

Orale anticoagulantia: een huisartsenconsensus

Peer-reviewed author version

CLAES, Neree (2006) Orale anticoagulantia: een huisartsenconsensus. In: Patient Care, 29. p. 22-27.

Handle: <http://hdl.handle.net/1942/1353>

Geneesmiddelen

Orale anticoagulantia:

Orale anticoagulantia blijven de standaard voor de profylaxe en behandeling van trombo-embolische incidenten. Maar bij het gebruik van deze middelen moeten een aantal voorzorgen worden genomen. Recentelijk zijn praktische richtlijnen geformuleerd voor de follow-up van patiënten die orale anticoagulantia krijgen in de huisartspraktijk.

N. Claes

Redactionele coördinatie:
M. Langendries

De richtlijnen werden opgesteld door een panel van huisartsen (N. Claes, F. Buntinx, H. Van Loon, D. Mermans) en specialisten (J. Vermeylen, J. Arnout) verbonden aan verschillende universiteiten en wetenschappelijke verenigingen. De bruikbaarheid van deze richtlijnen is onderzocht in de BISOAT-studie (*Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy*).¹ In deze studie hebben 96 huisartsen gedurende één jaar hun patiënten opgevolgd aan de hand van deze richtlijnen. De kwaliteit van de zorg verbeterde en de richtlijnen werden als een ondersteuning van het huisartsgeneeskundig handelen ervaren.²

EXPRESINFORMATIE Het verband tussen dosis en respons bij een behandeling met anticoagulantia is van verschillende factoren afhankelijk. De behandeling moet daarom bewaakt worden met metingen van de INR. Voor de huisarts is boezemfibrilleren de belangrijkste reden om een anticoagulerende behandeling in te stel-

EXPRESINFORMATIE

len en te bewaken. Voor de meeste indicaties wordt gestreefd naar een INR tussen 2 en 3. Zwangerschap en bloeding zijn absolute contra-indicaties. Vóór men de behandeling instelt, moeten een aantal bloedonderzoeken worden uitgevoerd.

Wisselende relatie dosis-effect

Bij orale anticoagulantie verschilt het verband tussen dosis en respons niet alleen per patiënt, ook bij een en dezelfde patiënt kan het variëren.³ Het verband tussen dosis en respons wordt namelijk bepaald door genetische voorbeschiktheid en omgevingsfactoren van de patiënt (voeding, comediatie, bijkomende ziekten).⁴

Overdosering van anticoagulantia brengt een risico van bloeding mee, terwijl onderdosering gepaard gaat met een risico van trombo-embolische incidenten.⁵ Daarom moet de behandeling nauwkeurig worden bewaakt met metingen van de INR.⁶ De INR (*International Normalized Ratio*) is een

gestandaardiseerde PT (*Prothrombin Time*).

Indicaties

In de huisartsenpraktijk is de belangrijkste indicatie voor het instellen van anticoagulantia chronisch of intermitterend boezemfibrilleren.⁷ Bij deze aandoening wordt anticoagulerende medicatie toegediend als de patiënt ouder is dan 65 jaar of één van de volgende risicofactoren heeft: hypertensie, diabetes, hartfalen, een embool in de voorgeschiedenis of een reumatische hartziekte.⁸ Bij patiënten jonger dan 65 jaar die geen risicofactoren hebben, gebruikt men aspirine.

Er bestaan nog andere indicaties voor het toedienen van anticoagulantia, maar meestal wordt de behandeling dan door de specialist in het ziekenhuis ingesteld. De follow-up van deze patiënten gebeurt door de huisarts.

Behandelingskenmerken

De indicatie waarin men anticoagulantia gebruikt, is bepalend voor de nagestreefde INR en de behandelingsduur.⁹ Voor de meeste indicaties streeft

Tabel 1

Indicaties van anticoagulerende medicatie

indicatie	streefwaarde INR (interval)	duur van de behandeling
boezemfibrilleren		
– chronisch of intermitterend	2,5 (2-3)	levenslang
– cardioversie	2,5 (2-3)	3 weken voor en 4 weken na herstel sinusritme
behandeling veneuze trombose		
– eerste episode	2,5 (2-3)	3-6 maanden
– hoog risico terugval	2,5 (2-3)	levenslang
behandeling longembool		
– eerste episode	2,5 (2-3)	3-6 maanden
– hoog risico terugval	2,5 (2-3)	levenslang
profylaxe veneuze trombose bij heelkunde met hoog risico	2,5 (2-3)	klinisch oordeel
hartklepziekten	2,5 (2,3)	levenslang
hartkleppen uit bioweefsel	2,5 (2-3)	3 maanden
mechanische kunstkleppen	3,5 (3-4)	levenslang
antifosfolipidensyndroom	3,5 (3-4)	levenslang

men in principe naar een INR van 2,5; in de praktijk probeert men binnen het INR-interval van 2 en 3 te blijven. Ook bij boezemfibrilleren wordt gestreefd naar een INR van 2,5; de behandeling wordt levenslang aangehouden, tenzij bij herstel van het sinusritme.

Andere indicaties van anticoagulerende medicatie en de daarbij behorende behandelingskenmerken zijn opgenomen in tabel 1.

Contra-indicaties

Zwangerschap en bloeding zijn een absolute contra-indicatie voor het gebruik van anticoagulantia.⁹ In de eerste stadia van de zwangerschap zijn anticoagulantia teratogeen, in de latere stadia veroorzaken ze bloedingen bij de foetus.

De belangrijkste relatieve contra-indicaties zijn alcoholisme, nier- en leverinsufficiëntie.¹⁰

Voorafgaande maatregelen

Vóór men een anticoagulerende behandeling instelt, moeten eerst

enkele laboratoriumtests worden uitgevoerd: bepaling van Hb, bloedplaatjes, INR en creatinine, en leverfunctie-tests.¹¹ Bij vruchtbare vrouwen wordt eerst een zwangerschapstest uitgevoerd.

EXPRESINFORMATIE De literatuur spreekt geen voorkeur uit voor een van de beschikbare anticoagulantia. Fenprocoumon wordt gestart met een oplaaddosis. Bij acenocoumarol en warfarine begint men doorgaans met 1 tablet per dag. Vlak na het opstarten van de behandeling wordt de INR intensief gecontroleerd. Daarna is 1 bepaling om de 4 à 6 weken voldoende. Voor sporadische schommelingen van de INR bij een oorspronkelijk gestabiliseerde patiënt zijn aanbevelingen uitgewerkt.

Welk middel en hoe starten?

Er zijn op dit moment drie orale anticoagulantia beschikbaar: acenocoumarol^a, warfarine^b of fenprocoumon^c.

De literatuur spreekt geen voorkeur uit voor een van deze drie middelen.¹² Omdat de drie stoffen een verschillende farmacokinetiek hebben is het belangrijk, dat de arts één middel gebruikt waarmee hij voldoende ervaring heeft.¹⁰ Belangrijk om te weten is dat warfarine sinds kort niet meer wordt terugbetaald – om welke reden is niet bekend.¹³

De drie middelen verschillen van elkaar door hun halfwaardetijd, wat zich uit in de termijn die nodig is om met een standaarddosis* de *steady state* te bereiken.¹⁰ Bij een dosis van 1 tablet per dag bereikt men met acenocoumarol de *steady state* na 3 à 5 dagen en met warfarine na 4 à 7 dagen. Met fenprocoumon heeft men 2 weken tot 1 maand nodig om de *steady state* te bereiken. Daarom wordt altijd eerst een oplaaddosis van dit middel gegeven, namelijk 3 tabletten op dag 1, 2 tabletten op dag 2 en 1 tablet per dag vanaf dag 3.

Acenocoumarol en warfarine worden opgestart in een dosis van 1 tablet per dag. Bij patiënten ouder dan 70 jaar begint men het best met een halve tablet.¹⁴

De INR

Voor het bepalen van de INR wordt bloed afgenomen in een citraat-tube. De patiënt hoeft niet nuchter te zijn.

Bij toediening van acenocoumarol en warfarine wordt de INR een eerste keer gemeten bij het opstarten van de therapie, vervolgens binnen de 1 à 2 dagen na aanvang van de behandeling.¹¹ Verder vinden de metingen gedurende de eerste periode plaats om de 1 à 2

* Acenocoumarol bestaat in tabletten van 1 en 4 mg. Met 'standaarddosis' en '1 tablet' bedoelen we hier 4 mg.

a. Sintrom
b. Marevan
c. Marcoumar

2

Tabel 2

Follow-upschema bij behandeling met orale anticoagulantia van patiënten met een INR-streefwaarde van 2,5

dagen totdat de patiënten in de therapeutische range zit. Wanneer de patiënt in de therapeutische range zit, dan moet de INR wekelijks worden bepaald totdat de INR-waarden stabiel zijn. Vervolgens moet de INR van een stabiele patiënt om de 4 à 6 weken worden bepaald.

Wordt fenprocoumon gegeven, dan vindt de eerste INR-bepaling drie dagen na het opstarten van de behandeling plaats. Na een eventuele dosisaanpassing wacht men andermaal 3 dagen voor een nieuwe bepaling.

Bij een INR < 1,75 of een INR > 3,25 maar < 5 moet men de dosis aanpassen. Met hoeveel eenheden de dosis moet worden opgedreven of verminderd is niet eenduidig aan te geven en is afhankelijk van de reden van ontregeling en het individuele INR-verloop van de afgelopen periode. Bijvoorbeeld bij een uitgangsdosis van één tablet per dag geeft een dosisaanpassing van een halve tablet meestal al goede resultaten.

Ritme

Om praktische redenen wordt de medicatie het best 's avonds ingenomen. 's Morgens gebeurt de bloedafname door de huisarts. In de namiddag worden de INR-waarden door het labo doorgegeven aan de huisarts. 's Avonds regelt de huisarts de dosering met zijn patiënt. Bij ontregeling van de INR heeft de huisarts nog de kans om de therapie de dag zelf aan te passen.

Follow-up

Bij een gestabiliseerde patiënt vindt het follow-upbeleid plaats op geleide van regelmatige metingen van de INR. We bespreken hier de follow-up bij patiënten met een INR-streefwaarde van 2,5.

• **1,75 < INR < 3,25.** Bij een waarde in dit bereik mag men ervan uitgaan dat de anticoagulerende behandeling correct is ingesteld. Er is geen dosisaanpas-

Dit schema is gebaseerd op de volgende uitgangspunten.

Time to steady state (TSS):

- acenocoumarol: 3 à 5 dagen
- warfarine: 4 à 7 dagen
- fenprocoumon: 14 à 28 dagen

Duur therapiestop:

- 1-2 dagen bij acenocoumarol en warfarine
- 3 dagen bij fenprocoumon

Opgelet: dit geldt **alleen** voor patiënten met een beoogd INR van 2,5 en een interval van 2-3!

• 1,75 < INR < 3,25

Geen dosiswijziging. Controle om de 2 weken als INR = 1,75-2 of INR = 3-3,25

• INR < 1,75 of INR > 3,25 maar < 5

Dosisaanpassing

Controle na TTS

Indien INR = OK, 2de controle na TTS

Indien stabilisatie, controle om de 4-6 weken

sing vereist. Bij een INR tussen 1,75 en 2 of tussen 3 en 3,25 is het wel raadzaam vaker te controleren, dat wil zeggen om de 2 weken.

• **INR < 1,75 of INR > 3,25 maar < 5.** Hier is een dosisaanpassing nodig. De INR wordt opnieuw gecontroleerd na 3-5 dagen bij acenocoumarol, na 4-7 dagen bij warfarine en na 14-28 dagen bij fenprocoumon. Bevindt de INR zich op dat ogenblik binnen het streefgebied, dan wordt een tweede controle uitgevoerd, opnieuw na de aangegeven tijdsperiodes. Als de patiënt gestabiliseerd is, kan men verder om de

• 5 < INR < 9

Stop therapie

2 mg vitamine K oraal

Controle na 24 uur

Indien INR > 5: 2de dosis vitamine K

Na therapiestop: opnieuw starten met lagere dosis

Controle na TTS

Indien INR = OK, 2de controle na TTS

• INR > 9

Stop therapie

3-5 mg vitamine K oraal

Controle na 8 uur

Indien INR > 5: 2de dosis vitamine K

Na therapiestop: opnieuw starten met lagere dosis

Controle na TTS

Indien INR = OK, 2de controle na TTS

• INR nog hoger of bloedingen

Dringende ziekenhuisopname

maand of om de 6 weken een INR bepalen.

• **5 < INR < 9.** Bij een INR in het bereik tussen 5 en 9, wordt het risico van bloeding reëel. De medicatie wordt daarom stopgezet. Het stoppen duurt 1-2 dagen bij acenocoumarol en warfarine, en 3 dagen bij fenprocoumon. De patiënt krijgt 2 mg vitamine K^d oraal. Na 24 uur wordt de INR opnieuw gemeten. Is de INR nog steeds niet < 5, dan wordt een tweede dosis vitamine K toegediend. Als de hierboven vermelde stoptermijn verstreken is, wordt

d. Konakion, drinkbare pediatrie ampullen



Figuur 1 – Het antistollingsboekje van de Belgian Working Group on Oral Anticoagulation bevat informatie voor de patiënt. Het is beschikbaar op het internet (<http://www.bsth.be/>).

de behandeling opnieuw opgestart in een lagere dosis. De INR wordt gecontroleerd na 3-5 dagen bij acenocoumarol, na 4-7 dagen bij warfarine en na 14-28 dagen bij fenprocoumon. Bevindt de INR zich op dat ogenblik binnen het streefgebied, dan vindt een tweede controle plaats na dezelfde respectieve tijdsplannen.

- **INR > 9.** In deze situatie stopt men de behandeling even lang als bij een INR tussen 5 en 9. Wel bedraagt de toegediende dosis vitamine K hier 3 tot 5 mg. Een tweede dosis wordt toegediend als de INR 8 uur later nog steeds hoger blijft dan 5. De verdere werkwijze is dezelfde als in het vorige geval.

- **Bij een nog hogere INR of bij ernstige bloedingen** is een ziekenhuisopname dringend noodzakelijk.

Een bondige samenvatting van deze aanbevelingen vindt u in tabel 2.

Bij een aanvankelijk gestabiliseerde patiënt die plots een INR > 5 heeft, is het belangrijk na te gaan waarom deze fluctuatie optreedt. Zelfmedicatie is een mogelijkheid die zeker moet worden overwogen; denk aan het sporadisch gebruik van vrij verkrijgbare middelen.

EXPRESINFORMATIE

Bij heelkunde wordt de behandeling beëindigd en krijgt de patiënt heparine toegediend. Als een patiënt heparine krijgt en men een anticoagulerende behandeling (opnieuw) opstart, mag de heparine worden stopgezet zodra twee opeenvolgende INR-waarden tussen 2 en 3 liggen (bij een streefwaarde van 2,5) en tussen de 3 en 4 (bij een streefwaarde van 3,5). Iedere tussentijdse ziekte kan de INR ontregelen. Dat geldt ook voor het nemen van bijkomende medicatie. De patiënt moet automedicatie vermijden en een gebalanceerd voedingspatroon nastreven.

Heparine

Indicaties waarbij de anticoagulerende medicatie snel haar effect moet bereiken, zijn bijna altijd aandoeningen die in het ziekenhuis worden behandeld. Er wordt dan een behandeling met heparine opgestart, waarvan het effect onmiddellijk optreedt.

Bij een patiënt die anticoagulantia en heparine krijgt, mag de heparine worden gestopt zodra twee opeenvolgende INR-waarden tussen 2 en 3 liggen bij een streefwaarde van 2,5, en tussen de 3 en 4 bij een streefwaarde van 3,5.¹⁵

Voorzorgen bij heelkunde

Als een patiënt die orale anticoagulantia krijgt, moet worden geopereerd, dan wordt de medicatie beëindigd.

Acenocoumarol wordt 3 à 5 dagen op voorhand gestopt, warfarine 1 à 2 weken en fenprocoumon 2 à 3 weken op voorhand. De INR wordt gemeten op de dag voor de interventie.¹⁶ Is de INR < 1,8, dan zijn geen verdere maatregelen nodig. Is de INR > 1,8, dan krijgt de patiënt 1 mg vitamine K subcutaan.

Overleg met de behandelend chirurg is in elk geval nodig. Voor sommige ingrepen moet de INR nog lager zijn dan 1,8. Onder andere bij oogheelkunde en bij sommige neurologische ingrepen is dat het geval.

Heelkunde binnen één maand na een trombo-embolisch incident moet worden vermeden. Is de heelkundige ingreep onontbeerlijk, dan wordt de anticoagulerende behandeling gestopt, maar moet de patiënt worden opgenomen voor intraveneuze heparinetherapie zodra de INR < 2. Postoperatief wordt intraveneus heparine toegediend zolang de INR < 2; ook patiënten die 1 tot 3 maanden eerder een trombo-embolisch incident hadden, krijgen postoperatieve heparinetherapie.

Destabiliserende factoren

Iedere bijkomende ziekte kan de INR ontregelen; bij intercurrente ziekte is het dus nodig de INR te bepalen.⁸

Het *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium* heeft een lijst opgesteld met geneesmiddelen die het effect van een anticoagulerende behandeling beïnvloeden. Bij het starten of stoppen van om het even welke medicatie bij een patiënt met anticoagulantia is het verstandig de INR te bepalen. De eerste INR moet bepaald worden bij het opstarten van de nieuwe medicatie met een controle-INR na 1 dag.

Bij koorts en pijn geeft men paracetamol. NSAID's kunnen beter vermeden worden.

Informatie voor de patiënt

Men kan de therapietrouw bevorderen door de patiënt grondig uit te leggen waarom hij anticoagulantia neemt.¹¹ Regelmaat is voor hem het ordewoord: de medicatie moet steeds op ongeveer hetzelfde ogenblik van de dag worden ingenomen – liefst 's avonds voor het slapengaan, zoals hierboven al bleek. Een vergeten dosis wordt niet gecompenseerd: men neemt de volgende avond de draad weer op.

Over de interactie van bepaalde voedingsstoffen met anticoagulantia is heel wat geschreven. Het is echter niet nodig de patiënt allerlei voedingswaren te ontzeggen. Ook hier is regelmaat van belang: vooral plotselinge wijzigingen in de voeding moeten worden vermeden. Alleen bij een patiënt met heftige, onverklaarbare schommelingen van de INR is een voedingsanamnese aangewezen. Men moet de patiënt op het hart drukken dat hij met geen enkel ander geneesmiddel mag beginnen of stoppen zonder de huisarts daarvan op de hoogte te brengen.

De patiënt moet de reflex ontwikkelen om aan alle hulpverleners die hij raadpleegt – ook de kinesitherapeut – te melden dat hij anticoagulantia neemt. Hematomen, abnormale neusen tandvleesbloedingen en een donkere verkleuring van de urine zijn redenen om onmiddellijk contact op te nemen met de huisarts.

Om een aantal veelvoorkomende vragen van patiënten die orale anticoagulantia krijgen te beantwoorden, werd een antistollingsboekje uitgeven door de *Belgian Working Group on Oral Anticoagulation* (zie figuur 1). Dit boekje kan gedownload worden op de site van de *Belgian Society of Thrombosis and Haemostasis* (<http://www.bsth.be/>) in de rubriek 'Informatie voor patiënten'.

Prof. dr. Neree Claes is huisarts-onderzoekster aan de Universiteit Hasselt en geneesheer-directeur van de Onderlinge Ziekenkas.

Referenties:

1. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermeylen J, Fieuws S, et al. The Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2005;26(20):2159-65.
2. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermeylen J, Van Loon H. Ervaringen tijdens de 'Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy (BISOAT-studie)'. *Tijdschrift van geneeskunde* 2005;61(11):841-7.
3. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;114(5 Suppl):445S-69S.
4. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek EM. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204-33.
5. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333(1):11-7.
6. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994;154(3):282-8.
7. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermeylen J, Fieuws S, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol* 2005;60(3):247-52.
8. BCFI. Aanpak van Voorkamerfibrillatie. *Transparantiefiches* 2004;1-32.
9. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998;101(2):374-87.
10. Mermans D. Anticoagulatie in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2001;30:10-6.
11. Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GY. Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ* 2003 Jan 18;326(7381):153-6.
12. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998;80(6):899-902.
13. BCFI. Marevan niet meer terugbetaald. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:62.
14. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice: Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population. *Chest* 2005;127:2049-56.
15. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: Venous thromboembolism: treatment strategies. *BMJ* 2002;325(7370):948-50.
16. Ansell JE. The perioperative management of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2003;163(8):881-3.