

Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak

Kennisdocument Antistolling (horend bij LESA Antistolling)

Inleiding

Antistollingsmiddelen, ook wel antithrombotica genoemd, zijn geneesmiddelen die de stolling van het bloed remmen. Inherent aan het gebruik van deze geneesmiddelen is een verhoging van het bloedingsrisico. Bij een onvoldoende antistollingsniveau of bij tijdelijk onderbreken van de behandeling, is juist een verhoogd risico op een (recidief) trombose aanwezig.

Vanwege deze (bij)werkingen en de gevolgen van een ernstige bloeding of (recidief) trombose, is kennis van de kenmerken van de antistollingsmedicatie, interacties met andere geneesmiddelen, invloed van leefomstandigheden en leefstijl en risicofactoren voor het optreden van bloedingen noodzakelijk.

Eigenschappen antithrombotica

Antithrombotica worden onderverdeeld in anticoagulantia, trombocytengregageremmers (TAR), trombolytica en overige antithrombotica. De anticoagulantia kunnen weer worden onderverdeeld in cumarines, heparines inclusief de laag-moleculairgewicht heparines (LMWH), directe trombine-remmers en overige anticoagulantia.

De verschillende antistollingsmiddelen hebben elk hun eigen aangrijpingspunt in de stollingscascade. De indicatie bepaalt welk antithromboticum wordt gebruikt. In de eerste lijn worden met name cumarines, LMWH en bepaalde TAR, zoals salicylaten, clopidogrel en dipyridamol gebruikt. Meer informatie over de eigenschappen van de antithrombotica is te vinden in **bijlage 1, pagina 3**.

Effectiviteit bepaling van cumarines

De effectiviteit van cumarines wordt gemeen door middel van de bepaling van de protrombintijd (PT). De International Normalised Ratio (INR) is een gestandaardiseerde weergave van de verlenging van de PT en geeft de mate van antistolling door cumarinebehandeling weer.

Meer informatie over de INR-bepaling en handhaven van de grenzen, zie **bijlage 2, pagina 5**.

Couperen van bloedingen

Bij een ernstige bloeding, acute ingreep of een te hoog antistollingsniveau kan bij cumarines de antistollingsintensiteit worden verminderd door het toedienen van vitamine K. Vitamine K gaat de werking van cumarines tegen door middel van het sti-

muleren van de aanmaak van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren. Het duurt echter een aantal uren voordat deze stollingsfactoren weer in voldoende mate aanwezig zijn. Het effect is na 3-6 uur waarneembaar, na 24 uur is het effect maximaal.

De vitamine-K-dosis is afhankelijk van de hoogte van de INR, het beoogde resultaat (INR volledig couperen tot een INR kleiner dan 1,5 of bijsturen tot het therapeutische niveau) en het soort cumarine.

Bij acenocoumarol volstaat in de regel 1-5 mg vitamine K eenmalig oraal. Vanwege de lange halfwaardetijd van fenprocoumon wordt bij fenprocoumon eerder vitamine K gegeven dan bij acenocoumarol. Soms is bij fenprocoumon zelfs een tweede dosis vitamine K nodig. Wanneer het bij een ernstige bloeding of spoedingreep noodzakelijk is om acuut het cumarine-effect te couperen, wordt intraveneus protrombine complex gegeven. Dit vindt plaats in de klinische omgeving.

Bij bloedingen tijdens het gebruik van de andere antistollingsmedicatie vindt meestal symptomatische behandeling plaats. In geval van ernstige bloedingen tijdens TAR-gebruik, waarbij acuut ingrijpen noodzakelijk is, is transfusie met trombocyten of desmopressine (DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressine)) aangewezen. Dit vindt plaats in een klinische omgeving. Voor de nieuwe anticoagulantia, de directe trombineremmer dabigatran en factor-Xa-remmer rivaroxaban zijn geen antidota beschikbaar.

Factoren die de mate van stolling kunnen beïnvloeden

Verschillende externe factoren zijn van invloed op de mate van antistolling of het risico op complicaties.

Hieronder worden factoren besproken waarbij een onderscheid wordt gemaakt in antistollingsbehandeling met cumarines en de overige antistollingsgeneesmiddelen.

Co-medicatie Cumarines

Een aantal geneesmiddelen versterkt of verzwakt de werking van cumarines met als gevolg INR-stijging en dus verhoging van het bloedingsrisico of INR-daling en dus verhoging van het tromboserisico. Een aantal geneesmiddelen geeft een zodanige verstoring van de INR dat het voorschrijven van die geneesmiddelen aan patiënten die

cumarines gebruiken niet verantwoord is.

De belangrijkste interacterende geneesmiddelen zijn terug te vinden in **bijlage 3, pagina 6**.

Het zijn geneesmiddelen die in combinatie met cumarines gecontraïndiceerd zijn, geneesmiddelen die frequent worden voorgeschreven of vrij verkrijgbaar zijn of geneesmiddelen die zich kenmerken door de intrinsieke eigenschappen die in combinatie met een cumarine om een bijzondere oplettendheid vragen. Voor het volledige en actuele overzicht van alle geneesmiddelen met een relevante interactie met cumarines, wordt verwezen naar de Standaard Afhandeling cumarine-interacties.¹

Kader 1 - Intercurrente ziekten

INR kan dalen bij

- hypothyreoïdie
- verbetering leverfunctie
- braken, diarree

INR kan stijgen bij

- koorts
- cachexie, anorexie
- diarree
- hyperthyreoïdie
- hartfalen
- verslechtering van de leverfunctie
 - hepatitis
 - uitgebreide levermetastasen
 - levercirrose
 - cholestase
 - ernstig alcoholmisbruik

Bron: Dolder, BD van et al. De Kunst van het doseren. Voorschoten: FNT, 2010.

Overige antithrombotica

In **bijlage 3, pagina 6** zijn ook de belangrijkste interacties opgenomen van TAR (salicylaten, clopidogrel en dipyridamol) en LMWH.

Leefomstandigheden Cumarines

Niet alleen geneesmiddelen hebben invloed op het antistollingsniveau, ook verandering in de gezondheidstoestand (intercurrente aandoening) en leefgedrag of leefwijze kan het antistollingsniveau beïnvloeden. Er bestaat kans op trombose bij een daling van de INR bij hypothyreoïdie, uitbraken of vergeten van de tabletten, diarree, verbetering van voorheen gestoorde leverfunctie. Er bestaat kans op een bloeding bij een stijging van het antistollingsniveau bij koorts, cachexie/anorexie, diarree, hyperthyreoïdie, achteruitgang van de leverfunctie ten gevolge van hartfalen, uitgebreide levermetastasen, levercirrose of cholestase.

Diarree kan zowel een INR-daling, ten gevolge van verminderde resorptie als stijging, ten gevolge van de ziekte, zoals koorts en

een infectie, geven. In **kader 1** is een aantal intercurrente aandoeningen opgenomen.

Een verandering van het leefgedrag (leefwijze) heeft soms ook gevolgen. Bijvoorbeeld het inschakelen van een mantelzorger of andere hulpverlener die zorg draagt voor de medicatieverstrekking kan leiden tot een betere therapietrouw van het cumarine. Bij valpartijen moet het risico op ernstige bloedingen meegewogen worden in het vast te stellen beleid. Ook bij een goed ingestelde antistolling kunnen ernstige bloedingen, zoals een subduraal hematoom na een ongeval, optreden. Ook bij een trauma aan het hoofd moet dit risico worden meegewogen.

Geneesmiddel Distributie Systeem (geneesmiddelen in een medicijnrol)

De dosering van een cumarine kan, afhankelijk van de stabiliteit van het antistollingsniveau, wisselen. Dit heeft consequenties voor de verstrekking van het cumarine. Bij een ontregeld antistollingsniveau of bijvoorbeeld bij een acute ingreep moet soms al op de dag van de controle een dosisaanpassing worden gedaan. De doseerschema's die de trombosedienst maakt, starten op zijn laatst op de dag na de controle. Het verstrekken van het nieuwe doseerschema en de tussentijdse wijzigingen daarvan zijn moeilijk te regelen bij het logistieke proces van geneesmiddelen in een medicijnrol. Om die reden wordt het ten sterkste afgeraden het cumarine op te nemen in een medicijnrol. Deze problematiek geldt niet voor TAR. Indien de patiënt niet in staat is de inname van het cumarine naast de uitgevulde medicatie zelf te beheren, kan voor het inschakelen van de thuiszorg bij het verstrekken van de medicatie een AWBZ-indicatie 'persoonlijke verzorging (PV)' door de huisarts, thuiszorg of mantelzorg worden aangevraagd.

Risicofactoren voor het ontstaan van een bloeding Ingrenen

Ingrenen geven in meer of mindere mate bloedingen. Bloedingen bij patiënten die antistollingsmedicatie gebruiken, houden langer aan en zijn ernstiger dan bij patiënten die geen antistollingsmedicatie gebruiken. Het tijdelijk staken van een antistollingsbehandeling leidt ook altijd tot een fase van instabiliteit met een verhoogd risico op trombose.

Het is afhankelijk van de gebruikte antistollingsmedicatie, het soort ingreep en het gerelateerde bloedingsrisico enerzijds en het risico op trombose ten gevolge van de indicatie waarvoor de antistollingsmedicatie wordt gebruikt anderzijds, welke interventies

Kader 2 - Risico op trombose tijdens bij onderbreking van de cumarinebehandeling Arteriële trombo-embolie

	Jaarlijks risico	
Hoog	> 10 %	- geïsoleerd atriumfibrilleren, zonder klepgebrek, CHADS2: 4-6 - geïsoleerd atriumfibrilleren met reumatische hartziekte - atriumfibrilleren met MHV of herseninfarct - MHV in mitralpositie - hartklepprothese recent geplaatst (< 3 maand) - hartklepprothese met extra risicofactor - MHV oud model: caged ball, tilting disc (Starr-Edwards, Björk Shiley) - intracardiale trombus
Intermediate	5-10%	- geïsoleerd atriumfibrilleren, CHADS2: 2-3 - MHV in aortalpositie zonder extra risicofactoren* - recidiverend TIA/herseninfarct zonder cardiale emboliebron
Laag	< 5 %	- geïsoleerd atriumfibrilleren, CHADS2: 0-1 - cerebrovasculaire ziekte zonder recidiverend TIA/herseninfarct
Veneuze trombo-embolie		
	1-maands risico	
Hoog	> 10 %	- Binnen 1-3 maand na VTE - VTE met bekende trombofilie of recidiverende idiopathische VTE
Intermediate	2-10%	- VTE 3-6 maanden geleden
Laag	< 2 %	- VTE langer dan 6 maanden geleden
Verklaring afkortingen:		
AF	atriumfibrilleren	
CHADS2	classificatie voor 5 risicofactoren voor een herseninfarct waarbij 'C' = 'congestive heart failure' (hartfalen); 'H' = 'hypertension' (hypertensie), behandeld of onbehandeld; 'A' = age (≥ 75 jaar); 'D' = diabetes en 'S2' = eerdere CVA of TIA (alle factoren krijgen 1 punt, S2 krijgt 2 punten).	
CVA	cerebrovasculair accident	
MHV	mechanische hartklep	
TIA	transient ischaemic attack	
VTE	veneuze trombo-embolie	
Bron:	CBO Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose, 2008.	

rondom een ingreep nodig zijn. Het tijdelijk staken van een cumarine leidt altijd tot een fase van instabiliteit met een verhoogd tromboserisico. In **kader 2** zijn de indicaties die een hoog risico op trombose kennen als de cumarinebehandeling wordt onderbroken, opgenomen. Bij patiënten met een hoog risico op trombose is daarom overleg met de behandelend arts over een overbruggingsbehandeling, het zogenaamde bridgen, met LMWH of heparine noodzakelijk.

Ingrenen in de huisartsen- en de tandartsenpraktijk gaan bijna altijd gepaard met een laag bloedingsrisico. Bovendien is een 'chirurgische' controle van de hemostase vrijwel altijd mogelijk. Bij deze ingrenen wordt de cumarinebehandeling niet gestopt op voorwaarde dat de INR zich ten tijde van de ingreep binnen het therapeutisch streefgebied bevindt.

In **bijlage 4, pagina 10** zijn richtlijnen opgenomen van interventies rondom veelvoorkomende ingrenen in de huis- en tandartsenpraktijk.

Vaccinaties en intramusculaire injecties

Vanwege het risico op het ontstaan van een invaliderend spierhematoom, moet een intramusculaire injectie bij patiënten die een cumarine of een combinatie van andere antithrombotica gebruiken, worden vermeden. Alle vaccinaties kunnen (diep) subcutaan worden toegediend, soms is

titercontrole wel noodzakelijk. Als injecties niet subcutaan kunnen worden toegediend, kan intramusculair in de bovenarm bij volwassenen worden geïnjecteerd als het te injecteren volume kleiner is dan 1 ml en de INR minder dan één week geleden in het therapeutisch gebied is gemeten. Noodzakelijk is dat er goed wordt afgedrukt en er een goede controle is op nabloedingen c.q. hematoomvorming.

In alle andere situaties overlegt de huisarts minimaal 2 dagen van tevoren met de trombosedienststarts voor eventuele aanpassing van de dosering van het cumarine en of stollingsniveau. De trombosedienststarts controleert zonodig of de INR in het therapeutische gebied ligt en de ingreep verantwoord kan plaatsvinden. Bij een spoedinjectie wordt in overleg met de trombose-dienststarts een ad hoc beleid afgesproken.

In de tandheelkunde moet bij het toedienen van een verdoving in de mond, een mandibulair blok worden vermeden. Bij een mandibulair blok wordt de naald achter in de mond vrij ver ingebracht. Hierdoor bestaat de kans dat een bloedvat wordt geraakt waardoor een hematoom kan ontstaan.

Bij gebruik van een salicylaat, clopidogrel of dipyridamol zonder combinatie met andere antistollingsmiddelen geldt geen aanpassing voor de toedieningsweg van een injectie.

Zie voor meer informatie: www.fnt.nl/pdf/vaccinatie%20bij%20stollingsstoornissen.pdf.

Bijlage 1 Eigenschappen van antithrombotica²

Antithrombotica	Onder te verdelen in	Werkingsmechanisme	Geneesmiddelen (in Nederland in de handel)	Bijzonderheden	Antidotum
Anticoagulantia	Cumarines	Cumarines remmen de synthese van de vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X.	- acenocoumarol - fenprocoumon	Bestaande stollingsfactoren worden niet beïnvloed. Er is een grote intra- en interindividuele dosisvariatie. De therapeutische breedte is klein, dat wil zeggen de therapeutische dosis ligt dicht bij de dosis die ernstige bloedingen of juist trombose veroorzaakt. Na staken is het effect bij acenocoumarol na ongeveer 48 uur verdwenen ($t_{1/2}$: 11-14 uur), bij fenprocoumon is dat na 1-2 weken ($t_{1/2}$: 140-160 uur). Controle van het effect vindt door middel van INR-bepaling plaats.	Vitamine K Protrombine complex
	Heparinegroep	LMWH bindt aan het specifiek pentasaccharidedeel aan het antitrombine en versterkt hiermee de neutralisering van geactiveerde stollingsfactoren, met name van geactiveerde factoren IIa (trombine) en Xa.	- dalteparine - enoxaparine - nadroparine - tinzaparine		Protamine Bij LMWH is protamine minder effectief dan bij heparine
	Directe trombineremmers	Dabigatran is een krachtige, competitieve, reversibele, directe remmer van trombine en voorkomt de vorming van fibrine uit fibrinogeen. Dabigatran remt zowel het vrije als het fibrinegebonden trombine en de trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.	- dabigatran	Dabigatran is geregistreerd voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie bij electieve totale heupvervangende of knievervangende operatie.	
	Overige anticoagulantia	Rivaroxaban remt selectief het geactiveerde stollingsfactor Xa. Hierdoor wordt de vorming van zowel trombine als stolsel geremd.	- rivaroxaban	Rivaroxaban is geregistreerd voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie bij electieve totale heupvervangende of knievervangende operatie. De indicatie atriumfibrilleren is in onderzoek.	

Bijlage 1 Eigenschappen van antithrombotica *vervolg*

Antithrombotica	Onder te verdelen in	Werkingsmechanisme	Geneesmiddelen (in Nederland in de handel)	Bijzonderheden	Antidotum
Trombocyten- aggregatieremmers (TAR's)	Salicylaten	Salicylaten remmen de synthese van tromboxaan A2 in de trombocyt door irreversibele acetylering van COX-1. Het remmen van tromboxaan A2 leidt tot verminderde trombocyten-aggregatie.	- acetylsalicylzuur - carbasalaatcalcium	Vanwege de irreversibele remming van trombocyten is het effect na staken nog 7-10 dagen aanwezig. Dit is gelijk aan de aan de levensduur van de trombocyten.	Transfusie van trombocyten desmopressine (DDVAP)
	Clopidogrel Prasugrel	Clopidogrel en prasugrel zijn prodrugs. De actieve metaboliet remt irreversibel de trombocyten-aggregatie door het antagoneren van het door adenosinefosfaat (ADP) geïnduceerde trombocyten-aggregatie.	- clopidogrel - prasugrel	Vanwege de irreversibele remming van trombocyten is het effect na staken nog 7-10 dagen aanwezig. Dit is gelijk aan de aan de levensduur van de trombocyten.	Transfusie van trombocyten desmopressine (DDVAP)
	Dipyridamol	Dipyridamol remt de trombocytenaggregatie reversibel door remming van het fosfodiësterase. Hierdoor wordt de hoeveelheid cyclisch AMP en GMP in de trombocyt verhoogd met als gevolg minder trombocytenaggregatie.	- dipyridamol	Vanwege de reversibele remming, is na staken van dipyridamol het effect van de trombocytenaggregatie vrij snel weer genormaliseerd.	Geen antidotum; symptomatische behandeling (bloed stelpen).

t ½ = halfwaardetijd van een geneesmiddel

Bijlage 2 INR bepaling

De maat voor de antistolling door cumarines wordt uitgedrukt in International Normalized Ratio (INR). De INR is een gestandaardiseerde weergave van de verlenging van de protrombinetijd. De INR is bij een gezond persoon die niet wordt behandeld met een cumarine, rond de 1. Om een therapeutisch effect te bereiken, dient de INR tussen nauwe grenzen gehandhaafd te blijven. De patiënt wordt ingesteld op een streefwaarde, intensiteit, van de INR waarbij een boven- en een ondergrens (het streefgebied) zijn aangegeven. De gewenste intensiteit is afhankelijk van de indicatie. Overstijgt de INR-waarde de bovengrens, dan wordt het bleedingsrisico hoger, komt de INR beneden de ondergrens, dan neemt het risico op trombose sterk toe. Bij een INR kleiner dan 2.0 is geen antitrombotisch effect meer te verwachten. De effectiviteit van andere antithrombotica kan niet door meting van de INR worden gecontroleerd.

Om te vermijden dat de INR-waarde onder de therapeutische range komt te liggen, hanteert de FNT grenzen die 0.5 INR hoger liggen dan de grenzen, zoals staan vermeld in de CBO-richtlijn 'Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose' en de NHG-standaard DVT.

De twee intensiteitsgroepen en daarbij twee streefwaarden van INR van de FNT zijn als volgt:

Intensiteitsgroep 1

- optimale streefwaarde INR 3.0
- streefgebied INR 2.5-3.5

Deze intensiteitsgroep geldt in het algemeen voor

- veneuze indicaties
- atriumfibrilleren
- cerebrovasculaire insufficiëntie (inclusief ischaemisch CVA niet ten gevolge van arteriële embolie en TIA)

Intensiteitsgroep 2

- optimale streefwaarde INR 3.5
- streefgebied INR 3.0-4.0

Deze intensiteitsgroep geldt in het algemeen voor

- arteriële indicaties
- recidief veneuze trombose onder adequate antistolling

Het intensiteitsniveau bij (mechanische) kunstkleppen wordt bepaald door het type klep en bestaande cardiale comorbiditeit.

Voor actuele informatie over intensiteitsgroepen, zie het referentie³

Bijlage 3 Belangrijkste interacties antistollingsmiddelen

Voor het actuele en complete overzicht van cumarines, zie www.fnt.nl (ingang Artsen, Apothekers, Specialisten).
 Voor informatie over de interactie tussen NSAID en cumarines, zie www.fnt.nl (Interacties tussen cumarines en NSAID's).

Cumarines

Naam geneesmiddel	Gecontraïndiceerd	Versterkend	Verzwakkend	Alternatief middel of te nemen maatregel	Bijzonderheden
Miconazol (oraal, vaginaal en cutaan)	ja	↑↑↑		Clotrimazol, butoconazol, nystatine, ketoconazol.	
Co-trimoxazol	ja	↑↑↑		Afhankelijk van de infectie, ander antibioticum.	Uitzondering: continu gebruik van co-trimoxazol bij pneumocystis carinii.
Acetylsalicylzuur meer dan 100 mg per dag (pijnmedicatie)	ja	↑↑↑		Overige NSAID's, zie verder onder NSAID's.	
Piroxicam, fenylbutazon	ja	↑↑↑		Overige NSAID's, zie verder onder NSAID's.	
Combinatiepreparaten met vitamine K (voedingssupplementen)	ja		↓↓↓	Combinatiepreparaat zonder vitamine K.	
Carbamazepine			↓↓↓		Het enzyminducerende effect verloopt bij carbamazepine geleidelijk en is pas na enkele weken maximaal. Na staken van carbamazepine verdwijnt het effect pas na meerdere weken.
Rifampicine			↓↓↓		Rifampicine is een snelle enzyminductor. Na start kan na 5-7 dagen het effect van een cumarine al behoorlijk gereduceerd zijn.
Acetylsalicylzuur minder dan 100 mg per dag		Salicylaten in een lage dosis beïnvloeden het werkingsmechanisme van cumarines niet en geven geen verandering van de INR.		Toevoegen maagbeschermer bij patiënten ouder dan 70 jaar. Overweeg maagbeschermer bij patiënten onder de 70 jaar.	Door de remming van de trombocyten-aggregatie en het ulcerogeen effect op de tractus digestivus, is er een verhoogd risico op bloedingen.

Naam geneesmiddel	Gecontraïndiceerd	Versterkend	Verzwakkend	Alternatief middel of te nemen maatregel	Bijzonderheden
NSAID's		De meeste NSAID's hebben geen invloed op de farmacokinetiek van cumarines en geven geen verandering van de INR.		Tramadol of paracetamol/codeïne. Indien alternatief niet mogelijk is, voeg een maagbeschermer toe bij patiënten ouder dan 70 jaar. Overweeg maagbeschermer bij patiënten onder de 70 jaar.	Door de remming van de trombocyten-aggregatie en het ulcerogeen effect op de tractus digestivus, is er een verhoogd risico op bloedingen. Enkele NSAID's worden, evenals cumarines, gemetaboliseerd door CYP2C9. Met name bij mensen met een verminderde CYP2C9 enzymactiviteit, kan het metabolisme van cumarines door die NSAID's zodanig worden vertraagd dat er een te sterke antistolling optreedt. De NSAID's die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd zijn celecoxib, diclofenac, ibuprofen, indometacine, meloxicam, naproxen en piroxicam.
Antibiotica (exclusief co-trimoxazol)		Ziekten met koorts waarvoor de behandeling met antibioticum wordt ingesteld, kunnen op zich al aanleiding zijn tot verhoging van de INR.			
Andere antithrombotica		Verhoging kans op bloedingen door gecombineerde stollingsremmende effecten.		Maagbeschermer toevoegen. ⁴	

Salicylaten

Naam geneesmiddel	Gecontraïndiceerd	Effect	Alternatief of te nemen maatregel
Cumarine		Acetylsalicylzuur heeft geen invloed op het directe effect van cumarines en geeft geen verandering van de INR. In combinatie met de remming van de trombocytenaggregatie en het ulcerogeen effect op de tractus digestivus door salicylaten is er een verhoogde kans op bloedingen.	Voeg maagbeschermer toe bij patiënten ouder dan 70 jaar. Overweeg maagbeschermer bij patiënten jonger dan 70 jaar.
Ibuprofen	ja	Ibuprofen remt de irreversibele trombocytenaggregatieremmende werking door sterische hindering van de binding van acetylsalicylzuur aan cyclo-oxygenase en daarmee de tromboprotectische werking van het salicylaat.	Bij voorkeur wordt paracetamol gegeven. Indien dit niet mogelijk is, een ander NSAID. Zie verder bij NSAID's. Voeg maagbeschermer toe bij patiënten ouder dan 70 jaar. Overweeg maagbeschermer bij patiënten jonger dan 70 jaar.
NSAID's		Salicylaten hebben een ulcerogene werking en remmen de trombocytenaggregatie. De NSAID's doen dit ook.	Als paracetamol nog niet is overwogen, overweeg paracetamol. Voeg maagbeschermer toe bij patiënten ouder dan 70 jaar. Overweeg maagbeschermer bij patiënten jonger dan 70 jaar.
Andere antitrombotica		Verhoging kans op bloedingen door gecombineerde stollingsremmende effecten.	Voeg maagbeschermer toe bij patiënten ouder dan 70 jaar. Overweeg maagbeschermer bij patiënten jonger dan 70 jaar ⁵ .

Clopidogrel

Naam geneesmiddel	Gecontraïndiceerd	Effect	Alternatief
(es)omeprazol		Het effect van clopidogrel wordt mogelijk verminderd. Het mechanisme van de interactie is nog niet duidelijk maar heeft mogelijk te maken met de remming van de omzetting van clopidogrel in de actieve metabolieten.	Ander protonpompremmer. Onbekend is de invloed en effectiviteit van H2-antagonisten op het effect van clopidogrel.
Andere antithrombotica		Verhoging kans op bloedingen door gecombineerde stollingsremmende effecten.	Voeg maagbeschermer toe bij patiënten ouder dan 70 jaar. Overweeg maagbeschermer bij patiënten jonger dan 70 jaar. ⁵

⁵ CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade, 2003.

Dipyridamol

Naam geneesmiddel	Gecontraïndiceerd	Effect	Alternatief
Andere antithrombotica		Verhoging kans op bloedingen door gecombineerde stollingsremmende effecten.	

LMWH

Naam geneesmiddel	Gecontraïndiceerd	Effect	Alternatief
Andere antithrombotica		Verhoging kans op bloedingen door gecombineerde stollingsremmende effecten.	

Bijlage 4 Ingrepen

Cumarines en veelvoorkomende ingrepen in de huisartsen- en tandartsenpraktijk

Ingreep	Bloedingsrisico	Interventie	Opmerking
Abcesincisie	Laag	Continueren	
Afdraaien cervixpoliepen	Hoog	Verwijs naar specialist.	
Intra-articulaire injectie volgens methode Cyriax	Laag	Continueren.	Mits een recente INR in of onder het therapeutische gebied is.
Endoscopie (oppervlakkige)	Laag	Bij verwijzen naar andere arts, cumarinebehandeling melden. Overleg zonodig met de trombosedienst over het aanpassen van de cumarinebehandeling.	In de huisartspraktijk is het in het algemeen een laag bloedingsrisico. Afhankelijk van de aard van de scopie en de verwachte interventie tijdens de scopie kan het bloedingsrisico echter hoog zijn.
Intramusculaire vaccinaties	Laag	(Diep) subcutane injectie is vrijwel altijd mogelijk. Cumarine continueren. Indien intramusculaire vaccinatie absoluut geïndiceerd is, moet de intramusculaire injectie worden beschouwd als een ingreep met bloedingsrisico. Overleg met trombosedienst over het aanpassen van de cumarinebehandeling.	Zie ook www.fnt.nl/artsen/vaccinaties . Intramusculaire vaccinaties hebben een laag bloedingsrisico dat echter kan leiden tot een ernstig invaliderend spierhematoom.
Intramusculaire injecties (niet zijnde vaccinaties)	Laag	Als (diep) subcutane injectie mogelijk is, wordt hier de voorkeur aan gegeven. Indien alternatieve toedieningsroute niet mogelijk is: - bij volwassene en een injectievolume ≤ 1 ml en een recente (< 1 week INR) is in of onder therapeutisch gebied: langzaam in m.deltoïdeus injecteren.	Zie ook www.fnt.nl/artsen/vaccinaties . Aanvulling op protocol vaccinaties voor i.m. injecties.
	Laag	- bij kind - bij volwassene en injectie volume > 1 ml en/of recente (< 1 week) INR hoger dan het therapeutisch gebied: de i.m. injectie behandelen als een ingreep met bloedingsrisico. De antistollingsbehandeling couperen tot INR 1,8-2,2.	Zie ook www.fnt.nl/artsen/vaccinaties . Aanvulling op protocol vaccinaties voor i.m. injecties. Intramusculaire vaccinaties hebben een laag bloedingsrisico dat echter kan leiden tot een ernstig invaliderend spierhematoom.
Oppervlakkige huid-behandeling (shaven, thermocauter)	Laag	Continueren.	
Scherpe behandeling huid en onderliggend weefsel (excisie)	Laag	Continueren.	

Ingrep	Bloedingsrisico	Interventie	Opmerking
Subcutane vaccinaties/ injecties	Laag.	Continueren.	
Vasectomie	Hoog.	Overleg trombosedienst.	
Tandheelkundige ingrepen - extractie (maximaal 3 extracties) - parodontologie - wortelkanaalbehandeling	Laag.	Continueren eventueel tranexaminezuur 5% mond- spoeling.	Zie ook ACTA-protocol: Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling ⁶ .

Verklaring voetnoten

- ¹ De geneesmiddelen die een relevante interactie geven met cumarines zijn opgenomen in de Standaard Afhandeling cumarine-interacties en te raadplegen op www.fnt.nl (kies ingang Artsen, Apothekers, Specialisten). Deze interacties zijn geïmplementeerd in alle apotheek- en huisartsinformatiesystemen die gebruikmaken van medicatiebewakingsgegevens van de G-Standaard of Stichting Healthbase.
- ² Bron: Informatorium Medicamentorum 2009.
- ³ Bron: Dolder, BD van, JHH van Geest-Daalderop, RP van 't Land et al. De kunst van het doseren, Federatie Nederlandse Trombosediensten, mei 2010.
- ⁴ Expertgroep Medicatieveiligheid. HARM-wrestling. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 2009; 33. Expertgroep Medicatieveiligheid. HARM-wrestling. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 2009; 33.
- ⁵ CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade, 2003.
- ⁶ www.acta.nl/nl/Images/Richtlijn%20%20ACTA%20antistolling%20september%202010_tcm81-183934.pdf