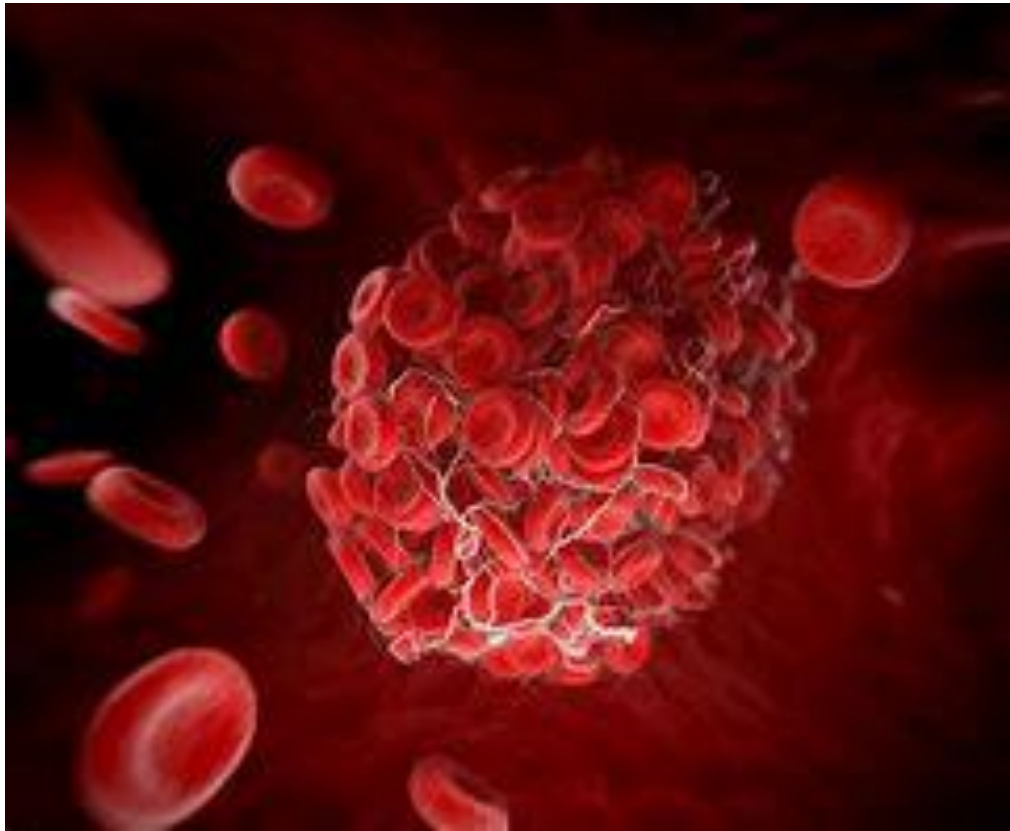


# (ANTI)STOLLING

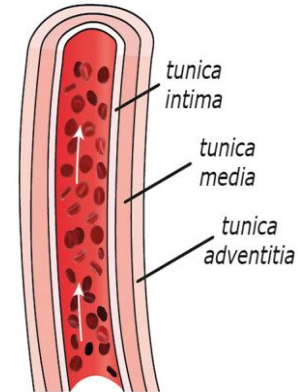


# BLOEDSTOLLING

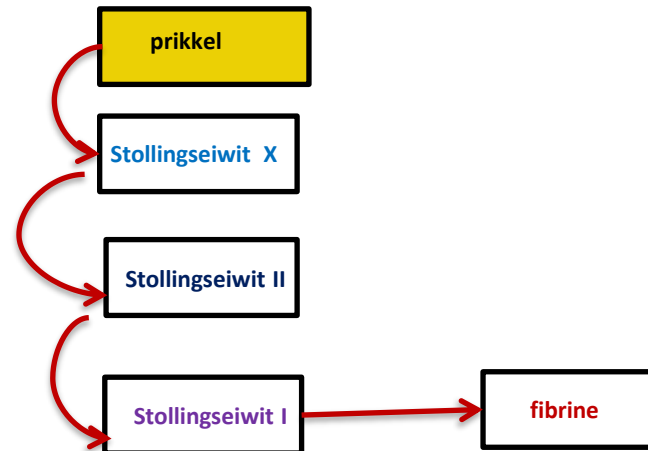
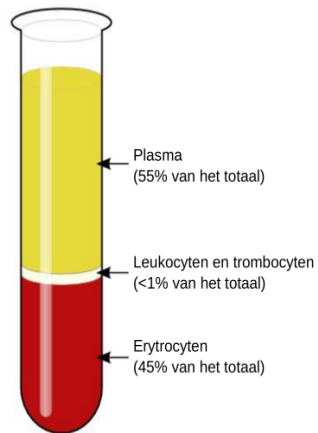
## Bloedplaatjes

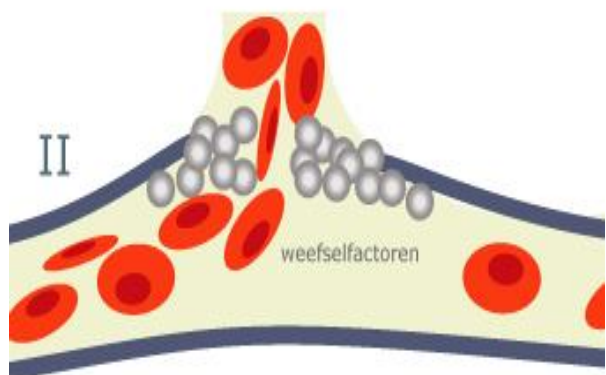
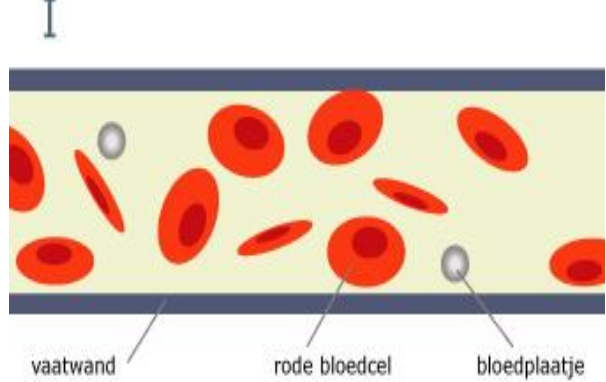


## vaatwand

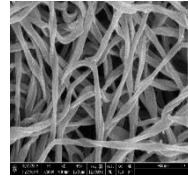


## stollingseiwitten

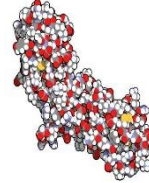




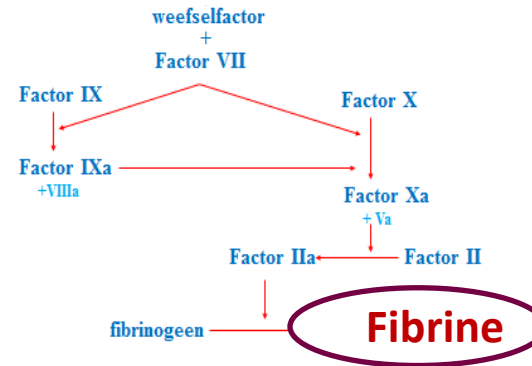
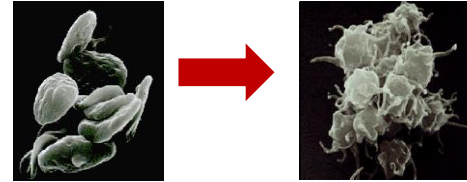
Collageen vezels



Weefselfactor



Activatie bloedplaatjes



Stolsel



snel



lokaal



gereguleerd



**Stollingsfactoren zijn aanwezig in de bloedbaan.** Moeten alleen geactiveerd door weefselvloeistof en/of lichaamsvreemd materiaal



**Fosfolipide oppervlakken**



**Stollingsremmers:**

- Antitrombine III
- Trombomoduline









Trias van Virchow

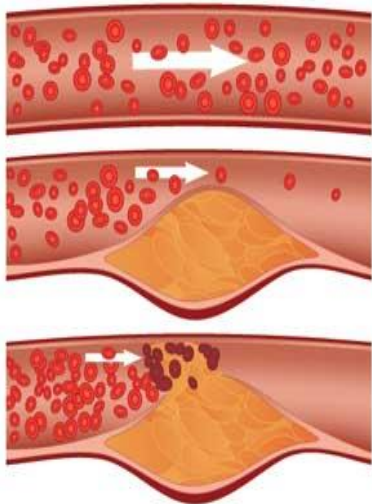
### bloedstroom



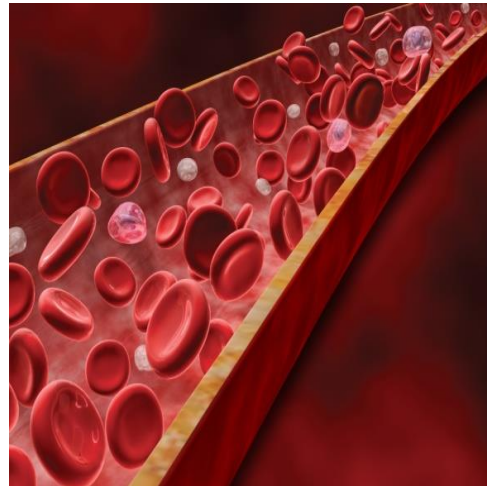
Binnenbekleding  
vaatwand

Samenstelling bloed

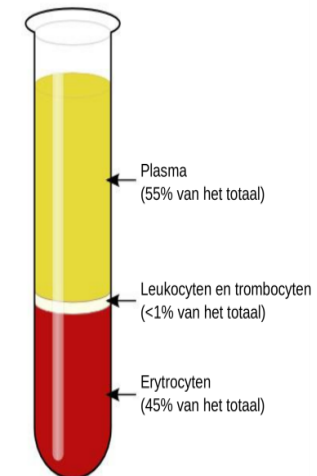
### vaatwand



### bloedstroom

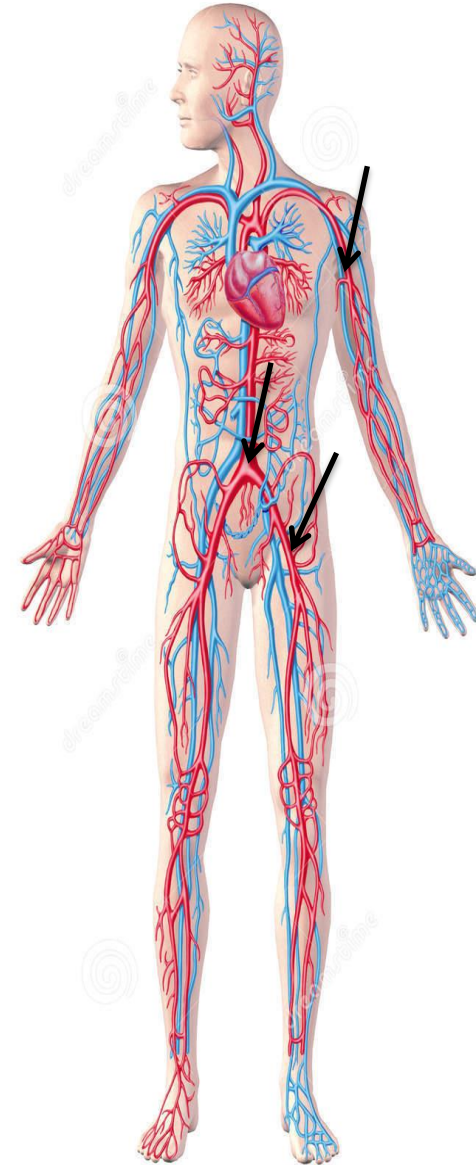
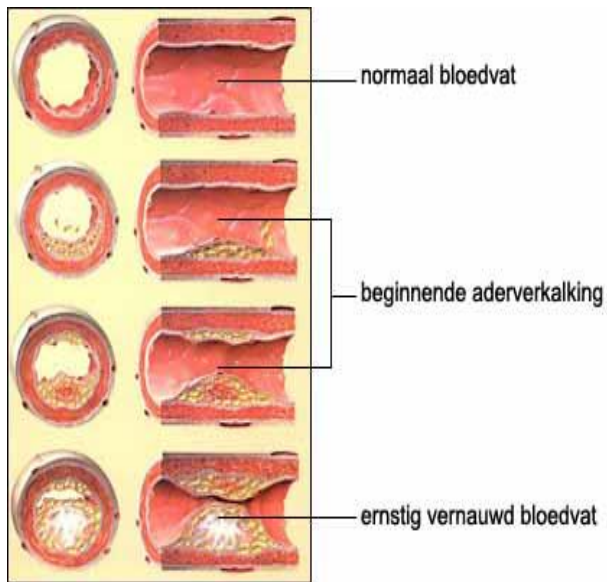


### samenstelling van het bloed

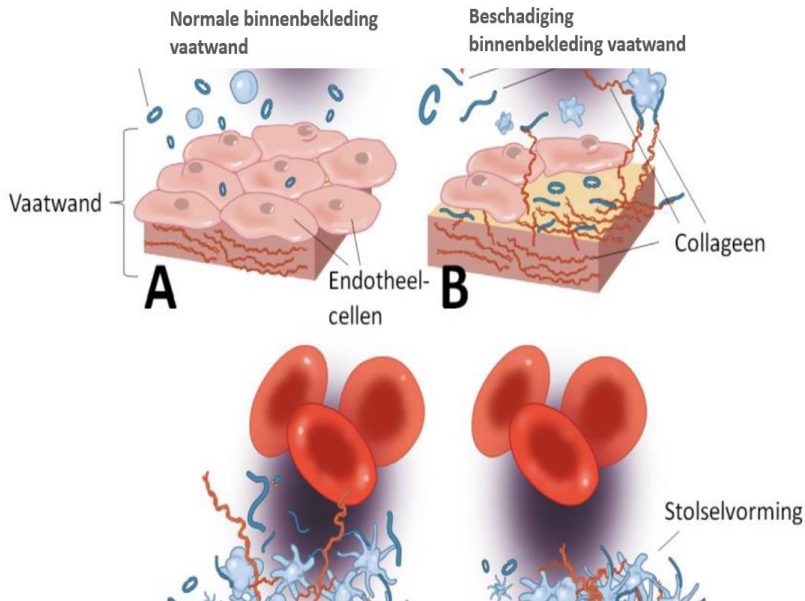


# vaatwand

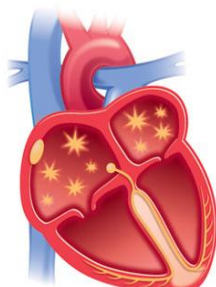
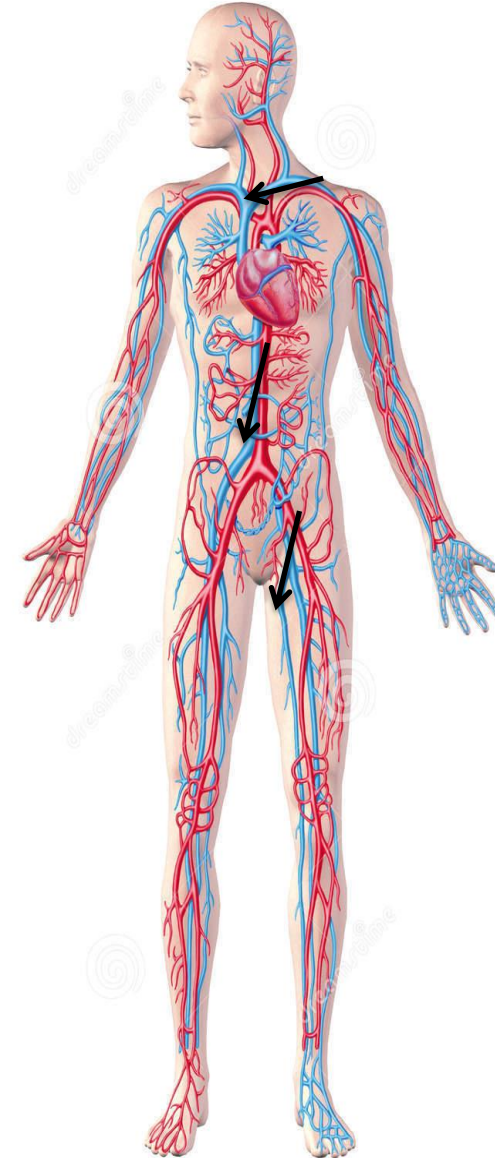
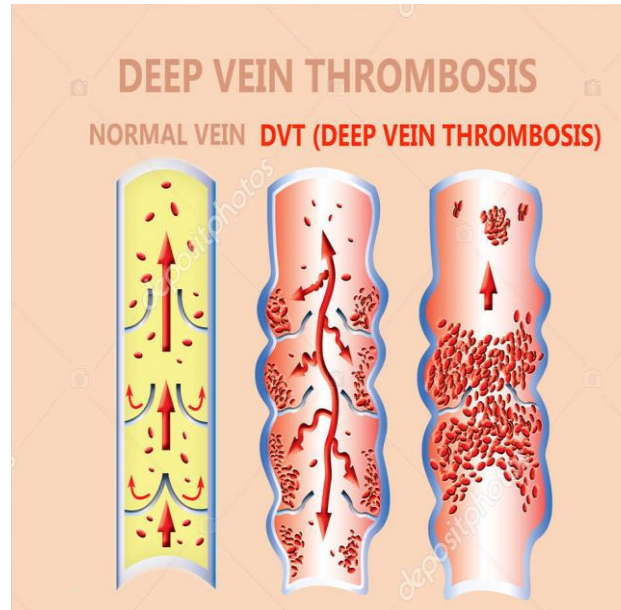
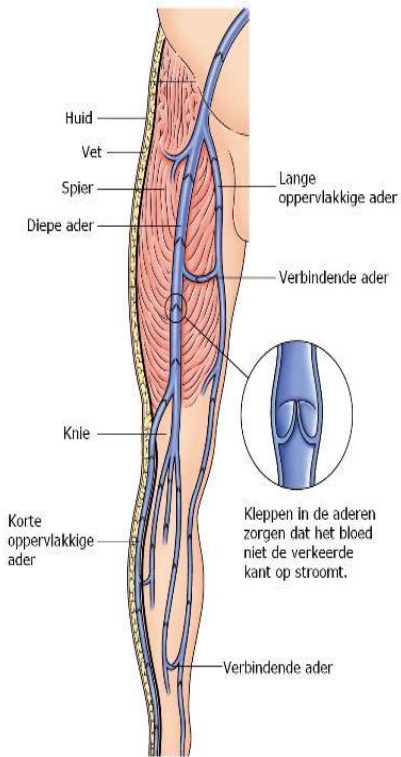
Slagader probleem;  
atherosclerose  
("aderverkalking")



## Vaatwandbeschadiging; kiezen voor een plaatjesremmer



# Vertraagde bloedstroom



Trage bloedstroom → **grotere ontmoetingskans geactiveerde stollingsfactoren** → **kiezen voor orale anticoagulantia**



# Samenstelling van het bloed

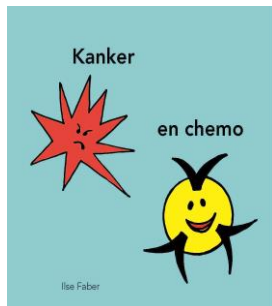
## Aangeboren risico's



**Bloedverwanten**

Gaat vaak over **te veel aan stollingsfactoren** of **een te kort aan stollingsremmers** (die zorgen dat de werking van de stollingsfactoren niet buiten proporties is); dus ook hier kiezen voor **orale anticoagulantia**

## Verworven risico's



# Indicaties voor antistolling

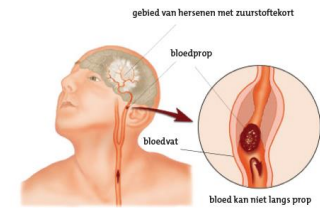
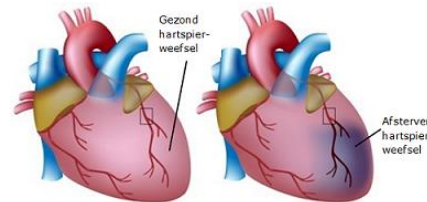
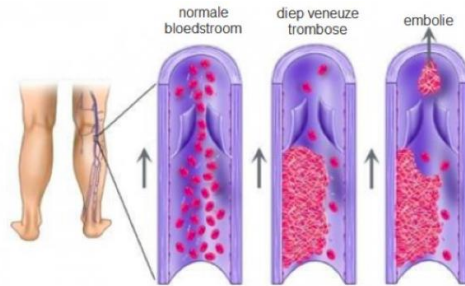
## Profylaxe bij:

- Chirurgie
- Gips
- Bedrust in het ZH
- Atriumfibrilleren
- Kunst hartkleppen



## Behandeling van:

- Trombose
- Embolie
- Infarct
- Vaatlijden

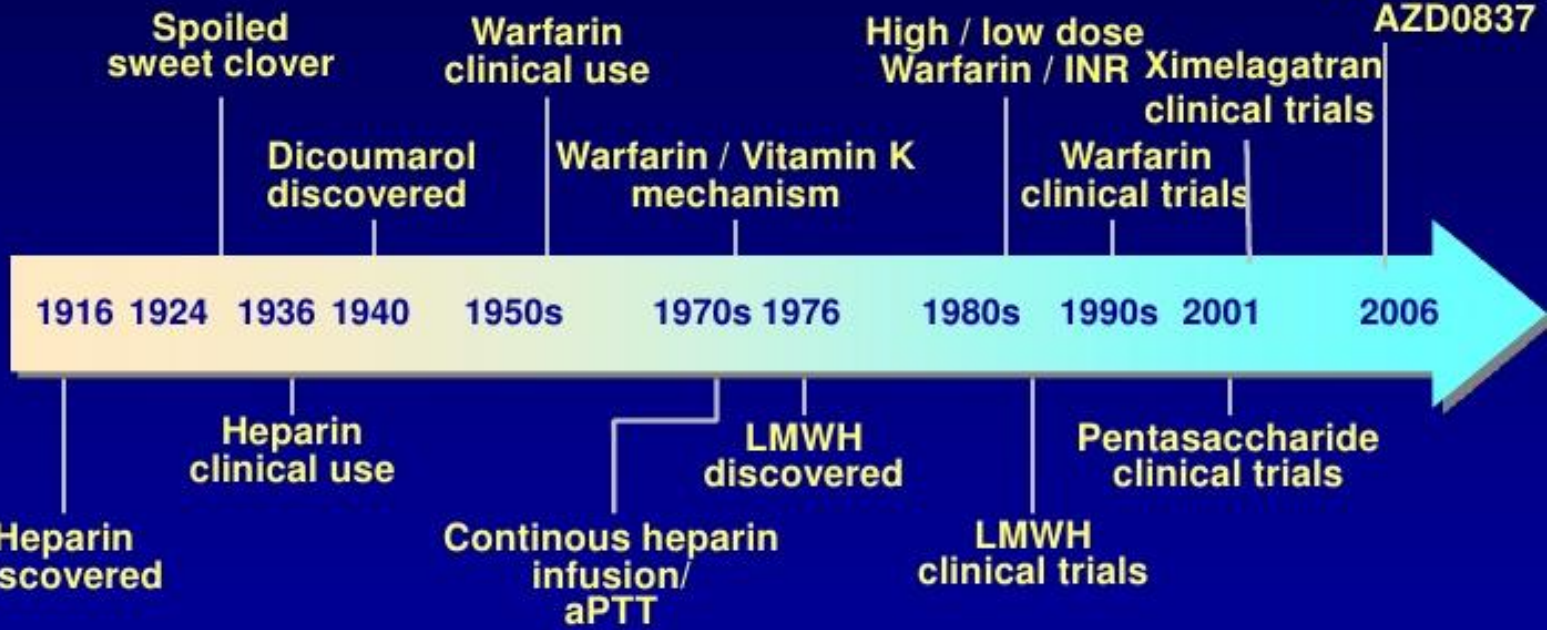


# Anticoagulant historical development

Oral



Dabigatran  
Rivaroxaban  
Apixaban  
AZD0837



Injection

# Hoeveel mensen in Nederland gebruiken antistollingsmedicatie?

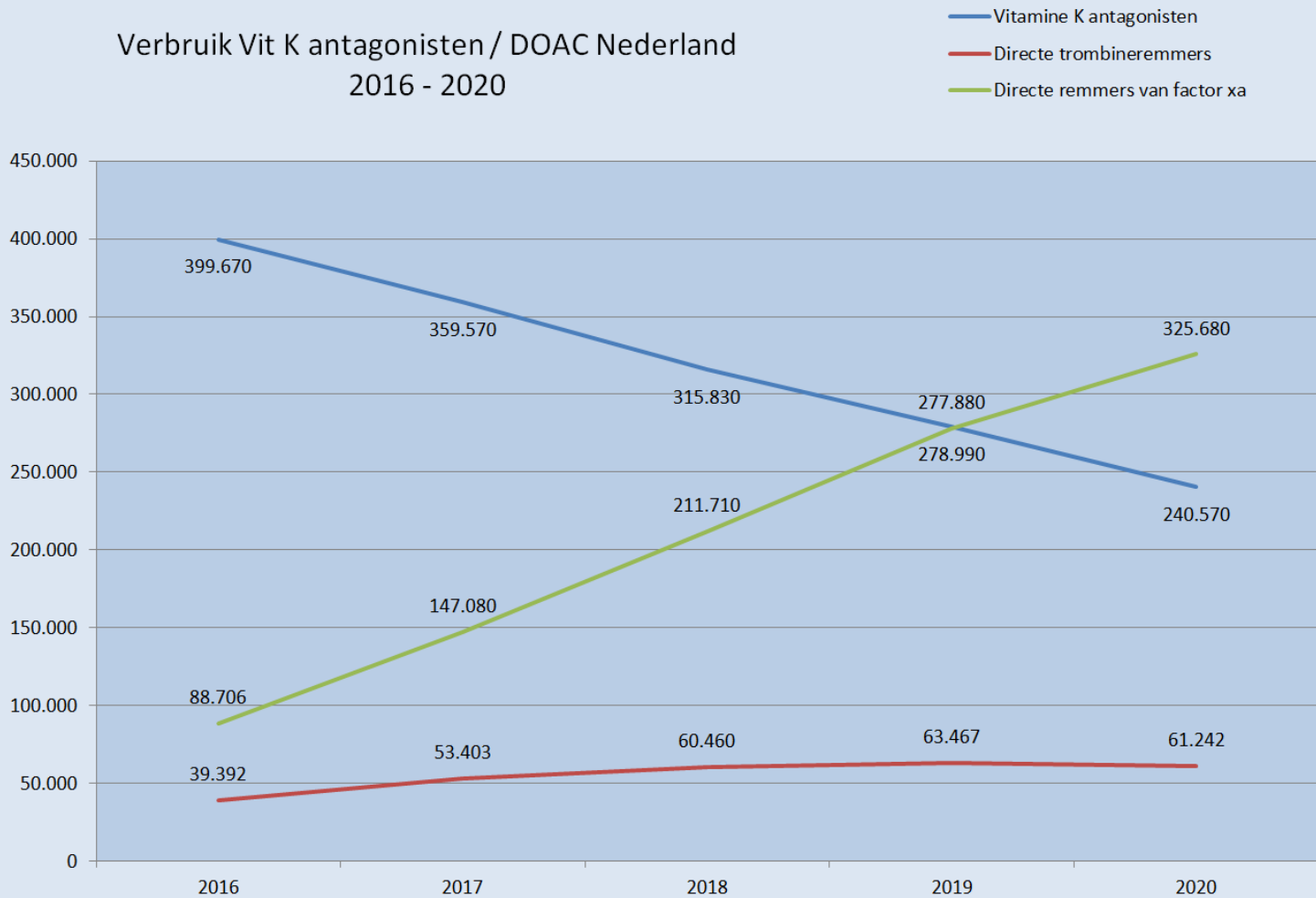
(2015 – 2020)



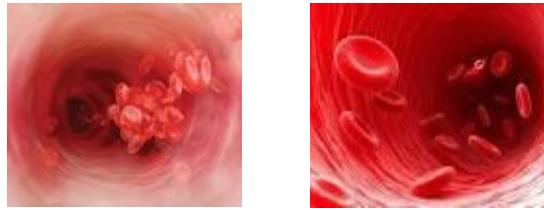
	2016	2017	2018	2019	2020
<a href="#">B01AA Vitamine k-antagonisten</a>	399.670	359.570	315.830	278.990	240.570
<a href="#">B01AB Heparinegroep</a>	200.760	187.250	177.120	170.990	144.840
<a href="#">B01AC Trombocytenaggregatieremmers excl heparine</a>	1.200.000	1.210.000	1.206.000	1.204.000	1.172.000
<a href="#">B01AD Enzymen</a>	3	4	2	.	3
<a href="#">B01AE Directe trombineremmers</a>	39.392	53.403	60.460	63.467	61.242
<a href="#">B01AF Directe remmers van factor xa</a>	88.706	147.080	211.710	277.880	325.680
<a href="#">B01AX Overige antithrombotica</a>	4.553	4.664	4.596	3.706	2.786



### Verbruik Vit K antagonisten / DOAC Nederland 2016 - 2020

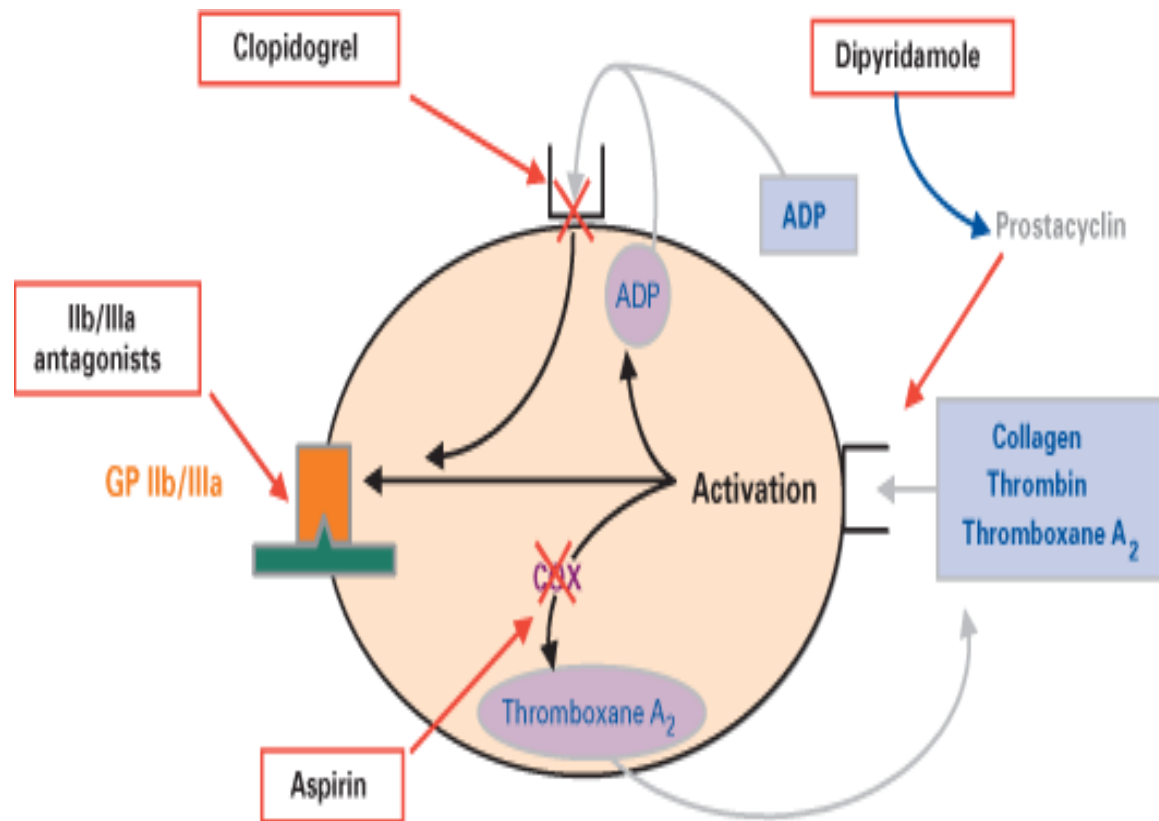


# ANTISTOLLINGSMIDDELEN



- **Bloedplaatjesremmers**
- "spuitjes" (LMWH's)
- Trombosedienstmedicatie(VKA's)  
acenocoumarol, fenprocoumon
- DOAC's; "nieuwe bloedverdunner"

# Bloedplaatje (trombocyt)



# Plaatjesremmers bij arterieel vaatlijden

Levensduur bloedplaatje: 8-10 dagen

Groepsnaam	Stofnaam	T1/2	Herstel trombocyt functie na staken	Gebruik
Cox remmers	Acetylsalicylzuur (asa) Carbacaalcalcium(ascal®)	15-20 min.	<b>Irreversibel:</b> wachten op nieuwe aanmaak	Zowel solo als combi met andere TAR
Remmer fosfodiësterase	Dipyridamol (Persantin®)	3-15 uur	<b>Reversibel:</b> 24-48 uur	Combi met asa
ADP receptor/P2Y12 remmer	Clopidogrel (Plavix®, Grepid®, iscover®)	6uur	<b>Irreversibel:</b> wachten op nieuwe aanmaak	Zowel solo als combi met asa
	Ticagrelor (Brilique®)	7 uur-8,5 uur	<b>Reversibel:</b> 3-5 dagen	Combi met asa
	Prasugrel (Efient®)	2-15 uur	<b>Irreversibel:</b> wachten op nieuwe aanmaak	Combi met asa
GpIIb/IIIa receptorantagonist	Abciximab (ReoPro®)	30 min.	<b>Reversibel</b> In 24-48 uur	Random PCI
	Tirofiban (Aggrastat®)	90 min.	<b>Reversibel</b> In 8 uur	Random PCI
	Eptifibatide (Integrilin®)	2,5 uur	<b>Reversibel</b> In 4 uur	Random PCI



# Plaatjesremmers bij arterieel vaatlijden

## PLAATJESREMMERS

1. Acetylsalicylzuur/ascal (“**kinderaspirine**”)
2. Dipyridamol (**persantin**)
3. P2Y12 remmers: Clopidogrel (**plavix**)/Ticagrelor (**brilique**)/prasugrel (**effient**)

## vaatchirurg



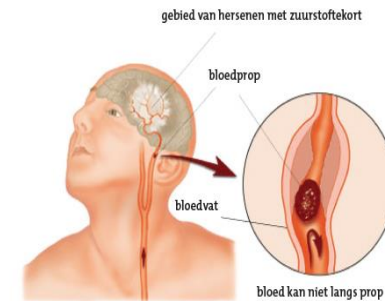
Acetylsalicylzuur  
of plavix

## cardioloog



Acetylsalicylzuur

## neuroloog



Plavix (eerste keus)  
of acetylsalicylzuur+persantin (oud)

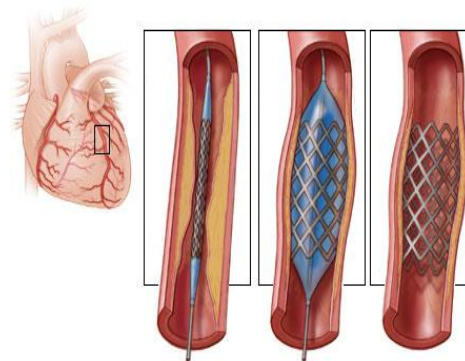
## Bij stentplaatsing

### Acute fase:

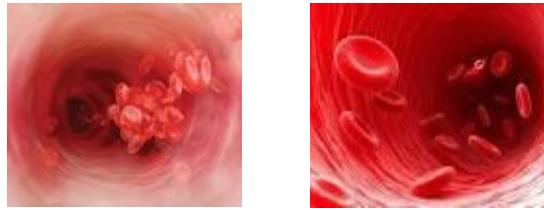
Acetylsalicylzuur+ ticagrelor (eerste keus)  
of plavix

### Na 1 jaar:

Acetylsalicylzuur alleen



# ANTISTOLLINGSMIDDELEN



- Bloedplaatjesremmers
- **”spuitjes” (LMWH’s)**
- Trombosedienstmedicatie(VKA’s)  
    acenocoumarol, fenprocoumon
- DOAC’s; “nieuwe bloedverdunner”



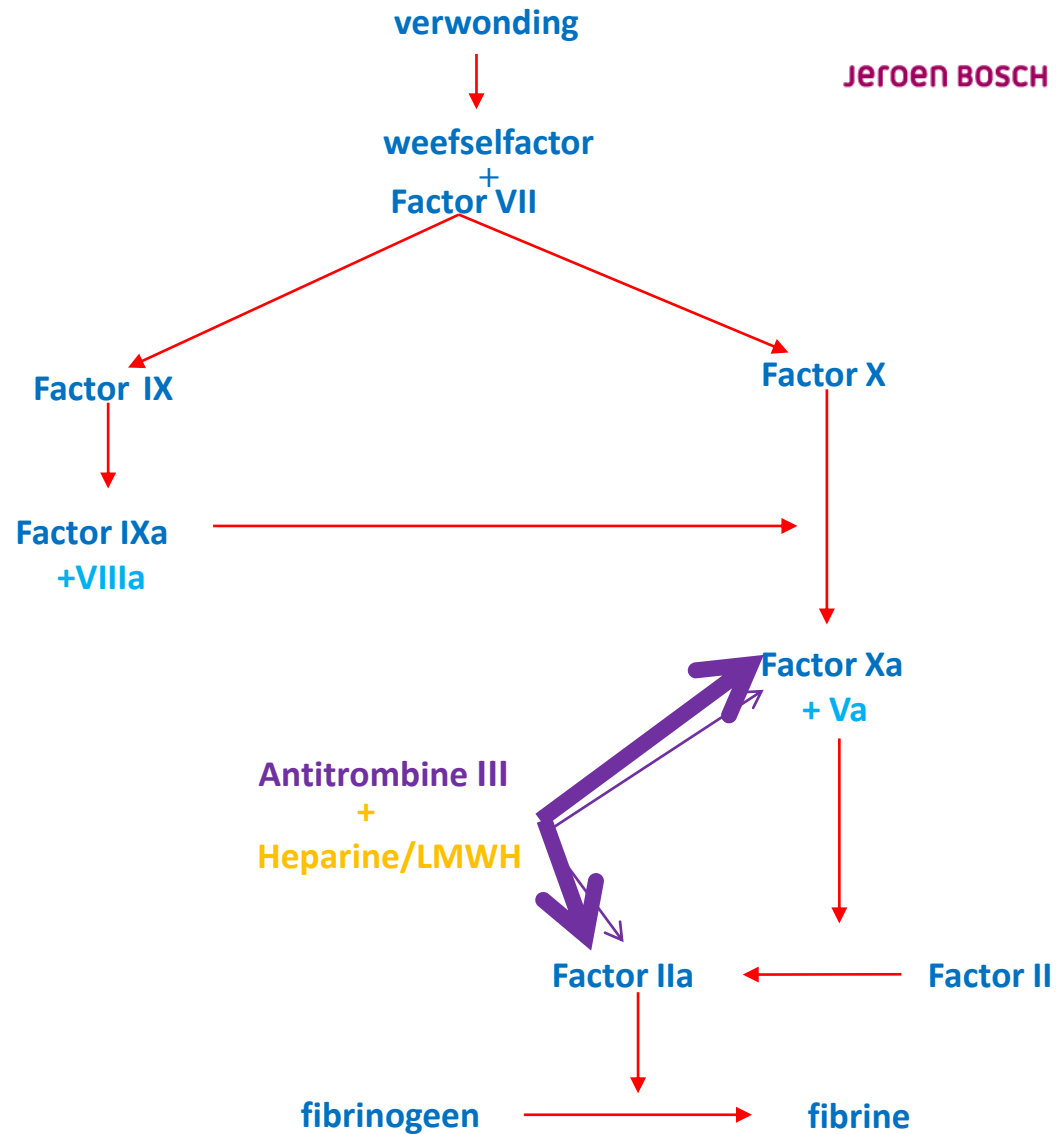
Ongefractioneerd heparine



LMWH; laag moleculair gewichtsheparine



Pentasaccharide



**Middelen in de heparinegroep worden in principe kortdurend gebruikt!**

## 1. Heparine

- in zeldzame gevallen ter overbrugging van VKA rondom een ingreep
- tijdens vaatoperaties
- STEMI

## 2. Arixtra

- NSTEMI
- Profylaxe na TKP/THP
- Behandeling tromboflebitis

## 3. LMWH's = laag moleculair gewichtsheparines

- Nadroparine (fraxiparine forte (was fraxodi)/fraxiparine)
- Dalteparine (fragmin)
- Enoxaparine (clexane)
- Innohep

**In het JBZ wordt nadroparine gebruikt als fraxiparine forte® (was fraxodi®) en fraxiparine®  
Fraxiparine forte® heeft per volume eenheid 2x zoveel anti Xa eenheden als fraxiparine®!**

- **fraxiparine forte® bevat 19000 aXa eenheden/ml**
- **fraxiparine® bevat 9500 aXa eenheden/ml**



# Therapeutische dosering LMWH

In het JBZ (kliniek) wordt gekozen voor:

- Fraxiparine®: 2xdd dosering (meestal 2xdd 0,6ml/2xdd 0,8ml)

Op de SEH:

- Fraxiparine forte®(was fraxodi®):1xdd dosering (meestal 1xdd 0,6ml/1xdd 0,8ml)
- Fraxiparine®: 2xdd dosering (meestal 2xdd 0,6ml/2xdd 0,8ml)

1. Start **behandeling bij trombosebeen/longembolie** bij gebruik van trombosedienst medicatie (VKA) tot goede INR waarde



2. **“Overbruggen”** rondom een ingreep bij hoog risico patiënten die een VKA gebruiken, tot goede INR waarde(bijvoorbeeld mechanische hartklep, recent trombosebeen of longembolie, atriumfibrilleren met veel risicofactoren)



**Dosering afhankelijk van het gewicht en nierfunctie!**



## Profylactische dosering LMWH (om trombose te voorkomen)

In principe fraxiparine® 1x daags 0,3ml (2850IE)



Figure 3 – Postoperative control X-ray image of case 51 (table 5) with 18 years of follow-up



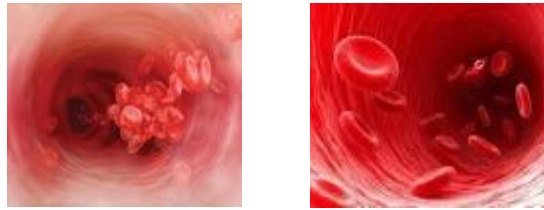
**Dosering in principe onafhankelijk van het gewicht en nierfunctie!**

**Uitzondering: BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$**

**Opname ivm COVID 19**

Deze krijgen 1x daags 0,6 ml fraxiparine® (5700IE)

# ANTISTOLLINGSMIDDELEN



- Bloedplaatjesremmers
- "spuitjes" (LMWH's)
- **Trombosedienstmedicatie(VKA's)**  
acenocoumarol, fenprocoumon
- DOAC's; "nieuwe bloedverdunner"

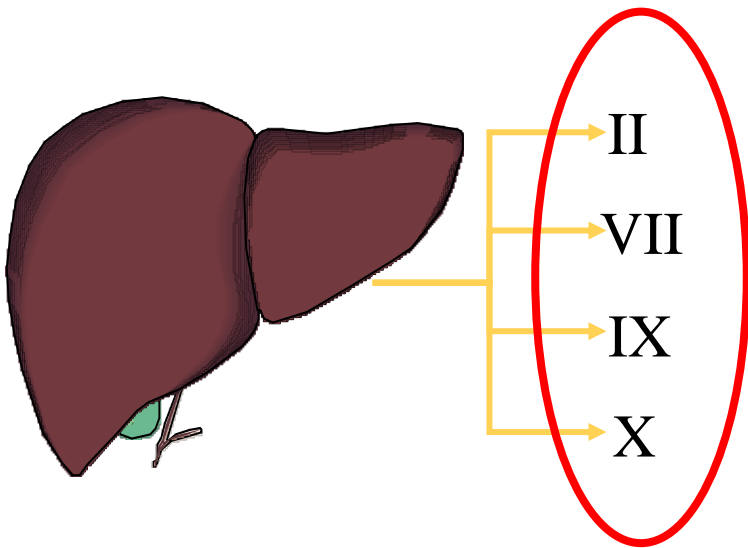
# COUMARINEDERIVATEN (VITAMINE K ANTAGONISTEN)

## Trombosedienstmedicatie



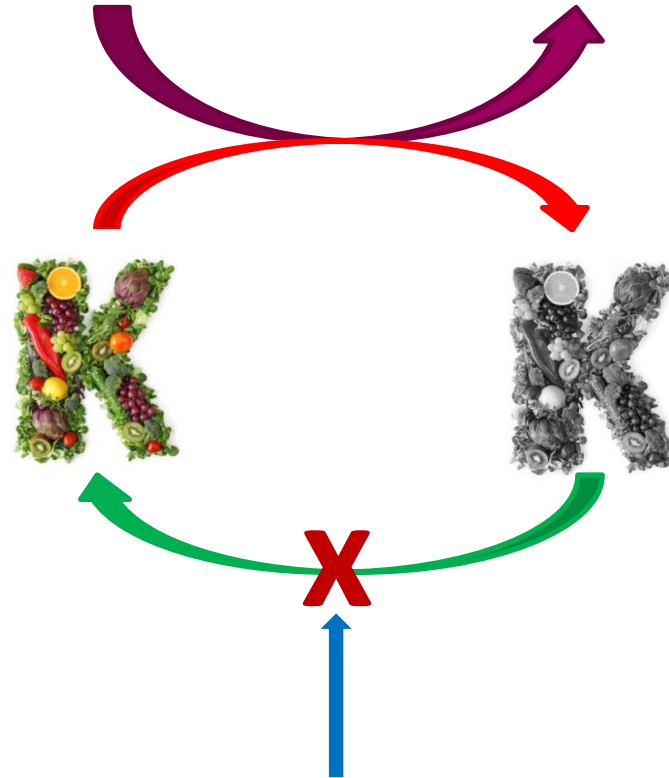
	Acenocoumarol	Fenprocoumon
Tabletvorm	1mg	3mg (halveerbaar)
T <sub>1/2</sub>	8-11 uur	160 uur
Inname	1x daags; voorkeur +/- 18.00 uur	



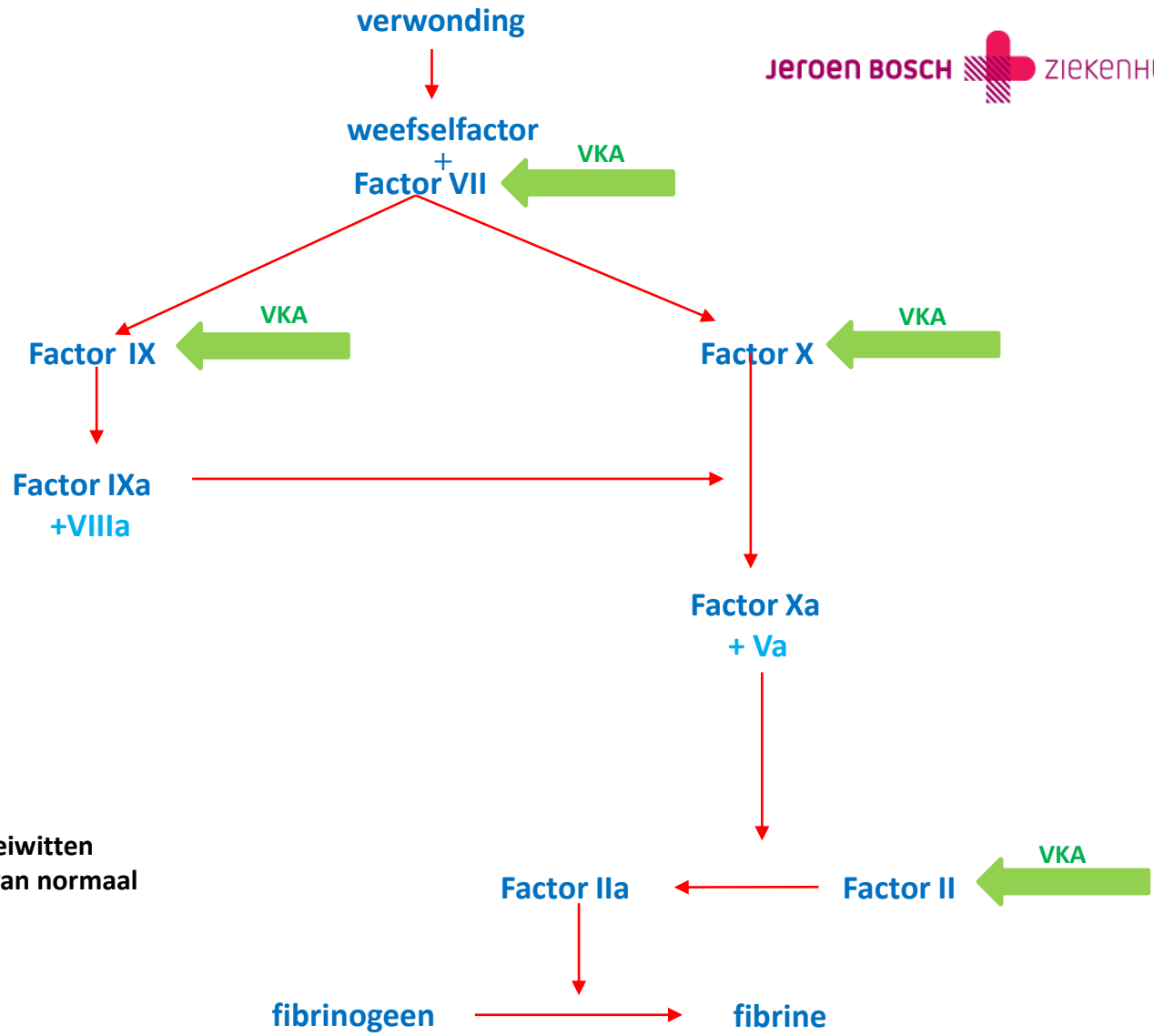


onvolmaakt  
stollingseiwit

volmaakt  
stollingseiwit



trombosedienstmedicatie



vitamine K



Stollings-eiwitten

Stollingseiwitten  
20-30% van normaal

## Meten van de werking van een vitamine K antagonist

stollingstijd patiënt (**24-36** seconden)

$$\text{INR} = \frac{\text{stollingstijd patiënt (24-36 seconden)}}{\text{gemiddelde stollingstijd gezonde donor (12 seconden)}}$$

**INR** van iemand die niet bij de trombosedienst is

$$\frac{12 \text{ seconden}}{12 \text{ seconden}} = 1$$

**INR** van een trombosedienstpatiënt

$$\frac{24-36 \text{ seconden}}{12 \text{ seconden}} = 2-3$$

**VKA's zijn in principe te gebruiken voor iedere antistollingsindicatie, maar **niet altijd de eerste keuze**. Behandelduur is afhankelijk van de indicatie.**

Indicaties	Streefgebied	Behandelduur
Atriumfibrilleren	2,0-3,0	Langdurig
Cerebrale embolie in sommige situaties	2,0-3,0	Langdurig
Bio-hartklepprothese/hartklepreconstructie	2,0-3,0	3 mnd
Mitralisklepstenose	2,0-3,0	Langdurig
Mechanische mitralis-, tricuspidalis- en pulmonalis hartklepprothese	2,5-3,5	Langdurig
Moderne mechanische Aortaklep prothese zonder risicofactoren*	2,0-3,0	Langdurig
Moderne mechanische Aortaklep prothese met risicofactoren*	2,5-3,5	Langdurig
Cardiomyopathie+trombus in het hart	2,5-3,5	Langdurig
Cardiomyopathie+ aneurysma cordis	2,0-3,0	Langdurig
Perifeer vaatlijden	2,5-3,5	In overleg met behandelaar
Veneuze bypass	2,0-3,0	In overleg met behandelaar
Pulmonale hypertensie	2,0-3,0	Langdurig
Trombose been/arm en of longembolie uitgelokt	2,0-3,0	Minimaal 3 mnd
Trombose been/arm en of longembolie idiopatisch	2,0-3,0	Minimaal 3 mnd/neiging tot langdurig
Recidiverend VTE (veneuze trombo-embolie)	2,0-3,0	Langdurig
VTE onder adequate antistolling	2,5-3,5	Langdurig
VTE overige locaties (mesenteriaal trombose, sinus trombose, vena porta trombose)	2,0-3,0	Minimaal 3 mnd
Recidiverende tromboflebitis	2,0-3,0	Op indicatie behandelaar

# startdosering

## Acenocoumarol

## Fenprocoumon

Patiënten < 70 jaar

6 – 4 – 2 (2)

3 – 2 – 1-(1)

Patiënten > 70 jaar

4 – 2 – 1 (1)

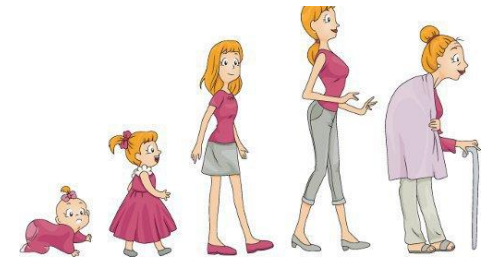
2 – 1 – 0,5-(0,5)



## De dosis behoefte



1. Is deels genetisch bepaald
2. Neemt vaak af met toenemende leeftijd
3. Neemt vaak af met afnemende gezondheid en afnemende activiteit
4. Wordt beïnvloed door ziekte (o.a. koorts, diarree, braken enz.)
5. Wordt beïnvloed door gebruik van andere medicijnen



Ziek



Gezond



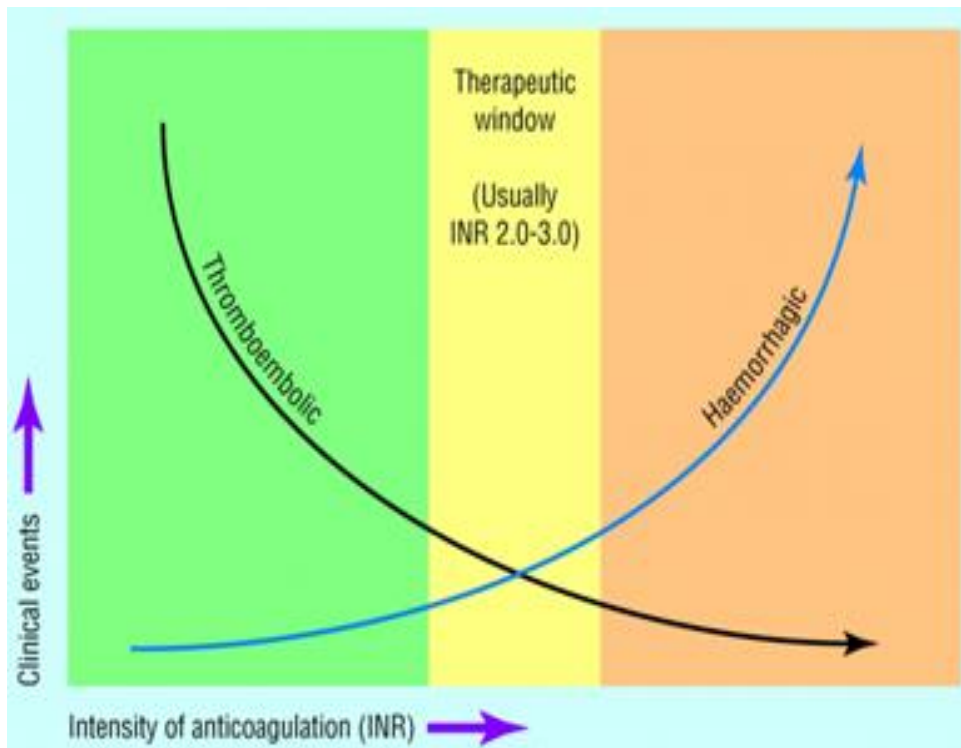


## Nadeel trombosedienstmedicatie

- Voor iedereen de dosering bepalen
- Kleine dosiswijziging geeft veel invloed op de INR
- Veel invloed van andere geneesmiddelen
- Veel invloed van voedingsmiddelen/supplementen
- Veel invloed van algeheel welbevinden

## Voordeel trombosedienstmedicatie

- Veel ervaring
- weinig bijwerkingen (ook niet op lange termijn)
- controle therapietrouw
- antidotum aanwezig
- nierfunctiestoornis geen probleem
- relatief goedkoop



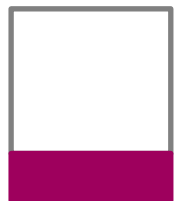
## Noodzaak:

- Vaak INR bepalen
- Vaak dosering aanpassen
- Belang veranderingen doorgeven

# Wat doen we bij een extreem hoge INR en/of bij een bloeding?



## “TEGENGIF”



20-30%  
stollingseiwitten  
II, VII, IX en X

Trombosedienst patiënt

+



Zorgt voor aanmaak  
van stollingseiwitten  
In de lever

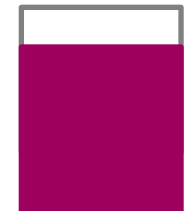
24-48 uur

+



Bevat stollingseiwitten  
II, VII, IX en X,  
rechtstreeks via infuus  
in de bloedbaan

+/- 10 minuten



Stollingseiwitten  
aangevuld

# Ingrepen

## Ingrepen met een laag bloedingsrisico

Acenocoumarol en fenprocoumon  
mogen worden doorgebruikt.

**Wel INR controle vooraf!**



Een injectie in de **spier** moet altijd gemeld worden bij de trombosedienst, omdat:

- \* soms een alternatieve prikroute mogelijk
- \* de dosering vitamine K antagonist soms aangepast moet worden

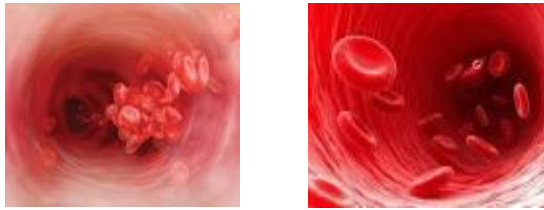
## Ingrepen met matig verhoogd of hoog bloedingsrisico



Acenocoumarol  
2-3 dagen stop

Fenprocoumon  
2 dagen stop+vit.K op dag -2 om 18.00 uur

# ANTISTOLLINGSMIDDELEN



- Bloedplaatjesremmers
- "spuitjes" (LMWH's)
- Trombosedienstmedicatie(VKA's)  
    acenocoumarol, fenprocoumon
- **DOAC's; "nieuwe bloedverdunner"**

**NOAC= NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA**

**DOAC= DIRECTE ORALE ANTICOAGULANTIA**

**NOAC= NIET VITAMINE K AFHANKELIJKE ORALEANTICOAGULANTIA**

**DABIGAT**TRAN



**2x150 mg**

**RIVARO**XABAN



**1x20 mg**

**API**XABAN



**2x5 mg**

**EDO**XABAN



**1x 60mg**

stollingseiwit



+

DOAC



Stollingseiwit inactief

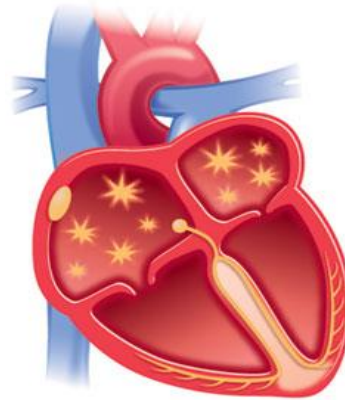


# DOAC'S worden gebruikt bij:

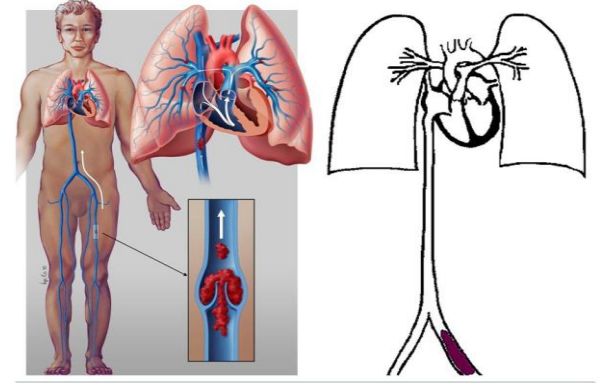
**THP/TKP:** geen edoxaban



**Atriumfibrilleren**



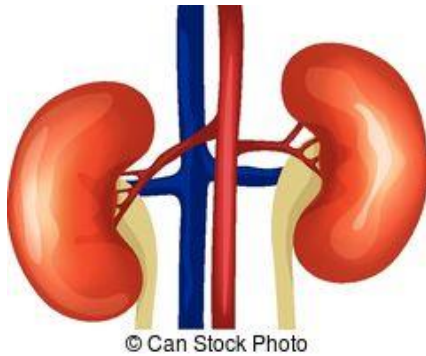
**Behandeling VTE en preventie recidief VTE**



## Indicatie DOAC

- Preventie veneuze trombo-embolie na een totale heup- of knie vervangende operatie
- Preventie van een ICVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren
- Behandeling van DVT en longembolie en preventie van recidief DVT en longembolie

# DOAC's mogen **niet** gebruikt worden bij:



## Geen DOAC bij:

- Mechanische hartklepprothese
- Sommige vormen van trombose (sinustrombose, mesenteriaal trombose)
- Antifosfolipidesyndroom
- Zwangerschap en borstvoeding
- Kinderen < 18 jaar
- In principe niet bij een GFR < 30m/min.
- Na bariatrische chirurgie
- Fors overgewicht (>120Kg geen dabigatran en edoxaban/>170Kg geen apixaban en rivaroxaban)
- Bij forse leverfunctie stoornis met verhoogde bloedingsneiging
- Bepaalde interacterende medicatie (o.a. tegretol, rifampicine, barbituraten)

# KENMERKEN NOAC'S

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Target</b>	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
<b>Tijd tot Cmax</b>	2 uur	2-4 uur	1-3 uur	1-2 uur
<b>eiwitbinding</b>	35%	>90%	87%	55%
<b>T 1/2</b>	12-14 uur	9-11 uur	12 uur	12-14uur
<b>Renale klaring</b>	80%	66% (inclusief 33% metabool)	27%	35%
<b>Ther. dosis</b>	2x 150mg (2x110mg)	1x 20mg (1x15mg)	2x 5mg (2x2,5mg)	1x 60mg (1x30mg)
<b>Prof. dosis</b>	1x 220mg	1x 10mg	2x 2,5mg	-
<b>Kwal. test</b>	APTT	PT	-	PT
<b>Kwant. test</b>	Anti IIa spiegel	Anti Xa spiegel	Anti Xa spiegel	Anti Xa spiegel

## Voordelen DOAC

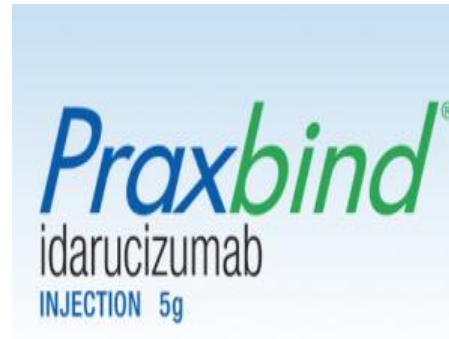
- Vaste dosering
- Niet regelmatig prikken (wel 1-2x per jaar de **nierfunctie**)
- weinig invloed andere medicatie
- Geen invloed voeding en algemeen welbevinden (zoals koorts e.d.)

## Nadelen DOAC

- Relatief **duur** t.o.v. trombosedienstmedicatie
- Geen controle op de **therapietrouw** (geen regelmatige stollingstest)

# “TEGENGIF”

Dabigatran



Rivaroxaban  
Apixaban  
Edoxaban



Bij falen cofact®  
antidotum Andexanet alfa  
(Ondexxya)



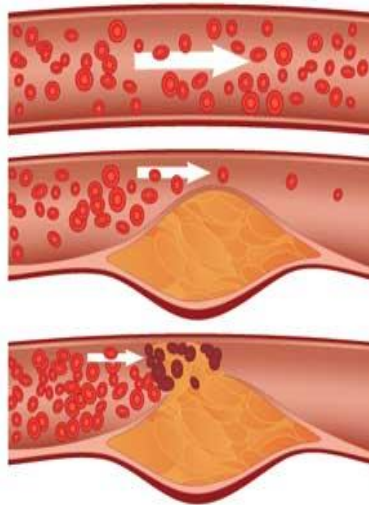
	VKA	NOAC
Dosis	<b>Wisselende dosering</b>	Vaste dosering
Bloedcontroles	<b>Frequente INR meting</b>	nierfunctie 1-2x per jaar
Medicijn interacties	<b>veel</b>	weinig
Therapietrouw	Therapietrouw door controles	<b>Niet gemakkelijk te bewaken</b>
Werkingsduur	Dagen (AC) tot 1 week (Fp)	<b>Na 1 dag stop, effect weg!</b>
Bijwerkingen	Weinig (zelden huidafwijkingen, haaruitval)	<b>10% maag-darm klachten, spierklachten, vermoeidheid, huidafwijkingen</b>
Bloedingen	<b>Meer hersenbloedingen</b>	<b>aantal bloedingen vergelijkbaar met VKA Minder bloedige CVA's</b>
Antidotum	Vit.K/stollingsfactoren (cofact)	Dabigatran: praxbind Xa remmers cofact® en Andexanet alfa
Medicijnrol	<b>Kan niet</b>	Kan wel
Nierfunctiestoornis	Geen probleem	<b>Dosis aanpassen/niet gebruiken</b>
Kwetsbare ouderen	Goed mogelijk	<b>Wordt steeds meer gedaan/ nog niet veel ervaring</b>
Lange termijn	Jarenlange ervaring	Bij +/- 10 jaar gebruik weinig grote problemen
Bloedtest	INR	<b>Kwantitatief: op aanvraag, niet cito Kwalitatief (aPTT, PT): soms</b>



# Indien stoppen van de DOAC gewenst is:

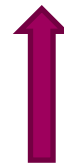
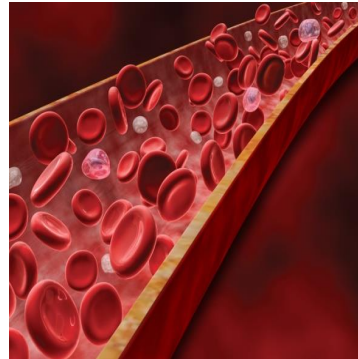
	Tijdstip van de laatste dosis <b>vóór</b> de ingreep	
	<b>Matig verhoogd bloedingsrisico</b>	<b>Hoog bloedingsrisico</b>
<b>Dabigatran=Pradaxa</b> Goede nierfunctie (GFR $\geq$ 80)	24 uur	48 uur
Matig verminderde nierfunctie (GFR:50-80)	36 uur	72 uur
Verminderde nierfunctie (GFR: 30-50)	48 uur	96 uur
GFR<30	Contra-indicatie	Contra-indicatie
<b>Rivaroxaban=Xarelto</b> Goede tot matig verminderde nierfunctie (GFR>30)	24 uur	48 uur
<b>Apixaban=Eliquis</b> Goede tot matig verminderde nierfunctie (GFR>30)	24 uur	48 uur
<b>Edoxaban=Lixiana</b> Goede tot matig verminderde nierfunctie (GFR>30)	24 uur	48 uur

## vaatwand



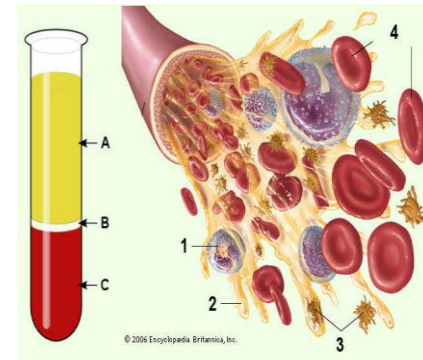
**Bloedplaatjesremmers  
=trombocytenaggregatieremmers  
=TAR's**

## bloedstroom



**Stoffen van invloed op de stollingsfactoren  
= orale anticoagulantia (VKA's/NOAC's)**

## samenstelling van het bloed

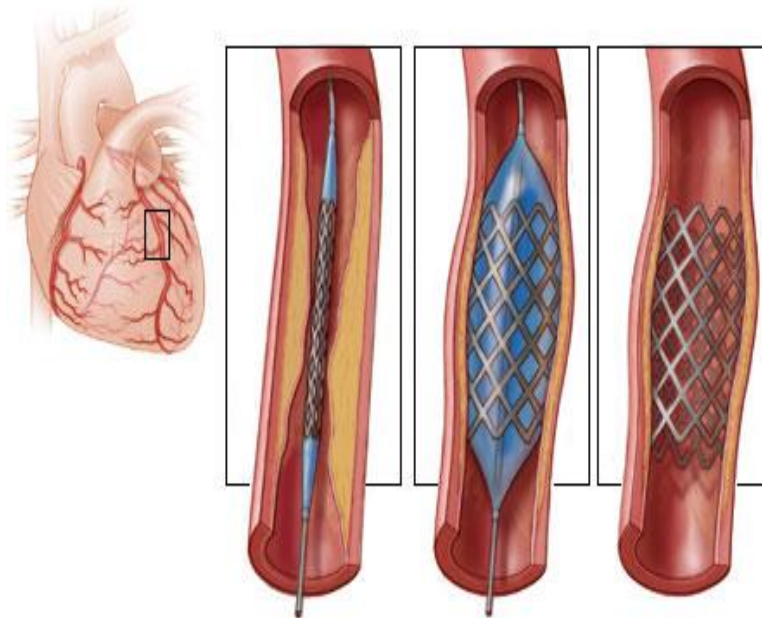


# Combinatie van middelen?

De indicatie voor een plaatjesremmer vervalst in principe bij DOAC of VKA gebruik, behalve bij:

1. Recent hartinfarct
2. Stent in de slagader/stent in een kransslagader;

Dan tijdelijk (maximaal 1 jaar) toevoegen van 1 (of soms 2) plaatjesremmers



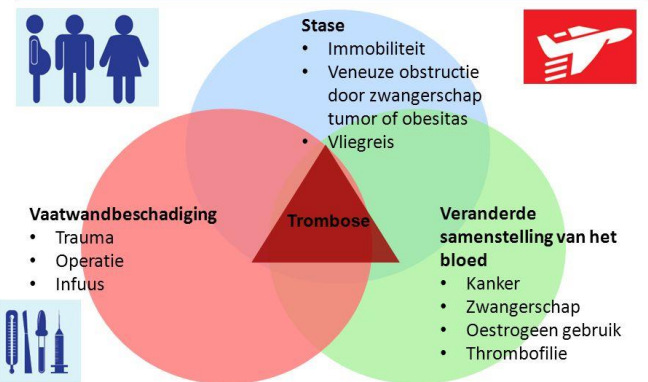
© Healthwise, Incorporated

<b>VKA</b>	vitamine K/cofact <sup>®</sup>
<b>TAR's</b>	trombocyten concentraat
<b>UFH</b>	protamine
<b>LMWH</b>	protamine
<b>Fondaparinux</b>	novoseven
<b>DOAC; factor IIa remmer:</b> Dabigatran	Praxbind <sup>®</sup> (idarucizumab)
<b>DOAC; factor Xa remmer:</b> Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	} Cofact <sup>®</sup> ; bij falen eventueel Andexanet alfa (Ondexxya <sup>®</sup> )

## **Ziekenhuis brede protocollen Jeroen Bosch Ziekenhuis**

- Antistollingsbeleid rondom patiënten die een ingreep ondergaan ID 024034
- Diep Veneuze Trombose (DVT) en longembolie;  
Diagnostiek en behandeling ID 028051
- Antistollingsbeleid bij (semi) spoedingrepen ID 051825
- Couperen van anticoagulantia bij een bloeding ID 029470
- Profylaxe Veneuze trombo-Embolie (VTE) ID 047944
- Antistolling bij zwangerschap en in het kraambed ID 052927
- Starten DOAC/NOAC ID 054995
- Antistollingsbeleid rondom radiologische interventies ID 033266
- COVID 19 leidraad coagulopathie ID 051271

## Trias van Virchow





Voor (niet acute) vragen:  
[antistolling@jbz.nl](mailto:antistolling@jbz.nl)

