**Bloedingen bij DOAC gebruik**

**1: FLOWSCHEMA**



**2: ANTIDOTA**

Voor dabigatran is een specifiek antidotum beschikbaar – idarucizumab (Praxbind®). Voor de Xa remmers apixaban en rivaroxaban is het specifiek antidotum andexanet alfa (Ondexxya®) beschikbaar. Voor edoxaban is geen specifiek antidotum beschikbaar, hiervoor wordt protrombinecomplex (Cofact, Beriplex) ingezet.

De kosten van de specifieke antidota zijn erg hoog (zie tabel); deze antidota moeten met beleid worden ingezet. Protrombinecomplex is effectief in het couperen van DOAC gerelateerde bloedingen en heeft derhalve nog steeds een plaats in het beleid.

Andexanet is NIET geïndiceerd voor het couperen van stollingsactiviteit van apixaban of rivaroxaban voorafgaande aan een spoedoperatie of spoedingreep.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| DOAC | Specifieke Antidotum | Kosten (1 toediening) |
| Dabigatran | Idarucizumab | 2.500 € |
| Apixaban, rivaroxaban | Andexanet alfa | 16.000 € (lage dosis)  28.800 € (hoge dosis) |

Dosering idarucizumab (Praxbind®): twee giften van 2,5 gram i.v. bolus (met 5 minuten tussen de injecties)

Dosering andexanet alfa (Ondexxya®) is afhankelijk van de gebruikte DOAC, de dosering daarvan en de tijd die verstreken is na de laatste dosis. Zie onderstaand schema:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **FXa-remmer** | **Dosering** | **Tijd sinds laatste dosering** | | |
|  |  | **< 8 uur** | **≥ 8 uur** | **Onbekend** |
| **Apixaban** | ≤ 5 mg | LAAG | LAAG | LAAG |
| > 5 mg | HOOG | LAAG | HOOG |
| Onbekend | HOOG | LAAG | HOOG |
|  |  |  |  |  |
| **Rivaroxaban** | ≤ 10 mg | LAAG | LAAG | LAAG |
| > 10 mg | HOOG | LAAG | HOOG |
| Onbekend | HOOG | LAAG | HOOG |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Initiële**  **intraveneuze**  **bolus** | **Continue**  **intraveneuze**  **bolus** | **Totaal aantal**  **Ondexxya**  **flacons** |
| **LAGE DOSIS** | 400 mg,  30 mg/minuut | 4 mg/minuut  120 minuten (480 mg)\* | 5 |
| **HOGE DOSIS** | 800 mg,  30 mg/minuut | 8 mg/minuut  120 minuten (960 mg)\* | 9 |

\*Het wordt aanbevolen het overgebleven flaconrestant ook toe te dienen

**3: BELEID DOAC GERELATEERDE BLOEDING**

Bij een bloeding moet allereerst laboratoriumonderzoek worden verricht:

* Hb, trombocyten
* Nierfunctie (i.v.m. renale klaring DOACs)
* APTT, PT

**3.1 Milde bloeding** (Bijvoorbeeld kortdurende neusbloeding, tandvleesbloeding)

* DOAC continueren of maximaal één dosering overslaan.

**3.2 Matig ernstige of ernstige bloedingen** (Bijvoorbeeld daling van Hb ≥ 1,2 mmol/L, transfusie ≥ 2 units erytrocyten of symptomatische bloeding in kritisch orgaan zoals bloeding intraoculair, intramusculair met compartiment syndroom, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal)

* DOAC staken tot nader order. Door de korte halfwaardetijd van de DOACs zal de stolling, afhankelijk van nierfunctie, snel (binnen 24-48 uur) normaliseren.
* Bepaal Hb, trombocyten, nierfunctie, APTT, PT
* Bloed afnemen voor anti-Xa bepaling voor Xa-remmers of direct thrombin inhibitor test voor dabigatran.
* Onderstaande maatregelen worden in gang gezet:
  + Directe interventie gericht op verkrijgen lokale hemostase
  + Symptomatische behandeling:
    - Mechanische compressie (bijvoorbeeld bij een ernstige neusbloeding)
    - Optimaliseer circulerend volume
    - Zo nodig transfusie erytrocyten en plasma
    - Transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 50 x 109/L
* Als een bloeding met bovenstaande maatregelen niet onder controle gebracht kan worden, dan worden de volgende maatregelen overwogen, waarbij de uitslag van APTT/PT en/of eventuele specifieke test én het tijdstip van laatste DOAC inname worden meegewogen:
  + ***Xa-remmers (apixaban, rivaroxaban, edoxaban)***
    - Protrombinecomplex (Cofact®/ Beriplex®) in een dosering van 25 IE/kg
    - Bij onvoldoende controle van de bloeding
      * Chirurgische of endoscopische procedures voor het controleren van bloedingen
      * En nogmaals protrombinecomplex (Cofact®) in een dosering van 25 IE/kg
      * En transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers
    - Bij nog steeds onvoldoende controle van de bloeding en indien de bloeding levensbedreigend is geworden:
      * **Bij Xa-remmers Apixaban en Rivaroxaban:** Andexanet alfa (Ondexxya): Bolusdosis gevolgd door infusie gedurende 2 uur ([**zie doseerschema**](https://webshare.iprova.nl/6f6s86jnsk9h0w4k/DocumentResource/e3a9403e-d729-4e27-9a76-e432a3d3f46d/document.html#DoseringAndexanet)).
      * **Bij Xa-remmer Edoxaban:** Andexanet alfa is NIET geïndiceerd voor couperen van edoxaban. Bij persisteren of verergeren van de bloeding moet het geven van recombinant factor VIIa (Novoseven®) in een dosering van 90 microgram/kg overwogen worden
  + ***Dabigatran***
    - Idarucizumab (Praxbind®) in twee giften van 2,5 gram i.v. bolus (met 5 minuten tussen de injecties).
    - Bij onvoldoende controle van de bloeding
      * Chirurgische of endoscopische procedures voor het controleren van bloedingen
      * En transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers

**3.3 Levensbedreigende, extracraniële bloedingen** (Bijvoorbeeld, daling van Hb ≥ 3,0 mmol/L, transfusie ≥ 4 units erytrocyten, hypotensie/shock):

* DOAC staken tot nader order. Door de korte halfwaardetijd van de DOACs zal de stolling, afhankelijk van nierfunctie, snel (binnen 24-48 uur) normaliseren.
* Bepaal Hb, trombocyten, nierfunctie, APTT, PT
* Bloed afnemen voor anti-Xa bepaling voor Xa-remmers of direct thrombin inhibitor test voor dabigatran.
* Onderstaande maatregelen worden in gang gezet, waarbij de uitslag van APTT/PT en/of eventuele specifieke test én het tijdstip van laatste DOAC inname worden meegewogen:
  + Directe interventie gericht op verkrijgen lokale hemostase
    - ***Xa-remmers Apixaban en Rivaroxaban***
    - Andexanet alfa (Ondexxya®) (NB wordt alleen gegeven bij patiënten met een bloeding die geleid heeft tot refractaire hemodynamische instabiliteit en/of shock, anders wordt het beleid gevolgd zoals bij edoxaban, zie hieronder): Bolusdosis gevolgd door infusie gedurende 2 uur ([**zie doseerschema**](https://webshare.iprova.nl/6f6s86jnsk9h0w4k/DocumentResource/e3a9403e-d729-4e27-9a76-e432a3d3f46d/document.html#DoseringAndexanet)).
    - Bij onvoldoende controle van de bloeding:
      * Chirurgische of endoscopische procedures voor het controleren van bloedingen
      * Transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers
  + ***Xa-remmer Edoxaban***
    - Protrombinecomplex (Cofact®/Beriplex®) in een dosering van 50 IE/kg
    - Symptomatische behandeling:
      * Mechanische compressie
      * Optimaliseer circulerend volume
      * Zo nodig transfusie erytrocyten en plasma
      * Transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers
    - Bij onvoldoende controle van de bloeding:
      * Chirurgische of endoscopische procedures voor het controleren van bloedingen
      * recombinant factor VIIa (Novoseven®) in een dosering van 90 microgram/kg)
    - Bij persisteren of verergeren van de bloeding moet opnieuw toedienen van recombinant factor VIIa (Novoseven®) in een dosering van 90 microgram/kg overwogen worden
  + ***Dabigatran***
    - Idarucizumab (Praxbind®) in twee giften van 2,5 gram i.v. bolus (met 5 minuten tussen de injecties).
    - Bij onvoldoende controle van de bloeding:
      * Chirurgische of endoscopische procedures voor het controleren van bloedingen
      * Transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers

**3.4 Intracraniële en of intraspinale bloedingen**

* DOAC staken tot nader order. Door de korte halfwaardetijd van de DOACs zal de stolling, afhankelijk van nierfunctie, snel (binnen 24-48 uur) normaliseren.
* Bepaal Hb, trombocyten, nierfunctie, APTT, PT
* Bloed afnemen voor anti-Xa bepaling voor Xa-remmers of direct thrombin inhibitor test voor dabigatran. .
* Onderstaande maatregelen worden in gang gezet, waarbij de uitslag van APTT/PT en/of eventuele specifieke test én het tijdstip van laatste DOAC inname worden meegewogen (stollingsconcentraten alleen in overleg met de consulent Trombose en Hemostase):
  + ***Xa-remmers (apixaban, rivaroxaban)***
    - Andexanet alfa (Ondexxya®): Bolusdosis gevolgd door infusie gedurende 2 uur ([**zie doseerschema**](https://webshare.iprova.nl/6f6s86jnsk9h0w4k/DocumentResource/e3a9403e-d729-4e27-9a76-e432a3d3f46d/document.html#DoseringAndexanet)).
    - En transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers
  + ***Bij Xa-remmer Edoxaban:***
    - Protrombinecomplex (Cofact®/Beriplex®) in een dosering van 50 IE/kg
    - En transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers
    - Bij persisteren of verergeren van de bloeding: recombinant factor VIIa (Novoseven®) in een dosering van 90 microgram/kg).
  + ***Dabigatran***
    - Idarucizumab (Praxbind®) in twee giften van 2,5 gram i.v. bolus (met 5 minuten tussen de injecties). Uitgifte Idarucizumab alleen na overleg met de consulent Trombose en Hemostase.
    - En transfusie trombocyten bij trombocytengetal < 100 x 109/L en/of bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers