

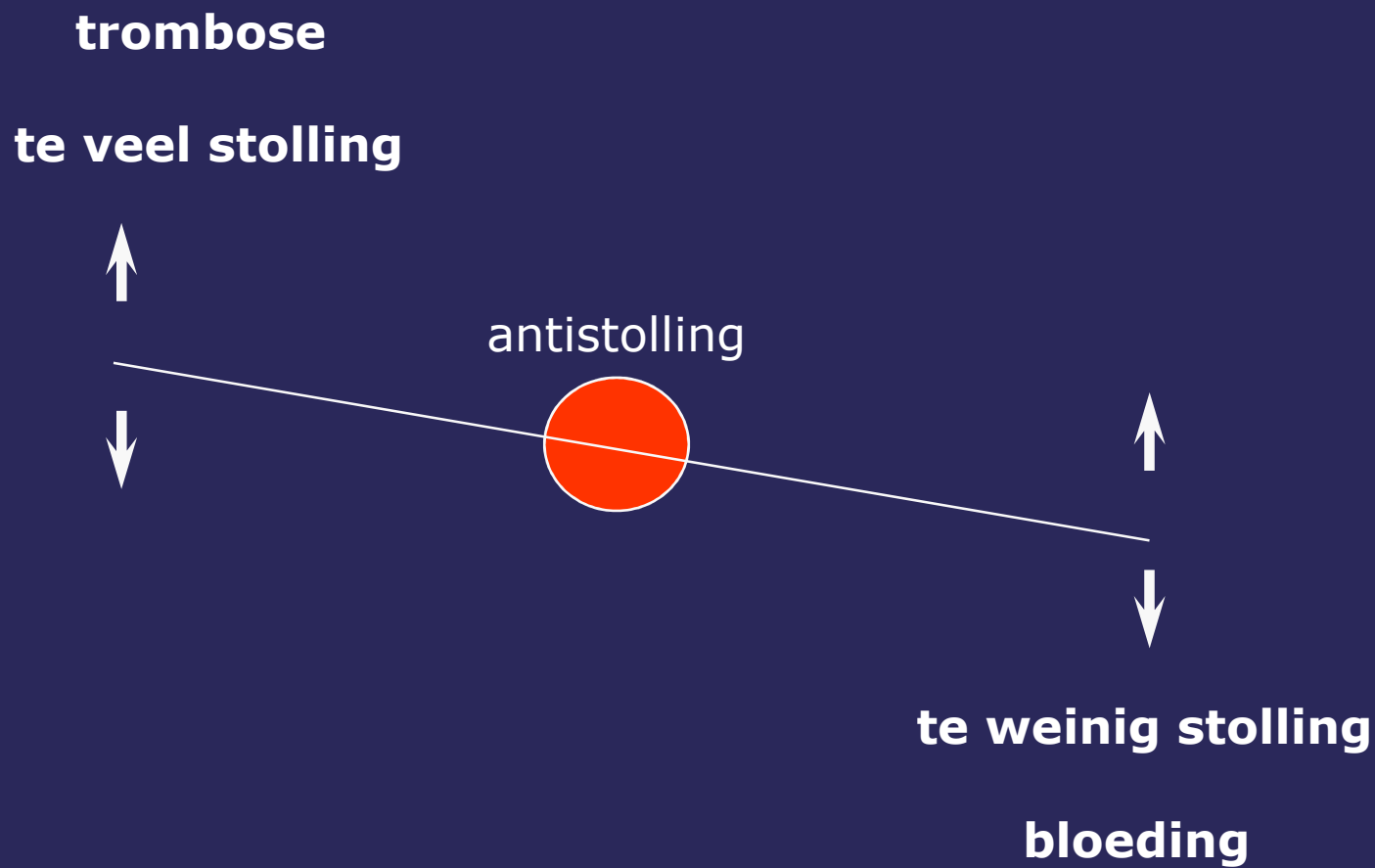
Nascholing Antistolling

Algemene module
nivo 3

Een initiatief van de Stuurgroepketen Antistollingsbehandeling

Dr. R. Fijnheer,
versie 1, november 2011

de stollingsbalans



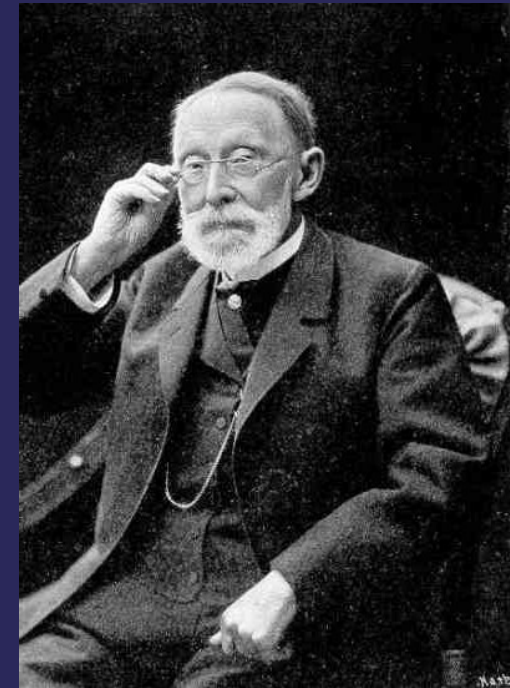
doel antistollingstherapie

- behandelen van arteriële of veneuze trombo-embolie (trombose en/of embolie)
- voorkomen van een arteriële of veneuze trombo-embolie (trombose en/of embolie)

3 factoren, bij het ontstaan van (ongewenste) stolling

Virchows Triade:

- veranderde samenstelling van het bloed
- verandering in stroming van het bloed
- schade aan de vaatwand



Rudolf Virchow (1821-1902)

wie gebruiken er antistolling ?

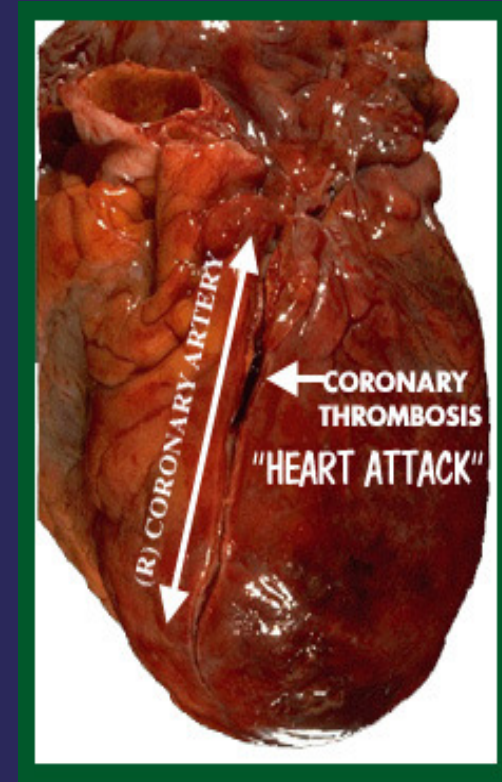
- mensen met een kunsthartklep
- mensen met hartritmestoornis, met name atriumfibrilleren
- mensen met een doorgemaakte arteriële trombose
- mensen met hart- en vaatproblemen
- mensen met een trombosebeen of een longembolie
- mensen met een hoge kans op trombose

gebruikers orale antistolling

- 350.000 patiënten
 - acencoumarol (78%)
 - fenprocoumon (22%) (Marcoumar®)
 - warfarine
- 20 per 1.000 inwoners
- per HA praktijk: 50 patiënten

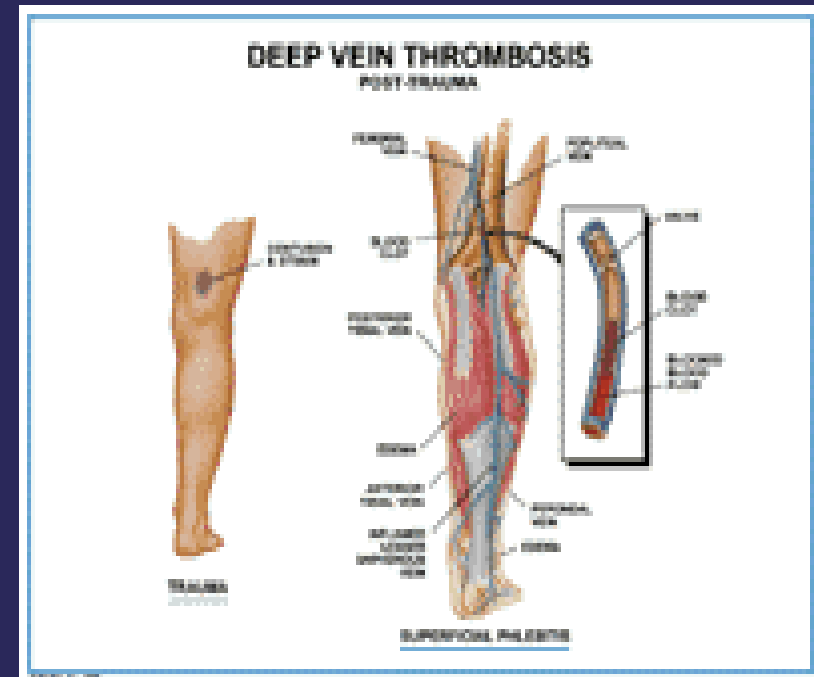
trombose

- **arterieel**
 - CVA
 - Myocard infarct
 - Perifeer arterieel vaatlijden



trombose

- **veneus**
 - diepe veneuze trombose: arm/been
 - longembolie



trombose kan een embolie geven

- embolie is een losgeschoten stuk stolsel
- de embolie loopt vervolgens vast op plaats waar de bloedvaatjes nauwer worden
- trombose in been kan longembolie geven
- stolsel uit het hart kan hersenembolie geven

Longembolus



welke antistollingsmogelijkheden zijn er ?

- vitamine K-antagonisten (VKA), orale antistolling
bv. acenocoumarol of
fenprocoumon (Marcoumar®)
 - werkt door anti-vitamine K effect
- heparine of LMWH (laag-moleculairgewichts
heparine)
 - werkt direct
 - kan alleen per infuus of per spuitje
- nieuwe orale anticoagulantia (orale trombineremmer,
Xa-antagonisten, e.a.)
bv. dabigatran (Pradaxa®): directe factor II-remmer
rivaroxaban (Xarelto®): directe factor Xa-remmer

nut van orale antistolling bij atriumfibrilleren

hoog risico AF ¹ :

RR (relatief risico) op ischemisch CVA 67% lager

RR (relatief risico) op dood 25% lager

1

CHADS ₂ -score bepalen	score
Kenmerk	Punten
Congestief hartfalen	1
Hypertensie	1
> 75 jaar (Age)	1
Diabetes mellitus	1
Eerdere TIA / CVA (Stroke)	2
Jaarlijks risico bij AF zonder OAC	
Laag (1-4%)	0 - 2
Hoog (6-18%)	3

indicaties voor orale antistolling

de belangrijkste indicaties:

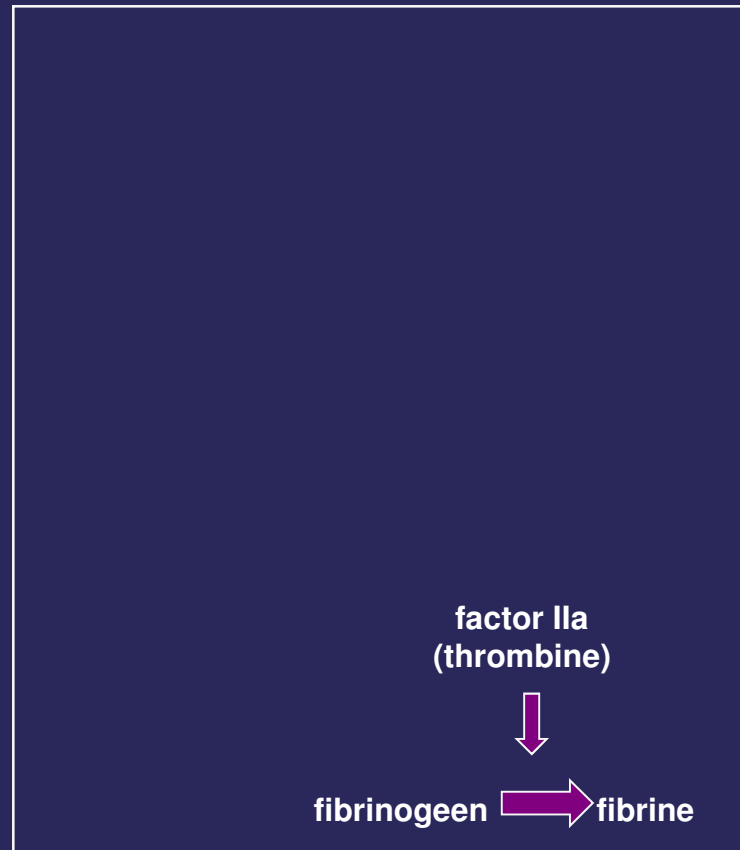
1. hoog risico atriumfibrilleren: NNT¹ 30
2. AF met CVA: NNT 15
3. kunstklep: NNT 30
4. DVT: 30% LE, mortaliteit 20% zonder OAC
5. perifere vaatlijden: alleen bij acute afsluiting
6. aneurysma cordis

¹ NNT = yearly patients number to treat

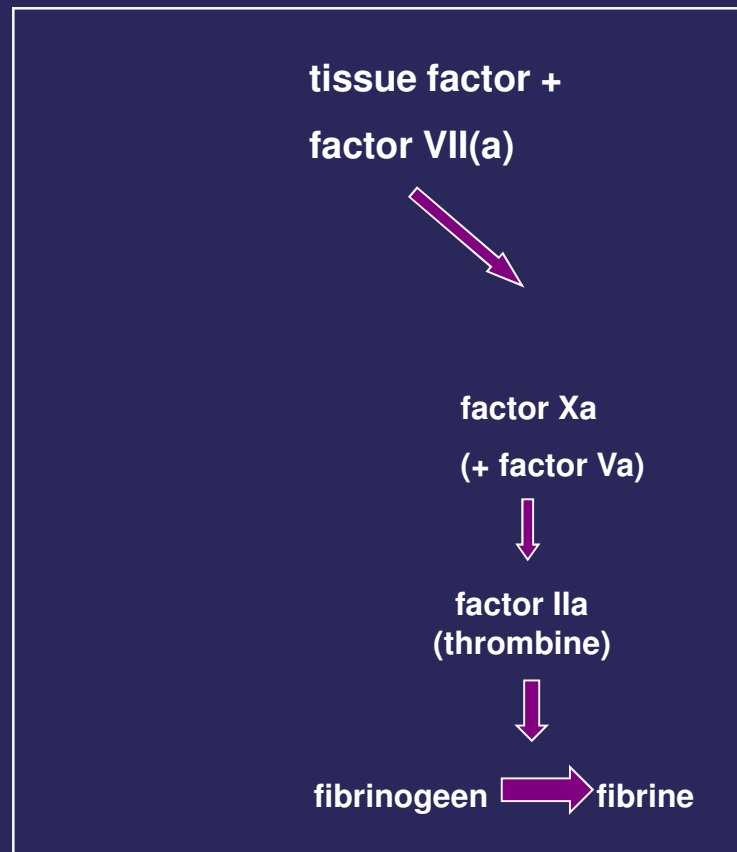
stollingsfactoren

- stollingsfactoren worden in de lever gemaakt
- voor 4 van de stollingsfactoren is hierbij vitamine K nodig
- waar komt vitamine K vandaan?
 - voeding (*b.v. groente*)
 - normale darmbacteriën
- als er te weinig vitamine K is:
 - vermindert het aantal stollingsfactoren en
 - is de kans op trombose lager

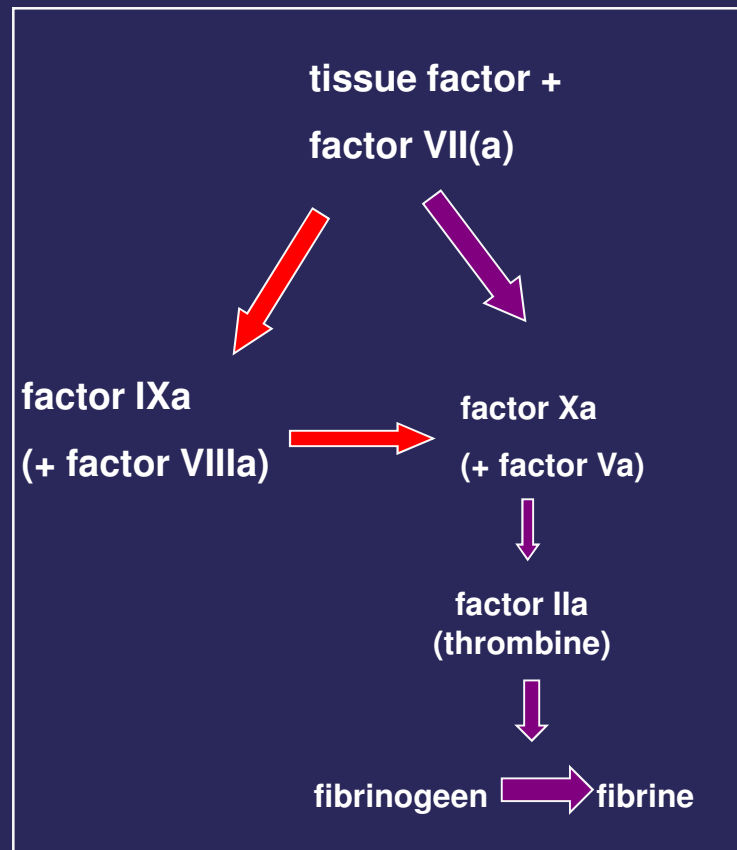
stolling *in vivo* anno 2011



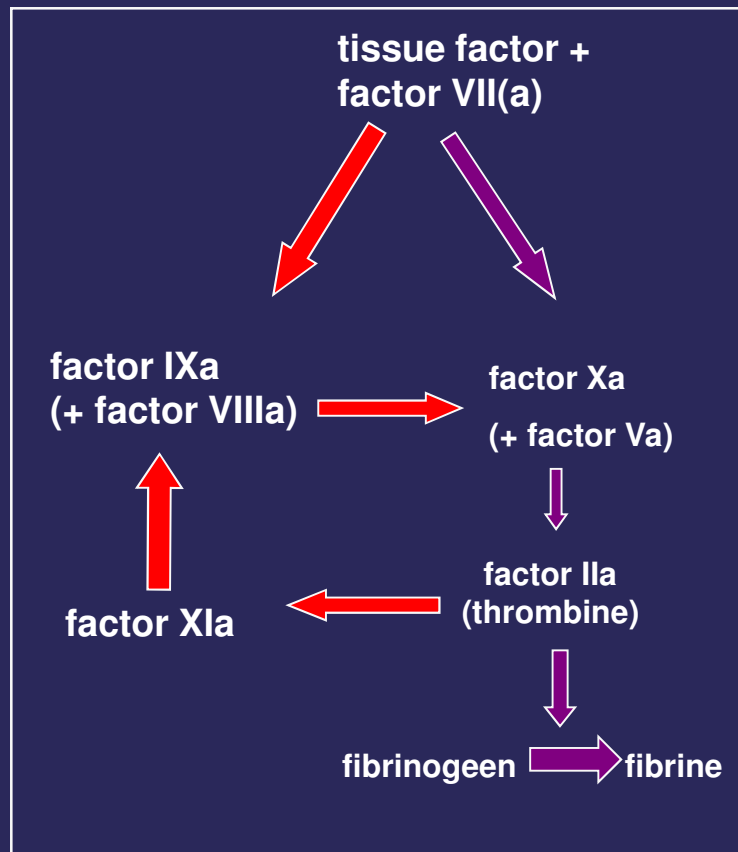
stolling *in vivo* anno 2011



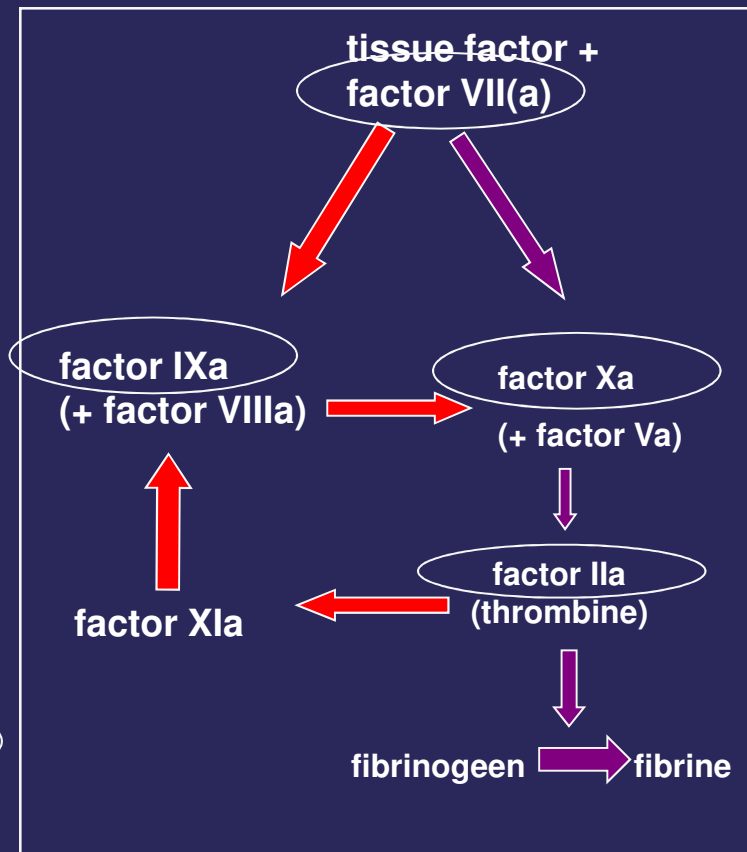
stolling *in vivo* anno 2011



stolling *in vivo* anno 2011



stolling *in vivo* anno 2011



Vitamine K afhankelijk

antistolling en antistollingsmedicijnen

- antistolling is anti-vitamine K
- antistollingsmedicijnen heten Vitamine K-antagonisten (VKA)
- voorbeelden van VKA zijn:
 - acenocoumarol of
 - fenprocoumon of Marcoumar®
 - warfarine

verschillen tussen acenocoumarol en fenprocoumon

- halfwaardetijd is verschillend
 - acenocoumarol 1 dag
 - fenprocoumon 7 dagen

fenprocoumon

- voordeel: antistolling stabiel ingesteld
- nadeel: bij bloeding langere halfwaardetijd

acenocoumarol

- voordeel: het antistollingseffect is eerder weg waardoor ingrepen sneller mogelijk zijn
- nadeel: het antistollingseffect is meer aan schommelingen onderhevig

1) controle antistolling is noodzakelijk omdat:

- het instellen van VKA 3-5 dagen duurt en sterk per patiënt wisselt
- er een groot verschil is in dosis tussen verschillende patiënten
 - de ene patiënt neemt circa 2 tabletten per dag en de andere patiënt neemt circa 5 tabletten per dag
- er een groot verschil is in dosis bij één patiënt in de tijd:
 - in januari gemiddeld 2 tabletten en in maart gemiddeld 3 tabletten

2) controle antistolling is noodzakelijk omdat:

- bij ziekte (braken, diarree) er minder vitamine K aanwezig zal zijn:
de antistolling kan dan doorschieten
- interactie met andere geneesmiddelen:
bv. cotrimoxazol en miconazol
verminderen de afbraak van orale antistolling waardoor de INR hoger wordt

interacties geneesmiddelen

- enzyminhibitie: remming van metabolisme VKA's: stijging INR bv. co-trimoxazol, fluconazol
- enzyminductie: VKA's sneller afgebroken: daling INR bv. barbituraten, rifampicine

Beleid:

- verschillend per geneesmiddel
- dosis 10-40% verlagen/verhogen wekelijks INR controle

de mate van antistolling kan dus schommelen..

- dus: de mate van antistolling moet regelmatig gecontroleerd worden
- wanneer er te weinig antistolling is:
 - is de kans op trombose verhoogd
- wanneer er te veel antistolling is:
 - is de kans op bloeding verhoogd

hoe kun je antistolling controleren?

- de mate van antistolling kan worden gemeten door een stollingstest in het bloed
- de mate van antistolling wordt uitgedrukt in INR (“international normalized ratio”)
- de stollingstest en de bloedafname die hiervoor nodig zijn, worden “buiten het ziekenhuis” in de regel gedaan door de trombosedienst

of zelf ?

- zelfcontrole van de INR middels een vingerprik
- zelf doseren van het aantal tabletten

orale antistolling

INR streefwaarde 2,5-3,5 (= intensiteit groep I):
atriumfibrilleren, aortakunstklep en veneuze trombose

INR streefwaarde 3,0-4,0 (= intensiteit groep II):
arteriële trombose, aneurysma cordis,
mitralis, tricuspidalis, pulmonalis kunstklep
veneuze trombose ontstaan bij behandeling in
intensiteit groep I

orale antistolling:contra-indicaties

contra-indicaties zijn altijd relatief en moeten worden afgewogen tov trombose-risico:

voorbeelden:

- diabetische retinopathie
- leverinsufficiëntie
- alcoholisme
- recente ernstige bloeding
- trombocytopenie (plaatjes $< 50 \times 10^9/L$)
- nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min)
- therapie-ontrouw
- maligne hypertensie

instellen vitamine K-antagonisten

- start dosering acenocoumarol (tabletten a 1 mg):
6 tabletten (1^e dag)
4 tabletten (2^e dag)
2 tabletten (3^e dag)
- start dosering fenprocoumon (tabletten a 3 mg) :
4 tabletten (1^e dag)
2 tabletten (2^e dag)
1 tablet (3^e dag)
- bij ouderen (>70 jaar) start de dosis lager:
 - acenocoumarol: 4-2-1 tabletten
 - fenprocoumon: 3-1-1/2 tablet

De INR wordt zo snel mogelijk na de 2^e dag gecontroleerd.
De verdere dosering gaat met behulp van doseerschema's
(zie "Kunst van doseren").

instellen VKA's: controletermijn

- minimale controletermijn: 1 dag
- maximale controletermijn: 6 weken
- na start VKA's enkele dagen-wekelijks controle tot juiste INR
- na juiste INR behaald te hebben: INR controle geleidelijk uitbreiden tot maximaal 6 weken

duur van de orale antistolling

- 1^e veneuze trombose bij tijdelijke risicofactor
(bv operatie): 3 maanden
- 1^e idiopathische veneuze trombose: 6 maanden
- recidief veneuze trombose: levenslang
- mechanische klepprothese: levenslang
- biologische klepprothese: 3 maanden
- atriumfibrilleren: in principe levenslang
(CHADS₂ > 1)

CHADS₂-risico stratificatie

CHADS ₂ -score bepalen	score
Kenmerk	Punten
Congestief hartfalen	1
Hypertensie	1
> 75 jaar (A ge)	1
Diabetes mellitus	1
Eerdere TIA / CVA (S troke)	2
Jaarlijks risico bij AF zonder OAC	
Laag (1-4%)	0 - 2
Hoog (6-18%)	3

nadeel antistolling: bleedingsneiging

Onderscheiden worden: 'ernstige' en 'niet-ernstige' bleedingen

- de definitie van 'ernstige bleedingen' luidt:

iedere intracranieële bleedende,
iedere gewrichtsbleeding objectief gediagnosticeerd,
iedere bleedende leidende tot: dood, of bloedtransfusie, of opname in ziekenhuis (voor behandeling van de bleedende), of operatief ingrijpen.

- voorbeelden van 'ernstig bleedingen': een maagbleeding waarvoor de patiënt behandeld moet worden in het ziekenhuis of een hersenbleeding
- voorbeelden van 'niet-ernstig bleedingen': een neusbleeding, een bleedende na een kiesextractie, hematomen

bloeding

- de ernst van de bloedingen is afhankelijk van de plaats en van de mate van antistolling (INR)
- bij een niet ernstige bloeding wordt vitamine K oraal gegeven
- bij een ernstige bloeding wordt vitamine K iv gecombineerd met het rechtstreeks toedienen van de 4 stollingsfactoren per infuus (4-stollingsfactorconcentraat)

dosering vitamine K

- 5-10 mg oraal of intraveneus
- effect maximaal na 24-36 uur

dosering 4 factorenconcentraat

- hangt af van gewicht
- hangt af van ernst bloeding
- hangt af van klinische toestand
- hangt af van de uitgangs-INR
- hangt af van streef-INR

controleer de INR nadat 4-factoren is gegeven
en herhaal zo nodig

risico intracraniële bloeding

- INR > 4
- leeftijd > 75 jaar
- voorafgaande ischemisch herseninfarct niet van cardiale origine

kijk goed naar indicatie en risicofactoren bij patiënten met:

- CVA zonder cardiale bron
- recente bloeding (< 1jaar)
- “non-compliance” Alzheimer
- maligniteit
- alcoholabusus
- combinatie met plaatjesremmers
(acetylsalicylzuur, clopidogrel)
- moeizame INR instelling (> 4)

- eventueel kan acetylsalicylzuur een alternatief zijn

negatieve effecten orale antistolling in de zwangerschap

- acenocoumarol en fenprocoumon zijn schadelijk voor het ongeboren kind bij gebruik in eerste 3 maanden van de zwangerschap want deze kunnen leiden tot orgaanafwijkingen
- verhoogde kans op bloedingen bij de foetus
- verhoogd risico op bloedingen gedurende de partus
- laag-moleculairgewichts heparine (LMWH) is veilig

zwanger onder antistolling (VKA)

- kindervens: start acenocoumarol ipv fenprocoumon ($t_{1/2}$ korter)
- zwangerschapstest bij uitblijven menstruatie
- VKA onmiddellijk staken bij positieve test
- start vitamine K
- start LMWH
- LMWH tot einde zwangerschap of
orale antistolling van 16 weken tot 36 weken; herstarten LMWH vanaf 36 weken

borstvoeding en vitamine K

- pasgeborenen krijgen vitamine K volgens algemene richtlijnen:
 - meteen na geboorte per os 1 mg vitamine K
 - zuigelingen die borstvoeding krijgen ontvangen vanaf de 2e week tot het einde van de 13e week dagelijks per os 25 µg/l
- als moeder VKA slikt en borstvoeding geeft, wordt hetzelfde beleid toegepast, ook als de borstvoeding daarna wordt gecontinueerd
- acenocoumarol gaat niet over in de moedermelk
- fenprocoumon wordt slechts in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk en mag bij borstvoeding worden voorgeschreven

Literatuur

Kunst van het doseren.
Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van
vitamine K-antagonisten.
Federatie van Nederlandse Trombosediensten 2010 (www.fnt.nl)

CBO consensus:
Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose 2009
(www.cbo.nl)

Met dank aan

- Dr. R. Fijnheer
- De Werkgroep scholing voortkomend uit de Stuurgroep Keten Antistollingsbehandeling en bestaande uit:
 - Dr. A.W.M.M. Koopman - van Gemert
 - Drs. E. Wiltink
 - Dr. F.J.M. van der Meer
 - Dr. G.A.M. Pop
 - Voor vragen en/of opmerkingen Mw. A. de Bruijn
a.debruijn@fnt.nl of 071 – 561 77 76