2. Bloed en stolling

2.1. Antitrombotica

Plaatsbepaling

- Antitrombotica worden gebruikt in de behandeling en in de primaire en/of secundaire preventie van diverse cardiovasculaire problemen.
  - De antiaggregantia interfereren met de plaatjesaggregatie.
  - De anticoagulantia werken in op verschillende niveaus van de stollingscascade. Zij worden gebruikt om trombusvorming of uitbreiding ervan te voorkomen.
  - De trombolytica worden gebruikt om recent gevormde trombi op te lossen.
- Meer specifieke plaatsbepaling wordt gegeven in de rubriek *"Plaatsbepaling"* van de respectievelijke subhoofdstukken.

Ongewenste effecten

- **Risico van bloeding met alle antitrombotische middelen.**

Bijzondere voorzorgen

- **Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.**
- Preoperatief stoppen van antitrombotica [*zie Folia april 2016*.]
  - De beslissing om bij ingrepen de inname van antitrombotica te onderbreken, en zo ja, hoelang, hangt af van een aantal factoren:
    - de patiënt en zijn cardiovasculaire risicoprofiel: zijn er bij onderbreking belangrijke risico's van trombo-embolische verwikkelingen?
    - het type ingreep:
      - ingrepen met hoog bloedingsrisico zoals bv. amygdalectomie, transurethrale prostatectomie, majeure orthopedische chirurgie, neurochirurgie of heelkunde t.h.v. het achterste oogsegment
      - ingrepen met laag bloedingsrisico zoals bv. cataractheelkunde, percutane vaatheelkunde, heelkunde voor carpaal tunnel
      - tandheelkundige ingrepen: de meeste ingrepen gaan gepaard met een zeer beperkt bloedingsrisico en kunnen uitgevoerd worden zonder of met minimale aanpassingen aan de antitrombotische behandeling, mits er preventief en periprocedureel voldoende maatregelen ter preventie en beperking van bloeding genomen worden.
  - Voor de verschillende antitrombotica kunnen volgende adviezen worden gegeven (bron: *ACCP-richtlijnen*, *aanbevelingen UZGent* en richtlijn *Kennisinstituut Mondzorg*).
    - *Acetylsalicylzuur*
      - Patiënten met een laag cardiovasculair risico: acetylsalicylzuur stoppen 5-7 dagen vóór de ingreep.
      - Patiënten met een hoog cardiovasculair risico: acetylsalicylzuur niet systematisch stoppen:
        - bij ingrepen met laag bloedingsrisico de inname niet stoppen;
        - bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico: acetylsalicylzuur stoppen 7 dagen vóór de ingreep.
      - Er zijn onvoldoende gegevens in verband met een tijdelijke overschakeling naar heparine.
      - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.

- *$P2Y_{12}$-receptorantagonisten (al dan niet in associatie met acetylsalicylzuur)*
  - Bij hoog tromboserisico (eerste 3-6 maanden na een acuut coronair syndroom of stentplaatsing) worden enkel levensnoodzakelijke ingrepen uitgevoerd, waarbij de antitrombotische medicatie wordt verdergezet, tenzij bij hoog bloedingsrisico.
  - In andere gevallen kan de toediening van de $P2Y_{12}$-receptorantagonisten tijdelijk onderbroken worden, maar wordt de antitrombotische behandeling wel voortgezet met acetylsalicylzuur. Voorafgaand overleg met de cardioloog is sterk aanbevolen.
  - Indien men beslist de toediening van de $P2Y_{12}$-receptorantagonist te onderbreken, clopidogrel 5 dagen, prasugrel minstens 7 dagen en ticagrelor 3 tot 5 dagen vóór electieve chirurgie stoppen; ticlopidine 10 dagen ervoor.
  - Er zijn onvoldoende gegevens in verband met een tijdelijke overschakeling naar heparine.
  - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *Heparines (alle types)*
  - Ingrepen met laag bloedingsrisico: heparine niet stoppen.
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: het al of niet onderbreken van heparine hangt af van de indicatie van de heparinebehandeling en moet in overleg met de behandelende arts gebeuren.
  - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *Vitamine K-antagonisten*
  - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de vitamine K-antagonist niet stoppen.
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en hoog trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen en tijdelijk vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht (overbrugging of '*bridging*').
  - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en gering trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen zonder vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht (geen duidelijke meerwaarde van *'bridging'* op vlak van trombosepreventie, maar wel hoger bloedingsrisico).
  - Indien de behandeling met een vitamine K-antagonist onderbroken wordt:
    - acenocoumarol 2-4 dagen voor de ingreep stoppen.
    - fenprocoumon 7-10 dagen voor de ingreep stoppen.
    - warfarine 5 dagen voor de ingreep stoppen.
    - vitamine K-antagonist herstarten 24 uur na de ingreep.
  - Indien overbrugd wordt met heparine met laag moleculair gewicht:
    - LMWH 3 dagen voor de ingreep opstarten in therapeutische dosis eenmaal INR <2.
    - laatste dosis (halve dagdosis) ten laatste 24 uur voor de ingreep geven.
    - heparine 12-24 uur na de ingreep herstarten (of later bij hoog bloedingsrisico).
    - heparines doorgeven tot de therapeutische INR weer bereikt is.
- *Directe orale anticoagulantia (DOAC's)*
  - Inhibitoren van factor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
    - Voor de meeste tandheelkundige ingrepen is het niet nodig de inname te onderbreken; eventueel kan overwogen worden de inname op de ochtend van de ingreep over te slaan.
    - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de inname 24 uur vóór de ingreep stoppen.
    - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: de inname 48 tot 72 uur vóór de ingreep stoppen (ongeacht de nierfunctie).
  - Inhibitor van trombine (dabigatran):
    - Voor de meeste tandheelkundige ingrepen is het niet nodig de inname te onderbreken; eventueel kan overwogen worden de inname op de ochtend van de ingreep over te slaan.
    - Gezien de belangrijke klaring via de nieren varieert het moment van stoppen naargelang

de nierfunctie en het bloedingsrisico van de ingreep (van 24 uur voor de ingreep bij normale nierfunctie en laag bloedingsrisico tot 4 dagen voor de ingreep bij creatinineklaring van 30-50 ml/min/1,73m^2 en hoog bloedingsrisico, zie SKP).
- Geen tijdelijke vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht (‘*bridging*’) nodig gezien korte halfwaardetijd van de DOAC’s.
- Herstarten 24 uur (laag bloedingsrisico) tot 48 uur (hoog bloedingsrisico) na de ingreep.

2.1.1. Antiaggregantia

2.1.1.1. Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur is een irreversibele inhibitor van cyclo-oxygenase en verhindert zo de aanmaak van tromboxaan A2, waardoor de plaatjesaggregatie wordt geremd.
Hier worden enkel de preparaten op basis van acetylsalicylzuur vermeld die worden gebruikt als antiaggregantia. Voor preparaten met koorts en pijn als indicatie, *zie 8.2.2.*.

Plaatsbepaling

- (*Hyper*)*acute fase* (in afwachting van hospitalisatie) van:
  - acuut coronair syndroom: acetylsalicylzuur (bij voorkeur in oplosbare vorm; bij gebruik van maagsapresistente tabletten, deze laten stukbijten) wordt zo snel mogelijk toegediend in een eenmalige ladingsdosis van 160-325 mg.[1 2]
  - TIA: na verdwijnen van de uitvalsverschijnselen, wanneer de diagnose van TIA vaststaat: acetylsalicylzuur wordt toegediend in een eenmalige ladingsdosis van 160-325 mg, tenzij een onmiddellijke neurologische evaluatie kan plaatsvinden.[3 4]
  - CVA: toediening van acetylsalicylzuur in de pre-hospitaalfase van CVA is niet meer opgenomen in de richtlijnen. Dit in het kader van de huidige “time is brain”-aanpak met spoedopname, snelle beeldvorming en, zo mogelijk, trombolyse.[5 4]
- *Secundaire* cardiovasculaire preventie na myocardinfarct of cerebrovasculair accident:
  - acetylsalicylzuur (80-100 mg per dag, meestal in de maagsapresistente vorm) is het best onderbouwd[6 7]
  - na myocardinfarct wordt hieraan meestal gedurende 12 maanden een $P2Y_{12}$-receptorantagonist geassocieerd. Er is niet aangetoond dat het eventuele voordeel na die periode opweegt tegen het verhoogde risico op bloedingen (*zie 2.1.1.2.*)[8 9]
  - na coronaire stenting wordt hieraan meestal gedurende 3 tot 6 maanden een $P2Y_{12}$-receptorantagonist geassocieerd (*zie 2.1.1.2.*)[8]
  - na een TIA of mineur CVA wordt hieraan soms in de eerste weken een $P2Y_{12}$-receptorantagonist geassocieerd (*zie 2.1.1.2.*) [*zie Folia juli 2019*].[3 10]
- In *primaire* cardiovasculaire preventie toonden verschillende grote RCT’s dat de eventuele voordelen van acetylsalicylzuur niet opwegen tegen de nadelen (bloedingsrisico), ook niet bij diabetespatiënten [*zie Folia april 2019*].[11 12]
- *Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie*: het nut van monotherapie met acetylsalicylzuur bij laagrisicopatiënten wordt sterk betwijfeld en in de meest recente richtlijnen niet meer aangeraden.[13] De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is minder werkzaam dan de orale anticoagulantia en gaat gepaard met een even hoog bloedingsrisico.[14]
- *Pijnstilling en koortswering*: de plaats van acetylsalicylzuur is heel beperkt. De risico-batenverhouding in deze indicaties is minder gunstig dan deze van paracetamol en ibuprofen (*zie 8.1.*).
- Bij zwangere vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie wordt acetylsalicylzuur in lage dosis (80-160 mg p.d.) preventief gebruikt op basis van verschillende klinische studies (zie *rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”*).[15 16 17] Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acuut myocardinfarct en instabiele angor.
- Acuut ischemisch cerebrovasculair accident bevestigd door beeldvorming.
- Secundaire preventie bij volgende patiëntengroepen:
  - patiënten met stabiele angor;
  - patiënten met vroeger doorgemaakt myocardinfarct;
  - patiënten met vroeger doorgemaakt TIA of ischemisch CVA;
  - patiënten met perifeer vaatlijden;
  - patiënten die coronaire of perifere angioplastie of revascularisatiechirurgie hebben ondergaan.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- (Voorgeschiedenis van) gastro-duodenaal ulcus.
- Overgevoeligheid aan salicylaten of andere NSAID's (kruisovergevoeligheid mogelijk).
- Kinderen onder de 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge doses) (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding: ook met laaggedoseerd acetylsalicylzuur kunnen bloedingsproblemen zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of zelden intracraniële bloedingen optreden, soms reeds na een éénmalige dosis.
- Dyspepsie, lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; dit risico is geringer met oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten en maagsapresistente vormen. Maagbescherming met een PPI kan worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar en bij risicopatiënten, voor zover de ongewenste effecten van langdurig PPI-gebruik niet groter zijn dan de verwachte gastro-intestinale voordelen (*zie 3.1.*).
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met de NSAID's.
- Zeer zelden: mogelijk risico van syndroom van Reye, dat vooral bij kinderen letaal kan zijn [*zie Folia maart 2003 en Folia september 2003*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Lage dosis: gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (80-160 mg p.d.) is mogelijk. Het kan nuttig zijn bij vrouwen met een hoog risico op pre-eclampsie vanaf het einde van het eerste trimester. Er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 tot 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen [*zie Folia april 2016*]
  - Hoge dosis: **gebruik van acetylsalicylzuur in hoge dosis wordt best vermeden:**
    - **Eerste trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect.**
    - **Derde trimester: risico van verlengde zwangerschap en arbeid, en van vervroegde sluiting van de** *ductus arteriosus* **bij chronisch gebruik van hoge doses.**
    - **Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**
- Borstvoeding:
  - Lage dosis: gebruik van een lage dosis aspirine is mogelijk tijdens de periode van borstvoeding.
  - Hoge dosis: gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van acetylsalicylzuur in cardiovasculaire preventie dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Aangezien ouderen echter gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten van de voorgestelde geneesmiddelen en er bij hen vaker sprake is van comorbiditeiten en dus van polyfarmacie, moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden afgewogen in overleg met de patiënt. De gezondheidstoestand, maar ook de levensverwachting en levenskwaliteit van de patiënt zijn aspecten om rekening mee te houden.
- Bij gebruik van acetylsalicylzuur kan maagbescherming worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar of met een belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn (*zie 3.1.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding, bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's (inclusief de COX-2-selectieve), SSRI's of serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. Het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's vermindert bij associatie met acetylsalicylzuur.[18 19]
- Associëren van acetylsalicylzuur en NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.
- Associëren van (vooral hoge doses van) acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses. Bij patiënten met normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit door deze interactie zeer laag.

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Meer kans op bloeding en gastro-intestinale letsels bij gebruik van acetylsalicylzuur in geval van chronisch of overmatig alcoholgebruik

Posologie

- Acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct en instabiele angor): 160 à 325 mg zo vlug mogelijk na de eerste symptomen en bij voorkeur in een oplosbare vorm, nadien overgaan tot secundaire preventie (80 à 100 mg 1x/dag).
- Acute fase van een TIA, na verdwijnen van de uitvalsverschijnselen: eerste dosis van 160 à 325 mg, gevolgd door 80 à 100 mg 1x/dag.
- Preventie: 80 à 100 mg 1x/dag.

Niet-maagsapresistente preparaten

ASPIRINE (Bayer)

acetylsalicylzuur
oplosb. tabl.
30 x 100 mg 4,79 €

Maagsapresistente preparaten

ASA EG (EG)
acetylsalicylzuur
maagsapresist. tabl.
100 x 100 mg b € 9,18 €

ASAFLOW (Orifarm Healthcare)
acetylsalicylzuur
maagsapresist. tabl.
56 x 80 mg b € 7,78 €
112 x 80 mg b € 9,22 €
168 x 80 mg b € 11,55 €
de verpakking van 168 x 80 mg is beschikbaar in blister en in tablettencontainer
168 x 80 mg 5,71 €
de verpakking van 168 x 80 mg is beschikbaar in blister en in tablettencontainer
56 x 160 mg 10,80 €

CARDIOASPIRINE (Bayer)
acetylsalicylzuur
maagsapresist. tabl.
84 x 100 mg 11,94 €

CARDIOASPIRINE (PI-Pharma)
acetylsalicylzuur
maagsapresist. tabl.
84 x 100 mg 11,94 €
parallelinvoer

2.1.1.2. $P2Y_{12}$-receptorantagonisten

2.1.1.2.1. Thiënopyridines

Clopidogrel, prasugrel en ticlopidine zijn irreversibele $P2Y_{12}$-receptorantagonisten die interfereren met de plaatjesactivatie. Clopidogrel en prasugrel zijn prodrugs die in de lever omgezet worden tot een actieve metaboliet.

Plaatsbepaling

- Clopidogrel in monotherapie wordt in de secundaire cardiovasculaire preventie gebruikt wanneer acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt[20], maar werd niet specifiek bestudeerd in deze populaties. Daarnaast is er een toenemend gebruik van thiënopyridines in monotherapie als alternatief voor acetylsalicylzuur voor langdurige secundaire cardiovasculaire preventie. Het ontbreekt echter aan voldoende kwaliteitsvolle en langdurige studies om de voor- en nadelen ervan te kunnen afwegen ten opzichte van acetylsalicylzuur en te bepalen welke patiëntengroepen er baat bij zouden kunnen hebben [*zie Folia februari 2026*].
- Bij een acuut coronair syndroom worden clopidogrel of prasugrel (of ticagrelor, *zie 2.1.1.2.2.*) reeds in de acute fase toegediend[21] en daarna doorgegeven in combinatie met acetylsalicylzuur ("*dual antiplatelet therapy*" of DAPT), meestal gedurende 12 maanden [*zie Folia oktober 2025*].[8] Ook bij patiënten met stabiel chronisch coronairlijden die behandeld worden met stenting wordt meestal gedurende 3-6 maanden DAPT gegeven.[8 22] Na deze termijnen is er geen bewijs dat het toegenomen bloedingsrisico opweegt tegen de mogelijke winst.[9] Er is geen bewijs dat de risico-batenbalans van prasugrel beter is dan die van clopidogrel (prasugrel is doeltreffender dan clopidogrel, maar gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico) [*zie Folia januari 2016*].[23]
- Clopidogrel + acetylsalicylzuur wordt gebruikt in de periode kort na een doorgemaakt TIA of mineur CVA [*zie Folia juli 2019*].[3 24]
- Voor de preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie is de combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur minder werkzaam dan de orale anticoagulantia en gaat gepaard met een even hoog bloedingsrisico.[14]
- Ticlopidine heeft slechts een zeer beperkte plaats in cardiovasculaire preventie, o.a. wegens zijn hematologische ongewenste effecten.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Clopidogrel:
  - in monotherapie (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*):
    - na een myocardinfarct;
    - na een ischemisch cerebrovasculair accident;
    - bij patiënten die lijden aan een perifere arteriële aandoening.
  - in associatie met acetylsalicylzuur:
    - acuut coronair syndroom;
    - na electieve PTCA;
    - de eerste 3 weken na TIA of mineur CVA;
    - bij voorkamerfibrillatie: preventie van arteriële trombo-embolische events bij patiënten met laag bloedingsrisico die niet kunnen behandeld worden met orale anticoagulantia (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Prasugrel (altijd in associatie met acetylsalicylzuur): acuut coronair syndroom met percutane coronaire angioplastie.
- Ticlopidine: preventie van arteriële trombo-embolische events bij bv. coronaire en perifere angioplastie, en sommige types hemodialyse (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Prasugrel: ook antecedenten van CVA of TIA.
- Ticlodipine: ook antecedenten van leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, trombocytopenische purpura.
- Clopidogrel, prasugrel: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP). Clopidogrel wordt op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Bloeding (groter risico met prasugrel dan met clopidogrel).
- Hematologische toxiciteit, vooral met ticlopidine, minder met clopidogrel en prasugrel: beenmergdepressie (vooral neutropenie), trombotische trombocytopenische purpura.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding zijn geruststellend

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van de thiënopyridines in cardiovasculaire preventie dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Aangezien ouderen echter gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten van de voorgestelde geneesmiddelen en er bij hen vaker sprake is van comorbiditeiten en dus van polyfarmacie, moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden afgewogen in overleg met de patiënt. De gezondheidstoestand, maar ook de levensverwachting en levenskwaliteit van de patiënt zijn aspecten om rekening mee te houden.
- Clopidogrel in monotherapie heeft slechts een beperkte plaats in de secundaire cardiovasculaire preventie. Het wordt vooral gebruikt wanneer acetylsalicylzuur (*zie 2.1.1.1.*) gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen, maar werd niet specifiek bestudeerd in deze populaties.
- *Dual antiplatelet therapy* (acetylsalicylzuur + clopidogrel) is voordelig na een myocardinfarct en na het plaatsen van een stent (voor stabiele angor of acuut coronair syndroom) voor een begrensde periode. Het risico op bloedingen neemt echter toe bij ouderen, te meer omdat de nierfunctie meestal afneemt met de leeftijd en er vaker sprake is van comorbiditeiten. Een beoordeling van de risico-batenverhouding is noodzakelijk en de beslissing moet in overleg met de patiënt worden genomen. In geval van *dual antiplatelet therapy* moet maagbescherming met een PPI worden overwogen. Is het risico op bloedingen te groot, dan kan monotherapie met een antiaggregans worden overwogen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van thiënopyridines met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Clopidogrel (prodrug) is een substraat van CYP2C19, CYP3A4 en P-gp, en een inhibitor van CYP2B6 en CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*). De omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet kan geremd worden door protonpompinhibitoren (vooral omeprazol, esomeprazol en in mindere mate lansoprazol), met vermindering van het antiaggregerend effect en verhoogd risico van

cardiovasculaire events. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.
- Ticlopidine is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2B6 en CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Clopidogrel is een prodrug die gedeeltelijk via CYP2C19 omgezet wordt naar een actieve metaboliet. Bij patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme (door CYP2C19-polymorfisme) wordt minder actieve metaboliet gevormd en kan het effect op de plaatjesfunctie verminderd zijn.
- Ticlopidine: regelmatige controle van het bloedbeeld is nodig.

Clopidogrel

Posol.
preventie: 75 mg 1x/dag (bij acute coronaire syndromen: eventueel eenmalige ladingsdosis van 300 à 600 mg)

CLOPIDOGREL AB (Aurobindo)
clopidogrel (waterstofsulfaat)
filmomh. tabl.
28 x 75 mg R/ b 8,80 €
98 x 75 mg R/ b 16,66 €

CLOPIDOGREL EG (EG)
clopidogrel (waterstofsulfaat)
filmomh. tabl.
28 x 75 mg R/ b 8,80 €
98 x 75 mg R/ b 16,66 €

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (Sandoz)
clopidogrel (hydrochloride)
filmomh. tabl.
28 x 75 mg R/ b 8,80 €
98 x 75 mg R/ b 16,66 €

CLOPIDOGREL KRKA (KRKA)
clopidogrel (hydrochloride)
filmomh. tabl.
28 x 75 mg R/ b 8,80 €
84 x 75 mg R/ b 15,08 €
100 x 75 mg R/ b 16,90 €

CLOPIDOGREL TEVA (Teva)
clopidogrel (waterstofsulfaat)
filmomh. tabl.
100 x 75 mg R/ b 16,85 €

CLOPIDOGREL VIATRIS (Viatris)
clopidogrel (besilaat)
filmomh. tabl.
30 x 75 mg R/ b 9,01 €
90 x 75 mg R/ b 15,73 €

PLAVIX (Sanofi Belgium)
clopidogrel (waterstofsulfaat)
filmomh. tabl.
30 x 300 mg U.H. [43 €]

Prasugrel

Posol.
10 mg 1x/dag; bij patiënten ouder dan 75 jaar en patiënten die minder dan 60 kg wegen: 5 mg 1x/dag (bij acute coronaire syndromen: eventueel eenmalige ladingsdosis van 60 mg)

EFIENT (Substipharm)
prasugrel (hydrochloride)
filmomh. tabl.
28 x 5 mg R/ b € 28,82 €
84 x 10 mg R/ b € 71,00 €

EFIENT (PI-Pharma)
prasugrel (hydrochloride)
filmomh. tabl.
84 x 10 mg R/
parallelle distributie

Ticlopidine

Posol. 250 mg 2x/dag

TICLID (Eurocept)
ticlopidine, hydrochloride
filmomh. tabl.
60 x 250 mg R/ ►a ►b ►c 23,52 €

2.1.1.2.2. Reversibele $P2Y_{12}$-receptorantagonisten

Cangrelor en ticagrelor zijn antiaggregantia, chemisch verwant aan adenosine. Het zijn directe (geen prodrugs) en reversibele $P2Y_{12}$-receptorantagonisten.

Plaatsbepaling

- Ticagrelor werd vooral bestudeerd bij acuut coronair syndroom met stenting.[25] De plaats van ticagrelor ten opzichte van de andere antiaggregantia gebruikt bij coronairlijden, is niet duidelijk. Er is geen bewijs dat de risico-batenbalans van ticagrelor beter is dan die van clopidogrel (ticagrelor is doeltreffender dan clopidogrel, maar gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico) [*zie Folia januari 2018* en *Folia januari 2026*].[23]
- Cangrelor wordt intraveneus toegediend en is dus een alternatief voor de perorale $P2Y_{12}$-receptorantagonisten wanneer perorale toediening onmogelijk is, maar heeft daarnaast geen duidelijke meerwaarde ten opzichte van clopidogrel: cangrelor is niet doeltreffender en het is veel duurder [*zie Folia maart 2019*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cangrelor: verminderen van trombotische cardiovasculaire events tijdens percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur, bij patiënten die vóór deze interventie geen orale $P2Y_{12}$-receptorantagonist kregen toegediend en bij wie de orale toediening ervan niet mogelijk of niet wenselijk is.
- Ticagrelor: preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen, altijd in associatie met acetylsalicylzuur bij patiënten
  - met acuut coronair syndroom;
  - met myocardinfarct in de voorgeschiedenis en verhoogd trombo-embolisch risico.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Cangrelor: ook antecedent van CVA of TIA.
- Ticagrelor: ook antecedenten van intracraniële bloeding en ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding (groter risico dan met clopidogrel).
- Dyspneu.
- Hartgeleidingsstoornissen (met ventriculaire pauzes, vooral bij de start van de behandeling).
- Zelden: overgevoeligheidsreacties.
- Ticagrelor: ook hoofdpijn, hyperuricemie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Cangrelor mag niet gelijktijdig met clopidogrel toegediend worden omdat cangrelor het antiaggregerend effect van clopidogrel vermindert.
- Ticagrelor is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risico van bradycardie en bij patiënten met astma of COPD.

Cangrelor

KENGREXAL (Chiesi)
cangrelor (natrium)
inj./inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
10 x 50 mg U.H. [2.968 €]

Ticagrelor

Posol.
- acuut coronair syndroom: 90 mg 2x/dag (na eenmalige oplaaddosis van 180 mg)
- myocardinfarct in de voorgeschiedenis: 60 mg 2x/dag*
* met de huidige in België beschikbare specialiteit is het niet meer mogelijk de posologie voor deze indicatie te bekomen

BRILIQUE (AstraZeneca)
ticagrelor
filmomh. tabl.
56 x 90 mg R/ 51,75 €
168 x 90 mg R/ 140,00 €
orodisp. tabl.
10 x 90 mg U.H. [11 €]

TICAGRELOR EG (EG)
ticagrelor
filmomh. tabl.
56 x 90 mg R/ ►b 27,26 €
168 x 90 mg R/ ►b 66,12 €

TICAGRELOR SANDOZ (Sandoz)
ticagrelor
filmomh. tabl.
56 x 90 mg R/ ►b 27,25 €
168 x 90 mg R/ ►b 66,10 €

2.1.1.3. Epoprostenol

Epoprostenol is een natuurlijk prostaglandine (PGI2), een type prostaglandine dat wordt gevormd in de vaatwand. Het heeft in tegenstelling tot andere prostaglandines, een krachtige dosisafhankelijke trombocytenaggregatieremmende en vasodilaterende werking.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bij hemodialyse, in noodsituaties, wanneer het gebruik van heparine gepaard zou gaan met een te hoog bloedingsrisico of gecontra-indiceerd is.
- Pulmonale hypertensie.

Contra-indicaties

- Ernstige linkerventrikeldisfunctie.
- Ontwikkeling van pulmonaal oedeem tijdens titratie (verder chronisch gebruik gecontra-indiceerd).

Ongewenste effecten

- Bloeding, trombocytopenie.
- Warmte-opwellingen, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, pijn ter hoogte van de kaak.
- Hypotensie, brady- en tachycardie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van epoprostenol tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van epoprostenol met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

FLOLAN (GSK)
epoprostenol (natrium)
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., thermostabiele formule]
1 x 0,5 mg + 50 ml solv. U.H. [43 €]
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [3x flac., thermostabiele formule]
1 x 1,5 mg + 2x 50 ml solv. U.H. [54 €]
weesgeneesmiddel

VELETRI (Janssen-Cilag)
epoprostenol (natrium)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 0,5 mg U.H. [43 €]
1 x 1,5 mg U.H. [54 €]

2.1.1.4. Antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren

Tirofiban is een antagonist van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren die een rol spelen bij de bloedplaatjesaggregatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Vroegtijdige behandeling bij patiënten met instabiele angor en infarct zonder ST-elevatie ter preventie van ontwikkeling van infarct, steeds in associatie met acetylsalicylzuur en heparine.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico (voorgeschiedenis van hersenbloeding, intracraniële aandoeningen, recent CVA, stollingsstoornissen).
- Tirofiban: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

Tirofiban

AGGRASTAT (Advanz)
tirofiban (hydrochloride)
inf. oploss. i.v. [zak]
1 x 250 ml 0,05 mg / 1 ml U.H. [156 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 50 ml 0,25 mg / 1 ml U.H. [156 €]

2.1.2. Anticoagulantia

Plaatsbepaling

- De voordelen van een antistollingsbehandeling (voorkomen van trombusvorming) worden altijd afgewogen tegen het bloedingsrisico.
- *Preventie en behandeling van arteriële trombo-embolie:*
  - Behandeling in de acute fase van een acuut coronair syndroom in het ziekenhuis (heparines, fondaparinux, bivalirudine).[21]
  - Preventie bij klepprothesen en hartkleplijden: bij mechanische hartklepprothesen[26] en matig ernstige tot ernstige mitraalstenose met indicatie voor anticoagulatie[27] zijn directe orale anticoagulantia (DOAC's) gecontra-indiceerd en blijven vitamine K-antagonisten de enige optie. In afwezigheid van gegevens over de werkzaamheid van DOAC's in de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprosthetische klep, zijn ook dan vitamine K-antagonisten de beste optie.[26] Indien er een indicatie is voor een anticoagulerende behandeling (bijvoorbeeld voorkamerfibrillatie (VKF)) bij patiënten met kleplijden anders dan mitraalstenose[28] of meer dan 3 maanden na de plaatsing van een bioprosthetische klep[26] , worden de DOAC's in de meest recente richtlijnen wel gezien als een goed alternatief voor vitamine K-antagonisten.
  - Preventie bij patiënten met voorkamerfibrillatie: bij VKF is de antitrombotische benadering minstens even belangrijk als de benadering van het ritmeprobleem (*zie 1.8.*). Bij sommige patiënten met een laag tromboserisico kan de antitrombotische behandeling evenwel achterwege gelaten worden omdat de voordelen ervan niet opwegen tegen het bloedingsrisico. Er bestaan verschillende schalen om het tromboserisico in te schatten bij VKF, de meeste organisaties gebruiken de CHA_2DS_2-VASc-score. De ESC beveelt sinds kort aan om de CHA_2DS_2-VA-risicoscore te gebruiken, die dezelfde criteria hanteert als de CHA_2DS_2-VASc-risicoscore, met uitzondering van het criterium geslacht.[29] [30] Voor het bloedingsrisico wordt vaak de HAS-BLED schaal gebruikt. Vitamine K-antagonisten en DOAC's kunnen gebruikt worden, met vergelijkbare werkzaamheid. De meeste richtlijnen verkiezen DOAC's wegens het gebruiksgemak en een lager bloedingsrisico [*zie Folia januari 2020*].[31] [32]
- Bij *preventie van diepe veneuze trombose* worden heparines met laag moleculair gewicht, vitamine K-antagonisten of DOAC's gegeven. Het nut van anticoagulatie staat vast bij de preventie in

hoogrisicosituaties (bv. majeure orthopedische, abdominale of pelvische chirurgie). Voor wat betreft preventie bij minder risicovolle situaties (bv. bedlegerige patiënten) wordt een risico-batenafweging gemaakt.[33]

- Bij *behandeling van diepe veneuze trombose en longembool* worden initieel heparines met laag moleculair gewicht of DOAC's gegeven. Enkel de DOAC's apixaban en rivaroxaban zijn in deze indicatie onderzocht als initiële behandeling; dabigatran en edoxaban werden enkel onderzocht na een initiële behandeling met LMWH's. Voortzetting van de behandeling gedurende enkele maanden gebeurt met vitamine K-antagonisten of DOAC's: hun werkzaamheid is vergelijkbaar.[34] [35] De meeste richtlijnen verkiezen DOAC's wegens het gebruiksgemak en een lager bloedingsrisico. In sommige gevallen (contra-indicaties voor vitamine K-antagonisten én DOAC's, zwangerschap, patiënten met kanker) kan de behandeling ook worden voortgezet met LMWH's.[36]
- DOAC's hebben als voordeel een groter gebruiksgemak (geen INR-controle, vaste dosering), maar als nadelen dat routine-monitoring niet mogelijk is, dat niet voor alle DOAC's een antidoot beschikbaar is en hun hogere kostprijs [*zie Folia januari 2017 et Folia januari 2020*].
- Het gebruik van niet-gefractioneerde (klassieke) heparines is beperkt tot acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie). Heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH's) worden gebruikt bij de andere indicaties, waarvoor ze een betere risico-batenverhouding hebben.
- De plaats van danaparoïde, fondaparinux en bivaluridine is beperkt tot acute situaties of bij patiënten waarbij de gangbare therapie niet geschikt is (zie *rubriek "Indicaties" in de respectievelijke subhoofdstukken*).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van anticoagulantia dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- In geval van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht, wat vaker voorkomt bij ouderen, zijn bijzondere voorzorgen nodig wegens een verhoogd risico op bloedingen (bv. dosisaanpassing en controle van de nierfunctie).
- De HAS-BLED-score kan worden gebruikt om het potentiële bloedingsrisico met anticoagulantia te beoordelen. Een score van 3-4 vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van anticoagulantia, maar vereist bijzondere aandacht.

2.1.2.1. Orale anticoagulantia

2.1.2.1.1. Vitamine K-antagonisten

De vitamine K-antagonisten (coumarine-anticoagulantia) inhiberen t.h.v. de lever de synthese van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X, en van de stollingsinhibitoren proteïne C en proteïne S.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Bij mechanische hartklepprothesen[26] en matig ernstige tot ernstige mitraalstenose met indicatie voor anticoagulatie[27] zijn DOAC's gecontra-indiceerd en blijven vitamine K-antagonisten de enige optie. In afwezigheid van gegevens over de werkzaamheid van DOAC's in de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprosthetische klep, zijn ook dan vitamine K-antagonisten de beste optie. Ook voor de behandeling van trombotische events of de preventie van recidieven ervan bij patiënten met antifosfolipidensyndroom zijn ze de enige optie [*zie Folia januari 2020*].[26] [37]
- De vitamine K-antagonisten blijven eveneens een goed onderbouwde behandeling bij heel wat patiënten wanneer langdurige orale anticoagulatie gewenst is [*Folia januari 2017 en Folia januari 2020*]. De verlenging van de protrombinetijd is een maat voor het effect van vitamine K-antagonisten, en wordt uitgedrukt als *International Normalized Ratio* (INR).
- De vitamine K-antagonisten beschikbaar in België zijn acenocoumarol (halfwaardetijd van 8 uur,

overeenkomend met een antistolling van 48 uur na de laatste inname), warfarine (halfwaardetijd van 20 à 60 uur, overeenkomend met een antistolling van 2 à 5 dagen na de laatste inname) en fenprocoumon (halfwaardetijd van 140 à 160 uur, overeenkomend met een antistolling van 1 à 2 weken na de laatste inname).

- De vitamine K-antagonisten met lange halfwaardetijd geven een meer stabiele anticoagulatie.
- Warfarine is de best bestudeerde vitamine K-antagonist.
- Dikwijls worden vitamine K-antagonisten reeds gestart tijdens de heparinetherapie, en wordt heparine gedurende enkele dagen voortgezet tot de gewenste INR is bereikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen, zoals bij diepe veneuze trombose en longembool, aansluitend op de initiële behandeling met heparine.
- Hartklepprothesen.
- Voorkamerfibrillatie: in primaire en secundaire preventie (na doorgemaakt TIA of CVA).

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Diabetische retinopathie.
- **Zwangerschap (vooral eerste trimester en einde van de zwangerschap).**
- Acenocoumarol en warfarine: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **De vitamine K-antagonisten zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Bloeding.
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: huidnecrose, allergische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: **vitamine K-antagonisten zijn gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester (teratogeen effect en risico op spontane abortus) en op het einde van de zwangerschap (verhoogd risico van bloedingen bij de moeder en de pasgeborene).** Voor de meeste indicaties heeft overschakelen naar heparines met laag moleculair gewicht de voorkeur, maar als tromboprofylaxe bij vrouwen met kunsthartkleppen zijn deze onvoldoende onderzocht. Op strikte indicatie (vrouwen met kunsthartkleppen) kunnen vitamine K-antagonisten gedurende de hele zwangerschap voortgezet worden; volgens sommige bronnen gaat de voorkeur dan uit naar acenocoumarol.
- Borstvoeding: deze preparaten kunnen worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van vitamine K-antagonisten dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). *Zie ook 2.1.2.*.
- Voor de preventie van trombo-embolische events bij voorkamerfibrillatie gaat de voorkeur vaak uit naar directe orale anticoagulantia (DOAC's), ook bij oudere patiënten (*zie 2.1.2.* > rubriek "Plaatsbepaling"). Echter, bij patiënten die reeds anticoagulantia gebruiken en die goed gecontroleerd zijn met een vitamine K-antagonist, blijft een systematische overstap op een DOAC toch af te raden wegens een verhoogd risico op bloedingen.[38]
- Vitamine K-antagonisten zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Bij oudere patiënten, die gevoeliger zijn voor vitamine K-antagonisten, is het vaak moeilijker om een stabiele INR te bekomen. Het is belangrijk om meer voorzorgsmaatregelen te nemen met het oog op interacties met

andere geneesmiddelen (zie Tabel 2a. INVLOED VAN GENEESMIDDELEN OP HET EFFECT VAN DE VITAMINE K-ANTAGONISTEN) en lagere doses te gebruiken bij het opstarten van de behandeling.
- Bij patiënten ouder dan 75 jaar is het raadzaam om de nierfunctie te controleren vóór het starten van de behandeling en met regelmatige tussenpozen.
- Bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, die worden behandeld met een oraal anticoagulans, worden soms PPI's voorgesteld. Deze indicatie staat niet in de SKP's van PPI's.
- Bij ouderen die vitamine K-antagonisten gebruiken, is de aanpak van bloedingen dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van vitamine K-antagonisten met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Bepaalde geneesmiddelen kunnen het anticoagulerend effect van de vitamine K-antagonisten beïnvloeden door farmacodynamische of farmacokinetische mechanismen (dit laatste vooral door invloed op hun afbraak). Ook met sommige middelen op basis van planten en voedingsmiddelen wordt een interactie vermoed, maar hierover bestaat veel minder duidelijkheid.
- De farmacodynamische interacties gelden voor de drie beschikbare vitamine K-antagonisten. De farmacokinetische interacties gelden zeker voor warfarine, dat best bestudeerd is, maar waarschijnlijk ook voor acenocoumarol en fenprocoumon.
- De voornaamste interacties worden vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*
- Bij associëren van eender welk geneesmiddel is voorzichtigheid geboden. Meer frequente meting van de INR nodig, zeker bij associëren van een geneesmiddel vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*
- De vitamine K-antagonisten zijn substraten van CYP2C9; warfarine is daarnaast ook een substraat van CYP1A2 en van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Tabel 2a. INVLOED VAN GENEESMIDDELEN OP HET EFFECT VAN DE VITAMINE K-ANTAGONISTEN

De meeste informatie is afkomstig van observaties met warfarine, maar er wordt verondersteld dat de waarschuwing ook geldt voor de andere vitamine K-antagonisten. Wanneer hieronder een klasse wordt vermeld, worden de geneesmiddelen behorend tot deze klasse niet apart vermeld.

TOENAME OF DALING VAN HET EFFECT Werd beschreven met volgende middelen en *klassen*: • Fenytoïne • *Middelen bij chronische hepatitis C* (zie *www.hep-druginteractions.org*) • *Middelen tegen retrovirussen (HIV)* (zie *www.hiv-druginteractions.org*) en de associatie nirmatrelvir + ritonavir
TOENAME VAN HET EFFECT Werd beschreven met volgende middelen en *klassen*: • Acetylsalicylzuur • Amiodaron • *Androgenen en anabole steroïden* • *Antibiotica* • *Andere antitrombotica (antiaggregantia, anticoagulantia, trombolytica)* • Capecitabine • *Cefalosporines (vooral cefazoline)* • Cimetidine • *Corticosteroïden (vooral bij systemisch gebruik van hoge doses)*

- Co-trimoxazol
- Deferasirox
- Disulfiram
- *Fibraten*
- Fluconazol
- Fluorouracil
- Itraconazol
- Leflunomide
- Levothyroxine
- Metronidazol (wellicht ook met ornidazol)
- Miconazol (alle toedieningsvormen)
- Noscapine
- *NSAID's*
- Omega-3-vetzuren (vooral hoge doses)
- Orlistat
- Piroxicam
- Propafenon
- *SSRI's en SNRI's*
- *Statines (vooral rosuvastatine)*
- Sulfamethoxazol
- Tamoxifen
- Tegafur
- Tibolon
- Voriconazol
- Vortioxetine

DALING VAN HET EFFECT
Werd beschreven met volgende middelen:

- Aprepitant
- Azathioprine
- Bosentan
- Carbamazepine
- Colestyramine
- Enzalutamide
- Fenobarbital
- Flucloxacilline
- Fosaprepitant
- Letermovir
- Mercaptopurine
- Primidon
- Propylthiouracil
- Rifampicine (mogelijk ook met rifabutine, rifamycine en rifaximine)
- Sigarettenrook
- Sint-janskruid
- Teriflunomide
- Thiamazol
- Vitamine K

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*

- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Het streefcijfer bij de meeste indicaties is een INR 2 tot 3, bij sommige mechanische hartkleppen 2,5 tot 3,5. De dosering moet aangepast worden in functie van de INR.
- Bij elke wijziging in de behandeling (zeker bij toevoegen of stoppen van een geneesmiddel vermeld in *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*) bij een patiënt behandeld met een vitamine K-antagonist, moet de INR binnen korte termijn gecontroleerd worden.
- Bij afwezigheid van leverlijden lijkt beperkt of matig drinken van alcohol het effect van de vitamine K-antagonisten niet te beïnvloeden. Bij chronische, overmatige drinkers kunnen hoger dan verwachte doses vitamine K-antagonist nodig zijn (snellere afbraak in de lever). Bij occasioneel overmatig drinken (binge-drinken) zijn uitgesproken schommelingen in de INR beschreven, zeker bij patiënten met leverinsufficiëntie.
- Sommige patiënten zijn op genetische basis extra gevoelig voor warfarine.
- **Overdosering:**
  - bij INR < 5,0 zonder significante bloeding: de weekdosis verminderen met 10 à 20% (INR-controle na 1 week);
  - bij INR tussen 5,0 en 9,0 zonder significante bloeding:
    - bij gering bloedingsrisico: 1 à 2 doses overslaan; warfarine herstarten aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ⩽ 3,0 (INR-controle elke 2 dagen);
    - bij hoog bloedingsrisico (bv. hoge leeftijd, antecedenten van bloeding): vitamine K-antagonist stoppen en 1 tot 2 mg vitamine K per os toedienen (*zie 14.2.1.4.*); warfarine herstarten aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ⩽ 3,0 (INR-controle elke 2 dagen).
  - bij INR > 9,0 zonder significante bloeding: vitamine K-antagonist stoppen en 2 à 4 mg vitamine K per os toedienen (*zie 14.2.1.4.*); bijkomend 2 mg vitamine K (per os) toedienen als na 24 uur de INR nog hoger is dan 5,0; warfarine herstarten aan een ten minste 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ⩽ 3,0;
  - bij ernstige bloeding, ongeacht de INR-stijging: dringende ziekenhuisopname, waar vitamine K traag intraveneus toegediend kan worden (5 à 10 mg bij aanvang, te herhalen indien INR na 3 uur onvoldoende gedaald; max 40 mg/24u), bij hoogdringendheid geassocieerd aan toediening van protrombinecomplexconcentraat (PCC, een concentraat van stollingsfactoren II, VII, IX en X) of eventueel vers plasma (geen eerste keuze).

Posologie

- De dosis van een vitamine K-antagonist nodig om de gewenste graad van antistolling (INR) te bereiken is individueel zeer wisselend.
- Het streefcijfer bij de meeste indicaties is een INR 2 tot 3, bij sommige mechanische hartkleppen 2,5 tot 3,5.
- Toediening van een ladingsdosis wordt niet meer toegepast.
- Bij ouderen patiënten, bij ondervoeding en bij inname van interagerende medicatie zijn lagere initiële doses aangewezen.

Acenocoumarol

SINTROM (Merus Labs Luxco)
acenocoumarol
tabl.
100 x 1 mg R/ b € 7,97 €
tabl. (deelb. in 4 niet kwantit.)
20 x 4 mg R/ b € 7,52 €

Fenprocoumon

MARCOUMAR (Viatris)
fenprocoumon
tabl. (deelb. in 4 kwantit.)
25 x 3 mg R/ b € 8,03 €

Warfarine

MAREVAN (Therabel)
warfarine, natrium
tabl. (deelb. kwantit.)
60 x 5 mg R/ b € 14,97 €

2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's)

Dabigatran, apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn DOAC's. Dabigatran inhibeert rechtstreeks trombine; dabigatran etexilaat is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot het actieve dabigatran. Apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn specifieke inhibitoren van factor Xa.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*.
- Rivaroxaban in een lage dosis, geassocieerd aan acetylsalicylzuur, heeft als indicatie in de SKP de secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met coronaire hartziekte en/of perifeer arterieel vaatlijden. De risico-batenverhouding in deze indicatie is echter onduidelijk: de winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit is ongeveer even groot als de toename van het bloedingsrisico [*zie Folia mei 2020*].[39]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Apixaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembool bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese);
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF);
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
- Dabigatran:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van DVT en longembool bij majeure orthopedische chirurgie;
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
  - Bij kinderen:
    - behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie (VTE).
- Edoxaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
    - behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.
- Rivaroxaban:
  - Bij volwassenen:
    - preventie van DVT en longembool bij majeure orthopedische chirurgie;

- preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF;
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool.
- Lage dosis (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*):
  - preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico op ischemische voorvallen (steeds in associatie met acetylsalicylzuur)
  - preventie van atherotrombotische complicaties na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers (steeds in associatie met 1 of meerdere antiaggregantia)
- Bij kinderen:
  - behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie (VTE).

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Mechanische kunstkleppen; gedurende de eerste 3 maanden na plaatsing van een bioprosthetische klep.
- Matig ernstige tot ernstige mitraalstenose
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose gepaard met antifosfolipidensyndroom, wordt afgeraden wegens hoger risico van recidieftrombose dan met vitamine K-antagonisten [*zie Folia januari 2020*].
- Leverlijden met coagulopathie (SKP). Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt rivaroxaban als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose (evenwel enkel bij matig ernstige en ernstige cirrose) beoordeeld.
- Dabigatran: ook ernstige nierinsufficiëntie: bij volwassenen eGFR < 30 ml/min/1,73m^2 ; bij kinderen: eGFR < 50 ml/min/1,73m^2 .

Ongewenste effecten

- **DOAC's zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Bloeding: het risico neemt toe bij nierinsufficiëntie.
- Gastro-intestinale stoornissen, verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: trombopenie.
- Dabigatran: ook vermoeden van licht verhoogd risico van myocardinfarct; slokdarmletsels indien niet genomen met voldoende water (zelden).
- Inhibitoren van factor Xa: ook huiduitslag.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Veiligheidshalve wordt het gebruik ervan tijdens de zwangerschap ontraden in al onze bronnen; omschakelen naar LMWH's, indien mogelijk reeds voor het begin van de zwangerschap, heeft volgens hen de voorkeur.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van directe anticoagulantia dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*) en *zie ook 2.1.2.*).
- Directe orale anticoagulantia zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Het risico op bloedingen neemt toe met de leeftijd, maar ook door de aanwezigheid van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht (<60 kg), dus in deze populatie is extra voorzichtigheid aangewezen.
- Het is raadzaam de dosis aan te passen op basis van de nierfunctie, de leeftijd en soms ook het lichaamsgewicht of de gelijktijdige behandelingen, dit verschilt per product.

- Bij patiënten ouder dan 75 jaar is het raadzaam om de nierfunctie te controleren vóór het starten van de behandeling en met regelmatige tussenpozen.
- Bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, die worden behandeld met een oraal anticoagulans, worden soms PPI's voorgesteld. Deze indicatie staat niet in de SKP's van PPI's.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van DOAC's met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van gastro-intestinale bloeding bij associëren van DOAC's met orale corticosteroïden.
- Dabigatran is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Apixaban is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Edoxaban is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Rivaroxaban is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Vanwege hun korte werkingsduur kan zelfs een korte onderbreking (≥1 dag) van de DOAC's hun werkzaamheid aanzienlijk verminderen en het risico op vroegtijdig overlijden, CVA, TIA of embolie vergroten. Daarom is het belangrijk om vergeten doses te voorkomen en ervoor te zorgen dat de medicatie regelmatig wordt ingenomen, bijvoorbeeld met behulp van een pillendoosje of een medicatiedagboek.[40]
- De nierfunctie controleren voor de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij elk vermoeden van vermindering van de nierfunctie, ongeacht de leeftijd van de patiënt.
- Dosisaanpassing wordt aanbevolen in functie van nierfunctie, leeftijd en soms ook lichaamsgewicht of comedicatie; dit verschilt volgens product. Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden omwille van het risico op onderbehandeling [*zie Folia december 2017* en *Folia juni 2020*].
- Bij de overgang van heparines met laag moleculair gewicht naar DOAC's moet de heparine onmiddellijk gestopt worden (geen overlapperiode).
- Bij ernstige bloeding kunnen in het ziekenhuis vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden. Als antidotum voor dabigatran wordt idarucizumab, een monoklonaal antilichaam, gebruikt (*zie 20.1.1.4. en Folia mei 2016*). Als antidotum voor apixaban en rivaroxaban wordt andexanet alfa, een recombinante en geïnactiveerde stollingsfactor Xa, gebruikt (*zie 20.1.1.5.*). Superioriteit van deze specifieke antidota ten opzichte van concentraten van stollingsfactoren is niet aangetoond.
- Monitoring van het effect van de anticoagulerende behandeling (bepaling van anti-Xa activiteit) is mogelijk, maar routine monitoring is volgens de richtlijnen niet noodzakelijk. De kostprijs is veel hoger dan een INR-bepaling en terugbetaling is in België slechts voorzien in bepaalde situaties.
- Dabigatran:
  - voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemisch hartlijden;
  - voor een goede opname van het geneesmiddel en ter preventie van slokdarmletsels, moeten de capsules in hun geheel ingenomen worden met voldoende water;
  - bij kinderen van 8 tot 12 jaar kunnen zowel de capsules als het granulaat worden gebruikt; wegens verschillen in biologische beschikbaarheid is de posologie voor beide vormen niet dezelfde: het is aangewezen de respectievelijke SKP's te raadplegen voor de correcte posologie, zeker bij overschakelen tussen beide vormen.
- Rivaroxaban innemen samen met voedsel, zeker bij dosissen ≥ 15 mg, om een hogere biologische

beschikbaarheid te bekomen.

Apixaban

Posol.
- primaire preventie van DVT na electieve plaatsing van een totale knie- of heupprothese: 2,5 mg 2x/dag gedurende 10-14 dagen (knie) of 32-38 dagen (heup)
- trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie:
  - normale dosis: 5 mg 2x/dag
  - gereduceerde dosis: 2,5 mg 2x/dag: bij ernstige nierinsufficiëntie, of indien 2 of meer van volgende eigenschappen: ⩾ 80j, ⩽ 60 kg of serumcreatinine ⩾ 1,5 mg/dl
- behandeling van DVT en longembool: 10 mg 2x/dag gedurende 7 dagen, nadien 5 mg 2x/dag gedurende 3 tot 6 maanden
- secundaire preventie van DVT en longembool (indien geïndiceerd, na behandeling van 6 maanden voor DVT of longembool): 2,5 mg 2x/dag

APIXABAN AB (Aurobindo)
apixaban
filmomh. tabl.
20 x 2,5 mg R/ ►b € 14,45 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
60 x 2,5 mg R/ ►b € 30,91 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
168 x 2,5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
56 x 5 mg R/ ►b € 29,36 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

APIXABAN EG (EG)
apixaban
filmomh. tabl.
20 x 2,5 mg R/ ►b € 14,45 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
60 x 2,5 mg R/ ►b € 30,91 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
168 x 2,5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
56 x 5 mg R/ ►b € 29,36 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

APIXABAN KRKA (KRKA)
apixaban
filmomh. tabl.
168 x 2,5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 23 november 2026
168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 23 november 2026

APIXABAN SANDOZ (Sandoz)
apixaban
filmomh. tabl.
60 x 2,5 mg R/ ►b € 30,91 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
168 x 2,5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
200 x 2,5 mg R/ ►b € 84,42 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
100 x 5 mg R/ ►b € 46,30 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
200 x 5 mg R/ ►b € 84,42 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026

APIXABAN TEVA (Teva)
apixaban
filmomh. tabl.
20 x 2,5 mg R/ ►b € 14,45 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
60 x 2,5 mg R/ ►b € 30,91 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
168 x 2,5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
56 x 5 mg R/ ►b € 29,36 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026
168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 € gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

APIXABAN VIATRIS (Viatris)
apixaban
filmomh. tabl.
20 x 2,5 mg R/ ►b € 14,45 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
60 x 2,5 mg R/ ►b € 30,91 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
180 x 2,5 mg R/ ►b € 77,07 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
14 x 5 mg R/ ►b € 11,82 € gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026
56 x 5 mg R/ ►b € 29,36 €

gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026

168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 €

gecommercialiseerd vanaf 20 november 2026

APIXLETS (SMB)

apixaban

harde caps.

60 x 2,5 mg R/ ►b € 30,91 €

gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

168 x 2,5 mg R/ ►b € 72,46 €

gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

168 x 2,5 mg R/ ►b € 72,46 €

gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

56 x 5 mg R/ ►b € 29,36 €

gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 €

gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

168 x 5 mg R/ ►b € 72,46 €

gecommercialiseerd vanaf 21 november 2026

ELIQUIS (Bristol-Myers Squibb)

apixaban

filmomh. tabl.

20 x 2,5 mg R/ ►b € 51,10 €

60 x 2,5 mg R/ ►b € 72,11 €

168 x 2,5 mg R/ ►b € 182,75 €

56 x 5 mg R/ ►b € 67,81 €

168 x 5 mg R/ ►b € 182,75 €

ELIQUIS (Abacus)

apixaban

filmomh. tabl.

168 x 2,5 mg R/ 218,14 €

168 x 5 mg R/ 218,14 €

parallelle distributie

ELIQUIS (Orifarm Belgium)

apixaban

filmomh. tabl.

168 x 2,5 mg R/

168 x 5 mg R/

parallelle distributie

Dabigatran

Posol.

- primaire preventie van DVT na electieve plaatsing van een totale knie- of heupprothese:
  - normale dosis: 220 mg 1x/dag gedurende 10 dagen (knie) of 28-35 dagen (heup)
  - gereduceerde dosis: 150 mg 1x/dag: indien ⩾ 75 jaar, matige nierinsufficiëntie of gelijktijdig gebruik van amiodaron of verapamil
- trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie:
  - normale dosis: 150 mg 2x/dag
  - gereduceerde dosis: 110 mg 2x/dag: aangewezen indien ⩾ 80 jaar of gelijktijdig gebruik van verapamil; te overwegen bij matige nierinsufficiëntie, 75-80 jaar, patiënten met hoog bloedingsrisico of patiënten met gastritis, oesofagitis, of gastro-oesofagale reflux
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool (na initiële heparine-behandeling gedurende minstens 5 dagen):
  - normale dosis: 150 mg 2x/dag gedurende 3 tot 6 maanden
  - gereduceerde dosis: 110 mg 2x/dag: aangewezen indien ⩾ 80 jaar of gelijktijdig gebruik van verapamil; te overwegen bij matige nierinsufficiëntie, 75-80 jaar, patiënten met hoog bloedingsrisico of patiënten met gastrtitis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux
  - kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar: zie SKP

DABIGATRAN ETEXILATE EG (EG)

dabigatran, etexilaat [onder de vorm van mesilaat]

harde caps.

180 x 110 mg R/ ►b 77,38 €

180 x 150 mg R/ ►b 77,38 €

DABIGATRAN ETEXILATE SANDOZ (Sandoz)

dabigatran, etexilaat [onder de vorm van mesilaat]

harde caps.

180 x 110 mg R/ ►b 77,38 €

180 x 150 mg R/ ►b 77,38 €

DABIGATRAN ETEXILATE VIATRIS (Viatris)

dabigatran, etexilaat [onder de vorm van mesilaat]

harde caps.

10 x 75 mg R/ ►b 10,07 €

60 x 75 mg R/ ►b 31,03 €

60 x 110 mg R/ ►b 31,03 €

180 x 110 mg R/ ►b 77,38 €

60 x 150 mg R/ ►b 31,03 €

180 x 150 mg R/ ►b 77,38 €

180 x 150 mg R/ ►b 77,38 €

PRADAXA (Boehringer Ingelheim)

dabigatran, etexilaat [onder de vorm van mesilaat]

harde caps.

10 x 75 mg R/ ►b 10,07 €

60 x 75 mg R/ ►b 31,03 €

10 x 110 mg R/ ►b 10,07 €

180 x 110 mg R/ ►b 77,38 €

60 x 150 mg R/ ►b 31,03 €

180 x 150 mg R/ ►b 77,38 €

PRADAXA (Abacus)

dabigatran, etexilaat [onder de vorm van mesilaat]
harde caps.

180 x 150 mg R/ 130,23 €
parallelle distributie

Edoxaban

Posol.

- trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie:
  - normale dosis: 60 mg 1x/dag
  - gereduceerde dosis: 30 mg 1x/dag: indien ⩽ 60 kg, matige of ernstige nierinsufficiëntie of gelijktijdig gebruik van ciclosporine
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool (na initiële heparine-behandeling gedurende minstens 5 dagen):
  - normale dosis: 60 mg 1x/dag gedurende 3 tot 6 maanden
  - gereduceerde dosis: 30 mg 1x/dag: indien ⩽ 60 kg, matige of ernstige nierinsufficiëntie of gelijktijdig gebruik van ciclosporine

LIXIANA (Daiichi Sankyo)
edoxaban (tosylaat)
filmomh. tabl.

10 x 15 mg R/ ►b € 33,67 €
28 x 30 mg R/ ►b € 80,03 €
98 x 30 mg R/ ►b € 252,67 €
28 x 60 mg R/ ►b € 80,03 €
98 x 60 mg R/ ►b € 252,67 €

Rivaroxaban

Posol.

- primaire preventie van DVT na electieve plaatsing van een totale knie- of heupprothese: 10 mg 1x/dag gedurende 2 weken (knie) of 5 weken (heup)
- trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie:
  - normale dosis: 20 mg 1x/dag
  - gereduceerde dosis: 15 mg 1x/dag: bij matige of ernstige nierinsufficiëntie
- behandeling van DVT en longembool: 15 mg 2x/dag gedurende 21 dagen, gevolgd door:
  - normale dosis: 20 mg 1x/dag gedurende 3 tot 6 maanden
  - gereduceerde dosis: 15 mg 1x/dag bij matige of ernstige nierinsufficiëntie, indien het bloedingsrisico hoger wordt ingeschat dan het risico op recidief van DVT of longembool
  - kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar: zie SKP
- secundaire preventie van DVT en longembool (indien geïndiceerd na behandeling van ten minste 6 maanden voor DVT of longembool): 10 mg 1x/dag; 20 mg 1x/dag bij hoog risico op recidief
- secundaire cardiovasculaire preventie bij specifieke doelgroepen (in associatie met acetylsalicylzuur): 2,5 mg 2x/dag

RIVAROXABAN AB (Aurobindo)
rivaroxaban
filmomh. tabl.

28 x 15 mg R/ ►b 29,36 €
42 x 15 mg R/ ►b 40,15 €
98 x 15 mg R/ ►b 82,92 €
28 x 20 mg R/ ►b 29,36 €
98 x 20 mg R/ ►b 82,92 €

RIVAROXABAN EG (EG)
rivaroxaban
filmomh. tabl.

56 x 2,5 mg R/ ►b 29,36 €
196 x 2,5 mg R/ ►b 82,95 €
30 x 10 mg R/ ►b 34,28 €
100 x 10 mg R/ ►b 84,42 €
42 x 15 mg R/ ►b 40,15 €
100 x 15 mg R/ ►b 84,42 €

30 x 20 mg R/ ►b 30,91 €
100 x 20 mg R/ ►b 84,42 €

RIVAROXABAN KRKA (KRKA)
rivaroxaban
filmomh. tabl.
196 x 2,5 mg R/ ►b 82,92 €
98 x 10 mg R/ ►b 82,92 €
98 x 15 mg R/ ►b 82,92 €
98 x 20 mg R/ ►b 82,92 €

RIVAROXABAN SANDOZ (Sandoz)
rivaroxaban
filmomh. tabl.
56 x 2,5 mg R/ ►b 29,36 €
196 x 2,5 mg R/ ►b 82,92 €
30 x 10 mg R/ ►b 34,29 €
98 x 10 mg R/ ►b 82,92 €
28 x 15 mg R/ ►b 29,36 €
42 x 15 mg R/ ►b 40,14 €
98 x 15 mg R/ ►b 82,92 €
28 x 20 mg R/ ►b 29,36 €
98 x 20 mg R/ ►b 82,92 €

RIVAROXABAN TEVA (Teva)
rivaroxaban
filmomh. tabl.
100 x 2,5 mg R/ ►b 46,30 €
100 x 10 mg R/ ►b 84,42 €
100 x 15 mg R/ ►b 84,42 €
100 x 20 mg R/ ►b 84,42 €

RIVAROXABAN VIATRIS (Viatris)
rivaroxaban
filmomh. tabl.
10 x 10 mg R/ ►b 15,73 €
30 x 10 mg R/ ►b 34,29 €
98 x 10 mg R/ ►b 82,92 €
28 x 15 mg R/ ►b 29,36 €
42 x 15 mg R/ ►b 40,14 €
98 x 15 mg R/ ►b 82,92 €
28 x 20 mg R/ ►b 29,36 €
98 x 20 mg R/ ►b 82,92 €
fase I
rivaroxaban 15 mg
filmomh. tabl. (42)
fase II
rivaroxaban 20 mg
filmomh. tabl. (7)
49 R/ ►b 29,36 € (42+7)

RIVAROXABAN VIATRIS (Viatris)
rivaroxaban
filmomh. tabl.
56 x 2,5 mg R/ ►b 29,36 €
196 x 2,5 mg R/ ►b 82,92 €

XARELTO (Bayer)
rivaroxaban
filmomh. tabl.
56 x 2,5 mg R/ ►b 29,36 €
196 x 2,5 mg R/ ►b 82,95 €
10 x 10 mg R/ 27,69 €
30 x 10 mg R/ 62,67 €
98 x 10 mg R/ 181,60 €
28 x 15 mg R/ 59,17 €
98 x 15 mg R/ 181,60 €
28 x 20 mg R/ 59,17 €
98 x 20 mg R/ 181,60 €
susp. (gran.)
1 x 51,7 mg (1 mg / 1 ml) R/ 18,21 €
+ doseerspuit 1 ml
1 x 103,4 mg (1 mg / 1 ml) R/ 32,03 €
+ doseerspuit 5 ml en 10 ml

XARELTO (Abacus)
rivaroxaban
filmomh. tabl.
98 x 15 mg R/
parallelle distributie

2.1.2.2. Parenterale anticoagulantia

2.1.2.2.1. Heparines

2.1.2.2.1.1. Niet-gefractioneerde heparines

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Het gebruik van niet-gefractioneerde (klassieke) heparines is beperkt tot acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie). Ze hebben het voordeel dat hun effect snel reversibel is en dat ze niet via de nier uitgescheiden worden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van longembool en van diepe veneuze trombose; ook preventief bij bepaalde chirurgische ingrepen.
- Acuut myocardinfarct, instabiele angor.
- Preventie van trombose ter hoogte van een centrale lijn en bij extracorporale circulatie, bv. bij dialyse.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Toediening van therapeutische doses binnen de 24u en profylactische doses binnen de 12u voor (epi)durale of spinale procedures (verdoving, punctie).

- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Diabetische retinopathie.
- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT): frequent (ook in de weken na stoppen van de behandeling), met als mogelijke gevolgen trombose en in mindere mate bloeding en in zeer zeldzame gevallen huidnecrose.
- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7.*).
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: allergische reacties; bij langdurig gebruik: osteoporose en reversibele alopecie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Heparines worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de heparinebehandeling kort vóór de bevalling onderbroken wegens het risico van bloeding.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van niet-gefractioneerde heparines dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"* en *zie ook 2.1.2.*).
- In geval van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht, wat vaker voorkomt bij ouderen, zijn bijzondere voorzorgen nodig wegens een verhoogd risico op bloedingen (bv. dosisaanpassing en controle van de nierfunctie).
- Er is geen enkel geneesmiddel opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparines met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en NSAID's.
- Verhoogd risico van vaatspasmen uitgelokt door ergotderivaten.

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT of *Activated Cephaline Time*, ACT) volgen bij curatieve toepassing.
- Het trombocytenaantal volgen bij behandeling gedurende meer dan 5 dagen, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling.
- De kaliëmie opvolgen bij nierinsufficiëntie.
- Antidotum: protamine 1.000 IE intraveneus per 1.000 IE heparine (zo nodig te herhalen, *zie 20.1.1.2.*).

Posol. - behandeling van diepe veneuze trombose en longembool:

- i.v. infuus: 20.000 à 40.000 IE per 24 uur, na een i.v. bolus van 5.000 of 10.000 IE
- i.v. injectie: 5.000 à 10.000 IE om de 4 à 6 uur (met meer bloedingsrisico tijdens de pieken van het antistollingseffect)
- s.c. injectie: 10.000 IE om de 8 uur

- infarct en instabiele angor: infuus van 30.000 IE per 24 uur, na een i.v. bolus van 5.000 of 10.000 IE

HEPARINE LEO (Leo)
heparine, natrium
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]
10 x 10 ml 100 IE / 1 ml R/ 33,67 €
50 x 5 ml 5.000 IE / 1 ml U.H. [213 €]

HEPARINE NATRIUM B. BRAUN (B. Braun)
heparine, natrium
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]
10 x 5 ml 5.000 IE / 1 ml U.H. [53 €]

2.1.2.2.1.2. Heparines met laag moleculair gewicht

Heparines met laag moleculair gewicht hebben een lange halfwaardetijd en een hoge biologische beschikbaarheid.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Heparines met laag moleculair gewicht worden in bepaalde gevallen gebruikt ter vervanging van vitamine K-antagonisten tijdens de zwangerschap (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *2.1.2.1.1.*) en perioperatief bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico en hoog risico van trombose ('*bridging*', zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* in *2.1.*).[33]
- Bij gebrek aan direct vergelijkende studies zijn er geen bewijzen van verschil in werkzaamheid en ongewenste effecten tussen de diverse moleculen binnen deze groep.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.
- Primaire preventie van diepe veneuze trombose bij chirurgische ingrepen met matig tot ernstig risico van trombose (bv. majeure orthopedische, abdominale of pelvische chirurgie) of bij langdurige immobilisatie bij bedlegerige patiënten met een acute medische aandoening en hoog risico van trombo-embolie.
- Instabiele angor en acuut coronair syndroom, samen met acetylsalicylzuur.
- Acuut ischemisch cerebrovasculair accident (bevestigd door beeldvorming), samen met acetylsalicylzuur.
- Preventie van coagulatie in het extracorporele circuit bij hemodialyse.

Contra-indicaties

- Actieve of recente bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Toediening van therapeutische doses binnen de 24u en profylactische doses binnen de 12u voor (epi)durale of spinale procedures (verdoving, punctie).
- Trombocytopenie en antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT).
- Nadroparine: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT): frequent, maar geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines met als mogelijke gevolgen trombose en in mindere mate bloeding; ook gevallen van trombocytose werden gemeld.

- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7.*).
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: allergische reacties; bij langdurig gebruik (bv. zwangerschap): osteoporose en reversibele alopecie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Heparines met laag moleculair gewicht worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de heparinebehandeling 12-24u voor de bevalling onderbroken wegens het risico van maternale bloeding (postpartumbloedingen, maar ook risico van epiduraal hematoom bij epidurale verdoving).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de plaats van heparines met laag moleculair gewicht dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek Plaatsbepaling"* en *zie ook 2.1.2.*).
- In geval van nierinsufficiëntie en een laag lichaamsgewicht, wat vaker voorkomt bij ouderen, zijn bijzondere voorzorgen nodig wegens een verhoogd risico op bloedingen (bv. dosisaanpassing en controle van de nierfunctie).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparines met laag moleculair gewicht met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren van heparines met laag moleculair gewicht met systemische corticosteroïden.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en NSAID's.

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Heparines met een laag moleculair gewicht moeten met voorzichtigheid worden gebruikt in geval van ernstige ongecontroleerde hypertensie, acute bacteriële endocarditis en diabetische retinopathie.
- Het trombocytenaantal volgen bij behandeling gedurende meer dan 5 dagen, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling.
- De kaliëmie opvolgen bij nierinsufficiëntie.
- Antidotum: protamine neutraliseert het effect van heparines met laag moleculair gewicht slechts ten dele: 1.400 IE protamine intraveneus neutraliseren ongeveer 1.000 IE anti-Xa van een heparine met laag moleculair gewicht (zo nodig te herhalen) (voor protamine, *zie 20.1.1.2.*).

Posologie

- Toediening: heparines met laag moleculair gewicht worden subcutaan toegediend en vereisen meestal geen monitoring. Ze kunnen worden toegediend door een zorgverlener of door de patiënt zelf, rekening houdend met bepaalde instructies:
  - De luchtbel die voor de injectie in de spuit aanwezig is, mag niet worden verwijderd;
  - De injectie wordt afwisselend rechts of links gegeven in de anterolaterale of posterolaterale buikwand;

- De naald wordt over haar volle lengte verticaal ingebracht in een huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt gehouden;
- Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

- Bij ernstige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing vereist.
- De concentraties van de heparines met laag moleculair gewicht in de verschillende specialiteiten worden hieronder uitgedrukt in eenheden anti-factor Xa-activiteit (IE anti-Xa).
- De dosering die bij elk product wordt gegeven, is deze voor de behandeling van diepe veneuze trombose en longembool, en voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij laagrisicopatiënten. Bij uitgesproken risico van veneuze trombo-embolie is de dosis hoger. Er bestaat geen eensgezindheid of bij chirurgische ingrepen de eerste dosis vóór of na de ingreep moet toegediend worden.
- Behandelingsduur:
  - LMWH's worden doorgaans enkel gebruikt in de opstartfase van een behandeling van diepe veneuze trombose.
  - Overschakelen naar de DOAC's dabigatran of edoxaban gebeurt na minstens 5 dagen behandeling met LMWH's (apixaban en rivaroxaban kunnen meteen opgestart worden zonder voorafgaande LMWH-toediening.
  - Indien de behandeling van diepe veneuze trombose met vitamine K-antagonisten zal worden voortgezet, worden beide geneesmiddelen gelijktijdig opgestart en de LMWH's gestaakt wanneer een therapeutische INR bereikt is.

Enoxaparine

Posol.
- behandeling van diepe veneuze trombose en longembool: 150 IE anti-Xa/kg 1x/dag, of 100 IE anti-Xa/kg 2x/dag
- trombo-embolische preventie:
  - chirurgische of orthopedische context: 2.000 IE anti-Xa 1x/dag bij matig risico op trombo-embolie; 4.000 IE anti-Xa 1x/dag bij hoog risico
  - acute medische aandoeningen met een verminderde mobiliteit: 4.000 IE 1x/dag

CLEXANE (Sanofi Belgium)
enoxaparine, natrium
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
10 x 2.000 IE anti-Xa / 0,2 ml 20 mg/0,2 ml R/ b € 26,72 €
10 x 4.000 IE anti-Xa / 0,4 ml 40 mg/0,4 ml R/ b € 43,99 €
10 x 6.000 IE anti-Xa / 0,6 ml 60 mg/0,6 ml R/ b € 51,04 €
10 x 8.000 IE anti-Xa / 0,8 ml 80 mg/0,8 ml R/ b € 58,05 €
10 x 10.000 IE anti-Xa / 1 ml 100 mg/1 ml R/ b € 65,09 €
10 x 12.000 IE anti-Xa / 0,8 ml 120 mg/0,8 ml R/ b € 90,33 €
10 x 15.000 IE anti-Xa / 1 ml 150 mg/1 ml R/ b € 94,00 €

CLEXANE (PI-Pharma)
enoxaparine, natrium
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
10 x 4.000 IE anti-Xa / 0,4 ml 40 mg/0,4 ml R/ b € 43,99 €
parallelinvoer

ENOXAPARINE BECAT (MPI)
enoxaparine, natrium
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
10 x 2.000 IE anti-Xa / 0,2 ml 20 mg/0,2 ml R/ b € 23,96 €
10 x 4.000 IE anti-Xa / 0,4 ml 40 mg/0,4 ml R/ b € 38,69 €
10 x 6.000 IE anti-Xa / 0,6 ml 60 mg/0,6 ml R/ b € 44,69 €
10 x 8.000 IE anti-Xa / 0,8 ml 80 mg/0,8 ml R/ b € 50,68 €
10 x 10.000 IE anti-Xa / 1 ml 100 mg/1 ml R/ b 56,70 €
10 x 12.000 IE anti-Xa / 0,8 ml 120 mg/0,8 ml R/ b 77,20 €
10 x 15.000 IE anti-Xa / 1 ml 150 mg/1 ml R/ b 80,33 €

GHEMAXAN (Effik)
enoxaparine, natrium
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
10 x 2.000 IE anti-Xa / 0,2 ml 20 mg/0,2 ml R/ b 20,46 €
20 x 2.000 IE anti-Xa / 0,2 ml 20 mg/0,2 ml R/ b 33,14 €
10 x 4.000 IE anti-Xa / 0,4 ml 40 mg/0,4 ml R/ b 32,63 €
20 x 4.000 IE anti-Xa / 0,4 ml 40 mg/0,4 ml R/ b 56,24 €
10 x 6.000 IE anti-Xa / 0,6 ml 60 mg/0,6 ml R/ b 36,88 €
20 x 6.000 IE anti-Xa / 0,6 ml 60 mg/0,6 ml R/ b 65,66 €
10 x 8.000 IE anti-Xa / 0,8 ml 80 mg/0,8 ml R/ b 42,25 €

Nadroparine

Posol.
- behandeling: 171 IE anti-Xa/kg 1x/dag (Fraxodi®), of 86 IE anti-Xa/kg 2x/dag om de 12 uur (Fraxiparine®)
- preventie:
  - chirurgische patiënten: 2.850 IE anti-Xa 1x/dag; bij hoog risico tot max. 5.700 IE anti-Xa 1x/dag (i.f.v. lichaamsgewicht, zie SKP)
  - medische patiënten: 3.800 IE anti-Xa 1x/dag; 5.700 IE anti-Xa 1x/dag als lichaamsgewicht > 70 kg

FRAXIPARINE (Viatris)
nadroparine, calcium
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
- 10 x 2.850 IE anti-Xa / 0,3 ml R/ b € 28,31 €
- 10 x 3.800 IE anti-Xa / 0,4 ml R/ b € 34,75 €
- 10 x 5.700 IE anti-Xa / 0,6 ml R/ b € 44,30 €
- 10 x 7.600 IE anti-Xa / 0,8 ml R/ b € 56,40 €
- 10 x 9.500 IE anti-Xa / 1 ml R/ b € 68,58 €

FRAXODI (Viatris)
nadroparine, calcium
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
- 10 x 11.400 IE anti-Xa / 0,6 ml R/ b € 78,27 €
- 10 x 15.200 IE anti-Xa / 0,8 ml R/ b € 100,72 €
- 10 x 19.000 IE anti-Xa / 1 ml R/ b € 123,15 €

Tinzaparine

Posol.
- behandeling: 175 IE anti-Xa/kg 1x/dag
- preventie:
  - chirurgische en medische patiënten: 3.500 IE anti-Xa 1x/dag; bij hoog risico: 4.500 IE anti-Xa 1x/dag

INNOHEP (Leo)
tinzaparine, natrium
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
- 10 x 3.500 IE anti-Xa / 0,35 ml R/ b € 30,68 €
- 10 x 4.500 IE anti-Xa / 0,45 ml R/ b € 38,97 €
- 10 x 10.000 IE anti-Xa / 0,5 ml R/ b € 76,16 €
- 10 x 14.000 IE anti-Xa / 0,7 ml R/ b € 102,25 €
- 10 x 18.000 IE anti-Xa / 0,9 ml R/ b € 122,04 €

2.1.2.2.1.3. Heparinoïden

Danaparoïde is een heparinoïd met laag moleculair gewicht.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van diepe veneuze trombose bij patiënten met of antecedenten van trombocytopenie door heparines.

Contra-indicaties

- Actieve of recente bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Toediening van therapeutische doses binnen de 24u en profylactische doses binnen de 12u voor (epi)durale of spinale procedures (verdoving, punctie).
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Diabetische retinopathie.
- Leverlijden met coagulopathie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen, rash.
- Zelden: trombocytopenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van danaparoïde tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Ondanks de beperkte ervaring wordt het in onze bronnen evenwel als veilig beschouwd.
- Borstvoeding: het gebruik van danaparoïde tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig, hoewel de beschikbare gegevens beperkt zijn.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparinoïden met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: *zie 2.1.*
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.

Danaparoïde

ORGARAN (Viatris)
danaparoïde, natrium
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [amp.]
10 x 750 IE anti-Xa / 0,6 ml U.H. [441 €]

2.1.2.2.2. Bivalirudine

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*
- Bivalirudine inhibeert rechtstreeks trombine.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Antistollingsbehandeling bij percutane coronaire interventie, steeds in associatie met acetylsalicylzuur en clopidogrel.
- Patiënten met instabiele angor of myocardinfarct, gepland voor dringende interventie.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding: het risico neemt toe bij nierinsufficiëntie.
- Gastro-intestinale stoornissen, tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: anafylactische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bivalirudine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het gebruik van bivalirudine tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig. Onze bronnen raden aan om na de toediening van bivalirudine 3 uur te wachten met het geven van borstvoeding.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van bivalirudine met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

Bijzondere voorzorgen

- Bij ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden.
- Monitoring van de anticoagulerende behandeling is niet mogelijk.

BIVALIRUDIN ACCORD HEALTHCARE (Accord)
bivalirudine
inj./inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
5 x 250 mg U.H. [905 €]

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Fondaparinux is een synthetische, specifieke inhibitor van factor Xa.

Plaatsbepaling

- Voor de algemene aanpak van anticoagulatie, *zie 2.1.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van diepe veneuze trombose en longembool bij majeure orthopedische chirurgie en bij hoogrisicopatiënten na abdominale chirurgie en bij langdurige immobilisatie.
- Acuut coronair syndroom (instabiele angor en myocardinfarct).
- Acute symptomatische en uitgebreide oppervlakkige veneuze trombose van de onderste ledematen.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen, rash.
- Zelden: anemie, trombocytopenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van fondaparinux tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Ondanks de beperkte ervaring wordt het in de meeste van onze bronnen evenwel als veilig beschouwd, hoewel sommigen het gebruik van LMWH's, waar mogelijk, verkiezen.
- Borstvoeding: het gebruik van fondaparinux tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van fondaparinux met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Bij ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden.
- Monitoring van de anticoagulerende behandeling is niet mogelijk.

Posol. preventie: 2,5 mg 1x/dag

ARIXTRA (Viatris)
fondaparinux, natrium
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
10 x 2,5 mg / 0,5 ml R/ b € 49,92 €
i.v.: uitzonderlijk, zie SKP

2.1.2.2.4. Proteïne C

Proteïne C is een derivaat van humaan plasma.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypercoagulabiliteit door een aangeboren tekort aan proteïne C.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Risico van overdracht van infecties kan niet helemaal worden uitgesloten, zoals met alle bloedderivaten.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van proteïne C tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van de SKP).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van proteïne C tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van de SKP).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van proteïne C met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

CEPROTIN (Takeda)
proteïne C [humaan plasma]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 5 ml solv. U.H. [847 €]

2.1.2.2.5. Antitrombine

Antitrombine is een derivaat van humaan plasma.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van trombo-embolische accidenten bij patiënten met aangeboren of verworven tekort aan antitrombine.

Contra-indicaties

- Antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Risico van overdracht van infecties kan niet helemaal worden uitgesloten, zoals met alle bloedderivaten.
- Zelden: trombocytopenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van antitrombine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Een onbehandelde antitrombine-deficiëntie is echter geassocieerd met een hoog risico van zwangerschapscomplicaties.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van antitrombine tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van antitrombine met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

ANTITROMBINE III-CONCENTRAAT BAXALTA (Takeda)
antitrombine [humaan plasma]
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 10 ml solv. U.H. [188 €]
1 x 1.000 IE + 20 ml solv. U.H. [370 €]
met naalden en infuusset

2.1.3. Trombolytica

Trombolytica kunnen recent gevormde bloedklonters oplossen door plasminogeen om te zetten in plasmine, dat een fibrinolytische activiteit heeft.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Alteplase: acuut myocardinfarct, longembool, ischemisch cerebrovasculair accident.
- Tenecteplase (10000 eenheden): acuut myocardinfarct.
- Tenecteplase (5000 eenheden): acute ischemische beroerte.
- Urokinase: longembool, arteriële of veneuze trombose.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Bacteriële endocarditis, pericarditis.
- Diabetische retinopathie.
- Acute pancreatitis.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Alteplase bij CVA: ook gecontra-indiceerd bij convulsies, hyper- of hypoglykemie, antecedenten van ernstig CVA, recent CVA (laatste drie maanden) of van CVA bij diabetici.
- Urokinase: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van trombolytica met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

Alteplase

ACTILYSE (Boehringer Ingelheim)
alteplase [biosynthetisch]
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 20 mg + 20 ml solv. U.H. [241 €]
1 x 50 mg + 50 ml solv. U.H. [488 €]

Tenecteplase

METALYSE (Boehringer Ingelheim)
tenecteplase [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 5.000 E 25 mg U.H. [903 €]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
1 x 10.000 E 50 mg + 10 ml solv. U.H. [960 €]

Urokinase

ACTOSOLV (Eumedica)
urokinase
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v./i.arter. [flac.]
1 x 100.000 IE U.H. [59 €]
1 x 600.000 IE U.H. [329 €]

UROKINASE SYNER-MEDICA (Syner-Medica)
urokinase
inj./inf./instill. oploss. (pdr.) i.v./i.arter. [flac.]
1 x 100.000 IE U.H. [66 €]
1 x 500.000 IE U.H. [274 €]

2.1.4. Andere antitrombotica

Caplacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaamfragment (*nanobody*) dat bindt aan de von Willebrand factor en zo de bloedplaatjesaggregatie bij verworven trombotische trombocytopenische purpura tegengaat.
Defibrotide is een mengsel van oligonucleotiden verkregen uit intestinale mucosa van varkens.
rADAMTS13 is een enzymvervangingstherapie die de activiteit van de von Willebrand-factor reguleert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Caplacizumab: behandeling van volwassenen en jongeren van 12 jaar of ouder (met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg) die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) doormaken.
- Defibrotide: behandeling van ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte bij hematopoëtische stamceltransplantatie.
- rADAMTS13: behandeling van ADAMTS13-deficiëntie bij kinderen en volwassenen met congenitale trombotische trombocytopenische purpura.

Contra-indicaties

- Defibrotide: gelijktijdig gebruik van trombolytica.

Ongewenste effecten

- Caplacizumab: bloedingen, hoofdpijn, urticaria, vermoeidheid, koorts.
- Defibrotide: bloeding, hypotensie, braken.
- rADAMTS13: hoofdpijn, migraine, misselijkheid, duizeligheid, infecties van de bovenste luchtwegen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Defibrotide: volgens de SKP moet een adequate anticonceptie voorzien worden bij gebruikers van defibrotide en hun partners tijdens en tot 1 week na de behandeling.

Interacties

- Caplacizumab: verhoogd risico van bloeding bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, hoge doses heparine of antiaggregantia.
- Defibrotide: verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

ADZYNMA (Takeda)
rADAMTS13 [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 5 ml solv. U.H. [1.945 €]
1 x 1.500 IE + 5 ml solv. U.H. [5.835 €]
weesgeneesmiddel

CABLIVI (Ablynx)
caplacizumab [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v./s.c. [flac. + voorgev. spuit]
1 x 10 mg + 1 ml solv. U.H. [3.635 €]
weesgeneesmiddel

DEFITELIO (Jazz Pharmaceuticals)
defibrotide
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
10 x 200 mg / 2,5 ml U.H. [4.516 €]

2.2. Antihemorragica

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:
- stollingsfactoren en monoklonale antilichamen
- antifibrinolytica
- etamsylaat
- lokale preparaten.

Andere producten die gebruikt worden in het kader van bloedingen zijn de volgende.
- Protamine: antidotum van de heparines (*zie 2.1.2.2.1. en 20.1.1.2.*).
- Vitamine K: antidotum van de vitamine K-antagonisten (*zie 2.1.2.1.1. en 14.2.1.4.*).
- Idarucizumab: monoklonaal antilichaam gebruikt als antidotum voor dabigatran (*zie 20.1.1.4. en Folia mei 2016*).
- Andexanet alfa: een recombinante en geïnactiveerde stollingsfactor Xa, gebruikt als antidotum voor apixaban en rivaroxaban (*zie 20.1.1.5.*).
- Desmopressine (*zie 5.6.2.*), een analoog van het antidiuretisch hormoon: antihemorragicum bij plaatjesdisfunctie, bij lichte vormen van hemofilie A (de klassieke hemofilie) en bij de ziekte van von Willebrand, dikwijls samen met een antifibrinolyticum. Daarenboven wordt het gebruikt als hemostaticum bij cirrotische en uremische patiënten en na cardiopulmonale chirurgie.
- Somatostatine (*zie 5.6.4.*): behandeling van gastro-intestinale bloedingen secundair aan ulcus of erosieve gastritis.

2.2.1. Stollingsfactoren en monoklonale antilichamen

De biosynthetische stollingsfactoren VII, VIII en IX worden respectievelijk eptacog alfa, octocog alfa en nonacog alfa genoemd. Damoctocog alfa pegol, efanesoctocog alfa, efmoroctocog alfa, lonoctocog alfa, moroctocog alfa, simoctocog alfa en turoctocog alfa zijn biosynthetische analogen van factor VIII. Albutrepenonacog alfa, eftrenonacog alfa, nonacog bèta pegol en nonacog gamma zijn biosynthetische analogen van factor IX.
Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geactiveerde factor IX en factor X bindt ter compensatie van het factor VIII-tekort bij hemofilie A. Het bootst de werking van factor VIII na.
Marstacimab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de “tissue factor pathway inhibitor (TFPI)”. Marstacimab wordt gebruikt bij patiënten met hemofilie A of B.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en profylaxe van bloedingen ten gevolge van aangeboren gebrek aan stollingsfactoren of (voor sommige producten) ten gevolge van verworven gebrek aan stollingsfactoren.
- Geactiveerde stollingsfactor VII (eptacog alfa): ook ernstige postpartumbloeding, wanneer uterotonica onvoldoende zijn om hemostase te bekomen.

Contra-indicaties

- Factor IX: diffuse intravasale stolling (DIS).
- Protrombinecomplexconcentraat: angor, antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.
- Geactiveerde stollingsfactoren: diffuse intravasale stolling (DIS); ernstige leveraandoeningen; myocardinfarct, acute trombose en/of embolie.

Ongewenste effecten

- Risico van overgevoeligheidsreacties die ernstig kunnen zijn.
- Risico van overdracht van infecties kan niet helemaal worden uitgesloten met de bloedderivaten.
- Vorming van neutraliserende antilichamen.
- Damoctocog alfa, rurioctocog alfa: hoofdpijn.
- Efanesoctocog alfa: hoofdpijn en artralgie.
- Emicizumab: gewrichtspijnen, hoofdpijn, diarree, spierpijn en koorts; trombotische microangiopathie en trombo-embolie.
- Marstacimab: injectieplaatsreacties, hoofdpijn en hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Emicizumab: volgens de SKP moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie krijgen tot 6 maanden na het stoppen van emicizumab.
- Marstacimab: volgens de SKP moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie krijgen tot 1 maand na het stoppen van marstacimab.

Monoklonale antilichamen gebruikt bij hemofilie A of B

HYMPAVZI (Pfizer)
marstacimab [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 150 mg / 1 ml R/ ►a € 7.198,74 €

Factor VIII of antihemofiliefactor A en monoklonale antilichamen gebruikt bij hemofilie A

ADVATE (Takeda)
octocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]
250 IE + 2 ml solv. R/ ►a € 162,71 €
500 IE + 2 ml solv. R/ ►a € 314,45 €
1.000 IE + 2 ml solv. R/ ►a € 617,95 €
1.500 IE + 2 ml solv. R/ ►a € 1.003,26 €
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.269,09 €
3.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.952,90 €

ADYNOVI (Takeda)
rurioctocog alfa, pegol [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]
500 IE + 2 ml solv. (500 IE / 2 ml) R/ ►a € 446,83 €
2.000 IE + 5 ml solv. (2 000 IE / 5 ml) R/ ►a € 1.629,21 €
1.000 IE + 2 ml solv. (1 000 IE / 2 ml) R/ ►a € 877,27 €

ADYNOVI (Abacus)
rurioctocog alfa, pegol [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]
2.000 IE + 5 ml solv. (2 000 IE / 5 ml) R/ ►a € 1.629,21 €
1.000 IE + 2 ml solv. (1 000 IE / 2 ml) R/ ►a € 877,27 €
parallelle distributie

AFSTYLA (CSL Behring)
lonoctocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
500 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 355,59 €
1.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 700,20 €
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.389,43 €

ALTUVOCT (Swedish Orphan)
efanesoctocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 335,50 €
500 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 660,03 €
1.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 1.309,10 €
2.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 2.607,22 €
3.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 3.905,34 €
4.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 5.203,46 €
weesgeneesmiddel

ELOCTA (Swedish Orphan)
efmoroctocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 200,27 €
500 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 389,55 €
1.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 768,16 €
1.500 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 1.146,74 €
2.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 1.525,34 €
3.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 2.282,52 €

ELOCTA (Orifarm Belgium)
efmoroctocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
2.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 1.525,34 €
3.000 IE + 3 ml solv. R/ ►a € 2.282,52 €
parallelle distributie

ESPEROCT (Novo Nordisk)
turoctocog alfa, pegol [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
500 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 389,55 €
1.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 768,16 €
1.500 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 1.146,74 €
2.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 1.525,34 €
3.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 2.282,52 €

ESPEROCT (Abacus)
turoctocog alfa, pegol [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
500 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 389,55 €
1.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 768,16 €
parallelle distributie

HEMLIBRA (Roche)
emicizumab [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 30 mg / 1 ml R/ ►a € 2.296,95 €
1 x 60 mg / 0,4 ml R/ ►a € 4.582,90 €
1 x 105 mg / 0,7 ml R/ ►a € 8.011,86 €
1 x 150 mg / 1 ml R/ ►a € 11.440,80 €

HEMLIBRA (Abacus)
emicizumab [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 60 mg / 0,4 ml R/ 4.583,66 €
parallelle distributie

JIVI (Bayer)
damoctocog alfa, pegol [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
1 x 1.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 768,16 €
1 x 2.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 1.525,34 €
1 x 3.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 2.282,52 €

KOVALTRY (Bayer)
octocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
500 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 335,33 €
1.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 659,67 €
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.269,09 €
3.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.952,90 €

NOVOEIGHT (Novo Nordisk)
turoctocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 178,43 €
500 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 345,87 €
1.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 680,79 €
1.500 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 1.015,69 €
2.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 1.350,61 €
3.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 2.020,41 €

NUWIQ (Octapharma)
simoctocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 178,43 €
500 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 345,87 €
1.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 680,79 €
2.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 1.350,61 €

OCTANATE (Octapharma)
factor VIII [humaan plasma]
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
250 IE + 5 ml solv. (50 IE / 1 ml) R/ ►a € 162,71 €
500 IE + 5 ml solv. (100 IE / 1 ml) R/ ►a € 314,45 €
1.000 IE + 5 ml solv. (200 IE / 1 ml) R/ ►a € 617,95 €

REFACTO AF (Pfizer)
moroctocog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [voorgev. spuit]
250 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 161,92 €
500 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 312,85 €
1.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 614,73 €
2.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 1.218,49 €
3.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 1.822,24 €

Factor von Willebrand

WILFACTIN (C.A.F. - D.C.F.)
factor von Willebrand [humaan plasma]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1.000 IE + 10 ml solv. R/ ►a € 900,13 €

Factor VIII + factor von Willebrand

HAEMATE P (CSL Behring)
factor VIII [humaan plasma] 500 IE
factor von Willebrand [humaan plasma] 1.200 IE
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ ►a € 518,14 €
factor VIII [humaan plasma] 1.000 IE
factor von Willebrand [humaan plasma] 2.400 IE
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ ►a € 1.020,26 €
ook bij verworven hemofilie

WILATE (Octapharma)
factor VIII [humaan plasma] 500 IE
factor von Willebrand [humaan plasma] 500 IE
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ ►a € 346,40 €
factor VIII [humaan plasma] 1.000 IE
factor von Willebrand [humaan plasma] 1.000 IE
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ ►a € 681,81 €

Factor IX of antihemofiliefactor B

ALPROLIX (Swedish Orphan)
eftrenonacog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 312,40 €
500 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 613,86 €
1.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.216,73 €
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 2.422,49 €
3.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 3.628,25 €
weesgeneesmiddel

BENEFIX (Pfizer)
nonacog alfa [biosynthetisch]
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
500 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 312,13 €
1.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 613,26 €
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.215,57 €

IDELVION (CSL Behring)
albutrepenonacog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
250 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 491,49 €
500 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 972,00 €
1.000 IE + 2,5 ml solv. R/ ►a € 1.933,05 €
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 3.855,14 €
3.500 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 6.738,24 €
weesgeneesmiddel

IDELVION (Orifarm Belgium)
albutrepenonacog alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 3.855,14 €
weesgeneesmiddel; parallelle distributie

OCTANINE (Octapharma)
factor IX [humaan plasma]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
500 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 224,51 €

1.000 IE + 10 ml solv. R/ ►a € 438,09 €

REFIXIA (Novo Nordisk)
nonacog bèta, pegol [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
500 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 736,06 €
1.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 1.460,96 €
2.000 IE + 4 ml solv. R/ ►a € 2.910,95 €

RIXUBIS (Takeda)
nonacog gamma [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
250 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 161,55 €
500 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 312,13 €
1.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 613,26 €
2.000 IE + 5 ml solv. R/ ►a € 1.215,58 €

Factor XIII

CLUVOT (CSL Behring)
factor XIII [humaan plasma]
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
250 IE + 4 ml solv. U.H. [122 €]

Protrombinecomplexconcentraat

COFACT (Prothya Biosolutions)
factor II [humaan plasma] 280 IE
factor VII [humaan plasma] 140 IE
factor IX [humaan plasma] 500 IE
factor X [humaan plasma] 280 IE
proteïne C [humaan plasma] 222 IE
proteïne S [humaan plasma] 20 IE
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
239 €

CONFIDEX (CSL Behring)
factor II [humaan plasma] 400 IE
factor VII [humaan plasma] 200 IE
factor IX [humaan plasma] 400 IE
factor X [humaan plasma] 440 IE
proteïne C [humaan plasma] 300 IE
proteïne S [humaan plasma] 240 IE
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
239 €

OCTAPLEX (Octapharma)
factor II [humaan plasma] 280 IE
factor VII [humaan plasma] 180 IE
factor IX [humaan plasma] 500 IE
factor X [humaan plasma] 360 IE
proteïne C [humaan plasma] 260 IE
proteïne S [humaan plasma] 240 IE
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
239 €
factor II [humaan plasma] 560 IE
factor VII [humaan plasma] 360 IE
factor IX [humaan plasma] 1.000 IE
factor X [humaan plasma] 720 IE
proteïne C [humaan plasma] 520 IE
proteïne S [humaan plasma] 480 IE
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
467 €

Geactiveerde stollingsfactoren

FEIBA (Takeda)
FEIBA [Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, met de geactiveerde factoren van het protrombinecomplex, humaan plasma]
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1.000 E + 20 ml solv. U.H. [713 €]
voornamelijk factor VIIa; ook bij verworven hemofilie

NOVOSEVEN (Novo Nordisk)
eptacog alfa [geactiveerd, biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + voorgev. spuit]
50.000 IE + 1 ml solv. (1 mg) U.H. [471 €]
100.000 IE + 2 ml solv. (2 mg) U.H. [943 €]
250.000 IE + 5 ml solv. (5 mg) U.H. [2.357 €]
ook bij verworven hemofilie

Fibrinogeen

FIBCLOT (LFB)
fibrinogeen [humaan plasma]
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1,5 g + 100 ml solv. U.H. [618 €]

FIBRYGA (Octapharma)
fibrinogeen [humaan plasma]

inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.] 1 g + 50 ml solv. U.H. [412 €]	*RIASTAP (CSL Behring)* fibrinogeen [humaan plasma]	inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 1 g U.H. [412 €]

2.2.2. Antifibrinolytica

Plaatsbepaling

- Bij gebruik van antifibrinolytica ter preventie van bloedingen gebeurt de indicatiestelling bij de individuele patiënt na grondig afwegen van verwachte voordelen (daling van het bloedingsrisico) en nadelen (tromboserisico).
- De risico-batenverhouding van intraveneus tranexaminezuur bij acuut bloedverlies is onzeker en is afhankelijk van de oorzaak van het bloedverlies.[41] Bij postpartumbloeding[42] en traumatische hersenletsels[43] is de evidentie voor een gunstig effect het grootst; bij gastro-intestinale bloeding is de risico-batenverhouding negatief.[44]
- Na heelkunde tonen studiegegevens een significante afname van het aantal majeure bloedingen en bloedingscomplicaties na profylactische toediening van intraveneus tranexaminezuur, zonder toename van het tromboserisico.[45 46]
- Bij menorragie vermindert tranexaminezuur per os significant het bloedverlies ten opzichte van placebo, zonder duidelijke toename van ongewenste effecten; de plaats ten opzichte van hormonale behandelingen is minder duidelijk.[47]
- Continue toediening is niet onderbouwd.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Tranexaminezuur: menorragieën (bv. ten gevolge van een koper-IUD), bepaalde types chirurgie (NKO, gynaecologisch, urologisch, thoraco-abdominaal, tandheelkunde).
- Aprotinine: preventie van bloedingen tijdens een coronaire bypass bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

Contra-indicaties

- Arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Antecedenten van convulsies.
- Tranexaminezuur: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Arteriële of veneuze trombose op elke locatie.
- Tranexaminezuur:
  - gastro-intestinale stoornissen
  - allergische dermatitis, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie)
  - acuut nierfalen
  - zelden: visusstoornissen (waaronder gewijzigd kleurenzicht).
- Aprotinine:
  - anafylactische shock
  - acuut nierfalen en verslechtering van bestaand nierlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Tranexaminezuur: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tranexaminezuur tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar), zeker in het eerste trimester. Gegevens over blootstelling in het tweede en derde trimester zijn geruststellend en in sommige bronnen wordt tranexaminezuur beschouwd als veilig te gebruiken tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

- Aprotinine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van aprotinine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
  - Tranexaminezuur: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tranexaminezuur tijdens de periode van borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Aprotinine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van aprotinine tijdens de periode van borstvoeding (geen informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Het gebruik van antifibrinolytica is voorbehouden voor bijzondere situaties en in een ziekenhuisomgeving. Het gebruik gaat gepaard met een verhoogd risico op trombo-embolische events en dat risico neemt toe met de leeftijd.

Interacties

- Verhoogd risico van trombose bij associatie met geneesmiddelen die het trombo-embolisch risico verhogen (bv. oestrogenen).
- Bij bloeding ter hoogte van de urinewegen is er risico van het ontstaan van trombus met occlusie.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico van trombose.
- Bij bloeding ter hoogte van de urinewegen is er risico van het ontstaan van trombus met occlusie.

Aprotinine

TRASYLOL (Nordic Pharma)
aprotinine
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 500.000 KIE / 50 ml U.H. [74 €]

Tranexaminezuur

Posol. *per os*: 2 à 4,5 g p.d. in 1 of meerdere doses

EXACYL (Eurocept)
tranexaminezuur
filmomh. tabl.
100 x 250 mg R/ b € 20,78 €
20 x 500 mg R/ b € 13,99 €
oploss. (unidose)
10 x 1 g / 10 ml R/ b € 14,49 €
inj. oploss. i.v. [amp.]
6 x 500 mg / 5 ml R/ b € 13,11 €

2.2.3. Etamsylaat

Plaatsbepaling

- Het gebruik van etamsylaat, een aspecifiek hemostaticum, is grotendeels verlaten. Er is weinig evidentie uit kwaliteitsvolle studies voor het gebruik ervan bij bepaalde procedures of bij menorragie.[48]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van bloeding na tandextractie, amygdalectomie en transurethrale resectie van de prostaat.
- Preventie en behandeling van menorragie (al dan niet na plaatsing van IUD).

Contra-indicaties

- Astma.
- Veneuze trombo-embolie, verhoogd aantal bloedplaatjes.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last.
- Hoofdpijn.
- Rash.
- Hyperthermie.
- Asthenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van etamsylaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van etamsylaat tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

DICYNONE (Omedicamed)
etamsylaat
tabl.
20 x 250 mg R/ 11,85 €

2.2.4. Lokale preparaten

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bevordering van de hemostase en de wondheling bij chirurgische ingrepen.

Ongewenste effecten

- Risico van overdracht van infecties met de bloedderivaten.

ARTISS (Baxter)
component I
aprotinine 3.000 KIE / 1 ml
fibrinogeen [humaan plasma] 91 mg / 1 ml
weefsellijm (oploss.) [voorgev. spuit] (I)
component II
calcium, chloride 4,44 mg / 1 ml
trombine [humaan plasma] 4 IE / 1 ml
weefsellijm (oploss.) [voorgev. spuit] (II)
2 ml 117 € (I+II)
4 ml 213 € (I+II)
diepgevroren oplossingen

TACHOSIL (Corza)
fibrinogeen [humaan plasma] 5,5 mg / 1 cm^2
trombine [humaan plasma] 2 IE / 1 cm^2
epilaes. medic. spons
1 x (3 x 2,5 cm) 69 €
2 x (4,8 x 4,8 cm) 366 €
1 x (9,5 x 4,8 cm) 328 €

TISSEEL S/D (Baxter)
component I
aprotinine 3.000 KIE / 1 ml
fibrinogeen [humaan plasma] 72 mg / 1 ml
factor XIII [humaan plasma] 0,6 IE / 1 ml
weefsellijm (oploss.) [voorgev. spuit] (I)
component II
calcium, chloride 4,44 mg / 1 ml
trombine [humaan plasma] 500 IE / 1 ml
weefsellijm (oploss.) [voorgev. spuit] (II)
2 ml 130 € (I+II)
4 ml 242 € (I+II)
10 ml 561 € (I+II)
diepgevroren oplossingen

2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming

2.3.1. Middelen bij anemie

Anemie kan ontstaan door een verminderde aanmaak of een verhoogde afbraak van erytrocyten, of door bloedverlies.
IJzer (*zie 14.1.1.*) is noodzakelijk voor de synthese van hemoglobine en wordt gebruikt bij ferriprieve anemie.
Vitamine B_{12} (*zie 14.2.2.5.*) en foliumzuur (*zie 14.2.2.6.*) zijn nodig voor de aanmaak van o.a. rode bloedcellen en worden gebruikt bij vitamine B_{12}-tekort of foliumzuurtekort, en bij pernicieuze anemie.

2.3.1.1. Epoëtines

- Erytropoëtine stimuleert de aanmaak van rode bloedcellen.
- Epoëtines (biosynthetische erytropoëtines) zijn identiek aan het humane erytropoëtine.
- Darbepoëtine en epoëtine bèta zijn analogen van erythropoëtine die minder frequent moeten worden toegediend dan erytropoëtine.
Epoëtine bèta is niet meer gecommercialiseerd sinds juni 2026.

Plaatsbepaling

- Vooraleer een behandeling met epoëtines te starten is het belangrijk andere oorzaken van anemie uit te sluiten of te corrigeren.[49 50 51]
- Bij symptomatische anemie door chronische nierziekte worden epoëtines, volgens de SKP, gebruikt om de nood voor bloedtransfusie te verminderen en/of de levenskwaliteit te verbeteren. Gezien het verhoogde risico van trombose en cardiovasculaire events met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd, wordt de anemie doorgaans niet volledig gecorrigeerd (streefwaarde hemoglobineconcentratie 10-12 g/dl).[49 50]
- Bij symptomatische anemie ten gevolge van chemotherapie worden epoëtines, volgens de SKP eveneens gebruikt om de nood voor bloedtransfusie te verminderen en/of de levenskwaliteit te verbeteren. Toediening van epoëtines verbetert de overleving bij deze patiënten niet; bij bepaalde maligniteiten zijn er zelfs aanwijzingen dat ze leiden tot tumorprogressie en toename van de mortaliteit, zeker wanneer hogere hemoglobineconcentraties worden nagestreefd. Ook hier liggen de streefwaarden voor de hemoglobineconcentratie dus tussen 10 en 12 g/dl.[49 51]
- Voor- en nadelen (zie ook *rubriek "Ongewenste effecten"*) van de behandeling worden steeds individueel afgewogen. De laagste dosis die de anemiesymptomen onder controle brengt wordt gezocht.[49 50 51]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anemie bij chronische nierinsufficiëntie.
- Anemie ten gevolge van chemotherapie.
- Autologe bloedtransfusie, anemie bij prematuren.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- *Pure red cell anemia* na behandeling met epoëtines.
- Niet-gecontroleerde hypertensie.

Ongewenste effecten

- Vermoeidheid, grieperige symptomen.
- Bot- en gewrichtspijnen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn.

- Hypertensie.
- Hyperkaliëmie.
- Veneuze en arteriële trombose (diepe veneuze trombose, myocardinfarct, CVA/TIA, trombose van de vasculaire toegang voor dialyse), vooral met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd.
- Rash (zelden syndroom van Stevens-Johnson en Toxische Epidermale Necrolyse).
- Vermoeden van progressie van bepaalde maligniteiten en gedaalde overleving bij gebruik in het kader van anemie ten gevolge van chemotherapie, vooral met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd.
- Zelden: *pure red cell anemia* bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Sommige bronnen raden wel aan alert te zijn voor trombose.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoede informatie beschikbaar).

ARANESP (Amgen)
darbepoëtine alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. SureClick [voorgev. pen]
1 x 150 µg / 0,3 ml U.H. [280 €]
1 x 300 µg / 0,6 ml U.H. [541 €]
1 x 500 µg / 1 ml U.H. [867 €]
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
4 x 10 µg / 0,4 ml U.H. [76 €]
4 x 20 µg / 0,5 ml U.H. [151 €]
4 x 30 µg / 0,3 ml U.H. [238 €]
4 x 40 µg / 0,4 ml U.H. [303 €]
4 x 50 µg / 0,5 ml U.H. [396 €]
4 x 60 µg / 0,3 ml U.H. [476 €]
4 x 80 µg / 0,4 ml U.H. [634 €]
4 x 100 µg / 0,5 ml U.H. [770 €]
4 x 150 µg / 0,3 ml U.H. [1.094 €]
1 x 300 µg / 0,6 ml U.H. [541 €]
1 x 500 µg / 1 ml U.H. [867 €]

BINOCRIT (Sandoz)
epoëtine alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
6 x 10.000 IE / 1 ml U.H. [365 €]
6 x 40.000 IE / 1 ml U.H. [1.139 €]

EPREX (Janssen-Cilag)
epoëtine alfa [biosynthetisch]
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
6 x 1.000 IE / 0,5 ml U.H. [43 €]
6 x 2.000 IE / 0,5 ml U.H. [86 €]
6 x 3.000 IE / 0,3 ml U.H. [130 €]
6 x 4.000 IE / 0,4 ml U.H. [173 €]
6 x 5.000 IE / 0,5 ml U.H. [216 €]
6 x 6.000 IE / 0,6 ml U.H. [260 €]
6 x 8.000 IE / 0,8 ml U.H. [346 €]
6 x 10.000 IE / 1 ml U.H. [433 €]
6 x 20.000 IE / 0,5 ml U.H. [865 €]
6 x 40.000 IE / 1 ml U.H. [1.478 €]

MIRCERA (Roche)
(methoxypolyethyleenglycol)epoëtine bèta [biosynthetisch]
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 50 µg / 0,3 ml U.H. [77 €]
1 x 75 µg / 0,3 ml U.H. [115 €]
1 x 100 µg / 0,3 ml U.H. [154 €]
1 x 150 µg / 0,3 ml U.H. [231 €]
1 x 200 µg / 0,3 ml U.H. [307 €]

2.3.1.2. Roxadustat

Hypoxie-induceerbare factor (HIF) stimuleert in geval van hypoxie de aanmaak van rode bloedcellen en hemoglobine. Het enzym propylhydroxylase komt tussen in de afbraak van HIF. Roxadustat inhibeert dit enzym, met als gewenst effect een stijging van HIF.

Plaatsbepaling

- Bij de behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade is de werkzaamheid van roxadustat vergelijkbaar met deze van de epoëtines.[52] Gebruik van roxadustat lijkt evenwel gepaard te gaan met een toename van de mortaliteit en van trombotische events en van infecties, waardoor de risico-batenbalans eerder nadelig lijkt [*zie Folia januari 2024*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade.

Contra-indicaties

- Derde trimester van de **zwangerschap, borstvoeding.**
- Soja- of pinda-allergie.

Ongewenste effecten

- Hypertensie.
- Hyperkaliëmie.
- Trombose van de vaattoegang voor dialyse, diepe veneuze trombose.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, convulsies.
- Sepsis.
- Perifeer oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Roxadustat is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (op basis van de SKP).
  - Effectieve anticonceptie moet gebruikt worden tijdens de behandeling en tot 1 week erna.
- Borstvoeding:
  - Roxadustat is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (op basis van de SKP).

Interacties

- Roxadustat moet minstens 1u na de toediening van fosfaatchelatoren of preparaten die calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten, worden ingenomen.
- Roxadustat is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Roxadustat is een inhibitor van OATP1B1 en kan op die manier de plasmaconcentraties (en ongewenste effecten) van de statines verhogen.

Bijzondere voorzorgen

- Het gebruik van roxadustat wordt afgeraden in geval van ernstige leverinsufficiëntie.

Toediening en posologie

- Het complexe doseringsschema (inname op 3 niet-opeenvolgende dagen per week), is gevoelig voor innamefouten.

EVRENZO (Astellas)
roxadustat
filmomh. tabl.

12 x 20 mg R/ ►a € 52,15 €
12 x 50 mg R/ ►a € 116,72 €
12 x 70 mg R/ ►a € 159,02 €
12 x 100 mg R/ ►a € 222,47 €
12 x 150 mg R/ ►a € 328,22 €

2.3.1.3. Luspatercept

Luspatercept is een recombinant fusie-eiwit dat resulteert in erytroïde rijping.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde transfusie-afhankelijke gevallen van anemie veroorzaakt door een myelodysplastisch syndroom.

- Anemie bij bèta-thalassemie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn.
- Duizeligheid, hoofdpijn.
- Hypertensie.
- Trombo-embolie.
- Gastro-intestinale last.
- Infecties (van de urinewegen en de bovenste luchtwegen).
- Grieperige symptomen.
- Elektrolytenstoornissen.
- Perifeer oedeem.
- Hoest, dyspneu.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Luspatercept is gecontra-indiceerd tijdens de volledige duur van de zwangerschap.
  - Volgens de SKP moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 3 maanden na een behandeling met luspatercept.
- Borstvoeding:
  - Luspatercept is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. De SKP raadt het geven van borstvoeding af tijdens en tot 3 maanden na een behandeling met luspa-tercept.

REBLOZYL (Bristol-Myers Squibb)
luspatercept [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]
1 x 25 mg U.H. [1.567 €]
1 x 75 mg U.H. [4.699 €]
weesgeneesmiddel

REBLOZYL (Abacus)
luspatercept [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]
1 x 25 mg U.H. [1.567 €]
weesgeneesmiddel; parallelle distributie

REBLOZYL (Orifarm Belgium)
luspatercept [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]
1 x 25 mg U.H. [1.567 €]
1 x 75 mg U.H. [4.699 €]
weesgeneesmiddel; parallelle distributie

2.3.2. Middelen bij trombocytopenie

Avatrombopag, eltrombopag en romiplostim zijn agonisten van de receptor voor trombopoëtine, een hormoon dat de bloedplaatjesproductie stimuleert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Immuun trombocytopenie, resistent tegen andere behandelingen (corticosteroïden, immunoglobulinen).
- Avatrombopag: ook ernstige trombocytopenie bij patiënten met een chronische leveraandoening ter voorbereiding van een invasieve procedure.
- Eltrombopag: ook trombocytopenie bij chronische hepatitis C, ernstige aplastische anemie die refractair is voor andere behandelingen.

Ongewenste effecten

- Verhoging van het trombocytenaantal, zelden trombo-embolie.
- Bloeding na stoppen van de toediening.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Avatrombopag: ook hoofdpijn, vermoeidheid.

- Eltrombopag: ook verhoging van de leverenzymen (reversibel), nausea, diarree, verminderde eetlust, rugpijn, hoofdpijn, hoest.
- Romiplostim: ook respiratoire infecties, hoofdpijn.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Avatrombopag is een substraat van CYP3A4 en CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Eltrombopag: verminderde opname bij gelijktijdig gebruik van ijzer, magnesium, calcium of andere polyvalente kationen. Eltrombopag moet worden toegediend 2 uur vóór of 4 uur na de inname van antacida of melkproducten.

Bijzondere voorzorgen

- Eltrombopag:
  - Een regelmatige controle van de ogen bij de patiënten is aanbevolen (SKP).
  - Eltrombopag moet worden toegediend 2 uur vóór of 4 uur na de inname van antacida of melkproducten.

Avatrombopag

DOPTELET (Swedish Orphan)
avatrombopag (maleaat)
filmomh. tabl.
10 x 20 mg U.H. [673 €]
15 x 20 mg U.H. [1.049 €]
30 x 20 mg U.H. [2.098 €]

Eltrombopag

ELTROMBOPAG ACCORD (Accord)
eltrombopag (olamine)
filmomh. tabl.
28 x 12,5 mg U.H. [139 €]
28 x 25 mg U.H. [278 €]
28 x 50 mg U.H. [557 €]
28 x 75 mg U.H. [834 €]

ELTROMBOPAG VIATRIS (Viatris)
eltrombopag (olamine)
filmomh. tabl.
28 x 25 mg U.H. [278 €]
28 x 50 mg U.H. [557 €]

REVOLADE (Novartis Pharma)
eltrombopag (olamine)
filmomh. tabl.
28 x 25 mg U.H. [766 €]
28 x 50 mg U.H. [1.531 €]

Romiplostim

NPLATE (Amgen)
romiplostim [biosynthetisch]
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]
1 x 125 µg U.H. [271 €]
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + voorgev. spuit]
1 x 250 µg + 0,72 ml solv. U.H. [467 €]
1 x 500 µg + 1,2 ml solv. U.H. [934 €]

2.3.3. Middelen bij neutropenie en stamcelmobilisatie

Filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim en pegfilgrastim zijn granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). Plerixafor is een inhibitor van de adhesiemoleculen van stamcellen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- G-CSF factoren:
  - Verkorten van de duur van neutropenie en verminderen van de incidentie van febriele neutropenie bij patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten.
  - Filgrastim en lenograstim: ook verminderen van de duur van de neutropenie bij patiënten die een myelo-ablatieve behandeling gevolgd door een beenmergtransplantatie ondergaan en mobilisatie van stamcellen uit het perifere bloed.
  - Filgrastim: ook behandeling van congenitale of idiopathische neutropenie en van aanhoudende neutropenie bij patiënten met een HIV-infectie in ver gevorderd stadium.
- Plerixafor (steeds in associatie met G-CSF): stimuleren van mobilisatie van stamcellen uit het perifere bloed bij autologe beenmergtransplantatie.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Ongewenste effecten

- Spier- en skeletpijn, dysurie, hoofdpijn, trombocytopenie, anemie, longafwijkingen, hemoptoë.
- Zelden: overgevoeligheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Volgens de SKP van plerixafor is het op basis van farmacodynamische eigenschappen aannemelijk dat plerixafor congenitale misvormingen veroorzaakt; vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt dan ook gevraagd effectieve contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Toediening en posologie

- Lipegfilgrastim en pegfilgrastim zijn langwerkende vormen van filgrastim en vereisen slechts één injectie per chemokuur.

Filgrastim

ACCOFIL (Accord)
filgrastim [biosynthetisch]
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 12 ME / 0,2 ml 0,12 mg/0,2 ml R/ ►a 26,93 €
5 x 30 ME / 0,5 ml 0,3 mg/0,5 ml R/ ►a 225,73 €
5 x 48 ME / 0,5 ml 0,48 mg/0,5 ml R/ ►a 314,82 €
1 x 70 ME / 0,73 ml 0,7 mg/0,73 ml R/ ►a 99,32 €

NEUPOGEN (Amgen)
filgrastim [biosynthetisch]
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [flac.]
5 x 30 ME / 1 ml 0,3 mg/1 ml R/ ►a 232,34 €
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [voorgev. spuit]
5 x 30 ME / 0,5 ml 0,3 mg/0,5 ml R/ ►a 231,65 €
5 x 48 ME / 0,5 ml 0,48 mg/0,5 ml R/ ►a 322,73 €

TEVAGRASTIM (Teva)
filgrastim [biosynthetisch]
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [voorgev. spuit]
5 x 30 ME / 0,5 ml 0,3 mg/0,5 ml R/ ►a 231,66 €
5 x 48 ME / 0,8 ml 0,48 mg/0,8 ml R/ ►a 322,29 €

Lenograstim

GRANOCYTE (DHL Pharma Logistics)
lenograstim [biosynthetisch]
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v./s.c. [flac. + voorgev. spuit]
5 x 33,6 MIE 0,263 mg + 1 ml solv. R/ ►a € 382,84 €

Lipegfilgrastim

LONQUEX (Teva)
(lipeg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [flac.]
6 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [3.931 €]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [655 €]

LONQUEX (Abacus)
(lipeg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [655 €]
parallelle distributie

Pegfilgrastim

FULPHILA (Biocon Biologics)
(peg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

NEULASTA (Amgen)
(peg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

PELGRAZ (Accord)
(peg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

PELMEG (Mundipharma)
(peg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

PELMEG (Abacus)
(peg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]
parallelle distributie

ZIEXTENZO (Sandoz)
(peg)filgrastim [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

Plerixafor

MOZOBIL (Sanofi Belgium)
plerixafor
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 24 mg / 1,2 ml (20 mg / 1 ml) U.H. [2.330 €]

PLERIXAFOR ACCORD (Accord)
plerixafor
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 24 mg / 1,2 ml (20 mg / 1 ml) U.H. [2.330 €]

2.3.4. Hydroxycarbamide

Plaatsbepaling

- Hydroxycarbamide wordt ook gebruikt als antitumoraal middel (*zie 13.1.2.4.*).

- Hydroxycarbamide heeft de indicatie in de SKP de preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crisissen bij patiënten met symptomatische sikkelcelziekte. Gezien de onzekerheid over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn, moet het worden voorbehouden voor ernstige vormen van sikkelcelziekte [*zie Folia juli 2017*].[53]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crisissen bij symptomatische sikkelcelziekte (vanaf de leeftijd van 2 jaar).

Contra-indicaties

- Immunosuppressie.
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hematologische stoornissen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Dyspneu, zelden interstitiële longaantasting.
- Ulcera en andere stoornissen van huid en slijmvliezen.
- Risico van secundaire maligniteit kan niet uitgesloten worden.
- Oligospermie, azoöspermie (meestal reversibel) (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van hydroxycarbamide tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Volgens de SKP is hydroxycarbamide mogelijk genotoxisch en kan het een nadelig effect hebben op de vruchtbaarheid van de man. Mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden, worden aanbevolen adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en 3 tot 6 maanden na de behandeling en de inname van hydroxycarbamide 3 tot 6 maanden vóór een zwangerschap te stoppen.
- Borstvoeding is een contra-indicatie.

Bijzondere voorzorgen

- Hydroxycarbamide is mogelijk genotoxisch en kan een nadelig effect hebben op de vruchtbaarheid van de man (zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).

SIKLOS (Theravia)
hydroxycarbamide
filmomh. tabl.
60 x 100 mg R/ a € 88,11 €

Referentielijst

1. **Cloetens H. ; Borra V. ; Laermans J. ; Et al.**, *Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (inhoud urgentietrousse) (deel 2)*, ebpracticenet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn, 2022
2. **BMJ Best Practice**, *Unstable angina>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000100/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-17)
3. **BMJ Best Practice**, *Transient ischaemic attack>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000090/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-16)

4. **Dolmans L.S. ; Hegeman L.F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Beroerte*, NHG, 2022, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/beroerte
5. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1078/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2014-01-15)
6. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-01-15)
7. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attack>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-stroke-or-transient-ischemic-attack#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-01-15)
8. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Antiplatelets and Anticoagulants*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#GUID-DE764FE6-8B11-46D5-AE55-78F86672DA67 (geraadpleegd op 2024-01-15)
9. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes> P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (geraadpleegd op 2024-01-16)
10. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000114/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-17)
11. **Dynamed**, *Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/aspirin-for-primary-prevention-of-cardiovascular-disease (geraadpleegd op 2024-06-17)
12. **Visseren Frank L J ; Mach François ; Smulders Yvo M ; Carballo David ; Koskinas Konstantinos C ; Bäck Maria ; Benetos Athanase ; Biffi Alessandro ; Boavida José-Manuel ; Capodanno Davide ; Cosyns Bernard ; Crawford Carolyn ; Davos Constantinos H ; Desormais Ileana ; Di Angelantonio Emanuele ; Franco Oscar H ; Halvorsen Sigrun ; Hobbs F D Richard ; Hollander Monika ; Jankowska Ewa A ; Michal Matthias ; Sacco Simona ; Sattar Naveed ; Tokgozoglu Lale ; Tonstad Serena ; Tsioufis Konstantinos P ; van Dis Ineke ; van Gelder Isabelle C ; Wanner Christoph ; Williams Bryan**, *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905
13. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-22)
14. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Antiplatelet therapy>Comparative efficacy of antiplateletsor clopidogrel plus antiplatelets vs. anticoagulation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#ANTICOAGULATION_VS__CLOPIDOGREL_PLUS_ASPIRIN (geraadpleegd op 2024-06-17)
15. **Thomopoulos Costas ; Hitij Jana Brguljan ; De Backer Tine ; Gkaliagkousi Eugenia ; Kreutz Reinhold ; Lopez-Sublet Marilucy ; Marketou Maria ; Mihailidou Anastasia S ; Olszanecka Agnieszka ; Pechère-Bertschi Antoinette ; Pérez Mariana Paula ; Persu Alexandre ; Piani Federica ; Socrates Thenral ; Stolarz-Skrzypek Katarzyna ; Cífková Renata**, *Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'.*, J Hypertens, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38690949
16. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention (geraadpleegd op 2024-01-16)
17. **NICE**, *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2023
18. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (geraadpleegd op 2024-03-18)
19. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016

20. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-coronary-artery-disease (geraadpleegd op 2024-01-16)
21. **BMJ Best Practice**, *Non-ST-elevation myocardial infarction>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-17)
22. **Auwerda A. ; Bouma M. ; Bruins Slot M. ; Cohen M.**, *Acuut coronair syndroom (M80)*, NHG, 2025, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-coronair-syndroom
23. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes>P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)>Comparative efficacy among P2Y12 inhibitors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (geraadpleegd op 2024-01-16)
24. **Mele Francesco ; Gendarini Claudia ; Pantoni Leonardo**, *The use of dual antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular events.*, Neurol Sci, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36114982
25. **Dynamed**, *Coronary Artery Disease (CAD)>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/coronary-artery-disease-cad#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-01-16)
26. **Dynamed**, *Prosthetic heart valves>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/procedure/prosthetic-heart-valves#GUID-AB32138A-0F18-4776-8EF1-7A45E2C82ADB (geraadpleegd op 2024-06-06)
27. **Dynamed**, *Mitral stenosis>Management>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/mitral-stenosis#TOPIC_ZGK_DYM_GYB (geraadpleegd op 2024-06-06)
28. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Direct Oral Coagulants (DOACs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#GUID-F9C9C4AB-08A1-4031-B232-F4051BDB0A17 (geraadpleegd op 2024-06-06)
29. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-04-08)
30. **Hindricks Gerhard ; Potpara Tatjana ; Dagres Nikolaos ; Arbelo Elena ; Bax Jeroen J ; Blomström-Lundqvist Carina ; Boriani Giuseppe ; Castella Manuel ; Dan Gheorghe-Andrei ; Dilaveris Polychronis E ; Fauchier Laurent ; Filippatos Gerasimos ; Kalman Jonathan M ; La Meir Mark ; Lane Deirdre A ; Lebeau Jean-Pierre ; Lettino Maddalena ; Lip Gregory Y H ; Pinto Fausto J ; Thomas G Neil ; Valgimigli Marco ; Van Gelder Isabelle C ; Van Putte Bart P ; Watkins Caroline L**, *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860505
31. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-16)
32. **BMJ Best Practice**, *Chronic atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-22)
33. **BMJ Best Practice**, *Venous thromboembolism prophylaxis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1087/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-06)
34. **Li M. ; Li J. ; Wang X. ; Hui X. ; Wang Q. ; Xie S. ; Yan P. ; Tian J. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.**, *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37057837
35. **Wang X. ; Ma Y. ; Hui X. ; Li M. ; Li J. ; Tian J. ; Wang Q. ; Yan P. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.**, *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37058421
36. **BMJ Best Practice**, *Deep vein thrombosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000112/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-01-22)

37. **BMJ Bes Practice**, *Antiphospholipid syndrome>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/469/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-06)
38. **Van der Linden L.**, *Continuer les antivitamines K ou passer aux anticoagulants oraux directs chez les personnes âgées fragiles présentant une fibrillation auriculaire?*, Minerva, 2024
39. **Khan Safi U ; Khan Muhammad Zia ; Asad Zain Ul Abideen ; Valavoor Shahul ; Khan Muhammad Usman ; Khan Muhammad Shahzeb ; Krupica Troy ; Alkhouli Mohamad ; Kaluski Edo**, *Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis.*., J Thromb Thrombolysis, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281069
40. **Rédaction Prescrire**, *Xaban ou dabigatran et ruptures de traitement de courte durée : thromboses parfois mortelles*, La Revue Prescrire, 2024
41. **Massimo Franchini ; Daniele Focosi ; Marco Zaffanello ; Pier Mannuccio Mannucci**, *Efficacy and safety of tranexamic acid in acute haemorrhage*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/384/bmj-2023-075720.full.pdf
42. **BMJ Best Practice**, *Postpartum heamorrhage>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000329/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)
43. **BMJ Best Practice**, *Mild traumatic brain injury>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000170/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-06-04)
44. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management>Recommendations>Full recommendations>Actively bleeding ulcer*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-06-04)
45. **Devereaux P.J. ; Marcucci Maura ; Painter Thomas W. ; Conen David ; Lomivorotov Vladimir ; Sessler Daniel I. ; Chan Matthew T.V. ; Borges Flavia K. ; Martínez-Zapata María J. ; Wang Chew-Yin ; Xavier Denis ; Ofori Sandra N. ; Wang Michael K. ; Efremov Sergey ; Landoni Giovanni ; Kleinlugtenbelt Ydo V. ; Szczeklik Wojciech ; Schmartz Denis ; Garg Amit X. ; Short Timothy G. ; Wittmann Maria ; Meyhoff Christian S. ; Amir Mohammed ; Torres David ; Patel Ameen ; Duceppe Emmanuelle ; Ruetzler Kurt ; Parlow Joel L. ; Tandon Vikas ; Fleischmann Edith ; Polanczyk Carisi A. ; Lamy Andre ; Astrakov Sergey V. ; Rao Mangala ; Wu William K.K. ; Bhatt Keyur ; de Nadal Miriam ; Likhvantsev Valery V. ; Paniagua Pilar ; Aguado Hector J. ; Whitlock Richard P. ; McGillion Michael H. ; Prystajecky Michael ; Vincent Jessica ; Eikelboom John ; Copland Ingrid ; Balasubramanian Kumar ; Turan Alparslan ; Bangdiwala Shrikant I. ; Stillo David ; Gross Peter L. ; Cafaro Teresa ; Alfonsi Pascal ; Roshanov Pavel S. ; Belley-Côté Emilie P. ; Spence Jessica ; Richards Toby ; VanHelder Tomas ; McIntyre William ; Guyatt Gordon ; Yusuf Salim ; Leslie Kate**, *Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201171
46. **Den Exter P.**, *Tranexaminezuur bij cardio-thoracale chirurgie*, Ge-Bu, 2024
47. **BMJ Best Practice**, *Abnormal uterine bleeding>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/658/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)
48. **Bofill Rodriguez Magdalena ; Dias Sofia ; Jordan Vanessa ; Lethaby Anne ; Lensen Sarah F ; Wise Michelle R ; Wilkinson Jack ; Brown Julie ; Farquhar Cindy**, *Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis.*, Cochrane Database Syst Rev, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35638592
49. **BMJ Best Practice**, *Anaemia of chronic disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/95/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-30)
50. **Dynamed**, *Anemia of chronic kidney disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-chronic-kidney-disease (geraadpleegd op 2024-05-30)
51. **Dynamed**, *Anemia of cancer>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-cancer (geraadpleegd op 2024-05-30)
52. **BMJ Best Practice**, *Chronic kidney disease>Emerging*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84/emergingtxs (geraadpleegd op 2025-11-14)

53. **BMJ Best Practice**, *Sickle cell anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/100/management-approach (geraadpleegd op 2024-01-22)