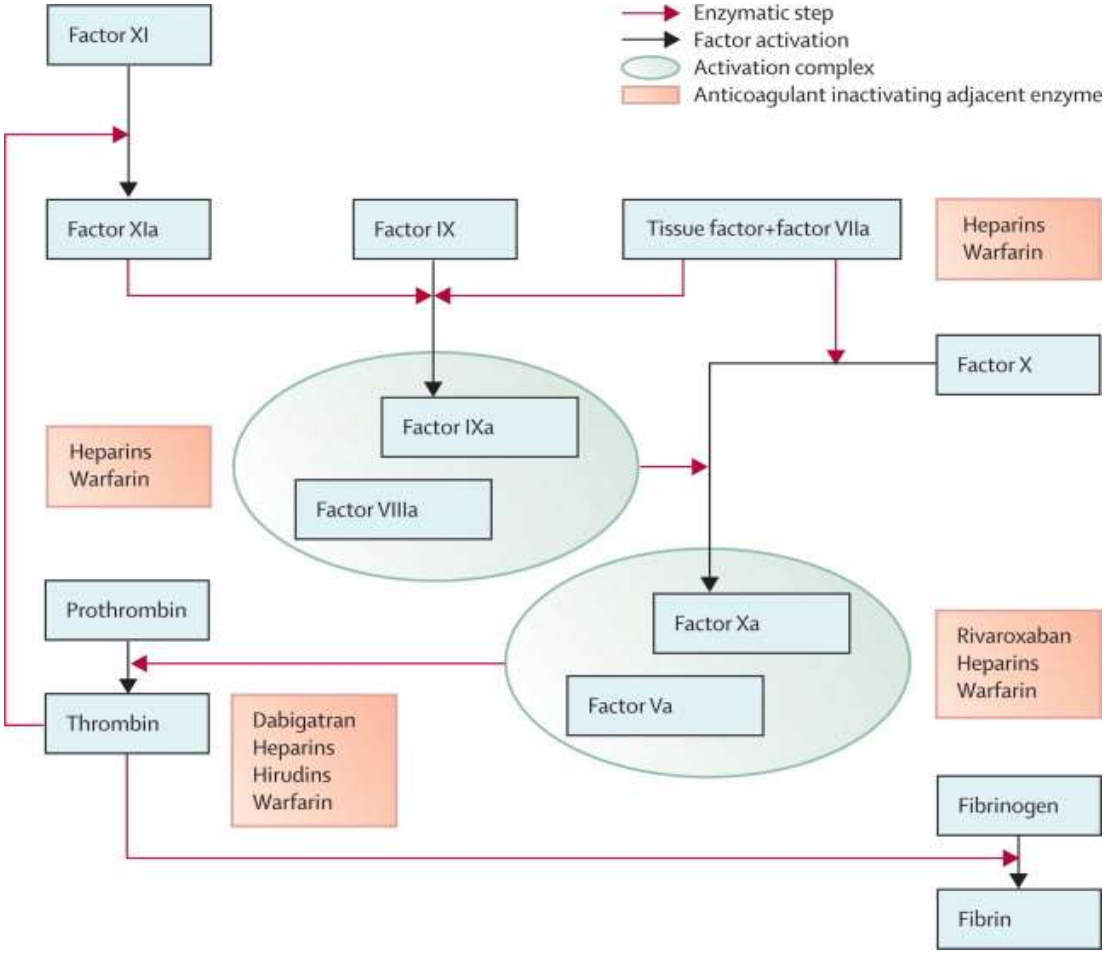
Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Soorten

- Directe trombine inhibitoren
  - ~~Ximelagatran~~
  - Dabigatran (Pradaxa®)
- Directe Factor Xa inhibitoren
  - Rivaroxaban (Xarelto®)
  - Apixaban (Eliquis®)

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Stollingscascaden



antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Vergelijking Warfarine en NOAC

Kinetiek

Characteristic	Warfarin	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Target	VKORC1	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin
Prodrug	No	No	No	Yes
Bioavailability	100%	60%-80%*	60%	6%
Dosing	OD	OD (BID)	BID	BID (OD)
Time to peak effect	4-5 d	2-4 h	1-2 h	1-3 h
Half-life	40 h	7-11 h	12 h	8-15 h
Renal clearance	None	33%	25%	80%
Monitoring	Yes	No	No	No
Interactions	Multiple	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp

Weitz JI Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:536-40.

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Nadelen

- Nog geen antidoot
  - Maar Vitamine K helpt ook niet direct bij ernstige bloeding onder VKA
  - Door kort half-leven NOAC minder nodig

- Geen monitoring maar:
  - Niet nodig gezien betere farmakokinetiek
  - Klassieke testen kunnen helpen bij ernstige situaties

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Studies bij VKF

- RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)
  - Dabigatran - 18.113 patients
- ROCKET AF (Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)
  - Rivaroxaban - 14.264 patients
- ARISTOTLE (Apixaban for Reduction of Stroke and Other Tromboembolic Events in Atrial Fibrillation)
  - Apixaban – 18.201 patients

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Resultaten Studies bij VKF

	RELY		ROCKET	ARISTOTLE
Product	**Dabigatran<-> Warfarine**	**Dabigatran<-> Warfarine**	**Rivaroxaban<-> Warfarine**	**Apixaban<-> Warfarine**
Dosis	110mg	150mg	20 mg	5 mg
CHADS2-Score	2,1	2,1	3,5	2,1
*Beroerten en SE**	1,5 / 1,7	1,1 / 1,7	2,1 / 2,4	1,3 / 1,6
Intracraniële bloeding	0,2 / 0,7	0,3 / 0,7	0,5 / 0,7	0,3 / 0,8
Ernstige bloeding	2,7 / 3,4	3,1 / 3,4	3,6 / 3,4	2,1 / 3,1
Vasculaire mortaliteit	2,4 / 2,7	2,3 / 2,7	1,5 / 1,7	1,8 / 2,0
Totale mortaliteit	3,8 / 4,1	3,6 / 4,1	1,9 / 2,2	3,5 / 3,9

* SE: systemische emboli

Absoluut risico in % per jaar

Miller; Am J cardiol 2012;110:453-460

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Resultaten Studies bij VKF

Non-inferior

	RELY		ROCKET	ARISTOTLE
Product	**Dabigatran<-> Warfarine**	**Dabigatran<-> Warfarine**	**Rivaroxaban<-> Warfarine**	**Apixaban<-> Warfarine**
Dosis	110mg	150mg	20 mg	5 mg
CHADS2-Score	2,1	2,1	3,5	2,1
*Beroerten en SE**	1,5 / 1,7	1,1 / 1,7	2,1 / 2,4	1,3 / 1,6
Intracraniële bloeding	0,2 / 0,7	0,3 / 0,7	0,5 / 0,7	0,3 / 0,8
Ernstige bloeding	2,7 / 3,4	3,1 / 3,4	3,6 / 3,4	2,1 / 3,1
Vasculaire mortaliteit	2,4 / 2,7	2,3 / 2,7	1,5 / 1,7	1,8 / 2,0
Totale mortaliteit	3,8 / 4,1	3,6 / 4,1	1,9 / 2,2	3,5 / 3,9

* SE: systemische emboli

Absoluut risico in % per jaar

Miller; Am J cardiol 2012;110:453-460

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Resultaten Studies bij VKF

Non-inferior | Superior

	RELY		ROCKET	ARISTOTLE
Product	**Dabigatran<-> Warfarine**	**Dabigatran<-> Warfarine**	**Rivaroxaban<-> Warfarine**	**Apixaban<-> Warfarine**
Dosis	110mg	150mg	20 mg	5 mg
CHADS2-Score	2,1	2,1	3,5	2,1
*Beroerten en SE**	1,5 / 1,7	1,1 / 1,7	2,1 / 2,4	1,3 / 1,6
Intracraniële bloeding	0,2 / 0,7	0,3 / 0,7	0,5 / 0,7	0,3 / 0,8
Ernstige bloeding	2,7 / 3,4	3,1 / 3,4	3,6 / 3,4	2,1 / 3,1
Vasculaire mortaliteit	2,4 / 2,7	2,3 / 2,7	1,5 / 1,7	1,8 / 2,0
Totale mortaliteit	3,8 / 4,1	3,6 / 4,1	1,9 / 2,2	3,5 / 3,9

* SE: systemische emboli

Absoluut risico in % per jaar

Miller; Am J cardiol 2012;110:453-460

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Post marketing

- Oktober 2010 op de markt
- Veel meldingen van bloedingen
- Meer dan warfarine?
- « Weber » effect?
- Post-marketing surveillance

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Post marketing

Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.*

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)
Gastrointestinal hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
Intracranial hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

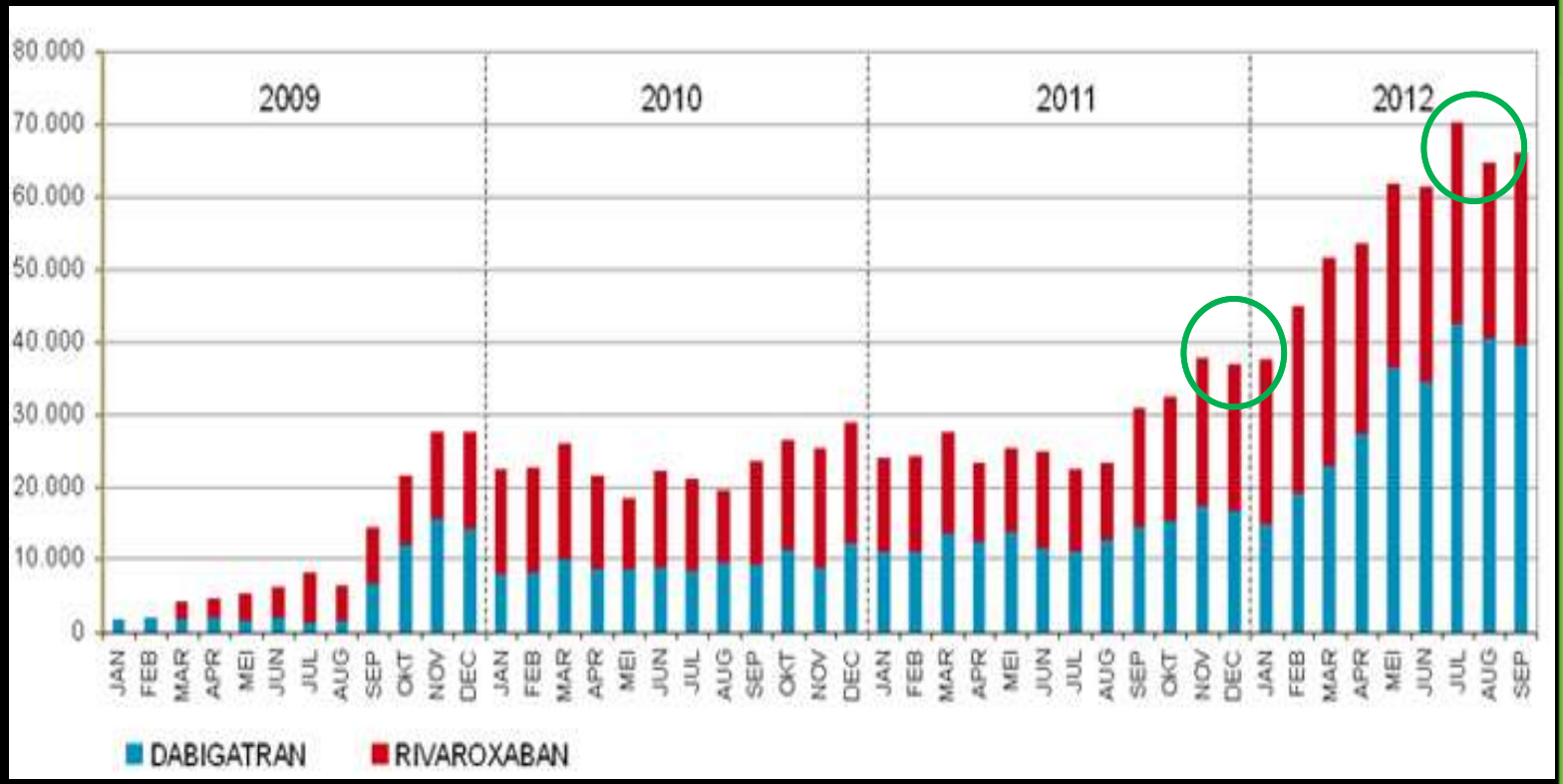
Southworth, N Engl J Med 2013 368(14): 1272-1274

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Pro-Contra

- Meeste vaktijdschriften:
  - Mits nodige voorzorgen interessant alternatief
- Andere tijdschriften:
  - Indien goed geregeld niet veranderen


80.000
70.000
60.000
50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
0
2009
2010
2011
2012
JAN FEB MAR APR MEI JUN JUL AUG SEP OKT NOV DEC
DABIGATRAN
RIVAROXABAN

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Welk?

- Geen onderling vergelijkende studies
- Hints:
  - > 75 jaar: geen Dabigatran
  - $Chads_2 \geq 3$: Rivaroxaban
  - < 65 jr: geen Apixaban

Goel, Curr Cardiol Rev. 2012 May;8(2):158-65

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Case 1 Dabigatran

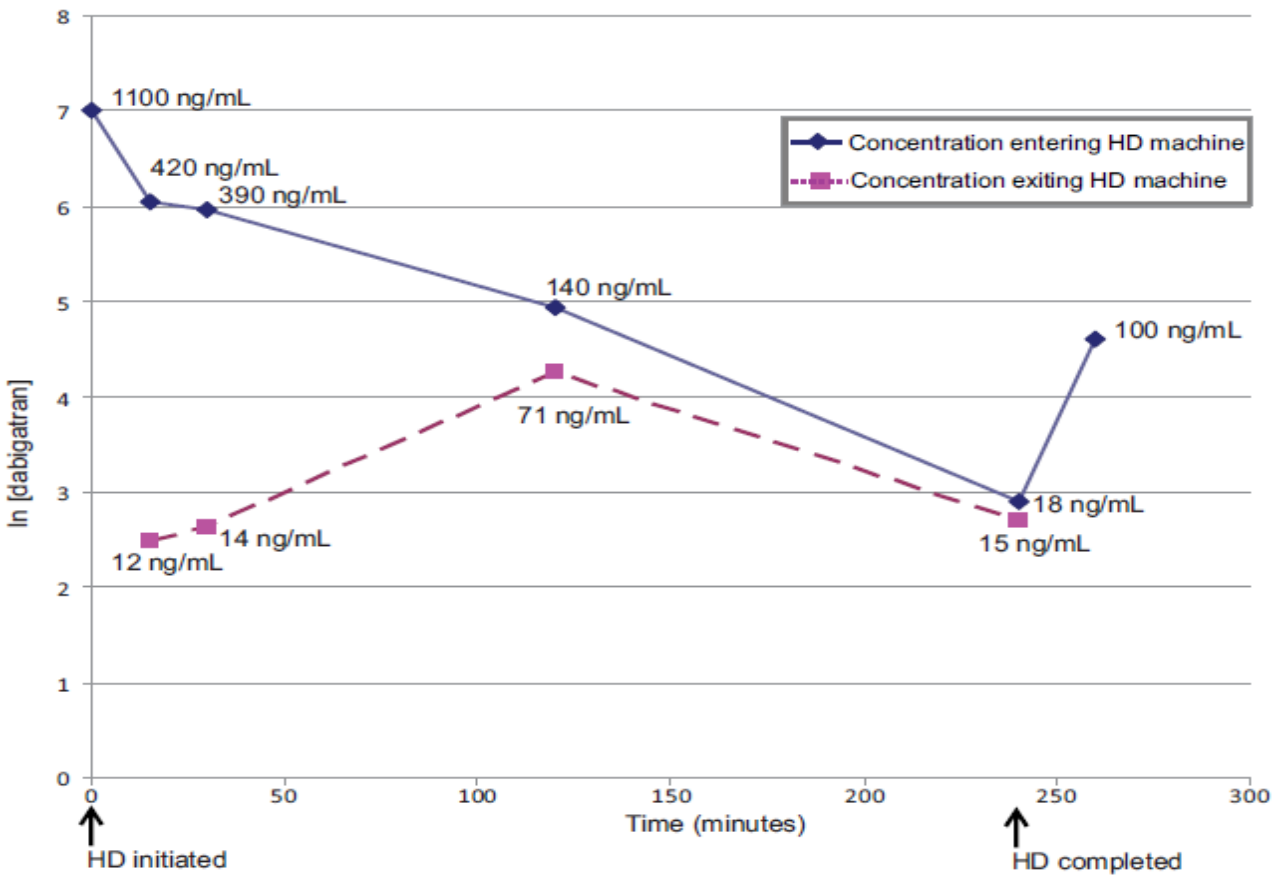
- Man, 80 jaar, dement, VKF
- Naar spoedopname met hemoptysis
- 3 van zijn Dabigatran 150 mg ontbreken
- Hematurie en occult bloed in stoelgang
- INR:8,8 aPTT: 133 sec. TT: > 22 sec.
- R/ pRBC, FFP met minimale verbetering stollingstesten
- Na 10 uur start hemodialyse gedurende 4 uur
- Snelle verbetering stollingstesten
- Follow-up: Tuberculeus longabces

Chen, Am J Kidney Dis. 2013 Apr 15. S0272-6386(13):572-6.

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Hemodialysis



Chen, Am J Kidney Dis 2013 Apr 15. S0272-6386(13):572-6

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Case 2 Dabigatran

- Vrouw, 57 jaar
- Suicide met 11,25 gram Dabigatran en Alprazolam
- GCS 4, R/ Naloxone zonder effect
- Geen uitwendinge tekens van bloeding
- Laboafwijkingen:
  - Creatinine: 1,5 mg/dL (0,4-1,0)
  - PTQuick: 15,9 s (9,5-13,1)
  - aPTT: 48,8 s (26,8-37,1)
  - TT: > 120 s (16,6-24,3)

Woo, J Med Toxicol 2013 Jun;9(2):192-195

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Case 2 Dabigatran

- Therapie:
  - Maagspoeling
  - Aktieve kool
- Evolutie
  - Geen bloedingen
  - Trombotest:
    - Na 52 uur: > 94 sec.
    - Na 71 uur: 73 sec.

Woo, J Med Toxicol 2013 Jun;9(2):192-195

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

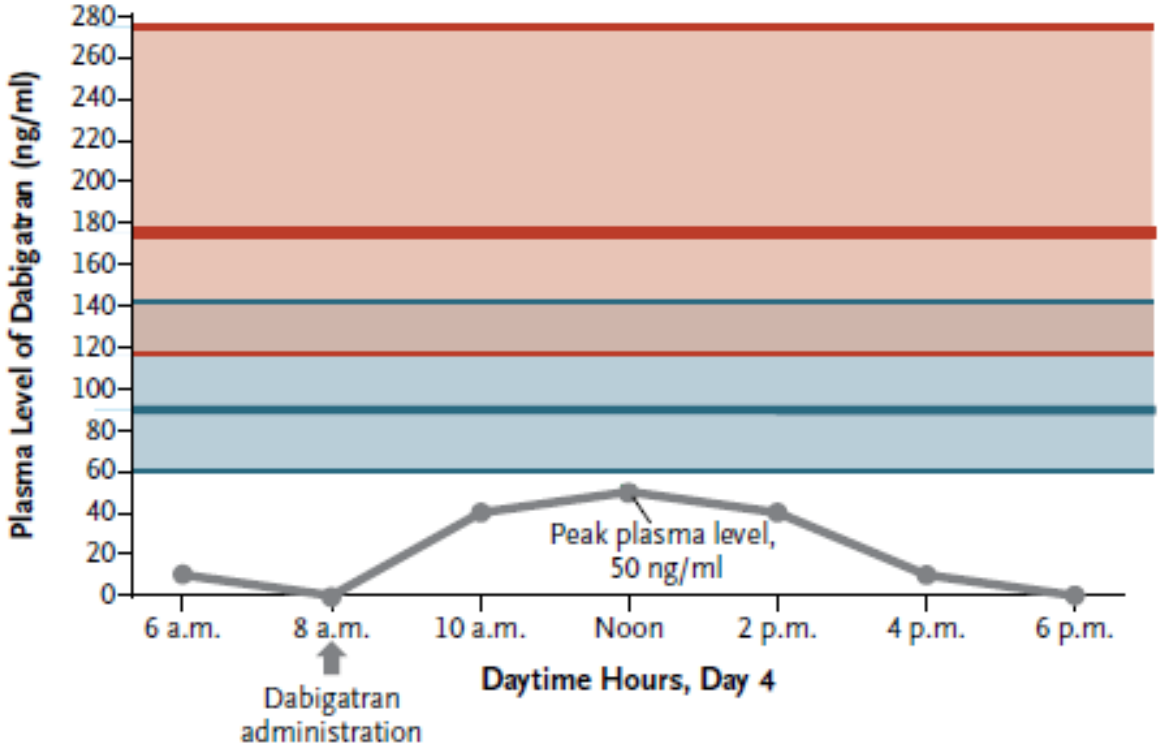
Case 3 Dabigatran

- Man, 48 jaar, gewicht 153 kg, BMI 45
- Voorgeschiedenis: Cardiaal lijden met VKF, R/ Plavix
- Naar spoedopname met CVA rechter hersenhelft
- Start IV trombolysis
- MAAR: neemt Pradaxa ipv Plavix: → Stop trombolysis
- Spiegel Dabigatran(Hemoclot test) 0 ng/mL!
- Hervatten trombolysis en R/ Dabigatran
- Evolutie: lichte neurologische restletsels
- R/ Marcoumar

Breuer, N Eng J Med 2013 368;2:2440-42

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Case 3 Dabigatran



Breuer, N Eng J Med 2013 368;2:2440-42

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Testen

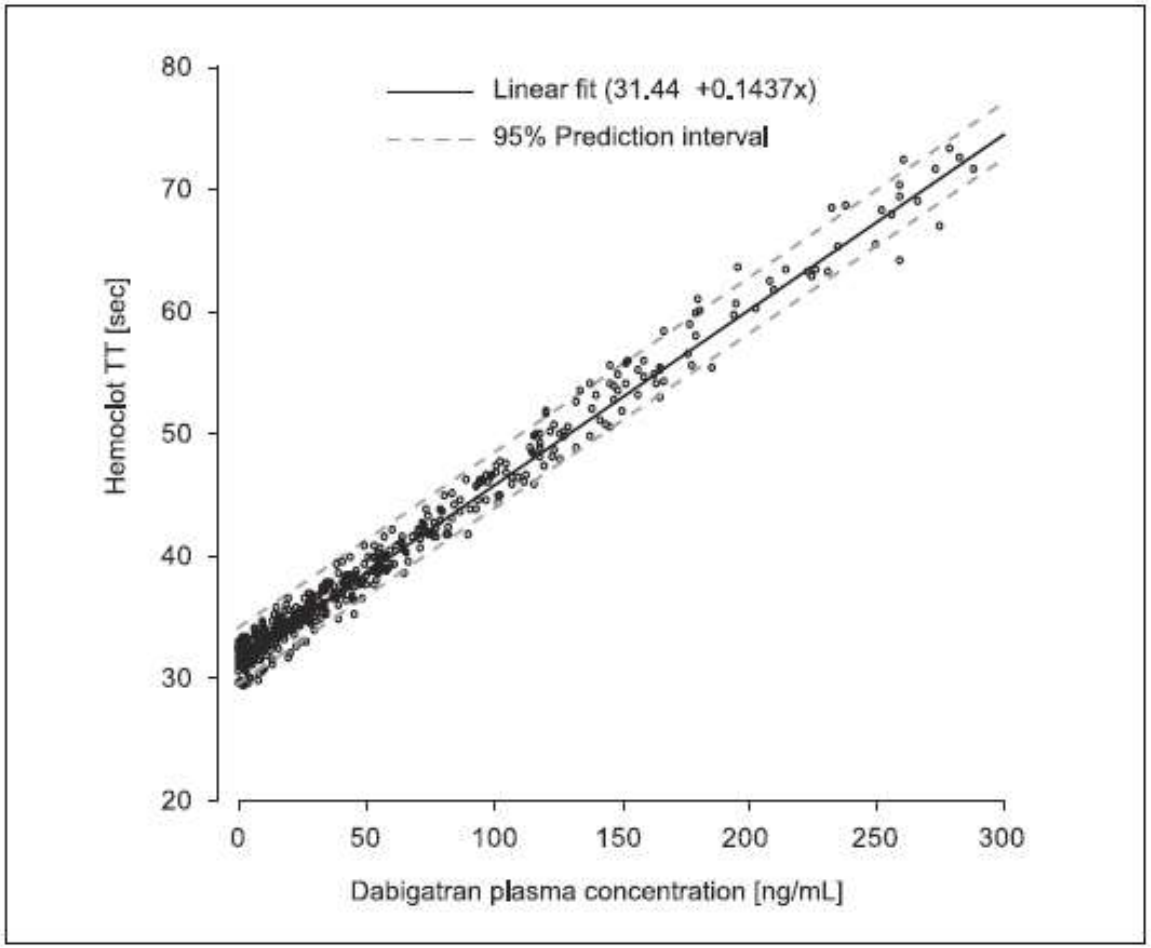
- Niet in routine voor monitoring
- Kunnen nuttig zijn bij overdosis

	Dabigatran	Rivaroxaban/Apixaban
Kwalitatief	aPTT	PT/INR
Kwantitatief	Hemoclot	Anti-FXa

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Testen: Dabigatran/Hemoclot



Van Rijn, Thromb Haemost. 2010 Jun;103(6):1116-27.

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Therapie bij bloeding

- Nog geen specifiek antidoot
- Wel:
  - pRBC
  - trombocyten
  - Tranexaminezuur(Exacyl®)
  - Hemodialysis

  - FFP
  - PCC
  - aPCC (FEIBA®)
  - rFVIIa (Novoseven®)

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Therapie bij bloeding

R/	Nadeel	Schatting van de prijs(€)
FFP	Volume overload Allergische reactie Tijdsverlies	30
PCC	↑ Risico op trombose	600
aPCC(Feiba)	↑ Risico op trombose?	792
rFactVIIa	↑ Risico op trombose	3000

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Speciale situaties

- Interacties
- Omschakeling
- Nierinsufficiëntie
- Verkeerde dosis
- Bloeding
- Peri-operatief

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Interacties

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

ROOD: contra-indicatie

ORANJE: dosis-vermindering

GEEL: dosis-vermindering bij 2*geel

D: 150 -> 100mg
A: 5 -> 2.5mg
R: 20 -> 15mg

Table 5 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dosing

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban[a]	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%[29]	No data yet	No effect[30]	No effect[27,31]
Digoxin	P-gp competition	No effect[32]	No data yet	No effect[30]	No effect[27,33]
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180%[24] (reduce dose and take simultaneously)	No data yet	+53% (SR)[30] (reduce dose by 50%)[a]	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect[24]	+40%[SmPC]	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80%[30] (reduce dose by 50%)[b]	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12–60%[24]	No data yet	No effect[30]	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2 × 75 mg)	+100%[SmPC]	No data yet	Up to +160%[27]
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)[27]
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	No data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	No data yet	+30–54%[26,27]
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase[SmPC]	No data yet	Up to +153%[27]
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	−66%[34]	−54%[SmPC]	−35%	Up to −50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	−12–30%[22–24]	No data yet	No effect	No effect[21,25]

Heidbuchel, Europace 2013 15, 625-651

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Omschakeling VKA → NOAC

- INR < 2.0: Direct
- INR 2.0-2.5: 1 dag wachten
- INR > 2.5: Nieuwe INR bepaling afhankelijk van hoogte INR en $T_{1/2}$

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Omschakeling NOAC → VKA

- NOAC en VKA samen toedienen
- Startdosis voor Fenprocoumon (Marcoumar®)
- Geen startdosis voor anderen
- INR meten juist voor volgende inname NOAC
- INR OK: NOAC stoppen
- INR 24 uur na laatste dosis NOAC

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Posologie

Indicatie	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
*Prev. van trombo-embolie bij niet-valvulaire **VKF** met 1 of meerdere risicofactoren*	2*150 mg/dag[1]	2*5 mg/dag[2]	20 mg/dag
*Prev. DVT/longembool bij majeure orthopedische **chirurgie (knie/heup)***	220 mg/dag	2*2.5 mg/dag	10 mg/dag
*Behandeling van **DVT** en secundaire preventie van DVT en longembool*			2*15 mg/dag[3]

1: 2*110 mg/dag bij > 80 jaar of nierinsufficientie of hoog bloedingsrisco/laag trombo-embolisch risico
2: 2*2.5 mg/dag bij minstens 2 van de volgende factoren: > 80 jaar, < 60Kg of creat > 1.5 mg/dL
3: Gedurende 3 weken, daarna 20 mg/dag

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Dosis bij nierinsufficiëntie

CrCl (ml/min)	Dabigatran (2 mpd)	Apixaban (2 mpd)	Rivaroxaban (1 mpd)
> 50	150	5	20
30-50	150 of 110 *	5	15
15-30	Contra-indicatie	2.5	15

*: bij hoog risico op bloeding

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Verkeerde dosis: vergissing

Vergissing	2 innamen per dag	1 inname per dag
Gemiste inname	< 6 uur na normale inname: inname + normaal schema > 6 uur na normale inname: geen + normaal schema	< 12 uur: inname + normaal schema > 12 uur: geen + normaal schema
Dubbele dosis	Volgende inname overslaan	Normaal schema volgen
?	Normaal schema volgen	Inname + normaal schema

Heidbuchel, Europace (2013) 15, 625-651

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Verkeerde dosis: overdosering
Wanneer naar ziekenhuis?

Overdosering	DABIGATRAN	APIXABAN	RIVAROXABAN
Acuut, niet onder therapie	• >10 mg/KG of ? •Kinderen •Suicide •Symptomen •Ernstige nierinsuff.	•Toxbase: > 0.5 mg/Kg •Toxinz: > 8 x no. Dosis •Kind: > enkele volw. dosis	•Toxbase: > 0.5 mg/Kg •Toxinz: > 80 mg
Acuut onder therapie	> 2 maal enkele dosis	Elke overdosis	Elke overdosis
Chronisch	Elke chron. overdosis	Elke chron. overdosis	Elke chron. overdosis

antigif centrum
centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Bloeding

Mineure bloeding

- Mechanische compressie
- Eventueel Exacyl®:
  - PO: 25 mg/Kg
  - Of IV 10 mg/Kg
- Eventueel antico. stoppen

Bloeding stopt niet

Matige bloeding

- Stop antico.
- Stop bloeding:
  - Mechanische compressie
  - Chirurgie
- Exacyl® 1g IV
- Transfusie RBC: Hb > 8 g/dL
- Transfusie bloedplaatjes:
  - > 75.000/mL
  - Bij bloeding CZS: > 100.000/mL
- Lokaliseren bloeding door chirurgie, endoscopie, radiologie

Ernstige/levens-bedreigende bloeding

- Probeer:
  - PCC*
  - aPCC**
  - rFVIIa
- Hemodialyse**

* Rivaroxaban/ Apixaban
**Dabigatran

Naar: Siegal, European Heart Journal (2013) 34, 489-500
Alikhan, Emerg Med J 2013; 0:1-6

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Electieve chirurgie

Table 9 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban[a]		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 h or 24 h after last intake)							
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	No data	No data	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 ml/min	**≥36 h**	**≥72 h**	≥24 h	≥48 h	No data	No data	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 ml/min[b]	**≥48 h**	**≥96 h**	≥24 h	≥48 h	No data	No data	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 ml/min[b]	Not indicated	Not indicated	**≥36 h**	**≥48 h**	No data	No data	**≥36 h**	**≥48 h**
CrCl <15 ml/min	No official indication for use							

Heidbuchel, Europace (2013) 15, 625-651

antigif centrum centre antipoisons

070 245 245

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Electieve chirurgie

Table 10 Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation

- Dental interventions
  - Extraction of 1 to 3 teeth
  - Paradontal surgery
  - Incision of abscess
  - Implant positioning
- Ophthalmology
  - Cataract or glaucoma intervention
- Endoscopy without surgery
- Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; . . .)

Interventions with low bleeding risk

- Endoscopy with biopsy
- Prostate or bladder biopsy
- Electrophysiological study or radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia (including left-sided ablation via single transseptal puncture)
- Angiography
- Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

Interventions with high bleeding risk

- Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; VT ablation)
- Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
- Thoracic surgery
- Abdominal surgery
- Major orthopedic surgery
- Liver biopsy
- Transurethral prostate resection
- Kidney biopsy

Heidbuchel, Europace (2013) 15, 625-651

Nieuwe Orale AntiCoagulantia

Take home message

- GEEN therapietrouw: GEEN NOAC
- DABIGATRAN: NIERFUNCTIE controle(ren)