



Stollingsstoornissen

1. Inleiding

Bij personen met een aangeboren of verworven stoornis in de bloedstolling kunnen door intramusculaire injecties spierbloedingen ontstaan. Om deze reden werd lange tijd aangeraden om bij hen de intramusculaire toedieningsweg van geïndiceerde vaccinaties bij voorkeur te vermijden.^{1,2}

Er zijn inmiddels een aantal studies verschenen waaruit opgemaakt kan worden dat bij een *verworven* stoornis in de bloedstolling vaccins wel degelijk veilig via de intramusculaire route kunnen worden toegediend, wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan.³⁻¹²

Voor personen met een *aangeboren* stoornis in de bloedstelling zijn dit soort studies niet voorhanden en wordt in principe de subcutane toedieningsroute geadviseerd. In geval van een aangeboren stoornis wordt aangeraden - na overleg met de behandelaar - tot de gewenste toedieningsroute te komen.⁸

Medicijnen zoals heparine-achtige stoffen, vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten) en de direct werkende orale antistollingsmiddelen (DOAC) grijpen in op bepaalde componenten van de bloedstolling. Hierdoor ontstaat een (verworven) stollingsstoornis. Ook trombocytenuitremmers kunnen een stollingsstoornis veroorzaken doordat deze middelen ervoor zorgen dat bloedplaatjes niet meer kunnen samenklonteren. Zie tabel 1 voor een overzicht van verschillende groepen antistollingsmiddelen.

Voor personen die vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten) gebruiken dient daarnaast gelet te worden op interacties met doxycycline, azitromycine en ciprofloxacine.^{13,14}

Tabel 1. Groepen antistollingsmiddelen

Groep	Subgroep	Voorbeelden
Vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten)		acenocoumarol, fenprocoumon
Heparinegroep	heparine	
	laag-moleculair-gewicht heparines (LMWH)	dalteparine, enoxaparine, tinzaparine, nadroparine
	laag-moleculair-gewicht heparinoïde	danaparoïde
	pentasacchariden	fondaparinux
Trombocytenuitremmers	salicylaten	acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium
	P2Y12-remmers	clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
	fosfodiësteraseremmers	dipyridamol
Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC)	directe trombineremmers	dabigatran
	selectieve factor Xa remmers	rivaroxaban, apixaban, edoxaban

2. Vaccinatie bij stollingsstoornissen

Bij vaccinatie met een vaccin dat normaliter intramusculair wordt toegediend gelden in geval van een gestoorde stolling de volgende regels:

2.1 Verworven stollingsstoornissen

2.1.1 Antistollingsmedicatie

Bij gebruik van antistollingsmedicatie kunnen in principe alle vaccins en immunoglobulines (mits het volume ≤ 1 ml per vaccin; meerdere vaccins met een volume ≤ 1 ml op verschillende prikplekken kunnen tegelijk gegeven worden) intramusculair toegediend worden, op voorwaarde dat de vaccinatieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt wordt zonder te wrijven. Hierbij is een voorwaarde dat bij het gebruik van vitamine K-antagonisten de INR stabiel is of $\leq 3,5$ is gemeten maximaal 7 dagen voor vaccinatie'. Zie toelichting.³⁻¹² Op advies van een behandelaar of bij een nog niet goed ingestelde en/of doorgeschoten INR kan voor subcutane toediening worden gekozen. Zie paragraaf 4: 'Subcutane toediening vaccins.

Voor personen die direct werkende orale antistollingsmedicatie (DOAC) gebruiken is de timing van de vaccinatie in relatie tot de inname van de medicatie van belang omdat 3-4 uur na inname van de medicatie de piekspiegel bereikt wordt. Idealiter betekent dit dat men bij een eenmaal daagse inname van DOAC bij voorkeur minimaal een interval van 6 uur aanhoudt tussen de laatste inname van de DOAC tablet en het moment van vaccineren en dat bij een tweemaal daagse inname men de vaccinatie verricht vlak voordat men de DOAC tablet weer zou moeten innemen. Indien dit in de praktijk niet haalbaar is, heeft het in ieder geval de voorkeur om het vaccin tenminste 6 uur na de inname van de DOAC tablet toe te dienen. Er dient altijd na vaccineren tenminste 2 minuten stevig te worden afgedrukt zonder te wrijven. Indien echter het vaccin binnen 6 uur na inname van de DOAC wordt toegediend, is het advies om tenminste 10 minuten stevig af te drukken zonder te wrijven.

2.1.2 Trombocytenaggregatieremmers

Bij het gebruik van slechts één enkele trombocytenaggregatieremmer is er geen noodzaak tot een aangepast advies t.a.v. de toedieningsweg van vaccins. Bij het gebruik van twee of meer trombocytenaggregatieremmers kunnen in principe alle vaccins en immunoglobulines (mits het volume ≤ 1 ml) intramusculair toegediend worden, op voorwaarde dat de vaccinatieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt wordt zonder te wrijven.⁹

2.2 Aangeboren stollingsstoornissen en trombocytenafwijkingen

2.2.1 Aangeboren stollingsstoornissen

Bij hemofilie of de ziekte van Von Willebrand worden in principe alle vaccins en immunoglobulines subcutaan toegediend, tenzij na overleg met de behandelaar gekozen wordt voor de intramusculaire route.⁸ Zie paragraaf 4: 'Subcutane toediening vaccins'. Indien alléén i.m. vaccineren mogelijk is, zoals momenteel (september 2022) bij COVID-19-vaccins, dient ook altijd overlegd te worden met de behandelend specialist.

Of een patiënt met een aangeboren stollingsstoornis wel of geen profylactische toediening moet krijgen met stollingsfactoren hangt af van de ernst van de bloedingsneiging. Deze inschatting kan het best door de behandelend arts gemaakt worden. In elk voorkomend geval zal er – indien mogelijk – gevaccineerd moeten worden met de meest dunne vaccinatie naald. Na toediening van het vaccin zal de vaccinatieplaats tenminste 10 minuten stevig afgedrukt moeten worden zonder te wrijven. Twee tot 4 uur na de vaccinatie dient er een

zelf-inspectie van de vaccinatieplaats plaats te vinden middels een visuele inspectie alsmede palpatie om snel een hematoom of zwelling op te sporen. Bij zwelling dient de cliënt contact op te nemen met de behandelaar.^{15,16}

2.2.2 Trombopenie of trombopathie

Bij een trombopathie (gestoorde functie van de bloedplaatjes) of trombopenie (tekort aan bloedplaatjes) van $> 50 \times 10^9/l$ mag intramusculair worden gevaccineerd, mits er geen klinische aanwijzingen zijn voor een bloedingsneiging. Overleg met de behandelend specialist bij personen met een trombopenie, indien het trombocytenaantal $< 50 \times 10^9/l$ is, of met een trombopathie.

2.3 Verhoogd risico trombo-embolie

Dit is géén contra-indicatie voor het krijgen van een vaccinatie. Ook Factor V Leiden is géén contra-indicatie voor het krijgen van een vaccinatie.

TTS (trombose in combinatie met trombopenie) kan optreden na vaccinatie met een COVID-19 vector vaccin (Vaxzevria (AstraZeneca) of Jcovden (Jansen)). In de [LCI-richtlijn COVID-19-vaccinatie](#) zijn de meest recente adviezen met betrekking tot (relatieve) contra-indicaties voor vervolg vaccins te vinden.¹⁷

3. Reis-gerelateerde trombose

Veneuze trombose, zich manifesterend als diep veneuze trombose (DVT) of longembolie, komt jaarlijks in de bevolking bij 1-3 per 1000 mensen voor. Er is sprake van een sterke leeftijdsgradiënt, variërend van jaarlijks 1 op 10.000 bij jongvolwassenen tot bijna 1% bij hoogbejaarden.¹⁸

Gemiddeld genomen verhoogt reizen langer dan 4 uur het tromboserisico twee- tot viermaal. Gebleken is dat de kans op trombose voor reizen per vliegtuig, bus of auto in min of meer gelijke mate verhoogd wordt, zij het dat het hierbij mogelijk niet om geheel vergelijkbare groepen gaat.¹⁸

Bij reizigers met risicofactoren voor trombose die langer dan vier uur gaan reizen, kan overwogen worden op basis van een individuele risicoafweging tromboseprofylaxe toe te passen naast algemene adviezen als steunkousen, voldoende bewegen en voorkomen dehydratie tijdens de reis. Tromboseprofylaxe wordt in de praktijk weinig toegepast. Zie voor risicofactoren de toelichting. Men wordt geadviseerd hun behandelend arts te raadplegen over eventueel te nemen profylactische maatregelen.¹⁹ Bij deze afweging wordt aanbevolen de aard van de bestaande risicofactoren en de duur van de geplande vliegreis mee te wegen. Het is niet nodig om bij iedereen maatregelen te nemen om trombose te voorkomen, omdat over het algemeen de kans op bijwerkingen groter is dan het nut.

Hoewel er geen gunstig effect is aangetoond van voldoende drinken en regelmatig de benen te bewegen tijdens de reis, kleven hier ook geen nadelen aan en wordt dit wel aangeraden door de Trombosestichting.²⁰

Eventueel kan tijdens de reis een vooraf aangemeten onderbeensteunkous klasse I-II gedragen worden. Het profylactisch gebruik van acetylsalicylzuur (aspirine) wordt afgeraden. Het advies om vlak voor aanvang van de reis een enkele profylactische dosis van een LMW-heparine te nemen is omstreden.

4. Subcutane toediening vaccins

Immunoglobuline en vaccins die normaal intramusculair worden gegeven, kunnen in bepaalde omstandigheden, subcutaan worden toegediend. Zie ook paragraaf 2.

De volgende problemen kunnen bij subcutane toediening ontstaan

- Lokale reactie
De subcutane injectie van een geadjuveerd vaccin (bijvoorbeeld dTP) kan een heftige lokale reactie uitlokken, die soms met koorts gepaard gaat.
In bijzondere omstandigheden worden deze vaccins soms toch subcutaan geïnjecteerd. De gevolgen van een spierbloeding na intramusculaire toediening kunnen namelijk ernstiger zijn dan de eventuele lokale en systemische reacties na subcutane injectie.
- Minder hoge antistoftiter
De subcutane toediening van hepatitis B of rabiës vaccin leidt minder vaak tot beschermende antistoftiters dan intramusculaire toediening.
Voor hepatitis A vaccin geldt dit in mindere mate ook.
- De SPC-tekst van Revaxis® vermeldt dat het bij stollingsstoornissen subcutaan mag worden toegediend. Bij het DTP-Vaccin® wordt alleen intramusculaire toediening vermeld.
De SPC-teksten van de in Nederland beschikbare hepatitis A vaccins vermelden dat in uitzonderlijke gevallen, bijv. een stollingsstoornis, subcutane toediening is toegestaan.

Tabel 2. Toedieningsweg vaccins bij stollingsstoornis

Soort stoornis	Vaccin				
	DTP*	Hep.A** ±	Hep.B	Rabiës	Overige
Gebruik van antistollingsmedicatie#	IM	IM	IM	IM	IM
Aangeboren stollingsstoornis	SC	SC + titer	SC + titer	SC + titer	SC conform protocol
Trombopenie < 50 x10 ⁹ /l; trombopathie	Overleg behandelend specialist				

SC =subcutaan; IM = intramusculair

* De SPC-tekst van Revaxis® vermeldt dat het bij stollingsstoornissen, subcutaan mag worden toegediend. Bij het NVI-vaccin® wordt alleen IM toediening vermeld.

** De SPC-teksten van de in Nederland beschikbare hepatitis A vaccins vermelden dat in uitzonderlijke gevallen, bijv. een stollingsstoornis, subcutane toediening is toegestaan.

± Hepatitis A gammaglobuline mag bij het gebruik van antistolling alleen intramusculair worden toegediend als het volume ≤ 1ml is.

Op voorwaarde dat de vaccinatieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt wordt zonder te wrijven. Bij het gebruik van cumarinderivaten is het noodzakelijk dat de INR-waarde stabiel is. Bij het gebruik van DOAC's is het interval tussen inname en vaccinatie van belang. Zie ook de toelichting.

5. Interacties Vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten)

5.1 Malaria

Het gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten en middelen voor malariaprofylaxe kan theoretisch leiden tot een versterkte werking van de antistollingsmedicijnen en dus een versterkte bloedingsneiging. Het is echter niet nodig om frequentere INR (antistollingsniveau) controles te adviseren bij het gebruik van de reguliere malaria middelen mefloquine, proguanil of atovaquone/proguanil. Het langdurig gebruik van doxycycline voor profylaxe van malaria vormt hierop echter een uitzondering.² Doxycycline mag wel als profylaxe worden gegeven, maar met extra voorzorgsmaatregelen. Het advies bij gebruik van VKA's is om doxycycline zo mogelijk enkele weken voor vertrek te starten zodat er voldoende tijd is om de dosis van de vitamine K-antagonist aan te passen aan een veranderd stollingsniveau. Zie ook het LCR-protocol Malaria.

5.2 Antibiotica gebruik in de reizigersgeneeskunde

Antibiotica kunnen de antistollende werking van vitamine K-antagonisten versterken door interactie. Ook spelen ziekteverschijnselen zoals koorts een belangrijke rol. De toename van het risico op bloedingen verschilt nogal per antibioticum. Let hier binnen de reizigersgeneeskunde met name op bij het voorschrijven van doxycycline en azitromycine. De reiziger dient geïnstrueerd te worden in geval van ziekte tijdens de reis zelf extra de INR te controleren en/of contact op te nemen met de Trombosedienst voor het eventueel aanpassen van de dosering van de VKA. In geval van een antibioticumkuur voorziet de trombosedienst al in een standaard afhandeling van de potentiële interactie met vitamine K-antagonisten.

Bij een één daagse antibioticumkuur hoeft geen extra INR controle plaats te vinden, bij een driedaagse kuur wel.^{13,14} Zie ook LCR-protocol Reizigersdiarree.

Toelichtingen

Toelichting vaccinatie bij stollingsstoornissen

Vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten)

Bij het gebruik van vitamine K-antagonisten met een goed ingestelde, stabiele INR van < 3,5 worden alle vaccins en immunoglobulines (mits het volume ≤ 1 ml) intramusculair toegediend. Er wordt gesproken van een stabiele INR als de afgelopen 3 maanden het medicatiebeleid niet aangepast hoefde te worden op basis van de INR controles. Na vaccinatie wordt de injectieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt, zonder te wrijven.³⁻¹¹

Bij een wisselende INR die regelmatig door de trombosedienst moet worden gecontroleerd, mag alleen intramusculair worden gevaccineerd als de INR in de 7 dagen voorafgaand aan de vaccinatie < 3,5 was.

Heparinegroep

Er is geen literatuur bekend over het toedienen van intramusculaire injecties tijdens gebruik van LMWH's in een therapeutische dosis. Er zijn tevens geen gegevens bekend over het risico van bloedingscomplicaties na intramusculaire injecties bij gebruik van de pentasacchariden. De Brede Werkgroep van het LCR is van mening dat bij het gebruik van pentasacchariden intramusculair mag worden gevaccineerd. Bij preventief gebruik van LMWH's is er geen verhoogd risico op spierbloedingen bij intramusculaire toediening en kan intramusculair gevaccineerd worden. Indien het interval tussen toediening van de LMWH en vaccinatie korter dan 6 uur bedraagt dient 10 minuten stevig te worden afgedrukt.

Toelichting risicofactoren trombose

Risicofactoren voor trombose kunnen zowel genetisch als verworven zijn en betreffen meestal factoren die aanleiding geven tot een verminderde bloeddorstrooming of een verhoogde stolbaarheid van het bloed (hypercoagulabiliteit). Naast het aantal vluchten dat in een beperkt tijdsbestek plaatsvindt en de duur van de individuele vlucht, zijn er ook andere risicofactoren voor reisgerelateerde trombose te noemen, zoals constitutionele (aangeboren) risico's of risicovol gedrag. Voorbeelden hiervan zijn: zwangerschap, diep veneuze trombose (DVT) in het verleden, dragerschap van de factor V Leiden of protrombine gen mutatie, obesitas, een lichaamslengte boven de 190 cm of onder de 160 cm en het gebruik van orale anticonceptie.¹⁹ Uit verscheidene patiënt-controleonderzoeken bleek dat constitutionele factoren het risico op trombose extra verhogen. Het risico op trombose wordt sterk verhoogd indien meerdere risicofactoren tegelijkertijd aanwezig zijn.

Volg de link voor een informatieve folder van de Trombosesichting Nederland over Trombose en vakantie <https://www.trombosesichting.nl/wp-content/uploads/2018/05/vakantie-trombose.pdf>.²⁰

Voor mensen die reeds antistollingsmiddelen gebruiken is ook praktische informatie te vinden in de voorlichtingsbrochure 'Informatie voor mensen die antistollingsmiddelen gebruiken' via <https://www.fnt.nl/patienten/patientenvoorlichting>.²¹

Referenties

1. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-1974
2. Ringwald J, Strobel J, Eckstein R. Travel and oral anticoagulation. *J Travel Med* 2009;16:276-28
3. Delafuente JC, et al. Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: a comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men. *Pharmacotherapy* 1998;18:631-636.
4. Casajuana J, Iglesias B, Fabregas M, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial.. *BMC Blood Disorders* 2008;8:1.
5. Raj G, et al. Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1995;155:1529-1531.
6. Ioro A, et al. Influenza vaccination and vitamin K antagonist treatment. *Arch Intern Med* 2010;170:609-616
7. Van Aalsburg, R et al. Vaccination in patients on anticoagulation. *Travel Med Infect Dis* 2011;9:310-311.
8. Evans DIK, et al. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-5.
9. Horikx A, et al. LESA Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak ANTISTOLLING februari 2011. S1-S9. Referentie 19.
10. Del Mar Ballester Torrens M, et al. Intramuscular route for the administration of the anti-flu vaccine in patients receiving oral anticoagulant therapy. *Med Clin (Barc)* 2005;124:291-294.
11. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. *Neth J Med* 2010;68:68-76
12. Caldeira, D., Rodrigues, B.S., Alves, M. et al. Low risk of haematomas with intramuscular vaccines in anticoagulated patients: a systematic review with meta-analysis. *Thromb Journ* 2022 Feb 16;20(1):9.
13. Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2008;6:284-290.
14. Zelis M, Zweegman S, van der Meer FJ, Kramer MH, Smulders YM. De interactie tussen antistollingsbehandeling met vitamine K antagonisten en behandeling met antibiotica: een praktische richtlijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1042-46
15. Pfrepper C, Holstein K, Konigs C, et al. Consensus recommendations for intramuscular COVID-19 vaccination in patients with hemophilia. *Hamostaseologie* 2021;41:190-196.
16. Kaczmarek R, El Ekiaby M, Hart DP, et al. Vaccination against COVID-19: Rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2021;00;1-4.
17. LCI-richtlijn COVID-19-vaccinatie via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19-vaccinatie>
18. Kuipers S, Schreijer AJ. et al. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 2007; 262(6):615-34.
19. Cannegieter SC, Rosendaal FR. Pregnancy and travel-related thromboembolism. *Thrombosis Research* 2013; S55-SS58.
20. Folder 'Trombose en vakantie' van de Trombosestichting Nederland via <https://www.trombosestichting.nl/wp-content/uploads/2018/05/vakantie-trombose.pdf>

21. Voorlichtingsbrochure 'Informatie voor mensen die antistollingsmiddelen gebruiken', versie januari 2022, van Federatie van Nederlandse Trombosediensten en de Trombosestichting Nederland, via <https://www.fnt.nl/patienten/patientenvoorlichting>²¹