



2. Bloed en stolling

- 2.1. Antitrombotica
- 2.2. Antihemorragica
- 2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming

2.1. Antitrombotica

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- antiaggregantia
- anticoagulantia
- trombolytica.

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 juni 2011 en 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 verwickelingen?
 - het type ingreep:
 - ingrepen met hoog bloedingsrisico zoals bv. amygdalectomie, transurethrale prostatectomie, 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 5-7 dagen vóór de ingreep.
- Er is onvoldoende onderbouwing om tijdelijke overschakeling naar heparine aan te bevelen.
- Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *P2Y₁₂-receptorantagonisten (al dan niet in associatie met acetylsalicylzuur)*
 - Bij hoog trombo-serisico (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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-receptorantagonist te onderbreken, clopidogrel 5 dagen, prasugrel minstens 7 dagen en ticagrelor minstens 3 dagen vóór electieve chirurgie stoppen; ticlopidine 10 dagen ervoor.
 - Er is onvoldoende onderbouwing om tijdelijke overschakeling naar heparine aan te bevelen.
 - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
- *Heparines (alle types)*
 - Ingrenen met laag bloedingsrisico: heparine niet stoppen.
 - Ingrenen 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*
 - Ingrenen met laag bloedingsrisico: de vitamine K-antagonist niet stoppen.
 - Ingrenen 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').
 - Ingrenen 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.
 - 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.
 - Ingrenen met laag bloedingsrisico: de inname 24 uur vóór de ingreep stoppen.
 - Ingrenen met hoog bloedingsrisico: de inname 48 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/1,73m² 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

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- acetylsalicylzuur
- de thiënoprydines (clopidogrel, prasugrel en ticlodipine)
- de reversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten (cangrelor, ticagrelor)
- epoprostenol
- de antagonist van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren (eptifibatide, tirofiban).

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.

Enkel de preparaten op basis van acetylsalicylzuur die als antiaggregantia worden aangewend, worden hier vermeld; preparaten die koorts en pijn als indicatie hebben, worden vermeld in 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, trombolysen.^{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 P2Y₁₂-receptorantagonist geassocieerd (zie 2.1.1.2.)⁸
 - na coronaire stenting wordt hieraan meestal gedurende 3 tot 6 maanden een P2Y₁₂-receptorantagonist geassocieerd (zie 2.1.1.2.)⁸
 - na een TIA of mineur CVA wordt hieraan soms in de eerste weken een P2Y₁₂-receptorantagonist geassocieerd (zie 2.1.1.2.) [zie *Folia juli 2019*].^{3,9}
- 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*].^{10,11}



- *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.¹² De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is minder werkzaam dan de orale anticoagulantia en gaat gepaard met een even hoog bloedingsrisico.¹³
- *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 (100-150 mg p.d.) preventief gebruikt (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*).¹⁴ 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 perifere 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 intracranieële bloedingen optreden, soms reeds na een éénmalige dosis.
- 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 wordt voorgesteld bij personen ouder dan 80 jaar en bij risicopatiënten (*zie 3.1.*).
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met de NSAID's.
- Mogelijk risico van syndroom van Reye [*zie Folia maart 2003 en Folia september 2003*].

Zwangerschap en borstvoeding

- **Acetylsalicylzuur wordt best vermeden tijdens de zwangerschap:**
 - **Eerste trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij gebruik van hoge doses.**
 - **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.**
- Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (100-150 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester kan nuttig zijn bij vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie; er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen [*zie Folia april 2016*].
- Borstvoeding: er zijn geen gegevens met lage doses; gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.



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.^{15 16}
- 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 methotrexaatotoxiciteit 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

- Acut coronair syndroom (acut 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 p.d.).
- Acute fase van een TIA, na verdwijnen van de uitvalsverschijnselen: eerste dosis van 160 à 325 mg, gevolgd door 80 à 100 mg per dag.
- Preventie: 80 à 100 mg per dag.

2.1.1.2. P2Y₁₂-receptorantagonisten

2.1.1.2.1. Thiënopyridines

Clopidogrel, prasugrel en ticlopidine zijn irreversibele P2Y₁₂-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 wordt¹⁷, 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.
- Bij een acut coronair syndroom worden clopidogrel of prasugrel (of ticagrelor, zie 2.1.1.2.2.) reeds in de acute fase toegediend¹⁸ en daarna doorgegeven in combinatie met acetylsalicylzuur ("dual antiplatelet therapy" of DAPT), meestal gedurende 12 maanden.⁸ Ook bij patiënten met stabiel chronisch coronairlijden die behandeld worden met stenting wordt meestal gedurende 3-6 maanden DAPT



gegeven.⁸ Na deze termijnen is er geen bewijs dat het toegenomen bloedingsrisico opweegt tegen de mogelijke winst.¹⁹ 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*].²⁰

- Clopidogrel + acetylsalicylzuur wordt voorgesteld in de periode kort na een doorgemaakt TIA of mineur CVA [zie *Folia juli 2019*].³
- 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.¹³
- Ticlopidine heeft slechts een zeer beperkte plaats, 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.
- Ticlopidine: 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

- 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). Bij perinataal gebruik moet er rekening gehouden worden met een verhoogd bloedingsrisico.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van thiënoprydines 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 CYP2C19 en CYP3A4 en een inhibitor van CYP1A2, 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.

2.1.1.2.2. Reversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten

Cangrelor en ticagrelor zijn antiaggregantia, chemisch verwant aan adenosine. Het zijn directe (geen prodrugs) en reversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten.

Plaatsbepaling

- Ticagrelor werd vooral bestudeerd bij acuut coronair syndroom met stenting.²¹ 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*].²⁰
- Cangrelor wordt intraveneus toegediend en is dus een alternatief voor de perorale P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-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 intracranieële 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: overgevoelighedsreacties.
- Ticagrelor: ook hoofdpijn, hyperuricemie.

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).

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 een substraat en inhibitor 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.

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 trombocytenuitremmende 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

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van epoprostenol tijdens de zwangerschap (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).

2.1.1.4. Antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren

Eptifibatide en tirofiban zijn antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren die een rol spelen bij de bloedplaatjesaggregatie. Eptifibatide is niet meer beschikbaar sinds februari 2024.

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.
- Eptifibatide: ook ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie.
- Zelden: overgevoelighedsreacties.

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).

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).

2.1.2. Anticoagulantia

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- de orale anticoagulantia:
 - vitamine K-antagonisten
 - directe orale anticoagulantia (DOAC's)
- de parenterale anticoagulantia:
 - heparines: niet gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en heparinoïden
 - bivalirudine
 - fondaparinux
 - proteïne C
 - antitrombine.

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).¹⁸



- Preventie bij klepprothesen en hartkleplijden: bij mechanische hartklepprothesen²² en matig ernstige tot ernstige mitraalstenose met indicatie voor anticoagulatie²³ 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 bioprothetische klep, zijn ook dan vitamine K-antagonisten de beste optie.²² Indien er een indicatie is voor een anticoagulerende behandeling (bijvoorbeeld voorkamerfibrillatie) bij patiënten met kleplijden anders dan mitraalstenose²⁴ of meer dan 3 maanden na de plaatsing van een bioprothetische klep²², 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 voorkamerfibrillatie (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. Om het tromboserisico in te schatten bij VKF bestaan verschillende schalen waaronder het veel gebruikte CHA₂DS₂-VASc [zie *Folia maart 2012*]; 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*].^{25 26}
- Bij preventie van diepe veneuze trombose worden heparines met laag moleculair gewicht, vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia (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 risicobatenafweging gemaakt.²⁷
- Bij behandeling van diepe veneuze trombose en longembolus worden initieel heparines met laag moleculair gewicht of directe orale anticoagulantia (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.^{28 29} 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.³⁰
- 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).
- De plaats van danaparöide, 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).

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.

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:



- *Antitumorale middelen* (zie www.cancer-druginteractions.org)
- 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
- Fosaprepitant
- Letermovir
- Mercaptopurine
- Primidon
- Propylthiouracil
- Rifampicine (mogelijk ook met rifabutine, rifamycine en rifaximine)
- Sigarettenrook
- Sint-janskruid
- Teriflunomide
- Thiamazol
- Vitamine K

Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*
- Bij mechanische hartkleprothesen²² en matig ernstige tot ernstige mitraalstenose met indicatie voor anticoagulatie²³ 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 bioprothetische klep, zijn ook dan vitamine K-antagonisten de beste optie.²² 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*].³¹
- 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.
- Hartkleprothesen.
- Voorkamerfibrillatie: in secundaire preventie (na doorgemaakt TIA of CVA), en bij de meeste patiënten ook in primaire preventie [*zie Transparantiefiche "Voorkamerfibrillatie" en Folia januari 2017*].

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

- **Tijdens de zwangerschap zijn vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester (teratogeen effect) 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 tromboprophylaxe 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.
- Vrouwen van vruchtbare leeftijd die behandeld worden met een vitamine K-antagonist, moeten adequate anticonceptie gebruiken. Bij kindervens moet dit ruim op voorhand met de behandelende artsen besproken worden zodat een zwangerschapsplan kan opgesteld worden waarin de modaliteiten en timing van het al dan niet overschakelen naar LMWH's en een strikte follow up worden vastgelegd.

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 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

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.
- Ouderen zijn gevoeliger voor de vitamine K-antagonisten en het is bij hen moeilijker een stabiele INR te bereiken.
- 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 \leq 3,0 (INR-controle elke 2 dagen);
 - bij hoog bloedingsrisico (bv. hoge leeftijd, antecedenten van bloeding): vitamine K-antagonist stoppen en 1 à 2 mg vitamine K per os toedienen (*zie 14.2.1.4.*); warfarine herstarten aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug \leq 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 \leq 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, bij ondervoeding en bij inname van interagerende medicatie zijn lagere initiële doses aangewezen.

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

- *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*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Apixaban:
 - Bij volwassenen:
 - preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolus 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 bioprothetische 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 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$; bij kinderen: $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

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

- 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.

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 corticosteroiden.
- 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.
- 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 comedatie; 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 gefractioneerde heparines 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 \geq 15 mg, om een hogere biologische beschikbaarheid te bekomen.



2.1.2.2. Parenterale anticoagulantia

2.1.2.2.1. Heparines

2.1.2.2.1.1. Niet-gefractioneerde heparines

Plaatsbepaling

- *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 (verdooving, 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.

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.).

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

- 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.).
- 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.
- Acut ischemisch cerebrovasculair accident (bevestigd door beeldvorming), samen met acetylsalicylzuur.
- Preventie van coagulatie in het extracorporele circuit bij hemodialyse.
- 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

- 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 (verdooving, punctie).
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Diabetische retinopathie.
- 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).

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 corticosteroiden.
- 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.
- 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

- Heparines met laag moleculair gewicht worden subcutaan toegediend en vereisen meestal geen monitoring. 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 DVT-behandeling. 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 DVT-behandeling met vitamine K-antagonisten zal worden voortgezet, worden beide geneesmiddelen gelijktijdig opgestart en de LMWH's gestaakt wanneer een therapeutische INR bereikt is.

2.1.2.2.1.3. Heparinoiden

Danaparoiide is een heparinoïd met laag moleculair gewicht.



Plaatsbepaling

- *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 (verdooving, 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

- 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.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparinoiden 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.

2.1.2.2.2. Bivalirudine

Bivalirudine inhibeert rechtstreeks trombine.

Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*

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

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bivalirudine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

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.

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Fondaparinux is een synthetische, specifieke inhibitor van factor Xa.

Plaatsbepaling

- *Zie 2.1.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van diepe veneuze trombose en longembolus bij majeure orthopedische chirurgie en bij hoogrisicopatiënten na abdominale chirurgie en bij langdurige immobilisatie.
- Acut 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.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- 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.

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.

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

- 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 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).

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

- 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.



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).

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: acuut myocardinfarct.
- 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: overgevoelighedsreacties.

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).

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).

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.

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.

Contra-indicaties

- Defibrotide: gelijktijdig gebruik van trombolytica.

Ongewenste effecten

- Caplacizumab: bloedingen, hoofdpijn, urticaria, vermoeidheid, koorts.
- Defibrotide: bloeding, hypotensie, braken.

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).
- 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).

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 5.5.2.), een analogoog 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 5.5.4.): behandeling van gastro-intestinale bloedingen secundair aan ulcus of erosieve gastritis.

2.2.1. Stollingsfactoren en monoklonale antilichamen

Stollingsfactoren of protrombinecomplexconcentraten zijn geïndiceerd bij bloedingen t.g.v. een gebrek aan deze factoren. Ze worden bereid uit humaan plasma (plasmaderivaten) of geproduceerd door middel van recombinanttechnologie. Bij de bereiding van plasmaderivaten wordt gebruik gemaakt van methoden om virussen te inactiveren, zoals bv. solvent/detergent, warmtebehandeling of nanofiltratie.

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, simoectocog alfa, turoctocog alfa en susoectocog alfa (niet meer gecommmercialiseerd sinds juni 2024) 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.

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

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.

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.³² Bij postpartumbloeding³³ en traumatische hersenletsels³⁴ is de evidentie voor een gunstig effect het grootst; bij gastro-intestinale bloeding is de risico-batenverhouding negatief.³⁵
- 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.^{36 37}
- Bij menorrhagie 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.³⁸
- Continue toediening is niet onderbouwd.



Indicaties (synthese van de SKP)

- Tranexaminezuur: menorrhagieën (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, overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie)
 - acuut nierfalen
 - zelden: visusstoornissen (waaronder gewijzigd kleurenzicht).
- Aprotinine:
 - anafylactische shock
 - acuut nierfalen en verslechtering van bestaand nierlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- 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 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).

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.

2.2.3. Etamsylaate

Plaatsbepaling

- Het gebruik van etamsylaate, een specifiek hemostaticum, is grotendeels verlaten. Er is weinig evidentie uit kwaliteitsvolle studies voor het gebruik ervan bij bepaalde procedures of bij menorrhagie.³⁹

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van bloeding na tandextractie, amygdalectomie en transurethrale resectie van de prostaat.



- Preventie en behandeling van menorrhagie (al dan niet na plaatsing van IUD).

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van etamsylaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

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.

2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- middelen bij anemie
- middelen bij trombocytopenie
- middelen bij neutropenie en stamcelmobilisatie.

2.3.1. Middelen bij anemie

Anemie kan ontstaan door een verminderde aanmaak of een verhoogde afbraak van erythrocyten, of door bloedverlies.

Ijzer (zie 14.1.1.) is noodzakelijk voor de synthese van hemoglobine en wordt gebruikt bij ferriprievie anemie.

Vitamine B₁₂ (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 B₁₂-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.

Plaatsbepaling

- Vooraleer een behandeling met epoëtines te starten is het belangrijk andere oorzaken van anemie uit te sluiten of te corrigeren.^{40 41 42}
- 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).^{40 41}

- 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.^{40 42}
- 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.^{40 41 42}

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

- 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.

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. 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 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 SKP).

Interacties

- Roxadustat moet minstens 1u na de toediening van fosfaat-chelatoren of preparaten die calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten, worden ingenomen.
- Roxadustat is een substraat van CYP2C8 (zie *Tabel 1c. 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-oplopende dagen per week), is gevoelig voor innamefouten.

2.3.1.3. Luspatercept

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde transfusie-afhankelijke anemieën 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 (bovenste luchtwegen, urinewegen).

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 luspatercept.

2.3.2. Middelen bij trombocytopenie

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Immuun trombocytopenie, resistent tegen andere behandelingen (corticosteroiden, 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.
- Eltrombopag: ook verhoging van de leverenzymen (reversibel).
- Romiplostim: ook respiratoire infecties.

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).

Interacties

- Avatrombopag is een substraat van CYP3A4 en CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

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 febrile 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

- 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.

Toediening en posologie

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

2.3.4. Hydroxycarbamide

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

Plaatsbepaling

- 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*].⁴³

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.



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”).

Referentielijst

1. **Cloetens H. ; Borra V. ; Laermans J. ; Et al.**, *Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (inhoud urgentietrouse) (deel 2)*, ebpracticenet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn, 2022, www.worel.be
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.cdhlh.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.cdhlh.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.cdhlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#GUID-DE764FE6-8B11-46D5-AE55-78F86672DA67> (geraadpleegd op 2024-01-15)
9. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000114/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-17)
10. **Dynamed**, *Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/aspirin-for-primary-prevention-of-cardiovascular-disease> (geraadpleegd op 2024-06-17)
11. **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 ; Tokgozoglulale ; 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>
12. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*,



- <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-22)
13. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Antiplatelet therapy>Comparative efficacy of antiplatelets or clopidogrel plus antiplatelets vs. anticoagulation*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#ANTICOAGULATION_VS_CLOPIDOGREL_PLUS_ASPIRIN (geraadpleegd op 2024-06-17)
 14. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention> (geraadpleegd op 2024-01-16)
 15. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity> (geraadpleegd op 2024-03-18)
 16. **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
 17. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-coronary-artery-disease> (geraadpleegd op 2024-01-16)
 18. **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)
 19. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes> P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F> (geraadpleegd op 2024-01-16)
 20. **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.cdhlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F> (geraadpleegd op 2024-01-16)
 21. **Dynamed**, *Coronary Artery Disease (CAD)>Management>Management Overview*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/coronary-artery-disease-cad#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-01-16)
 22. **Dynamed**, *Prosthetic heart valves>Antithrombotic prophylaxis*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/procedure/prosthetic-heart-valves#GUID-AB32138A-0F18-4776-8EF1-7A45E2C82ADB> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 23. **Dynamed**, *Mitral stenosis>Management>Antithrombotic prophylaxis*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/mitral-stenosis#TOPIC_ZGK_DYM_GYB (geraadpleegd op 2024-06-06)
 24. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Direct Oral Coagulants (DOACs)*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#GUID-F9C9C4AB-08A1-4031-B232-F4051BDB0A17> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 25. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-16)
 26. **BMJ Best Practice**, *Chronic atrial fibrillation>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-22)
 27. **BMJ Best Practice**, *Venous thromboembolism prophylaxis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1087/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 28. **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>
 29. **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>
 30. **BMJ Best Practice**, *Deep vein thrombosis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000112/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-22)



31. **BMJ Best Practice**, *Antiphospholipid syndrome>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/469/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-06)
32. **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>
33. **BMJ Best Practice**, *Postpartum heamorrhage>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000329/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-04)
34. **BMJ Best Practice**, *Mild traumatic brain injury>Management>Recommendations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000170/management-recommendations> (geraadpleegd op 2024-06-04)
35. **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)
36. **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. ; Prystajeky 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>|<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201171?articleTools=true>
37. **Den Exter P.**, *Tranexaminezuur bij cardio-thoracale chirurgie*, Ge-Bu, 2024
38. **BMJ Best Practice**, *Abnormal uterine bleeding>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/658/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-04)
39. **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>
40. **BMJ Best Practice**, *Anaemia of chronic disease>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/95/management-approach> (geraadpleegd op 2024-05-30)
41. **Dynamed**, *Anemia of chronic kidney disease>Overview and Recommendations>Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/anemia-of-chronic-kidney-disease> (geraadpleegd op 2024-05-30)
42. **Dynamed**, *Anemia of cancer>Overview and Recommendations>Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/anemia-of-cancer> (geraadpleegd op 2024-05-30)
43. **BMJ Best Practice**, *Sickle cell anaemia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/100/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-22)