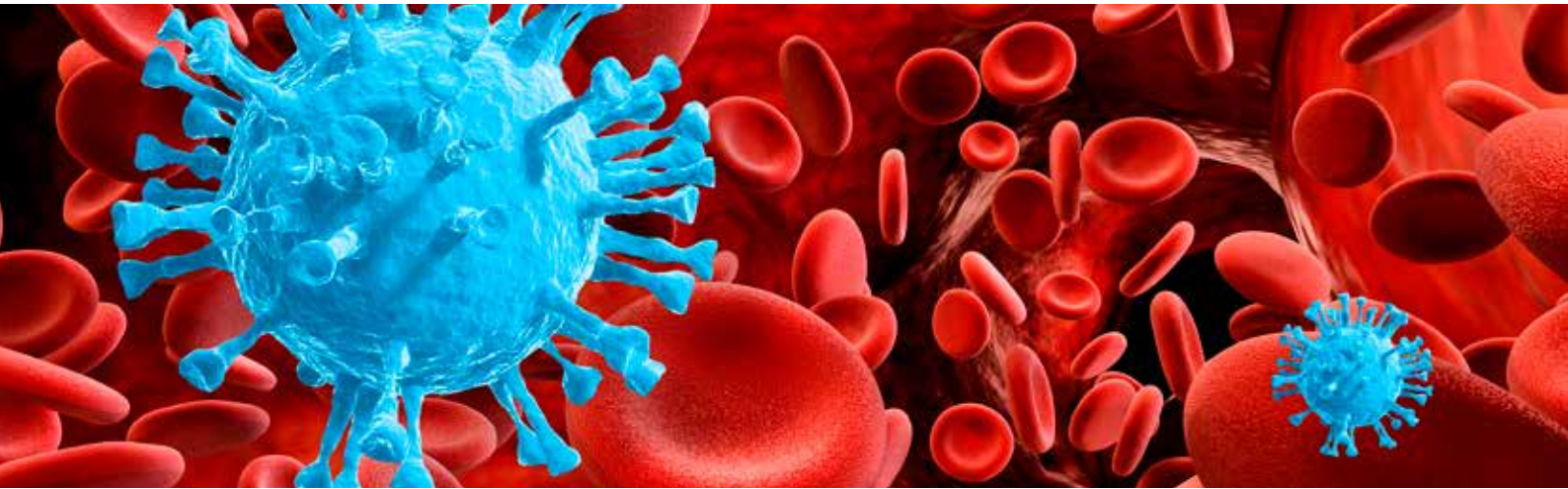


# trombose en antistolling



48<sup>E</sup> JAARGANG • NUMMER 1 • 2020



## Voorwoord

Het zijn bijzondere tijden. Voor velen van u zal het werk in de afgelopen periode sterk beïnvloed zijn door de coronacrisis. De begeleiding van de trombosedienstpatiënten moest worden aangepast, uw werk moest anders worden georganiseerd en we werden er allemaal, overal en op ieder moment mee geconfronteerd: lege straten, bussen en treinen, overal afstand houden en zo veel mogelijk thuis werken. De redactie hoopt dat u deze periode goed en gezond doorgekomen bent.

In deze moeilijke periode is het met hulp van velen toch gelukt een mooie en goed gevulde editie van ons Tijdschrift voor Trombose en Antistolling te realiseren. Uiteraard beginnen we met corona.

*Erik Klok* beschrijft de Nederlandse studie waarin is aangetoond dat COVID-19 patiënten op de intensive care een grote kans hebben om een trombose te ontwikkelen, ondanks het gebruik van standaard tromboseprofyaxe.

*Jaap Seelig* gaat uitgebreid in op antistolling bij patiënten met boezemfibrilleren en een hoog bloedingsrisico. Zijn review beschrijft veelvoorkomende discussiepunten rondom het gebruik van orale antistolling bij een hoog bloedingsrisico, bij een doorgemaakte bloeding en bij kwetsbare ouderen.

Morbide obesitas en bariatrische chirurgie kunnen invloed hebben op de farmacokinetiek van geneesmiddelen en op de effectiviteit en veiligheid hiervan. *Froukje Harkes-Idzinga*

en *Suzan Gipmans*, apothekers bij het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, praten u bij over antitrombotische medicatie na bariatrische chirurgie.

*Maarten Beinema*, lid van de TTA-redactie, behandelt het VKA-beleid in het DOAC-tijdperk: fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol. Dit artikel is in december 2019 gepubliceerd in het Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.

Op 18 oktober 2019 is *Albert Dreijer* gepromoveerd aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift 'Antithrombotic stewardship'. Deel I van dit proefschrift richtte zich op de prevalentie en risicofactoren voor het ontstaan van bloedingen en de ontwikkeling van een predictiemodel voor gehospitaliseerde patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken. In deel II van het proefschrift is het effect van een multidisciplinair stollingsteam (S-team) op de veiligheid en effectiviteit van antistollingsbehandeling onderzocht.

We eindigen deze editie met enkele korte samenvattingen van voordrachten die zijn gehouden tijdens de Applicatiecursus 2019. Hierin worden de kernboodschappen nog eens kort voor u herhaald.

De redactie hoopt dat u de komende tijd een moment kunt vinden om de inhoud van deze editie rustig tot u te nemen. **We wensen u veel succes bij uw werk in deze moeilijke omstandigheden. Blijf vooral gezond!**

# inhoud



## Trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten op de Intensive Care

F.H.J. Kaptein<sup>a,1</sup>, M.A.M. Stals<sup>a,1</sup>, M.J.H.A. Kruip<sup>b</sup>, F.A. Klok<sup>a</sup>,  
N.J.M. van der Meer<sup>c,d</sup>, M.S. Arbous<sup>e</sup>, D. Gommers<sup>f</sup>, K.M. Kant<sup>g</sup>,  
J. van Paassen<sup>e</sup>, M.V. Huisman<sup>a,2</sup>, H. Endeman<sup>f,2</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>b</sup> Afdeling Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>c</sup> Afdeling Anesthesiologie en Intensive Care, Amphia Ziekenhuis Breda, Oosterhout

<sup>d</sup> TIAS/Tilburg Universiteit, Tilburg

<sup>e</sup> Afdeling Intensive Care, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>f</sup> Afdeling Intensive Care Volwassenen, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>g</sup> Afdeling Intensive Care, Amphia Ziekenhuis, Breda

<sup>1</sup> Gedeelde eerste auteur

<sup>2</sup> Gedeelde laatste auteur

01 Voorwoord

02 Trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten op de Intensive Care

06 Antistolling bij patiënten met boezemfibrilleren en een hoog bloedingsrisico – een overzicht van veelvoorkomende discussiepunten

12 Antitrombotische medicatie na bariatrische chirurgie

14 VKA-beleid in het DOAC-tijdperk: fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol

19 Stollingsteam

21 Kernboodschappen Applicatiecursus 2019

21 DUTCH-AF

22 Medicatie op rol

23 P(OC)T-INR bepaling: Calibratie en verificatie

24 KPR Bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken

### Samenvatting en commentaar op

- F.A. Klok, et al., Thrombosis Research, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- F.A. Klok, et al, Thrombosis Research, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>

Infecties met het nieuwe SARS-CoV-2-virus gaan vaak gepaard met activatie van de bloedstolling. Dit werd reeds aan het begin van de pandemie beschreven in verscheidene casusbesprekingen en cohortstudies.<sup>1,4</sup> Verrassend genoeg werd daarin nog geen melding gemaakt van trombotische complicaties. In drie Nederlandse ziekenhuizen is de incidentie onderzocht van veneuze en arteriële trombotische complicaties in kritisch zieke COVID-19 patiënten op de Intensive Care.<sup>5,6</sup>

### Achtergrond

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) wordt veroorzaakt door het Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). COVID-19 gaat vaak gepaard met systemische stollingsactivatie, waarbij initiële studies uit China (sterk) verhoogde D-dimeer concentraties rapporteerden, evenals een matig verlengde protrombinetijd.<sup>1,3</sup> Dit beeld lijkt op dat van diffuse intravasale stolling (DIS), een ziektebeeld dat vaak gecompliceerd wordt door trombose.<sup>7</sup> Opvallend genoeg ontbreekt echter een trombopenie. De stollingsactivatie in

COVID-19 leek al vroegtijdig een voorspeller te zijn voor een ernstiger ziektebeloop, inclusief opname op de Intensive Care en overlijden.<sup>2-4</sup>

De hoge prevalentie van stollingsafwijkingen (coagulopathie) bij opgenomen COVID-19 patiënten roept verscheidene vragen op, zoals hoeveel patiënten daadwerkelijk trombotische complicaties ontwikkelen en hoe deze eventueel voorkomen kunnen worden.

Ondanks de snelle herkenning van de COVID-19 coagulopathie werd er in de initiële publicaties vrijwel niet over het optreden van trombotische complicaties gesproken.<sup>1-4</sup> Kennis van de incidentie hiervan is zeer relevant voor de behandeling van COVID-19 patiënten, zowel voor de juiste diagnostische benadering bij verdenking van diepe veneuze trombose of longembolie, als ook voor de besluitvorming omtrent de intensiteit van tromboseprofylaxe.

### **Incidentie trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten op de Intensive Care**

Om de incidentie van trombotische complicaties vast te stellen is een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd in drie Nederlandse ziekenhuizen: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Erasmus MC (EMC) en het Amphia Ziekenhuis. In deze ziekenhuizen is nagegaan hoe vaak veneuze en/of arteriële trombotische complicaties (i.e. longembolie, diepe veneuze trombose, myocardinfarct, herseninfarct en perifere arteriële embolie) voorkwamen in COVID-19 patiënten op de intensive care (IC). In totaal werden 184 patiënten geïncludeerd en in het kader van de studie gevolgd vanaf moment van opname op de IC tot aan ontslag van de IC, overlijden of einde van de studie (5 april), afhankelijk van wat zich het eerste voordeed. De mediane observatieduur bedroeg 7 dagen. In dit onderzoek werd een cumulatieve incidentie van 31% (95%-BI 20-41%) waargenomen, ondanks LMWH tromboseprofylaxe bij alle patiënten. De complicaties bestonden overwegend uit longembolieën (81%). In 38% van de patiënten werd een coagulopathie (gedefinieerd als verlenging van de prothrombintijd > 3 seconden of van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd van > 5 seconden) gezien, wat een onafhankelijke risicofactor bleek voor het ontwikkelen van trombotische complicaties (hazard ratio 4,1; 95%-BI 1,9-9,1). Belangrijk is te vermelden dat er geen screening werd uitgevoerd naar trombotische complicaties en dat patiënten alleen onderworpen werden aan diagnostische tests als de behandelend arts de aanwezigheid van trombose overwoog op basis van het klinisch beloop. Kanttekeningen bij deze uitkomsten waren de grote spreiding in observatietijd (mediaan 7 dagen, IQR 1-13 dagen) en het feit dat bij het eindigen van onze studie 139 patiënten (76% van het totale cohort) nog steeds op de IC lagen, en dus nog 'at risk' waren. Daarnaast was er een hoog concurrerend risico op overlijden ('competing risk of death'),

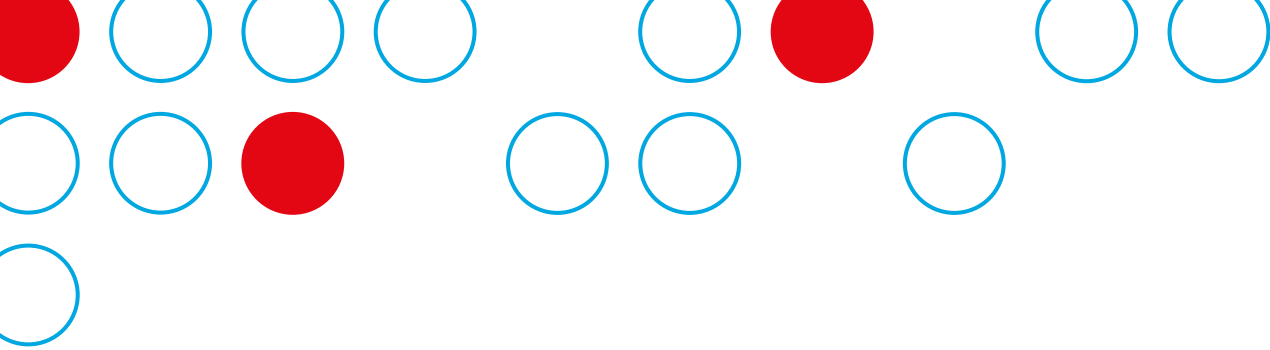
aangezien 13% van de patiënten overleed tijdens follow-up. De meeste patiënten hadden voor overlijden geen objectieve diagnostiek naar trombotische complicaties ondergaan.

Om deze resultaten te valideren werd een update van hetzelfde cohort uitgevoerd (met een verlengde follow-up tijd tot 22 april). Hierdoor verdubbelde de mediane observatieduur van 7 naar 14 dagen (IQR 6-19). Ook lag op dat moment nog maar 35% van de patiënten op de IC. De cumulatieve incidentie was in deze analyse nog hoger dan initieel beschreven, namelijk 49% (95%-BI 41-57%), na correctie voor sterfte. Het merendeel van de trombotische complicaties bestond uit longembolieën (87%), een kleiner deel bedroeg ischemische herseninfarcten (7%). Het ontwikkelen van trombotische complicaties was eveneens geassocieerd met een hoger risico op totale sterfte ('all-cause mortality'), met een hazard ratio van 5,4 (95%-BI 2,4-12). Deze studie update bevestigde de hoge cumulatieve incidentie van trombose in deze patiëntengroep. Een overeenkomstig hoge cumulatieve incidentie van 47% (veneuze trombose alleen; na 14 dagen observatieduur) werd gezien in een andere Nederlandse studie<sup>8</sup>, en ook overige publicaties lieten vergelijkbare resultaten zien.<sup>9-13</sup>

### **Implicaties**

De hoge incidentie van trombotische complicaties benadrukt het belang van het strikt toepassen van tromboseprofylaxe bij alle opgenomen COVID-19 patiënten. Gezien het gebrek aan bewijs en het risico op bloedingscomplicaties wordt standaard therapeutische antistolling niet geadviseerd. Wel is een hoogproylactische (lees: dubbele) dosering laag-moleculuwigewichtheeparine (LMWH) te overwegen bij COVID-19 patiënten, opgenomen op de IC, dan wel met een uitgesproken coagulopathie.<sup>14</sup> Een verlengde tromboseprofylaxe, zelfs na ontslag, dient overwogen te worden als patiënten na ontslag nog volledig immobiel zijn.

De klinische verdenking op longembolieën wordt bemoeilijkt door de overlap met de presenterende klachten van een COVID-19 infectie (dyspnoe, hoesten, maar ook thoracale pijn en hemoptoë). Het is daarom niet zinvol om standaard diagnostiek naar longembolieën in te zetten bij COVID-19 patiënten, maar de diagnose moet wel overwogen worden in situaties van acute en/of onbegrepen verslechtering, nieuwe of onbegrepen tachycardie, onbegrepen (i.e. niet duidelijk infectieuze) persisterende koorts, ECG-afwijkingen, die passen bij overbelasting van de rechterventrikel, klinische tekenen van een diepe veneuze trombose (DVT) van de extremiteiten en/of hypotensie. Bij geïntubeerde en beademde patiënten op de IC kan ook een moeizame invasieve beademing (door bijvoorbeeld toegenomen dode ruimte ventilatie) een aanwijzing vormen. Door de recent opgedane kennis over het veelvuldig voorkomen van trombose bij COVID-19 patiënten wordt er inmiddels laagdrempeliger diagnostiek naar het bestaan van longembolie of DVT verricht. Ondanks de verlaagde specificiteit van de



D-dimeertest voor longembolie bij patiënten met een coagulopathie en infectie, is er geen reden om aan te nemen dat de sensitiviteit hiervan afneemt door COVID-19. Voor de diagnostiek van longembolieën bij COVID-19 patiënten kan daarom ook gebruik gemaakt worden van gevalideerde diagnostische standaardalgoritmes als het YEARS-algoritme.<sup>15</sup>

Tenslotte is het vooralsnog onduidelijk, of de tromboses daadwerkelijk een embolische origine hebben vanuit een diepe veneuze trombose in de been- of bekkenvenen (klassieke veneuze trombo-embolie) of een in-situ immunotrombose in de longslagaders zelf zijn. Bewijs voor het eerste komt uit een Franse studie, die met screenende echografie een DVT vond in 69% van de IC patiënten met COVID-19.<sup>16</sup> Bewijs voor het laatste komt uit autopsiestudies, waarin lokaal gevormde microtrombi in longweefsel gevonden werden.<sup>17</sup>

### **Toekomst**

Onze studie beschrijft een zeer hoge cumulatieve incidentie van trombotische complicaties in COVID-19 patiënten op de IC, waarmee het belang van intensieve tromboseprofylaxe in deze groep benadrukt wordt. Nader onderzoek naar de optimale dosering en duur van de profylactische dosis is aangewezen, net als onderzoek naar de precieze pathofysiologie en specifieke risicofactoren. ●



## Referenties

1. Chen, T., et al., *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study*. Bmj, 2020. 368: p. m1091.
2. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. 382(18): p. 1708-1720.
3. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. Jama, 2020. 323(11): p. 1061-9.
4. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
5. Klok, F.A., et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb Res, 2020. 191: p. 145-147.
6. Klok, F.A., et al., *Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis*. Thromb Res, 2020. 191: p. 148-150.
7. Wada, H., et al., *Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines*. J Thromb Haemost: JTH, 2013. 11.
8. Middeldorp, S., et al., *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020.
9. Thomas, W., et al., *Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom*. Thromb Res, 2020. 191: p. 76-77.
10. Bompard, F., et al., *Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia*. Eur Respir J, 2020: p. 2001365.
11. Poissy, J., et al., *Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence*. Circulation. 0(0).
12. Helms, J., et al., *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study*. Intensive Care Med, 2020: p. 1-10.
13. Lodigiani, C., et al., *Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy*. Thromb Res, 2020. 191: p. 9-14.
14. Nederlandse Internisten Vereniging. *Leidraad COVID-19 coagulopathie. 2020*.
15. van der Hulle, T., et al., *Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study*. The Lancet, 2017. 390(10091): p. 289-297.
16. Llitjos, J.-F., et al., *High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients*. J Thromb Haemost, 2020; 00: 1-4.
17. Dolhnikoff, M., et al., *Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020. 18(6): p. 1517-1519.



# Antistolling bij patiënten met boezemfibrilleren en een hoog bleedingsrisico – een overzicht van veelvoorkomende discussiepunten

Jaap Seelig<sup>1,4</sup>; Ron Pisters<sup>1</sup>; Martin Hemels<sup>1,2</sup>; Menno Huisman<sup>3</sup>; Hugo ten Cate<sup>4,5</sup>; Marco Alings<sup>6,7</sup>

Affiliaties: Afdeling Cardiologie, Rijnstate, Arnhem, Nederland<sup>1</sup>; Afdeling Cardiologie, Radboudumc, Nijmegen, Nederland<sup>2</sup>; Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederland<sup>3</sup>; Afdeling Interne geneeskunde, cardiovasculair onderzoeksinstituut Maastricht, Maastricht, Nederland<sup>4</sup>; Trombosedienst Maastricht, Maastricht, Nederland<sup>5</sup>; Afdeling Cardiologie, Amphia Ziekenhuis, Breda, Nederland<sup>6</sup>; Divisie Hart en Longen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Nederland<sup>7</sup>.

Corresponderende auteur: Martin Hemels, Afdeling cardiologie, Rijnstate, Wagnerlaan 55, 6815 AD, Arnhem, Tel +31 64 126 8279  
Email: mhemels@rijnstate.nl

## Samenvatting

**Boezemfibrilleren (AF) is de meest voorkomende hartritme stoornis en is geassocieerd met hartfalen, sterfte en herseninfarcten.<sup>1</sup> Orale antistolling verlaagt het risico van een herseninfarct, maar verhoogt het bleedingsrisico. Bij hoogrisicopatiënten wordt daarom soms afgezien van het voorschrijven van antistolling.<sup>2,4</sup> Patiënten met het hoogste bleedingsrisico hebben echter vaak ook het hoogste risico op een herseninfarct. Deze review beschrijft veelvoorkomende discussiepunten rondom het gebruik van orale antistolling bij een hoog bleedingsrisico, bij een doorgemaakte bloeding en bij kwetsbare ouderen.**

## Huidige trends in antistollingsbeleid bij een verhoogd bleedingsrisico

De CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-score en de HAS-BLED-score zijn de meest gebruikte modellen om het risico op respectievelijk beroerte of bloeding in te schatten bij AF. Bij de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-score wordt er een punt toegekend voor congestief hartfalen of een ejection fractie <40%, hypertensie, leeftijd ≥75 (2 punten), diabetes mellitus, herseninfarct/TIA/systemische trombo-embolie (2 punten), vaatlijden, leeftijd 65-74 en vrouwelijke geslacht. Bij de HAS-BLED-score wordt er een punt toegekend voor (onvoldoende behandelde) hypertensie, verminderde leverfunctie, verminderde nierfunctie, herseninfarct, eerder doorgemaakte bloeding of anemie, labiele INR (TTR <60%), leeftijd >65, overmatig alcoholgebruik (>8 eenheden/week) en NSAID/TAR gebruik. Een hoger puntentotaal voorspelt een hogere kans op respectievelijk een beroerte of een bloeding.

Bij patiënten met AF en een hoog ingeschat bleedingsrisico wordt ondanks een indicatie voor orale antistolling met enige regelmaat toch geen antistolling voorgeschreven.<sup>2,5,7</sup>

Uit de wereldwijde, prospectieve, observationele GARFIELD-AF registratie blijkt dat 30% van de patiënten met AF en een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-score ≥2 niet behandeld werd met orale antistolling.<sup>2</sup> De sterkste voorspellers voor het niet gebruiken van antistolling waren het gelijktijdig gebruik van trombocyten-aggregatieremmers (TAR) (Odds Ratio (OR) 15,0; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 14,1-15,8) en een eerder doorgemaakte bloeding (OR 2,5; 95%-BI 2,2 – 3,0). Vergeleken met patiënten die wel antistolling gebruikten, hadden patiënten zonder antistolling een verhoogd risico op sterfte (5,3% vs 3,9%, p<0,001) en herseninfarct of systemische trombo-embolie (1,6% vs 1,1%, p<0,001), maar een lager risico op ernstige bloedingen (0,5% vs 0,8%, p<0,001). In de Amerikaanse NCDR PINNACLE AF-registratie en in een Duitse verzekeringsdatabase werden vergelijkbaar hoge percentages van non-prescriptie gezien.<sup>6,7</sup> In de NCDR PINNACLE werd tevens gekeken naar voorspellers hiervan, waarbij een hoge HAS-BLED score voorspellend bleek voor het niet voorschrijven van antistolling. Uit een retrospectieve Nederlandse studie bleek dat 45 van de 89 patiënten (51%) die voor een eerste herseninfarct opgenomen werden en bekend waren met AF, onvoldoende behandeld werden met orale antistolling.<sup>8</sup> De auteurs berekenden dat met het strikt volgen van de richtlijnen voor antistolling bij AF, 20 van de 89 (22%) van de herseninfarcten voorkomen had kunnen worden. In een Canadese registratie werd zelfs 90% van de 597 patiënten die opgenomen waren met een herseninfarct en bekend AF niet volgens de richtlijnen behandeld met antistolling.<sup>9</sup>

## Antistolling bij patiënten met een hoog bleedingsrisico

De huidige literatuur laat zien dat het gebruik van antistolling steeds belangrijker wordt naarmate het risico op beroerte stijgt, ongeacht de HAS-BLED score.

Om de risico-batenbalans van antistolling bij patiënten met AF te bepalen, wordt in verschillende studies gebruik gemaakt van

de 'Net Clinical Benefit' (NCB).<sup>10</sup> In een grote Zweedse studie met 182.678 AF-patiënten werd bij patiënten met CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score van 0 (i.e. mannen zonder risicofactoren) geen voordeel gezien van behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) ten opzichte van het niet behandelen met orale antistolling (NCB 0,0; 95%-BI -0,1-0,1).<sup>11</sup> In patiënten met CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score  $\geq 1$  werd er echter een positieve NCB gezien. De NCB was het hoogst in patiënten met het hoogste risico op een beroerte, ongeacht de HAS-BLED-score. In een grote Deense studie werden vergelijkbare resultaten gezien, waarbij bij vitamine K-antagonisten (VKA's) versus geen antistolling een positieve NCB werd gezien in patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score  $\geq 2$ .<sup>12</sup> In deze studie was de NCB met VKA's het grootst in patiënten met HAS-BLED  $\geq 3$  (NCB 2,2; 95%-BI 1,9-2,5). In een andere Deense studie waren ook directe orale anticoagulantia (DOAC) meegenomen, waarbij een positieve NCB bij CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  werd gezien ongeacht of patiënten werden behandeld met een VKA of een DOAC.<sup>13</sup> Ondanks de beperkingen van observationele studies, geeft dit enige grond om juist patiënten met een hoog bloedingsrisico te behandelen met antistolling.

### (Her-)starten van antistolling na een bloeding

Een van de meest voorkomende redenen om geen antistolling in AF voor te schrijven is een (recente) bloeding, vooral bij intracraniale bloedingen.<sup>2,3,14,15</sup> De huidige studies tonen echter dat in verreweg de meeste patiënten er een positieve NCB is om antistolling na een bloeding te hervatten. Het optimale moment van hervatten van antistolling is echter minder duidelijk.

Een recent gepubliceerde meta-analyse van 5.685 AF-patiënten die een ernstige bloeding hadden gehad, liet zien dat het hervatten van antistolling leidde tot een 46% lager risico op een trombo-embolisch event en een 10,8% absolute risicoverlaging op sterfte ten opzichte van patiënten waarbij de antistolling niet werd hervat.<sup>16</sup> Alhoewel het hervatten van antistolling wel leidde tot meer ernstige bloedingen (OR 1,85; 95%-BI 1,48-2,30), was er geen verhoogd risico op het terugkrijgen van dezelfde bloeding als waarvan patiënten waren hersteld. Het hervatten van antistolling toonde tevens een positieve NCB (0,11; 95%-BI 0,09-0,14) in een model waarin trombose, sterfte en bloedingen meegenomen waren.

Het hervatten van antistolling na een intracraniale bloeding verminderde het risico op een trombo-embolisch event zonder een significante toename van het risico op een (recidief) intracraniale bloeding.<sup>16,17</sup> Het hervatten van antistolling is tevens geassocieerd met een beter functioneel herstel.<sup>18</sup> Het is echter belangrijk op te merken dat de studies naar intracraniale bloedingen en antistolling in AF alleen observationeel van aard waren.<sup>16,19</sup> Hierdoor kan er bijvoorbeeld sprake zijn geweest van 'confounding by indication', wat wil zeggen dat de patiënten bij wie antistolling werd hervat mogelijk een minder invaliderende bloeding hadden gehad dan de patiënten bij wie geen

Bij NCB worden de baten van orale antistolling (afname in herseninfarct) verminderd met de kosten (toename in intracraniale bloedingen), waarbij de klinische impact van een intracraniale bloeding (arbitrair) 1,5 keer zwaarder wordt gewogen dan de klinische impact van een ischemisch herseninfarct:  $NCB = (\text{herseninfarct}_{\text{zonder antistolling}} - \text{herseninfarct}_{\text{onder antistolling}}) - 1,5 * (\text{intracraniale bloeding}_{\text{onder antistolling}} - \text{intracraniale bloeding}_{\text{zonder antistolling}})$ . Bij NCB  $> 0$  is de kosten-baten analyse positief, de afname in ischemisch herseninfarct weegt zwaarder dan de toename in intracraniale bloedingen.

antistolling hervat was. Er lopen momenteel twee gerandomiseerde onderzoeken naar de veiligheid en effectiviteit van het hervatten van antistolling na een intracraniale bloeding. In de Nederlandse APACHE-AF studie wordt apixaban vergeleken met geen antistolling of TAR.<sup>20</sup> De SoSTART studie heeft een vergelijkbare design als APACHE-AF, met als belangrijkste verschil dat de keuze van antistolling (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, warfarine, fenindion of acenocoumarol) aan de behandelend arts wordt overgelaten.<sup>21</sup>

Het optimale moment van het hervatten van antistolling na een bloeding is minder goed onderzocht. In het geval van een gastro-intestinale bloeding kan het herstarten van antistolling overwogen worden na 7-14 dagen.<sup>22</sup> Een enkele studie suggereert dat de herstart wellicht eerder kan, maar de resultaten hierover spreken elkaar tegen.<sup>23-25</sup> Het is onduidelijk wanneer antistolling na een intracraniale bloeding het beste hervat kan worden.<sup>26,27</sup> Behalve een gebrek aan onderzoek, komt dit ook doordat de optimale timing van herstart sterk afhankelijk is van factoren zoals de precieze bloedingslocatie of een eerder doorgemaakt lacunair infarct.<sup>26</sup> Het beste is daarom om het wel of niet hervatten van antistolling na een intracraniale bloeding, en het optimale moment daarvan, per patiënt te bespreken in een multidisciplinair team.<sup>1,26</sup>

### Antistolling bij kwetsbare ouderen

Bij kwetsbare ouderen met AF wordt in de praktijk ook vaak geen antistolling voorgeschreven.<sup>28,29</sup> Een verhoogd valrisico en cognitieve achteruitgang worden het meest genoemd als redenen voor het onthouden van antistolling.<sup>4</sup> Een toenemende hoeveelheid literatuur suggereert echter dat antistolling niet onthouden moet worden op basis van kwetsbaarheid alleen.<sup>30-35</sup>

Een verhoogd valrisico is een belangrijke parameter van kwetsbaarheid en is geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte, herseninfarct en bloedingen.<sup>30-32</sup> De verschillende studies laten echter tegensprekende resultaten zien als het gaat om het risico op intracraniale bloedingen bij patiënten die eerder gevallen zijn of een verhoogd valrisico hebben.<sup>30-33</sup> In de ENGAGE-AF TIMI-48 trial werden niet meer intracraniale bloedingen gezien bij patiënten met een verhoogd valrisico, alhoewel deze patiënten wel 88% vaker een valgerelateerde

botbreuk hadden (controle eindpunt).<sup>32</sup> In de ARISTOTLE trial was een eerdere val wel geassocieerd met een tweevoudig verhoogd risico op een intracraniale bloeding (HR 1,96; 95%-BI 1,06-3,61).<sup>31</sup> In beide studies waren de veiligheid en effectiviteit van respectievelijk edoxaban en apixaban ten opzichte van VKA onveranderd in patiënten met een hoog valrisico.<sup>31,32</sup> Ook observationele studies tonen tegensprekende resultaten. Echter, het is belangrijk om te beseffen dat de NCB van antistolling stijgt met de leeftijd en het hoogst is in de alleroudsten.<sup>34,35</sup> De aanbeveling is dan ook om niet op basis van valrisico alléén antistolling te onthouden.<sup>27</sup>

Ook verminderde cognitie of dementie zijn veelvoorkomende redenen om geen antistolling voor te schrijven.<sup>4</sup> Net als met vallen zou dit echter geen reden mogen zijn om alleen op basis daarvan geen antistolling voor te schrijven.<sup>27</sup> Het gebruik van antistolling bij deze patiënten kan natuurlijk wel een uitdaging zijn, waarbij het van belang is om extra aandacht te besteden aan therapietrouw.<sup>27</sup> Het gebruik van antistolling vergeleken met geen antistolling is bij patiënten met dementie geassocieerd met een verlaagd risico op een herseninfarct (HR 0,76; 95%-BI 0,59-0,98) en sterfte (HR 0,84; 95%-BI 0,59-0,98), met een vergelijkbaar risico op bloedingen (HR 1,08; 95%-BI 0,87-1,35). Evenmin was er geen verschil in traumatische dan wel non-traumatische intracraniale bloedingen.<sup>36</sup> Tevens is AF geassocieerd met dementie en cognitieve achteruitgang, en zijn er aanwijzingen dat orale antistolling cognitieve achteruitgang bij deze patiënten tegen zou kunnen gaan.<sup>37</sup>

### Behandeling van hoogrisicopatiënten in de praktijk

De focus tijdens de behandeling met antistolling bij hoogrisicopatiënten moet met name liggen op het verlagen van het risico op bloedingen en herseninfarcten. Het is van belang om bekend te zijn met risicofactoren voor zowel bleedings- als trombo-embolische complicaties, en door adequate behandeling van hypertensie, of het ontmoedigen van alcoholgebruik, het risico op bleedingscomplicaties zo laag mogelijk te maken. Een stappenplan hierover is te vinden in **tabel 1**. Meer achtergrondinformatie hierover kan in de Engelstalige review gevonden worden. Een samenvatting van aanbevelingen uit deze review is terug te vinden in **tabel 2**.

### Conclusie

Antistollingsbehandeling bij patiënten met AF blijft een belangrijk onderwerp van onderzoek en discussie, zeker in onze vergrijzende populatie. De risico-batenbalans wijst ook bij patiënten met AF en een hoog risico op bloedingen vaak in de richting van antistolling voorschrijven. Het verhoogde bleedingsrisico weegt in het algemeen niet op tegen het voordeel van een verlaagd risico op trombo-embolische complicaties van de in dit overzicht beschreven patiëntgroepen. De focus moet daarom niet liggen op het onthouden van antistolling, maar op een integrale aanpak om het risico op bloedingen en trombose zo laag mogelijk te houden. ●





**Tabel 1. Stappenplan bij hoogrisicopatiënten met AF**

<b>1. Maak een inschatting van de risico-batenbalans van antistolling</b>	
Schat het risico op een herseninfarct in (e.g. CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)	
Identificeer bekende bloedingsrisicofactoren (e.g. anemie, leeftijd, eerder doorgemaakte bloeding, verminderde nierfunctie, etc.)	
<b>2. Behandelplan</b>	
Optimaliseer de behandeling van aanpasbare risicofactoren:	
Hypertensie	Streefwaarde systolische bloeddruk < 140 mmHg, voor zover haalbaar
Overmatig alcoholgebruik (≥ 8 EH/week)	Ontmoedig alcoholgebruik
Labiele INR (Time in Therapeutic Range (TTR) < 60%)	Overweeg switch naar een DOAC In het geval van voorkeur voor een VKA: • Vaker monitoren • Switch naar een langwerkende VKA
NSAID's, sterke P-gp remmers (bij DOAC), of TAR's.	Vermijd deze medicijnen voor zover mogelijk. Overweeg een switch naar een medicijn van een andere klasse. In het geval van TAR gebruik, overweeg een switch van VKA naar een DOAC.
Overweeg concomitante behandeling met een protonpompremmer bij: • Eerder doorgemaakte gastro-intestinale bloeding of een maagzweer • Maligniteit • Concomitant gebruik TAR of NSAID's	
<b>3. Monitoringsplan</b>	
Bepaal het hemoglobine en de nierfunctie in ieder geval jaarlijks	
Stimuleer en monitor therapietrouw	
Vraag actief naar bloedingen	

**Tabel 2 Samenvatting van aanbevelingen**

Discussiepunt	Aanbevelingen
<b>Hoog bloedingsrisico</b>	
Algemeel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Een hoog bloedingsrisico is meestal geen contra-indicatie, gezien het herseninfarctrisico in de regel zwaarder weegt dan het bloedingsrisico.</li> <li>Zie ook tabel 1 voor een gedetailleerde samenvatting van aanbevelingen bij deze patiënten.</li> </ul>
<b>Recent doorgemaakte ernstige bloeding</b>	
Algemeel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het lijkt in de regel gunstig te zijn om antistolling na een ernstige bloeding te hervatten.</li> <li>Het optimale moment van het hervatten van de antistolling is niet uitgebreid onderzocht.</li> </ul>
Gastro-intestinale bloeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het hervatten van antistolling is in de regel aanbevolen.</li> <li>Het hervatten van antistolling kan al na 7 - 14 dagen na een gastro-intestinale bloeding overwogen worden.</li> </ul>
Intracranieële bloeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het hervatten van antistolling is in de meeste gevallen gunstig, maar het is aanbevolen om dit in een multidisciplinair team te bespreken aangezien deze afweging afhankelijk is van vele factoren.</li> <li>Het optimale moment van het hervatten van antistolling is onbekend. Als antistolling hervat wordt, dan wordt het als veilig beschouwd als dit na vier weken gebeurt.</li> </ul>
<b>Kwetsbare ouderen</b>	
Algemeel	Kwetsbaarheid en leeftijd zijn geen algemene contra-indicaties voor antistolling.
Hoog valrisico	Een hoog valrisico, of een of meerdere valpartijen, zijn geen algemene contra-indicaties voor antistolling.
Cognitieve achteruitgang	Antistolling moet in de regel niet onthouden worden bij patiënten met cognitieve achteruitgang of dementie. De haalbaarheid van antistolling wat betreft therapietrouw moet altijd gecontroleerd en in de gaten gehouden worden.



## Referenties

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
2. Martin A, Siegal D, Verbrugge F et al. Why do clinicians withhold anticoagulation in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score  $\geq 2$ ? *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2019;11:83-84.
3. Pisters R, van Vugt SPG, Brouwer MA et al. Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J*. 2017;25:551-558.
4. Bahri O, Roca F, Lechani T et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:71-76.
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
6. Lubitz SA, Khurshid S, Weng LC, et al. Predictors of oral anticoagulant non-prescription in patients with atrial fibrillation and elevated stroke risk. *Am Heart J*. 2018;200:24-31.
7. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost*. 2012;107:1053-1065.
8. Pisters R, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, et al. The likelihood of decreasing strokes in atrial fibrillation patients by strict application of guidelines. *Europace*. 2010;12:779-784.
9. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235-240.
10. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297-305.
11. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298-2307.
12. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-749.
13. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:584-589.
14. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, et al. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2017;117:1448-1454.
15. Gattellari M, Worthington JM, Zwar NA et al. The management of non-valvular atrial fibrillation (NVAf) in Australian general practice: bridging the evidence-practice gap. A national, representative postal survey. *BMC Fam Pract*. 2008;9:62.
16. Proietti M, Romiti GF, Romanazzi I, et al. Restarting oral anticoagulant therapy after major bleeding in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;261:84-91.
17. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:1594-1600.
18. Murphy MP, Kuramatsu JB, Leasure A, et al. Cardioembolic Stroke Risk and Recovery After Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018;49:2652-2658.
19. Smit MD, Van Gelder IC. Resumption of anticoagulation after major bleeding decreases the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *Evid Based Med*. 2017;22:107-108.
20. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et al. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:393.
21. Start or STop Anticoagulants Randomised Trial (SoSTART). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153150>. Accessed 01-apr-2020.

- 
22. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113:662-668.
  23. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2012;172:1484-1491.
  24. Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:328-335.
  25. Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol.* 2017;177:185-197.
  26. Li YG, Lip GYH. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20:32.
  27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-1393.
  28. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the Impact of Frailty on Prescription of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation.* 2018;10:1870.
  29. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing.* 2018;48:196-203.
  30. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, et al. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med.* 2014;127:972-978.
  31. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131:269-275 e262.
  32. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1169-1178.
  33. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005;118:612-617.
  34. Patti G, Lucerna M, Pecun L, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005657.
  35. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world. *Heart Rhythm.* 2019;16:31-37.
  36. Subic A, Cermakova P, Religa D, et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis.* 2018;61:1119-1128.
  37. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia. *Eur Cardiol.* 2016;11:49-53.

# Antitrombotische medicatie na bariatrische chirurgie

Froukje Harkes-Idzinga en Suzan Gipmans  
Apothekers KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum

**Morbide obesitas en bariatrische chirurgie kunnen invloed hebben op de farmacokinetiek van geneesmiddelen en op de effectiviteit en veiligheid hiervan. Bij morbide obesitas kan bijvoorbeeld het verdelingsvolume veranderd zijn. Ook is de activiteit van verschillende cytochroom P450 (CYP)-enzymen veranderd, bijvoorbeeld van CYP3A4. Dit enzym is betrokken bij de omzetting en afbraak van veel geneesmiddelen, waaronder rivaroxaban en apixaban.<sup>1,2</sup> Morbide obese patiënten met een BMI van 40 kg/m<sup>2</sup> of hoger of met een BMI van  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en aan obesitas gerelateerde aandoeningen, zoals hypertensie en diabetes mellitus type II, komen in aanmerking voor een maagverkleining ofwel bariatrische chirurgie. Er bestaan verschillende vormen hiervan. De belangrijkste varianten zijn: verstelbare maagband, *gastric sleeve*, *Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)* en *mini gastric bypass*.<sup>1</sup> Zie hiervoor figuur 1.**

## Restrictieve ingrepen

Bij de verstelbare maagband en de *gastric sleeve* is er sprake van een restrictieve ingreep. Het volume van de maag wordt verkleind, bij een *gastric sleeve* tot ongeveer 100-150 ml. Hierdoor kan er minder voedsel worden ingenomen en treedt sneller een verzadigd gevoel op. Na een restrictieve ingreep kan de maaglediging versneld zijn. Ook is het distributievolume (restvolume van de maag) verkleind, kan de pH in de maag verhoogd zijn en is er sprake van verminderde menging in de maag en een afgenomen blootstelling aan enzymen. Dit alles kan invloed hebben op de kinetiek van geneesmiddelen en daarmee ook op de werking en veiligheid.<sup>1</sup>

## Restrictief-malabsorptieve ingrepen

Bij een RYGB wordt het volume van de maag verkleind tot ongeveer 30-60 ml (*pouch*). De *pouch* wordt aangesloten op het jejunum. De restmaag, het duodenum en een deel van het jejunum worden verderop aangesloten op de dunne darm. Als gevolg hiervan komen de verteringssappen uit maag, pancreas en gal later bij het voedsel in het jejunum. Bij een *mini gastric bypass* wordt de maag verkleind tot een buisvormige pouch. Deze wordt aangesloten op de dunne darm na een omleiding van ongeveer twee meter.<sup>1</sup>

Beide ingrepen zijn restrictief-malabsorptief. Er kan niet alleen minder voedsel worden ingenomen, er worden ook minder voedingsstoffen opgenomen.<sup>1</sup>

Na een RYGB kan de maaglediging vertraagd zijn. Ook is het distributievolume verkleind, kan de pH in de maag verhoogd zijn en is er sprake van verminderde menging in de maag en een afgenomen blootstelling aan enzymen. Verder is het absorptieoppervlak in de dunne darm kleiner doordat een deel hiervan wordt overgeslagen, is er een verminderde blootstelling aan galzouten, kan de entero-hepatische kringloop zijn veranderd, is de functie van darmwandtransporters verminderd en is de intestinale doorlooptijd verkort. Dit alles kan invloed hebben op de kinetiek van geneesmiddelen en daarmee ook op de werking en veiligheid.<sup>1</sup>

## Deficiënties vitamines en mineralen

Na een bariatrische operatie, vooral na restrictief-malabsorptieve ingrepen, is er een risico op deficiënties van vitamines en mineralen. Vooral aan vitamine A, B1, B12, D, foliumzuur, calcium en ijzer kan een tekort ontstaan. Daarom is levenslang suppletie nodig met voedingssupplementen. Er zijn voedingssupplementen waarvan de samenstelling is afgestemd op het type operatie.<sup>1,3</sup>

## Gevolgen bariatrische chirurgie voor antitrombotische medicatie<sup>4</sup>

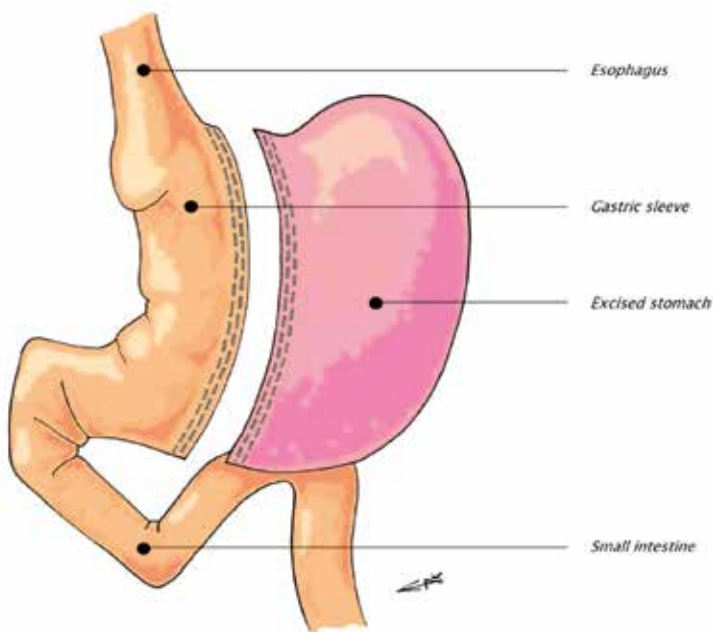
Over DOAC's is in de wetenschappelijke literatuur weinig tot geen informatie bekend over toepassing bij bariatrische patiënten. Omdat het effect van DOAC's niet goed te monitoren is, luidt het huidige advies om een alternatief te kiezen: als profylaxe een laag-moleculgewicht heparine (LMWH) en als behandeling een vitamine K-antagonist.

Voor vitamine K-antagonisten (VKA's) zijn er uit studies met warfarine aanwijzingen dat in de periode kort na een *gastric bypass* operatie een lagere dosering nodig is. Na verloop van tijd neemt de benodigde dosis langzaam toe. Er moet rekening worden gehouden met fluctuaties in de dosering. Een frequentere controle van de INR is nodig tot een stabiele waarde is bereikt.

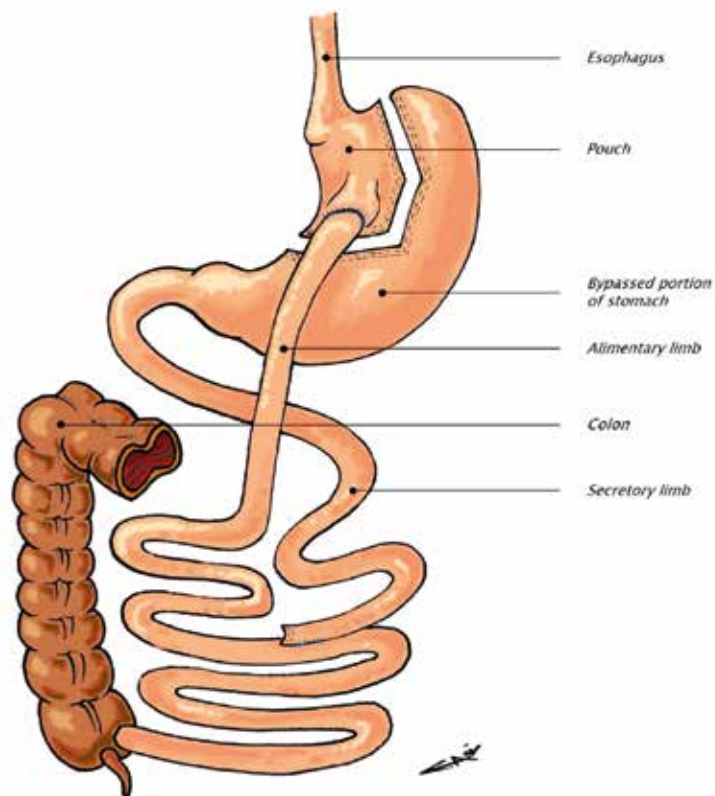
Voor LMWH's wordt vanwege de parenterale toediening geen invloed van bariatrische chirurgie verwacht.

Voor salicylaten als trombocytenuitremmer is bij bariatrische patiënten geen dosisaanpassing nodig. Het is niet bekend of het risico op een maagbloeding verhoogd is.

Bij gebruik van de P2Y12-remmers clopidogrel, prasugrel en ticagrelor na bariatrische chirurgie kan theoretisch het risico op een maagbloeding verhoogd zijn. In Nederland wordt echter na een maagverkleining standaard een protonpompremmer (maagbeschermer) voorgeschreven. Daarom kunnen bariatrische patiënten P2Y12-remmers gebruiken.



**Figuur 1a.** gastric sleeve<sup>5</sup>



**Figuur 1b.** Roux-en-Y gastric bypass<sup>5</sup>

### Totstandkoming adviezen en verwijzing

Het Geneesmiddel Informatie Centrum (GIC) van apothekersorganisatie KNMP heeft samen met een expertpanel adviezen opgesteld voor gebruik van o.a. antistollingsmiddelen na bariatrische chirurgie. De huidige adviezen voor antistollingsmiddelen zijn hierboven beschreven.

De adviezen zijn gebaseerd op wetenschappelijke onderbouwing, klinische expertise en praktische haalbaarheid en zijn tot stand gekomen op basis van consensus in het expertpanel. Vaak is weinig informatie beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur.

De adviezen kunnen wijzigen op basis van nieuwe wetenschappelijke literatuur of voortschrijdend inzicht. De meest actuele adviezen kunnen apothekers en artsen raadplegen in hun respectievelijke Apotheek Informatie Systeem (AIS) of voorschrijfsysteem. ●

### Referenties:

1. Kennisdocument Geneesmiddelen bij morbide obesitas en bariatrische chirurgie. KNMP, februari 2020
2. Informatorium Medicamentorum op KNMP Kennisbank
3. Yska JP, Van Roon E. Het gebruik van geneesmiddelen na bariatrische chirurgie. PiL 2017, editie 2, [www.pil-nascholing.nl](http://www.pil-nascholing.nl)
4. KNMP Kennisbank, Medicatiebewaking
5. Yska, J. P. (2017). Exploring optimal pharmacotherapy after bariatric surgery: where two worlds meet. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen.

Dit artikel is in december 2019 gepubliceerd in het Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1718.

## VKA-beleid in het DOAC-tijdperk: fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol

Dr. Maarten J. Beinema<sup>a\*</sup>, dr. Henk J. Adriaansen<sup>b</sup>, prof. dr. Hugo ten Cate<sup>c</sup>, dr. Laura M. Faber<sup>d</sup>,  
dr. Angelique T.M. van Holten-Verzantvoort<sup>e</sup>, dr. Melchior C. Nierman<sup>f</sup>, dr. R.W.L.M. Niessen<sup>g</sup> en em. prof. dr. J.R.B.J. Brouwers<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Arts Regionaal Antistollingscentrum Deventer en KCL Deventer Ziekenhuis.

<sup>b</sup> Arts klinische chemie en hoofd KCHL, Trombosedienst, Gelre ziekenhuizen Apeldoorn en Zutphen.

<sup>c</sup> Hoogleraar Klinische trombose en hemostase, Trombose Expertisecentrum en Cardiovasculair Onderzoeksinstituut Maastricht, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

<sup>d</sup> Internist/hematoloog en medisch leider trombosedienst, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk en Starlet DC, Alkmaar.

<sup>e</sup> Internist, arts trombosedienst voor het Gooi en medisch leider trombosedienst Franciscus Gasthuis & Vlietland.

<sup>f</sup> Arts Trombosezorg, Atalmedial, Amsterdam.

<sup>g</sup> Klinisch chemicus, OLVG, Amsterdam.

<sup>h</sup> Emeritus hoogleraar farmacotherapie & klinische farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

\* Correspondentie: m.beinema@dz.nl.

Citeer als: Beinema MJ, Adriaansen HJ, ten Cate H, Faber LM, van Holten-Verzantvoort ATM, Nierman MC, Niessen RWLM, Brouwers JRB. VKA-beleid in het DOAC-tijdperk: fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1718.

**Kernpunten:** • VKA's hebben nog steeds een plaats naast de DOAC's als antistollingsmiddelen. • Fenprocoumon leidt, dankzij een lange halfwaardetijd, tot een betere tijd in therapeutische range en stabielere INR-waarden dan acenocoumarol. • Het doseren van fenprocoumon is moeilijker en daarom wordt daarbij vaker vitamine K voorgeschreven om de INR-waarde aan te passen.

**ABSTRACT:** VKA policy in the DOAC era: phenprocoumon versus acenocoumarol

**BACKGROUND and OBJECTIVE:** Vitamin K antagonists (VKAs) are still used for the prevention of thromboembolic events. In Europe acenocoumarol and phenprocoumon are frequently prescribed. In the Netherlands acenocoumarol is the most prescribed VKA.

**DESIGN and METHODS:** This article describes the differences between these two drugs: acenocoumarol and phenprocoumon.

**RESULTS and CONCLUSION:** Phenprocoumon is characterized by an extremely long half-life (160 hours), which leads to a better time in therapeutic range. Phenprocoumon dosing however, is more difficult and requires more often vitamin K interventions. Due to pharmacogenetic differences between these two anticoagulants, phenprocoumon is probably less sensitive to drug-drug interactions.

### Inleiding

De afgelopen jaren is veel veranderd op het gebied van antistollingsmiddelen. Direct werkende orale anti-coagulantia (DOAC's) staan nu in veel richtlijnen als middel van eerste keuze. De komst van de DOAC's maakt het gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA's) niet overbodig. VKA-behandeling blijft nodig voor enkele indicaties zoals bij mechanische hartkleppen, een ernstige nierfunctiestoornis en (een vermoeden van) therapieontrouw. Sommige patiënten switchen van een DOAC naar een VKA vanwege bijwerkingen - meestal gastro-intestinaal - of vanwege geneesmiddelinteracties. Nu door toenemend voorschrijven van DOAC's de ervaring met VKA's daalt is er meer dan voorheen behoefte om de veilige inzet van VKA's tegen het licht te houden.

### Antitrombotica

Antitrombotica zijn geneesmiddelen die worden voorgeschreven voor de preventie en de behandeling van arteriële en veneuze trombo-embolische aandoeningen. VKA's behoren tot de antitrombotica en remmen het stollingsproces door onderdrukking van de vorming van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Hierdoor wordt minder fibrine gevormd waardoor de stolling minder efficiënt verloopt en de stollingstijd, uitgedrukt als *international normalized ratio* (INR), langer wordt.

Het werkingsmechanisme van de verschillende VKA's is hetzelfde. Ze verschillen alleen in de manier waarop ze worden gemetaboliseerd en hoe lang ze werkzaam zijn. In Nederland worden de VKA's acenocoumarol en fenprocoumon voorgeschreven. In veel andere landen zijn met name warfarine en ook fluindione beschikbaar.

baar. Op dit laatste middel wordt hier niet nader ingegaan. Warfarine wordt genoemd in **tabel 1** ter vergelijking.

### Werking

VKA's remmen de werking van vitamine K in de lever. Vitamine K is een co-enzym voor de synthese van vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten in de levercel. Met behulp van vitamine K vindt de  $\gamma$ -carboxylering van stollingseiwitten plaats, waardoor een voorloper in een volwaardig stollingsfactor wordt omgezet. Deze volwaardige stollingsfactor kan vervolgens ingezet worden in het stollingsproces. Vitamine K wordt in de levercel ongeveer 1000 keer gerecycled in de vitamine K-cyclus met behulp van de enzymen van het vitamine K-epoxidereductasecomplex subeenheid 1 (VKORC1). Hierna wordt vitamine K zelf gemetaboliseerd. De VKA's verhinderen het proces van vitamine K-recycling door de werking van VKORC1 te blokkeren. Als gevolg van deze remming is minder vitamine K beschikbaar en wordt de productie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren geremd.

### Metabolisering

Het verschil in halfwaardetijd van de VKA's wordt veroorzaakt door variaties in farmacokinetiek tussen de diverse preparaten. VKA's worden in de levercel gemetaboliseerd door enzymen van het cytochroom P450 (CYP)-systeem.

Acenocoumarol wordt volledig gemetaboliseerd, voornamelijk door het enzym CYP2C9, maar ook door CYP2C19. Fenprocoumon wordt eveneens door CYP2C9 gemetaboliseerd, maar in mindere mate dan acenocoumarol. Daarnaast speelt ook CYP3A4 een rol. Een grote fractie van fenprocoumon (circa 40%) wordt onveranderd uitgescheiden in gal en urine.

### Genetische variatie

Er is een aantal genetische varianten (polymorfismen) bekend van zowel de enzymen van het VKORC1 als van CYP2C9. In de diverse etnische groepen komen de varianten van CYP2C9 en VKORC1 in verschillende frequentie voor. De varianten van VKORC1 zijn de oorzaak van het verschil in gevoeligheid van VKORC1 voor de inhibitie door de VKA's. Hierdoor bepalen zij

mede het verschil in interindividuele dosis<sup>1</sup>. De varianten zijn ook verantwoordelijk voor de sporadisch voorkomende (partiële) resistentie voor VKA's. Het effect van de VKORC1-polymorfismen is gelijk voor alle VKA's.

Bij het Kaukasische ras is het meest voorkomende 'normale' genetische type CYP2C9\*1 (wild type), dit komt voor bij ongeveer 65% van de mensen. De varianten zijn CYP2C9\*2 bij ongeveer 22% en CYP2C9\*3 bij ongeveer 13% van de mensen. Bij het Aziatische en negroïde ras komen \*2 en \*3 minder vaak voor. Daarnaast komen nog enkele zeldzame varianten voor, met name bij het negroïde ras<sup>1</sup>.

De polymorfismen van CYP2C9 hebben invloed op de stuurbaarheid van de behandeling met VKA's. Zij zijn verantwoordelijk voor een vertraging in de stabilisatie na de start van de VKA-antistollingsbehandeling en een lage of hoge VKA-dosisbehoefte. Tevens worden bij trage metabolisatoren vaker instabiele en hoge INR-uitslagen gezien, een toegenomen bloedingsrisico en een hoger interactieprofiel met comedicatie.

### Farmacokinetiek en -dynamiek

VKA's komen voor als een racemisch mengsel, met een R- en een S-vorm; S(-)-enantiomeer en R(+)-enantiomeer, respectievelijk. De S-vorm heeft in de regel een krachtigere werking dan de R-vorm. S-acenocoumarol wordt echter veel sneller gemetaboliseerd dan de R-vorm, waardoor in de praktijk de R-vorm van acenocoumarol de meest actieve vorm is, dit in tegenstelling tot de verschillende vormen van fenprocoumon en warfarine.

### Interacties

VKA's worden voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en zijn daardoor gevoelig voor remmers (bijvoorbeeld miconazol) of inductoren (bijvoorbeeld rifampicine) van dit enzym. Aangezien fenprocoumon minder snel wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 dan acenocoumarol en zelfs voor een groot gedeelte - circa 40% - niet gemetaboliseerd wordt uitgescheiden is fenprocoumon minder gevoelig voor deze interacties dan acenocoumarol<sup>1</sup>.

**Tabel 1.** Kenmerken van de verschillende VKA's

Kenmerken	Warfarine	Acenocoumarol	Fenprocoumon
Biologische beschikbaarheid (%)	• S-vorm: 100 • R-vorm: 100	• S-vorm: 60 • R-vorm: 100	• S-vorm: 100 • R-vorm: 100
T <sub>max</sub> (uur)	0,9-2,4	1-4	1-4
T <sub>1/2</sub> (uur)	• S-vorm: 32 • R-vorm: 63	• S-vorm: 2 • R-vorm: 11	• S-vorm: 156 • R-vorm: 172

VKA's: vitamine K-antagonisten, S-vorm: S(-)-enantiomeer, R-vorm: R(+)-enantiomeer, T<sub>max</sub>: gemiddelde tijd tot maximale plasmaconcentratie, T<sub>1/2</sub>: halfwaardetijd.

## Acenocoumarol

Acenocoumarol wordt overwegend gemetaboliseerd door CYP2C9. Het is een kortwerkende VKA met een halfwaardetijd van 11 uur. De absorptie is nagenoeg volledig voor de R-vorm en minder voor de S-vorm (**tabel 1**). Het effect na de eerste toediening – te zien door stijging van de INR-waarde – begint na 18 tot 24 uur en is maximaal na 36 tot 48 uur. Bij een therapeutische spiegel is de plasmawaarde van acenocoumarol 30 tot 90 µg/L. Ongeveer 48 uur na de laatste dosis eindigt de werking van acenocoumarol, mits geen sprake is van een trage metaboliseerder (voor CYP2C9).

Door de korte halfwaardetijd van acenocoumarol hebben dosisverschillen snel effect. Dat geldt met name ook bij sporadische, abusievelijke therapieontrouw. De INR-waarden schommelen meer dan bij het langwerkende fenprocoumon en er is een significante 24-uursvariatie in de INR-waarde<sup>2,3</sup>. Een oplaaddosis – startdosis die hoger is dan de te verwachten onderhoudsdosis – is dan ook niet strikt noodzakelijk, al wordt het in de praktijk wel vaak toegepast.

## Fenprocoumon

Fenprocoumon wordt in mindere mate dan acenocoumarol gemetaboliseerd door CYP2C9. Het is een langwerkend VKA. De halfwaardetijd is 156 tot 172 (gemiddeld 160) uur. De absorptie is evenals bij acenocoumarol volledig. Het effect na de eerste toediening – te zien door stijging van de INR-waarde – begint na 24 tot 48 uur en is maximaal na 48 tot 72 uur. Bij een therapeutische spiegel is de plasmawaarde van fenprocoumon 1 tot 3 mg/L. De werking van fenprocoumon eindigt 1 tot 2 weken na inname van de laatste dosis.

Door de lange halfwaardetijd van fenprocoumon hebben dosisverschillen een geleidelijk en lang doorlopend effect. Sporadische, abusievelijke therapieontrouw heeft in het algemeen geen klinisch relevant effect op de INR. De INR-waarden schommelen minder dan bij het kortwerkende acenocoumarol en er is nauwelijks 24-uursvariatie<sup>2,3</sup>. Een oplaaddosis – startdosis die hoger is dan de te verwachten onderhoudsdosis – is noodzakelijk. Door de lange halfwaardetijd duurt het zonder oplaaddosis lang voordat de zogenaamde steady state-concentratie is bereikt; de concentratie waarbij de absorptie en eliminatie van het betreffende middel gelijk zijn. Voor het couperen van fenprocoumon is vaker vitamine K nodig als antidotum in vergelijking bij het gebruik van acenocoumarol. Ook het beleid rondom operaties en ingrepen is complexer, hetgeen leidt tot vaker vitamine K toedienen en meer INR-controles vóór een ingreep. Ook wordt soms, in plaats van vitamine K, protrombinecomplex toegediend om de patiënt 'operatie gereed' te maken. Ten gevolge van de lange halfwaardetijd en de startdosering is het doseren van fenprocoumon moeilijker voor minder ervaren doseerders.

## Verskil tussen acenocoumarol en fenprocoumon in de praktijk

De aanwezigheid van een polymorfisme (met name \*3) van CYP2C9 is geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van ernstige bloedingen bij patiënten die acenocoumarol gebruiken, maar nauwelijks bij fenprocoumongebruik<sup>4</sup>. Fenprocoumon wordt mogelijk minder beïnvloed door geneesmiddelen die interacteren (remming of stimulatie) met CYP2C9, omdat het maar deels door dit enzym gemetaboliseerd wordt.

Wanneer het CYP-genotype niet bekend is, zou op basis van de bovengenoemde eigenschappen fenprocoumon de eerste keuze VKA kunnen zijn. Als het genotype wel bekend is, zou de VKA-dosering volgens een specifiek algoritme aangepast kunnen worden. In een gerandomiseerd onderzoek leidde dit echter niet tot een verbetering van de kwaliteit van de behandeling uitgedrukt als tijd in therapeutische range (TTR) gedurende de eerste twaalf weken van VKA-behandeling<sup>5</sup>, wat recent in een meta-analyse werd bevestigd<sup>6</sup>. Evenmin was er een verschil in opgetreden trombo-embolische of bloedingscomplicaties.

De korte halfwaardetijd van acenocoumarol heeft invloed op de INR-waarde gedurende de dag en ook op de concentratie van verschillende stollingsfactoren, met name stollingsfactor VII. Verschillende tijdstippen van INR-bepaling gedurende een dag kunnen dus een verschillend doseeradvies tot gevolg hebben. Bij gebruik van fenprocoumon treedt dit fenomeen niet op<sup>3</sup>.

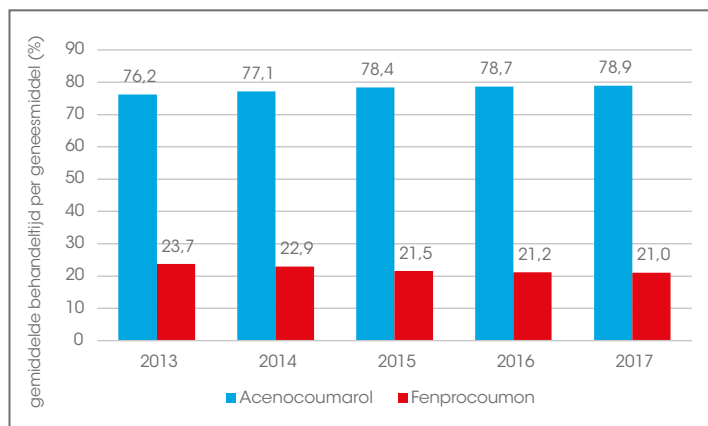
In een prospectieve studie met 456 patiënten in de regio Leiden hadden fenprocoumongebruikers een hogere TTR dan acenocoumarolgebruikers, terwijl het aantal ernstige en niet-ernstige bloedingen niet significant verschilde<sup>7</sup>. Daarnaast is gebleken dat zij door de stabielere INR-waarden 15% minder vaak gecontroleerd hoefden te worden<sup>8</sup>. In een cohortstudie bij 7419 patiënten bleek dat acenocoumarolgebruikers tweemaal zo vaak een subtherapeutische INR-waarde hadden vergeleken bij fenprocoumongebruikers<sup>9</sup>.

## Acenocoumarol en fenprocoumon bij Nederlandse trombosediensten

Het gebruik van fenprocoumon in Nederland is laag ten opzichte van acenocoumarol. Dit is te zien in **figuur 1** samengesteld op basis van data uit de Samenvatting Medische Jaarverslagen, FNT 2017<sup>10</sup>. In 2017 waren ruim 400.000 patiënten onder behandeling bij de 51 Nederlandse trombosediensten. Ondanks de potentiële voordelen van fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol ligt de voorkeur voor VKA's in Nederland toch sterk bij acenocoumarol. Waarschijnlijk heeft dit te maken met de lange halfwaardetijd van fenprocoumon en de (onterechte) angst voor bloedingscomplicaties. Gemiddeld gebruikte circa 79% van de patiënten in 2017 acenocoumarol. Er bestaan echter grote regionale verschillen.

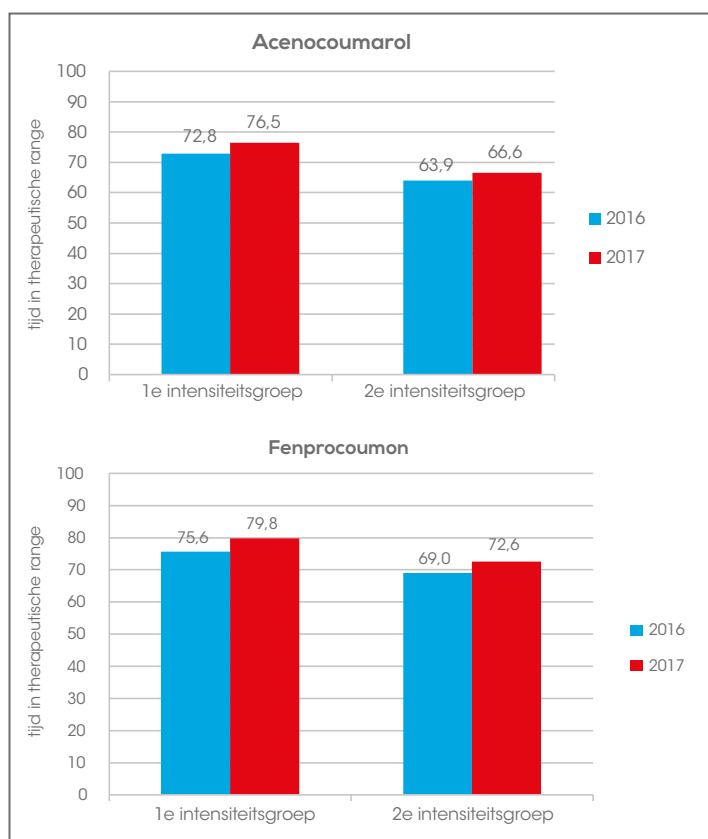


**Figuur 1.** Percentage gebruik van de VKA's acenocoumarol en fenprocoumon\*



\* Figuur is gebaseerd op data van 51 Nederlandse trombosediensten. VKA's: vitamine K-antagonisten.

**Figuur 2.** TTR bij acenocoumarol en fenprocoumon gebruikers in twee intensiteitsgroepen



\* Figuren zijn gebaseerd op data van 49 trombosediensten gedurende twee jaren. De tijd in therapeutische range van acenocoumarol en fenprocoumon voor de eerste (INR-waarde 2-3) en tweede (INR-waarde 2,5-3,5) intensiteitsgroep in de jaren 2016 en 2017. TTR: tijd in therapeutische range.

### TTR bij verschillende VKA's

Jaarlijks worden de percentages INR-waarden binnen, onder en boven de therapeutische ranges berekend over alle patiënten die door de trombosediensten worden behandeld. Dit gebeurt volgens de lineaire interpolatiemethode. In **figuur 2**, op basis van data uit de Samenvatting Medische Jaarverslagen, FNT 2017<sup>10</sup>, blijkt een betere score van fenprocoumon wat betreft de tijd in therapeutisch range voor de poliklinische patiëntengroep. Op basis van deze gegevens heeft fenprocoumon voordelen ten opzichte van acenocoumarol, omdat het minder afhankelijk is van geneesmiddelinteracties en doordat het in studies en uit de FNT-jaarverslagen blijkt dat het betere resultaten geeft.

Het doseren van fenprocoumon is echter lastiger door de lange halfwaardetijd. Om een adequate spiegel op te bouwen is het noodzakelijk dat bij het opstarten een dosering wordt gegeven die veel hoger is dan de uiteindelijke dagelijkse dosering. Na het staken van de behandeling, bijvoorbeeld voor een ingreep, kan het meerdere dagen duren voordat de INR-waarde voldoende gedaald is.

De voorkeur voor fenprocoumon geldt niet voor patiënten met bijvoorbeeld een zwangerschapswens, omdat VKA's schade kunnen toebrengen aan de ongeboren vrucht tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Acenocoumarol heeft een korte halfwaardetijd en is, zodra een zwangerschap is vastgesteld en de VKA gestaakt wordt, na staken binnen enkele dagen volledig uitgewerkt.

### Plaatsbepaling fenprocoumon ten opzichte van de DOAC's

Er zijn geen gerandomiseerde trials uitgevoerd over de vergelijking van DOAC's met fenprocoumon wat betreft effectiviteit en veiligheid<sup>11</sup>. Als groep scoren de VKA's wat veiligheid betreft minder goed dan de DOAC's. De data die beschikbaar zijn betreffen voornamelijk warfarine. Daarom kunnen over fenprocoumon alleen speculatieve uitspraken worden gedaan. Warfarine, met een halfwaardetijd van 48 uur, lijkt meer op acenocoumarol dan op fenprocoumon. Gezien het bovenstaande overzicht zou fenprocoumon een gunstiger veiligheids- en effectiviteitsprofiel kunnen hebben dan warfarine ten opzichte van de DOAC's. Dit is echter niet wetenschappelijk aangetoond. Alle VKA's remmen ook stollingsfactor VII waardoor ze mogelijk een hoger risico geven op (hersens)bloedingen<sup>12</sup>.

Het is echter onwaarschijnlijk dat er nog grote gerandomiseerde studies tussen DOAC's en fenprocoumon opgestart gaan worden. VKA-behandeling blijft nodig voor enkele indicaties zoals bij mechanische hartkleppen, een ernstige nierfunctiestoornis en (vermoede) therapieontrouw<sup>13</sup>.



## Verantwoording

Geen belangenverstrengeling gemeld. ●

## Literatuur

1. Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008 Dec;100(6):1052-1057.
2. Van Geest-Daalderop JH, Hutten BA, Pequeriaux NC, Haas FJ, Levi M, Sturk A. The influence on INRs and coagulation factors of the time span between blood sample collection and intake of phenprocoumon or acenocoumarol: consequences for the assessment of the dose. *Thromb Haemost* 2007 Oct;98(4):738-746.
3. Van Geest-Daalderop JH, Pequeriaux NC, van den Besselaar AM. Variability of INR in patients on stable long-term treatment with phenprocoumon and acenocoumarol and implications for analytical quality requirements. *Thromb Haemost* 2009 Sep;102(3):588-592.
4. Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, Trienekens PH, De Smet PA, Vulto AG, et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2004 Jul;92(1):61-66.
5. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013 Dec 12;369(24):2304-2312.
6. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014 Aug;174(8):1330-1338.
7. Gadisseur AP, van der Meer FJ, 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 Jun;117(4):940-946.
8. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, van der Meer FJ, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2003 Aug;90(2):260-266.
9. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. *Thromb Haemost* 2009 Mar;101(3):552-556.
10. Samenvatting Medische Jaarverslagen, 2017. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Beschikbaar op: <https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/storage.topsite.nl/fnt.nl/uploads/docs/jaarverslagen/39593.FNT%20Medisch%20Jaarverslag%202017%20Definitief.pdf> [ geraadpleegd eind 2018].
11. Gamez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillan E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013 09/11;2013:640723.
12. Vanassche T, Hirsh J, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Organ-specific bleeding patterns of anticoagulant therapy: lessons from clinical trials. *Thromb Haemost* 2014;112(11):918-923.
13. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, Lo-Ciganic WH. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 2017;39:1456-1478.

# Stollingsteam

Dr. A.R. Dreijer, ziekenhuisapotheker, Treant Zorggroep, Emmen

Op 18 oktober 2019 is Albert Dreijer gepromoveerd aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift "Antithrombotic stewardship", onder supervisie van promotoren prof. dr. P.M.L.A. van den Bemt en prof. dr. F.W.G. Leebeek en co-promotoren dr. M.J.H.A. Kruijper en dr. J. Diepstraten.

## Introductie

Antistollingsmiddelen worden wereldwijd veelvuldig toegepast voor de preventie en behandeling van veneuze en arteriële trombose<sup>1,2</sup>. Ondanks de effectiviteit zijn er risico's verbonden aan het gebruik van deze middelen. Dit proefschrift richtte zich in deel I op de prevalentie en risicofactoren voor het ontstaan van bloedingen en de ontwikkeling van een dergelijk predictiemodel voor gehospitaliseerde patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken. Daarnaast hebben we de antistolling gerelateerde medicatie-incidenten gekarakteriseerd. In deel II van het proefschrift onderzochten we het effect van een multidisciplinair stollingsteam (S-team) op de veiligheid en effectiviteit van antistollingsbehandeling.

## Deel I: Risicofactoren voor bloedingen en antistolling gerelateerde medicatie-incidenten

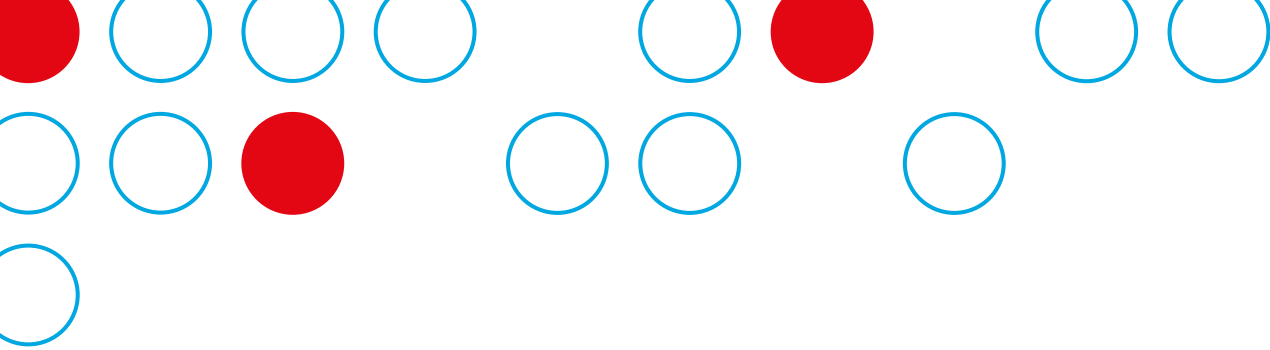
Allereerst hebben we een predictiemodel ontwikkeld waarmee het risico op een INR  $\geq 4,5$  kon worden voorspeld bij gehospitaliseerde patiënten die behandeld werden met een vitamine K-antagonist (VKA). Volwassen patiënten, opgenomen in het Erasmus MC tussen 2006 en 2010 en behandeld met VKA's, werden geïnccludeerd. Een verhoogd risico op bloedingen werd gedefinieerd als een INR  $\geq 4,5$ . Multivariate logistische regressie analyse werd toegepast om de associatie tussen potentiële predictoren en een INR van  $\geq 4,5$  aan te tonen. Validatie van het model vond plaats in een onafhankelijk cohort van patiënten die in het Erasmus MC waren opgenomen tussen 2011 en 2014. We identificeerden 8.996 opnames van patiënten die behandeld werden met VKA's. Hiervan waren er 1507 (17%) patiënten die een INR  $\geq 4,5$  hadden. Het uiteindelijke model bestond uit de volgende predictoren: geslacht, leeftijd, gebruik van comediatie (miconazol, cotrimoxazol, fluconazol, voriconazol, amiodaron en thyreostatica) en verschillende laboratoriumparameters (ALAT, albumine, e-GFR en de natuurlijke logaritmen van LDH en CRP). Validatie van het model liet een discriminerende waarde (c-waarde) van 0,71 zien<sup>3</sup>. Het model bestaat uit predictoren die worden verzameld gedurende gebruikelijke zorg en te extraheren zijn uit de patiëntendossiers. Dit maakt dat het model gemakkelijk in gebruik is om het risico op een bloeding in de klinische praktijk te voorspellen.

Vervolgens voerden we een studie uit waarin de prevalentie en risicofactoren zijn onderzocht voor het optreden van bloedingen bij gehospitaliseerde patiënten die behandeld werden met anticoagulantia<sup>4</sup>. De prevalentie bloedingen in onze populatie betrof 7,2% (95% BI 5,5-9,1 (65 in 906 patiënten). Van de 65 patiënten met een bloeding, waren er 51 patiënten (78,5%) met een majeure bloeding en 14 patiënten (21,5%) met een non-majeure bloeding. Multivariate logistische regressie toonde aan dat het vrouwelijk geslacht (OR=2,1; 95% BI, 1,2-3,7), operatieve ingrepen met een hoog (OR=5,3; 95% BI, 2,7-10,2) en laag bloedingsrisico (OR=4,9; 95% BI 1,9-12,6) en niet-chirurgische interventies (OR=6,2; 95% BI, 3,0-12,6) de kans op het ontstaan van bloedingen in het ziekenhuis bij patiënten die worden behandeld met anticoagulantia verhogen. De resultaten uit deze studie kunnen worden gebruikt om patiënten te identificeren die anticoagulantia gebruiken en een verhoogde kans hebben op het krijgen van een bloeding tijdens de ziekenhuisopname.

Om vast te stellen hoeveel medicatie-incidenten anticoagulantia-gerelateerd waren, hebben we de door ziekenhuizen en eerstelijnszorg gerapporteerde anticoagulantia-gerelateerde medicatie-incidenten geanalyseerd. Deze medicatie-incidenten werden door de zorgverleners gemeld bij de Centrale Medicatie-incidenten Registratie (CMR). In de periode december 2012 tot mei 2015 zijn er 42.962 meldingen gerapporteerd aan de CMR. De proportie anticoagulantia-gerelateerde medicatie-incidenten bedroeg 8,3%<sup>5</sup>. Duizend willekeurig gekozen anticoagulantia-gerelateerde medicatie-incidenten werden in verder detail bestudeerd. Hieruit kwam naar voren dat de LMWH's het meest betrokken waren bij de incidenten en dat de voorschrijffase in het geneesmiddelproces verantwoordelijk was voor het grootste aantal medicatie-incidenten. Bovendien waren menselijke factoren, zoals het niet opvolgen van richtlijnen en protocollen, de meest voorkomende oorzaken voor het optreden van deze anticoagulantia-gerelateerde medicatie-incidenten.

## Deel II: Multidisciplinair stollingsteam (S-team)

Interventies voor het verbeteren van de veiligheid en effectiviteit van antistollingsbehandeling waren tot op heden voornamelijk gericht op patiënten die werden behandeld met warfarine voor specifieke indicaties, zoals atriumfibrilleren of veneuze trombose.



Dit wijkt af van de situatie in Nederland waar de meeste patiënten worden behandeld met VKA's (acenocoumarol en fenprocoumon) en DOAC's (rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban). Bovendien zijn de beschreven interventies met name apotheker geleide interventies en hebben ze geen multidisciplinair karakter. Hoewel uit eerdere onderzoeken blijkt dat dergelijke interventies gericht op de antistollingsbehandeling positieve effecten hebben op de protocol adherentie, het aantal heropnames en de overdracht van gehospitaliseerde patiënten naar de eerstelijnszorg, is het effect op harde eindpunten (bloedingen en trombose) nog niet onderzocht<sup>6</sup>. In het tweede deel van het proefschrift werd daarom onderzoek gedaan naar het effect van een multidisciplinair stollingsteam (S-team) met bijbehorende interventies die gericht zijn op educatie, medicatiereviews, opstellen van antistollingsprotocollen, patiëntempowerment en medicatieverificatie bij opname en ontslag op de veiligheid en effectiviteit van antistollingsbehandeling gedurende de ziekenhuisopname en er na.

In oktober 2015 is gestart met een nulmeting waar in totaal bij 950 gehospitaliseerde patiënten in het Erasmus MC en Reinier de Graaf ziekenhuis is gekeken hoeveel bloedingen en trombose er optraden<sup>7</sup>. Al deze patiënten gebruikten therapeutisch gedoseerde antistollingsmiddelen. Na deze nulmeting is het S-team geïnstalleerd in beide ziekenhuizen. De kerngroep van het stollingsteam bestond uit: hematoloog, cardioloog, ziekenhuisapotheker, anesthesist, longarts, chirurg, klinisch chemicus en tromboseverpleegkundige. Ongeveer eens per kwartaal kwamen de verschillende specialisten bijeen om de veelvoorkomende interventies en belangrijke casuïstiek te bespreken, maar ook de problemen waar ze op de afdelingen tegenaan liepen. Wat betreft de interventies hebben de S-teams de vele verschillende antistollingsprotocollen aangepakt. Verder werden er door de ziekenhuisapotheker medicatiereviews uitgevoerd bij de geïncludeerde patiënten en is de samenwerking met zorgverleners in de eerste lijn geoptimaliseerd. Ten slotte zijn er patiëntempowerment gesprekken gevoerd door de tromboseverpleegkundige en is er onderwijs gegeven aan artsen en verpleegkundigen. In de nameting, waar wederom ongeveer 950 patiënten werden geïncludeerd, werd opnieuw gekeken hoeveel bloedingen en trombose er op traden.

Met behulp van time series analyse hebben we aangetoond dat introductie van een S-team geen direct effect heeft op de proportie patiënten met een bloeding of trombose vanaf de dag van ziekenhuisopname tot aan drie maanden na ontslag (+1,63% (-3,60% tot +6,85%)). Na verloop van tijd was er echter wel een significante daling in de proportie patiënten met een bloeding of trombose vanaf de dag van ziekenhuisopname tot aan drie maanden na ontslag (-1,83% (-2,58% tot -1,08%)). Dit betekent dat het S-team een meerwaarde heeft en ieder ziekenhuis een S-team zou moeten hebben.

In het laatste deel van het proefschrift hebben we onderzocht of introductie van een multidisciplinair S-team in een ziekenhuis heeft geleid tot een verbetering van de adherentie van de belangrijkste antistollingsgerelateerde richtlijnen door voorschrijvende artsen. Het aantal opnames van patiënten waarbij de arts zich hield aan een of meer van de geïncludeerde richtlijnen werd als uitkomstmaat genomen. De adherentie werd significant vaker waargenomen gedurende de interventieperiode (75,3% (497/660)) in vergelijking met de controleperiode (63,4% (395/623)). De vastgestelde odds ratio [OR] was 1,76 (95% betrouwbaarheidsinterval [95% BI] 1,38-2,24). Gedetailleerde analyse toonde aan dat de toename in adherentie met name kon worden toegeschreven aan een verbetering in het doseren van de LMWH's<sup>8</sup>. ●

## Referenties

1. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz, L. Bleeding complications with warfarin use. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-1419.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-198S.
3. Dreijer AR, Biedermann JS, Diepstraten J et al. Development of a clinical prediction model for an international normalized ratio  $\geq 4.5$  in hospitalised patients using vitamin K antagonists. *BJH* 2018;181:102-110.
4. Dreijer AR, Diepstraten J, Brouwer R et al. Risk of bleeding in hospitalized patients on anticoagulant therapy: Prevalence and potential risk factors. *Eur J Intern Med* 2019;62:17-23.
5. Dreijer AR, Diepstraten J, Bukkems VE et al. Anticoagulant medication errors in hospitals and primary care: a cross-sectional study. *Int Journal Qual Health C* 2019;31:346-352.
6. Phillips KW, Wittkowsky AK. Survey of pharmacist-managed inpatient anticoagulation services. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:2275-8.
7. Dreijer AR, Kruij MJHA, Diepstraten J et al. Effect of antithrombotic stewardship on the efficacy and safety of antithrombotic therapy during and after hospitalization. Submitted Manuscript.
8. Dreijer AR, Diepstraten J, Leebeek FWG et al. The effect of hospital-based antithrombotic stewardship on adherence to anticoagulant guidelines. *Int J Clin Pharm* 2019;41:691-699.

## Kernboodschappen Applicatiecursus 2019



Op 8 en 28 november 2019 vond in Hoevelaken o.l.v. de dagvoorzitters Laura Faber en Marieke Kruij de jaarlijkse Applicatiecursus plaats. Van enkele sprekers hebben wij een korte samenvatting of kernboodschap van hun voordracht ontvangen. Op de volgende pagina's treft u deze aan.

### DUTCH-AF

Jaap Seelig, ziekenhuis Rijnstate, Arnhem; Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht.

**De introductie van de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC) heeft de afgelopen jaren voor een forse verandering gezorgd in de behandeling van boezemfibrilleren. Patiënten die onder behandeling van een DOAC staan worden in Nederland niet systematisch opgevolgd, in tegenstelling tot patiënten die behandeld worden met een vitamine K-antagonist (VKA). Hierdoor hebben we maar beperkt inzicht op de effecten van het huidige antistollingsbeleid in Nederland.**

DUTCH-AF is een grootschalige, prospectieve, landelijke registratie van patiënten met een recente diagnose van boezemfibrilleren. In deze registratie zal met name worden gekeken naar de veiligheid en effectiviteit van het gebruik van antistollingsmiddelen in Nederland. Ook wordt er aandacht besteed aan het bepalen van de therapietrouw en de therapiepersistentie van verschillende groepen patiënten. Hierdoor kunnen artsen een betere voorlichting geven aan patiënten, en een gerichtere keuze maken omtrent het antistollingsbeleid.

Wij willen er graag voor zorgen dat de voor DUTCH-AF verzamelde data na het voltooiën van deze eerste onderzoeksvragen bewaard blijft, en verder aangevuld kan blijven worden. Hiervoor zijn we de samenwerking aangegaan met de Nederlandse Hart Registratie (NHR). Hiermee wordt het mogelijk om ook andere onderzoeksvragen te beantwoorden, registry-based randomized controlled trials (R-RTC) uit te voeren, en verschillende regio's met elkaar te kunnen vergelijken in het kader van kwaliteitsbewaking.



Voor nadere informatie verwijzen wij naar de registratie in het Nederlands Trial Register met nadere uitleg over DUTCH-AF: [www.trialregister.nl/trial/7464](http://www.trialregister.nl/trial/7464) ●

## Medicatie op rol

**Bram Mertens, Apotheek Stevenshof, Leiden**

- Vitamine K-antagonisten verstrekt via medicatie op rol kan effectief zijn om de TTR te verhogen;
- Vooral voor ouderen, kwetsbare patiënten en patiënten met therapieontrouw aan VKA kan dit effectief zijn;
- Verstrek VKA's alleen via medicatie op rol bij patiënten met een lage TTR instelling (< 65%) zonder duidelijke reden;
- Om VKA's te verstrekken via medicatie op rol zijn werkafspraken nodig tussen de trombosedienst en de apotheken. Regel dit op regionaal niveau met de apothekersvereniging. ●



# P(OC)T-INR bepaling: Calibratie en verificatie

René Niessen, OLVG, Amsterdam en SALT, Koog aan de Zaan

Bij het meten van een protrombinetijd (PT) wordt door laboratoria gebruik gemaakt van verschillende apparatuur en verschillende tromboplastinepreparaten. Door de gemeten PT te transformeren naar een INR waarbij de ISI (International Sensitivity Index) de herleidbaarheid borgt naar de eerste WHO internationale standaard (IS) voor tromboplastine (de metrologische traceerbaarheid) worden de verkregen INR waarden onafhankelijk van gebruikte apparatuur en tromboplastinepreparaat.

$$INR = \left( \frac{PT_{\text{patient}}}{PT_{\text{meannormal}}} \right)^{ISI}$$

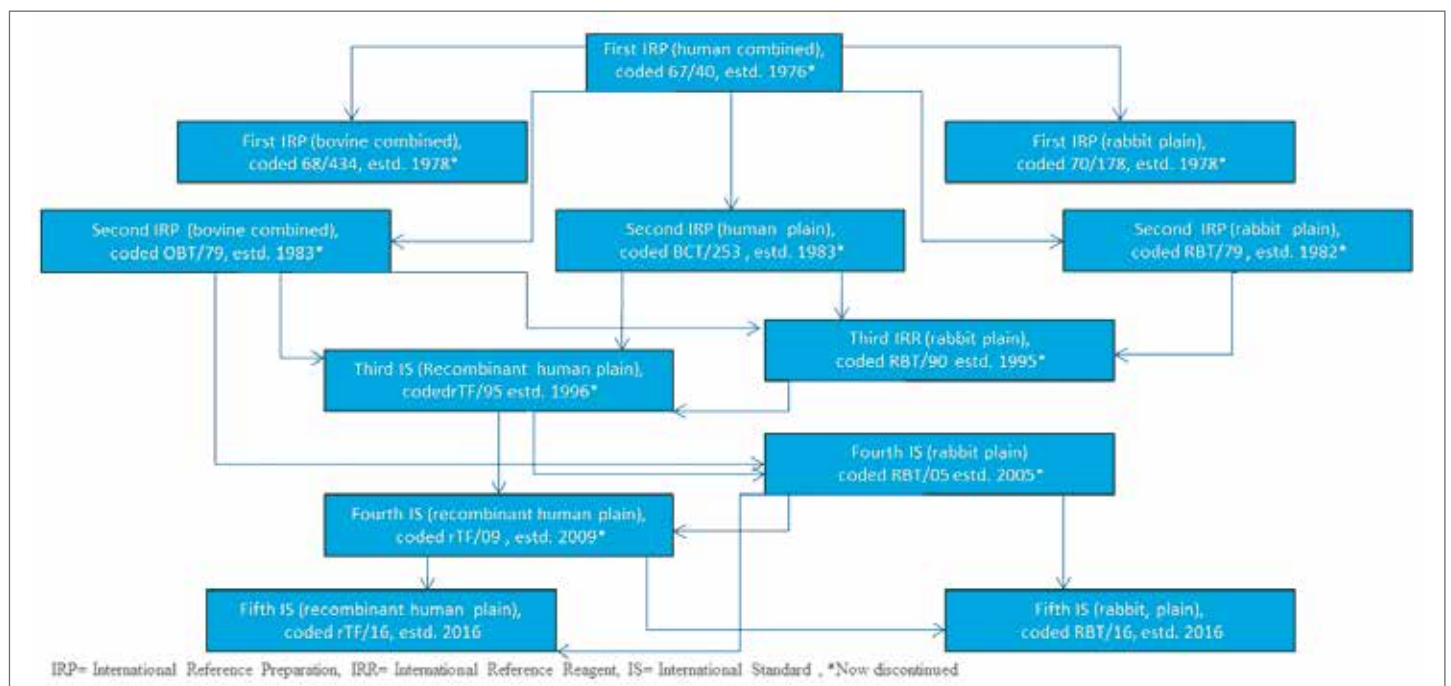
De meannormal PT is de gemiddelde PT van proefpersonen zonder antistolling. De ISI is dus specifiek voor de combinatie apparatuur en tromboplastinepreparaat. Hierdoor kon op basis van INR-waarden therapeutische ranges gedefinieerd worden bij de antistollingsbehandeling met Vitamine K-antagonisten (VKA).

Ondertussen zijn we aanbeland bij een vijfde generatie van internationale standaarden voor tromboplastinepreparaten,

waarbij er zowel een IS voor recombinant humaan tromboplastine (rTF16) als een IS voor konijnenbreintromboplastine (RBT16) bestaat. Sinds 1995 wordt bij introductie van een nieuwe IS voor tromboplastine deze standaard gekalibreerd tegen de bestaande voorgaande standaarden (dus zowel tegen rTF als RBT). Dit resulteert in een gemiddelde ISI voor de betreffende nieuwe IS tromboplastine, waarbij in oplopende generaties IS voor tromboplastine er een steeds groter verschil gaat ontstaan tussen deze gemiddelde ISI en de ISI op basis van like-versus-like vergelijking (bv rTF16 met rTF09 of RBT16 met RBT05; zie ook **figuur 1**). Hierdoor loopt de meetonzekerheid in de keten van referentie materiaal / primaire en secundaire calibratoren / commerciële calibratoren steeds verder op. Dit is een weeffout in het huidige ISI-systeem. Er wordt momenteel gewerkt aan het opzetten van een referentiemethode voor de PT/INR (manual tilt tube) met de bedoeling een long-term primaire standaard te ontwikkelen om zo tot een betere verankering te kunnen komen van de WHO Internationale Standaard.

Het heeft daarom de voorkeur (tevens advies van de WHO) om een "local system"-calibratie uit te voeren waarbij het laboratorium zelf de MNPT (mean normal PT) en ISI per instrument vaststelt. ●

**Figuur 1.** WHO Internationale Referentie materialen voor Tromboplastine.



Deze Samenvattingskaart is overgenomen met toestemming van Kennisinstituut Mondzorg (KIMO)

## KPR Bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken



### 1. Verantwoording

Deze klinische praktijkrichtlijn (KPR) is bedoeld voor tandartsen, tandartsspecialisten en mondhygiënisten. Ook andere (mond) zorgverleners kunnen er hun voordeel mee doen. De richtlijn is ontwikkeld op initiatief van het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO) door een Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC) onder voorzitterschap van prof. dr. F.R. Rozema, hoogleraar orale geneeskunde.

### 2. Inleiding

Er leven veel vragen over het gebruik van antitrombotica bij een bloedige ingreep. Patiënten die antitrombotica gebruiken, lopen een verhoogd risico op nabloedingen na een bloedige ingreep in de mond. In het verleden werd daarom vaak geadviseerd om

het gebruik tijdelijk stop te zetten. Uit deze nieuwe richtlijn wordt duidelijk dat het vaak beter is om het gebruik van antitrombotica niet te staken. Bij het tijdelijk staken neemt het nabloedingsrisico in de mond namelijk af, maar neemt het risico op een trombo-embolisch event elders in het lichaam toe.

### 3. Wat zijn antitrombotica?

Antitrombotica zijn alle middelen die trombose (een bloedstolling in een intact bloedvat) voorkomen of behandelen. Het gaat hierbij om diverse soorten middelen. Deze zijn onder te verdelen in twee categorieën: trombocytenuitremmers en anticoagulantia (ook wel antistollingsmiddelen genoemd).

## Antitrombotica, relevant voor de mondzorg

**Trombocytenuitremmers (TAR), namelijk:**

- Acetylsalicylzuur
- Carbasalaatcalcium
- Clopidogrel
- Dipyridamol
- Prasugrel
- Ticagrelor

**Anticoagulantia (antistollingsmiddelen), namelijk:**

- Vitamine-K-antagonisten (VKA), namelijk acenocoumarol en fenprocoumon
- Direct werkende anticoagulantia (DOAC), namelijk apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban
- Laag moleculair gewicht heparine (LMWH)



#### 4. Uitgangsvragen

Voor deze richtlijn zijn vijf uitgangsvragen opgesteld. Samengevat luiden deze vragen en de daaruit volgende aanbevelingen:

**Uitgangsvraag 1.** *Wat is het bloedingsrisico van bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken en wat is het aanbevolen beleid met betrekking tot het staken daarbij?*

##### Aanbevelingen:

In onderstaande tabel is per ingreep en per antitromboticum na te gaan welke keuze wordt aanbevolen. In de meeste gevallen is het advies de behandeling met antitrombotica niet te staken. Bij sommige combinaties van antitromboticamiddelen wordt aanbevolen om contact op te nemen met de trombosedienst, het trombose-expertisecentrum of de voorschrijver.

Bij de groep vitamine K antagonist is de INR-waarde van belang. Is deze te hoog, dan is overleg met de trombosedienst/het trombose-expertisecentrum aan te bevelen.

##### Er zijn factoren die het bloedingsrisico vergroten, bijvoorbeeld:

- een te verwachten gecompliceerde behandeling
- een groot wondoppervlak
- geen mogelijkheid om de wond primair te sluiten
- een geïnfecteerd wondgebied
- geen mogelijkheid tot wondcompressie
- een kwetsbare patiënt.

Als er sprake is van combinaties van deze factoren, wordt geadviseerd de behandeling aan te passen, bijvoorbeeld door te faseren, of te overleggen met de voorschrijver of de trombosedienst/het trombose-expertisecentrum.

Medicatie → Ingrepen ↓	TAR (trombocyt- aggregatie- remmers)	DOAC (direct werkende orale anticoa- gulantia)	Regulier gebruik LMWH (laag moleculair gewicht heparines)	VKA (vitamine K-antagonisten)	Combinaties (inclusief combinaties van TAR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extractie gebitselement(en)</li> <li>• Parodontale ingreep</li> <li>• Plaatsen implantaat</li> <li>• Biopteren</li> <li>• Chirurgische verwijdering gebitselement(en)</li> <li>• Apexresectie</li> <li>• Sinusbodem-elevatie</li> <li>• Peri-implantaire chirurgie</li> </ul>	<p><b>Niet staken, maar:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Overweeg</b> aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld wondoppervlak verkleinen, faseren behandeling, inhechten resorbeerbare wondverbanden) bij aanwezigheid van meerdere factoren die het bloedingsrisico vergroten (zie hieronder)</li> <li>2. <b>Overleg</b> met voorschrijver en/of trombosedienst/expertisecentrum als wordt ingeschat dat maatregelen onder "1" niet afdoende zullen zijn</li> </ol>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niet staken bij INR ≤3,5 van max. 24 uur oud, maar</b></li> <li>1. <b>Overweeg</b> aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld wondoppervlak verkleinen, faseren behandeling, inhechten resorbeerbare wondverbanden) bij aanwezigheid van meerdere factoren die het bloedingsrisico vergroten (zie hieronder)</li> <li>2. <b>Overleg</b> met trombosedienst / expertisecentrum als wordt ingeschat dat maatregelen onder "1" niet afdoende zullen zijn</li> <li>• <b>Bij INR &gt;3,5 of INR-bepaling &gt;24 uur oud: overleg</b> trombosedienst / expertisecentrum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bij combinaties met VKA of LMWH: overleg</b> met trombose-dienst/expertisecentrum</li> <li>• Bij overige combinaties: overleg met voorschrijver of het veilig is om de medicatie kortdurend aan te passen</li> </ul>
Abcesincisie	Overleg bij twijfel met MKA-chirurg				
Geleidingsanesthesie	Niet staken				

**Uitgangsvraag 2.** *Is het gebruik van lokale maatregelen ter voorkoming van ernstige nabloedingen geïndiceerd bij patiënten die antitrombotica gebruiken en een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan?*

**Uitgangsvraag 3.** *Welke informatie heeft de patiënt nodig om mee te kunnen beslissen over het aanpassen van de antitrombotica voor een bloedige ingreep in de mondzorg?*

**Aanbevelingen:**

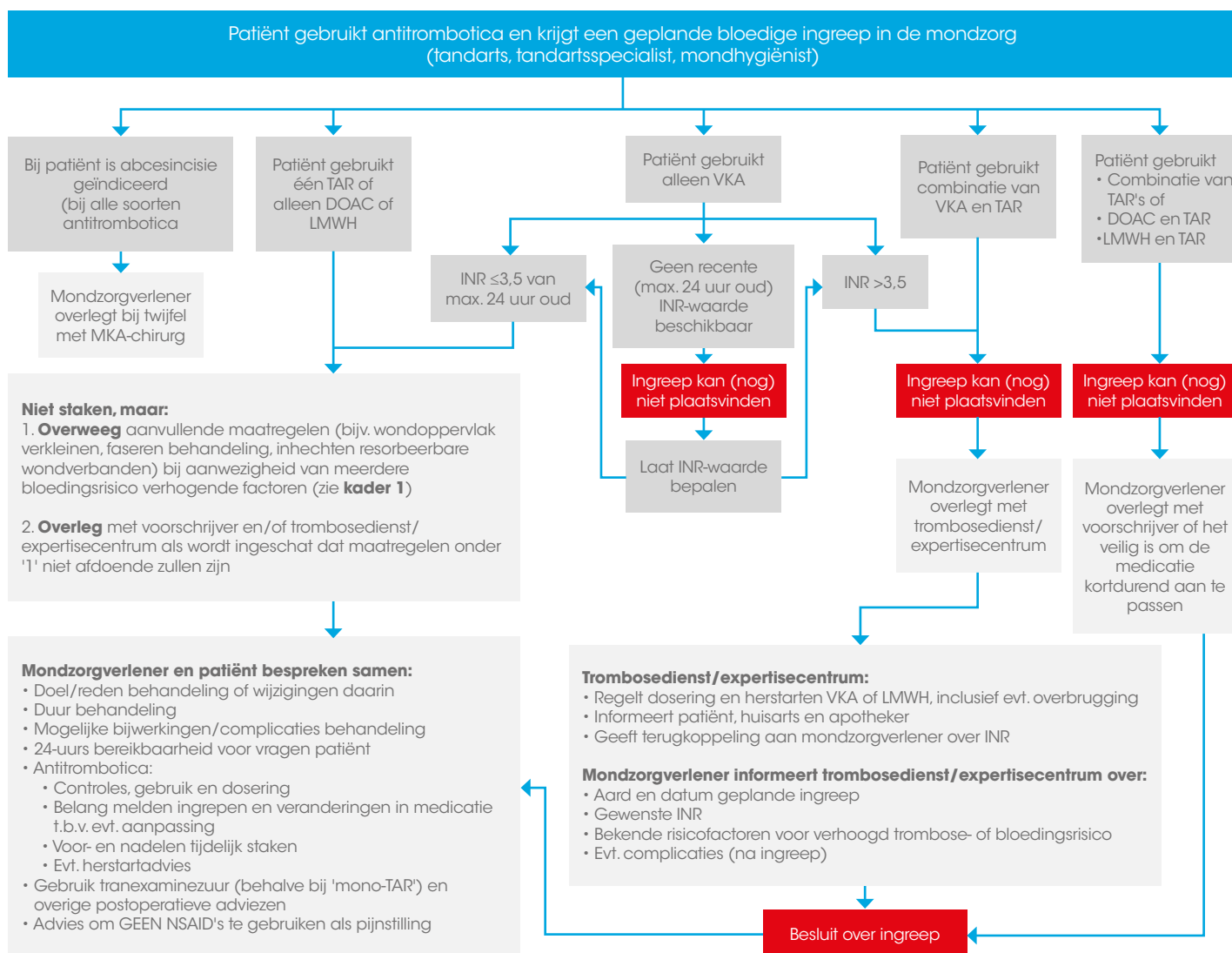
Hechten na een ingreep wordt in alle gevallen aanbevolen. Daarnaast is het aan te raden de wond na de ingreep wassend te spoelen met tranexaminezuur 5%, of de patiënt te laten bijten op een gaasje gedrenkt in deze oplossing. Dit advies geldt niet voor patiënten die een enkele TAR (ook wel 'mono' TAR) gebruiken. Het wordt aangeraden de mond niet te spoelen (ook niet met desinfecterende vloeistoffen) als er tranexaminezuur wordt gebruikt. Overige lokale maatregelen worden niet routinematig aanbevolen.

**Aanbeveling:**

De mondzorgverlener dient de patiënten te informeren over de risico's van het continueren of tijdelijk staken van antitrombotica bij het ondergaan van een bloedige ingreep. Bij het geven van een tijdelijk stakingsadvies (zie uitgangsvraag 1) hoort ook een advies voor het herstarten van de antitrombotica.

**Uitgangsvraag 4.** *Wat is de taakverdeling in de keten?*

De taakverdeling wordt weergegeven in dit stroomdiagram:



#### **Afkortingen:**

DOAC: direct werkende orale anticoagulantia

INR: International Normalized Ratio

LMWH: laag moleculair gewicht heparinen

TAR: trombocytenuitremmer

VKA: vitamine K antagonist

**Uitgangsvraag 5.** *Is het postoperatief voorschrijven van NSAID's als pijnstilling verantwoord bij patiënten die anti-trombotica gebruiken en die een bloedige ingreep in de mondzorg hebben ondergaan?*

#### **Aanbeveling:**

NSAID's voorschrijven wordt niet aangeraden vanwege het extra verhoogde risico op nabloedingen en de beschikbaarheid van alternatieve pijnstillende maatregelen. Ook dient de mondzorgverlener de patiënt te attenderen op het feit dat meerdere vrij verkrijgbare pijnstillers (OTC) NSAID's bevatten en deze dus ook af te raden.

#### **5. Volledige richtlijn**

De volledige klinische praktijkrichtlijn Bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken vindt u op [www.hetkimo.nl/richtlijnen/antitrombotica/introductie/](http://www.hetkimo.nl/richtlijnen/antitrombotica/introductie/) ●



**FEDERATIE** VAN NEDERLANDSE  
TROMBOSEDIENTEN

## Colofon

Redactie: Mw. drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer  
Dr. J.S. Biedermann, AIOS interne geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT  
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus MC, Rotterdam  
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 2-2020 is vrijdag 30 oktober 2020 ● ISSN: 2666-4178

---