



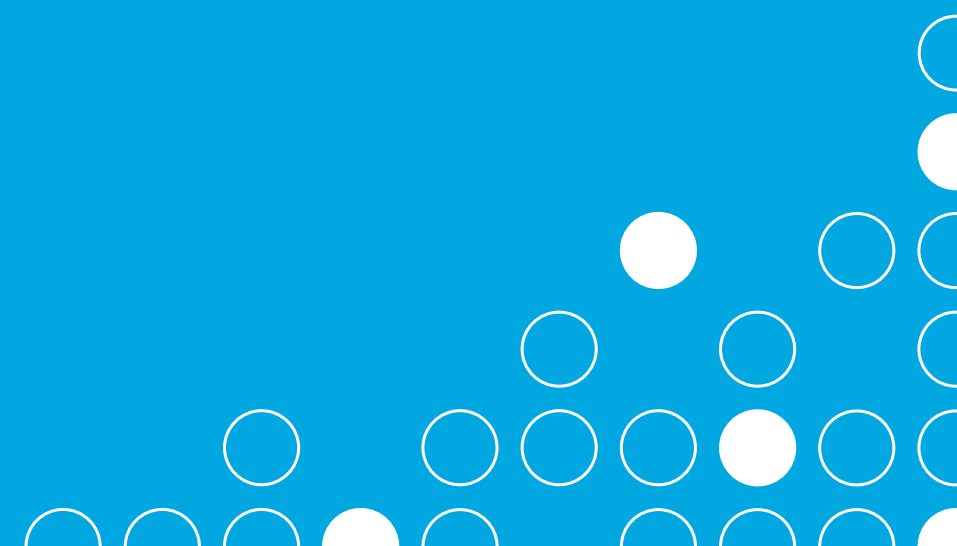
FEDERATIE VAN NEDERLANDSE
TROMBOSEDIENTEN



De kunst van het doseren

Richtlijn, leidraad en informatie
voor het doseren van
vitamine K-antagonist

De 'state-of-the-art' voor de antistollingsbehandeling met VKA's in Nederland.



2017

8^e versie, juni 2017

Samenstelling van de Commissie Standaardisering Medisch Handelen van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten:

dr. A.J. ten Cate-Hoek, voorzitter, medisch leider Trombosedienst te Maastricht
dr. H.J. Adriaansen, medisch leider Trombosedienst Gelre ziekenhuizen te Apeldoorn-Zutphen
dr. C. Kroon, medisch leider Trombosedienst te Drachten
dr. F.J.M. van der Meer, medisch leider Trombosedienst te Leiden
drs. G. Piersma-Wichers, medisch leider Trombosedienst te Groningen

Adviseurs/ meelezers

prof. dr. M.M. Levi, hoogleraar interne geneeskunde, AMC te Amsterdam
dr. M. Brouwer, cardioloog, Radboud umc te Nijmegen
dr. P.G. Pieper, cardioloog, UMCG te Groningen

Federatie van Nederlandse Trombosediensten
Rijnsburgerweg 10
2333 AA Leiden

tel.: 071 5617776
e-mail: fnt@fnt.nl
website: www.fnt.nl

Herzieningen van 'De kunst van het doseren' zullen worden gepubliceerd op de website van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten: www.fnt.nl

De uitgave is ook te downloaden als App.



Inhoud

Lijst met afkortingen	11
Inleiding	12
Doel en werkwijze van de Commissie Standaardisering Medisch Handelen	12
Terminologie Richtlijn, leidraad, advies	14
Hoofdstuk 1	16
Vitamine K-antagonisten en vitamine K	16
Geschiedenis van de ontdekking en van de werking van vitamine K-antagonisten en vitamine K	16
Achtergrondinformatie	18
Normale hemostase	18
Trombose en embolie	20
Antitrombotica	20
Werkingsmechanisme en metabolisme van de vitamine K-antagonisten en vitamine K, invloed van enzym polymorfismen	21
Werkingsmechanisme van de vitamine K-antagonisten	21
Metabolisme van de vitamine K-antagonisten	23
Invloed van enzym polymorfismen	23
Eigenschappen van de vitamine K-antagonisten en vitamine K	24
Acenocoumarol	25
Fenprocoumon	25
Warfarine	26
Fluindione	26
Vitamine K	26
Kenmerken van de antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten	27
International normalized ratio (INR)	28
Bepaling van de protrombinetijd (PT) en berekening van de INR	28



Problemen met de INR	29
Kwaliteitsindicator	30
Literatuur	30
Hoofdstuk 2	33
Therapeutische ranges, indicaties en (relatieve) contra-indicaties	33
Achtergrondinformatie	33
Therapeutische ranges en indicaties	35
Optimale therapeutische ranges	35
Indicaties	36
Richtlijn	36
Tabel 2.2 Indicaties en Richtlijn: Indicatietafel	37
Meest bekende mechanische hartklepprothesen	40
Een aantal indicaties nader uitgewerkt	41
Atriumfibrilleren en cardioversie	41
- Achtergrondinformatie	41
- Antitrombotische behandeling van atriumfibrilleren	43
- Cardioversie en antistollingsbehandeling	43
Mechanische en biologische hartklepprothesen	44
- Antitrombotische behandeling van mechanische hartklepprothesen	44
- Antitrombotische behandeling van biologische hartklepprothesen	44
Veneuze trombo-embolie	45
- Achtergrondinformatie	45
- Antistollingsbehandeling bij veneuze trombose en longembolie	49
- Antistollingsbehandeling bij preventie van VTE	50
Relatieve contra-indicaties	51
Sport en antistollingsbehandeling	52
Kwaliteit van de antistollingsbehandeling	54
Kwaliteitsindicator	55
Literatuur	55



Hoofdstuk 3	58
Instelperiode: startdosering en eerste vervolgdosering	58
Achtergrondinformatie	58
Richtlijn	64
Startdosering	64
Eerste vervolgdosering acenocoumarol	66
Eerste vervolgdosering fenprocoumon	68
Controletermijn in de eerste periode na het starten	69
Literatuur	70
Hoofdstuk 4	72
Controletermijn, duur en staken van de antistollingsbehandeling	72
Controletermijn	72
Achtergrondinformatie	72
Leidraad	73
Duur en staken van de antistollingsbehandeling	73
Richtlijn	73
Literatuur	76
Hoofdstuk 5	77
INR-waarden buiten de therapeutische ranges zonder bloedingscomplicaties	77
Achtergrondinformatie	77
Richtlijn	78
Algemeen	78
Handelwijze bij INR-waarden onder de therapeutische ranges	79
INR onder de therapeutische range en het risico op trombo-embolie	80
Handelwijze bij INR-waarden boven de therapeutische ranges	82
Tabel 5.1 Handelwijze bij INR onder en boven de therapeutische ranges	83
Literatuur	85



Hoofdstuk 6	87
Oorzaken van instabiliteit	87
Achtergrondinformatie	87
Oorzaken van instabiliteit	88
Gebrek aan therapietrouw	88
Intercurrente ziekten	89
Interacterende geneesmiddelen	89
Voeding	89
Mobiliteit	91
Stress	91
Alcohol	91
Lang- en kortwerkende VKA's	92
Genotype van VKORC1 en van CYP2C9	92
Bijzondere oorzaken	93
Doseren door gespecialiseerde instellingen	93
Adviezen	94
Literatuur	96
 Hoofdstuk 7	 99
Intercurrente ziekten	99
Achtergrondinformatie	99
Aandoeningen	100
Aandoeningen van de tractus digestivus	100
Aandoeningen van de lever en galwegen, en invloed op de stollingseiwitten	100
Maligniteiten	101
Hematologische aandoeningen	101
Aandoeningen van de nier	102
Hypoalbuminemie	102
Dehydratie	102
Lokale aandoeningen	103



Leidraad	103
Literatuur	105
Hoofdstuk 8	106
Maligniteit en veneuze trombo-embolie	106
Achtergrondinformatie	106
Richtlijn	107
Literatuur	107
Hoofdstuk 9	109
Geneesmiddeleninteracties	109
Achtergrondinformatie	109
Mechanismen van interacties met VKA's	110
Systematiek van de 'Standaard afhandeling cumarine-interacties'	112
Leidraad	113
Literatuur	119
Hoofdstuk 10	120
Bloedingscomplicaties	120
Achtergrondinformatie	120
Definitie van een ernstige en niet-ernstige bloeding	120
Incidentie bloedingen	121
Factoren die het risico op een bloeding verhogen	122
- INR boven de therapeutische range	122
- Leeftijd	122
- Comorbiditeit	123
- Trauma	123
- Overige factoren	124
Kwaliteitsindicator	125
Richtlijn	125



Management bij een ernstige bloeding	125
Management bij een niet-ernstige bloeding	127
Literatuur	129
Hoofdstuk 11	132
Invasieve ingrepen	132
Achtergrondinformatie	132
Risico op een bloeding bij invasieve ingrepen	134
Risico op een arteriële of veneuze trombo-embolie bij het onderbreken van de antistollingsbehandeling	137
Peri-operatief onderbreken van VKA's en overbruggen met een LMWH	138
Onderbreken van de antistollingsbehandeling met acenocoumarol, fenprocoumon of warfarine	138
Onderbreken van de antistollingsbehandeling door toediening van vitamine K bij continueren van de VKA's	143
Overbruggen bij hoog risico op trombo-embolie	145
Richtlijn	147
Ketensamenwerking rondom de ingreep	148
Literatuur	149
Hoofdstuk 12	151
Omschakelen van de ene vitamine K-antagonist naar de andere	151
Achtergrondinformatie	151
Omrekeningsfactor	152
Richtlijn/leidraad	154
Omschakeling van het kortwerkende acenocoumarol naar het langwerkende fenprocoumon	154



Omschakeling van het langwerkende fenprocoumon naar het kortwerkende acenocoumarol	154
Omschakeling van het langwerkende warfarine naar het kortwerkende acenocoumarol of naar het langwerkende fenprocoumon, en vice versa	157
Initiele fase van de omschakeling	158
Literatuur	158
Hoofdstuk 13	159
Zwangerschap en kraamperiode	159
Achtergrondinformatie	159
Zwangeren met kleplijden	163
Bij gebruik van LMWH	164
Bij gebruik van VKA	164
Richtlijn	164
Literatuur	167
Hoofdstuk 14	169
Zuigelingen en kinderen	169
Achtergrondinformatie	169
Trombose bij zuigelingen en kinderen	169
Borstvoeding en vitamine K	171
Richtlijn	172
Startdosering	172
Onderhoudsdosering	173
Therapeutische range	174
Literatuur	175
Hoofdstuk 15	176
Lange (vlieg)reizen	176
Achtergrondinformatie	176



Adviezen	177
Literatuur	178

Hoofdstuk 16	179
Nieuwe anticoagulantia	179
Achtergrondinformatie	179
Parenteraal toegediende anticoagulantia	179
Direct werkende orale anticoagulantia (NOAC's)	180
Overzetten van VKA naar NOAC en van NOAC naar VKA	184
Overzetten van LMWH naar NOAC en vice versa	
Literatuur	185



Lijst met afkortingen

ACTA	Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam
ACCP	American College of Chest Physicians
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CHADS₂	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke
CVA	Cerebrovasculair accident
CYP	Cytochroom P
DVT	Diep Veneuze Trombose
FNT	Federatie van Nederlandse Trombosediensten
INR	International normalized ratio
ISI	International sensitivity index
LMWH	Laagmoleculair-gewicht heparine
LSKA	Landelijke Standaard Keten Antistollingsbehandeling
MNPT	Mean normal PT
NOAC's	Niet vitamine K afhankelijke Orale AntiCoagulantia
PT	Protrombinetijd
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selectieve serotonine-heropnameremmers)
TIA	Transient ischemic attack
VKA	Vitamine K-antagonisten
VKORC1	Vitamine K-epoxidereductase complex subunit 1
VTE	Veneuze Trombo-Embolie





Doel en werkwijze van de Commissie Standaardisering Medisch Handelen

De Commissie Standaardisering Medisch Handelen is in 2008 opgericht door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Het doel van de Commissie is te komen tot meer uniformiteit bij het medisch handelen met betrekking tot het vaststellen van de doseringen van de cumarinederivaten, ook wel vitamine K-antagonisten genoemd. In deze handleiding zal de term vitamine K-antagonisten (VKA's) worden gebruikt.

De Commissie wil dit doel bereiken door het formuleren van richtlijnen en leidraden en door het verstrekken van achtergrondinformatie. De Commissie gaat ervan uit dat deze handleiding 'De kunst van het doseren' fungeert als een state-of-the-art voor de antistollingsbehandeling met VKA's in Nederland. De "Kunst" is met name bestemd voor de trombosediensten die de antistollingsbehandeling van ambulante patiënten op grote schaal begeleiden, maar ook voor artsen die patiënten, opgenomen in een ziekenhuis of verpleeghuis, met VKA's behandelen kan deze handleiding wellicht van nut zijn.

In Nederland worden de VKA's acenocoumarol en fenprocoumon voorgeschreven, in de Angelsaksische landen warfarine en in de overige Europese landen zowel warfarine als acenocoumarol en fenprocoumon. De inhoud van dit document richt zich op het doseren van acenocoumarol en fenprocoumon. Warfarine komt aan bod als dat voor de dagelijkse praktijk nuttig is.

Het is niet gemakkelijk om optimale effectiviteit en veiligheid te bereiken bij de antistollingsbehandeling met VKA's. De dosering varieert sterk per individu en ook de intra-individuele dosis kan variëren. VKA's hebben een smalle therapeutische breedte en het effect ervan wordt beïnvloed door een groot aantal factoren. Het is niet mogelijk om al bij het starten van de behandeling de correcte individuele dosis voor de patiënt vast te stellen. De dosering en de controletermijn worden vastgesteld aan de hand van de stollingstijd van het bloed, uitgedrukt als international normalized ratio (INR), en de klinisch relevante gegevens van de patiënt. De doseerarts of doseeradviseur kan de juiste dosering vaststellen op basis van zijn/haar kennis van de werking van de VKA's, de therapeutische range voor de INR voor de verschillende indicaties en de factoren die de hoogte van de INR beïnvloeden. Deze handleiding wil hiervoor de noodzakelijke richtlijnen en informatie bieden.

In de hoofdstukken die het doseren betreffen, wordt eerst achtergrondinformatie over het onderwerp gegeven en vervolgens een richtlijn, een leidraad of een advies. De Commissie heeft hiervoor gebruik gemaakt van de gegevens uit de literatuur, van de afspraken die er landelijk door de trombosediensten zijn gemaakt en, voor het geval er geen of onvoldoende literatuur voorhanden was of geen nadere afspraken waren gemaakt, van de deskundigheid en ervaring van de trombosediensten in Nederland. Voor dit laatste zijn protocollen van een aantal trombosediensten vergeleken.

Voor de gegevens uit de literatuur is o.a. geput uit een aantal belangrijke bronnen. Op de eerste plaats is dit de ACCP-richtlijn Chest Supplement Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, uitgegeven door het American College of Chest Physicians. Van deze richtlijn verschijnt eenmaal per drie à vier jaar een nieuwe versie. De achtergrondinformatie en richtlijnen hierin fungeren als 'evidence' voor iedereen die met deze onderwerpen te maken heeft. Voor de dagelijkse praktijk richt de ACCP-richtlijn zich met name op het gebruik van warfarine. Zie www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed



Verder is ook de ESC richtlijn, uitgegeven door de European Society of Cardiology, belangrijk omdat een groot deel van patiënten worden behandeld voor cardiovasculaire aandoeningen.

Zie <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>.

Tenslotte is de Richtlijn Antitrombotisch beleid, van mei 2016 een belangrijke bron. Zie

[http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid - korte beschrijving.html](http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html).

Een aantal patiënten stelt zelf de dosering vast op basis van de INR die door hen zelf is gemeten. De Commissie gaat ervan uit dat de richtlijnen en aanbevelingen die in deze handleiding worden beschreven ook van toepassing zijn op deze groep patiënten.

De protocollen van de trombosediensten laten verschillen zien. De Commissie hoopt dat het aanwenden van de inhoud van deze handleiding bij het vaststellen van de dosering, de effectiviteit en de veiligheid van het gebruik van de VKA's vergroot. Uniforme richtlijnen zullen ook de samenwerking met de medebehandelaars ten goede komen. Hierdoor kan verantwoorde en kwalitatief hoogwaardige zorg worden geleverd aan de patiënten voor wie deze antistollingsmiddelen zijn geïndiceerd.

De Commissie dankt de adviseurs die waardevolle informatie hebben verstrekt over diverse onderwerpen en de trombosediensten voor hun bijdrage aan de totstandkoming van deze handleiding.

Terminologie: Richtlijn, leidraad, advies

Een richtlijn is gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde' patiënt, kunnen zorgverleners afwijken van de richtlijn als de situatie van de patiënt dat vereist. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, wordt dit beargu-



menteerd en gedocumenteerd gedaan.

Een leidraad is gebaseerd op de deskundigheid en ervaring van artsen, werkzaam bij de trombosediensten.

Een advies is een algemene raadgeving.





Vitamine K-antagonisten en vitamine K

Geschiedenis van de ontdekking en van de werking van vitamine K-antagonisten en vitamine K

De geschiedenis van de antistollingsbehandeling met cumarinederivaten/vitamine K-antagonisten (VKA's) begint rond 1920 in de Verenigde Staten, in de staat North Dakota.^{1,2} De consumptie van bedorven hooi van klaver (*Melilotus alba*) veroorzaakte bij rundvee ernstige bloedingen, vaak met dodelijk gevolg. Deze ziekte werd 'sweet clover disease' genoemd. Het bloed van de zieke kalveren bleek niet of nauwelijks te stollen. Een lang en moeizaam proces van onderzoek kwam op gang. In 1931 werd verondersteld dat gebrek aan de stollingsfactor protrombine de bloedingen veroorzaakte. De andere stollingsfactoren waren toen nog niet bekend. Pas in 1939 isoleerden Karl Link en medewerkers in het laboratorium de stof die in het bedorven hooi de bloedingen veroorzaakte, het dicumarol. Cumarines in klaver zijn op zichzelf niet toxisch. Pas als in het hooi bederf optreedt door een schimmel, vindt er een oxidatieproces plaats van deze cumarines (deze stoffen heten dan cumarinederivaten) en deze verbinding heeft aanzienlijke effecten op de synthese van stollingsfactoren in vivo. Hierdoor ontstond de vraag of cumarinederivaten die in hoge doses bloedingen veroorzaakten, wellicht in lagere doses trombose konden voorkomen. In 1940-1942 kwam dicumarol beschikbaar voor klinisch gebruik. In 1948 kwam warfarine (**W**isconsin **A**lumni **R**esearch **F**oundation met '**arine**' van cumarine) op de

markt en vanaf 1950 de andere derivaten. Ook werd een 'superwarfarine' (met een hele lange halfwaardetijd) ontwikkeld als rattenkruid.

De werking van deze antitrombotica bleef lang onduidelijk. In 1935 ontdekte Henrik Dam een stof die bij kippen met een cholesterolvrij dieet een hemorrhagische diathese veroorzaakte.³ Hij noemde deze stof 'vitamine K' (Koagulations Vitamin). Edward Doisy vond de structuur van vitamine K. Dam en Doisy ontvingen in 1943 de Nobelprijs voor deze ontdekking. Als in het laboratorium vitamine K werd toegevoegd aan het plasma van een bloedend dier, gebeurde er niets. Maar als dit vitamine per os werd toegediend, volgde herstel. Pas rond 1950 werd gevonden dat vitamine K een antidotum is voor een bloeding bij het gebruik van één van de cumarinederivaten.

Na 1951 werden de andere stollingseiwitten ontdekt die deficiënt zijn bij een gebrek aan vitamine K. Alfred Loeliger beschreef in 1963 dat de activiteit van deze stollingsfactoren daalt tot een bepaald percentage bij het gebruik van een cumarinederivaat. En hij beschreef het verdwijnen ervan met verschillende halfwaardetijden.⁴ Rond 1970 vond Johan Stenflo het werkingsmechanisme van vitamine K.⁵ In 1978 beschreef D. Whitlon de vitamine K-cyclus en het enzym in de cyclus waarvan de werking door de cumarinederivaten wordt geremd, het vitamine K-epoxydereductase complex subunit 1 (VKORC1). De cumarinederivaten worden daarom ook wel 'vitamine K-antagonisten' genoemd. Het metabolisme van de VKA's vindt in de levercel plaats, voornamelijk door het cytochroom P450 (CYP)2C9. In de beginjaren van de 21^e eeuw werden variaties in de genen van CYP2C9 en van VKORC1 ontdekt. Door deze mutaties van het genotype kan bij een aantal patiënten de oorzaak van een lage dosisbehoefte en van een instabiele instelling worden verklaard.⁶



Achtergrondinformatie in het kort: normale hemostase, trombose en embolie, antitrombotica

Normale hemostase

Het lichaam beschikt over de mogelijkheid om bij vaatbeschadiging snel te reageren om bloedverlies te voorkómen. Dit proces wordt hemostase genoemd. Bij een beschadiging komt het stollingsproces op gang en werken de vaatwand, de trombocyten, de stollingseiwitten (stollingsfactoren en stollingsremmers) en de eiwitten die betrokken zijn bij de fibrinolyse, nauw samen. Hierdoor kan het bloedverlies worden beperkt en de vaatwand hersteld. Het verloop van het stollingsproces zal in deze handleiding niet gedetailleerd worden beschreven maar wordt eenvoudig weergegeven in figuur 1.1 en is afkomstig uit de lesstof van de cursus 'leren doseren' van de FNT. Voor de werking van de bloedstolling wordt verwezen naar de literatuur.^{7,8,9}

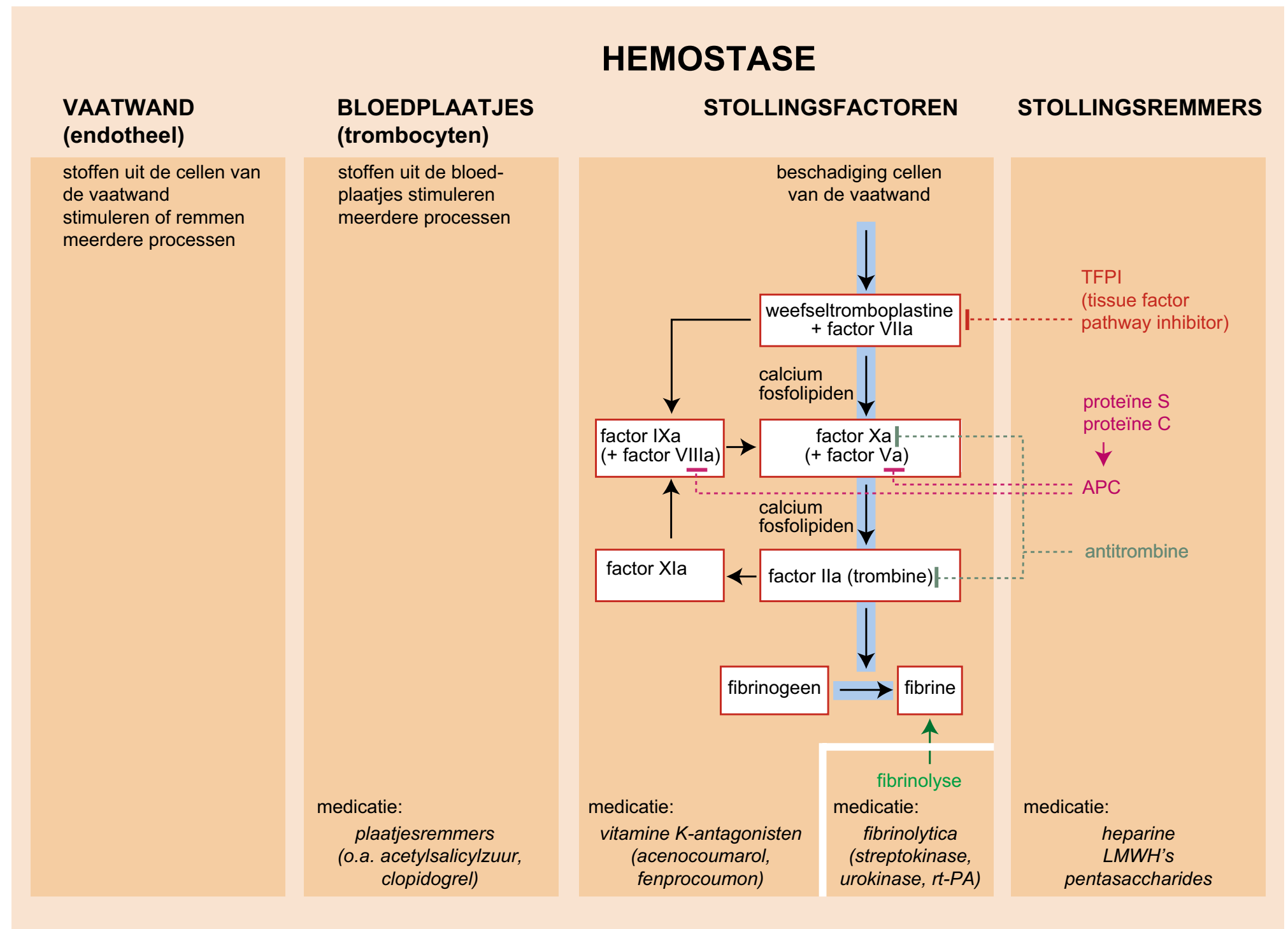
Bij het stollingsproces is een groot aantal stollingseiwitten betrokken, procoagulante en anticoagulante eiwitten. In nauwe samenwerking met de trombocyten en de vaatwand stimuleren en remmen de stollingseiwitten elkaar. Daardoor blijft het proces lokaal en verloopt het in het juiste tempo.

De stollingseiwitten worden in de lever gemaakt (factor VIII ook elders in het lichaam). Een aantal van de procoagulante en anticoagulante stollingseiwitten is vitamine K-afhankelijk, dat wil zeggen dat zij voor hun vorming het co-enzym vitamine K nodig hebben. Het zijn de stollingsfactoren protrombine (factor II), VII, IX en X en de stollingsremmers proteïne S en C. Deze stollingseiwitten worden gemetaboliseerd met verschillende halfwaardetijden: factor VII $\pm$ 6 uur, factor IX $\pm$ 20 uur, factor X $\pm$ 40 uur, protrombine (factor II) $\pm$ 60 uur, proteïne C $\pm$ 9 uur en proteïne S $\pm$ 60 uur.

In onderstaand vereenvoudigde schema zijn de hemostatische processen van de vaatwand, de bloedplaatjes en de stollingsfactoren en -remmers naast elkaar weergegeven. In werkelijkheid zijn deze processen nauw met elkaar verweven en activeren en remmen ze elkaar.



Figuur 1.1. Schema van de normale hemostase



Trombose en embolie

We spreken van 'trombose' als het stollingsproces op gang komt in een bloedvat op een plaats en op een tijdstip waarop dat niet gewenst is. De trombus kan de bloedstroom geheel of gedeeltelijk onderbreken. Virchow, geboren 13 oktober 1821, gaf in het midden van de 19^e eeuw drie oorzaken aan voor het ontstaan van trombose die al of niet in combinatie kunnen voorkomen, de zogenaamde Trias van Virchow: 1) veranderingen in de vaatwand, 2) veranderingen in de bloedstroom en 3) veranderingen in de samenstelling van het bloed. Deze trias van Virchow blijft actueel.

Een embolus is een losgeraakt deel van een trombus dat met de bloedstroom wordt vervoerd, elders vastloopt en de bloedbaan afsluit.

Antitrombotica

Antitrombotica zijn geneesmiddelen die worden voorgeschreven voor de primaire en secundaire preventie en de behandeling van arteriële en veneuze trombo-embolische aandoeningen. Antitrombotica grijpen op verschillende manieren in op het stollingssysteem en worden ingedeeld aan de hand van hun werkingsmechanisme:

1. De trombocytenaggregatieremmers beïnvloeden de werking van de trombocyten waardoor de aggregatie wordt geremd. Vanwege de belangrijke rol die de trombocytenaggregatie speelt bij het ontstaan van arteriële trombi, worden deze middelen voornamelijk gebruikt bij de preventie van arteriële trombo-embolieën.
2. De anticoagulantia onderdrukken de vorming van de stollingsfactoren, versterken de remming van het stollingsproces of remmen de onderlinge activering van de eiwitten in het stollingsproces. Het resultaat is dat er minder fibrine wordt gevormd. Deze middelen worden bij de preventie en behandeling van zowel arteriële als veneuze trombose toegepast.
3. De trombolytica lossen een recent ontstane trombus of embolus op door activering van het fibrinolytische systeem.
4. Daarnaast is er een groep 'overige antitrombotica'.¹⁰



Tot de groep van anticoagulantia behoren de heparines, de VKA's en de NOAC's (niet vitamine K afhankelijke orale anticoagulantia).

- Heparines (ongefractioneerde heparine, laagmoleculair-gewicht heparines (LMWH) en pentasacchariden) stimuleren de werking van de stollingsremmer antitrombine op geactiveerde stollingsfactoren, met name op trombine (factor IIa) en de factoren Xa, IXa en Xla ('a' staat voor geactiveerde stollingsfactor). De nieuwste generatie van de LMWH's en pentasacchariden werken exclusief op factor Xa.
- VKA's grijpen niet direct in op het stollingsproces en hebben geen invloed op reeds gevormde stollingsfactoren. Zij blokkeren de werking van vitamine K dat nodig is voor de aanmaak van de vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten. De concentratie van deze eiwitten in het bloed daalt hierdoor waardoor het stollingsproces trager verloopt. Het zijn dus **indirect** werkende anticoagulantia.
- NOAC's zijn sinds 2012 geregistreerd en worden inmiddels voorgeschreven. De NOAC's zijn synthetische, **direct** werkende remmers van factor Xa en trombine (factor IIa). Zie hoofdstuk 16.

Werkingsmechanisme en metabolisme van de vitamine K-antagonisten en vitamine K, invloed van enzympolymorfismen

De VKA's die werkzaam zijn als anticoagulantia, zijn 4-hydroxycoumarines. Het werkingsmechanisme van al deze VKA's is hetzelfde. Zij verschillen in de manier waarop ze worden gemetaboliseerd, dus in hun halfwaardetijd.

Werkingsmechanisme van de vitamine K-antagonisten en vitamine K

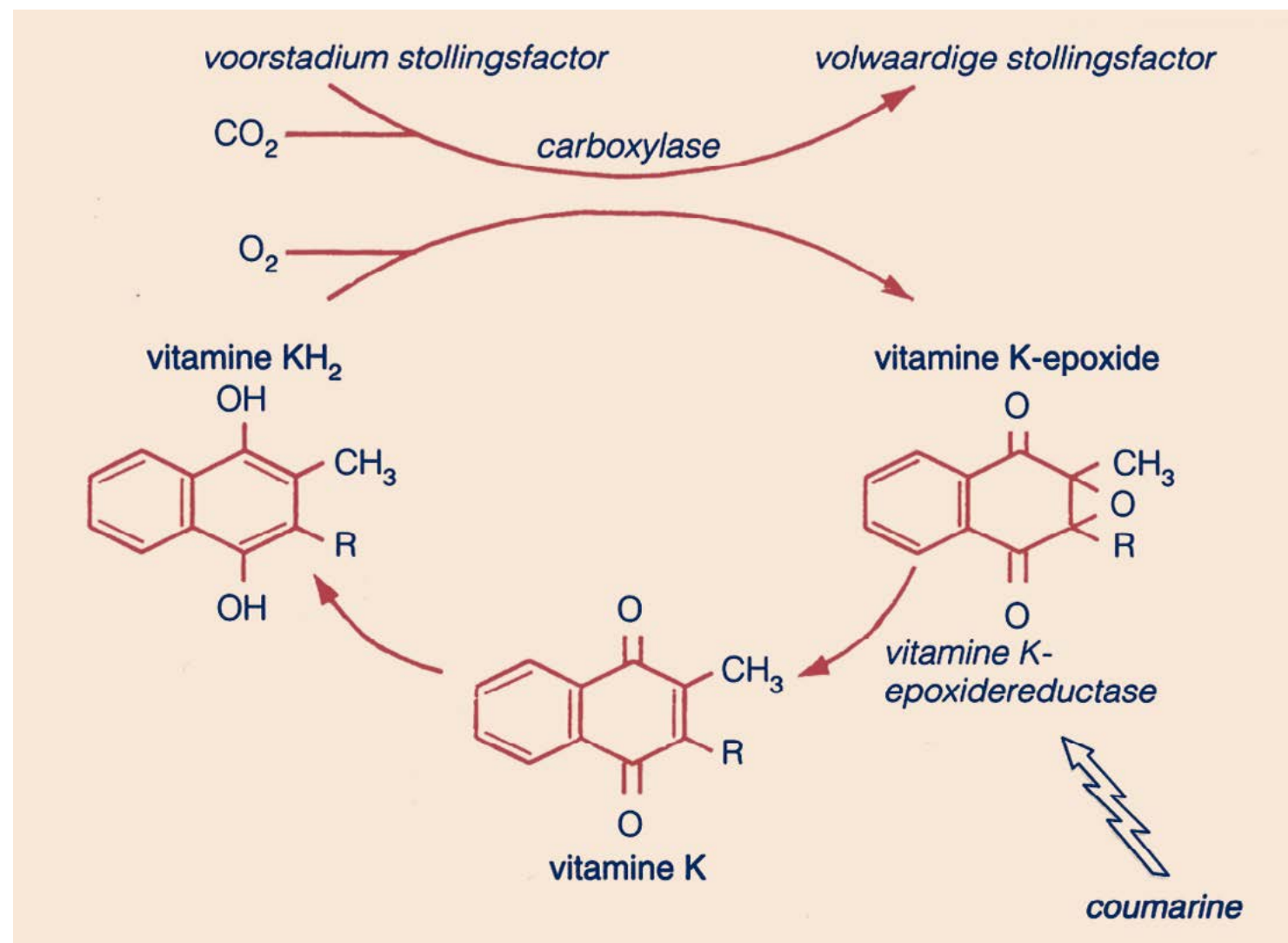
Het werkingsmechanisme van de VKA's hangt samen met de werking van vitamine K. Vitamine K is een co-enzym voor de synthese van de vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten in de levercel. Het vitamine wordt in de levercel vele malen gerecycled in de zogenaamde vitamine K cyclus die weergegeven is in figuur 1.2.

Vitamine K wordt gereduceerd tot vitamine KH_2 . Met behulp van dit gereduceerde vitamine K en van CO_2 , O_2 en het enzym carboxylase vindt de γ -carboxylatie plaats. Hierdoor wordt er



een $-\text{COOH}$ groep aan de vitamine K-afhankelijke eiwitten gekoppeld. Deze eiwitten hebben deze $-\text{COOH}$ groep nodig om tijdens het stollingsproces met behulp van calcium aan de fosfolipiden van de wandoppervlakten van de trombocyten en het endotheel te kunnen hechten. Met deze $-\text{COOH}$ groep zijn de eiwitten volwaardig. Vitamine K blijft na deze γ -carboxylatie in geoxideerde vorm achter. Met behulp van de enzymen van het vitamine K-epoxidereductase complex subunit 1 (VKORC1) kan vitamine K weer worden gereduceerd en kan het opnieuw worden gebruikt. Deze cyclus herhaalt zich vele malen (ongeveer 1000 keer) voordat vitamine K in de lever wordt gemetaboliseerd. De lever gaat dus heel efficiënt om met vitamine K.⁶

Figuur 1.2. Vitamine K cyclus



De VKA's verhinderen het proces van recycling door de werking van VKORC1 te blokkeren. Er ontstaat hierdoor een vitamine K deficiëntie in de levercel, ook al is de hoeveelheid vitamine K die met het voedsel wordt ingenomen, normaal.

Toediening van vitamine K tijdens de behandeling met VKA's in doses hoger dan de normale intake met het voedsel veroorzaakt een daling van de INR. De aanmaak van volwaardige vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren wordt mogelijk gemaakt door hoge doses vitamine K.

Vitamine K speelt ook een rol bij de aanmaak van andere niet-stollingseiwitten, zoals in het bot (osteocalcine), kraakbeen en het vaatstelsel (matrix Gla proteïne).^{11,12} De VKA's kunnen het effect van vitamine K in deze weefsels beïnvloeden, hetgeen o.a. het teratogene effect van deze middelen in het eerste trimester van de zwangerschap verklaart.

Metabolisme van de vitamine K-antagonisten

Het verschil in halfwaardetijd van de VKA's wordt bepaald door het proces van metabolisatie. VKA's worden in de levercel gemetaboliseerd door verschillende enzymen van het cytochroom P (CYP) 450 systeem.^{6,13,14} Deze enzymen zijn verder onderverdeeld en benoemd, zoals bijvoorbeeld CYP2C9 en CYP3A4. De VKA's worden niet allemaal op dezelfde wijze gemetaboliseerd:

- Acenocoumarol wordt voornamelijk door het enzym CYP2C9 gemetaboliseerd, maar ook door CYP2C19.
- Fenprocoumon wordt ook door CYP2C9 gemetaboliseerd, maar in mindere mate dan acenocoumarol. Daarnaast speelt het metabolisme door CYP3A4 een rol. Bovendien wordt fenprocoumon uitgescheiden in de gal en in de urine.
- Warfarine wordt net als acenocoumarol voornamelijk door CYP2C9 gemetaboliseerd en daarnaast ook door CYP1A2 en CYP3A4.

Invloed van enzympolymorfismen

Er is een aantal genetische varianten bekend, de zogenaamde polymorfismen, van zowel de enzymen VKORC1 als van CYP2C9.^{6,13,14,15} De varianten van VKORC1 zijn de oorzaak van het verschil in gevoeligheid van VKORC1 voor de remming door de VKA's en hierdoor bepalen zij



mede het verschil in individuele dosis. Deze varianten zijn tevens verantwoordelijk voor de sporadisch voorkomende (partiële) resistentie voor VKA's. Het effect van de VKORC1 polymorfismen is nagenoeg gelijk voor de drie VKA's.

De polymorfismen van CYP2C9 zijn verantwoordelijk voor uitstel van de periode van stabilisatie na de start van de antistollingsbehandeling met acenocoumarol en warfarine. Tevens worden vaker instabiele en hoge INR's gezien, waardoor het bloedingsrisico toeneemt. Omdat fenprocoumon in mindere mate wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 dan de beide andere VKA's, is het effect van de polymorfismen van CYP2C9 bij fenprocoumon wat minder uitgesproken, maar zeker niet verwaarloosbaar.^{14,15} Bij het Kaukasische ras is het meest voorkomende 'normale' genetische type CYP2C9*1 (wild type), dit komt voor bij $\pm 65\%$ van de mensen. De varianten zijn CYP2C9*2 bij $\pm 22\%$ van de mensen, en CYP2C9*3 bij $\pm 13\%$.

In de diverse ethnische groepen komen de varianten in verschillende frequentie voor.⁶

Het gebruik van NSAID's in combinatie met een van de varianten van CYP2C9 laat een stijging van de INR zien.¹⁴

Ook een combinatie van polymorfismen van VKORC1 en CYP2C9 is gevonden. Zij kunnen de risico's op instabiliteit en op het optreden van te hoge INR's en van bloedingscomplicaties verhogen.

Eigenschappen van de vitamine K-antagonisten en vitamine K

De meest bekende VKA's zijn: acenocoumarol (voorheen Sintrom mitis®), fenprocoumon (Marcoumar®) en warfarine. In Nederland worden acenocoumarol en fenprocoumon voorgeschreven. Warfarine is wereldwijd de meest gebruikte VKA. In de Verenigde Staten en Groot-Britannië wordt alleen warfarine voorgeschreven.



Acenocoumarol

- Acenocoumarol is een kortwerkend VKA. De halfwaardetijd is 8-14 (gemiddeld 11) uur.
- De tabletten worden eenmaal per dag oraal ingenomen, bij voorkeur op een vast tijdstip, liefst rond het avondeten vanwege logistieke redenen rondom het doseren.
- Een tablet bevat 1 mg van de werkzame stof en is niet deelbaar.
- De absorptie is nagenoeg volledig ($\pm 98\%$). Het duurt 20 minuten tot 4 uur voordat acenocoumarol in de bloedbaan is opgenomen, afhankelijk van de hoeveelheid voedsel in de maag. Het tijdstip van inname – vóór, tijdens of na de maaltijd – heeft geen invloed op de mate van absorptie.
- Het effect na de eerste toediening (te zien door stijging van de INR) begint na 18-24 uur en is maximaal na 36-48 uur.
- Bij een therapeutische spiegel is de plasmawaarde van acenocoumarol $\pm 30-90 \mu\text{g/l}$.
- Het einde van de werking is ongeveer 48 uur na de laatste dosis.
- Door het kortwerkende karakter van acenocoumarol worden dosisverschillen snel opgemerkt. De INR schommelt meer dan bij het langwerkende fenprocoumon.
- Werkingsmechanisme, metabolisme en polymorfismen: zie eerder in dit hoofdstuk.

Fenprocoumon (Marcoumar®)

- Fenprocoumon is een langwerkend VKA. De halfwaardetijd is 120-200 (gemiddeld 160) uur.
- De tabletten worden éénmaal per dag oraal ingenomen, bij voorkeur op een vast tijdstip, liefst rond het avondeten vanwege logistieke redenen rondom het doseren.
- Een tablet bevat 3 mg van de werkzame stof en kan in tweeën worden gedeeld.
- De absorptie is evenals bij acenocoumarol volledig ($\pm 98\%$).
- Het effect na de eerste toediening (te zien door stijging van de INR) begint na 24-48 uur en is maximaal na 48-72 uur.
- Bij een therapeutische spiegel is de plasmawaarde van fenprocoumon $\pm 1-3 \text{ mg/l}$.
- Het einde van de werking is 1 tot 2 weken na de laatste dosis.
- Door het langwerkende karakter van fenprocoumon worden dosisverschillen niet snel opgemerkt. De INR schommelt minder dan bij het kortwerkende acenocoumarol.
- Werkingsmechanisme, metabolisme en polymorfismen: zie eerder in dit hoofdstuk.



Warfarine

- Er zijn diverse specialités, o.a. Warfarin (sodium)[®], Coumadin (sodium)[®], Marevan[®].
- Warfarine in tabletvorm is in Nederland niet geregistreerd. De vloeibare vorm wordt alleen voor speciale indicaties (zoals voor zuigelingen en kleine kinderen en voor sondevoeding) verstrekt. Omrekening van de tabletvorm warfarine naar acenocoumarol of fenprocoumon: zie hoofdstuk 12.
- Warfarine is een langwerkend middel. De halfwaardetijd is 38-42 (gemiddeld 40) uur.
- De tabletten worden eenmaal per dag oraal ingenomen, bij voorkeur rond 18.00 uur.
- Een tablet bevat 1, 2, 2½, 3, 4, 5, 6, 7½ of 10 mg van de werkzame stof en is deelbaar. In de landen waar warfarine wordt voorgeschreven, zijn vaak niet alle sterktes verkrijgbaar.
- De absorptie is evenals bij acenocoumarol en fenprocoumon volledig ($\pm 98\%$).
- Het effect na de eerste toediening (te zien doordat de INR de therapeutische range bereikt) is te zien na ± 24 uur en is maximaal na 36-72 uur.
- Bij een therapeutische spiegel is de plasmawaarde van warfarine $\pm 2,2$ mg/l.
- Het einde van de werking is 4 tot 5 dagen na de laatste dosis.
- Door het betrekkelijk langwerkende karakter van warfarine worden dosisverschillen minder snel opgemerkt dan bij acenocoumarol.
- De schommelingen van de INR liggen tussen die van acenocoumarol en fenprocoumon in.
- Werkingsmechanisme, metabolisme en polymorfismen: zie eerder in dit hoofdstuk.

Fluindione (Previscan[®])

- Previscan[®] is een vitamine K-antagonist die met name in Frankrijk wordt voorgeschreven.
- Een tablet bevat 20 mg en is in vieren deelbaar.
- De halfwaardetijd is ± 69 uur.

Vitamine K

- Vitamine K is een sporenelement en is aanwezig in voedingsmiddelen, met name in groene groenten en bepaalde plantaardige oliën.
- De voeding is de belangrijkste bron voor vitamine K, maar Vitamine K wordt ook aangeemaakt door de darmbacteriën.



- De dagelijkse behoefte met de voeding is ongeveer 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per dag. Dit betekent dat zuigelingen een dagelijkse behoefte hebben van 5-10 μg , kinderen van 15 – 30 μg , adolescenten van 55 – 65 μg en volwassenen 90-110 μg .¹⁶
- Vitamine K is een vetoplosbaar vitamine. Het vitamine wordt in de darm geabsorbeerd met behulp van vetten. Het gevolg is dat bijvoorbeeld bij galwegobstructie de absorptie daalt. Ook een vetarm dieet heeft gevolgen voor de beschikbaarheid van vitamine K.
- De referentiewaarde van de vitamine K₁-serumconcentratie in het bloed is 0,8-5,3 nmol/l.
- Vitamine K wordt opgenomen in diverse organen, o.a. in de lever en de botten, en verdwijnt uit het plasma met een halfwaardetijd van ± 2 à 3 uur.
- Het vitamine wordt gemetaboliseerd in de lever en de halfwaardetijd voor het verdwijnen uit de levercel is ± 60 uur. Haustein toonde aan dat vitamine K bij aanwezigheid van fenprocoumon sneller uit de levercel verdwijnt (het wordt in mindere mate gerecycled), namelijk met een factor 2,6.¹⁷ De halfwaardetijd is dan ± 23 uur.
- Als vitamine K gegeven wordt aan een patiënt die een VKA gebruikt, zullen de vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten worden aangemaakt en zal de INR dalen. De dosis toegevoegde vitamine K bepaalt niet het tempo waarin de INR daalt, maar wel de mate waarin dit gebeurt en tevens de snelheid waarmee de INR vervolgens weer stijgt.
- Vitamine K is ook werkzaam in de botten bij de vorming van osteocalcine, in het kraakbeen, en bij de vorming van matrix-Gla proteïne in het vaatstelsel.

Kenmerken van de antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten^{6,18-23}

- VKA's hebben een smalle therapeutische breedte.
- Er is een groot interindividueel verschil in de dosis-effect relatie veroorzaakt door genetische en omgevingsfactoren.
- Het vinden van de juiste onderhoudsdosering na de startdosering kan enige tijd duren.
- Na de startdosering hebben de VKA's niet onmiddellijk effect. De aanwezige stollingsfactoren verdwijnen met verschillende snelheid volgens hun halfwaardetijden. Dat betekent dat factor VII (halfwaardetijd ± 6 uur) heel snel daalt en protrombine (factor II) langzaam (halfwaardetijd ± 60 uur). Dit heeft gevolgen voor het effect van de antistollingsbehandeling in de eerste dagen. Zie hoofdstuk 3.



- De stabiliteit van de instelling kan o.a. worden beïnvloed door therapietrouw, interactie met een aantal andere geneesmiddelen en met de voeding, en door intercurrente ziekten.
- Op basis van de INR en de klinische gegevens moeten de dosering en de controletermijn telkens opnieuw worden vastgesteld.
- De deskundigheid van de doseerartsen en doseeradviseurs en de juiste voorlichting aan en communicatie met de patiënten bepalen mede de kwaliteit van de behandeling.
- Controle van de antistollingsbehandeling is een vereiste en wordt in het laboratorium uitgevoerd door middel van de bepaling van de protrombinetijd (PT) die wordt omgerekend naar de international normalized ratio (INR).
- De patiënten hebben de mogelijkheid zelf de INR te meten met behulp van een zelfmeetapparaat, de zogenaamde point-of-care methode. Ook kunnen zij desgewenst binnen bepaalde grenzen zelf doseren. De trainingen voor zelfmeten en zelfdoseren worden verzorgd door de trombosediensten.

International normalized ratio (INR)

Bepaling van de protrombinetijd (PT) en berekening van de INR

In het laboratorium wordt de controle van het effect van de VKA's uitgevoerd door het bepalen van de PT. In het buisje waarmee de bloedafname wordt verricht, bevindt zich Na-citraat. Dit Na-citraat vangt calcium weg waardoor het bloed onstolbaar wordt gemaakt. In het laboratorium wordt calcium weer toegevoegd en tegelijkertijd een tromboplastine (weefselfactor), waardoor het stollingsproces op gang komt. De PT is gevoelig voor veranderingen in de activiteit van de drie vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII en X, en is ook gevoelig voor de activiteit van andere stollingsfactoren (factor V, fibrinogeen), en voor bepaalde remmers. Aangezien wordt aangenomen dat factor V, fibrinogeen en de remmers min of meer constant blijven in het bloed van patiënten die met een VKA worden behandeld, zal een verandering van de PT voornamelijk worden bepaald door een verandering in de stollingsfactoren II, VII en X. Het bleek moeilijk te zijn om bij het gebruik van diverse tromboplastines de PT-bepaling te standaardiseren. Om die reden wordt de PT omgerekend naar de INR. De INR wordt als volgt berekend:



$$\text{INR} = (\text{PT patiënt}/\text{MNPT})^{\text{ISI}}$$

De MNPT (mean normal PT) wordt door het laboratorium zelf bepaald bij introductie van een nieuwe batch reagens, m.b.v. verse bloedmonsters van 20 gezonde vrijwilligers.

De PT is van veel factoren afhankelijk zoals het gebruikte reagens, de meetmethode en het stollingsapparaat. De ISI (International Sensitivity Index) is een correctiefactor hiervoor. Alle uitslagen worden vergeleken met een WHO-standaard en als de uitslag hiervan afwijkt, wordt gecorrigeerd door middel van de ISI. Als de lokale meetmethode en het reagens identiek zouden zijn aan de WHO-standaard was de ISI 1,0.

De INR die sinds 1983 in gebruik is, wordt internationaal toegepast en is in beginsel niet afhankelijk van reagens, apparatuur of methode.¹⁹ Het gebruik van de INR is een grote verbetering vergeleken met de PT. Toch is de laboratoriumbepaling moeilijk te standaardiseren, er blijven verschillen tussen de onderlinge reagentia en meetsystemen bestaan.¹⁹ Een probleem vormt de betrouwbaarheid van de uitslagen van hoge INR's (> 4,5). De ISI wordt namelijk bepaald met plasma's van patiënten waarvan de INR binnen de therapeutische range ligt.

Problemen met de INR⁶

Er is een aantal factoren die een onjuiste INR kunnen veroorzaken:

- preanalytische factoren: onjuiste citraatconcentratie, onjuiste vulling van de bloedafnamebuis, te lage of te hoge hematocriet, hemolyse, temperatuur, en verschil in tijdsduur tussen bloedafname en bepaling.²⁴ De Sectie Stolling van de SKML bespreekt de diverse onderwerpen in 'Preanalytische voorschriften voor stollingsbepalingen'.²⁵
- analytische factoren: onvoldoende interne en externe kwaliteitscontrole, incorrecte bepaling van de MNPT en van de ISI, onvoldoende betrouwbare automatische of manuele techniek, ISI niet betrouwbaar bij INR > 4,5, onjuiste wijze van bewaren van het tromboplastine waardoor de ISI na de calibratie kan verlopen.
- effect van lupus anticoagulans op sommige tromboplastines.
- onbetrouwbaarheid van de INR in de eerste dagen na de start. Zie hoofdstuk 3, instelperiode.



Kwaliteitsindicator

Nederland kent voor het bepalen van de PT/INR externe kwaliteitsbewakingsprogramma's. In de Ledenvergadering van de FNT is besloten dat een trombosedienst moet deelnemen aan een programma van externe kwaliteitscontrole van de INR. De trombosedienst dient over een door de controlerende instantie afgegeven jaarrapport betreffende de resultaten van deze externe controle te beschikken. Minimaal 75% van de gecontroleerde INR bepalingen dient "voldoende" te zijn.

'Voldoende' betekent dat de ingezonden INR niet meer dan 15% mag afwijken van de referentiewaarde.

Literatuur

1. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959;19:97-107.
2. Mueller R, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development and directions for the future. *Circulation* 1994;89:432-449.
3. Dam H. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J* 1935;29:1273-1285.
4. Loeliger EA, van der Esch B, Mattern MJ, den Brabander ASA. Behaviour of factors II, VII, IX and X during long-term treatment with coumarin. *Thromb Diath Haemorrh* 1963;15:74-89.
5. Stenflo J. From γ -carboxy-glutamate to protein C. *J Thromb haemost* 2006;4:2521-2526.
6. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
7. Löwenberg EC, Dielis AWJH, Meijers JCM, ten Cate H, Levi M. Voortschrijdend inzicht in de werking van de bloedstolling in vivo. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:30-37.
8. Nieuwland R, Stroobants A, Sturk G. Hemostase anno 2008. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008;33:223-238.
9. Nieuwland R, Stroobants A, Sturk G. Hemostase anno 2008. *Tromnibus* 2008;36:45-52.
10. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp). *Informatorium Medicamentorum* 2008.



11. Cranenburg ECM, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007;98:120-125.
12. Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamine K: meer dan alleen een cofactor voor stolling. *Tromnibus* 2009;37:49-53.
13. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1227-1246.
14. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008;100:1052-1057.
15. Schalekamp T, Oosterhof M, van Meegen E, van der Meer FJM, Conemans J, Hermans M, Meijerman I, de Boer A. Effects of cytochrome P450 2C9 polymorphism on phenprocoumon anticoagulation status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:407-417.
16. Van Winckel M, De Bruyne R, Van de Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009;168:127-134.
17. Haustein KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999;25:5-11.
18. Henskens YMC, Stroobants AK, van den Dool EJ, Hamulyák K, van den Besselaar T. Therapiemonitoring van antistollingsbehandeling. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008;33:238-243.
19. Poller L. International Normalized Ratios (INR): 20 years. *J Thromb Haemost* 2004;2:849-860.
20. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJM, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers K, Büller HR. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000;356:97-102.
21. Gadisseur APA, Breukink-Engbers WGM, van der Meer FJM, van den Besselaar AMHP, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics the Netherlands. *Arch Intern Med* 2003;163:2639-2646.
22. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino MM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review. *Lancet* 2006;367:404-411.



23. Meer van der F. Zelfmanagement van antistollingsbehandeling – consequenties voor de toekomst? Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3691
24. Van Geest-Daalderop JHH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJM, Hoekstra MMCL, van den Besselaar AMHP. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences of the prothrombin time/International Normalized Ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. Clin Chem 2005;51:561-568.
25. Sectie Stolling van de SKML, Preanalytische voorschriften voor stollingsbepalingen, www.skml.nl/uploads/fa/ba/faba61540a338e1e9866662a1c95d94c/Pre_Analytische_voorschriften_2012.pdf



Therapeutische ranges, indicaties en (relatieve) contra-indicaties

Achtergrondinformatie

Vitamine K-antagonisten (VKA's) worden voorgeschreven bij:^{1,2}

- primaire en secundaire preventie van een veneuze trombo-embolie
- preventie van de uitbreiding van een trombus
- preventie van een trombo-embolie bij mechanische hartklepprothesen
- preventie van een trombo-embolie bij atriumfibrilleren
- aanvulling op de preventie van een trombo-embolie bij een aantal arteriële aandoeningen.

VKA's lossen een eenmaal ontstane trombus niet op, maar voorkómen wel de uitbreiding ervan.

Het risico op een trombo-embolie zonder het gebruik van een antitromboticum verschilt per aandoening. Ook bij het tijdelijk onderbreken van de behandeling speelt dit risico een rol (zie hoofdstuk 11). In tabel 2.1 is een overzicht weergegeven van het geschatte risico op een trombo-embolie zonder het gebruik van een VKA bij een aantal arteriële en veneuze aandoeningen, zoals bij atriumfibrillleren, mechanische klepprothesen, cerebrovasculaire ziekten en veneuze trombo-embolieën.²

Tabel 2.1. Risico op het ontstaan van een arteriële of veneuze trombo-embolie (VTE) zonder behandeling met een VKA

Risico	Jaarlijks risico	Arteriële trombo-embolie
Hoog	(> 10%)	• geïsoleerd atriumfibrilleren, zonder klepgebrek, CHA2DS2-VASC: 8-9 • geïsoleerd atriumfibrilleren met reumatische hartziekte • elke vorm van atriumfibrilleren met MHV of recent (<6 maanden herseninfarct/TIA • MHV in mitraalpositie • hartklepprothese recent geplaatst (<3 maanden) • hartklepprothese met extra risicofactor • MHV oud model: caged ball, tilting disc (Starr-Edwards, Björk Shiley) • intracardiale trombus
Laag	<10%	• geïsoleerd atriumfibrilleren, CHA2DS2-VASC: 0-7 • MHV in aortapositie zonder extra risicofactoren* • Recidiverend TIA/herseninfarct zonder cardiale emboliebron • eenmalig TIA/herseninfarct

Risicofactoren zijn: atriumfibrilleren, linkerventrikel ejectiefractie < 35%, voorgeschiedenis van trombo-embolie.

Afkortingen:

MHV: mechanical heart valve, TIA: transient ischemic attack



1-maands risico	Veneuze trombo-embolie
Hoog >10%	< 3 maanden na eerste VTE < 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE
Laag (<10%)	≥ 3 maand na eerste VTE ≥ 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE

Bron: Richtlijn antitrombotisch beleid 2016.

Zie voor CHA2DS2-VASc score: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/21/2719.full.pdf>

In de eerste maand na een veneuze trombo-embolie bedraagt het recidief risico zónder antistolling 40%. Tijdens de 2e en 3e maand bedraagt het recidief risico zonder antistolling 10% en na 3 maanden bedraagt het recidief risico 7-15% per jaar.²

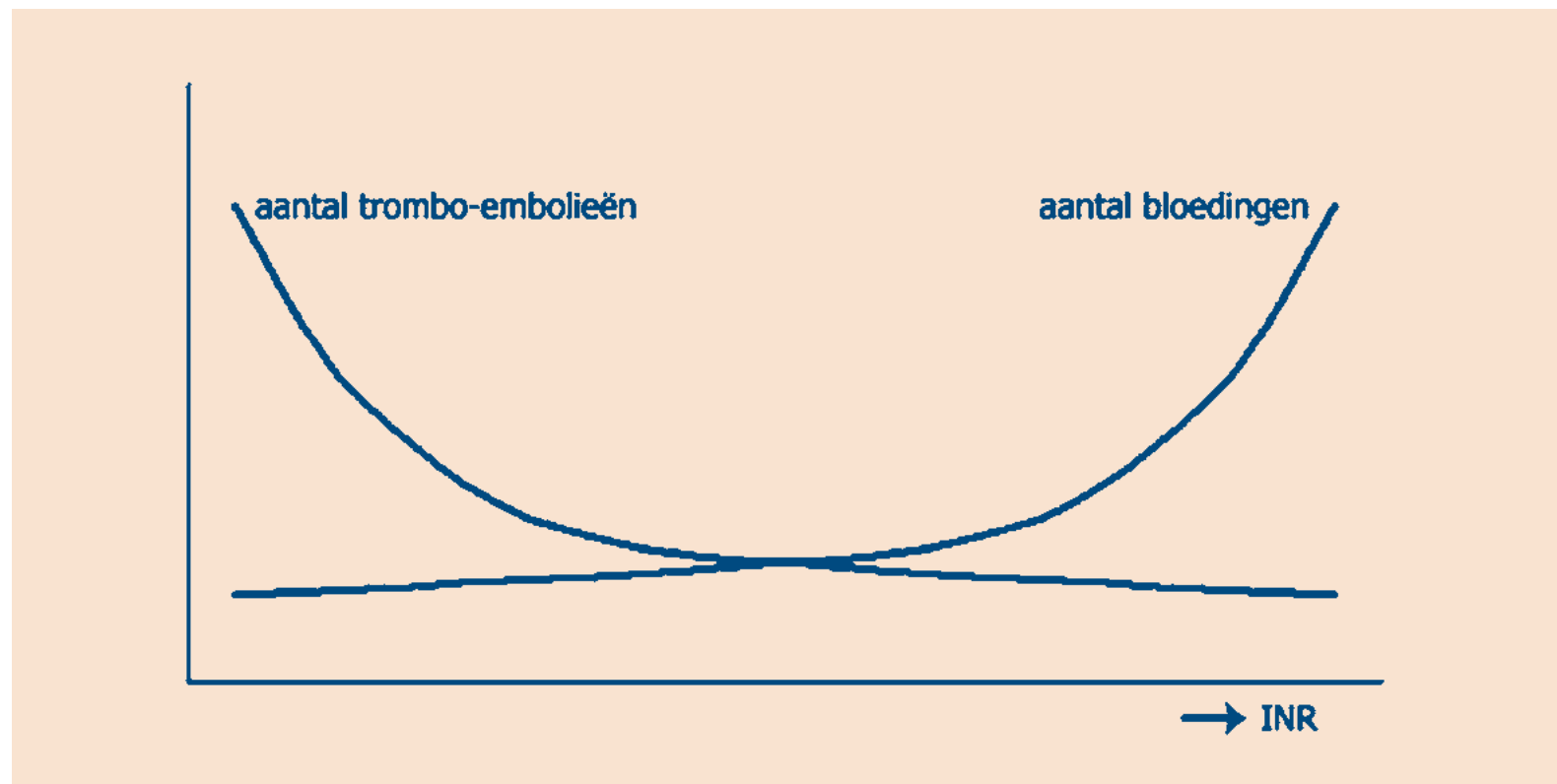
Therapeutische ranges en indicaties

Optimale therapeutische ranges

Om de antistollingsbehandeling met VKA's effectief en veilig te laten verlopen, is het van belang voor de verschillende indicaties de optimale intensiteitsgrenzen, de zogenaamde therapeutische ranges, vast te stellen. VKA's hebben een smalle therapeutische breedte, dat wil zeggen dat er slechts een beperkt gebied van INR's bestaat waarbij enerzijds het risico op het krijgen van een trombo-embolie en anderzijds van een bloeding het laagst is.³ Ligt de INR onder de therapeutische range, dan is de behandeling minder of niet effectief en is het risico op een trombo-embolie verhoogd. Ligt de INR boven de therapeutische range, dan is de behandeling minder of niet veilig en is het risico op een bloedingscomplicatie verhoogd. In figuur 2.1, gebaseerd op de figuur in het artikel van Rosendaal et al.³, is dit weergegeven.



Figuur 2.1. Relatie tussen de intensiteit van antistolling en de incidentie van trombo-embolieën en bloedingscomplicaties.



De optimale therapeutische ranges voor de diverse indicaties zijn gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. De therapeutische range is niet voor iedere indicatie hetzelfde. Er worden twee therapeutische ranges, met een hoge en een lage intensiteit, gehanteerd. Wereldwijd is de therapeutische range voor de lage intensiteit INR 2,0-3,0 en voor de hoge 2,5-3,5.

Indicaties

Richtlijn

De indicaties met de bijbehorende therapeutische ranges staan in tabel 2.2.



Tabel 2.2. Indicaties en bijbehorende therapeutische ranges en behandelduur.

Indicatietafel		
Indicatie	INR intensiteit	Behandelduur
Atriumfibrillatie (AF)		
AF: CHA2DS2VASc ≥ 1	2 - 3	Levenslang
AF + (cerebrale) embolie, of hartfalen, of reumatische mitralis klep stenose	2 - 3	Levenslang
AF + reumatische mitralis klep stenose + recidief systemische embolie tijdens antistolling	2 - 3	Levenslang
	+ Acetylsalicylzuur 80-100 mg	Levenslang
AF + stent bij acuut coronair syndroom	2 - 3	Levenslang
	+ Acetylsalicylzuur 80-100 mg + Clopidogrel 75mg	+ 6 maanden triple*, 12 maanden duaal
AF + stent bij stabiel coronair lijden	2 - 3	Levenslang
	+ Acetylsalicylzuur 80-100 mg + Clopidogrel 75mg	+ Tenminste 4 weken (<6 maanden) triple*, 12 maanden duaal
Bio- hartklepprothese		
Bio-klepprothese in <i>mitralis</i> positie ^b	2 - 3	3 maanden
Bio-klepprothese ^b + RF (VG systemische embolie en/of stolsel in het linker atrium)	2 - 3	Minimaal 1 jaar



Cardiomyopathie bijzondere gevallen

Cardiomyopathie + atriale trombus	2.5 - 3.5	Levenslang
Cardiomyopathie + aneurysma cordis	2 - 3	Levenslang

Cerebrale embolie bijzondere gevallen

Cryptogene cerebrale embolie tijdens Acetylsalicylzuur of Clopidogrel bij PFO, of aneurysma atrium septum	2 - 3	Levenslang
--	-------	------------

Mechanische hartklepprothese

Mechanische hartklepprothese oude generatie** ongeacht positie	2.5 - 3.5	Levenslang
Mechanische <i>aorta</i> hartklepprothese	2 - 3	Levenslang
Mechanische <i>aorta</i> hartklepprothese + RF (vergroot linker atrium, of (VG) systemische embolie of myocard infarct, of lage ejectie fractie of atriumfibrilleren)	2.5 - 3.5 eventueel) + Acetylsalicylzuur 80-100 mg	Levenslang
Mechanische <i>mitralis, tricuspidalis of pulmonalis</i> hartklepprothese	2.5 - 3.5	Levenslang
Mechanische <i>mitralis, tricuspidalis of pulmonalis</i> hartklepprothese + RF (vergroot linker atrium, of (VG) systemische embolie of myocard infarct, of lage ejectie fractie of atriumfibrilleren)	2.5 - 3.5 (eventueel) + Acetylsalicylzuur 80-100 mg	Levenslang
Mechanische hartklepprothese ongeacht positie + systemische embolie tijdens adequate antistolling	2.5 - 3.5 + Acetylsalicylzuur 80-100 mg	Levenslang

Mitralis stenose en reconstructie

Mitralis hartklep reconstructie	2 - 3	3 maanden
---------------------------------	-------	-----------



Reumatische mitralis hartklep stenose + VG systemische embolie of wijd linker atrium >55mm	2 - 3	Levenslang
Perifeer vaatlijden bijzondere gevallen		
Perifere arteriële embolie zonder AF	Op indicatie behandelaar	Op indicatie behandelaar
Veneuze bypass	2 - 3	Min.3 maanden
Pulmonale Hypertensie		
Pulmonale hypertensie	2 - 3	Levenslang
Veneuze trombose		
Longembolie primair ^{a,b}	2 - 3	Min.3 maanden
Diep veneuze trombose been primair ^{a,b}	2 - 3	Min.3 maanden
Armvene trombose primair ^{a,b}	2 - 3	Min.3 maanden
Veneuze trombose overige locaties (bijv. Mesenteriaal trombose, Sinus trombose, Vena-porta trombose) ^{a,b}	2 - 3	Min.3 maanden
Recidiverende VTE	2 - 3	Levenslang
Recidiverende VTE tijdens adequate antistolling	2.5 - 3.5	Levenslang
Recidiverende tromboflebitis	2-3	Op indicatie behandelaar

a. Idiopathische VTE initiële behandeling 3 maanden dan evaluatie i.v.m. continueren.

b. initieel overbruggen met LMWH

* triple = orale antistolling + 2 plaatjesaggregatieremmers (meestal aspirine + P2Y12 remmer)

duaal = orale antistolling + 1 plaatjesaggregatieremmer

** Oude generatie hartkleppen: zie tekst hieronder

Gebruikssystematiek:

1.De indicatie met de hoogste intensiteit

2.De indicatie met de langste duur

3.Op alfabetische volgorde bij verdere gelijkwaardigheid

RF = Risicofactor VG = Voorgeschiedenis



Meest bekende mechanische hartklepprothesen^{7,8}

1. Oude generatie mechanische hartklepprothesen

Zowel de mechanische mitralis- als aortaklepprothesen, al of niet met risicofactoren, worden ontsteld in de hoge intensiteitsgroep. De meest bekende mechanische klepprothesen in deze groep zijn:

- **caged ball valve** (bal-in-kooi-klep)
 - o.a. Starr-Edwards
- **caged disk valve** (schijf-in-kooi-klep)
 - o.a. Starr-Edwards 6500
 - Kay Shiley
- **monoleaflet disk valve of tilting disk valve** (kantelschijf-klep)
 - o.a. Björk-Shiley convexo concave valve
 - Björk-Shiley spherical-disk valve

2. Nieuwe generatie mechanische hartklepprothesen

Alle mechanische mitralisklepprothesen en aortaklepprothesen mét een of meerdere risicofactoren worden ontsteld in de hoge intensiteitsgroep. Aortaklepprothesen zónder een risicofactor worden ontsteld in de lage intensiteitsgroep. De meest bekende mechanische klepprothesen in deze groep zijn:

- **bileaflet valve** (dubbeldeursklep)
 - o.a. St. Jude Medical valve (not Silzone)
 - Carbomedics
 - On-X
 - Sorin
- **monoleaflet disk valve of tilting disk valve**
 - o.a. Medtronic Hall

=De bileaflet mechanische klepprothesen worden in Nederland verreweg het meest frequent geïmplantéerd.



Het is niet aan te geven vanaf welke datum de nieuwe generatie mechanische hartklepprothesen worden gebruikt. Dat wisselt per hartchirurgische kliniek.

Een aantal indicaties nader uitgewerkt

1. Atriumfibrilleren en cardioversie

Achtergrondinformatie

Atriumfibrilleren is de meest voorkomende ritmestoornis van het hart.^{2,9,10} De prevalentie neemt toe met de leeftijd: van 2% bij patiënten ouder dan 40 jaar tot meer dan 5% bij patiënten ouder dan 65 jaar. Ongeveer 70% van de patiënten heeft een leeftijd tussen 65 en 85 jaar. Bij de trombosediensten is circa 65% van de patiënten ingeschreven met de indicatie atriumfibrilleren. De instelling met een VKA vindt plaats in de lage therapeutische range. Een INR van $< 2,0$ moet worden vermeden, want bij een INR van $< 2,0$ neemt het aantal herseninfarcten toe.¹²

Atriumfibrilleren wordt gekenmerkt door ongecoördineerde elektrische activatie van de atria en daardoor een gestoorde mechanische functie. De verminderde contracties van de atria hebben stasis van het bloed tot gevolg. Stasis komt met name voor in het hartoor van het linker atrium en kan leiden tot de vorming van trombi en embolieën. Een ischemisch herseninfarct als gevolg van een embolie uit het linker atrium is de meest gevreesde complicatie. Andere perifere trombo-embolieën komen veel minder frequent voor. Atriumfibrilleren is een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een herseninfarct. De incidentie van een herseninfarct bij patiënten met atriumfibrilleren stijgt van 1,5% per jaar in de leeftijdscategorie van 50-59 jaar tot 23,5% per jaar in de leeftijdscategorie van 80-89 jaar. Ongeveer 15% van de patiënten met een herseninfarct heeft atriumfibrilleren. Herseninfarcten die zijn veroorzaakt door een embolie bij atriumfibrilleren, verlopen ernstiger en herstellen minder goed dan andere herseninfarcten. De kans op een trombo-embolie bij atriumfibrilleren is mede afhankelijk van een aantal klinische factoren.^{28,29} Eerder werd vooral de CHADS₂-score gebruikt. Met behulp van deze score kon het risico op een trombo-embolie worden weergegeven.² De CHA₂DS₂VASC is een verfijning van de CHADS₂



risico score en wordt na validatie in meerdere cohorten, inmiddels als betere score geïdentificeerd. Het doel van het gebruik van de CHA₂DS₂VASC score is om een onderscheid te maken tussen daadwerkelijk laag risico en intermediair risico door het toevoegen van 3 klinisch relevante risicofactoren aan de CHADS₂-score: leeftijd 65-75 jaar (1 punt), vrouwelijk geslacht (1 punt) en vasculaire ziekte (1 punt). De CHA₂DS₂VASC heeft daarom 9 punten totaal.³⁰ Behandeling met antistollingstherapie (NOAC, VKA) wordt geadviseerd vanaf CHA₂DS₂VASC ≥1. Waarbij vrouwen die CHADS₂-score als enige risicofactor hebben, dus leeftijd <65 jaar en atriumfibrilleren zonder andere risicofactoren, bij een CHA₂DS₂VASC van 1, geen indicatie voor antistolling hebben.³⁰

Tabel 2.3 Klinische risicoscore

Risicofactor	CHA ₂ DS ₂ VASC	CHADS ₂	Score	Gecorrigeerde stroke rate/jaar N= 7329	Gecorrigeerde stroke rate/jaar N= 1733
Chronisch hartfalen	1	1	0	0%	1.9 (1.2-3.0)%
Hypertensie	1	1	1	1.2%	2.8 (2.0-3.8)%
Leeftijd ≥ 75	2	1	2	2.2%	4.0 (3.1-5.1)%
Diabetes Mellitus	1	1	3	3.2%	5.9 (4.6-7.3)%
Stroke/TIA/Tromboembolie	2	2	4	4.0%	8.5 (6.3-11.1)%
Vasculaire aandoening	1	-	5	6.7%	12.5 (8.2-17.5)%
Leeftijd 65-74	1	-	6	9.8%	18.2 (10.5-27.4)%
Sekse categorie	1	-	7	9.6%	-
Totaal	9	6	8	6.7%	-
			9	15.2%	-

Gebaseerd op ESC guidelines for Atrial fibrillation European Heart Journal (2010) 31 2369-2429.



Antitrombotische behandeling van atriumfibrilleren

Langdurige antitrombotische behandeling is geïndiceerd bij zowel permanent atriumfibrilleren als bij paroxismaal atriumfibrilleren. Uit een meta-analyse van een aantal grote studies blijken VKA's in vrijwel alle omstandigheden de voorkeur te hebben boven acetylsalicylzuur.¹¹ De incidentie van een herseninfarct in de placebogroep was 4,5% per jaar en in de VKA-groep 1,4% per jaar. Dit is dus een relatieve risicoreductie van 68%. Acetylsalicylzuur geeft een risicoreductie van 36% ten opzichte van placebo. Weliswaar is het aantal bloedingen bij acetylsalicylzuur lager dan bij VKA's, maar dit nadeel weegt niet op tegen het voordeel van de preventie van trombo-embolieën door de VKA's. In de diverse richtlijnen (ESC, ACCP, richtlijn antitrombotisch beleid) worden naast het gebruik van VKA ook de direct werkende non-vitamin K afhankelijke orale antistollingsmiddelen (NOACs) geadviseerd.

Cardioversie en antistollingsbehandeling

Het ontstaan van een herseninfarct is de ernstigste complicatie van cardioversie bij atriumfibrilleren en kan optreden na elektrische, farmacologische en spontane cardioversie.

Vóór de cardioversie kan een trombus in het linker atrium aanwezig zijn, waardoor bij de cardioversie een embolie kan ontstaan. Door adequate antistollingsbehandeling in de periode vóór de cardioversie wordt aangroei van de bestaande trombus vermeden en een nieuwe trombus voorkómen. Hierdoor kan de fysiologische resolutie van de bestaande trombus plaatsvinden en daalt bij de cardioversie het risico op een trombo-embolie. Daarom wordt geadviseerd de INR 3-4 weken vóór de cardioversie in te stellen in de therapeutische range.

Ná de cardioversie treedt een eventuele trombo-embolie meestal binnen 72 uur op, maar het risico hierop blijft dagenlang aanwezig. Gedacht wordt dat de trombus en de embolie ontstaan tijdens de herstelperiode van de contractiliteit van de atria. Daarom moet ook na de cardioversie de INR 4 weken in de therapeutische range liggen, ook als het sinusritme zich heeft hersteld. De aanbeveling luidt dus om de INR 3-4 weken vóór de cardioversie en 4 weken ná de cardioversie in te stellen in de therapeutische range. In de periode rond cardioversie wordt wekelijkse INR-controle geadviseerd. Deze aanbeveling is van toepassing voor alle categorieën van atriumfibrilleren.



2. Mechanische en biologische hartklepprothesen

Antitrombotische behandeling van mechanische hartklepprothesen

Mechanische hartklepprothesen worden in verreweg de meeste gevallen geïmplantéerd in de mitralispositie of in de aortapositie.^{2,13} Alle patiënten met een mechanische hartklepprothese moeten worden behandeld met een VKA vanwege het hoge risico op een trombo-embolie. Dat hoge risico wordt veroorzaakt door het lichaamsvreemde materiaal van de mechanische klep en door de veranderde bloedstroom rond de aanhechtingsplaats van de klep. De periode van instelling vlak na de implantatie wordt overbrugd met een LMWH.

Het risico op een trombo-embolie is verschillend:

- Het risico is bij een mechanische mitralisklepprothese hoger dan bij een mechanische aortaklepprothese.
- Het risico is hoger bij patiënten met een aorta- én een mitralisklepprothese.
- Het risico verschilt per type klep. Vroegere generaties hartklepprothesen (zie lijstje onder tabel 2.2.) hebben een groter risico op een trombo-embolie dan de huidige generaties ('bileaflet valve' of 'dubbeldeursklep', of een moderne 'kantelschijfklep').
- Het risico op een trombo-embolie bij een mechanische klepprothese is hoger bij additionele risicofactoren, zoals aanwezigheid van atriumfibrilleren, vergroot linker atrium, lage ejectiefractie en een voorgeschiedenis van myocardinfarct of embolie. Als een of meerdere van deze factoren aanwezig zijn, moet worden ingesteld in de hoge therapeutische range.

De therapeutische ranges voor de instelling met een VKA, staan in tabel 2.2.^{2,13,14,15}

Antitrombotische behandeling van biologische hartklepprothesen

Voor de antitrombotische behandeling van de biologische hartklepprothesen gelden de volgende aanbevelingen.

- Biologische hartklepprothesen lijken in de eerste 3 maanden na implantatie zonder antistolling een relatief hoog risico op een trombo-embolie te hebben, namelijk meer dan 5%.² Dit geldt met name voor biologische hartklepprothesen in de mitralispositie. Om die reden wordt in deze eerste 3 maanden aspirine of een VKA voorgeschreven. De periode van



- instelling vlak na de implantatie wordt overbrugd met een LMWH.
- Bij aanwezigheid van andere risicofactoren – een voorgeschiedenis van een trombo-embolie en/of stolsels in het linker atrium – wordt de antistollingsbehandeling met een VKA tenminste een jaar gecontinueerd.
 - Na de behandelingsperiode met een VKA wordt overgegaan op acetylsalicylzuur.

3. Veneuze trombo-embolie

Achtergrondinformatie

De jaarlijkse incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij mensen van het Kaukasische ras tot 40 jaar is 1 tot 2 per 1000 en ieder decennium erna verdubbelt deze incidentie.¹⁶

Een veneuze trombose kan op verschillende plaatsen optreden, maar het meest frequent komen diep veneuze trombose (DVT) van het been en longembolie voor. DVT van het been en longembolie worden als één ziektebeeld beschouwd, veneuze trombo-embolie (VTE). Voor het ontstaan van VTE is niet altijd een oorzaak aan te wijzen en in dat geval wordt gesproken van een idiopathische VTE. De risicofactoren voor een VTE zijn weergegeven in tabel 2.4.



Tabel 2.4. Risicofactoren voor VTE, in willekeurige volgorde

Risicofactoren VTE	
•	operatie
•	trauma
•	immobilisatie
•	zwangerschap en kraambed
•	erfelijke trombofilie (de meest bekende erfelijke risicofactoren zijn: antitrombine deficiëntie proteïne C en S deficiëntie en factor V Leiden)
•	verworven trombofilie (de meest bekende risicofactor is de aanwezigheid van antifosfolipiden-antistoffen: lupus anticoagulans (LAC) en/of anticardiolipine-antistoffen (ACA)
•	voorafgaande trombose
•	maligniteit
•	ouderdom
•	adipositas
•	orale anticonceptie
•	hartfalen
•	compressie
•	lange vliegreizen
•	overige factoren zoals arterieel vaatlijden microalbuminurie ¹⁷

De meest voorkomende risicofactoren voor het ontstaan van armvenetrombose zijn: katheter-gerelateerde trombose, trauma en maligniteit. Deze trombose kan ook idiopathisch zijn. Met de 'Padua predictie score' worden risicofactoren gewogen om bij niet-chirurgische patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis, de noodzaak tot profylactische antistolling in



te schatten. Hierbij beschouwt men: laag trombose risico <4 punten en hoog trombose risico ≥ 4 punten. Daarnaast zijn uiteenlopende aandoeningen geassocieerd met een verhoogd risico op VTE, zoals acute interne ziekten, respiratoire insufficiëntie, inflammatoire darmaandoeningen, myeloproliferatieve aandoeningen, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie en het nefrotisch syndroom. De prevalentie van de risicofactoren in de normale populatie en bij patiënten met door-gemaakte veneuze trombose loopt nogal uiteen.¹⁸ Zie tabel 2.6.

Tabel 2.5. Padua predictie score (risicofactoren voor VTE)

Risico factor	Punten
Actieve maligniteit	3
Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose)	3
Verminderde mobiliteit	3
Reeds bekende trombofilie	3
Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie	2
Hogere leeftijd (>70 jaar)	1
Hart- en/of respiratoir falen	1
Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct	1
Acute infectie en/of reumatologische afwijking	1
Obesitas ($BMI \geq 30$)	1
Gebruik van hormonale anticonceptie of suppletie therapie	1
a) patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen zes maanden;	
b) geanticipeerde bedrust met toilet/doucheprivileges (zowel door beperkingen van de patiënt als door instructie van de behandelaar) voor tenminste drie dagen;	
c) drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, of factor V Leiden, G20210A protrombine mutatie, antifosfolipiden syndroom.	

Bron: richtlijn antitrombotisch beleid 2016



Tabel 2.6. Risicofactoren normale populatie versus patiënten met doorgemaakte veneuze trombose

Risicofactoren	Westerse populatie	Patiënten met veneuze trombose
Erfelijke risicofactoren • antitrombinedeficiëntie • proteïne C-deficiëntie • proteïne S-deficiëntie • factor V Leiden-mutatie • protrombinemutatie • dysfibrinogenemie	• 0,04% • 0,3% • onbekend • 5% • 2% • zeer zeldzaam	• 1% • 3% • 1,5% • 20% • 6% • zeer zeldzaam
Verworven risicofactoren • antifosfolipidensyndroom	• onbekend	• 5-15%
Gemengd erfelijke/verworven risicofactoren • hyperhomocysteinemie • hoge factor VIII-spiegels	• 11,5% • 11%	• 25% • 25%

Om bij klinische verdenking de diagnose DVT of longembolie te kunnen stellen is objectieve diagnostiek noodzakelijk. Fysische diagnostiek alleen is onvoldoende, omdat andere aandoeningen vergelijkbare klachten en symptomen kunnen geven. De diagnose van een DVT kan worden gesteld met behulp van echografie. Bij een eerste DVT kan door middel van een lage klinische verdenking op basis van de klinische beslisregel, bijvoorbeeld die van Wells, in combinatie met de normale D-dimeerbepaling de diagnose worden verworpen.² Voor de diagnose longembolie kunnen de klinische beslisregel van Wells en de D-dimeerbepaling ook worden toegepast om een longembolie uit te sluiten, maar voor de diagnose is aanvullende diagnostiek (tegenwoordig meestal spiraal CT) altijd aangewezen.²



De mogelijke gevolgen van een DVT in het been zijn het ontstaan van: een longembolie, een recidief DVT en het posttrombotisch syndroom.²

- DVT van de beenvenen wordt beschouwd als de meest frequente bron van longembolie. DVT is aantoonbaar in grofweg de helft van de patiënten met longembolie, al zijn er niet altijd klinische verschijnselen van DVT.
- Het risico op een recidief DVT na een eerdere diep veneuze trombose is zonder antistollingsbehandeling ongeveer 7% per jaar en hoger naarmate de aanvankelijke trombose meer proximaal is gelokaliseerd en er meer risicoverhogende factoren aanwezig zijn.
- Het posttrombotisch syndroom ontstaat door veneuze terugvloed als gevolg van klepin-sufficiëntie in de diepe venen en van blokkade van het veneuze systeem. Om het risico op het ontstaan van het posttrombotisch syndroom te verlagen, wordt de patiënt geadviseerd gedurende 2 jaar therapeutische elastische kousen te dragen.

Het doel van de behandeling bij DVT is het voorkómen van uitbreiding van het stolsel, van het optreden van longembolie en van vroege en late recidieven.

Antistollingsbehandeling bij veneuze trombose en longembolie^{2,18,19}

DVT en longembolie worden behandeld met VKA's. De instelling vindt plaats in de lage therapeutische range.^{2,18,19} Bij een INR < 2,0 neemt het risico op een trombo-embolie toe.¹⁹ De start van de antistollingsbehandeling vindt plaats na objectieve diagnostiek. De behandeling met een VKA moet zo snel mogelijk worden gestart na het stellen van de diagnose DVT en/of longembolie. Soms wordt de behandeling al gestart, als het niet mogelijk is snel diagnostiek uit te voeren. Bij behandeling van VTE kan naast het gebruik van direct werkende NOACs ook gekozen worden voor VKA's. VKA's hebben echter niet onmiddellijk effect, omdat de aanwezige stollingseiwitten eerst moeten worden afgebroken, en bovendien duurt het soms enige tijd voordat de juiste dosis van de VKA is gevonden. Om die reden zal in de eerste periode tevens ongefractioneerde heparine of een LMWH (eenmaal of tweemaal daags subcutaan) worden toegediend gedurende minimaal 5 dagen en tot de INR achtereenvolgens tweemaal > 2,0. Zie verder hoofdstuk 3.



Patiënten met het antifosfolipidensyndroom bij een VTE worden ingesteld in de lage therapeutische range. Uit recent onderzoek is gebleken dat er geen reden is om hierbij in de hoge therapeutische range in te stellen.^{1,2}

Er is geen onderzoek bekend naar de hoogte van de therapeutische range bij patiënten die onder een adequaat ingestelde antistollingsbehandeling met VKA's een recidief VTE ontwikkelen. Gezien het falen van de gehanteerde therapeutische range, is het logisch om vervolgens in de hoge therapeutische range in te stellen, namelijk INR 2,5 - 3,5.²

De behandeling van armvenetrombose, mesenteriaal trombose en sinustrombose is gelijk aan die van het been.

De meeste patiënten met een DVT kunnen thuis worden behandeld, met uitzondering van patiënten jonger dan 18 jaar, recidief DVT, patiënten met sterk verhoogd bleedingsrisico, bij phlegmasia coerulea dolens, nierinsufficiëntie (kreatinineklaring <30ml/min), extreem overgewicht (BMI>50 kg/m² en/of gewicht>150 kg), of bij (psycho) sociale redenen waardoor thuisbehandeling niet mogelijk is.

Patiënten met een longembolie kunnen binnen 24 uur vervroegd naar huis, behalve als er sprake is van: hemodynamische instabiliteit; noodzaak voor trombolysen of embolectomie; actieve bloeding of hoog risico van bloeding; hypoxemie met noodzaak van zuurstoftoediening; diagnose longembolie tijdens al bestaande antistollingsbehandeling vastgesteld; noodzaak van intraveneuze pijnmedicatie; trombocytopenie; ernstige lever insufficiëntie; ernstige nierinsufficiëntie; ontbreken van goede opvang thuis en goede toegang tot medische zorg; of zwangerschap.

De duur van de antistollingsbehandeling met VKA's bij VTE hangt af van de oorzaak en of er sprake is van een eerste of een recidief VTE. Zie hoofdstuk 4.

Antistollingsbehandeling bij preventie van VTE

Preventie van VTE vindt plaats in situaties met een verhoogd risico op het ontstaan van een VTE.^{2, 22} Veruit het meest gebruikt is een lage concentratie LMWH subcutaan.



Na een grote orthopedische ingreep, waaronder totale heup- en knieprothese, vallen patiënten in de klasse hoog risico op DVT.² Voor deze patiënten is profylaxe met een antitromboticum geïndiceerd. Er kan worden gekozen voor een synthetisch pentasaccharide (fondaparinux), een LMWH, een NOAC of een VKA met een instelling in de lage therapeutische range. Acetylsalicylzuur wordt hierbij niet aanbevolen. Voor de optimale duur van de behandeling wordt 4-5 weken postoperatief voor heupartroplastiek aanbevolen en minstens 10 dagen voor knieartroplastiek. De duur wordt mede bepaald door de klinische toestand van de patiënt, zoals de mobiliteit.

Relatieve contra-indicaties

Een relatieve contra-indicatie voor behandeling met VKA's wordt gevormd door iedere aandoening of trauma die het risico op het ontstaan van een bloeding verhoogt. Bij een relatieve contra-indicatie zal het voordeel van de antistollingsbehandeling moeten worden afgewogen tegen het nadeel van het verhoogde bloedingsrisico. Het is niet altijd eenvoudig om de grens tussen een absolute en relatieve contra-indicatie aan te geven. Een actieve bloeding of het optreden van een allergie voor VKA's kan een absolute contra-indicatie vormen. Een goede communicatie hierover tussen de trombosedienst en de behandelend arts is belangrijk. In tabel 2.7 wordt een aantal relatieve contra-indicaties in willekeurige volgorde genoemd.

Tabel 2.7. Relatieve contra-indicaties

- (diabetische) retinopathie met name met neovascularisatie
- leverinsufficiëntie
- leverstuwings bij hartfalen
- therapieontrouw
- alcoholisme
- ernstige nierinsufficiëntie (kreatinine klaring <30 ml/min)



- onvoldoende gereguleerde hypertensie
- recente intracraniële bloeding (minder dan $\pm$ 3 maanden geleden)
- recente (bloedende) aandoeningen van de tractus digestivus (minder dan $\pm$ 3 maanden geleden)
- (bloedende) aandoeningen van de tractus respiratorius
- (bloedende) aandoeningen van de tractus urogenitalis
- hematologische aandoeningen met verhoogde bloedingsneiging
- het gebruik van NSAID's
- het gebruik van andere antitrombotica
- hoge leeftijd *
- ongevallen **
- sport ***

* Met het toenemen van de leeftijd neemt het risico op het optreden van een bloeding toe.

** Een schedeltrauma kan een intracraniale bloeding veroorzaken. Na een schedeltrauma is nauwlettende observatie van de patiënt aangewezen en moet worden overwogen de antistolling tijdelijk te couperen. Zie ook hoofdstuk 10.

*** Zie de paragraaf hieronder.

Sport en antistollingsbehandeling

Tijdens de antistollingsbehandeling is voorzichtigheid geboden bij die sporten, die het risico op een bloeding verhogen.

- Dit geldt voor alle sporten waarbij het risico op een ongeval verhoogd is.
- Wat betreft de zogenaamde contactsporten zijn sporten als boksen en judo gecontra-indiceerd. Met andere contactsporten, zoals bijvoorbeeld (zaal)voetbal, moet met gezond ver-



stand worden omgegaan. Blijkt de patiënt makkelijk hematomen te krijgen, dan kan alsnog worden besloten met de desbetreffende sport te stoppen.

Op duiken en bergbeklimmen wordt hier wat uitgebreider ingegaan.

- **Diepzeeduiken** is in de regel gecontra-indiceerd voor patiënten die een VKA gebruiken, er is momenteel niet voldoende wetenschappelijke informatie om met volledige zekerheid een verhoogd bloedingsrisico uit te sluiten.^{21, 22}

Klik hier voor de Richtlijn 'Duiken met trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia'.

[http://www.duikgeneeskunde.nl/live201205/download/richtlijnen/Duiken met Trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia mrt2012.pdf](http://www.duikgeneeskunde.nl/live201205/download/richtlijnen/Duiken_met_Trombocytenaggregatieremmers_of_anticoagulantia_mrt2012.pdf)

- Bij het scuba duiken (duiken met perslucht) treden er door de toegenomen druk een aantal fysiologische veranderingen op die hun weerslag hebben op het cardiovasculaire systeem. Het bloedvolume o.a. in de thorax neemt hierdoor toe. Er kan vocht uittreden met als gevolg longoedeem en hersenoedeem. Bovendien wordt stikstof opgenomen in de weefsels. Bij het naar de oppervlakte komen wordt deze stikstof weer afgegeven aan het bloed als micro-gasbellen. Deze gasbelletjes kunnen vasoactieve effecten hebben en micro-embolietjes veroorzaken. Het ziektebeeld dat hiervan het gevolg is, wordt decompressieziekte genoemd.²¹

Door het complex van veranderingen kunnen er mogelijk microtraumata optreden die bij mensen die een VKA gebruiken bloedingen tot gevolg kunnen hebben.

- In theorie kunnen bellen optreden vanaf diepten van 6 meter, als je daar meer dan 6 uur verblijft. Maar ook bij meerdere korte duiken op één dag kunnen bellen ontstaan.
- Snorkelen is toegestaan, al moet er rekening mee worden gehouden dat door de onderdruk in lichaamsholten, zoals in de sinussen en in het middenoor, zwelling en bloedingen kunnen ontstaan.

- **Bergbeklimmen** boven ± 2500 meter is gecontra-indiceerd voor patiënten die een VKA gebruiken.^{23,24,25}

- Stijgen tot een hoogte van 2500 meter kan acute bergziekte tot gevolg hebben. De hypo-



bare hypoxie vormt de prikkel voor het optreden van een complex van regelmechanismen waardoor o.a. hersen- en longoedeem kunnen ontstaan. Het is aannemelijk dat hierdoor microtraumata optreden die grote of kleine bloedingen kunnen veroorzaken, zeker in combinatie met het gebruik van een VKA.

- Ook veranderingen van de stollingsparameters kunnen optreden. Een hoger risico op het ontstaan van trombose kan het gevolg zijn.
- De INR kan op grote hoogte onregelmatig raken. Als dit plaatsvindt, zal de INR in de meeste gevallen dalen. Controle van de INR is problematisch, omdat zelfmeetapparatuur niet is gevalideerd op enige hoogte.
- Er is een verhoogd risico op een ongeval en dus op een bloeding. Hulpdiensten kunnen bepaalde gebieden vaak moeilijk bereiken.

Kwaliteit van de antistollingsbehandeling

De INR kan door diverse oorzaken buiten de therapeutische range komen te liggen, bijvoorbeeld door het gebruik van andere, interfererende medicijnen, het optreden van intercurrente ziekten en een wisselend dieet. Hierdoor is het vrijwel niet mogelijk de INR's voor 100% van de tijd in de therapeutische range te houden.

Er zijn meerdere methodes om de kwaliteit van de behandeling met VKA's vast te stellen:

1. Aantal INR-s binnen, onder en boven de therapeutische ranges. Een nadeel is dat hierbij geen rekening wordt gehouden met de tijd die binnen, onder of boven de therapeutische ranges wordt doorgebracht.
2. Cross section-of-the-files methode, een dwarsdoorsnede van het bestand. Bijvoorbeeld: van alle patiënten wordt op een vaste peildag de laatste INR gemeten. Het nadeel dat in punt 1 wordt beschreven, geldt ook voor deze methode. Bovendien is deze methode alleen geschikt voor grote groepen patiënten. Bij kleine groepen kunnen afwijkende INR's door bijvoorbeeld ingrepen of ziekten een onbetrouwbare uitkomst geven.
3. Lineaire interpolatie methode volgens Rosendaal.³ De INR's worden lineair met elkaar verbonden. Per dag wordt de hoogte van de INR vastgesteld en kan worden berekend in welk



percentage tijd de INR zich binnen, onder of boven de therapeutische range bevindt. Deze methode heeft niet het nadeel van de beide andere methodes en wordt nu wereldwijd toegepast.

Kwaliteitsindicator

De percentages INR die binnen de therapeutische ranges vallen, zijn een maat voor de kwaliteit van de antistollingsbehandeling met VKA's. De prestaties van de trombosediensten zijn in te zien in de Samenvatting Medische Jaarverslagen op de website van de FNT www.fnt.nl.

Literatuur

1. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
2. Richtlijn Antitrombotisch beleid; <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html#algemeen>
3. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;39:236-239.
4. van Geest-Daalderop JHH, Augueste Sturk A, Levi M, Adriaansen HJ. Omvang en kwaliteit van de antistollingsbehandeling met cumarinederivaten door de Nederlandse trombosediensten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:730-735.
5. Veeger NJGM, Piersma-Wichers M, Tijssen JGP, Hillige HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:513-9.
6. Torn M, Bollen ELEM, Van der Meer FJM, Tanis BC, Van der Wall EE, Rosendaal FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med* 2009;169:1203-1209.
7. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kohl P, Lockowandt U, Nashef S, Guideline



- on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008;34:73-92.
8. Salem DN, O’Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease. *Chest* 2008;133:593S-629S.
 9. Vink R, van den Brink RBA, Levi M. Antistollingsbehandeling bij patiënten met boezemfibrilleren: afhankelijk van leeftijd en andere risicofactoren voor trombo-embolie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2285-2289.
 10. Singer D, Albers GW, Dalen J, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GYH, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2008;133:546S-592S.
 11. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
 12. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-1026.
 13. Salem DN, O’Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease. *Chest* 2008;133:593S-629S.
 14. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
 15. Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, van den Brink RB, de Mol BA, Büller HR, Levi M. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2042-2048.
 16. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23-29.
 17. Levi M. Microalbuminurie is (een beetje) een risicofactor voor veneuze trombose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:1736.
 18. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008;133:454S-545S.
 19. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B,



- Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M. Extended low-intensity anticoagulation for thromboembolism investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631–639.
20. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama C, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008;133:381S-453S.
21. Van Hulst RA. Decompressieziekte, duik er eens in. *NMTG* 2008;61:95-99.
22. Rienks R. Duiken en het hart. *Ned. Ver. van Duikende Cardiologie* 2007.
23. Hefti JP, Risch L, Hefti U, Scharrer I, Risch G, Merz TM, Turk A, Bosch MM, Barthelmess D, Schoch O, Maggiorini, Huber AR. Changes of coagulation parameters during high altitude expedition. *Swiss Med Wkly* 2009;Nov 30.
24. Schreijer AJM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. A case of thrombosis at high altitude. *Thromb Haemost* 2005;94:1104-1105.
25. Tissot van Patot MC, Hill AE, Dingmann C, Gaul L, Fralick K, Christians U, Honigman B, Salman MD. Risk of impaired coagulation in warfarin patients ascending to altitude (>2400 m). *High Alt Med Biol* 2006;7:39-46.
26. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting Medisch Jaarverslagen www.fnt.nl
27. AHA/ACC richtlijn, Journal of the American College of Cardiology (2014), doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.016
28. Gage BF(1), van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation, Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin, *Circulation*. 2004; 110: 2287-2292
29. Gage BF(1), Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001
30. ESC guidelines for Atrial fibrillation, *European Heart Journal* (2012)33, 2719-2747. Doi.10.1093/eurheartj/ehs253



Instelperiode: startdosering en eerste vervolgdosering

Achtergrondinformatie

De behandelend arts stelt de indicatie voor het gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA's) en bepaalt welk VKA wordt gebruikt. Hij/zij schrijft een startdosering voor, of verwijst de patiënt hiervoor naar de trombosedienst.

De instelperiode wordt gedefinieerd als de periode tot de juiste dosering is gevonden om de INR in de therapeutische range te brengen.

Het is niet te voorspellen welke onderhoudsdosis de patiënt na het starten nodig zal hebben met het gevolg dat het soms enige dagen tot weken duurt voordat de dosis is gevonden waarmee de INR in de therapeutische range komt te liggen en het risico op een trombo-embolie of bloedingscomplicatie dus zo laag mogelijk is. De INR wordt frequent bepaald totdat de juiste dosis is gevonden. In de poliklinische situatie zal het controle-interval in de instelperiode enkele dagen tot een week zijn.¹

Na een standaard startdosering is het voor de meeste patiënten mogelijk de juiste onderhoudsdosering te vinden met behulp van een schema. In dit schema wordt de eerste vervolgdosering

vastgesteld op basis van de eerst gemeten INR en de leeftijd van de patiënt.^{2,3}

Na de start met een VKA zal factor VII met een halfwaardetijd van ± 6 uur het snelst dalen en factor II met een halfwaardetijd van ± 60 uur het langzaamst. In de eerste paar dagen na de start zal dus de daling van factor VII het antistollingseffect bepalen en geeft de INR voornamelijk de daling van factor VII weer en nog niet de daling van de hele groep vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en -remmers. Uit een aantal onderzoeken is gebleken, dat de daling van factor VII onvoldoende antitrombotisch effect heeft. Het antitrombotisch effect wordt bepaald door de daling van factor II (protrombine).¹ Het zal dus in de gunstigste omstandigheden op zijn minst 5 dagen duren voordat dit effect wordt bereikt. De heparines hebben snel effect. Als een snel antitrombotisch effect noodzakelijk is, moet de behandeling met een VKA worden gecombineerd met een van de heparines in therapeutische dosering. In de thuissituatie zal meestal een van de laagmoleculair-gewicht heparines (LMWH's) worden toegediend. Naast de VKA moet het LMWH minimaal 5 dagen worden gegeven en mag pas worden gestaakt als de INR achtereenvolgens tweemaal boven de ondergrens van de therapeutische range ligt met een tussenperiode van minimaal 24 uur. Gedurende de toediening van een LMWH, naast VKA, moet de INR 2 à 3 maal per week worden gecontroleerd. Een laboratoriumcontrole (anti-Xa-spiegel) bij het gebruik van de LMWH's is niet noodzakelijk, maar het wordt wel aanbevolen bij zwangerschap, nierinsufficiëntie of extreme obesitas.⁴

LMWH's worden met name gegeven bij de start van een VKA in verband met een veneuze trombo-embolie, en na een ingreep of operatie waarbij het risico op een trombo-embolie hoog is. De antistollingsbehandeling bij een veneuze trombo-embolie wordt zo snel mogelijk gestart na objectieve diagnostiek. Als de diagnostiek om de een of andere reden niet snel kan worden uitgevoerd, kan worden overwogen de behandeling alvast te beginnen bij sterke klinische verdenking.

Startdosering

De startdosering is de dosering waarmee de antistollingsbehandeling wordt begonnen bij een nieuwe patiënt, er is dan dus geen zicht op de onderhoudsdosering. In tabel 3.1 staan de



gangbare startdoseringen vermeld voor fenprocoumon en acenocoumarol. Er is met deze startdoseringen veel ervaring opgedaan en aan de hand van de eerste INR bepaling kan dan vaak al een goede inschatting worden gedaan van de benodigde onderhoudsdosering. Dit wordt verder uitgewerkt in tabel 3.2 en 3.3 en de daarbij horende tekst. Een oplaaddosering is een begrip uit de farmacokinetiek. Als een medicament een lange halfwaardetijd heeft en er wordt gestart met een vaste dosering, bijvoorbeeld 1 tablet per dag, dan duurt het ongeveer 3-maal de halfwaardetijd voordat een stabiele plasmaspiegel wordt bereikt. Fenprocoumon heeft een lange halfwaardetijd van ongeveer 7 dagen. Als er gestart wordt met een vaste dosering van 1 tablet per dag dan duurt het dus ongeveer 3 weken voordat de plasmaspiegel van fenprocoumon stabiel is en dus het resultaat van deze dosering goed kan worden beoordeeld. Als de dosering vervolgens wordt verhoogd of verlaagd dan duurt het opnieuw 3 weken voor de spiegel weer stabiel is. Daarom is het goed om bij gebruik van fenprocoumon te werken met een oplaaddosering.

In de praktijk is de startdosering van fenprocoumon zoals die in tabel 3.1 staat vermeld tegelijk ook de oplaaddosering.

Tussentijdse dosisaanpassing

Als er na de start of na langere tijd een dosisaanpassing van fenprocoumon nodig is dan is het goed om rekening te houden met het begrip van de oplaaddosering. Bij een tussentijdse dosisverhoging is het daarom gewenst om een kleine oplaaddosis fenprocoumon (1,5 tot 2 maal de gemiddelde dagdosering, zie ook bijgaande tabel zoals in gebruik bij de Trombosedienst Leiden) te geven, bijvoorbeeld een of twee tabletten, waarna de nieuwe onderhoudsdosering wordt gegeven.

Omgekeerd is het ook gewenst om bij een verlaging van de dosering een of twee dagen een lagere dosering te geven, bijvoorbeeld een of twee dagen geen fenprocoumon waarna de verlaagde onderhoudsdosering wordt gegeven.



Tabel 3.1. Oplaaddosis fenprocoumon in tabletten van 3 mg, bij lage INR tijdens fenprocoumon gebruik

Onderhoudsdosis	Oplaaddosis
0.0 - 0.5 tabl/ dag	1
0.5 - 1.0 tabl/ dag	2
1.0 - 2.0 tabl/ dag	3

Acenocoumarol en warfarine hebben een kortere halfwaardetijd en daarom is het niet nodig bij dosisaanpassingen rekening te houden met het begrip oplaaddosering. De startdosering van acenocoumarol is in farmacokinetische zin dus geen oplaaddosering. Er kan dus ook bij een tussentijdse dosisaanpassing direct met de nieuwe onderhoudsdosering worden begonnen. Los hiervan bestaat bij doseerartsen wel de indruk dat het ook bij acenocoumarol gewenst is om bij een dosisverhoging kortdurend een extra hoge dosis te geven en bij een dosisverlaging omgekeerd kortdurend een extra lage dosering. Er zou dan toch ook eerder het gewenste effect op de INR worden bereikt. Dit is dan echter niet het gevolg van het begrip oplaaddosering maar het gevolg van het feit dat de VKA indirect werken, namelijk door remming van de aanmaak van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren. Door de kortdurende extra hoge dosering acenocoumarol wordt de aanmaak kortdurend extra geremd waardoor de spiegel van de stollingsfactoren sneller daalt en het effect op de INR dus ook sneller wordt bereikt. Omgekeerd gebeurt hetzelfde bij een dosisverlaging.

Zie ook hoofdstuk 11 Invasieve ingrepen.

Bij patiënten met een bekende proteïne C-deficiëntie is het aan te bevelen te kiezen voor een lagere startdosis. Proteïne C is een vitamine K-afhankelijke stollingsremmer met een korte halfwaardetijd (± 6 uur). De concentratie van proteïne C zal dus na de start van een VKA sneller dalen dan de protrombotische vitamine K afhankelijke factoren, waardoor in combinatie met de reeds bestaande deficiëntie tijdelijke remming van het trombotisch proces onvoldoende



plaatsvindt. Hierdoor kan met name de doorbloeding in de kleine vaten ernstig gestoord raken door de ontwikkeling van microtrombi met als gevolg bloedingen en huidnecrose.

De hoogte van de start- en vervolgdosering wordt bepaald door een aantal factoren.

- De leeftijd en de eerste INR. Hoe ouder een patiënt is, hoe lager de start- en onderhoudsdosering van de VKA's gemiddeld moet zijn.² Er is een verband tussen de eerste INR na een standaard startdosering, de leeftijd en de onderhoudsdosering. Zie tabel 3.2.
- De klinische toestand van de patiënt. Aan patiënten die ernstig ziek zijn, weinig voedsel (en dus vitamine K) tot zich nemen, een leverziekte of hartfalen (rechts decompensatio) en/of een verhoogd bloedingsrisico hebben, moet een lage startdosering worden voorgeschreven.
- Het vóórkomen van polymorfismen van VKORC1 en CYP2C9 (zie ook hoofdstuk 1, metabolisme).^{5,6} De aanwezigheid van een genetische variant van VKORC1 bepaalt voor een deel het verschil in hoogte van de onderhoudsdosering. Een vertraging in het bereiken van stabiliteit na de start staat in verband met de aanwezigheid van een variant van CYP2C9. De combinatie van een variant van VKORC1 én van CYP2C9 heeft instabiliteit en een verhoogd risico op een ernstige bloedingscomplicatie tot gevolg. In de toekomst kan de laboratoriumbepaling van het genetische profiel van VKORC1 en CYP2C9 wellicht informatie verschaffen over de hoogte van de start- en onderhoudsdosis en daardoor een bijdrage leveren aan het vinden van een veilige startdosering.

De klinische eigenschappen van een patiënt bepalen ongeveer 20% van de variabiliteit ten aanzien van de dosisbehoefte. Met genotype afgeleide algoritmen kan zelfs tot 50% van de variabiliteit verklaard worden.^{9,10} De invoering van genotypering ten aanzien van VKORC1 en CYP2C9 heeft desondanks nog niet op grote schaal ingang gevonden. Anders dan bij medicatie met een vast doseringsschema is de toegevoegde waarde beperkt in de context van vitamine K-antagonisten. Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat de instelling op vitamine K-antagonisten plaatsvindt op basis van repetitieve INR's. De hoogte van INR na opstarten bepaalt voor een groot deel welke vervolgdosering gekozen wordt. Het bepalen van het genetisch profiel kan met name in de beginfase mogelijk een voordeel bieden ten aanzien van het sneller berei-



ken van de optimale dosering voor de individuele patiënt.¹⁰ Op middellange en lange termijn (na instelfase) zijn er geen duidelijke voordelen verbonden aan genotypering.¹¹

In tegenstelling tot het genetische profiel zijn andere patiëntkarakteristieken direct beschikbaar en eveneens belangrijke bijdragende factoren voor de variabiliteit, en mogelijk daarom wat beter geïmplementeerd.

Bij de instelling op vitamine K-antagonisten wordt in de opstartschema's rekening gehouden met een belangrijke klinische factor nl. de leeftijd. Met een toename van de leeftijd is per 10 jaar een **verminderde dosisbehoefte** geassocieerd van ongeveer 7%. Ook het gebruik van comedicaatie zoals bijvoorbeeld Amiodarone kan een verminderde dosisbehoefte (~20%) induceren.

Anderzijds kunnen er ook klinische kenmerken zijn die een **verhoogde dosisbehoefte** tot gevolg hebben, zoals acute trombose (+7%), roken (+10%) of obesitas. Bij (morbide) obesitas duurt het gemiddeld langer voordat er een steady state wordt bereikt. Dit effect is onafhankelijk van het genotype.¹² Dit komt doordat patiënten met overgewicht initieel een hogere maximale dosisbehoefte hebben (~20%), door een verschil in volume distributie ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht. Voor patiënten met ernstig ondergewicht kan dit betekenen dat zij een lagere oplaaddosis nodig hebben.¹³ De maximale onderhoudsdosis per kg in de steady state is echter ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht lager bij patiënten met (morbide) obesitas. Dit komt door een verhoogde plasma flow en glomerulaire hyperfiltratie waardoor de klaring door lever en nier in deze patiënten groter is (30-50% groter dan normaal). De klaring normaliseert weer bij het bereiken van een normaal gewicht na bijvoorbeeld bariatrische chirurgie.

Uit de Samenvatting Medisch Jaarverslagen van de trombosediensten die jaarlijks wordt samengesteld door de FNT, blijkt dat het percentage INR's dat binnen de therapeutische ranges ligt in de instelperiode (eerste twee maanden) lager ligt dan in de meer stabiele periode (vanaf 6 maanden).



Richtlijn

Startdosering

Het onderstaande schema voor de startdosering (tabel 3.2) is opgesteld voor ambulante patiënten en is afhankelijk van de leeftijd en het al of niet aanwezig zijn van relatieve contra-indicatie(s) (rel.c.i.).

Tabel 3.2. Startdosering acenocoumarol* en fenprocoumon^{14,15}

Startdosering acenocoumarol*

	< 70 jaar	≥ 70 jaar of met rel. c.i. (startdosis afh. van de leeftijd en de ernst van de rel. c.i.)
dag 1	6 mg (6 tabletten)	4 mg (4 tabletten) of 3 mg (3 tabletten)
dag 2	4 mg (4 tabletten)	2 mg (2 tabletten)
dag 3	2 mg (2 tabletten)	1 mg (1 tablet)

Startdosering fenprocoumon

	< 70 jaar	≥ 70 jaar of met rel. c.i. (startdosis afh. van de leeftijd en de ernst van de rel. c.i.)
dag 1	12 mg (4 tabletten) of: 9 mg (3 tabletten) **	9 mg (3 tabletten) of: 6 mg (2 tabletten)
dag 2	6 mg (2 tabletten)	3 mg (1 tablet)
dag 3	3 mg (1 tablet)	1,5 mg (½ tablet)

* Leidraad, gebaseerd op deskundigheid en ervaring van artsen werkzaam bij trombosediensten en afgeleid van warfarine schema's.

** In Nederland wordt op dag 1 een oplaaddosis van ofwel 12 mg ofwel 9 mg als startdosering toegepast.



Het is gebruikelijk de patiënten te adviseren de dosis van de VKA bij voorkeur op een vast tijdstip, liefst rond het avondeten, in te nemen. Hierdoor is het mogelijk de patiënt bij een afwijkende INR een aangepaste dosis te laten innemen op de dag waarop de controle heeft plaatsgevonden.

Na het innemen van de startdosering wordt de INR bij voorkeur bepaald op dag 3 of 4. Om praktische redenen is het soms noodzakelijk een of twee dagen langer te doseren. Bij acenocoumarol met 2 tabletten of bij een lagere startdosering met 1 tablet per dag en bij fenprocoumon met 1 of ½ tablet per dag.

Als er bij de start van de VKA ook een LMWH wordt voorgeschreven, moet de LMWH minimaal 5 dagen subcutaan worden gespoten en deze mag pas worden gestaakt als de INR achtereenvolgens tweemaal boven de ondergrens van de therapeutische range ligt met een tussenperiode van minimaal 24 uur. Tijdens de toediening van een LMWH moet de INR 2 à 3 maal per week worden gecontroleerd. Als tijdens het gebruik van een LMWH de INR snel stijgt en boven de bovengrens van de therapeutische range komt dan dient de INR naar beneden te worden bijgesteld. Hierbij zal, zeker bij gebruik van fenprocoumon, toediening van een geringe hoeveelheid vitamine K (1-3 mg) overwogen moeten worden. Omdat er in deze situatie sprake is van een instabiele instelling en er geen zekerheid is over het verloop van de INR in de komende dagen dient de LMWH, dus ondanks dat de INR boven de therapeutische range ligt, te worden voortgezet totdat de INR redelijk stabiel is. Hierbij kan, zeker bij een hoge INR overwogen worden één toediening van de LMWH over te slaan. Er dient naar gestreefd te worden de periode van gebruik van de combinatie van VKA en LMWH zo kort mogelijk te houden, uiteraard met tenminste 5 dagen overlap.

Voor start- en vervolgdosering voor zuigelingen en kinderen: zie hoofdstuk 14, 'Zuigelingen en kinderen'.



Eerste vervolgdosering acenocoumarol

In tabel 3.3 staat het schema voor de eerste vervolgdosering van acenocoumarol na inname van 6-4- mg of 6-4-2- mg acenocoumarol op respectievelijk dag 1, 2 (en 3). Het geslacht van de patiënt en het starten met 6-4- mg of 6-4-2- mg acenocoumarol blijken geen invloed te hebben op de hoogte van de vervolgdosering.^{2,3}

De vervolgdoseringen worden bepaald door de hoogte van de INR en de leeftijd van de patiënt.^{2,3}

Het schema kan voor patiënten < 70 jaar worden gebruikt. Voor oudere patiënten wordt een lagere startdosering geadviseerd.

De tabel is gebaseerd op de therapeutische range 2.5-3.5 en kan gebruikt worden voor de 2e intensiteitsgroep.

Voor de 1e intensiteitsgroep met therapeutische range 2.0-3.0 kan voor de vervolgdosis een lagere INR-regel worden gehanteerd dan op basis van de INR in combinatie met de leeftijd in de tabel wordt weergegeven.

Nb. De evaluatie van het schema is uitgevoerd met het PT-reagens Hepato Quick. Het schema in tabel 3.3 kan als richtlijn gelden bij het gebruik van het PT-reagens Hepato Quick en als leidraad bij het gebruik van de overige PT-reagentia.



Tabel 3.3. Vervolgdosering van acenocoumarol²

Eerste INR	Leeftijd											
	40-50		50-60		60-70		70-80		80-90		90-100	
	Mean	95% CI	mean	95% CI	mean	95% CI	Mean	95% CI	mean	95% CI	mean	95% CI
1	4.5	4.3-4.8	4.4	4.2-4.6	4.3	4.1-4.5	4.2	4.0-4.4	4.1	3.8-4.4	4.0	3.7-4.3
1.5	3.9	3.7-4.1	3.8	3.6-3.9	3.7	3.5-3.8	3.5	3.4-3.7	3.4	3.2-3.6	3.3	3.1-3.6
2	3.5	3.2-3.6	3.3	3.2-3.4	3.2	3.1-3.3	3.1	2.9-3.2	3.0	2.8-3.1	2.9	2.6-3.1
2.5	3.0	2.8-3.2	2.9	2.8-3.0	2.8	2.7-2.9	2.7	2.6-2.8	2.6	2.4-2.7	2.5	2.3-2.7
3	2.7	2.5-2.9	2.6	2.5-2.7	2.5	2.4-2.6	2.4	2.3-2.5	2.3	2.1-2.4	2.2	2.0-2.4
3.5	2.5	2.3-2.7	2.4	2.2-2.5	2.3	2.2-2.3	2.1	2.1-2.2	2.0	1.9-2.2	1.9	1.7-2.1
4	2.3	2.0-2.5	2.1	2.0-2.3	2.0	1.9-2.1	1.9	1.8-2.0	1.8	1.7-1.9	1.7	1.5-1.9
4.5	2.1	1.8-2.3	1.9	1.8-2.1	1.8	1.7-1.9	1.7	1.6-1.8	1.6	1.5-1.8	1.5	1.3-1.7
5	1.9	1.6-2.1	1.8	1.6-1.9	1.7	1.5-1.8	1.6	1.4-1.7	1.4	1.3-1.6	1.3	1.1-1.5
5.5	1.7	1.5-2.0	1.6	1.4-1.8	1.5	1.4-1.6	1.4	1.3-1.5	1.3	1.1-1.4	1.2	1.0-1.4
6	1.6	1.3-1.8	1.5	1.3-1.7	1.4	1.2-1.5	1.3	1.1-1.4	1.1	1.0-1.3	1.0	0.8-1.2
6.5	1.4	1.2-1.7	1.3	1.1-1.5	1.2	1.1-1.4	1.1	1.0-1.3	1.0	0.8-1.2	0.9	0.7-1.1
7	1.3	1.0-1.6	1.2	1.0-1.4	1.1	0.9-1.3	1.0	0.8-1.2	0.9	0.7-1.1	0.8	0.6-1.0
7.5	1.2	0.9-1.5	1.1	0.9-1.3	1.0	0.8-1.2	0.88	0.7-1.1	0.8	0.6-1.0	0.7	0.4-0.9
8	1.1	0.8-1.4	1.0	0.8-1.2	0.9	0.7-1.1	0.77	0.6-1.0	0.7	0.5-0.9	0.6	0.3-0.8
8.5	1.0	0.7-1.3	0.9	0.6-1.1	0.8	0.6-1.0	0.67	0.5-0.9	0.6	0.4-0.8	0.5	0.2-0.7
9	0.9	0.6-1.2	0.8	0.5-1.1	0.7	0.5-0.9	0.58	0.4-0.8	0.5	0.3-0.7	0.4	0.1-0.6
9.5	0.8	0.5-1.1	0.7	0.4-1.0	0.6	0.4-0.8	0.49	0.3-0.7	0.4	0.2-0.6	0.3	0.0-0.5
10	0.7	0.4-1.1	0.6	0.4-0.9	0.5	0.3-0.8	0.41	0.2-0.6	0.3	0.1-0.5	0.2	0.0-0.4

Dit schema gaat alleen op voor de startdosering 6-4-(2-) mg acenocoumarol. Er bestaat voor ambulante patiënten geen literatuur over vervolgdoseringen na het starten met andere startdoseringen, zoals 4-2-1- mg of 3-2-1- mg acenocoumarol.² Wel is er een onderzoek bekend naar



de start- en vervolgdosering bij patiënten die in het ziekenhuis zijn gestart met acenocoumarol vanwege een orthopedische of andere operatie.⁸

Eerste vervolgdosering fenprocoumon

Er is geen literatuur bekend met betrekking tot de eerste vervolgdosering van fenprocoumon na het starten met 4-2-1- of 3-2-1- tabletten. Het schema in tabel 3.4 is met schriftelijke toestemming overgenomen van de INR Trombosedienst te Nijmegen/Arnhem. Het schema is niet geëvalueerd.

Vergeleken met acenocoumarol duurt het bij fenprocoumon langer voordat het effect van verhogen of verlagen van de dosering wordt gezien. Om die reden moet het veranderen van de dosering niet te rigoureuus worden uitgevoerd. Ook deze tabel is gebaseerd op de therapeutische range 2.5-3.5 en kan gebruikt worden voor de 2e intensiteitsgroep.

Voor de 1e intensiteitsgroep met therapeutische range 2.0-3.0 kan voor de vervolgdosis een lagere INR-regel worden toegepast dan op basis van de INR in combinatie met leeftijd in de tabel wordt weergegeven.



Tabel 3.4. Vervolgdosering fenprocoumon

INR	Eerste vervolgdosering (in tabletten) na startdosering 3-2-1-		Eerste vervolgdosering (in tabletten) na startdosering 2-2-1-	
	eerste dagen	doseringsalgoritme	eerste dagen	doseringsalgoritme
< 1,5	2-2-	1-1-1-1-½-	2-1½-	1-1-1-1-½-
1,5 - 2,0	2-	1-1-½-	1½-	1-½-1-½-½-
2,0 - 2,5		1-1-½-		1-½-1-½-½-
2,5 - 3,5		1-½-		½-½-½-1-½-½-1
3,5 - 4,5		½-½-1		½-½-½-½-1-
4,5 - 5,0	0-	½-½-½-½-1-	0-	½-
5,0 - 6,0	0-0-	½-	0-0-	0-½-½-½-½-½-½-
>6,0	0-0-	0-½-	0-0-	0-½-

Leidraad, gebaseerd op deskundigheid en ervaring van artsen werkzaam bij trombosediensten.

Controletermijn in de eerste periode na het starten

Na het innemen van de vervolgdosering is de controletermijn als volgt:

- De INR na inname van de eerste vervolgdosering wordt bepaald na maximaal een week en vervolgens wekelijks tot de INR zich in de therapeutische range bevindt.
- Als de INR sterk afwijkt, wordt de bepaling binnen een week uitgevoerd.
- Tijdens de combinatie van het gebruik van een LMWH en een VKA vindt de INR-bepaling 2 à 3 keer per week plaats.

Voor de verdere doseringen: zie hoofdstuk 5.



Literatuur

1. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
2. van Geest-Daalderop JHH, Hutten BA, Stuk A, Levi M. Age and first INR after initiation of oral anticoagulant therapy with acenocoumarol predict the maintenance dosage. J Thromb Thrombolysis 2003;15:197-203.
3. van Geest-Daalderop JHH, Hutten BA, Péquériaux NCV, Levi M, Sturk A. Improvement in the regulation of the vitamin K antagonist acenocoumarol after a standard initial dose regimen: prospective validation of a prescription model. J Thromb Thrombolysis 2009;27:207-214.
4. Richtlijn, Antitrombotisch beleid; <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html>.
5. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Thromb Haemost 2008;100:1052-1057.
6. Van der Meer FJM. Verbetering van de kwaliteit van antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten. Nederlands Tijdschrift voor Hematologie 2008;5:221-227.
7. Van den Bemt PMLA, Beinema M, van Roon EN, Sijsma J, Baars WA, Mencke HJ, Brouwers JRBJ. Initiation of oral anticoagulant therapy in orthopedic and surgical patients: an algorithm compared with routine dosing. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:203-208.
8. BF Gage et al. Clinical Pharmacology & Therapeutics; (2008) 84, 326-331
9. Van Schie et al. European Heart Journal; (2011) 32, 1909–1917.
10. Pirmohamed M et al. (Eupact) N Engl J Med.; (2013 Dec 12) 369(24):2294-303. Epub (2013 Nov 19). PubMed PMID: 24251363.
11. Verhoef TI et al. J Thromb Haemost; (2012 Apr) 10(4):606-14.
12. C Meyer-Zu Schwabedissen et al. Eur. J. of Clinical Pharmacology; (2006) 62:9;713-720.
13. Wallace et al. J Thromb Thrombolysis; (2013) 36:96–101.
14. Haustein KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. Semin Thromb Hemost 1999; 25 (1): 5-11.



15. Loebstein R et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin. Nature of nurture? Clin Pharmacol Ther 2001; 70 (2): 159-64. 3. Thijssen HH et al. The possession of the CYP2C9*3 allele is associated with low dose requirement of acenocoumarol. Pharmacogenetics 2000; 10 (8): 757-60



Controletermijn, duur en staken van de antistollingsbehandeling

Controletermijn

Achtergrondinformatie

Er zijn geen (inter)nationale richtlijnen bekend over de lengte van de controletermijn tussen twee INR-controles bij de behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA's).

De minimum controletermijn is één dag. De controletermijn is afhankelijk van een groot aantal factoren die de stabiliteit kunnen beïnvloeden. In Nederland wordt een maximale termijn van ± 6 weken aangehouden. In bijzondere omstandigheden, bijvoorbeeld vakantie, kan hiervan worden afgeweken.

In het buitenland worden diverse maximale controletermijnen gehanteerd, variërend van 4 tot 12 weken.

In een aantal onderzoeken wordt gepleit voor een meer frequente INR-controle om het percentage INR-waardes in de therapeutische range te verbeteren.^{1,2} Ook wordt gesuggereerd een flexibele maximale controletermijn aan te houden die met name voor zeer stabiel ingestelde patiënten langer kan zijn.²

Leidraad

- Na de start vinden de controles binnen enkele dagen tot maximaal een week plaats totdat de juiste dosering is gevonden om de INR-waarde in de therapeutische range te krijgen. Hetzelfde geldt voor de periode na een opname: er wordt wekelijks gecontroleerd tot de juiste dosering is vastgesteld.
- Is de juiste dosering gevonden om de INR in de therapeutische range te handhaven, dan kan de controletermijn geleidelijk, met een à twee weken, worden uitgebreid tot 6 weken.
- Valt de INR tijdens de behandeling buiten de therapeutische range om welke reden dan ook, dan vindt aanpassing van de dosis plaats, eenmalig of van het dosisalgoritme, en de controletermijn wordt verkort (zie hoofdstuk 5). Als de INR weer in de therapeutische range ligt, kan de controletermijn weer geleidelijk worden uitgebreid.
- Als de antistollingsbehandeling tijdelijk is onderbroken vanwege een invasieve ingreep, dan wordt de INR na de ingreep maximaal na een week gecontroleerd. Als de INR in de therapeutische range ligt, kan de controletermijn snel worden uitgebreid.
- Als een vrouw tijdens de zwangerschap na het gebruik van een LMWH op acenocoumarol wordt ingesteld, vindt de controle na de start in de eerste periode om de paar dagen plaats. Als de INR in de therapeutische range ligt, is de controle aanvankelijk iedere een à twee weken en kan daarna worden uitgebreid. Het is te overwegen een maximale controletermijn van twee weken gedurende de hele zwangerschap aan te houden.
- Bij kleine kinderen tot ± 6 jaar wordt een maximale controletermijn van twee weken aangehouden.

Duur en staken van de antistollingsbehandeling

Richtlijn

De duur van de antistollingsbehandeling met VKA's is afhankelijk van de indicatie en van het optreden van een contra-indicatie.

Bij **atriumfibrilleren** wordt de behandeling gecontinueerd zolang het atriumfibrilleren duurt. Als na een **cardioversie** het ritme zich heeft hersteld, wordt de behandeling ± 4 weken gecontinuu-



eerd. Dit wordt gedaan, omdat na de cardioversie het risico op een embolie uit het linker atrium is verhoogd tijdens de herstelperiode van de contractiliteit van de atria. Bovendien kan een recidief van het atriumfibrilleren optreden.

Bij **mechanische hartklepprothesen** wordt de behandeling levenslang gecontinueerd. Patiënten met een biologische hartklepprothese kunnen in het algemeen de antistollingsbehandeling 3 maanden na de implantatie staken. Bij aanwezigheid van risicofactoren zoals: (voorgeschiedenis) systemische embolie en/ of stolsel in het linker atrium wordt de behandeling minimaal 1 jaar gecontinueerd, zie tabel 2.2.

Bij **veneuze trombo-embolie** (VTE) hangt de duur van de behandeling af van de oorzaak van de VTE en of er sprake is van een eerste of een recidief VTE. Zie tabel 2.2. Voor iedere patiënt moet de duur individueel worden vastgesteld, afhankelijk van de klinische omstandigheden.

Voor patiënten met trombofilie, anders dan het antifosfolipidensyndroom, gelden geen andere richtlijnen. Bij de huidige richtlijnen wordt uitgegaan van continueren van therapie na initiele behandeling van 3 maanden voor patiënten met idiopatische veneuze trombose (ook VTE bij trombofilie is idiopatisch), bij beperkt bloedingsrisico (tabel 4.1), en bij patiënten met recidiverende veneuze trombose. Waarbij jaarlijks de behandeling dient te worden geëvalueerd.

De trombosediensten bewaken de duur van de behandeling en overleggen hierover met de behandelend arts als hiervoor een aanleiding is. Overwogen kan worden om bij een VTE aan het einde van de aangegeven termijn contact op te nemen met de behandelend arts over al of niet stoppen van de VKA.

De antistollingsbehandeling met een VKA kan worden gestaakt, als er geen indicatie meer is voor de behandeling of als er een absolute contra-indicatie is ontstaan. De behandelend arts bepaalt of de VKA mag worden gestopt. Het uitsluipen van de dosis is niet noodzakelijk.



Tabel 4.1 Risico factor voor bloeding^a

Leeftijd >65 jaar

Leeftijd >75 jaar

Eerdere bloeding

Maligniteit

Gemetastaseerde maligniteit

Nierinsufficiëntie

Lever insufficiëntie

Trombocytopenie

Eerdere beroerte

Diabetes

Anemie

Plaatjes remmende therapie

Slecht ingestelde INR

Co-morbiditeit en verminderd functioneren

Recente operatie

Overmatig alcohol gebruik

Opmerkingen:

a) Het toegenomen risico op bloedingen is uiteraard afhankelijk van de ernst van de risicofactor (bijv. ernst trombocytopenie), de tijdsrelatie met een risicofactor (bijv. het aantal dagen na operatie) en hoe een eerdere oorzaak van bloeding is behandeld.

T.o.v. de tabel van de ACCP 2012 is valneiging niet opgenomen als risicofactor (Kämpfen, 2014).

Bron: richtlijn antitrombotisch beleid 2016.



Bij **preventie van veneuze trombo-embolie**, zoals rond operaties, worden in het algemeen geen VKA's voorgeschreven, maar ongefractioneerde heparine of een van de LMWH's of NOACs.

Literatuur

1. ACCP richtlijn; <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed>. en <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
2. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, Garcia DA, Ageno W, Hylek EM. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. Blood 2009; May: Epub ahead of print.
3. Richtlijn Antitrombotisch beleid; [http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch beleid - korte beschrijving.html](http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html)
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2008;133:454S-545S.
5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama C, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2008;133:381S-453S.



INR-waarden buiten de therapeutische ranges zonder bloedingscomplicaties

Achtergrondinformatie

Bij patiënten die reeds zijn ingesteld met vitamine K-antagonisten (VKA's), kunnen INR-waarden worden gevonden onder of boven de therapeutische ranges. In dit hoofdstuk wordt beschreven hoe te handelen bij deze INR-waarden zonder het optreden van bloedingscomplicaties.

VKA's hebben een smalle therapeutische breedte.¹ De INR-waarde wordt beïnvloed door een aantal factoren en kan hierdoor buiten, dat wil zeggen onder of boven de therapeutische range komen te liggen. Hierdoor neemt het risico op het ontstaan van een trombo-embolie of bloedingscomplicatie toe.

Voor de VKA's acenocoumarol en fenprocoumon zijn enkele onderzoeken bekend naar de handwijze bij INR-waarden onder en boven de therapeutische ranges.³⁻⁸ Voor warfarine is een groter aantal onderzoeken uitgevoerd.^{1,8,9} De uitkomsten van deze onderzoeken zijn wellicht ook toepasbaar voor acenocoumarol vanwege het relatief kleine verschil in halfwaardetijd. Het grote verschil in halfwaardetijd met fenprocoumon heeft tot gevolg dat de resultaten niet toepasbaar zijn voor fenprocoumon.

De handelwijze bij een INR-waarde onder of boven de therapeutische range zal sterk samenhangen met de reden waarom een patiënt een afwijkende INR-waarde heeft. Instabiliteit kan worden veroorzaakt door o.a. therapieontrouw en wisselende intake van vitamine K (hoofdstuk 6). Daarnaast zijn intercurrente ziektes (hoofdstuk 7) en interactie met andere geneesmiddelen (hoofdstuk 9) oorzaken van INR-waarden buiten de therapeutische range. Het beleid bij afwijkende INR-waarden wordt mede bepaald door het type VKA, de hoogte van de INR-waarde, de therapeutische range, factoren die het risico op een bloedingscomplicatie (hoofdstuk 10) en op een trombo-embolie (hoofdstuk 2, tabel 2.1) verhogen, en daarmee samenhangend de snelheid waarmee de INR-waarde omhoog of omlaag moet worden gebracht.

De betrouwbaarheid van de uitslagen van de zeer hoge INR-waarden vormt een probleem. Bij diverse reagentia zijn de verschillen in ISI bij de hoge INR-waarden ($> 4,5$) groter dan bij INR-waarden in de therapeutische range.

Richtlijn

Algemeen

Daar waar een 'advies' wordt gegeven in plaats van een richtlijn staat het in de tekst aangegeven.

- Geadviseerd wordt om het doseringsritme niet bij iedere kleine afwijking van de INR-waarde aan te passen. Er kan dan een 'jojo effect' ontstaan, hetgeen de stabiliteit van de instelling niet ten goede komt. Ligt bijvoorbeeld de INR eenmalig net onder of net boven de therapeutische range bij een in het algemeen stabiele instelling, dan kan de dosering beter worden gehandhaafd als de volgende controle op kortere termijn wordt uitgevoerd.
- Bij een eenmalige verandering van de dosering of bij het veranderen van het doseringsritme zal het een aantal dagen duren voordat de nieuwe INR-waarde wordt bereikt. Met name factor II heeft ongeveer 4 à 5 dagen nodig om het nieuwe evenwicht te bereiken. Dat wil zeggen dat een INR-controle na 2 à 3 dagen nog niet de werkelijke situatie weergeeft. Het kan soms echter nuttig zijn om na enkele dagen al te controleren, bijvoorbeeld bij zeer hoge INR-waarden.



- Het effect van een doseringsverandering zal bij acenocoumarol eerder worden gezien dan bij fenprocoumon. Hiermee moet rekening worden gehouden als de INR-controle na enkele dagen wordt uitgevoerd.
- Bij het veranderen van het doseringsritme is het advies te beginnen met de hoogste dosering behorende bij dat ritme als de INR omhoog moet worden gebracht en met de laagste als de INR omlaag moet.
- Bij hoge en zeer hoge INR-waarden zal toediening van vitamine K de INR snel omlaag brengen, sneller dan wanneer alleen wordt gestopt. Zie verder hieronder bij acenocoumarol en fenprocoumon.
- Bij een hoge en zeer hoge INR die onvoldoende daalt na het geven van vitamine K per os, moet aan een resorptiestoornis of aan een ernstige leverfunctiestoornis worden gedacht.
- In de klinische setting kan vitamine K ook intraveneus worden toegediend.
- Bij zeer afwijkende INR-waarden en zeker bij herhaling ervan zal altijd bij de patiënt (of mantelzorger of huisarts/behandelend arts) naar de oorzaak ervan moeten worden gevraagd (zie o.a. hoofdstuk 6).
- Bij gebrek aan therapietrouw is het advies om de dosis niet te verhogen boven de dosis waarmee in het verleden een stabiele instelling werd bereikt, indien bekend, omdat anders het gevaar bestaat dat de INR te hoog wordt als de voorgeschreven hogere dosis wel wordt ingenomen.
- De controletermijnen, zoals weergegeven in tabel 5.1, zijn maximum controletermijnen. Bij bijzonderheden is een kortere controletermijn noodzakelijk.
- De trombosediensten hebben in een landelijke afspraak vastgelegd dat een INR-waarde $> 8,0$ op de dag van de bepaling wordt doorgegeven aan de huisarts van de patiënt. Dit wordt gedaan voor het geval er een bloeding ontstaat.

Handelwijze bij INR-waarden onder de therapeutische ranges

- Acenocoumarol heeft een korte halfwaardetijd, 8-14 uur. Daardoor zal de INR-waarde snel dalen na het stoppen van acenocoumarol. Fenprocoumon heeft een lange halfwaardetijd, 120-200 uur. Daardoor zal de INR-waarde niet snel dalen na het stoppen van fenprocou-



mon. Warfarine heeft een halfwaardetijd tussen 38-42 uur. Daardoor zal de INR-waarde betrekkelijk snel dalen na het stoppen van warfarine.

- Als de dosering acenocoumarol of fenprocoumon vergeten is en dit wordt nog dezelfde avond opgemerkt, kan van beide medicijnen de dosering alsnog worden ingenomen.
- Als de dosering acenocoumarol is vergeten en dat wordt pas de volgende dag opgemerkt, kan de trombosedienst adviseren de voorgeschreven dagdosis of anderhalf keer de voorgeschreven dagdosis in te nemen. In het geval dat fenprocoumon is vergeten is het niet noodzakelijk een hogere dagdosis te laten innemen, dus de voorgeschreven dagdosis kan worden ingenomen

INR onder de therapeutische range en het risico op trombo-embolie

Bij een eenmalige $\text{INR} \leq 0.5$ beneden de therapeutische range is het over het algemeen niet nodig om te overbruggen met LMWH.¹⁰ De absolute risico's op een trombo-embolisch event zijn in de meeste gevallen niet hoog ($<2\%$), en hangen vooral samen met de patiënt karakteristieken en indicatie waarvoor patiënt de antistolling heeft.^{11,12} Overbruggen met LMWH brengt veelal een verhoging van het bloedingsrisico met zich mee.

Voor patiënten met de indicatie veneuze trombose is het vooral in het begin van de behandeling, met name de eerste 90 dagen na het ontstaan van de trombose, van belang dat de INR binnen de therapeutische range ligt. Binnen een inceptie cohort van 34 Italiaanse trombose-diensten (ISCOAT) werden bij een lage INR (<2) in totaal 3.5 trombo-embolische events per 100 patiëntjaar geobserveerd. De incidentie van trombotische complicaties was tot 20 maal verhoogd in de eerste 90 dagen ten opzichte van daarna (OR 20.6 95%CI 12.9-33.5). Het trombose risico was afhankelijk van de hoogte van de INR (INR <1.5 ; 17.5% tot INR 2-3; 2.3%) en was hoger bij patiënten ouder dan 70 jaar en patiënten met perifeer vaatlijden.¹³ Overbruggen met LMWH is in bovenstaande situatie daarom mogelijk wel geïndiceerd.

Voor patiënten in een chronische fase van behandeling voor veneuze trombose zijn de risico's minder groot. Een lage intensiteit warfarine (INR 1.5-2.0) gaat nog steeds gepaard met een risicoreductie voor trombo-embolie tussen 76-81%.¹⁴ Dit is een redelijk behoud van effect in ver-



gelijking tot de risicoreductie die gezien wordt bij INR's tussen 2-3 (98%). Een lagere intensiteit voor antistollingstherapie gaat echter niet gepaard met een lager bleedingsrisico. Het netto klinisch effect (bloeding en trombo-embolie) is daarom ongunstiger voor een lage range (INR 0.5-2.0) nl 48% ten opzichte van 64% bij INR 2.0-3.0.

Voor patiënten in een hoog risicogroep (mechanische hartklep, AF met CHADS2 ≥ 3) waarbij er gedurende langere tijd (16.5 ± 9 dagen) sprake was van een INR 0.5 tot 1.0 punt lager dan de ondergrens van de therapeutische range (<0.67 gemiddeld) was het trombose risico niet ernstig verhoogd. Er werd een tromboserisico gevonden van 1.14% in de groep die niet overbrugd was, en 3.1 % in de groep die wel werd overbrugd. Het bleedingsrisico verschilde niet. Overbrugging met LMWH was hier mogelijk niet superieur omdat met name zeer hoog risico patiënten werden overbrugd en omdat overbrugging niet in alle gevallen therapeutisch werd gedoseerd.¹⁵

Dat er een verhoogde kans is op het ontstaan van een trombo-embolie bij een sub-therapeutische INR is vele malen aangetoond. Het is echter niet altijd duidelijk wat het absolute risico is dat hieraan is verbonden. Zo werd in een case-control studie bij patiënten met AF en een trombo-embolie (cases) een “dosisafhankelijk” trombo-embolie risico gevonden ten aanzien van INR's lager dan 2 (INR 1.7 = OR 2.0 95% CI 1.6-2.4, INR 1.5 = OR 3.3 95% CI .4-4.6, INR 1.3 = OR 6.0 95% CI 3.6-9.8). De absolute risico's zijn echter niet bekend omdat alleen patiënten met een trombo-embolie (cases) werden geselecteerd en werden vergeleken met willekeurige AF patiënten zonder trombo-embolie (controles). Het INR afhankelijke risico bleef bestaan als in de analyse gecorrigeerd werd voor patiënten karakteristieken die (onafhankelijk) geassocieerd zijn met een verhoogd risico op trombo-embolie: voorgeschiedenis ischemische beroerte (OR 10.4), diabetes (OR 2.95), hypertensie (OR 2.5), roken (OR 5.7).¹⁶

Een belangrijke bevinding ten aanzien van cardiovasculaire uitkomsten bij sub-therapeutische INR was dat er minder trombo-embolische complicaties zijn bij een $\text{INR} \leq 1.5$, indien de vervolgccontroles op kortere termijn worden ingepland.¹⁷ Bij de patiënt en of de mantelzorgers wordt nagegaan of er sprake is van non-compliance (Indien geen duidelijkheid kan worden verkregen via deze weg, kan bij de apotheek worden nagegaan of patiënt de medicatie heeft afgehaald). Tevens kan worden nagegaan of er intercurrente ziekten zijn opgetreden of dat co medicatie



is uitgegeven waardoor de opname van de vitamine K-antagonisten wordt gehinderd. Ten slotte wordt een inschatting gemaakt van het risico op trombo-embolie aan de hand van de huidige INR en het individuele risicoprofiel van de patiënt. Voor het al dan niet toedienen van overbruggingsmedicatie dienen afspraken te worden gemaakt c.q. collegiaal overleg te worden gepleegd met de voorschrijver.

De 4 C-handelwijze dient te worden gevolgd alvorens overbrugging met LMWH te initiëren.

1. controletermijn verkorten
2. compliantie checken
3. co-morbiditeit controleren
4. collegiaal overleg plegen met de voorschrijver

Handelwijze bij INR-waarden boven de therapeutische ranges

- Het is de vraag of er vitamine K moet worden gegeven aan patiënten die acenocoumarol gebruiken en een INR-waarde $> 8,0$ hebben. Het blijkt dat vitamine K de INR-waarde snel omlaag brengt, maar daarna regelmatig een INR-waarde onder de therapeutische range laat zien.^{3-6,8} De keuze voor wel of geen vitamine K wordt bepaald door de oorzaak van de zeer hoge INR-waarde, het risico op een bloedingscomplicatie en het risico op een (recidief) trombo-embolie, en de hoogte van de onderhoudsdosering (eerder vitamine K bij zeer lage doseringsritmen waarin 0-doseringen voorkomen).
- Bij patiënten die fenprocoumon gebruiken is het aan te bevelen vitamine K toe te dienen als zij een INR-waarde $> 8,0$ hebben (zie tabel hieronder). Het blijkt dat vitamine K de INR-waarde snel omlaag brengt.⁷ De daling van de INR-waarde als reactie op het toedienen van vitamine K verschilt per patiënt.⁷ Wellicht hangt dit samen met de oorzaak van de hoge INR-waarde.
- Het advies is om bij een hoog risico op een trombo-embolie (zie hoofdstuk 2, tabel 2.1) terughoudend te zijn met vitamine K.
- Mogelijk is herhaalde toediening van vitamine K noodzakelijk, zeker bij fenprocoumon,



- omdat de INR na een aanvankelijke daling weer kan stijgen.
- Uit de literatuur blijkt dat de handelwijze bij hoge en zeer hoge INR-waarden bij patiënten die warfarine gebruiken, overeenkomt met die van acenocoumarol.^{1,8,9} In Nederland is geen ervaring opgedaan met warfarine.

Tabel 5.1. Handelwijze bij INR onder en boven de therapeutische ranges

Acenocoumarol/fenprocoumon: INR onder en boven de therapeutische range

INR 2.0 - 3.0	INR 2.5 - 3.5	Ingestelde patiënten acenocoumarol / fenprocoumon (SH = Start Hoog, SL = Start Laag)	Controle termijn
Afstand gemeten INR tot therapeutische range			
	1.0 - 1.4	Eenmalig: SH + 1.5 tot 2 x dosis vandaag	Max. 1 week
		Meermalig (trend): SH + 1.5-2x dosis vandaag en 10 % ophogen	Max. 1 week
1.0 - 1.5	1.5 - 2.0	Eenmalig: SH + 1.5 tot 2x dosis vandaag of morgen	Max. 1-2 week
		Meermalig (trend): 1.5 -2x dosis vandaag of morgen en 5-10% ophogen	Max. 1-2 week
1.6-1.9	2.1 - 2.4	Eenmalig: SH + 1.5 tot 2 x dosis morgen	Max. 2-3 week
		Meermalig (trend): SH + 1.5 – 2 x dosis morgen en tot 5% ophogen	Max. 2-3 week
2.0 - 3.0	2.5 - 3.5	HANDHAVEN	Max. 6 week



3.1 - 3.5	3.6 - 4.0	Eenmalig: SL + 0.5 tot 0.75 x dosis morgen	Max. 2-3 week
		Meermalig (trend): SL + 0.5 -0.75 x dosis morgen en tot 5% verlagen	Max. 2-3 week
3.6 - 4.5	4.1 - 4.9	Zowel bij eenmalig als bij meermalig: 0.5 x dosis vandaag of morgen en 5%-10% verlagen	Max. 1-2 week
4.6 - 5.9	5.0 - 5.9	Vandaag 0.5 x dosis of 0 en 10% verlagen	Max. 1-2 week
6.0 - 7.9		Acenocoumarol: 0 vandaag evt. ook 0 morgen + dosis 10%-15% verlagen	Max. 1 week
		Fenprocoumon: 0 vandaag en 0 morgen + dosis 10%-15% verlagen	Max. 1 week
8.0 - ≤10.0		Acenocoumarol: 0 vandaag evt. ook 0 morgen + dosis 10%- 15% verlagen + evt. vit.K 1-2 mg. Ook indien incident, beoordelen na max. 4 dagen	Max. 4 dagen
		Fenprocoumon: 0 vandaag + 0 morgen en dosis 10% tot 15% verlagen + vit K 2-5 mg. Ook indien incident, beoordelen na max. 4 dagen	Max. 4 dagen
		Informeren naar de oorzaak Trombosedienst: INR doorgeven aan de huisarts	



≥ 10.0	Acenocoumarol: 0 vandaag (+morgen, overmorgen) + dosis 15% of meer verlagen + evt. vit.K 2-5 mg	Max. 4 dagen
	Fenprocoumon: 0 vandaag en 0 morgen + dosis 15% of meer verlagen + vit.K 5-10 mg (evt. herhalen)	Max. 4 dagen
	Informeren naar de oorzaak Trombosedienst: INR doorgeven aan de huisarts	

Leidraad; gebaseerd op deskundigheid en ervaring van artsen werkzaam bij trombosediensten.

Literatuur

1. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
2. van Geest-Daalderop JHH, Auguste Sturk A, Levi M, Adriaansen HJ. Omvang en kwaliteit van de antistollingsbehandeling met cumarinederivaten door de Nederlandse trombosediensten. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:730-735.
3. Ortin M, Olalla J, Marco F, Velasco N. Low-dose vitamin K1 versus short-term withholding of acenocoumarol in the treatment of excessive anticoagulation episodes induced by acenocoumarol. Haemostasis 1998;28:57-61.
4. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, de Tezanos Pinto. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. Blood Coagul Fibrinolysis 2001;12:9-16.
5. Ageno W, Crowther M, Steidl L, Ultori C, Mera V, Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Venco A. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. Thromb Haemost 2002;88:48-51.



6. Huizenga-Dronkert MLG, van het Klooster A, Ramdajal L. Het beleid bij een INR > 8,0 bij gebruik van acenocoumarol: wel of geen vitamine K? Tromnibus 2007;35:8-11.
7. Penning-van Beest FJA, Rosendaal FR, Grobbee DE, van Meegen E, Stricker BHCH. Course of the International Normalized Ratio in response to oral vitamin K1 in patients overanticoagulated with phenprocoumon. Br J Haematol 1999;104:241-245.
8. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. J Thromb Haemost 2006;4:1853-1863.
9. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Sillingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. Ann Intern Med 2009;150:293-300.
10. Ageno et al. Chest; 2012 141(2_suppl):e44S-e88S. doi:10.1378/chest.11-2292.
11. Hwang et al. J Thromb Thrombolysis; 2012 33:28-37.
12. Clark et al Pharmacotherapy; 2008 28(8):960-967.
13. Palareti G et al. Thromb Haemost; 1997 Dec; 78(6):1438-43.
14. Ridker et al. N Engl J Med; 2003 Apr 10; 348(15):1425-34.
15. Dentali et al. Am J Hematol; 2012 87:384-7.
16. Hylek EM et al. N Engl J Med; 1996 Aug 22; 335(8):540-6.
17. Rose A J et al. Circ Cardiovasc Qual Outcome; 2011 4:276-282.





Oorzaken van instabiliteit

Achtergrondinformatie

Het doel van het doseren van de vitamine K-antagonisten (VKA's) is te bereiken dat de INR na het starten van de behandeling zo snel mogelijk in de therapeutische range komt te liggen én in het verdere beloop van de behandeling in deze range blijft. Helaas is dit niet altijd mogelijk. Bij sommige patiënten ligt de INR frequent boven of onder de therapeutische range of de INR fluctueert, bij anderen bevindt de INR zich slechts een enkele keer boven of onder de range. Het is niet altijd aan te geven waarom de ene patiënt veel stabiel is ingesteld dan de andere.

De Federatie van Nederlandse Trombosediensten geeft ieder jaar een Samenvatting Medisch Jaarverslagen uit, samengesteld op basis van de cijfers die de trombosediensten aanleveren. Deze Samenvatting laat van alle trombosediensten o.a. de percentages binnen de therapeutische range zien: zie hoofdstuk 2, kwaliteit van de antistollingsbehandeling. Hieruit blijkt dat een aanzienlijk aantal INR's buiten de therapeutische range ligt.

Vormt de instabiliteit een probleem, omdat de INR regelmatig boven of onder de therapeutische range ligt of fluctueert, dan is nader onderzoek naar de oorzaak hiervan noodzakelijk.

Oorzaken van instabiliteit

Pre-analytische en analytische factoren die van invloed kunnen zijn op het bepalen van de INR-waarde in het laboratorium en dus op de stabiliteit, worden hier niet besproken.

1. Gebrek aan therapietrouw¹⁻⁴

Therapietrouw (compliance, adherence) kan worden gedefinieerd als de mate waarin gehoor wordt gegeven aan het medisch advies of het gezondheidadvies wat betreft de medicatie-inname, het volgen van diëten en het uitvoeren van leefstijlveranderingen.¹

Om de antistollingsbehandeling met VKA's effectief te laten verlopen is therapietrouw onontbeerlijk. Het gebrek aan therapietrouw is een oorzaak van instabiliteit. R.L. Braam et al. geven in hun artikel een duidelijk overzicht van de oorzaken van therapieontrouw in het algemeen en bij hypertensie in het bijzonder.² De therapietrouw voor geneesmiddelen bij chronische aandoeningen is slechts ongeveer 50%. Bij een op de drie patiënten is de therapietrouw goed, bij een op de drie matig en bij een op de drie slecht. Door de voortdurende zorg voor en de educatieve begeleiding van de patiënten door de medewerkers van de trombosediensten gaan deze cijfers waarschijnlijk niet op voor de behandeling met VKA's. In Nederland hebben F. van der Meer en M. Locadia onderzoek gedaan naar de samenhang tussen therapietrouw en stabiliteit van de instelling.^{3,4} Beide onderzoeken komen tot de conclusie dat therapietrouw waarschijnlijk niet de meest belangrijke factor is die de kwaliteit van de behandeling bepaalt.

Een gevolg van wisselende therapietrouw kan zijn dat in de periode waarin een patiënt de tabletten niet regelmatig inneemt, de dosering wordt verhoogd in de hoop de INR-waarde in de therapeutische range te brengen. Als de patiënt vervolgens de tabletten wel gaat innemen conform de voorgeschreven dosering, is de kans groot dat de INR-waarde boven de therapeutische range uitstijgt.

Bij aanwijzingen voor een gebrek aan therapietrouw instrueert de medewerker allereerst opnieuw de patiënt en/of de mantelzorger. Afhankelijk van de oorzaak (zoals vergeetachtig-



heid of een depressie) kan in overleg met de huisarts en de apotheek worden geadviseerd een medicijnendoos aan te schaffen of de thuiszorg in te schakelen. Bij twijfel is het mogelijk de serumconcentratie van de desbetreffende VKA te bepalen. De therapeutische spiegels kunnen interindividueel wisselen. Globaal is de referentiewaarde van fenprocoumon 1-3 mg/l en van acenocoumarol 30-90 µg/l.

Er moet voor worden gewaakt bij patiënten met wisselende INR's te blijven vasthouden aan een gebrek aan therapietrouw als hiervoor geen duidelijke aanwijzingen zijn. In die gevallen komt er wellicht een andere oorzaak in aanmerking.

2. Intercurrente ziekten

De intercurrente ziektes die het effect van de antistollingsbehandeling kunnen beïnvloeden, worden besproken in hoofdstuk 7. Er moet rekening mee worden gehouden dat tijdens het herstel na een ziekte en de verbetering van het voedingspatroon de INR kan gaan dalen.

3. Interacterende geneesmiddelen

De interacterende geneesmiddelen worden besproken in hoofdstuk 9.

4. Voeding: vitamine K, vetten, resorptie, sondevoeding, reizen⁵⁻¹¹

Een gevarieerd 'gezond' voedingspatroon zal een dagelijkse inname van een min of meer constante hoeveelheid vitamine K en vetten tot gevolg hebben.

Vitamine K

Vitamine K is een essentieel vitamine voor de aanmaak van o.a. de zogenaamde vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten. De dagelijkse behoefte aan vitamine K in de voeding bedraagt voor volwassenen 90-110 µg/dag. De referentiewaarde van de vitamine K₁-serumconcentratie in het bloed is 0,8-5,3 nmol/l. Het bepalen van vitamine K in het serum is geen routinebepaling.

Patiënten die weinig vitamine K bevattende voedingsmiddelen tot zich nemen of een sterk wisselend voedingspatroon hebben, kunnen fluctuerende INR's laten zien. Aan patiënten die voe-



dingssupplementen of multivitaminepreparaten willen gebruiken, is het advies om te kiezen voor supplementen waar geen of slechts heel weinig vitamine K in zit. Aangenomen wordt dat een hoeveelheid van $\leq 100 \mu\text{g}/\text{dag}$ in deze supplementen de instelling met de VKA's niet beïnvloedt.

Er is een aantal onderzoeken uitgevoerd waarin patiënten met een VKA dagelijks 100-150 μg vitamine K kregen toegediend naast hun normale voeding. Het doel van deze studies was de stabiliteit van de instelling te verbeteren.^{5,6,7} De uitkomst van deze studies is dat er een subtiele verbetering van de tijd in de therapeutisch range optreedt. Momenteel wordt onderzocht of het toedienen van vitamine K aan iedere patiënt leidt tot een stabielere instelling en tot een vermindering van het aantal bloedingen en trombo-embolieën.⁸

Vetten

Vitamine K is een vetoplosbaar vitamine. Het heeft de vetten uit de voeding nodig voor de resorptie door de darmwand. Bij patiënten die een van de VKA's gebruiken en een vetarm dieet gaan gebruiken, zal minder vitamine K worden geresorbeerd. De concentratie van de stollingseiwitten zal hierdoor dalen. Bij een gelijkblijvende dosis van het VKA kan in dat geval de INR gaan stijgen.

Resorptie

Een resorptiestoornis kan de oorzaak zijn van een instabiele INR. Als er aanwijzingen zijn voor deze aandoening, moet verder medisch onderzoek worden verricht.

Sondevoeding^{9,10,11}

Enterale voeding via een sonde kan wisselende of dalende INR's tot gevolg hebben door een aantal oorzaken. De hoeveelheid vitamine K die de patiënt via de sondevoeding ontvangt, kan verschillend zijn van die in 'normale' voeding. Verder vindt de toediening van het VKA plaats via de sonde. Mogelijk gaat er iets van het VKA verloren tijdens het pletten en door adsorptie aan de wand van de sonde. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de VKA wordt gebonden aan eiwitten in de sondevoeding.



Reizen

Reizen en vakantie zijn vaak aanleiding voor een ontregeling van de instelling met een VKA. De oorzaak hiervan kan zijn: tabletten worden makkelijker vergeten, er wordt meer alcohol gedronken, er wordt minder vocht ingenomen (warme landen) en het voedingspatroon is anders. In sommige landen, zoals in het Verre Oosten, worden vaak minder groene groenten gegeten. Hierdoor is de vitamine K-inname lager dan thuis en bij gelijkblijvende dosis van de VKA stijgt in dat geval de INR.

5. Mobiliteit

Een verschil in mobiliteit kan een verschil in INR-waarden tot gevolg hebben. Een voorbeeld hiervan is: fanatiek sporten afgewisseld met weinig bewegen. Dit gegeven is gebaseerd op de ervaring van de trombosediensten.

6. Stress

Het is niet bekend wat de invloed is op de INR van acute en chronische ernstige stress. De ervaring van de trombosediensten is dat in deze situaties vaak een verhoogde INR wordt gezien.

7. Alcohol

Alcohol in een lage dosis (2 à 3 consumpties per dag) zal bij normale leverfuncties geen verandering van de INR tot gevolg hebben. Chronisch gebruik van grote hoeveelheden echter kan leverfunctiestoornissen veroorzaken en daardoor de INR-waarde beïnvloeden. Hierbij kunnen bovendien een ongezonde levensstijl en een veranderd voedingspatroon mede de oorzaak zijn van al of niet sterke schommelingen van de INR. Stoppen van het overmatige alcoholgebruik met als gevolg herstel van de leverfuncties kan tijdelijk een ontregeling van de INR tot gevolg hebben. Ook een eenmalig gebruik van een grote hoeveelheid alcohol kan de INR ontregelen. Bij instabiele INR's moet met deze mogelijkheid rekening worden gehouden, ook bij jongeren die een VKA gebruiken.



8. Lang- en kortwerkende VKA's¹²⁻¹⁶

Er is een verschil in stabiliteit tussen kortwerkende en langwerkende VKA's.^{12,13,14} Ondanks dit verschil is niet overtuigend aangetoond dat de langwerkende VKA's minder trombo-embolieën laten zien.

VKA's worden een keer per dag ingenomen. Bij acenocoumarol met zijn halfwaardetijd van 8-14 uur varieert de INR gedurende 24 uur.^{15,16} Het tijdstip van innemen is dus van belang.

Sommige patiënten hebben frequent een instabiele instelling met acenocoumarol, ondanks het feit dat zij dagelijks hun tabletten rond hetzelfde tijdstip innemen en dat het aannemelijk is dat zij therapietrouw zijn. Aan deze groep patiënten kan worden geadviseerd fenprocoumon met de halfwaardetijd van 120-200 (gemiddeld 160) uur, te gaan gebruiken.

In hoofdstuk 12 wordt besproken in welke gevallen het noodzakelijk of nuttig is om te schakelen van een kortwerkend naar een langwerkend VKA, in overleg met de behandelend arts.

9. Genotype van VKORC1 en van CYP2C9

Het enzym vitamine K-epoxidereductase subunit C1 (VKORC1) is betrokken bij de recycling van vitamine K. De VKA's grijpen aan op dit enzym en blokkeren deze werking. Cytochroom P450 2C9 (CYP2C9) is een van de belangrijkste enzymen die het metabolisme van de VKA's regelen.^{17,18,19} Van beide enzymen zijn een aantal genetische varianten (polymorfismen) bekend. Deze varianten kunnen instabiliteit tot gevolg hebben. Zie ook hoofdstuk 1, de paragraaf 'Invloed van enzympolymorfismen'.

Van CYP2C9 is CYP2C9*1 de meest voorkomende vorm ('wild type') en de varianten in genotypen zijn CYP2C9*2 en CYP2C9*3. De genetische varianten van VKORC1 en/of CYP2C9 zijn verantwoordelijk voor (partiële) resistentie tegen VKA's, verschil in dosisbehoefte, instabiliteit, 'doorschieten' en verhoogd bloedingsrisico, en verschil in gevoeligheid voor interacties met andere geneesmiddelen, waaronder de NSAID's. Bij fenprocoumon wordt minder effect gezien van de polymorfismen.



In zeldzame gevallen kan een (partiële) resistentie tegen vitamine K-antagonisten worden gevonden.

Als de oorzaak van instabiliteit niet wordt gevonden, ook niet na het bepalen van de serumconcentratie van het VKA, kan worden overwogen de genetische analyse van VKORC1 en CYP2C9 uit te voeren. Genen veranderen niet gedurende het leven, dus bepaling van deze genen hoeft slechts een keer te gebeuren. Het uitvoeren van deze analyses heeft geen therapeutische consequentie, maar kan wel bijdragen aan een beter begrip van de patiënt voor de oorzaak van de instabiliteit.

10. Bijzondere oorzaken

Er zijn enkele oorzaken die niet vaak voorkomen, maar waar rekening mee moet worden gehouden als er geen oorzaak voor instabiliteit wordt gevonden:

- Verwisseling met andere tabletten. In de speurtocht naar de oorzaak van instabiliteit is controle van alle geneesmiddelen die de patiënt inneemt, op zijn plaats. VKA's kunnen bijvoorbeeld per abuis in een ander potje terecht zijn gekomen.
- Verwisseling van acenocoumarol en fenprocoumon kan bijvoorbeeld plaatsvinden tijdens een ziekenhuisopname. Het gebruik van acenocoumarol met een dosering behorende bij fenprocoumon zal lage INR's tot gevolg hebben en andersom zal bij fenprocoumon een dosering behorende bij acenocoumarol hoge INR's laten zien.
- In zeldzame gevallen kan een patiënt per ongeluk of met opzet (vergiftiging, suïcide) het superwarfarine rodenticide ('rattenkruid') hebben ingenomen.²⁰

11. Doserend door gespecialiseerde instellingen^{21,22}

De kwaliteit van de antistollingsbehandeling verbetert als het management wordt uitgevoerd door gespecialiseerde instellingen in plaats van door individuele behandelaars. Bovendien stijgt de kwaliteit als er gebruik wordt gemaakt van geautomatiseerde computerprogramma's en van doseringsprotocollen.²¹ In Nederland wordt het management in de poliklinische setting overal uitgevoerd door gespecialiseerde trombosediensten, in de klinische setting in de meeste gevallen door individuele behandelaars.²² Uit buitenlandse studies lijkt zelfmanagement van antistol-



ling de instelling te verbeteren in vergelijking met management door huisarts of specialist. Uit Nederlandse studies blijkt dat deze vorm van controle gelijkwaardig is aan controle door de trombosedienst.

Adviezen

In tabel 6.1 zijn de oorzaken voor instabiliteit en de bijbehorende adviezen beschreven.

Voor alle oorzaken van instabiliteit geldt dat het opheffen of verdwijnen van de oorzaak van instabiliteit ook een ontregeling van de instelling tot gevolg kan hebben.



Tabel 6.1. Oorzaken van instabiliteit en adviezen

Oorzaak van instabiliteit	Adviezen
therapieontrouw	• educatie van de patiënt en/of mantelzorger • nagaan oorzaak: angst voor bijwerkingen, complexiteit van de therapie, depressie, vergeetachtigheid • adviseren aanschaf medicijnendoos • inschakelen van de thuiszorg • bepalen serumconcentratie VKA
intercurrente ziekten	• nagaan intercurrente ziekten, zie hoofdstuk 7
interacterende geneesmiddelen	• nagaan geneesmiddelen, zie hoofdstuk 9
voeding, vitamine K, resorptie, sondevoeding	• nagaan voedingspatroon
alcoholmisbruik	• voedingsadviezen, o.a. bij reizen • advies voedingssupplementen • nagaan alcoholgebruik • nagaan voedingspatroon • nagaan leefwijze • bepalen leverfuncties
langwerkende of kortwerkende VKA's	kortwerkende: • innemen dagelijks op hetzelfde tijdstip • overzetten op langwerkend middel bij instabiliteit
polymorfismen VKORC1 en CYP2C9	• bepalen allelen van VKORC1 en CYP2C9
overige: • verwisseling met andere geneesmiddelen • verwisseling VKA's • intoxicatie met superwarfarine	• nagaan tabletten in potjes en strips • nagaan voorafgaande doseringen • nagaan anamnese

Leidraad; gebaseerd op deskundigheid en ervaring van artsen werkzaam bij trombosediensten



Literatuur

1. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. Compliance in health care. Baltimore: John Hopkins Press;1979.
2. Braam RL, van Uum SHM, Lenders JWM, Thien Th. Geen reactie op antihypertensieve therapie: denk aan therapieontrouw. Ned. Tijdschr Geneesk 2007;151:569-573.
3. van der Meer FJM, Briët E, Vandenbroucke JP, Srámek D, Versluijs MHPM, Rosendaal FR. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. Br J Haematol 1997;98:893-900.
4. Locadia M, van Geest-Daalderop JHH, Sprangers MAG, Hutten BA, Prins MH. The relationship between adherence and quality of treatment with vitamin K antagonists. J Thromb Haemost 2004;2:362-363.
5. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJM. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. J Thromb Haemost 2007;5:2043-2048.
6. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood 2007;109:2419-2423.
7. Ford SK, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of International Normalized Ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review. Curr Opin Hematol 2008;15:504-508.
8. Van der Meer FJM. Verbetering van de kwaliteit van antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten. Ned Tijdschr Hematol 2008;5:221-227.
9. Van Iersel MD, Blenke AA, Kremer HP, Hekster YA. Een patiënt met verminderde gevoeligheid voor acenocoumarol tijdens gebruik van sondevoeding. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:1155-1157.
10. Van Zanddijk E. Een patiënt met verminderde gevoeligheid voor acenocoumarol tijdens gebruik van sondevoeding. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:1896.
11. Dickerson RN, Warfarin resistance and enteral tube feeding: a vitamin K-independent interaction. Nutrition 2008;24:1048-1052.



12. Hemker HC, Frank HL. The mechanism of action of oral anticoagulation. *Haemostasis* 1985;15:263-270.
13. Gadisseur APA, van der Meer FJM, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002;117:940-946.
14. Fihn SD, Gadisseur APA, Pasterkamp E, van der Meer FJM, Breukink-Engbers WGM, Geven-Boere LMG, van Meegen E, de Vries-Goldschmeding H, Antheunissen-Anneveld I, van 't Hoff AR, Hardeman D, Smink M, Rosendaal FR. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2003;90:260-266.
15. Thijssen HHW, Hamulyák K, Willigers H, 4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokinetics-response relationship. *Thromb Haemost* 1988;60:35-38.
16. van Geest-Daalderop JHH, Hutten BA, Péquériaux NCV, Haas FJLM, Levi M, Sturk A. The influence on INRs and coagulation factors of the time span between sample collection and intake of phenprocoumon or acenocoumarol: consequences for the assessment of the dose. *Thromb Haemost* 2007;98:738-746.
17. Wilms EB, Veldkamp RF, van Meegen E, Touw DJ. Partiële acenocoumarol- en fenprocoumonresistentie door enzym polymorfisme. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2095-2098.
18. Oldenburg J, Bevans CG, Fregin A, Geisen C, Müller-Reible C, Watzka M. Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles. *Thromb Haemost* 2007;8:570-578.
19. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008;100:1052-1057.
20. Spahr JE, Scott Maul J, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2007;82:656-660.
21. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:73-77.



22. van den Bemt PMLA, Joosten P, Risselada A, van den Boogaart MHA, Egberts ACG, Brouwers JRBJ. Stabilization of oral anticoagulant therapy in hospitalized patients and characteristics associated with lack of stabilization. Pharm World Sci 2000;22:147-151.



Intercurrente ziekten

Achtergrondinformatie

Er is een aantal omgevingsfactoren dat invloed heeft op de hoogte van de INR, zoals de interactie van andere geneesmiddelen, de voeding (inname van vitamine K en vetten) en comorbiditeit. Aangezien de vitamine K-antagonisten (VKA's) een smalle therapeutische breedte hebben, betekent beïnvloeding van de werking ervan dat de INR buiten de therapeutische range kan komen te liggen.¹ Intercurrente ziekten kunnen bovendien het risico op trombose of op het optreden van een bloeding verhogen.

In de dagelijkse praktijk van de trombosediensten zijn braken, diarree en koorts de meest gemelde bijkomende ziekten.

Een al sinds lange tijd bekend gegeven is: hoe zieker, hoe ouder en hoe minder mobiel de patiënt is, hoe hoger gevoeligheid voor VKA's en dus hoe lager de dosering ervan.

Comorbiditeit kan op verschillende manieren het effect van de VKA's en dus de hoogte van de INR-waarde beïnvloeden. Omgekeerd zullen tijdens het genezingsproces allerlei functies verbe-

teren, zoals de absorptie, de lever- en nierfuncties en het voedingspatroon. De INR-waarde zal hierdoor ook veranderen.

Aandoeningen

1. Aandoeningen van de tractus digestivus

VKA's worden per os ingenomen en geabsorbeerd in de tractus digestivus. Een storing van de absorptie van VKA's – en ook van vitamine K – zal dus het effect ervan beïnvloeden.

- Braken. Als het braken meer dan 4 uur na het innemen van de tabletten plaatsvindt, is het waarschijnlijk dat de VKA's reeds geabsorbeerd zijn. Heeft de patiënt de tabletten uitgebraakt, dan zal de INR-waarde dalen. Het voedingspatroon kan veranderen door het braken (minder eetlust). Hierdoor verandert de inname van vitamine K en zal ook de hoogte van de INR-waarde worden beïnvloed. Braken kan een onderdeel zijn van een stoornis in de tractus digestivus.
- Diarree. Als diarree eenmalig optreedt, is het te verwachten dat de INR-waarde niet wordt beïnvloed. Treedt diarree frequent op, dan kan een absorptiestoornis optreden. De normale werking van de bacteriën in de darm kan bovendien worden verstoord, waardoor ze minder vitamine K aanmaken en mogelijk heeft dit ook invloed op het gehalte aan vitamine K in de levercel. Het voedingspatroon kan bovendien veranderen door een dieet en minder eetlust. Omdat er bij frequente of chronische diarree een aantal factoren spelen, is het moeilijk te voorspellen hoe de INR-waarde zich gaat gedragen.
- Malabsorptie van vet (b.v. galwegobstructie, chronische pancreatitis, of coeliakie). Hierdoor wordt minder vitamine K (vetoplosbaar) geabsorbeerd.
- Langdurig gebruik van antibiotica. Dit kan de darmflora beïnvloeden en dus ook de darmbacteriën die vitamine K produceren.

2. Aandoeningen van de lever en galwegen, en invloed op de stollingseiwitten

VKA's onderbreken de vitamine K-cyclus in de lever. Hierdoor worden minder vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten in de lever aangemaakt. Ziekten die invloed hebben op de aanmaak en afbraak van de stollingseiwitten, zullen dus ook invloed hebben op het effect van de VKA's.



- Leverziekten en galwegaandoening (o.a. hepatitis, diffuse levermetastasen, cirrose, ernstig alcoholmisbruik). Door aandoeningen van de lever wordt o.a. de synthese van de stollingseiwitten verstoord. De concentratie zal hierdoor dalen. Als de dosering van de VKA hetzelfde blijft, stijgt dus de INR-waarde.
- Hartfalen/decompensatio cordis. Bij rechts decompensatie wordt de veneuze afvloed naar het hart bemoeilijkt. Dit uit zich o.a. in leverstuwings. Net als bij een leverziekte, treedt er een storing van de synthese van de stollingseiwitten op en stijgt de INR-waarde.²
- Koorts. Bij ziekten gepaard gaande met koorts worden door de hogere temperatuur de stollingseiwitten sneller afgebroken. Deze afbraak vindt voor veruit het belangrijkste deel plaats in de lever, maar ook andere organen spelen hierbij een rol. Door de snellere afbraak van de stollingseiwitten daalt hun concentratie in het bloed en stijgt de INR-waarde.
- Hyperthyreoïdie. Thyroxine (schildklierhormoon) regelt o.a. de afbraak van stollingseiwitten. Bij hyperthyreoïdie worden deze eiwitten sneller afgebroken en stijgt de INR-waarde. Omgekeerd zal bij hypothyreoïdie de afbraak van de stollingseiwitten trager verlopen en dus de INR-waarde dalen.

3. Maligniteiten

De antistollingsbehandeling bij patiënten met een maligniteit is vaak complex. Patiënten met een maligniteit kunnen een toegenomen risico op (recidief) trombose hebben (zie ook hoofdstuk 8, maligniteit en veneuze trombose). Door de aandoening zelf kunnen zij een hoger risico op een bloeding hebben. Bovendien kan de bleedingsneiging groter zijn als door het gebruik van cytostatica een trombocytopenie ontstaat. Het voedingspatroon en dus de inname van vitamine K kan veranderd zijn. Bij metastasen in de lever kunnen er leverfunctiestoornissen optreden.

4. Hematologische aandoeningen

Bij hematologische ziekten tijdens het gebruik van VKA's is het risico op het ontstaan van bloedingen verhoogd, bijvoorbeeld bij aandoeningen met trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/\text{liter}$), trombocythopathie bij myelodysplastisch syndroom of paraproteïnemieën (bijvoorbeeld bij multipel myeloom, of M. Waldenström), Bepaalde vormen van chemotherapie (bijvoorbeeld asparaginase) hebben ingrijpende effecten op het stollingssysteem. Auto-immuun trombocytopenie



kan optreden in het kader van een systemische aandoening (bijvoorbeeld SLE) of kan op zichzelf voorkomen.

5. Aandoeningen van de nier

Bij ernstige nierinsufficiëntie kan een uremische thrombocytopathie ontstaan. De bloedingsneiging bij terminale nierinsufficiëntie kan ook toenemen als de anemie (veroorzaakt door een erythropoietine-tekort) onvoldoende wordt gecompenseerd door toediening van farmacologisch erythropoietine.

Bij het nefrotisch syndroom kan door de proteïnurie o.a. het albuminegehalte in het bloed dalen (zie volgende paragraaf).

6. Hypoalbuminemie^{3,4,5}

Hypoalbuminemie komt bij meerdere ziektebeelden voor. Onvoldoende aanmaak van albumine kan plaatsvinden bij ernstige ondervoeding en bij leveraandoeningen. Verlies van albumine kan optreden bij o.a. gastro-intestinale aandoeningen, lever- en nieraandoeningen en bij ernstige brandwonden en traumata.

In het algemeen gesproken, moet bij hypoalbuminemie een nieuw evenwicht ontstaan tussen de gebonden en de ongebonden fractie van de VKA. Daalt de concentratie van albumine in het serum, dan komt er tijdelijk meer VKA in het serum. Het is te verwachten dat de concentratie ongebonden VKA uiteindelijk weer gelijk zal zijn aan die bij normaal albumine. Bij wisselende concentraties albumine echter zal de ongebonden fractie ook wisselen. Extra INR-controles, mede afhankelijk van de klinische situatie, en eventueel aanpassing van de dosering zijn hierbij dus op zijn plaats.

7. Dehydratie

In warme landen maar ook bij ziekten kan dehydratie optreden. Als gevolg hiervan kan het verdelingsvolume van de VKA's veranderen, hetgeen de INR kan beïnvloeden.



8. Lokale aandoeningen

Lokale aandoeningen kunnen het risico op bloedingen verhogen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een poliep of een maligniteit in de diverse organen.

Leidraad

Het beleid bij een intercurrente ziekte zal worden bepaald door de aard van de intercurrente ziekte, de hoogte van de INR en het risico op een bloeding en/of een trombo-embolie.

Tabel 7.1 Intercurrente ziekten en actie

Aandoening	Intercurrente ziekten	
	Actie van de doseerder/trombosedienst	
	Dosering/afpraak	Controletermijn
Braken • eenmalig, > 4 à 5 uur na inname tabletten • eenmalig, tabletten uitgebraakt • recidief • onderdeel van stoornis tractus digestivus	• geen actie, contact opnemen bij herhaling • geen actie of volgende dag 1,5 x de dagdosis, contact opnemen bij herhaling • naar huisarts voor behandeling • naar huisarts voor diagnose en behandeling	• geen actie • geen actie • enkele dagen • enkele dagen
Diarree • eenmalig • recidief • onderdeel van stoornis tractus digestivus	• geen actie, contact opnemen bij recidief • naar huisarts voor behandeling • naar huisarts voor diagnose en behandeling	• geen actie • enkele dagen • enkele dagen



Leveraandoeningen en galstuwning	• naar huisarts voor diagnose en behandeling	• max. 1 week, afh. van ernst en INR
Hartfalen	• naar huisarts/specialist voor diagnose en behandeling	• max. 1-2 weken, afh. van ernst en INR
Koorts	• oorzaak nagaan • dosering na melding ↓ tijdens koorts of eerst INR bepalen binnen enkele dagen	• enkele dagen
Hyper/hypothyreoïdie	• bij start, wijziging of stop thyreostatica en –mimetica controle INR	• max. 1 week
Maligniteiten	• afh. van symptomen en ernst controle INR	• afh. van symptomen en ernst
Hematologische aandoeningen	• afh. van symptomen en ernst controle INR	• afh. van symptomen en ernst
Nieraandoeningen	• afh. van symptomen en ernst controle INR	• afh. van symptomen en ernst
Hypoalbuminemie	• afh. van symptomen en ernst controle INR	• afh. van symptomen en ernst
Dehydratie	• afh. van symptomen en ernst controle INR	• afh. van symptomen en ernst
Bloeding door locale aandoening	• naar huisarts voor diagnose en behandeling • dosering ↓, afh. van ernst van bloeding en hoogte van INR	• max. 1 week

Leidraad; gebaseerd op deskundigheid en ervaring van artsen werkzaam bij trombosediensten.



Literatuur

1. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
2. Visser LE, Bleumink GS, Trienekens PH, Vulto AG, Hofman A, Stricker BHC. The risk of overcoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants. *Br J Haematol* 2004;127:85-89.
3. Piroli RJ, Passananti GT, Shively CA, Vesell ES. Antipyrine and warfarin disposition in a patient with idiopathic hypoalbuminemia. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:810-816.
4. Tincani E, Mazzali F, Morini L. Hypoalbuminemia as a risk factor for over-anticoagulation. *Am J Med* 2002;112:247-248.
5. Abdelhafiz AH, Myint MP, Tayek JA, Wheeldon NM. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis. *Clin Ther* 2009;31:1534-1539.





Maligniteit en veneuze trombo-embolie

Achtergrondinformatie

Patiënten met een maligniteit hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een trombo-embolie en met name een veneuze trombo-embolie (VTE).^{1,2,3}

- Het risico op een VTE bij een maligniteit is veel hoger dan bij personen zonder maligniteit.
- Dit toegenomen risico wordt veroorzaakt door een aantal factoren. Kwaadaardige cellen vertonen een procoagulante activiteit. Zij kunnen o.a. factor VII activeren door de productie van weefselfactor. Daarnaast kan de tumor of de metastasen mechanische obstructie en endotheelbeschadiging veroorzaken.
- Postoperatief is het risico op een VTE bij patiënten met een maligniteit hoger dan bij patiënten zonder maligniteit.
- Er zijn gegevens gepubliceerd dat ook niet-chirurgische behandelingen, zoals hormonale therapie en/of chemotherapie, en centrale veneuze lijnen, het risico op een VTE verhogen.
- Soms is een spontane VTE de eerste uiting van een onderliggende maligniteit. Ongeveer 15-25% van alle VTE's is gerelateerd aan een onderliggende maligniteit.
- Patiënten met een maligniteit die een VTE doormaken, hebben zowel een verhoogde kans op een recidief VTE ondanks antistollingsbehandeling, als op bloedingen tijdens de antistollingsbehandeling. Patiënten met een maligniteit die worden behandeld met een vitamine

K-antagonist (VKA) hebben driemaal zoveel kans op een recidief VTE en 6,2 maal zoveel kans op een bloeding in vergelijking met patiënten zonder maligniteit.^{1,4}

Richtlijn

Op grond van de beschikbare literatuur kunnen de volgende aanbevelingen worden gedaan.^{1, 2 5-8}

- Routinematige preventieve therapie voor alle patiënten met een maligniteit wordt niet aanbevolen.
- Bij patiënten met een maligniteit die een chirurgische procedure moeten ondergaan of die anderszins een verhoogd risico lopen op een veneuze trombo-embolie, moeten adequate profylactische maatregelen worden genomen.⁵
- Uit diverse recente onderzoeken is gebleken dat patiënten met een veneuze trombo-embolie én een maligniteit in de eerste 6 maanden effectiever en even veilig behandeld kunnen worden met een van de LMWH's in een therapeutische dosering dan met een VKA. Er is een significante reductie van het aantal recidieven tijdens behandeling van ongeveer 50% ten opzichte van een VKA. Het aantal bloedingen bij het gebruik van een LMWH en een VKA was vergelijkbaar.⁶⁻⁸ Vanwege mogelijke bijwerkingen van LMWH, kan worden overwogen na 6 maanden verder te behandelen met een VKA, als continuering van de behandeling aangewezen is.

Literatuur

1. Richtlijn Antitrombotisch beleid; <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html>.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2008;133:381S-453S.
3. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293:715-722.



4. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-3083.
5. Lee AYY. Prevention of deep vein thrombosis in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:699-706.
6. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Math M, Haley S, Kovacs MJ, Gent M., for the CLOT Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.
7. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008;133:454S-545S.
8. Van Sluis GL, Büller HR. Treatment of cancer-associated venous thrombosis. *Cancer Invest* 2009;27(S1):1-6.





Geneesmiddeleninteracties

Achtergrondinformatie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze het effect van vitamine K-antagonisten (VKA's) beïnvloeden. Afhankelijk van het type geneesmiddel kan het effect als gevolg van deze interactie worden geremd of versterkt. De mate en de snelheid van de interactie is verschillend.¹ Daarnaast zijn er geneesmiddelen die duiden op een intercurrente ziekte met invloed op het effect van de VKA's, of die de bloedingsneiging kunnen versterken.

In 1996 is de Commissie Interacterende Medicatie Cumarines opgericht. Deze commissie is samengesteld uit afgevaardigden van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT), het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) en de Stichting Health Base (SHB). De commissie heeft een 'Standaard afhandeling cumarine-interacties' (verder te noemen 'de Standaard') ontworpen.²

De 'Standaard afhandeling cumarine-interacties' is te vinden op de website van de FNT:
www.fnt.nl/behandeling/cumarine-interacties.html

In de Standaard zijn beschreven:

- geneesmiddelen die een relevante interactie met VKA's geven en in welke mate;
 - richtlijnen voor de afhandeling door de apotheek bij signalering van het starten of stoppen van geneesmiddelen met een interactie;
 - geneesmiddelen die zelf geen interactie geven, maar een aanwijzing kunnen zijn voor comorbiditeit die de oorzaak kan zijn van ontregeling van het effect van de antistollingsbehandeling;
 - geneesmiddelen die zelf geen interactie geven, maar de bloedingsneiging versterken;
 - nieuwe geneesmiddelen met een interactie;
 - geneesmiddelen waarvan de interactie nog onduidelijk is (de zogenaamde attentielijst).
- Deze lijst is niet opgenomen in de computersystemen van de apothekers.

Actualisatie van de interacties vindt plaats als hier aanleiding toe is. Een (mogelijke) interactie van bestaande en nieuwe geneesmiddelen kan worden gemeld via een formulier dat zich bevindt in de Standaard.

Kruidenmiddelen zijn, op St. Janskruid (*Hypericum*) na, niet opgenomen in de Standaard. De werkzaamheid, veiligheid en constante samenstelling van deze preparaten zijn niet gewaarborgd. Er zijn maar zeer weinig kruidenmiddelen als geneesmiddel geregistreerd, waardoor controle erop niet of nauwelijks mogelijk is.

Mechanismen van interacties met VKA's^{2,3,4}

Interacties met VKA's worden door farmacokinetische en farmacodynamische mechanismen veroorzaakt.

1. **Farmacokinetische interacties** (beïnvloeding van de absorptie, de verdeling en de eliminatie)
De meeste interacties met VKA's zijn farmacokinetisch van aard en verlopen via enzyminhibitie (remming van het metabolisme van de VKA's) of enzyminductie (stimulering van het



metabolisme van de VKA's). Een belangrijk deel van het metabolisme van geneesmiddelen in de lever vindt plaats door enzymen van de familie van het cytochroom P450, afgekort als CYP. Het enzym CYP2C9 speelt een belangrijke rol o.a. bij het metabolisme van de VKA's. De activiteit van het enzym CYP2C9 kan interindividueel sterk verschillen, met name door de genetische polymorfismen (zie hoofdstuk 1, onder 'metabolisme').

Bij **enzyminhibitie** door geneesmiddelen wordt het enzym matig tot sterk geremd, waardoor een sterke tot zeer sterke remming van het metabolisme van de VKA's plaatsvindt met als gevolg een sterke tot zeer sterke stijging van de INR. De meeste interacties berusten op dit mechanisme, zoals bij amiodaron, benzbromaron, cimetidine, co-trimoxazol, fenylobutazon, fluconazol, gemfibrozil, metronidazol en miconazol.

Bij **enzyminductie** wordt de activiteit van het enzym gestimuleerd, o.a. door bevordering van de enzymsynthese. Hierdoor worden de geneesmiddelen en dus ook de VKA's sneller afgebroken en daalt de INR. Dit proces duurt enkele weken voordat het maximaal is en na staken van een inductor is het effect van de inductie pas na enkele weken weer volledig verdwenen. We zien dit bij de barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine.

De absorptie van de VKA's kan worden geremd, bijvoorbeeld bij gelijktijdig gebruik van colestyramine.

2. **Farmacodynamische interacties** (direct antagonisme, invloed op aanmaak en afbraak van stollingsfactoren, invloed op de bloedstolling)
Het effect van de VKA's wordt geantagoneerd door het gebruik van extra vitamine K. De INR wordt hierdoor verlaagd. Dit kan een rol gaan spelen bij extra gebruik van > 100 microgram per dag.

De aanmaak of afbraak van stollingsfactoren kan worden beïnvloed, o.a. bij fibraten en schildklierhormoon.

Middelen die via een andere weg invloed hebben op de bloedstolling en daardoor de bloedsneiging verhogen, zijn bijvoorbeeld acetylsalicylzuur en de NSAID's.



Een aantal NSAID's wordt door CYP2C9 afgebroken. Bij patiënten met het zogenaamde wild type (CYP2C9 *1), wordt geen invloed op de INR (stijging) gezien. Uit diverse onderzoeken echter is gebleken dat de gevoeligheid voor NSAID's bij patiënten met de polymorfismen CYP2C9 *2 en *3 een stijging van de INR tot gevolg heeft.⁴ Zie ook hoofdstuk 1, de paragraaf 'Invloed van enzym polymorfismen'.

Ook de SSRI's verhogen de bloedingsneiging. Het mechanisme is nog niet bekend.

In de Standaard staat bij iedere groep geneesmiddelen vermeld op welke wijze de interactie plaatsvindt, voor zover deze bekend is. Bovendien staat vermeld of het gebruik van het geneesmiddel een aanwijzing vormt voor een mogelijke comorbiditeit en of het bloedingsrisico wordt verhoogd. Alle interacterende geneesmiddelen die zijn opgenomen in de Standaard, bevinden zich in het register ervan.

Systematiek van de 'Standaard afhandeling cumarine-interacties'

De mate van interactie en het versterkende of remmende effect van geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik van een VKA wordt weergegeven door middel van pijltjes. Het aantal pijltjes varieert van een tot drie met toenemende interactie. Pijltjes omhoog betekent dat het effect van de VKA toeneemt door het interacterend geneesmiddel (de INR stijgt), en pijltjes omlaag betekent dat het effect afneemt (de INR daalt).



CONTRA-INDICATIE	↓↓↓	CONTRA-INDICATIE	↑↑↑
Zeer sterke interactie en onder alle omstandigheden te vermijden. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd. Gelijktijdig gebruik met een VKA is niet toegestaan.			
	↓↓↓		↑↑↑
Zeer sterke interactie, maar niet onder alle omstandigheden te vermijden. Dit betekent dat de instelling met de VKA's tijdelijk ontregeld zal zijn.			
	↓↓		↑↑
Sterke interactie, waarbij het de voorkeur verdient de interactie te vermijden. Vervanging van het interacterende geneesmiddel is echter niet altijd mogelijk.			
	↓		↑
Matige of nog onduidelijke interactie.			

Leidraad

In de Standaard staat met name de aard van de interactie en de handelwijze voor de apotheker beschreven. Tabel 9.1 beschrijft hoe de trombosedienst moet handelen met betrekking tot het aanpassen van de dosering van de VKA's en de controletermijn na melding van een geneesmiddel met interactie of met een aanwijzing voor comorbiditeit. De inhoud van deze tabel is gebaseerd op de Standaard, op de deskundigheid van artsen en op de ervaring van een aantal trombosediensten.



Als een patiënt meldt te starten met een kruidenmiddel, is het advies het effect ervan in de gaten te houden en de INR-controle op korte termijn uit te voeren.

Straten en staken van geneesmiddelen met interactie

- Starten: in de Standaard is de afspraak vastgelegd dat de apotheker het gebruik van geneesmiddelen met een interactie met VKA's meldt aan de trombosedienst of de patiënt instrueert geneesmiddelen met een aanwijzing voor een mogelijke comorbiditeit of versterking van de bloedingsneiging te melden.
- Starten en staken van geneesmiddelen: de medewerker van de trombosedienst instrueert de patiënt om dit te melden aan de trombosedienst.
- Vanaf 2010 is de richtlijn 'medicatieoverdracht voor zorgverleners en apothekers' van kracht.

Tabel 9.1. Afhandeling van interacties van geneesmiddelen met VKA's door de trombosediensten.

In deze tabel zijn opgenomen: de mate van interactie zoals vermeld in de Standaard en de bijbehorende algemene handelwijzen voor het doseren door de trombosediensten. De geneesmiddelen(groepen) die bij de diverse mate van interacties behoren, zijn te vinden in de Standaard. In deze tabel zijn alleen die geneesmiddelen(groepen) opgenomen waarover bijzonderheden, van belang voor het doseren, zijn te melden.

Onder stabiliteit wordt verstaan: de INR bevindt zich tweemaal achter elkaar in de therapeutische range met een interval van tenminste een week.



Tabel 9.1. Afhandeling van interacties van geneesmiddelen met VKA's door de trombosediensten.**Mate van interactie, geneesmiddelen(groep) en actie van de trombosedienst na melding**

Interactie	Geneesmiddelen(groep) en controletermijn
↓	Na het starten: overweeg de dosis met 5 à 10 % te verhogen en controle na 1-2 weken, daarna controle wekelijks en dosis aanpassen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Na het staken: controle na 1-2 weken, daarna controle wekelijks, en dosis verlagen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Bijzonderheden combinatiepreparaten met ≤ 100 microgram/dag fytomenadion en enterale voeding met fytomenadion Het effect hiervan is niet te voorspellen. Na het starten/staken: wekelijkse controle en dosis indien nodig verhogen/verlagen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt.
↓↓	Na het starten: dosis met 10 à 20 % verhogen en controle binnen een week; daarna controle wekelijks en dosis aanpassen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Deze aanbeveling kan niet voor alle geneesmiddelen(groepen) op dezelfde wijze worden uitgevoerd: zie bijzonderheden. Na het staken: controle na ± 1 week en daarna controle wekelijks, en dosis verlagen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Bijzonderheden colestyramine colestyramine tenminste 4 uur vóór VKA innemen. Na starten: geen dosiswijziging, mits 4 uur tussenperiode; controle binnen 2 weken en dosis eventueel aanpassen op geleide van de INR. Na staken: geen dosiswijziging, mits de tussenperiode 4 uur was; controle binnen 2 weken.



↓↓↓	Na het starten: het effect van de interactie begint na 3 à 7 dagen, neemt geleidelijk toe en is pas na enige weken maximaal; controle na ± 1 week en dosis verhogen op geleide van de INR, daarna wekelijks tot stabiliteit is bereikt. De dosis zal aanzienlijk stijgen, 20-40%, soms 100% of meer (bijvoorbeeld bij rifampicine). Na het staken: de interactie verdwijnt geleidelijk gedurende enige weken; controle wekelijks en dosis verlagen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Bijzonderheden • anti-epileptica (enzyminducerend) carbamazepine: intermitterende toepassing vermijden. • rifampicine Bij een kortdurende kuur (max. 4 dagen): geen actie noodzakelijk. Als zeer hoge dosis VKA noodzakelijk is: overwegen tijdelijk VKA te vervangen door LMWH.
Contra-ind. ↓↓↓	Deze geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt en moeten worden vervangen. Dit geldt ook voor vitaminepreparaten met ≥ 100 microgram/dag fytomenadion.
↑	Na het starten: overweeg de dosis met 5 à 10 % te verlagen en controle na ± 1 week, daarna controle wekelijks en dosis aanpassen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Na het staken: controle na ± 1 week INR, daarna controle wekelijks en dosis verhogen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Bijzonderheden • antibiotica⁵ De meeste antibiotica tonen weinig tot geen interactie, maar zijn een aanwijzing voor comorbiditeit. Controle na 3-7 dagen. Bij melding altijd vragen naar koorts, braken/diarree, andere intercurrente ziekten, bloedverlies en veranderd eetpatroon. In dat geval dosis VKA aanpassen afhankelijk van klinische situatie. • serotonine-heropnameremmers (SSRI's) SSRI's kunnen de bloedingsneiging verhogen.



↑↑	Na het starten: dosis met 10 à 20 % verlagen en controle binnen 3-7 dagen; daarna controle wekelijks en dosis aanpassen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Na het staken: controle na $\pm$ 1 week en daarna wekelijks, en dosis verhogen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt. Bijzonderheden • amiodaron en propafenon Amiodaron wordt in de eerste weken na het starten soms in aflopende doses gegeven. Na het starten: dosis aanpassen conform hierboven en controle binnen enkele dagen en daarna wekelijks, zeker in de startperiode, tot stabiliteit is bereikt. Na het staken: het effect van de interactie verdwijnt geleidelijk gedurende enkele maanden. • cimetidine Bij acenocoumarol: cimetidine vervangen. • disulfiram Beïnvloeding van de INR door interactie met de VKA, maar mogelijk ook door het staken van de alcohol: verbetering leverfuncties, toename van therapietrouw, en andere leefwijze. • fluconazol en voriconazol Eénmalige dosis: geen actie. • metronidazol Eénmalige dosis van 2 gram: geen actie.
↑↑↑	Dit geneesmiddel vervangen, indien mogelijk. Na het starten (als vervanging niet mogelijk is): dosis met 20 à 40% verlagen en controle tweemaal per week tot stabiliteit is bereikt. Na het staken: controle na 3 à 7 dagen en dosis verhogen op geleide van de INR tot stabiliteit is bereikt.
Contra-ind. ↑↑↑	Deze geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt en moeten worden vervangen.



	Bijzonderheden • co-trimoxazol⁶ Alleen geïndiceerd bij pneumocystis carinii pneumonie. In dat geval, en als het toch wordt voorgeschreven: zie hierboven bij ↑↑↑. • miconazol De richtlijn geldt zowel voor miconazol oraal (inclusief orale gel), vaginaal (capsule en crème) als voor voor miconazol cutaan. • piroxicam Alleen geïndiceerd bij ziekte van Bechterew en reumatoïde arthritis die onvoldoende reageren op andere NSAID's. In dat geval: zie hierboven bij ↑↑↑. Advies: maagprotectie • fenylobutazon Het bloedingsrisico wordt extra verhoogd door een ulcerogeen effect. Indien dit geneesmiddel niet kan worden vervangen: zie hierboven bij ↑↑↑. Advies: maagprotectie
-	• NSAID's Gebruik beperken, indien mogelijk. NSAID's beïnvloeden de INR niet (tenzij bij de polymorfismen CYP2C9 *2 en *3), maar verhogen het bloedingsrisico door invloed op de trombocytenaggregatie, en vanwege hun ulcerogeen effect (daarom maagprotectie).
	• salicylaten (antitrombotisch) tot 100 mg per dag Salicylaten < 100 mg/dag beïnvloeden de INR niet, maar verhogen het bloedingsrisico door invloed op de trombocytenaggregatie, en vanwege hun ulcerogeen effect (daarom maagprotectie)
?	• nieuwe geneesmiddelen met onbekende interactie Controle van de INR na maximaal 2 weken. (Mogelijke) interactie melden via formulier in 'Standaard afhandeling cumarine-interacties'.



Literatuur

1. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
2. Federatie van Nederlandse Trombosediensten, Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers en Stichting Health Base. Standaard afhandeling cumarine-interacties: www.fnt.nl/behandeling/cumarine-interacties.html
3. Schalekamp T. Achtergronden van cumarine-interacties. Tromnibus 2000;1:1-5.
4. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Thromb Haemost 2008;100:1052-1057.
5. Zelis M, Zweegman S, Van der Meer FJM, Kramer MHH, Smulders Ym. De interactie tussen antistollingstherapie met vitamine K-antagonisten en behandeling met antibiotica: een praktische aanbeveling. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:1042-1046.
6. Schalekamp T, van Geest-Daalderop JHH, Kramer MHH, van Holten-Verzantvoort ATM, de Boer A. Coumarin anticoagulants and co-trimoxazole: avoid the combination rather than manage the interaction. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:335-343.





Bloedingscomplicaties

Achtergrondinformatie

Het optreden van een bloeding tijdens de behandeling met een van de vitamine K-antagonisten (VKA's) is de belangrijkste en meest vóórkomende complicatie.^{1,2} De intracraniële bloedingen zijn zeer gevreesd.

Definitie van een ernstige en niet-ernstige bloeding

Bloedingen kunnen ernstig of niet-ernstig zijn. In de literatuur worden de ernstige bloedingen niet altijd op dezelfde wijze gedefinieerd.³ De trombosediensten in Nederland definiëren en registreren een ernstige bloeding als volgt:

- iedere intracraniële bloeding
- iedere gewrichtsbloeding, objectief gediagnosticeerd
- iedere bloeding die leidt tot de dood, bloedtransfusie, opname in ziekenhuis (voor behandeling van de bloeding) of operatief ingrijpen

Alle andere bloedingen worden geregistreerd als niet-ernstig.

Incidentie bloedingen

In een aantal studies is de incidentie van ernstige bloedingen bij het gebruik van VKA's berekend. De resultaten variëren en zijn afhankelijk van de manier waarop het onderzoek is uitgevoerd (zoals prospectief of retrospectief, voor de lage of de hoge intensiteitsgroep of voor beide, in studies met in- en exclusiecriteria of in de totale populatie van een antistollingskliniek etc.). Er zijn niet veel onderzoeken bekend waarin een vergelijking werd gemaakt tussen het aantal bloedingen bij mensen die wel en die geen VKA gebruiken. In dit beperkte aantal onderzoeken, uitgevoerd met een controle- en een patiëntengroep, stijgt het risico op een ernstige bloeding in de patiëntengroep met $\pm 0,5\%$ per jaar vergeleken met de controlegroep.^{1,4} De cijfers voor het vóórkomen van ernstige bloedingen bij patiënten met een VKA liggen tussen 1,3% (1,3 in 100 behandelingsjaren) en 2,7% per jaar bij adequaat gecontroleerde patiënten.^{1,4-7} In 1996 zijn de therapeutische ranges voor een aantal indicaties verlaagd (mechanische hartklepprotheses, cerebrovasculaire ischemie en atriumfibrilleren). Torn et al. vergeleken in de Trombosedienst te Leiden de incidentie van ernstige bloedingen bij deze groep patiënten vóór en ná de verlaging van de therapeutische ranges.⁵ De incidentie van ernstige bloedingen in deze groep daalde van 3,6% per jaar naar 2,7% per jaar. De meest voorkomende ernstige bloedingen zijn gastro-intestinale bloedingen, spierbloedingen en intracraniële bloedingen.^{6,7}

De incidentie van intracraniële bloedingen zonder VKA's ligt rond 0,1%-0,2% per jaar.^{1,4} Van der Meer et al. vonden in twee onderzoeken in de Trombosedienst te Leiden 0,6% intracraniële bloedingen tijdens gebruik van VKA's^{6,7}, maar beide onderzoeken zijn uitgevoerd in de periode waarin de therapeutische ranges hoger waren dan de huidige ranges. Go et al. vonden bij 11.526 patiënten met atriumfibrilleren 0,46% intracraniële bloedingen per jaar.⁸ In het bovengenoemde onderzoek van Torn et al. daalde het percentage intracraniële bloedingen van 0,9% naar 0,5% per jaar.⁵

Het percentage fatale bloedingen dat in diverse onderzoeken wordt gevonden, is verschillend.¹ Van der Meer vond in zijn beide onderzoeken 0,7% en 0,5%.^{6,7} Palareti et al. vonden in de ISCOAT studie 0,25% fatale bloedingen en Van Walraven et al. vonden er in hun meta-analyse 0,4%.^{9,10}



De trombosediensten in Nederland registreren jaarlijks het aantal ernstige bloedingen en rapporteren hierover in hun jaarverslag. De niet-ernstige bloedingen worden niet gerapporteerd maar wel in het patiëntendossier opgenomen om de dosering op de juiste wijze aan te kunnen passen.

Factoren die het risico op een bloeding verhogen

Een aantal factoren verhoogt het risico op het optreden van een bloeding. Zie ook tabel 4.1. De hoogste en meest consistente risicofactoren zijn de hoogte van de INR en de leeftijd.^{1,4,6,7,13} In een gedetailleerd overzicht geven Palareti et al. de factoren die het risico op een bloeding verhogen, mede om het individuele risico op een bloeding te kunnen voorspellen wanneer een patiënt start met een VKA.¹⁴

1. INR boven de therapeutische range

In meerdere studies wordt aangetoond dat er een zeer duidelijk verband is tussen de hoogte van de INR en het risico op het ontstaan van een bloeding.^{1,4} Gebruik makend van de lineaire interpolatiemethode volgens Rosendaal (zie hoofdstuk 2) kan voor een of meerdere indicaties voor antistollingsbehandeling de optimale therapeutische range worden vastgesteld.¹⁵ In het algemeen gesproken begint bij een INR > 4,0 het risico op een bloeding te stijgen en bij een INR > 5,0 stijgt dit risico zeer sterk. Volgens de studie van Hylek et al. verdubbelt het risico op het optreden van een intracraniële bloeding bij een stijging van de INR met 1 punt.¹⁶ Cannegieter et al. hebben de INR-specifieke incidentie van alle episodes van trombo-embolieën, ernstige bloedingen en cerebrovasculaire accidenten met onbekende oorzaak grafisch weergegeven (zie hoofdstuk 2, figuur 2.1).¹⁷

2. Leeftijd

De leeftijd speelt een belangrijke rol bij het risico op het ontstaan van een bloeding, al zijn de resultaten van de diverse studies niet geheel eensluidend.^{1,2,4} Van der Meer et al. toonden aan dat ernstige bloedingen vanaf 40 jaar met bijna 50% toenemen bij iedere leeftijdsstijging van 10 jaar.⁶ Hutten et al. benadrukten in een systematisch overzicht van de literatuur het hogere risico op ernstige bloedingen bij toename van de leeftijd.¹⁸ Torn et al. vonden in een groep van



meer dan 4200 patiënten van de Trombosedienst te Leiden 1,5% ernstige bloedingen bij patiënten jonger dan 60 jaar oplopend tot 4,2% bij patiënten ouder dan 80 jaar.¹⁹ In een meta-analyse vonden van Walraven e.a. bij 1900 patiënten met atriumfibrilleren 1,8% ernstige bloedingen bij patiënten jonger dan 75 jaar en 3,2% bij patiënten van 75 jaar of ouder.¹⁰

3. Comorbiditeit

De volgende factoren verhogen het risico op een ernstige bloeding^{1,2,4,13,14}. Ze staan in willekeurige volgorde:

- een ernstige bloeding in de tractus digestivus in de anamnese
- een cerebrovasculair accident in de anamnese
- onvoldoende geregelde hypertensie
- malabsorptiesyndroom
- leverfunctiestoornissen
- alcoholisme
- diabetes mellitus en hiermee gepaard gaande diabetische retinopathie met bloedingen en/of neovascularisatie
- aneurysma in een bloedvat
- nierfalen
- wisselende mate van hartfalen
- trombocytopenie
- anemie
- valneiging
- recente operatieve ingreep
- onderliggend lijden, zoals een maligniteit, ulcus, poliep, infectie.

Als een occult lijden door een bloeding aan het licht komt, wordt gesproken van een diagnostische bloeding.

4. Trauma

Een trauma kan een niet-ernstige of een ernstige bloeding tot gevolg hebben. Na een trauma moet men erop bedacht zijn dat een bloeding aanvankelijk niet gezien wordt of niet-ernstig lijkt.



Enkele voorbeelden zijn:

- Schedeltrauma.
Berucht zijn de posttraumatische intracraniële hematomen na een schedeltrauma waarbij de symptomen pas na enige tijd optreden. Het is te overwegen na een schedeltrauma preventief de INR omlaag te brengen.²⁰
- Compartimentsyndroom na een trauma.
Als de druk stijgt in een compartiment van een afgesloten ruimte, bijvoorbeeld een spier (bindweefsel kan niet oprekken) kan het compartimentsyndroom ontstaan als gevolg van vochtophoping, zoals bij een bloeding of een ontsteking. Dit wordt gezien na o.a. fracturen, operaties en spiertraumata.
- Stomp buiktrauma.
Hierbij kunnen inwendige bloedingen ontstaan tengevolge van o.a. een lever- of miltruptuur. Deze voorbeelden geven aanleiding tot snel handelen en couperen van de antistolling.

5. Overige factoren

Een aantal factoren kan het risico op een bloeding verhogen.^{1,4}

- Farmacogenetische factoren
Polymorfismen van met name cytochroom P450 CYP2C9 kunnen de afbraak van de VKA's beïnvloeden en het bleedingsrisico verhogen.
- Geneesmiddelen
Geneesmiddelen die de werking van de VKA's versterken en dus de INR verhogen, versterken het bleedingsrisico als ze niet tijdig aan de trombosedienst worden gemeld.
Acetylsalicylzuur (aspirine®) of carbasalaat calcium (Ascal®), in doseringen van 38 mg tot 100 mg per dag, verhoogt in combinatie met VKA's het risico op ernstige bloedingen, maar niet in sterke mate. De oorzaak hiervan is het remmen van de plaatjesaggregatie. Acetylsalicylzuur kan bovendien een laesie van de mucosa van de maag veroorzaken en daardoor het risico op een maagbloeding verhogen. Doses > 100 mg zijn gecontra-indiceerd.
NSAID's kunnen waarschijnlijk bloedingen veroorzaken in de tractus digestivus, al zijn de resultaten van de verschillende onderzoeken niet eensluidend. Gelijktijdig gebruik van VKA's zal het bloedverlies doen toenemen. De oorzaken hiervan kunnen mogelijk zijn: beschadi-



ging van de mucosa, verslechtering van de functie van de trombocyten, of een interactie van de farmacokinetiek van de VKA's. Mogelijk veroorzaken COX-2 remmers minder bloedingen.

- Eerste periode na het starten

In de eerste maand na het starten van de antistollingsbehandeling wordt een hogere frequentie van bloedingen gezien dan in de periode erna. Mogelijk speelt hierbij de instabiliteit bij het vinden van de juiste dosering een rol. Het is ook mogelijk dat onderliggend lijden manifest wordt en de VKA wordt gestopt.

- Patiënteneducatie

Onvoldoende informatieverstrekking aan patiënten met VKA's over het melden van relevante gegevens, kunnen de INR en dus het bloedingsrisico verhogen.

Kwaliteitsindicator

Het aantal ernstige bloedingen dat optreedt is een maat voor de kwaliteit van de antistollingsbehandeling met VKA's. Correcte registratie is daarom noodzakelijk om dit aantal te kunnen gebruiken als kwaliteitsparameter voor de veiligheid van de behandeling.

NB. De wijze waarop informatie wordt verkregen over het aantal, de aard en de afloop van de bloedingen, evenals de wijze van registratie worden hier niet besproken.

Richtlijn

De handelwijze na het ontstaan van een bloeding zal afhangen van de ernst van de bloeding, de klinische situatie van de patiënt en de indicatie voor de antistollingsbehandeling. Zie overzicht tabel 10.1.

Management bij een ernstige bloeding

Acute fase

Bij een ernstige, levensbedreigende bloeding is behandeling in het ziekenhuis noodzakelijk.



In alle gevallen moet de INR zo snel mogelijk omlaag worden gebracht.^{2,4} De inname van de tabletten moet worden gestopt. Vitamine K (5-10 mg) zal in de meeste gevallen langzaam intraveneus worden toegediend. Per os is ook mogelijk, maar dat werkt langzamer en het effect wordt enkele uren later gezien: het eerste effect op de stollingsfactoren is waarneembaar na 3-6 uur en is maximaal na ± 24 uur.²¹ Subcutane toediening wordt afgeraden vanwege de wisselende snelheid van resorptie en het trage effect. Intramusculaire toediening van vitamine K is gecontra-indiceerd. Behandeling met vitamine K alleen is echter onvoldoende, omdat het enige tijd duurt voordat de stollingsfactoren zijn aangemaakt. In de meeste gevallen zal per infuus plasmafactorenconcentraat worden toegediend (protrombine complex concentraat). Fresh frozen plasma is meestal niet de eerste keus vanwege het noodzakelijke grote volume met als gevolg dat dit urenlang moet worden toegediend om de INR omlaag te brengen. In sommige studies wordt geëxperimenteerd met recombinant factor VIIa als antidotum voor VKA's, in combinatie met vitamine K. Het is echter niet duidelijk of het effect op de protrombinetijd en dus op de INR-waarde door recombinant factor VIIa zich vertaalt in een volledig herstel van de bloedstolling.

Soms is het wenselijk om uit voorzorg de antistolling te couperen, omdat zich een ernstige bloeding kan ontwikkelen, zoals bij een schedeltrauma.

Lange termijn

Bij patiënten die een ernstige (recidief) bloeding hebben ondergaan, moet worden nagegaan of de antistollingsbehandeling met VKA's al of niet moet worden gecontinueerd. Het risico op een trombo-embolie en van een recidief bloeding moet worden afgewogen. Dit zal mede afhangen van de indicatie voor het gebruik van VKA's. Patiënten met een hoog risico op een trombo-embolie, zoals een mechanische hartklepprothese, atriumfibrilleren met bijkomende pathologie, of recidiverende veneuze trombo-embolieën, zullen in de meeste gevallen na de bloeding opnieuw worden ingesteld op een antitromboticum.

Hierbij gelden de volgende overwegingen:

- Is het mogelijk de plaats van de bloeding te behandelen, zoals in de tractus digestivus en in de tractus urogenitalis?
- Is het beter in een lagere therapeutische range in te stellen?



- Is het mogelijk co-medicatie (b.v. salicylaten of NSAID's) aan te passen?
- Is het aan te bevelen een ander antitromboticum voor te schrijven, bijvoorbeeld een plaatjesaggregatieremmer?
- Is het aan te bevelen de INR frequenter te controleren?

Management bij een niet-ernstige bloeding

Een niet-ernstige bloeding is niet levensbedreigend, maar kan de patiënt wel hinder bezorgen. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen zeer kleine bloedingen waarbij een afwachtend beleid mogelijk is, en bloedingen waarbij wel actie van de doseerarts/doseeradviseur noodzakelijk is.

1. Zeer kleine bloeding

Bij kleine hematomen (kleiner dan 10 cm.), kleine conjunctivabloedingen (minder dan de helft van het oog) of kleine neusbloedingen (korter dan een half uur) zonder dat er sprake is van bijkomende ziektes, kan worden afgewacht als de laatste INR minder dan twee weken geleden is bepaald en zich in de therapeutische range bevond. De patiënt moet contact opnemen (ook buiten kantooruren) als de bloeding zich uitbreidt, niet verdwijnt of zich herhaalt.

2. Overige niet-ernstige bloedingen

Bij niet-ernstige bloedingen, zoals van de tractus digestivus, tractus respiratorius, tractus urogenitalis of van het bewegingsapparaat, krijgt de patiënt het advies contact op te nemen met de huisarts of behandelend arts voor nader onderzoek. Ook een niet-ernstige bloeding kan duiden op een onderliggend lijden. De bepaling van de INR moet zo spoedig mogelijk plaatsvinden en de dosis moet worden aangepast, indien nodig, om de INR aan de ondergrens van de therapeutische range te brengen. Er kan ook voor worden gekozen een of twee dagen te stoppen met innemen van de tabletten.

3. Bloedingen die aanvankelijk niet manifest zijn, of niet ernstig lijken maar ernstig kunnen worden, zie hierboven bij punt 4, trauma. Hierbij moet overwogen worden preventief het



effect van de antistollingsbehandeling te couperen en bij symptomen snel te couperen met vitamine K.

Tabel 10.1. Richtlijn handelwijze bij het optreden van bloedingen tijdens de antistollingsbehandeling met VKA's.

Soort bloeding	Actie van de doseerder/trombosedienst
Ernstige bloeding	Een patiënt met een ernstige bloeding moet behandeld worden in het ziekenhuis. Soms echter wordt de trombosedienst gebeld voor advies. Acties: • contact opnemen met behandelend arts/huisarts en/of met ziekenhuis op de dag zelf en opname voorstellen; • INR (laten) bepalen op de dag zelf in het ziekenhuis, en alleen door de trombosedienst als er een reden is om de patiënt niet op te nemen; • VKA stop; • (overleg over) toediening vitamine K (5-10 mg), verdere behandeling en onderzoek naar de oorzaak in het ziekenhuis; • relevante gegevens vragen: aard, plaats, omvang, duur, oorzaak (trauma), correcte inname VKA, intercurrente ziekte(n), verandering geneesmiddelen, alcohol, verandering leefwijze, recidief.
Niet-ernstige bloeding	• relevante gegevens vragen: zie boven; • handelwijze is afhankelijk van de ernst van de bloeding:
	1. zeer kleine bloeding: • afwachten als de laatste INR recent (< 2 weken) is gecontroleerd en in de therapeutische range lag en er geen verdere bijzonderheden zijn; • overige gevallen: INR bepalen binnen een week; • patiënt direct contact op laten nemen bij uitbreiding of recidief.



	2. overige niet-ernstige bloedingen: • dosering verlagen (let op bij hoog risico op trombo-embolie): acenocoumarol dosering verlagen gedurende 1 à 2 dagen, fenprocoumon dosering verlagen en eventueel 1 à 2 mg vitamine K; • INR zo spoedig mogelijk bepalen en dosering aanpassen of stop (bij $\text{INR} \geq 4,0$) en vitamine K, indien nodig; • patiënt naar de huisarts verwijzen met INR; • contact behandelend arts/huisarts, indien nodig.
	3. bloedingen die aanvankelijk niet manifest zijn of niet ernstig lijken: • bij schedeltrauma overwegen de INR preventief te verlagen: acenocoumarol 1 dag stop, fenprocoumon 1-2 mg vitamine K; • bedacht zijn op symptomen van een bloeding en de INR bij symptomen en/of na onderzoek snel verlagen met vitamine K.

Leidraad; gebaseerd op deskundigheid en ervaring van artsen werkzaam bij trombosediensten.

Het tijdstip waarop het doseringsschema kan worden hervat, is afhankelijk van het verloop van de bloeding, de klinische situatie van de patiënt en de indicatie voor de antistollingsbehandeling.

Literatuur

1. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. Chest 2008;133:257S-298S.
2. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
3. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005;3:692-694.



4. Levi M. Epidemiology and management of bleeding in patient using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl.1):103-106.
5. Torn M, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:668-673.
6. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Int Med* 1993;153:1557-1562.
7. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996;76:12-16.
8. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Philips K, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *JAMA* 2003;290:2685-2692.
9. Palareti G, Leali N, Cocheri S, Poggi M, Manotti C, D'angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-428.
10. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.
11. Van Geest-Daalderop JHH, Sturk A, Levi M, Adriaansen HJ. Omvang en kwaliteit van de antistollingsbehandeling met cumarinederivaten door de Nederlandse trombosediensten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:730-35.
12. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting Medisch Jaarverslagen www.fnt.nl.
13. Richtlijn Antitrombotisch beleid; <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html>
14. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268-278.
15. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;39:236-239.
16. Hylek EM, Singer DE, Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.



17. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
18. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. *Drugs & Aging* 1999;14:303-312.
19. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-1532.
20. Voermans NC, Jacobs B, van de Laar FA, van Sorge-Greve A, van Engelen BGM, Vos PE. Licht traumatisch schedelhersenletsel bij een oudere patiënt met orale antistolling. *Ned Tijdschrift Geneeskde.* 2009;153:B46.
21. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp). Informatarium Medicamentorum 2008.





Invasieve ingrepen

Dit hoofdstuk betreft het beleid rondom invasieve ingrepen met een bloedingsrisico bij patiënten die behandeld worden met een vitamine K-antagonist (VKA). Onder invasieve ingrepen worden verstaan: chirurgische ingrepen, invasieve onderzoeken, tandheelkundige ingrepen en intramusculaire injecties.

Achtergrondinformatie

Bij het vaststellen van het beleid rond medisch ingrijpen met een verhoogd risico op het ontstaan van een bloeding bij patiënten die worden behandeld met een antitromboticum, spelen meerdere factoren een rol. In Nederland is in mei 2016 de Richtlijn Antitrombotisch beleid² uitgekomen waarin onder andere het beleid bij invasieve ingrepen wordt beschreven. De richtlijnen en leidraden in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op nationale en internationale richtlijnen. De ACCP-richtlijn is van toepassing voor patiënten die warfarine gebruiken en daarom zijn een aantal adviezen niet zondermeer toepasbaar voor patiënten die acenocoumarol of fenprocoumon gebruiken. Voor het tot stand komen van de richtlijnen en leidraden is tevens gebruik gemaakt van de expertise van de Nederlandse trombosediensten.

De antistollingsbehandeling met VKA's verhoogt het risico op een bloeding.³ Het gevolg hiervan is dat er moet worden beslist of en zo ja, op welke wijze de behandeling moet worden onderbroken als de patiënt om therapeutische of diagnostische redenen een invasieve ingreep moet ondergaan. Naast het risico op een bloeding zal bij iedere ingreep tevens moeten worden nagegaan hoe het risico op het optreden van een trombo-embolie is bij het onderbreken van de antistollingsbehandeling. Dit zal bepalen of overbruggen van de behandeling met een van de heparines (in de internationale literatuur 'bridging' genoemd) al of niet noodzakelijk is. In het ziekenhuis wordt ongefractioneerde heparine (UFH) of een van de laagmolecular-gewicht heparines (LMWH's) gebruikt, in de poliklinische setting LMWH's. Het risico op een bloeding en op een trombo-embolie zal tevens bepalen op welk tijdstip na de invasieve ingreep de antistollingsbehandeling kan worden hervat.

Patiënten die een VKA gebruiken, zijn voor een belangrijk deel oudere mensen. Juist deze groep moet regelmatig ingrepen ondergaan. Het bepalen van de handelwijze bij ingrepen komt dus in de dagelijkse praktijk van het doseren frequent voor.

Op de volgende onderwerpen wordt nader ingegaan:

- risico op een bloeding bij invasieve ingrepen;
- risico op een arteriële of veneuze trombo-embolie bij het onderbreken van de antistollingsbehandeling;
- onderbreken van de antistollingsbehandeling met acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine, en het overbruggen met een LMWH bij een hoog risico op een trombo-embolie;
- richtlijn (samenvatting).

NB. Het beleid met betrekking tot het al of niet stoppen van trombocytenaggregatieremmers valt buiten de competentie van de trombosediensten. Dit onderwerp zal hier niet worden besproken. Voor meer informatie wordt verwezen naar de richtlijn antitrombotisch beleid.



Risico op een bloeding bij invasieve ingrepen

Het bleedingsrisico bij een invasieve ingreep wordt bepaald door:

- het type, de grootte en de duur van de ingreep;
- de voorgeschiedenis (bloeding bij eerdere ingrepen);
- bijkomende ziekten die het bleedingsrisico verhogen;
- gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers.

Bij invasieve ingrepen met een klinisch niet significant bleedingsrisico hoeft de antistollingsbehandeling niet te worden onderbroken, als aan bepaalde voorwaarden is voldaan. In alle andere gevallen is onderbreking van de behandeling met VKA's noodzakelijk. Afhankelijk van het te verwachten bleedingsrisico kan de behandeling geheel of gedeeltelijk worden onderbroken. In de dagelijkse praktijk zal degene die de invasieve ingreep uitvoert (de behandelaar), beslissen over de gewenste hoogte van de INR, eventueel in overleg met de arts die de indicatie voor een VKA heeft gesteld. In het algemeen zal een ingreep met een hoog bleedingsrisico worden uitgevoerd bij een $INR \leq 1,5^1$ en kan een ingreep met een matig bleedingsrisico bij een INR van 1,8-2,2 plaatsvinden. Er is geen gevalideerde methode voorhanden om het perioperatieve bleedingsrisico te kwantificeren. Het bleedingsrisico bepaalt mede het moment waarop ná de ingreep de behandeling met een van de heparines en/of met een VKA kan starten. Ook dit vindt plaats in overleg met degene die de ingreep uitvoert.

Diep **intramusculaire injecties** geven weliswaar niet een klinisch significant bleedingsrisico, maar kunnen een groot, invaliderend hematoom tot gevolg hebben. Daarom worden de volgende aanbevelingen gedaan:

- Bij vaccinatie kan in vrijwel alle gevallen de intramusculaire injectie door een subcutane of intracutane injectie worden vervangen, in overleg met de vaccinerende instantie.
- Intramusculaire injecties met een volume $\leq 1\text{ml}$ kunnen in de bovenarm gegeven worden indien de INR minder dan één week geleden in het therapeutische gebied is gemeten. In alle andere situaties is overleg van de patiënt of de huisarts met de trombosedienst noodzakelijk voor evt. aanpassing van de dosering (LESA Antistolling, 2011).

N.B. In het nieuwste protocol van de LCR (2015) staat bij vaccinatie bij cumarinederivaten:



Alle vaccinaties mits ≤ 1 ml kunnen i.m. worden verricht, mits de antistolling stabiel is ingesteld. Instelling op antistolling kan stabiel genoemd worden als de dosering in de laatste 3 maanden op basis van de INR controles niet behoefde te worden bijgesteld. De vaccinatieplaats minimaal 2 minuten afdrukken, niet wrijven.

- Bij overige intramusculaire injecties (bijvoorbeeld vitamine B12, ferro, penicilline) moet met de voorschrijver worden overlegd over de noodzaak en kunnen alternatieven worden overwogen. Als alternatieven niet mogelijk zijn, dan kan de intramusculaire injectie worden uitgevoerd bij een INR van 1,8 – 2,2 tijdens de injectie.

Bij invasieve ingrepen met een klinisch niet significant bleedingsrisico kan in het algemeen de antistollingsbehandeling met een VKA worden gecontinueerd, mits aan bepaalde voorwaarden is voldaan. De INR moet niet boven de therapeutische range liggen en lokaal-hemostatische maatregelen moeten mogelijk zijn. De meest voorkomende ingrepen met een klinisch niet significant bleedingsrisico zijn weergegeven in tabel 11.1. Ze komen in de dagelijkse praktijk frequent voor.

Tabel 11.1. Invasieve ingrepen met een klinisch niet significant bleedingsrisico

Invasieve ingrepen met een klinisch niet significant bleedingsrisico^{1,2,5,6,7}

- **Algemeen:** iedere ingreep waarbij goede lokaal-hemostatische maatregelen mogelijk zijn
- **MDL:** Diagnostische endoscopie(gastroscoopie, colonoscopie, inclusief bipten),ERCP met endoprothese zonder papillotomie, Video capsule endoscopie, Stentplaatsing (zonder dilatatie)
- **Dermatologie:** kleine dermatologische excisies
- **Oogheekunde:** cataract operatie, indien geen retrobulbaire anesthesie wordt toegepast
- **Tandheekundige ingrepen:** behandeling mondhygienisten, extractie 1-3 tanden of kiezen, operatief verstandskies verwijderen, parodontale behandeling, operatieve wortelkanaalbehandeling, abcesincisie, plaatsen van implantaten.
- **Cardiologie:** pacemaker wisseling of ICD wissel

Aangepast o.b.v. Richtlijn antitrombotisch beleid



Voor de meeste **tandheelkundige ingrepen** (zie tabel 11.1), uitgevoerd door de tandarts of door de mondhygiënist, is het niet noodzakelijk de behandeling met een VKA te onderbreken. Maar er moet hierbij aan bepaalde voorwaarden worden voldaan, die zijn neergelegd in het ACTA-protocol.⁷ Een van de voorwaarden is dat de INR niet hoger is dan 3,5 tijdens de behandeling. Een INR-bepaling 1-3 dagen voor de ingreep zal dus meestal voldoende zijn. Zie voor de voorwaarden tabel 11.2.

Tabel 11.2. Voorwaarden voor het continueren van de VKA bij een aantal tandheelkundige ingrepen

Voorwaarden voor continueren VKA bij een aantal tandheelkundige ingrepen⁷

- na de extractie wordt de wond gehecht
- de patiënt verlaat de praktijk pas als de bloeding gestelpt is
- de patiënt spoelt de mond met 10 ml 5% tranexaminezuur mondspeeling (50 mg/ml), 4 maal daags gedurende 5 dagen. Hiervoor is dus 200 ml nodig. De apotheken kunnen deze mondspeeling bereiden.
- de patiënt ontvangt mondelinge en schriftelijke instructies over het postoperatieve beloop en de te nemen maatregelen bij een nabloeding
- de patiënt meldt zich telefonisch bij de tandarts als een nabloeding toch optreedt en niet zelf te stoppen is
- de tandarts of zijn vervanger is voor de patiënt bereikbaar buiten kantooruren
- de INR is niet hoger dan 3,5
- is de INR > 3,5 en mag deze niet naar een lagere waarde worden bijgesteld, dan volgt verwijzing naar een kaakchirurg.

ACTA-protocol, 2012



Risico op een arteriële of veneuze trombo-embolie bij het onderbreken van de antistollingsbehandeling

Het risico op het optreden van een trombo-embolie bij patiënten die een VKA gebruiken, wordt verhoogd door het onderbreken van de antistollingsbehandeling. Hoe hoog dit risico is, hangt af van:

- de indicatie voor de antistollingsbehandeling, al of niet gecombineerd met een of meerdere andere aandoeningen;
- de invasieve ingreep zelf: sommige ingrepen hebben een additief risico op het krijgen van een (recidief) diep veneuze trombose of longembolie. Dit geldt waarschijnlijk niet voor de cerebrale embolieën bij atriumfibrilleren en hartklepprothesen.

Als de antistollingsbehandeling wordt onderbroken, moet ernaar worden gestreefd de onderbreking zo kort mogelijk te laten duren. Door het stoppen van de VKA heeft de patiënt, afhankelijk van de gebruikte VKA, gemiddeld ruim één week geen of onvoldoende antistolling, tenzij overbrugging met een van de heparines plaatsvindt.

Overbrugging met een van de heparines zal in het algemeen plaats moeten vinden bij een hoog risico op een trombo-embolie. Zie verder tabel 2.1.

In hoofdstuk 2, tabel 2.1 wordt een overzicht gegeven van het risico op een arteriële en veneuze trombo-embolische complicatie zónder antistolling. De risico's zijn weergegeven als hoog en laag. Hoe hoger het risico op een trombo-embolie rond de ingreep, hoe groter de noodzaak om te overbruggen met een van de heparines.



Peri-operatief onderbreken van VKA's en overbruggen met een LMWH

Voor de individuele patiënt bepaalt de afweging tussen het risico op een bloeding en op een trombo-embolie het perioperatieve beleid bij het al of niet stoppen met de VKA en het al of niet overbruggen met UFH of LMWH, en bovendien het tijdstip van hervatten van UFH of LMWH en/of de VKA na de ingreep. Het beleid bij het onderbreken van een VKA moet erop gericht zijn deze onderbreking zo kort mogelijk te laten duren en te bereiken dat de INR op de dag van de ingreep de gewenste waarde heeft. Intercollegiaal overleg tussen alle bij de ingreep betrokkenen is essentieel om het uiteindelijke beleid te bepalen.

Onderbreken van de antistollingsbehandeling met acenocoumarol, fenprocoumon of warfarine

VKA's hebben verschillende halfwaardetijden. Dit verschil in halfwaardetijd bepaalt de wijze waarop de gewenste INR op de dag van de ingreep bereikt wordt.⁸

De richtlijn is gebaseerd op tijdelijk staken van de VKA en, bij fenprocoumon, toevoegen van vitamine K. Bovendien wordt een alternatieve strategie aangereikt, gebaseerd op het innemen van vitamine K bij continueren van de inname van de VKA.

Acenocoumarol

- Acenocoumarol heeft een korte halfwaardetijd, 8-14 uur. Dat betekent dat het beoogde effect van het staken van deze VKA al na 2 à 3 dagen wordt bereikt. De stollingsfactoren stijgen snel en dus daalt de INR ook snel. Langer dan 3 dagen stoppen is in de meeste gevallen niet noodzakelijk.
- Toediening van vitamine K is niet noodzakelijk.
- Na de ingreep kan acenocoumarol worden hervat, bij de kleinere ingrepen met een laag bloedingsrisico op de avond van de ingreep en bij de andere op de avond van dag +1. De INR bereikt snel de therapeutische range, in het algemeen binnen een week. Als een



LMWH wordt toegediend, kan deze worden gestopt als de INR $> 2,0$ of $2,5$ is, afhankelijk van de therapeutische range.

In tabel 11.3 wordt een schema weergegeven voor het onderbreken van de behandeling met acenocoumarol bij een hoog bloedingsrisico. Bovendien is in tabel 11.3 het overbruggen met een van de LMWH's opgenomen, als er een indicatie voor is. Als de patiënt in aanmerking komt voor overbrugging, kan dit door de trombosedienst worden geëffectueerd volgens het onderstaande schema. Het beleid ná de ingreep wordt mede bepaald door het beloop van de ingreep en het daarmee samenhangende risico op een na-bloeding of trombo-embolie.

Tabel 11.3. Acenocoumarol: onderbreken en overbruggen met een LMWH

Tijdstip	Acenocoumarol	LMWH
dag -3	geen acenocoumarol	
dag -2	geen acenocoumarol	start LMWH *
dag -1	geen acenocoumarol	stop LMWH 24 uur vóór ingreep
dag van de ingreep	controleer INR, indien gewenst; herstart acenocoumarol bij laag of matig nabloedingsrisico met (1,5 maal) de gemiddelde dagdosering	----
dag +1	herstart acenocoumarol bij hoog nabloedingsrisico met (1,5 maal) de gemiddelde dagdosering	(her)start LMWH na 24 uur **
dag tussen +3 en +7	controleer de INR	stop LMWH bij INR $> 2,0$ of $2,5$

* zie tabel 11.6



- ** bij een hoog risico op een trombo-embolie herstart met een therapeutische dosering en overweeg LMWH na 12 uur te herstarten.

Fenprocoumon

- Fenprocoumon heeft een lange halfwaardetijd, 120-200 uur. Hierbij zal het effect van stoppen pas na 5-10 dagen worden gezien. De stollingsfactoren stijgen langzaam en dus daalt de INR ook langzaam.
- Vanwege de lange halfwaardetijd van fenprocoumon heeft het toedienen van vitamine K, 36-48 uur vóór de ingreep, de voorkeur boven alléén stoppen. Bij het toedienen van vitamine K 36-48 uur vóór de ingreep is het effect ervan op de dag van de ingreep maximaal.⁸ De voorkeur gaat uit naar het toedienen van vitamine K boven stoppen om de volgende redenen:
 - het effect van het alleen stoppen is veel minder voorspelbaar dan van het toedienen van vitamine K vanwege het relatief grote verschil in halfwaardetijd tussen de patiënten;
 - bij het stoppen duurt de procedure vóór de ingreep veel langer dan bij het toedienen van vitamine K;
 - aangezien de procedure bij toedienen van vitamine K pas 36-48 uur vóór de ingreep begint en de INR daarna langzaam gaat dalen, is het niet noodzakelijk om met een LMWH te beginnen vóór de ingreep; alleen bij een hoog risico op trombo-embolie en een laag bleedingsrisico kan worden overwogen een of twee keer vóór de ingreep een LMWH toe te dienen.
 - na het hervatten van fenprocoumon na de ingreep stijgt de INR ongeveer even snel bij beide procedures.⁸

Het toedienen van vitamine K heeft zeker de voorkeur bij invasieve ingrepen met een hoog bleedingsrisico (INR beter voorspelbaar) en met een hoog risico op een trombo-embolie (kortere procedure).

- Het maximale effect van vitamine K wordt gezien als de eenmalige toediening van vitamine K 36-48 uur voor de ingreep plaatsvindt, bijvoorbeeld rond 18.00 uur op dag -2. Als vitamine K op de avond voor de ingreep wordt toegediend, is de INR op de dag van de ingreep wel gedaald, maar niet voldoende. De stollingsfactoren zijn dan nog onvoldoende gestegen.⁸



- De dosis vitamine K hangt af van de INR enkele dagen vóór de ingreep en van de gewenste INR op de dag van de ingreep.
- Na de ingreep kan fenprocoumon in het algemeen op de dag van de ingreep worden gestart als er geen bijzonderheden zijn. De INR stijgt langzamer dan bij gebruik van acenocoumarol en zal de therapeutische range na een week of enkele dagen langer hebben bereikt.

In tabel 11.4 wordt een schema weergegeven voor het onderbreken van de behandeling met fenprocoumon en, als er een indicatie voor is, voor het overbruggen met een van de LMWH's. Als de patiënt in aanmerking komt voor overbrugging, kan dit door de trombosedienst worden geëffectueerd volgens het onderstaande schema. Het beleid ná de ingreep wordt mede bepaald door het beloop van de ingreep en het daarmee samenhangende risico op een na-bloeding of trombo-embolie. De hoogte van de dosis vitamine K berust op ervaring van de trombosediensten en moet daarom als een leidraad worden gezien.



Tabel 11.4. Fenprocoumon: onderbreken en overbruggen met een LMWH

Tijdstip	Fenprocoumon	Vitamine K	LMWH
dag tussen -5 en -2	controleer INR; bij INR boven de therapeutische range eventueel al stoppen of verlagen van de dosis	----	----
dag -2	geen fenprocoumon	<u>36-48 uur vóór ingreep</u> <u>INR bij ingreep 1,8 - 2,2:</u> bij INR 2,0-3,0: 0-4 mg bij INR 3,0-4,0: 5-9 mg bij INR > 4,0: 10 mg <u>INR bij ingreep ≤ 1,5:</u> bij INR 2,0-3,0: 5-7 mg bij INR 3,0-4,0: 8-10 mg bij INR > 4,0: 10 mg	
dag -1	geen fenprocoumon	----	
dag van de ingreep	controleer INR, indien gewenst; herstart fenprocoumon met 1,5-2 keer de gemiddelde dagdosering		
dag +1			start LMWH na 24 uur **
dag tussen +5 en +7	controleer INR		stop LMWH bij INR > 2,0 of > 2,5



- * zie tabel 11.6
- ** bij een hoog risico op een trombo-embolie herstart met een therapeutische dosering en overweeg LMWH na 12 uur te herstarten.

Warfarine

- Warfarine heeft een halfwaardetijd van 38-42 uur;
- In de internationale literatuur wordt aanbevolen 5 dagen voor de ingreep te stoppen;
- In voorkomende gevallen kan ook het schema van fenprocoumon (tabel 11.5) worden toegepast.

Onderbreken van de antistollingsbehandeling door toediening van vitamine K bij continueren van de VKA's

In hun onderzoek beschrijven van Geest et al.⁸ het innemen van vitamine K, 36–48 uur voor de ingreep, zonder het innemen van fenprocoumon te staken. Er is geen reden om aan te nemen dat het effect van vitamine K afhankelijk is van het type VKA. Wellicht kan deze procedure dus ook worden toegepast bij acenocoumarol en warfarine. Hierbij gelden de volgende voordelen:

- aangezien de procedure bij toedienen van vitamine K pas 36-48 uur vóór de ingreep begint en de INR daarna langzaam gaat dalen, is het niet noodzakelijk om met een LMWH te beginnen vóór de ingreep;
- aangezien de VKA niet is gestopt, zal de INR postoperatief mogelijk snel gaan stijgen. De stijging hangt alleen samen met de halfwaardetijd van vitamine K. Het is niet bekend in welke situatie de INR sneller stijgt: bij het stoppen en hervatten van acenocoumarol zonder toediening van vitamine K of bij het continueren van acenocoumarol en toedienen van vitamine K.
- Als de INR nog enige dagen laag moet blijven, dan moet vitamine K opnieuw worden toegediend.

NB. Dit beleid geldt vooral voor (kleine) poliklinische ingrepen, niet voor grote (klinische) chirurgische ingrepen. Alleen als over deze procedure goed transmuraal overleg is gevoerd, is klinische toepassing mogelijk.



Als de VKA wordt gecontinueerd, is het advies om méér vitamine K te geven dan aangegeven in tabel 11.4. In tabel 11.5 is dit schema te vinden.

Tabel 11.5. VKA's: onderbreken door toediening van vitamine K bij continueren VKA

Tijdstip	VKA	Vitamine K	LMWH
dag tussen -5 en -2	controleer INR; bij INR boven de therapeutische range: stop of dosisverlaging overwegen	----	----
dag -2	VKA continueren	<u>36-48 uur vóór de ingreep</u> <u>INR bij ingreep 1,8 - 2,2:</u> bij INR 2,0-3,0: 0-6 mg bij INR 3,0-4,0: 7-10 mg bij INR > 4,0: 10 mg <u>INR bij ingreep ≤ 1,5:</u> bij INR 2,0-3,0: 6-8 mg bij INR 3,0-4,0: 9-10 mg bij INR > 4,0: 10 mg	
dag -1	VKA continueren	----	
dag van de ingreep	controleer INR, indien gewenst; VKA continueren		
dag +1	VKA continueren		start LMWH na 24 uur *
dag tussen +5 en +7	controleer INR		stop LMWH bij INR > 2,0 of > 2,5



- * zie tabel 11.6; bij een hoog risico op een trombo-embolie start met een therapeutische dosering en overweeg LMWH na 12 uur te herstarten.

Overbruggen bij hoog risico op trombo-embolie

Ten aanzien van het beleid met betrekking tot het perioperatieve overbruggen met UFH of een LMWH, blijkt uit de ACCP-richtlijn dat er tot nu toe weinig gerandomiseerde trials zijn over dit onderwerp.¹ Dit betekent dat het risico op (re)trombose tijdens het overbruggen (effectiviteit) niet bekend is. Ook het risico op een bloeding tijdens het overbruggen met een van de heparines (veiligheid) is slechts in een enkel gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek beschreven.⁹

Daarnaast is de definitie van overbrugging niet eensluidend: UFH en een LMWH voor én na de ingreep, maar ook alleen ná de ingreep wordt overbrugging genoemd. En tevens valt de toepassing van zowel de therapeutische als de profylactische dosering van UFH en LMWH's onder de definitie overbrugging. In deze handleiding wordt onder overbrugging verstaan: het toedienen van UFH of een LMWH in een therapeutische of profylactische dosering, gedurende (een deel van) de periode van subtherapeutische INR.

NB. De indicatie voor en de toediening van UFH in het ziekenhuis valt buiten het kader van dit hoofdstuk.

In tabel 11.6 is aangegeven wanneer en op welke wijze de LMWH's moeten worden toegediend.²



Tabel 11.6. Overbrugging met een LMWH

Risico op een trombo-embolie	LMWH
hoog risico	toediening: • therapeutische dosering • een- of tweemaal daags *)
laag risico	toediening: • niet noodzakelijk

* LMWH's kunnen een- of tweemaal daags worden toegediend. Bij een toediening tweemaal daags is het tijdsinterval tussen de toedieningen makkelijker te regelen.

Toepassing van LMWH's ter overbrugging van de antistollingsbehandeling met VKA's:

- LMWH's hebben het voordeel ten opzichte van UFH dat ze subcutaan kunnen worden toegediend, dus ook in de thuissituatie kunnen worden toegepast.
- Laboratoriumcontrole is niet noodzakelijk.
- Het effect wordt binnen een paar uur na de toediening gezien.
- LMWH's worden meestal 24 uur voor de ingreep voor het laatst toegediend om er zeker van te zijn dat er geen resterend antistollingseffect aanwezig is. Na de ingreep wordt opnieuw gestart na 24 uur. Als er een hoog tromboserisico is en geen hoog postoperatief bloedingsrisico, kan worden overwogen na 12 uur te starten.
- Bij spinale anesthesie en epidurale anesthesie of analgesie moet er eveneens minstens een periode van 24 uur liggen tussen de laatste (preoperatieve) dosering van LMWH en de punctie of het aanbrengen van een katheter. Hiervoor wordt een kortwerkende LMWH geadviseerd (tweemaal daagse toepassing). Er is dan geen restactiviteit meer aanwezig tijdens het uitvoeren van de punctie. Het tijdsinterval tussen de punctie of het verwijderen



van de katheter en de volgende toediening van LMWH in therapeutische dosering is altijd minstens 24 uur.¹⁰

- Bij ernstige nierfunctiestoornis (klaring < 30 ml/min) kan overwogen worden het interval tussen de laatste injectie en de ingreep te verlengen naar 36 of 48 uur of ongefractioneerde heparine toe te dienen en LMWH als gecontra-indiceerd te beschouwen.

Richtlijn

De volgende richtlijnen zijn een samenvatting van de diverse onderwerpen die in dit hoofdstuk besproken zijn.

Ingrepen met een laag bloedingsrisico

- Bij ingrepen met een laag bloedingsrisico is het aan te bevelen het gebruik van VKA's te continueren. Zie tabel 11.1.
- Hierbij wordt ervan uitgegaan dat INR niet boven de therapeutische range ligt en dat lokaal-hemostatische maatregelen mogelijk zijn.
- De voorwaarden voor het continueren van VKA's bij tandheelkundige ingrepen staan in tabel 11.2.

Ingrepen met een hoog bloedingsrisico

- Onderbreken van de behandeling voor (poliklinische) invasieve ingrepen met een hoog bloedingsrisico betekent het verlagen van de perioperatieve INR tot 1,5 of lager. Voor uitgebreide (klinische) chirurgische ingrepen is de wens van de operateur altijd doorslaggevend, zonodig in overleg met de voorschrijver van de VKA.
- In overleg met degene die de invasieve ingreep uitvoert, kan bij poliklinische ingrepen in veel gevallen worden volstaan met een INR van 1,8 – 2,2.
- Intramusculaire injecties kunnen worden beschouwd als ingrepen met een matig bloedingsrisico (INR 1,8-2,2). Vaccinaties kunnen bijna altijd subcutaan worden uitgevoerd.
- Het risico op het optreden van een bloeding als gevolg van de ingreep bepaalt mede het moment waarop na de ingreep de behandeling met een van de heparines en/of met een VKA kan starten.



Ingrepen bij indicaties met een risico op een trombo-embolie

- Bij een ingreep waarbij de VKA moet worden onderbroken, vindt overbrugging plaats met een van de LMWH's (eventueel UFH in het ziekenhuis) bij een hoog risico op een trombo-embolie. Bij een laag risico is dit niet noodzakelijk. In tabel 2.1 staan de indicaties met een hoog of laag risico op een trombo-embolie.

Onderbreken van de antistollingsbehandeling

- Voor acenocoumarol staat de procedure (pre- en postoperatief) om de behandeling te onderbreken in tabel 11.3 en de bijbehorende tekst. De procedure begint op dag -3.
- Voor fenprocoumon staat de procedure (pre- en postoperatief) om de behandeling te onderbreken in tabel 11.4 en de bijbehorende tekst. De procedure begint op dag -2 (controle INR in een van de dagen ervoor). De hoogte van de dosis vitamine K is gebaseerd op de expertise van de trombosediensten en moet als een leidraad worden beschouwd.
- Warfarine wordt 5 dagen vóór de ingreep gestopt, of de procedure voor fenprocoumon wordt gevolgd.
- Als de onderbreking plaatsvindt door middel van het toedienen van vitamine K bij continueren van de VKA, wordt de procedure gevolgd die in tabel 11.6 staat. Deze procedure is gebaseerd op de expertise van de trombosediensten en moet als een leidraad worden beschouwd.

Overbruggen bij hoog risico op trombo-embolie

- Overbruggen met een van de LMWH's (pre- en postoperatief) bij het onderbreken van de behandeling met acenocoumarol of fenprocoumon, staat in de tabellen 11.3 en 11.4 en de bijbehorende tekst.
- Overbruggen bij continueren van de VKA's (alleen postoperatief) staat in tabel 11.5.
- De dosering, het tijdstip en de frequentie van toediening van de LMWH's staan in tabel 11.6 en de bijbehorende tekst.

Ketensamenwerking rondom de ingreep

Tijdige afstemming over tijdelijk onderbreken, overbruggen en herstarten van antistolling is een



vereiste. De Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling 2.0, biedt in dit kader een handleiding over de zorg rondom patiënten die antistolling gebruiken (LSKA, 2014). Er dienen lokale afspraken te worden gemaakt en vastgelegd over wie verantwoordelijk is voor het instellen, eventuele tijdelijk onderbreken/overbruggen en herstarten van antistolling. De patiënten die een electieve ingreep ondergaan, dienen uiterlijk 10 dagen voorafgaand aan de ingreep, te worden gezien door de specialist die lokaal verantwoordelijk is voor het perioperatieve antistollingsbeleid. Hierover dienen lokaal afspraken te worden gemaakt en hierbij dient de huidige richtlijn als basis om deze afspraken te implementeren.

Literatuur

1. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest* 2008;133:299S-339S.
2. Richtlijn Antitrombotisch beleid; <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html>
3. ACCP richtlijn; www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed.
4. De Jong JS, Vink R, Henny ChP, Levi M, van den Brink RBA, Kamphuisen PW. Perioperatieve onderbreking van antistollingsmiddelen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009;153:1622-1628.
5. Kearon C, Hirsh J. Managing anticoagulation before and after surgery in patients who require oral anticoagulants. *N Engl J Med* 1997;336:1506-1511.
6. van Diermen DE, Hoogstraten J, van der Waal I. Tandheelkundige ingrepen bij patiënten met antitrombotica: nieuwe inzichten. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2008;115:225-229.
7. Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA). Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling. ACTA-protocol 2012. [http://www.fnt.nl/media/docs/notities_richtlijnen/Richtlijn ACTA antistolling juni2012.pdf](http://www.fnt.nl/media/docs/notities_richtlijnen/Richtlijn_ACTA_antistolling_juni2012.pdf)
8. Van Geest-Daalderop JHH, Hutten BA, Péquériaux NCV, de Vries-Goldschmeding HJ, Räkens E, Levi M. Invasive procedures in the outpatient setting: managing the short-acting.



acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2007;98:747-755.

9. Levi M, Vink R, van den Brink RBA, Büller HR. Perioperatieve interruptie van antistolling bij patiënten met boezemfibrilleren en met mechanische hartklepprothesen. *Hartbulletin* 2006;37:9-12.
10. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Kwaliteitsinstituut CBO. Richtlijn neuraxis blokkade en antistolling. CBO 2004





Omschakelen van de ene vitamine K-antagonist naar de andere

Achtergrondinformatie

De drie vitamine K-antagonisten (VKA's) acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine hebben dezelfde werking, maar hebben verschillende halfwaardetijden. Acenocoumarol (kortwerkend) heeft een halfwaardetijd van 8-14 (gemiddeld 11) uur, fenprocoumon (langwerkend) van 120-200 (gemiddeld 160) uur en warfarine (langwerkend) van 38-42 (gemiddeld 40) uur. Om die reden zal het omschakelen van de ene naar de andere VKA niet zondermeer kunnen worden uitgevoerd.

De behandelend arts bepaalt welke VKA wordt voorgeschreven. In de meeste gevallen zal de patiënt gedurende de duur van de antistollingsbehandeling de gekozen VKA blijven innemen. Soms echter is het noodzakelijk of nuttig om, in overleg met de behandelend arts, om te schakelen naar een ander VKA. Dit zal het geval zijn in de volgende situaties:

Acenocoumarol naar fenprocoumon

- Instabiele instelling met acenocoumarol.
Patiënten waarvan mag worden aangenomen dat zij betrouwbaar innemen, kunnen bij wisselende INR's beter een langwerkend VKA gaan innemen. In Nederland zal dit fenprocoumon zijn.

- Instabiele instelling bij een lage dosering acenocoumarol.
Onder lage dosering verstaan we < 1 mg per dag. Een tablet acenocoumarol is niet deelbaar. Bij een dosering van < 1 mg, zal dus een dosering van 1 mg acenocoumarol worden afgewisseld met een 0-dosering. Hierdoor ontstaan (te) grote verschillen in het dagelijkse patroon van inname. Bij wisselende INR's kan beter het langwerkende fenprocoumon worden voorgeschreven, omdat hierdoor de schommelingen in de dosering beter worden opgevangen.
- Zeer hoge dosis acenocoumarol.
Bij een zeer hoge dosis acenocoumarol (9 à 10 tabletten of meer per dag) kan worden overwogen op fenprocoumon over te schakelen, omdat het aantal tabletten per dag dan lager is.

Fenprocoumon naar acenocoumarol

- Vrouwen die fenprocoumon gebruiken en een kinderwens hebben.
Als de vrouw te kennen geeft zwanger te willen worden, moet worden omgeschakeld op acenocoumarol. Is de zwangerschap een feit, dan moeten de VKA's worden gestopt vanwege de mogelijk teratogene werking in de eerste maanden van de zwangerschap. Acenocoumarol wordt na het staken veel sneller afgebroken dan fenprocoumon.
- Het vóórkomen van bijwerkingen. Op de website van Lareb (www.lareb.nl) zijn alle bijwerkingen die bij het gebruik van VKA's zijn gemeld, te vinden. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn haaruitval, jeuk en hoofdpijn. In dergelijke gevallen kan omschakeling op een ander VKA wellicht een einde maken aan de klacht.

Omrekeningsfactor

Van Leeuwen et al. hebben voor de drie VKA's acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine een zogenaamde 'omrekeningsfactor' berekend.¹ De omrekeningsfactor is gebaseerd op de onderhoudsdosering in de stabiele fase van de antistollingsbehandeling, waarbij stabiliteit inhoudt dat de INR drie keer achter elkaar in de therapeutische range ligt met tenminste 7 dagen tussen twee INR's. In het onderzoek van Kristiansen et al. wordt een doseringsschema beschreven voor de omschakeling van fenprocoumon naar warfarine.²



De gemiddelde omrekeningsfactoren die zijn berekend door van Leeuwen et al. zijn weergegeven in tabel 12.1.1 Bij de berekening van de onderhoudsdoseringen is uitgegaan van milligram/dag (dus niet van tabletten). Voorbeeld: de omrekeningsfactor van acenocoumarol naar fenprocoumon in milligram is 0,84 en dit betekent dat de onderhoudsdosis in milligram van fenprocoumon 0,84 keer de onderhoudsdosis in milligram van acenocoumarol is.

Een tablet acenocoumarol bevat 1 mg van de VKA en een tablet fenprocoumon 3 mg. Uit de omrekeningsfactor blijkt dat 1 tablet fenprocoumon niet geheel overeenkomt met 3 tabletten acenocoumarol, en ook voor warfarine geldt dat 1 mg niet overeenkomt met 1 mg acenocoumarol of 1 mg fenprocoumon.

Tabel 12.1. Omrekeningsfactoren voor de berekening van de onderhoudsdosering bij de omschakeling van de ene naar de andere VKA.

Richting van de omschakeling	Omrekeningsfactor voor dosering in milligrammen	95% CI
acenocoumarol naar fenprocoumon	0,84	0,79 - 0,89
fenprocoumon naar acenocoumarol	1,15	1,08 - 1,22
warfarine naar fenprocoumon	0,41	0,39 - 0,43
fenprocoumon naar warfarine	2,36	2,24 - 2,48
acenocoumarol naar warfarine	1,85	1,78 - 1,92
warfarine naar acenocoumarol	0,53	0,51 - 0,55

Er is in het onderzoek¹ ook een uitsplitsing gemaakt naar de leeftijd van de patiënt. De omschakelingsfactoren zijn nagenoeg hetzelfde voor de verschillende leeftijden. De verschillen hebben geen of nauwelijks klinische betekenis en worden daarom hier niet weergegeven.



Uit het onderzoek van Kristiansen et al.² blijkt dat de omrekeningsfactor voor de omschakeling van fenprocoumon naar warfarine ongeveer gelijk is aan de waarde die van Leeuwen et al. hebben gevonden.

Richtlijn/Leidraad

De hoogte van de omrekeningsfactor moet beschouwd worden als een **richtlijn**, de wijze van omschakelen in de initiële fase als een **leidraad**.

1. Omschakeling van het kortwerkende acenocoumarol naar het langwerkende fenprocoumon

Het kortwerkende acenocoumarol is vrij snel uit het bloed verdwenen. De onderhoudsdosering van fenprocoumon kan worden gevonden met behulp van de omrekeningsfactor en door tenminste wekelijks de INR te controleren en de dosering aan te passen. Het duurt echter enige dagen voordat het effect van fenprocoumon wordt gezien. Als acenocoumarol op de eerste dag van de omschakeling wordt gestopt, zal er een aantal dagen volgen met een lage INR. Om die reden wordt de dosering van acenocoumarol de eerste dagen afgebouwd en niet meteen gestopt. Fenprocoumon wordt gestart met een oplaaddosis.

2. Omschakeling van het langwerkende fenprocoumon naar het kortwerkende acenocoumarol

Het langwerkende fenprocoumon zal langzaam uit het bloed verdwijnen, de concentratie van de stollingsfactoren is de eerste dagen na het stoppen van fenprocoumon dus nog laag. De snelheid waarmee fenprocoumon verdwijnt, hangt af van de halfwaardetijd bij de desbetreffende patiënt en die is onbekend. Met behulp van de omrekeningsfactor en door tenminste wekelijks de INR te controleren en de dosering aan te passen, zal de onderhoudsdosering worden gevonden. In de eerste dagen van de omschakeling wordt fenprocoumon gestopt en wordt nog geen acenocoumarol ingenomen. Daarna wordt de dosering van acenocoumarol in enige dagen langzaam opgebouwd tot de berekende dosering is bereikt.



In tabel 12.2 wordt de initiële fase beschreven van de omschakeling van de dosering van acenocoumarol naar de dosering van fenprocoumon en van fenprocoumon naar acenocoumarol. In deze tabel is de dosering weergegeven in tabletten (1 tablet acenocoumarol is 1 mg en 1 tablet fenprocoumon is 3 mg), uitgaande van de omrekeningsfactor in milligrammen (zie tabel 12.1).

**De omrekeningsfactor van acenocoumarol naar fenprocoumon in tabletten wordt dus:
 $0.84 : 3 = 0.28$**

**De omrekeningsfactor van fenprocoumon naar acenocoumarol in tabletten wordt dus:
 $1.15 \times 3 = 3.45$**

De tabel gaat uit van een INR binnen of net boven of onder de therapeutische range. De dosering bij INR's die sterk afwijken van de therapeutische range, moet eerst worden bijgesteld.

De controletermijn is maximaal één week totdat de INR tweemaal achter elkaar in de therapeutische range ligt.



Tabel 12.2. Initiële fase van de omschakeling van acenocoumarol naar fenprocoumon en van fenprocoumon naar acenocoumarol in **tabletten**.

Acenocoumarol naar fenprocoumon

dag	Dosering in tabletten	controletermijn
1	• bereken de dosering fenprocoumon in tabletten: $\text{dosering acenocoumarol} \times 0.28 = \text{uitgerekende dosering}$ • acenocoumarol: onderhoudsdosering • fenprocoumon: 2 x de uitgerekende dosering	maximaal 1 week
2	• acenocoumarol: minder dan de onderhoudsdosering • fenprocoumon: 2 x de uitgerekende dosering	
3	• acenocoumarol: minder dan de dosering op dag 2 • fenprocoumon: uitgerekende dosering	
4	• acenocoumarol: minder dan de dosering op dag 3 • fenprocoumon: uitgerekende dosering	
5	• acenocoumarol: stop • fenprocoumon: uitgerekende dosering	
6	• fenprocoumon: zie dag 5	



Fenprocoumon naar acenocoumarol

dag	Dosering in tabletten	controletermijn
1	• bereken de dosering acenocoumarol in tabletten: $\text{dosering fenprocoumon} \times 3.45 = \text{uitgerekende dosering}$ • fenprocoumon: blijvend stop • acenocoumarol: stop	maximaal 5 à 7 dagen
2	• acenocoumarol: stop	
3	• acenocoumarol: $\frac{1}{2}$ x uitgerekende dosering	
4	• acenocoumarol: $\frac{3}{4}$ x uitgerekende dosering	
5	• acenocoumarol: uitgerekende dosering	
6	• acenocoumarol: zie dag 5	

Voorbeeld voor de omschakeling van acenocoumarol naar fenprocoumon:

- onderhoudsdosering acenocoumarol: 4 tabletten
- uitgerekende dosering fenprocoumon: $4 \times 0.28 = 1,12$ tablet
- dag 1: acenocoumarol: 4 tabletten, fenprocoumon: 2,2 tabletten
- dag 2: acenocoumarol: 3 tabletten, fenprocoumon: 2,2 tabletten
- dag 3: acenocoumarol: 2 tabletten, fenprocoumon: 1,1 tablet
- dag 4: acenocoumarol: 1 tablet, fenprocoumon: 1,1 tablet

3. Omschakeling van het langwerkende warfarine naar het kortwerkende acenocoumarol of naar het langwerkende fenprocoumon, en vice versa

Een enkele maal zal de omschakeling van warfarine naar acenocoumarol of naar fenprocoumon plaatsvinden bij patiënten die uit het buitenland komen en langdurig in Nederland zullen



verblijven. Ook in verband met een wetenschappelijk onderzoek kan gevraagd worden om te schakelen.

De omschakeling gaat in principe hetzelfde als bij de bovengenoemde VKA's. De snelheid waarmee warfarine uit het bloed verdwijnt, is langer dan die van acenocoumarol, maar korter dan die van fenprocoumon. Om de dosis van acenocoumarol of fenprocoumon uit te kunnen rekenen moet de dosering warfarine die de patiënt slikt, bekend zijn. Dan kan met behulp van de omrekeningsfactor (zie tabel 12.1) de nieuwe onderhoudsdosering worden uitgerekend.

Initiële fase van de omschakeling

Aangezien de initiële periode van omschakeling gepaard kan gaan met een ontregeling van de instelling, kan worden overwogen deze periode te overbruggen met een LMWH, indien er een hoog risico is op een trombo-embolie. Bij het toedienen van een LMWH is de controletermijn maximaal 3 à 4 dagen.

Literatuur

1. Van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJM. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb Res* 2008;123:225-230.
2. Kristiansen C, Lassen JF, Dahler-Eriksen BS, Dahler Eriksen K, Larsen TB, Brandslund I. Evaluation of a simple dosage scheme for transition from phenprocoumon to warfarin in oral anticoagulation. *Thromb Res* 2000;98:157-163.





Zwangerschap en kraamperiode

Achtergrondinformatie

De indicaties voor antistollingsbehandeling en de risicofactoren voor het krijgen van een trombo-embolie tijdens de zwangerschap en de kraamperiode (tenminste 6 weken) worden hier in het kort beschreven.^{1,2}

1. Een groep vrouwen is reeds ingesteld op een vitamine K-antagonist (VKA) als ze zwanger worden, in de meeste gevallen vanwege een mechanische hartklepprothese of een (recidief) veneuze trombo-embolie (VTE).
2. Zwangerschap en kraamperiode veroorzaken een verhoogd risico op VTE. Hiervoor zijn meerdere verklaringen. Er treden fysiologische stollingsveranderingen op, o.a. een toename van de procoagulante activiteit van het stollingssysteem door stijging van de concentraties van een aantal stollingsfactoren, en een afname van de anticoagulante activiteit. Daarnaast is er een toegenomen veneuze stasis, immobilisatie, vaatlaesies bij partus en chirurgische interventies (met name sectio caesarea). Fatale longembolieën zijn een belangrijke oorzaak van maternale sterfte in de westerse wereld. De precieze incidentie van VTE tijdens de zwangerschap en kraamperiode is onbekend. In de literatuur wordt een incidentie van

veneuze trombo-embolische aandoeningen in de zwangerschap beschreven van 0,5-1 per 1000 zwangeren. Dit is ongeveer vijf maal hoger dan bij niet-zwangere vrouwen van dezelfde leeftijd. Post partum is er een risico op 1-2 per 1000, hoger dus dan in de zwangerschap.

3. Na sectio caesarea en bij immobilisatie zowel in de zwangerschap als in de kraamperiode is profylactische antistolling geïndiceerd.
4. Vrouwen met een of meerdere risicofactoren voor het krijgen van een VTE, trombofiliefactoren genaamd, hebben een hoger risico op een VTE tijdens de zwangerschap en in het kraambed dan vrouwen zonder deze risicofactor. In tabel 13.1 zijn de risico's samengevat.¹



Tabel 13.1. Risicostratificatie en aanbevolen tromboseprofylaxe bij zwangeren**Samenvatting risicostratificatie**

Geen profylaxe	Alleen postpartum profylaxe gedurende 6 weken	Profylaxe
Algemene populatie*	Vrouwen met een eenmalige episode van een VTE uitgelokt door operatie of strikte immobilisatie	Vrouwen met een eenmalige episode van VTE, uitgelokt door pil, zwangerschap, kraamperiode, of zonder uitlokkende factor (ongeacht de aanwezigheid van trombofilie)
Vrouwen* met een positieve familie anamnese voor VTE	Vrouwen* bekend met erfelijke trombofilie** en een positieve (eerstegraad) familie anamnese voor VTE	Vrouwen met recidiverende VTE in de voorgeschiedenis
Vrouwen* bekend met erfelijke trombofilie** zonder familie anamnese voor VTE	Vrouwen* bekend met homozygote factor V Leiden of protrombine mutatie zonder familie anamnese voor VTE	Vrouwen* bekend met homozygote factor V Leiden of protrombine mutatie met familie anamnese voor VTE

* zonder VTE in de voorgeschiedenis

** antitrombine, proteïne C of proteïne S deficientie of heterozygote factor V Leiden of heterozygote protrombine mutatie, of dubbelheterozygotie voor factor V Leiden en protrombinemutatie.



Tabel 13.2 Risico kleptrombose en overlijden bij zwangeren met mechanische klep⁴

Strategie	Risico kleptrombose	Risico maternale sterfte
VKA gedurende gehele zwangerschap	3.9%	2%
UFH 1 ^e trimester, VKA 2 ^e en 3 ^e trimester	9.2%	4%
UFH gehele zwangerschap	33%	15%

VKA's passeren de placenta. Ze hebben een teratogeen effect in de 6^e – 16^e week van de zwangerschap. De embryopathie kan zich uiten als nasale hypoplasie en epifysaire afwijkingen. Evenals voor de aanmaak van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, is vitamine K o.a. noodzakelijk voor de aanmaak van osteocalcine. Ook hierbij bestaat een vitamine K-cyclus die door de VKA's wordt geblokkeerd met als gevolg verminderde aanmaak van het eiwit osteocalcine. Gedurende de hele zwangerschap wordt het gebruik van VKA's geassocieerd met zelden optredende afwijkingen van het foetaal centraal zenuwstelsel, en met foetale bloedingen.³ Als er een indicatie is om te kiezen voor het voorschrijven van een VKA, dan is antistollingsbehandeling met een VKA een absolute contra-indicatie van de 6^e – 16^e week van de zwangerschap vanwege het teratogeen effect,¹ (In de literatuur wordt wel aangegeven dat bij mechanische klepprothesen VKA's vanaf de 12e week mogen worden gebruikt.¹ Dit verschil is waarschijnlijk te verklaren door een verschillende opzet van de onderzoeken.) Ook vanaf de 36^e week worden geen VKA's gegeven om bloedingen bij moeder en kind tijdens de partus te voorkómen. Heparine passeert de placenta niet. Om die reden wordt geadviseerd gedurende de hele zwangerschap heparine voor te schrijven. De voorkeur gaat uit naar behandeling met een LMWH, ook al zijn LMWH's niet geregistreerd voor toediening in de zwangerschap. Aangezien in de zwangerschap het verdelingsvolume van LMWH's kan veranderen, is het een overweging een keer per 1 à 2 maanden de anti-Xa spiegel te meten. Bij zwangeren met een mechanische klep wordt aangeraden anti Xa spiegels frequenter te controleren en te streven naar piek anti-Xa spiegels (gemeten 4-6 uur na toediening) tussen 0.8-1.2 U/L en dal spiegels(voorafgaand aan



toediening) >0.6 IU/ml. Voor een aantal vrouwen is de subcutane toediening een belasting vanwege de subcutane hematomen en pijn bij het spuiten. Omzetting naar een ander LMWH of een dosering van eenmaal daags (indien tweemaal daags werd gespoten) kan worden overwogen. Als de keuze valt op de VKA acenocoumarol, dan mag dit middel alleen worden geslikt tussen de 16^e en 36^e week (eventueel vanaf de 12^e week bij een mechanische hartklepprothese). Bij zwangeren met een mechanische klep dient de INR eveneens frequenter te worden gecontroleerd.

Het toedienen van intraveneuze ongefractioneerde heparine is ook een mogelijkheid, maar deze behandeling is niet gemakkelijk.

Zwangeren met kleplijden

Ten aanzien van zwangeren met kleplijden is extra voorzichtigheid geboden vanwege een verhoogd risico op kleptrombose. Counseling en controle in een specialistische setting (stollingsdeskundige, cardioloog en gynaecoloog) is daarom aangewezen. Zwangerschappen bij kleplijden zijn geassocieerd met een verhoogd maternaal risico op morbiditeit en mortaliteit⁴. Deze risico's zijn waarschijnlijk mede afhankelijk van type en positie van de klep en additionele individuele patiënt gebonden risicofactoren. Het gebruik van VKA gedurende de gehele zwangerschap is het veiligst voor de moeder⁴⁻⁶, echter vanwege het teratogene effect dat VKA heeft in het eerste trimester^{4,7-9}, wordt tussen de 6^e-12^e week het gebruik van VKA om deze reden ontraden en LMWH als alternatief aangeraden. Het risico op embryopathie lijkt dosisafhankelijk te zijn.

In een klein onderzoek werd een geringer percentage embryopathie gezien (2.6%) met een lage dosis warfarine (<5 mg) en een hoger percentage (8%) met doseringen >5 mg¹⁰. Deze dosisafhankelijkheid is recent geconfirmeerd¹¹.

Het gebruik van LMWH gedurende de gehele zwangerschap bij zwangeren met kleplijden is controversieel omdat de onderliggende bewijslast voor de effectiviteit schaars is. In verschillende richtlijnen (ACCP en ESC) wordt echter een keuze gelaten ter afweging per individuele patiënt. De voor- en nadelen van de verschillende antistollingsmogelijkheden moeten daarom uitgebreid worden besproken.



Bij gebruik van LMWH:

LMWH dient te worden gegeven in een tweemaal daagse dosering. Bij alle zwangeren is er gedurende de zwangerschap een sterke stijging in dosisbehoefte door toegenomen verdelingsvolume en toegenomen renale klaring^{12,13}, daarom is regelmatige monitoring van anti-Xa spiegels in deze specifieke situatie noodzakelijk. Daarbij dient te worden gestreefd naar piek anti-Xa spiegels (gemeten 4-6 uur na toediening) tussen 0.8-1.2 U/L.

Bij gebruik VKA:

Het is belangrijk dat er een stabiele instelling is op VKA en dat een goede compliantie met de behandeling kan worden verwacht (een stabiele INR voorafgaand aan de zwangerschap). Ook controle van de INR dient frequenter te worden uitgevoerd. Bij het gebruik van VKA is vaginale bevalling gecontra-indiceerd vanwege het gevaar op foetale intracraniële bloeding.

Richtlijn

Daar waar een 'advies' wordt gegeven in plaats van een richtlijn staat het in de tekst aangegeven.

Bij een indicatie voor antistollingsbehandeling tijdens de zwangerschap is het mogelijk de zwangerschap voor moeder en kind betrekkelijk veilig te laten verlopen. De periode van kindwens, zwangerschap en kraambed moeten met extra zorg worden omgeven. Zie tabel 13.3.



Tabel 13.3. Antistollingsbehandeling tijdens zwangerschap en kraamperiode.1

Antistollingsbehandeling tijdens zwangerschap en kraamperiode

Kinderwens	• Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase die een kortdurende indicatie voor antistollingsbehandeling met VKA's hebben, wordt geadviseerd in die periode bij voorkeur niet zwanger te worden. • Vrouwen in de vruchtbare levensfase die een langdurige indicatie voor antistollingsbehandeling met VKA's hebben, worden erop gewezen de behandelend arts en de trombosedienst te waarschuwen als er een kinderwens bestaat en/of als ze zwanger worden. Gezamenlijk kan dan een behandelplan worden opgesteld. • Bij vrouwen die fenprocoumon gebruiken en aangeven een kinderwens te hebben, wordt overgeschakeld op acenocoumarol omdat dit kortwerkende middel na het stoppen bij het begin van de zwangerschap snel uit het bloed verdwijnt.
Zwangerschap	• Aan vrouwen met een kinderwens wordt geadviseerd bij het uitblijven van de menstruatie direct een zwangerschapstest te verrichten. • Als een zwangerschap is vastgesteld, wordt acenocoumarol onmiddellijk gestopt. Als de zwangerschap wat later wordt vastgesteld, is aannemelijk dat in de eerste 6 weken van de zwangerschap het teratogene effect nog niet aanwezig is. • Het advies is om de vrouw vitamine K te geven, over de hoeveelheid bestaat geen consensus. Bij acenocoumarol 1-3 dagen 5-10 mg vitamine K per dag en bij fenprocoumon langer, een tot drie weken. Hierdoor wordt de concentratie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren verhoogd, evenals die van osteocalcine dat noodzakelijk is voor de ontwikkeling van bot en kraakbeen. De concentratie van de VKA in het bloed daalt niet sneller door de vitamine K. Daarom moet vitamine K langere tijd worden gegeven, zeker bij fenprocoumon.



- Er wordt gestart met een heparine, bij voorkeur een LMWH, tweemaal daags subcutaan in therapeutische dosering. Het advies is om bij VTE de LMWH tijdens gehele zwangerschap te continueren en bij mechanische klepprothese de afweging te maken om vanaf de 16^e (eventueel vanaf de 12^e) week tot 36^e week op acenocoumarol over te schakelen of gedurende de gehele zwangerschap LMWH in een tweemaal daagse dosering te continueren.
- Als er een relatieve contra-indicatie bestaat tegen een LMWH (lokale spuitinfiltraten en/of hematomen, voorkeur van de vrouw) kan omzetting naar een ander LMWH of een dosering van eenmaal daags worden overwogen. Als de keuze valt op de VKA acenocoumarol, dan mag dit middel alleen worden geslikt tussen de 16^e en 36^e week (eventueel vanaf de 12^e week bij een mechanische hartklepprothese).
- Als er een indicatie voor antistollingsbehandling optreedt tijdens de zwangerschap, wordt gestart met een van de heparines.

Kraamperiode

- In de kraamperiode kan wel een VKA worden voorgeschreven.
- Acenocoumarol gaat niet of nauwelijks over in de borstvoeding en kan veilig worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven, als is gegarandeerd dat aan de baby de gebruikelijke hoeveelheid vitamine K wordt toegediend (zie hoofdstuk 14).
- LMWH wordt niet aangetroffen in de borstvoeding en kan veilig worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven.

Preventie (zie Tabel 13.1)

- Tijdens de zwangerschap:
 - laag en intermediair risico: counselen, in principe 'watchfull waiting'
 - hoog risico: LMWH tijdens de gehele zwangerschap
- Kraamperiode:
 - laag risico: counselen, in principe geen profylaxe, tenzij persoonlijke voorgeschiedenis van VTE
 - intermediair risico: counselen, in principe profylaxe met LMWH
 - hoog risico: doorgaan met LMWH of switchen naar een VKA



Duur

- Bij een VTE die tijdens de zwangerschap is opgetreden, moet de antistollingsbehandeling minimaal 6 maanden en tenminste tot 6 weken post partum worden gecontinueerd.
- Bij profylaxe met LMWH moet de antistollingsbehandeling tenminste tot 6 weken post partum worden gecontinueerd.
- Bij start van de antistollingsbehandeling tijdens de kraamperiode, moet de antistollingsbehandeling tenminste tot 6 weken post partum worden gecontinueerd.

Literatuur

1. Richtlijn Antitrombotisch beleid; <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html>
2. Bates SM, Greer CIA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy, and pregnancy. Chest 2008;133:844S-886S.
3. Wesseling J, van Driel D, Smrkovsky M, van der Veer E, Geven-Boere LM, Sauer PJ, Touwen BC. Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. Early Hum Dev 2001;63:83-95.
4. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000;160:191-196.
5. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. Tromb Res 2009;124:262-267.
6. McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. BJOG 2009;116:1585-92.
7. Schaefer C, Hannean D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansa E, Arnon J, De Santis M, Celmenti M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo a, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multicentre prospective study. Thromb Haemost 2006;95:949-57.



8. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
9. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heijmans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127-140.
10. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynaecol* 2002;99:35-40.
11. Sillesen M, Hjortdal V, Veljstrup N et al. Pregnancy with prosthetic heart valves- 30 years nationwide experience in Denmark. *Eur. J.*
12. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-centre experience. *Haematologica* 2009;94:1608-1612.
13. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-29.
14. ESC Guidelines; <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>
15. Antithrombotic therapy and the prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2).





Zuigelingen en kinderen

Achtergrondinformatie

Als bij zuigelingen en kinderen een trombo-embolie optreedt, is er meestal sprake van een complexe klinische situatie. Het spreekt vanzelf dat de antistollingsbehandeling bij zuigelingen (tot ± 1 jaar) en kinderen (tot ± 18 jaar) extra zorg vraagt. Er is echter weinig onderzoek bekend naar de wijze waarop de antistollingsbehandeling optimaal kan worden uitgevoerd. De bestaande richtlijnen zijn vaak extrapolaties van de richtlijnen voor volwassenen.^{1,2} Het probleem hierbij is dat de fysiologie, de etiologie en de pathofysiologie van trombose bij zuigelingen en kinderen vaak verschillen van die bij volwassenen. Bonduel heeft in haar review de orale antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten (VKA's) bij zuigelingen en kinderen beschreven.³ In een tweede artikel beschrijven Bonduel et al. het gebruik van de VKA acenocoumarol bij deze groep patiënten.⁴

Trombose bij zuigelingen en kinderen

VKA's worden niet frequent voorgeschreven aan zeer jonge zuigelingen. Voor deze groep gaat de voorkeur uit naar een LMWH.



Bij zuigelingen en/of bij kinderen zijn de meest bekende trombo-embolieën die worden behandeld met een VKA:^{1,2}

1. Veneuze trombo-embolie (VTE), al of niet als gevolg van een centraal veneuze lijn.
De studie van van Ommen et al. geeft informatie over het vóórkomen van veneuze trombo-embolie in Nederland.⁵ De jaarlijkse incidentie van VTE was 0.14 per 10.000 kinderen, waarvan 35% asymptomatisch was. Ongeveer de helft van de patiëntjes waren pasgeborenen, waarbij de belangrijkste risicofactor voor VTE de centraal veneuze lijn was. VTE bij kinderen is, anders dan bij volwassenen, zelden idiopathisch. In 95% is VTE een complicatie van een onderliggende aandoening, zoals een maligniteit, ernstige nierziekten, trauma, congenitale hartziekten, (hart)chirurgie en systemische lupus erythematoses. Een centraal veneuze lijn is hierbij een extra risicofactor, evenals een erfelijke trombofilie. Veneuze sinus-trombose wordt bij zuigelingen en bij kinderen in zeldzame gevallen gezien. De antistollingsbehandeling wordt uitgevoerd met ongefractioneerde heparine of LMWH.¹ Aansluitend kan worden gekozen voor een VKA.
2. Totale parenterale voeding.
Kinderen die gedurende lange tijd in de thuissituatie totale parenterale voeding krijgen via een centraal veneuze katheter, hebben hierdoor een risico om trombose te krijgen. Overwogen kan worden om aan deze kinderen preventief een VKA voor te schrijven.
3. Gedilateerde cardiomyopathie.
Voor deze kinderen wordt een VKA aanbevolen ter voorkoming van een longembolie of een hersenembolie.
4. Primaire pulmonale hypertensie.
Ook voor deze kinderen wordt aanbevolen een VKA voor te schrijven op het moment waarop de pulmonale hypertensie medicamenteus wordt behandeld.
5. Biologische hartklepprothese.
De richtlijnen voor volwassenen zijn ook van kracht voor kinderen.
6. Mechanische hartklepprothese.
De richtlijnen voor volwassenen zijn ook van kracht voor kinderen.



7. Mechanische hartondersteunende middelen, zoals ventricular assist device (VAD). Aanbevolen wordt de antistollingsbehandeling uit te voeren met ongefractioneerde heparine. Een LMWH of een VKA komt alleen in aanmerking bij een stabiele situatie.
8. Ziekte van Kawasaki.
Als er coronaire aneurysmata zijn ontstaan als gevolg van de ziekte van Kawasaki, kan een VKA worden voorgeschreven.
9. Homozygote proteïne C/S deficiëntie.
Na de geboorte kan deze deficiëntie zich uiten als purpura fulminans. De behandeling bestaat uit het toedienen van proteïne C of FFP, met aansluitend een LMWH of een VKA.

De antistollingsbehandeling bij hemodialyse, hartcatheterisatie, perifere arteriële kathetertrombose en trombose bij een katheter via de navelarterie worden hier niet verder besproken. De behandeling bij een ischemisch herseninfarct van arteriële oorsprong is o.a. afhankelijk van de oorzaak.

Bij kleine kinderen zal de bloedafname voor de bepaling van de INR vaak worden uitgevoerd met een capillaire methode.

Als acenocoumarol of fenprocoumon wordt voorgeschreven in doseringen van < 1 mg, respectievelijk 1,5 mg, kan de apotheek de doseringen in aangepaste vorm verstrekken.

Borstvoeding en vitamine K

- Pasgeborenen krijgen vitamine K ter preventie van bloedingen door vitamine K deficiëntie.^{6,7} In Nederland krijgen alle pasgeborenen meteen na de geboorte per os 1 mg vitamine K toegediend.
- Aan zuigelingen die borstvoeding krijgen, wordt vervolgens per os 150 μg vitamine K per dag gegeven, vanaf dag 8 tot 3 maanden na de geboorte; dit komt overeen met een cumulatieve dosis van 1 mg per week.^{7,8} In borstvoeding zit namelijk weinig vitamine K, 1–4 $\mu\text{g/l}$. Na ongeveer 10 weken gaan de darmbacteriën van de zuigeling vitamine K produceren



- en samen met de vitamine K in de borstvoeding voorziet dit in de dagelijkse behoefte. De dagelijkse behoefte aan vitamine K is ongeveer 1 $\mu\text{g/kg}$.
- Wanneer de moeder een VKA slikt en borstvoeding geeft, wordt hetzelfde beleid toegepast, dus 150 μg vitamine K per dag tot 3 maanden na de geboorte, ook als de borstvoeding daarna wordt gecontinueerd. Acenocoumarol gaat niet over in de moedermelk. Fenprocoumon wordt slechts in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk en mag bij borstvoeding worden voorgeschreven.
 - Flesvoeding bevat voldoende vitamine K.

Richtlijn

In deze richtlijn wordt alleen de antistollingsbehandeling met een VKA beschreven. De behandeling met een VKA van zuigelingen en kinderen is vaak gecompliceerd door bijkomende ziekten, co-medicatie, voedingsproblemen en noodzakelijke dosisaanpassingen vanwege de groei van het kind. Frequentie controles van de INR zijn daarom noodzakelijk.

Overwogen kan worden om de bloedafname te verrichten met een capillaire methode, zoals een zelfmeetapparaat. Deze methode is voor kinderen vaak prettiger dan veneuze bloedafnames.

Startdosering

De hoogte van de startdosering van acenocoumarol en fenprocoumon is afhankelijk van het gewicht van het kind.

Er is één artikel dat de startdosering voor acenocoumarol beschrijft.⁴ Zie tabel 14.1. De startdosering is lager als er sprake is van lever- en nieraandoeningen, problemen met de voeding etc. of als de INR vóór het starten al verhoogd is.



Tabel 14.1. Acenocoumarol, leeftijdsafhankelijke startdosering

leeftijdsgroep	startdosering acenocoumarol (mg/kg) per os
	-
2 maanden - 1 jaar	0,15
> 1 - 5 jaar	0,1
> 5 jaar	0,05

Het is opvallend dat hoe jonger het kind is, hoe hoger de dosering per kg lichaamsgewicht om de INR in de therapeutische range te krijgen.

Voor de startdosering van fenprocoumon is geen literatuur beschikbaar. Een (Nederlands) onderzoek is gaande. Praktijkervaring leert dat voor fenprocoumon dezelfde startdosis gebruikt kan worden als voor acenocoumarol.¹

Onderhoudsdosering

Om na de start te komen tot de juiste vervolgdosering en daarna de onderhoudsdosering te handhaven is op deze plaats uit het Chest Supplement tabel 6 (blz. 900S) overgenomen.² Zie Tabel 14.2.



Tabel 14.2. Vervolg- en onderhoudsdosering van een VKA in de lage therapeutische range.

Tijdstip	INR	Actie
dag 1	INR 1,0-1,3	zie tabel 14.1
dag 2-4	• INR 1,1-1,3 • INR 1,4-1,9 • INR 2,0-3,0 • INR 3,1-3,5 • INR > 3,5	• herhaal startdosis • 50% van startdosis • 50% van startdosis • 25% van startdosis stop tot INR < 3,5 en dan herstart met 25% van startdosis
na bereiken van onderhoudsdosis	• INR 1,1-1,4 • INR 1,5-1,9 • INR 2,0-3,0 • INR 3,1-3,5 • INR > 3,5	• dosis 20% ↑ • dosis 10% ↑ • dosis idem • dosis 10% ↓ • stop tot INR < 3,5 en dan herstart met dosis 20% ↓

Deze tabel is het resultaat van een onderzoek bij warfarine, maar deze uitkomsten zijn wellicht ook toepasbaar voor acenocoumarol en fenprocoumon.

Therapeutische range

De therapeutische ranges die worden gehanteerd, zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen. De meeste indicaties die hierboven bij 'achtergrondinformatie' zijn genoemd, worden ingesteld in de lage therapeutische range. Een uitzondering hierop vormen de mechanische hartklepprothesen, waarvoor de richtlijnen voor volwassenen worden gehanteerd: instellen in de hoge therapeutische range, behalve de nieuwe generatie mechanische aortaklepprothesen.



Literatuur

1. Richtlijn Antitrombotisch beleid; <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html>
2. Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD. Antithrombotic therapy in neonates and children. Chest 2008;133:887S-968S.
3. Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. Thromb Res 2006;118:85-94.
4. Bonduel MM, Sciuccati G, Hepner M, Feliu Torres A, Pieroni G, Frontroth JP, Serviddio RM. Acenocoumarol therapy in pediatric patients. J Thromb Haemost 2003;1:1740-1743.
5. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HAS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registration in The Netherlands. J Pediatr 2001;139:676-681.
6. Van Winckel M, De Bruyne R, Van de Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. Eur J Pediatr 2009;168:127-134.
7. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn vitamine K toediening bij pasgeborenen en zuigelingen, 2011. www.nvk.nl
8. Van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, de Vries E, Rydahl Lundin C, Berger R, Kimpen JLL, Houwen RHJ, Horby Jorgensen M, Verkade HJ, the Netherlands Study Group for biliary atresia registry. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries. Pediatrics 2008;121:e857-e863.
9. Olthof E, de Vries TW. Borstvoeding en orale anticoagulantia. Tijdschr Kindergeneesk 1993;61:175-177.
10. Geneesmiddelen, Zwangerschap en Borstvoeding. Lareb/Teratologie Informatie Service 2011: 124-125.





Lange (vlieg)reizen

Achtergrondinformatie

Het plotselinge overlijden van reizigers na een lange vliegreis als gevolg van een veneuze trombo-embolie (VTE), trekt veel aandacht van de media. Nu meer mensen lange reizen maken, is meer onderzoek naar het risico op het ontwikkelen van een VTE uitgevoerd, ook in Nederland. De risicofactoren van vliegreizen zijn (betrekkelijke) immobiliteit in zittende houding, ruimtegebrek, dehydratie (versterkt door het gebruik van alcohol en koffie), lage luchtdruk en hypoxie. Het onderzoek richt zich op alle vormen van langdurig reizen (vliegtuig, auto, bus). De conclusies van de diverse onderzoeken zijn:^{1,2}

- Personen die een vliegreis maken van meer dan vier uur hebben een 2 tot 4 maal zo groot risico om een VTE te krijgen. Het absolute risico blijft echter zeer klein.
- Het risico is hoger wanneer pre-existente risicofactoren aanwezig zijn, zoals eerder doorge maakte VTE, recente chirurgie, trombofilie, zwangerschap en een recente bevalling, gebruik van orale anticonceptiva, maligniteit, overgewicht, leeftijd boven 50 jaar en buitengewoon lange of korte lichaamslengte, of met name een combinatie van deze factoren.
- Personen met verhoogde waarden van de stollingsfactoren II en VIII hebben een verhoogd risico op VTE, zeker in combinatie met procoagulante afwijkingen (factor V Leiden mutatie, protrombine 20210A mutatie).³

- Er werd ook een verhoogd risico op asymptomatische distale diep veneuze trombose na vliegreizen gevonden met behulp van compressie-echografie, maar deze bevinding heeft zeer waarschijnlijk geen klinische relevantie.
- Het risico op het ontwikkelen van een VTE na een lange vliegreis neemt toe met de duur van de reis en lijkt aanwezig tot twee weken na de reis.
- In een Nederlandse studie werden binnen het WRIGHT project groepen personen onderzocht tijdens een 8 uur durende vliegreis, tijdens 8 uur immobiliteit in een bioscoop en tijdens 8 uur normale dagelijkse activiteit. Er werd een toename van stollingsactivatie (trombinegeneratie) van 30% gevonden na de vliegreis en niet in de twee andere groepen. Deze toename was het grootst bij vrouwen die de mutatie factor V-Leiden hadden en tevens de pil gebruikten.⁴
- Het risico op trombose is ook enigszins verhoogd bij lange reizen (> 8 uur) per auto of bus.⁵

Adviezen

De volgende adviezen worden gegeven, al zijn deze niet gebaseerd op prospectieve studies.

- Voor alle reizigers die een reis maken van langer dan 4 uur, geldt het advies om het risico op VTE ten gevolge van de lange reis te verlagen, zoals geen knellende kleding rond de benen of de taille, zo veel mogelijk bewegen binnen de beperkte mogelijkheden (in iedere geval elke 2 uur), frequent de kuitspieren samentrekken en de voeten bewegen, voldoende drinken, geen of nauwelijks alcohol, en geen slaapmiddelen.
- Als er een verhoogd risico op het krijgen van VTE bestaat, moet individueel een afweging worden gemaakt. Er kunnen additionele maatregelen worden genomen, zoals een steunkous onder de knie met een drukklasse 1 of 2. Ook kan een profylactische dosis van een LMWH worden toegediend bij aanvang van de reis en nog een keer bij aankomst. Deze laatste maatregel geldt niet voor reizigers die vóór aanvang van de reis al een VKA gebruiken en goed ingesteld zijn.
- Aan reizigers die een VKA gebruiken wordt geadviseerd de INR kort vóór het vertrek te laten controleren.
- Het gebruik van aspirine ter preventie van VTE wordt niet aangeraden.



Literatuur

1. Richtlijn Antitrombotisch beleid; [http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch beleid - korte beschrijving.html](http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/antitrombotisch-beleid-korte-beschrijving.html)
2. Levi M, Rosendaal FR, Büller HR. Diepe veneuze trombose en longembolie door een vliegreis. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:2474-2478.
3. Kuipers S, Cannegieter SC, Doggen CJM, Rosendaal FR. The effect of elevated levels of coagulation factors on the risk of venous thrombosis in long distance travellers. Blood 2009;113:2064-2069.
4. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. Lancet 2006;367:832-838.
5. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). PLoS Med; 2006;3:e307.





Nieuwe anticoagulantia

Achtergrondinformatie

In de afgelopen jaren zijn er nieuwe antitrombotica ontwikkeld die nog in de fase van onderzoek verkeren of reeds zijn geregistreerd.¹ Op deze plaats zullen alleen de onderstaande nieuwe anticoagulantia in het kort worden besproken.

1. Parenteraal toegediende anticoagulantia

Pentasaccharides: fondaparinux en idraparinux¹

Fondaparinux is een synthetische pentasaccharide en is een selectieve remmer van factor Xa. Het middel werkt indirect, omdat het de remmende werking van antitrombine op factor Xa stimuleert. Het heeft een halfwaardetijd van 17-21 uur en het wordt eenmaal daags subcutaan toegediend. Bij de preventie en de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie is fondaparinux zowel qua effectiviteit als qua veiligheid vergelijkbaar met LMWH. Het is ook een veelbelovend middel bij patiënten met een acuut coronair syndroom.

Daarnaast is er idraparinux, eveneens een synthetische selectieve factor Xa-remmer, maar met een lange halfwaardetijd van 80 uur. Dit middel wordt eenmaal per week subcutaan toege-

diend. Er is nog onduidelijkheid over de veiligheid van dit middel, vooral omdat in grote klinische studies (o.a. bij boezemfibrilleren) er een onacceptabel verhoogde incidentie van ernstige bloedingen was.

Fondaparinux is in Nederland geregistreerd voor de preventie van trombose bij heup- of knie-
vervanging en wordt ook bij deze indicatie gebruikt. Idraparinux is niet in Nederland geregistreerd.

2. Direct werkende orale anticoagulantia (NOAC's)

Dabigatran, rivaroxaban en apixaban

Dabigatran en rivaroxaban zijn nieuwe antistollingsmiddelen die in Nederland sinds 2008 zijn geregistreerd voor de preventie van veneuze trombose bij electieve orthopedische operaties, met name bij totale heup- en knieprothese.^{2,3} Deze middelen remmen selectief een van de geactiveerde stollingsfactoren en zijn dus directe remmers. Dabigatran remt stollingsfactor IIa (trombine) en rivaroxaban remt factor Xa. De halfwaardetijd van dabigatran is 14-17 uur en van rivaroxaban 7-11 uur. Voor verdere eigenschappen en doseringen: zie ref.^{2,4} In 2009 zijn twee onderzoeken gepubliceerd waarin de werking van dabigatran werd vergeleken met warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren en met veneuze trombo-embolie.^{5,6} Dabigatran, rivaroxaban en apixaban zijn geregistreerd voor de preventie van CVA en perifere embolie bij atriumfibrilleren. Rivaroxaban is ook geregistreerd voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. Voor atriumfibrillatie worden alle drie de middelen vergoed.

Deze nieuwe orale anticoagulantia hebben veel voordelen:

- Ze kunnen oraal worden ingenomen.
- Vergeleken met de vitamine K-antagonisten (VKA's) zijn er minder interacties met voeding en andere geneesmiddelen, waardoor de farmacokinetiek beter voorspelbaar is. Hierdoor is een laboratoriumtest niet noodzakelijk. Ook frequente aanpassingen van de dosering, zoals bij VKA's zijn niet nodig.



- Beide middelen kunnen worden gegeven in een vaste dosis. De middelen zijn daardoor patiëntvriendelijker dan de VKA's.
- Ze hebben een vergelijkbare effectiviteit of mogelijk zelfs beter dan de tot heden gebruikte middelen.

Er zijn echter rond het gebruik van deze nieuwe orale anticoagulantia nog belangrijke onzekerheden en problemen:^{2,3}

- Er bestaat in de literatuur nog controverse over de vraag of de voorkeur uit moet gaan naar een remmer van factor IIa of van Xa. Voor beide remmers is een goed effect gevonden bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie. Een nadeel van de remming van trombine (factor IIa) is het feit dat ook andere functies van trombine worden onderdrukt.
- In de onderzoeken naar deze anticoagulantia zijn patiënten met leverfunctiestoornissen of andere bijkomende ziekten uitgesloten. Alleen patiënten met een laag bleedingsrisico namen deel. Maar in de dagelijkse praktijk zullen deze middelen worden voorgeschreven aan alle patiënten met een indicatie ervoor. Extra waakzaamheid en een goede registratie van bijwerkingen zijn dus onontbeerlijk.
- Een groot probleem is het ontbreken van een antidotum en dit is met name van belang bij het optreden van een bloeding. Dit geldt overigens ook voor de LMWH's.
- Er zijn enkele geneesmiddelen die interactie geven met deze anticoagulantia².
- Bij ernstige leverfunctiestoornissen en nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min) zijn deze middelen gecontra-indiceerd.
- Het effect bij patiënten die < 50 kg of > 110 kg wegen, is nog niet bekend.
- De middelen zijn gecontra-indiceerd bij zwangerschap en borstvoeding en vooralsnog ontraden bij kinderen.
- Een gefixeerde dosis lijkt mogelijk, maar dit gegeven is alleen aangetoond bij een populatie van patiënten met niet al te hoge leeftijd en weinig comorbiditeit. Voor (zeer) oude patiënten en patiënten met comorbiditeit staat dit nog allerm minst vast.
- Een laboratoriumtest om het effect te kunnen meten ontbreekt en dit kan van belang zijn in de volgende gevallen:
 - a. Het is de vraag of een vaste dosis bij een langdurige behandeling en bij toename van



de leeftijd kan worden gegeven zonder enige dosisaanpassing.³ In de studies is de effectiviteit gemeten voor de hele onderzoeksgroep en niet voor de individuele patiënt. Mogelijk ontstaat er hiervoor behoefte aan een laboratoriumtest.

- b. In sommige gevallen, zoals bij patiënten met een acute ziekte, bloeding, nierinsufficiëntie of bij het optreden van een recidief trombose tijdens het gebruik van deze anticoagulantia, is er behoefte aan een laboratoriumtest.
- c. Het onderzoeken van therapietrouw van de patiënt zonder een laboratoriumtest is niet mogelijk.

Er zijn een aantal absolute contra-indicaties voor het gebruik van NOAC, voor deze indicaties blijft instelling op VKA aangewezen. Bij contra-indicaties dient rekening gehouden te worden met klasse specifieke eigenschappen

Tabel 16.1

Absolute contra-indicaties voor gebruik van NOAC

Mechanische hartklepprothese
Zwangerschap en zwangerschapswens
Borstvoeding
Leeftijd < 18 jaar
Acuut coronair syndroom
Coronair lijden + AF
Pulmonale hypertensie
Maligniteit
Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 mL/min)



Leveraandoeningen gepaard met stollingsstoornissen

- ALAT, ASAT, AF > 2x ULN
- Totaal bilirubine >1,5x ULN (tenzij alternatieve oorzaak bekend is).
- Actieve hepatitis A, B en/of C
- levercirrose klasse Child Pugh B en C

Binnen 2 weken na herseninfarct

VG intracerebrale bloeding

Tabel 16.2

Relatieve contraindicaties voor gebruik van NOAC

Zorgketen verantwoord medicijn gebruik niet sluitend

Patiënten met stabiele instelling op VKA

Patiënten met verhoogd bloedingsrisico en/of bloedingscomplicatie bij VKA

Kwetsbare ouderen waarbij ook therapietrouw niet goed te garanderen is (leeftijd > 70 jaar, multimorbiditeit, polyfarmacie, verhoogde valneiging, verpleeghuis opname)

Neurostimulator, intrathecaal catheter (chronische pijn) in situ.

Ook bij het gebruik van een NOAC dient rekening gehouden te worden met mogelijke interacties met co-medicatie.

Tabel 16.3

Absolute contraindicatie gelijktijdig gebruik medicatie

Rivaroxaban, apixaban: gebruik van imidazolen (ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of HIV proteaseremmers (ritonavir)

Dabigatran: gelijktijdig gebruik van ciclosporine, tacrolimus en dronedarone



Tabel 16.3

Relatieve contraindicatie gelijktijdig gebruik medicatie

Rivaroxaban, apixaban: Rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, St Janskruid

Dabigatran: amiodarone, kinidine, dosisverlaging bij verapamil

3. Overzetten van VKA naar NOAC en van NOAC naar VKA^{6,7,8}**Van VKA naar dabigatran, rivaroxaban of apixaban**

- Acenocoumarol stoppen, indien INR < 2.0 start NOAC
- Fenprocoumon stoppen, indien INR < 2.0 start NOAC

Van dabigatran, rivaroxaban of apixaban naar VKA**Dabigatran**

- Nierfunctie is van belang
- INR is ongevoelig voor dabigatran

Als $\text{CrCl} \geq 50$ ml/min is, start VKA volgens gangbare opstartschema's, controleer INR op dag 3. Doseer VKA volgens gangbare procedure, bepaal 3 maal per week de INR en stop dabigatran als $\text{INR} \geq 2,0$ is.

Als $\text{CrCl} < 50$ ml/min is, start VKA volgens gangbare opstartschema's, controleer INR op dag 3. Doseer VKA volgens gangbare procedure, bepaal 3 maal per week de INR totdat de $\text{INR} \geq 2,0$ is maar stop dabigatran als $\text{INR} \geq 1,8$ is.

Rivaroxaban en apixaban

- De INR is gevoelig voor rivaroxaban en apixaban



Start VKA volgens gangbare opstartschema's. Meet op dag 3 de INR (NB de INR dient te worden afgenomen voordat de dagdosis rivaroxaban of apixaban wordt ingenomen, dalwaarde). Doseer VKA volgens gangbare procedure, bepaal 3 maal per week de INR en stop rivaroxaban of apixaban als $INR \geq 2,0$ is.

4. Overzetten van LMWH naar NOAC en vice versa^{6,7}

- Start LMWH op het tijdstip dat NOAC gegeven had moeten worden en vice versa.

Literatuur

1. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs. Chest 2008;133:234S-256S.
2. Leebeek FWG, Kamphuisen PW. Nieuwe orale anticoagulantia in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:773-777.
3. Ten Cate H. Anticoagulantia in vaste dosis. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:740-741.
4. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. J Thromb Haemost 2011; 9 (Suppl. 1):12-19.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-2352.
7. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen, Werkgroep NOAC's van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten; december 2012.
8. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. Blood 2012;119:3016-23.

