

ORALE ANTICOAGULATIETHERAPIE DOOR DE HUISARTS

Gevalideerd door CEBAM in november 2009

AUTEURS

J. MICHELS, A. DEMULDER, K. DIRVEN,
M. GOOSSENS, A. JANSSEN, K. JOCHMANS, D. MERMANS

INLEIDING	S1
Motivatie voor de aanbeveling	S1
Doel van de aanbeveling	S1
Patiëntenpopulatie en setting	S2
Klinische vragen	S2
BEGRIPPEN, TERMEN EN DEFINITIES	S2
FARMACOLOGIE VAN VKA	S3
AANBEVELING	S3
Wat is de plaats van de verschillende beschikbare VKA?	S3
Hoe een behandeling met warfarine opstarten?	S4
Wat is de INR-streefwaarde?	S6
Wat is de behandelingsduur?	S6
Hoe frequent patiënten op warfarine opvolgen met INR-bepaling?	S6
Welke patiëntgebonden factoren beïnvloeden de INR-waarde en het beleid?	S7
Wat is het beleid bij afwijkende INR-waarden bij patiënten op warfarine?	S12
Hoe en wanneer warfarine onderbreken en overschakelen op LMGH bij heelkunde?	S13
Kunnen intramusculaire en subcutane injecties bij patiënten op warfarine veilig toegediend worden?	S15
Wat zijn de preanalytische factoren voor INR-bepaling?	S15
KERNBOODSCHAPPEN	S15
GRADE	S17
INFORMATIE VOOR DE PATIËNT	S17
ALGORITME VOOR ONDERHOUDSBEHANDELING WARFARINE (BIJLAGE)	S17
RANDVOORWAARDEN	S18
RESEARCHAGENDA	S19
ECONOMISCHE OVERWEGINGEN	S19
TOTSTANDKOMING	S19
Auteurs	S19
Methodologie en literatuuronderzoek	S19
Experttoetsing	S20
Veldtoetsing	S20
Validatie	S21
Update en financiering	S21
NOTEN	S21

ORALE ANTICOAGULATIETHERAPIE DOOR DE HUISARTS

Gevalideerd door CEBAM in november 2009

J. MICHELIS, A. DEMULDER, K. DIRVEN, M. GOOSSENS, A. JANSSEN, K. JOCHMANS, D. MERMANS

OMSCHRIJVING

Deze aanbeveling wordt als volgt omschreven: Michels J, Demulder A, Dirven K, Goossens M, Janssen A, Jochmans K, Mermans D. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.

AUTEURS

J. Michels, huisarts, Tielt;

A. Demulder, klinisch bioloog-hematoloog CHU Brugmann, Brussel; lid Belgische Vereniging voor Trombose en Hemostase (BSTH);

K. Dirven, arts-onderzoeker, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen;

M. Goossens, projectmedewerker aanbevelingen, Domus Medica vzw;

A. Janssen, apotheker, medewerker wetenschappelijke informatiedienst Escapo cv, Mechelen;

K. Jochmans, klinisch bioloog-hematoloog Universitair Ziekenhuis, Brussel; lid Belgische Vereniging voor Trombose en Hemostase (BSTH);

D. Mermans, huisarts, Antwerpen.

INBRENG VAN DE PATIËNT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Aanbevelingen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsgeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft hij informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsalternatieven. Het kan dus voorkomen dat de huisarts en de patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de aanbevelingen aan bod, maar wordt het hier expliciet vermeld.

INLEIDING

Motivatatie voor de aanbeveling

Therapie met vitamine K-antagonisten (VKA) of anticoagulerende behandeling wordt in de eerste lijn vooral gebruikt voor

de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen, bij voorkamerfibrillatie (in secundaire preventie en voor defibrillatie, en bij bepaalde risicogroepen in primaire preventie), bij hartklepprothesen en bij patiënten met vasculaire grafts en een hoog risico op occlusie of amputatie¹.

In België is het doorgaans de huisarts die de behandeling met VKA begeleidt en superviseert. Hij is zowel voor het voorschrijven van VKA-tabletten als voor de opvolging van deze behandeling verantwoordelijk. Hij krijgt echter meermaals te maken met het risico op bloedingen en andere bijwerkingen en ondervindt ook de praktische moeilijkheden die gepaard gaan met deze veeleisende therapie (frequente opvolging, dosisinstelling en -aanpassing, interacties,...)².

Een retrospectieve cross-sectionele studie in België toont aan dat de kwaliteit van de anticoagulerende behandeling suboptimaal is, in vergelijking met cijfers uit de literatuur. Volgens de Britse richtlijnen moet 50% van de INR-waarden binnen het therapeutische bereik ($\pm 0,5$ INR) van de streefwaarde liggen; 80% van de INR-waarden zou niet meer dan 0,75 INR van de streefwaarde mogen zijn. In de Belgische studie was dit laatste slechts bij 66% het geval. Ook de incidentie van belangrijke bloedingen was in de Belgische studie met 5,5 per 100 patiëntenjaren hoger dan in andere studies³.

Doel van de aanbeveling

Het doel van deze aanbeveling is in de eerste plaats de huisarts te begeleiden bij de opvolging van de stolling van volwassen patiënten op VKA en ook bij de opstart van VKA, indien de huisarts deze taak op zich neemt. Deze richtlijn wil concrete aanbevelingen geven over het binnen het therapeutische bereik houden van de INR, de therapieduur, het onderbreken van de therapie naar aanleiding van een heelkundige ingreep en het corrigeren van INR-waarden die boven of onder de streefwaarde liggen.

Onderstaande onderwerpen vallen buiten het bestek van deze aanbeveling:

- indicatiestelling voor VKA;

Disclaimer Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie. De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

- ernstige nevenwerkingen of complicaties (zoals een maagbloeding, intracraniele bloeding) die hospitalisatie vereisen;
- infusie met vitamine K₁ of andere producten;
- aanbevelingen voor 'point of care'-gebruik.

Patiëntenpopulatie en setting

Deze aanbeveling is van toepassing op volwassen patiënten (vanaf 18 jaar) onder VKA die door de huisarts worden behandeld, ongeacht de onderliggende indicatie voor deze behandeling.

Klinische vragen

De aanbeveling wil een antwoord geven op de volgende klinische vragen:

- Wat is de plaats van de verschillende beschikbare VKA?
- Hoe een behandeling met warfarine opstarten?
- Wat is de INR-streefwaarde?
- Wat is de behandelingsduur?
- Hoe frequent patiënten op warfarine opvolgen met INR-bepaling?
- Welke patiëntgebonden factoren beïnvloeden de INR-waarde en het beleid?
- Wat is het beleid bij afwijkende INR-waarden bij patiënten op warfarine?
- Hoe en wanneer warfarine onderbreken en overschakelen op heparines met laag moleculair gewicht (LMGH) bij heelkunde?
- Kunnen intramusculaire en subcutane injecties bij patiënten op warfarine veilig toegediend worden?
- Wat zijn de preanalytische factoren voor INR-bepaling?

BEGRIPPEN, TERMEN EN DEFINITIES

International Normalized Ratio (INR)

De INR is een gestandaardiseerd getal dat de intensiteit van orale antistolling weergeeft. De INR is een ratio van de protrombintijd van de patiënt en normaal plasma tot de macht ISI (ISI=international sensitivity index) verheven, waarbij ISI rekening houdt met de specifieke eigenschappen van het test-systeem, namelijk het gebruik van tromboplastinereagens en instrument⁴.

INR-streefwaarde (INR-target)

Het bloed mag niet te snel en ook niet te langzaam stollen. De optimale of ideale INR-waarde wordt de 'streefwaarde' genoemd. Bij behandeling met VKA wordt de INR-streefwaarde in de eerste plaats bepaald door de indicatie zelf, maar ook door patiëntenkenmerken (bijvoorbeeld de hoogte van het bloedingsrisico)⁴.

INR-therapeutische breedte of INR-bereik

Bijna altijd wordt naast de streefwaarde ook de therapeutische breedte of het therapeutische bereik vermeld, bijvoorbeeld 2,0-3,0. Dit is de INR-streefwaarde plus of min 0,5 eenheid. Deze therapeutische breedte is gering. Dit betekent dat er slechts

een smalle marge is tussen de kans op retrombose en deze op bloeding.

Time in Therapeutic Range (TTR)

De TTR geeft het percentage weer van de correcte INR-waarden binnen het therapeutische bereik op het totaal aantal gemeten INR's. Hiermee wordt de kwaliteit van de anticoagulatie gemeten. Vele studies hebben immers een goede correlatie aangetoond tussen een toegenomen TTR en de reductie van majeure bloedingen of trombo-embolieën.

Veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE)

Veneuze trombo-embolische aandoeningen komen frequent voor en omvatten diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), twee aspecten van eenzelfde ziekte die samen vaak voorkomen. Bij ongeveer 50% van de gevallen van DVT zijn er ook (meestal asymptomatische) longembolien en bij zwaardere longembolie is in 80% van de gevallen ook DVT aanwezig⁵. Veneuze trombo-embolische aandoeningen kunnen al dan niet uitgelokt worden. Er zijn majeure uitlokkende risicofactoren zoals heelkunde, ziekenhuisopname, immobilisatie (bijvoorbeeld door gips of langdurige bedrust) binnen de maand voor VTE; er zijn mineure risicofactoren zoals oestrogeentherapie, zwangerschap, immobilisatie door een reis (>5 à 8 uur).

Bloedingsrisico

Het bloedingsrisico wordt veroorzaakt door een gestoorde stolling en is de belangrijkste nevenwerking van VKA. Het uit zich in abnormale bloedingen, zoals blauwe plekken bij lichte kwetsing, overvloedige menstruatie, neusbloedingen, hevig nabloeden na operatie, tandextractie of trauma en slechte wondgenezing. Vaak is een onderliggende aandoening de reden van ernstige bloedingscomplicaties (bijvoorbeeld gastro-intestinale bloedingen). Bij een INR hoger dan de therapeutische breedte neemt het risico op bloeding toe.

Tromboserisico

Het risico op trombose wordt bepaald door de aandoening zelf. Patiënten met bijvoorbeeld voorkamerfibrillatie (VKF) hebben een risico van trombo-embolische complicaties, vooral transient ischaemic attack (TIA) en cerebrovasculair accident (CVA), dat gemiddeld ongeveer vijfmaal hoger is dan bij afwezigheid van VKF⁶. Bij een INR lager dan de therapeutische breedte neemt het risico op trombo-embolie toe.

Antitrombotische behandeling

Een antitrombotische behandeling kan anticoagulerend of antiaggregerend zijn.

- Anticoagulerende behandeling of antistollingstherapie is een behandeling met VKA of met heparines met laag moleculair gewicht (LMGH). Het is het kunstmatig remmen of verhinderen van de bloedstolling ter voorkoming van trombose en embolie. Gezien het in deze aanbeveling over anticoagulatie met VKA gaat, zal 'anticoagulerende behandeling' het meest voorkomen.

- Antiaggregerende behandeling is een behandeling met inhibitoren van de bloedplaatjesaggregatie met bijvoorbeeld acetylsalicylzuur in een dosis van 75-325 mg/dag. Acetylsalicylzuur is niet het enige antiaggregerende geneesmiddel, maar is wel de eerste keuze bij preventie ⁷.

LMGH-overbruggingsanticoagulatie ('bridging anticoagulation')

Vaak wordt bij een heelkundige ingreep de behandeling met VKA onderbroken. Is deze onderbreking geassocieerd met een hoog risico op trombo-embolie, dan wordt een overbruggingsbehandeling of 'bridging' overwogen. Een overbruggingsanticoagulatie bestaat uit de toediening van LMGH in therapeutische dosis gedurende ongeveer acht tot tien dagen, en dit tijdens de onderbreking van de behandeling met VKA zolang de INR niet binnen het therapeutische bereik ligt.

Plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$)

De halfwaardetijd is een van de farmacokinetische parameters waarmee wordt rekening gehouden bij het berekenen van de 'steady state' (= evenwichtsconcentraties). Het is de tijdsduur waarin de helft van een in het lichaam opgenomen geneesmiddel afgebroken en/of geëlimineerd is uit het plasma ⁸.

Opvolgen van INR (INR-monitoring)

Na instelling van een patiënt op een behandeling met VKA blijft regelmatige controle vereist, omdat de gevoeligheid voor de VKA niet alleen interindividueel verschilt, maar ook intra-individueel wisselt.

FARMACOLOGIE VAN VKA

Vitamine K-antagonisten of VKA ⁹

(synoniem: orale antistollingsmiddelen, coumarineanticoagulantia, coumarinederivaten)

Vitamine K-antagonisten of VKA zijn competitieve antagonist van vitamine K ¹⁰. Ze inhiberen ter hoogte van de lever de synthese van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X, en van de stollingsinhibitoren proteïne C en proteïne S. De verlenging van de protrombinetijd is een maat voor het effect van VKA. Het initieel anticoagulerend effect van VKA op de INR treedt meestal op binnen twee à drie behandelingsdagen (afhankelijk van de toegediende dosis). Dit is dus vrij snel aanzien het anticoagulerend effect vooral bepaald wordt door stollingsfactor VII, en deze daalt het snelst. Het maximum antitrombotisch effect is het ogenblik waarop alle vitamine K-afhankelijke factoren II, VII, IX en X laag genoeg zijn (± 20 -30% van de normale waarde) en wordt bereikt in de daaropvolgende dagen. De therapeutische effecten van de VKA worden pas vastgesteld nadat alle reserves aan doeltreffende stollingsfactoren in het lichaam uitgeput zijn. Dit impliceert dat als een snelle verandering in de bloedstolling gewenst is, VKA samen met heparine nodig zijn.

De competitieve antagonistische werking met vitamine K betekent ook dat het anticoagulerend effect verzwakt bij een voeding rijk aan vitamine K, terwijl een tekort aan vitamine K door

dieet of malabsorptie het anticoagulerende effect versterkt. Een hypermetabolische toestand veroorzaakt door koorts of hyperthyreoïdie versterkt de werking van VKA, vermoedelijk door een verhoogd katabolisme van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren.

Het metabolisme van de VKA kan ook beïnvloed worden door variaties ter hoogte van de genen die coderen voor CYP2C9 (dit is het belangrijkste enzym dat intervineert in het metabolisme van geneesmiddelen) of voor VKORC1 (vitamine K-(ep)oxide-reductase, het enzym waarop VKA inwerken). Deze genetische polymorfismen resulteren mogelijk in een lagere dosisbehoefte van VKA ¹¹.

Vitamine K₁ (fytomenadion)

Vitamine K₁ is een natuurlijk antidotum in geval van overdosering/intoxicatie met VKA. Na toediening van fytomenadion duurt het ongeveer drie uur voordat de werking intreedt, omdat in de lever stollingsfactoren moeten worden gesynthetiseerd. De werking is maximaal na één à twee dagen. Na (eenmalige) toediening van 10 mg vitamine K₁ zal de patiënt gedurende ongeveer een week – en geleidelijk afnemend – minder gevoelig zijn voor adequate behandeling met VKA ¹².

LMGH (Low Molecular Weight Heparins of LMWH)

Heparines (al dan niet gefractioneerd) binden zich aan antitrombine en versterken daarmee de neutralisering van geactiveerde stollingsfactoren IIa (trombine) en Xa. Hierdoor wordt de omzetting van fibrinogeen in fibrine geremd.

Ongefractioneerd heparine heeft een even grote activiteit tegen trombine als tegen factor Xa.

De laag molecuulair gewicht heparines (dalteparine, enoxaparine, nadroparine en tinzaparine) hebben een grotere activiteit tegen factor Xa ¹³.

AANBEVELING

Wat is de plaats van de verschillende beschikbare VKA?

Aanbevelingen

- Warfarine (Marevan®) is de eerste keuze VKA.
- Werk verder met eerder opgestarte acenocoumarol (Sintrom®) of fenprocoumon (Marcoumar®) wanneer hiermee goede INR-waarden bereikt worden.
- Schakel over van acenocoumarol (Sintrom®) of fenprocoumon (Marcoumar®) naar warfarine (Marevan®) na verplicht staken (bijvoorbeeld in geval van operatie, totale ontregeling) van de behandeling met VKA. Start dan warfarine op, zoals verder beschreven in deze aanbeveling.

Op de Belgische markt zijn drie VKA beschikbaar ¹⁴: acenocoumarol (Sintrom® 1 mg en Sintrom® deelbare tabletten 4 mg), fenprocoumon (Marcoumar® deelbare tabletten 3 mg) en warfarine (Marevan® deelbare tabletten 5 mg).

De kwaliteit van antistolling is het belangrijkste criterium om een keuze te maken. Acenocoumarol heeft minder TTR dan

warfarine of fenprocoumon¹⁵. Het is niet duidelijk of dit verschil klinisch relevant is. Er is geen formeel bewijs voor superieure werking van een VKA ten opzichte van een ander.

In deze aanbeveling wordt het gebruik van warfarine als eerste keus aanbevolen omwille van de volgende argumenten¹⁶:

- **Onderbouwing:** warfarine is de best bestudeerde VKA, de medicamenteuze interacties zijn goed gekend en er is wereldwijd het meeste ervaring mee opgebouwd¹⁷. Het is de internationale standaard. De meerderheid van de publicaties handelt over warfarine en toonaangevende Amerikaanse en Britse richtlijnen zijn gebaseerd op warfarine¹⁸. Binnen Europa bestaat daarentegen meer spreiding, maar ook de Belgische werkgroep RVT Formularium en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium geven de voorkeur aan warfarine¹⁹.
- **Halfwaardetijd:** het belangrijkste verschil tussen de drie VKA is de halfwaardetijd ($T_{1/2}$). Deze bepaalt mee de duur van de hypoprotrombinemie. Warfarine heeft een intermediaire werkingsduur ten opzichte van het kortwerkende acenocoumarol en het langwerkende fenprocoumon (tabel 1)²⁰. De kortere $T_{1/2}$ van acenocoumarol (Sintrom®) noopt tot voorzichtigheid bij de keuze van het tijdstip van inname ten opzichte van het bloedaufnametijdstip en is mogelijk ook belangrijk bij patiënten die bijvoorbeeld afwisselend een halve en één tablet per dag innemen²¹.

Bij een te hoge INR of bij noodzakelijke stopzetting van VKA (bijvoorbeeld in geval van heeldkunde) bepaalt de halfwaardetijd mee de periode van onderbreking van VKA. Daarnaast zijn er verschillen in de manier van metabolisatie en dit kan belang hebben in de gevoeligheid voor de genetische variatie in enzymssystemen die betrokken zijn bij de metabolisatie (afbraak/eliminatie) van een geneesmiddel²².

De aanbevelingen in deze tekst zijn gemaakt voor warfarine. Zij gelden ook voor beide andere VKA op voorwaarde dat er rekening gehouden wordt met het verschil in halfwaardetijd!

De zeer zeldzame overgevoeligheid voor warfarine is de enige indicatie om van warfarine over te schakelen naar een ander VKA²³. Op welke manier men correct moet overschakelen van de ene VKA naar de andere, is onvoldoende gekend. Overschakelen tijdens een lopende behandeling wordt in deze aanbeveling niet aangeraden. Er bestaan wel gemiddelde omzettingfactoren voor de onderhoudsdosis²⁴. Wanneer men van fenprocoumon naar warfarine overschakelt, dient men ook na het staken van fenprocoumon rekening te houden

met de lange halfwaardetijd van dit geneesmiddel, en dus met de uitwerking ervan. Om deze reden is de omzettingfactor bij omschakeling van fenprocoumon naar warfarine niet opgenomen in deze aanbeveling.

Hoe een behandeling met warfarine opstarten²⁶?

Overwegingen voor de opstart²⁷

Aanbevelingen

- Start geen warfarine op bij een patiënt met een ernstig bloedingsrisico of recente ernstige bloeding (bijvoorbeeld hersenbloeding²⁸) of bij een absolute contra-indicatie (bijvoorbeeld zwangerschap).
- Ga na of er interagerende comedicatie is (zie blz. S7).
- Een bloedonderzoek met bepaling van INR, hemoglobine, trombocyten, witte bloedcellen, nierfunctie- en levertests kan nuttig zijn vooraleer een behandeling met warfarine op te starten.
- Leg voor de start van de antistolling de indicatie, INR-streefwaarde en duur van behandeling duidelijk vast en bevestig/zoek naar mogelijke interfererende pathologie. Noteer alles in het medisch dossier.
- Informeer de patiënt adequaat over alle aspecten van de behandeling. Start niet op bij onvoldoende medewerking of discipline. Maak gebruik van folders, geef informatie over de patiëntenvereniging.

Vitamine K-antagonisten verhogen de kans op bloedingen, maar een aantal factoren verhogen die kans nog meer en vormen relatieve contra-indicaties voor antistollingstherapie. Bij verderzetting van de antistollingsbehandeling wordt de INR in deze situaties frequenter en strikter opgevolgd. Ook wordt de comorbiteit als dusdanig aangepakt.

Voor de huisarts zijn volgende risicofactoren en relatieve contra-indicaties relevant²⁹:

- bloedend gastro-intestinale ulcus³⁰ en ulcerohemorragische rectocolitis;
- diabetische of hypertensieve retinopathie met fundusbloeding;
- onvoldoende gereguleerde hypertensie (>110 mmHg diastolisch en >200 mmHg systolisch);
- chronische alcoholabusus;
- leveraandoeningen en leverstuwings door hartfalen;
- ernstige bloedarmoede;
- vergevorderde kanker;
- verhoogde bloedingsneiging (bij trombocytopenie <100 000/ μ L);

Tabel 1: Farmacokinetische vergelijking tussen warfarine (Marevan®), acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®)²⁵.

Vitamine K-antagonist	Plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$)	Einde werking na laatste dosis
Warfarine (Marevan®)	gemiddeld 40 uur (20 tot 60 uur)	3 tot 5 dagen
Acenocoumarol (Sintrom®)	8 tot 11 uur	2 dagen
Fenprocoumon (Marcoumar®)	140-160 uur volgens het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (4 tot 7 dagen volgens wetenschappelijke bijsluiter)	7 tot 14 dagen

- ernstige nierinsufficiëntie: creatinine >2,26 mg/dl ³¹;
- cognitieve problemen, dementie, doofheid en taalproblemen (multiculturele samenleving) waardoor onbekwaamheid tot begrijpen en aanvaarden van de noodzakelijke INR-controles ³²;
- frequent vallen (schedeltrauma);
- gebruik van NSAID's.

Het voorafgaand bloedonderzoek is bedoeld om contra-indicaties en comorbiditeiten op te sporen die een verhoogd bloedingsrisico inhouden, vooral wanneer bij anamnese of klinisch onderzoek een vermoeden van stollingsstoornissen, lever- of nierfunctiestoornissen of schildklierlijden ontstaat. Dit zal vooral het geval zijn voor de indicatie VKF bij oudere patiënten. Bij jongere patiënten volstaat meestal een goede anamnese.

Geef aan de patiënt informatie over ^{33,34}:

- de stolling en antistollingsmedicatie (basisinformatie);
- de doelstelling van de antistollingsbehandeling, de streefwaarden en de duur van de behandeling;
- de noodzaak van regelmatige bloedtests;
- het te volgen beleid bij te hoge of te lage INR;
- de noodzaak van het bijhouden en aanvullen van de antistollingsgegevens;
- de opvolging van antistolling op (langere) reizen met inbegrip van de plaatselijke mogelijkheden van INR-controle.

Geef aan de patiënt de volgende waarschuwingen/adviezen over:

- het opstarten of stoppen van andere medicatie (met inbegrip van vrij verkrijgbare medicatie) enkel na overleg met de arts of apotheker;
- rekening houden met de mogelijke interactie tussen voeding en VKA;
- het alcoholgebruik beperken;
- frequenter opvolgen van INR bij acute ziektebeelden zoals koorts en diarree;
- de mantelzorg en professionele zorgverleners op de hoogte brengen van het gebruik van VKA door de patiënt.

Wanneer warfarine opstarten?

Aanbevelingen

- Start warfarine pas op nadat de diagnose van VTE objectief is bevestigd ³⁵.
- Start warfarine pas op bij het stellen van de ECG-diagnose VKF (chronisch of paroxysmaal) ³⁶ en in aanwezigheid van een of meerdere risicofactoren zoals een eerder doorgemaakt TIA/CVA, vroegere of actuele hypertensie, diabetes, hartfalen, coronaire hartziekte of een reumatische hartafwijking.

De risicostratificatie bij VKF komt overeen met het opstarten bij een CHADS₂-score vanaf 2. De CHADS₂-score is een risicostratificatie voor ischemisch CVA/TIA bij VKF. Het is een puntensysteem waarbij twee punten gegeven worden aan een

voorgeschiedenis van CVA/TIA en telkens één punt aan de volgende gegevens: leeftijd ≥75 jaar, hypertensie (actueel of in de voorgeschiedenis), diabetes, recente matig/ernstig gestoorde linkerventrikelfunctie en/of hartfalen ³⁷. Deze risicostratificatie komt goed overeen met de meer genuanceerde ACC/AHA/ESC-risicostratificatie en is prospectief gevalideerd ^{38,39}.

Met welke dosis warfarine opstarten?

Aanbevelingen

- Start warfarine op met 5 mg (1 tablet) per dag gedurende twee dagen. Pas vanaf de derde dag de dosissen aan op basis van de INR (GRADE 1B) ⁴⁰.
- Start warfarine op met 2,5 mg (halve tablet) bij zestingplussers en risicopatiënten ⁴¹ (GRADE 1C). Risico's zijn zwakte of ondervoeding, congestief hartfalen, leverziekte, recente ernstige heelkundige ingreep of sterk interfererende medicatie (bijvoorbeeld amiodarone).

Een oplaaddosis (>10 mg warfarine) wordt niet meer aanbevolen ⁴². De startdosis warfarine bij ouderen bedraagt 2,5 mg ⁴³. Dit is zeker zo bij patiënten met een hoog bloedingsrisico, met een kunsthartklep, met leverinsufficiëntie, met hartfalen of met een lichaamsgewicht van <50 kg ⁴⁴. De dosis die noodzakelijk is om patiënten boven 60 jaar binnen het therapeutische bereik te houden, vermindert met de leeftijd ⁴⁵ als gevolg van een geleidelijke en fysiologische reductie van de warfarineklaring ⁴⁶.

Wanneer warfarine samen met een LMGH toedienen?

Aanbevelingen

- Start LMGH op bij sterk klinisch vermoeden (GRADE 1C) of bij diagnose (GRADE 1A) van DVT ⁴⁷ of longembolie.
- Start tevens warfarine op nadat de diagnose van DVT ⁴⁸ of longembolie ⁴⁹ objectief is bevestigd (GRADE 1A) en geef verder LMGH.
- LMGH worden gedurende minstens vijf dagen ⁵⁰ subcutaan in therapeutische dosis toegediend (1 of 2 toedieningen per dag) tot de INR binnen het therapeutische bereik ligt (= gemeten op basis van twee INR-bepalingen met een interval van ongeveer 24 uur) (GRADE 1C) ⁵¹. Stop daarna de LMGH en zet de behandeling met warfarine voort.

Het snel opstarten van LMGH biedt voldoende bescherming zodat men gerust de diagnose van VTE kan afwachten voor warfarine op te starten. In België kan meestal nog dezelfde dag of de volgende dag een echografisch onderzoek plaatsvinden zodat het maskerende effect van LMGH verwaarloosbaar is ⁵². Subcutaan LMGH wordt als eerstekeusbehandeling beschouwd in geval van VTE. Maar bij patiënten met nierfalen (glomerular filtration rate of GFR <30 ml/min) is er accumulatiegevaar omdat LMGH overwegend door de nieren worden uitgescheiden. In dat geval wordt de patiënt opgenomen en krijgt hij de klassieke, niet-gefractioneerde heparine toegediend ⁵³. Indien de GFR tussen 50 en 30 ligt, wordt de dosis LMGH gereduceerd.

Er zijn meerdere LMGH op de markt die onderling slechts licht verschillen. De voorkeur gaat naar het product waarmee de huisarts voldoende vertrouwd is.

LMGH kunnen zowel een- als tweemaal daags worden toegediend. Op basis van de literatuur kunnen we geen uitspraak doen over de voorkeur voor een van de twee schema's⁵⁴. Bereken steeds de gewenste dosis LMGH in ml, mg of eenheden per kg lichaamsgewicht⁵⁵. De meeste LMGH-sputen zijn gegradueerd, wat een nauwkeurige dosering toelaat.

Wat is de INR-streefwaarde?

Aanbevelingen

- Een INR-streefwaarde van 2,5 geldt voor vrijwel alle indicaties (DVT, longembolie, VKF⁵⁶ zowel chronisch als paroxismaal⁵⁷).
- Bij mechanische hartkleppen is een klepspecifieke INR nodig in overleg met de hartchirurg of cardioloog.
- De INR mag niet meer dan 0,5 eenheden afwijken van de streefwaarde⁵⁸.

Een enkele INR-streefwaarde is wellicht niet optimaal voor alle indicaties, maar voor de meeste indicaties is een INR van 2,5 aangewezen⁵⁹. De aanbevolen INR-streefwaarde van 2,5 bij VTE stoelt op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek dat zowel lagere als hogere INR-streefwaarden vergelijkt met een INR 2,5^{60,61}.

Uitzonderlijk is een behandeling met warfarine met lagere INR-streefwaarde dan 2,5 aangewezen, bijvoorbeeld bij een langdurige behandeling van niet-uitgelokte veneuze tromboembolie na drie maanden conventionele behandeling met warfarine (INR 2,0-3,0) bij patiënten met de uitdrukkelijke vraag tot minder frequente INR-monitoring: verdere behandeling met warfarine met lagere INR (1,5-1,9) is dan te verkiezen boven geen behandeling meer.

Uitzonderlijk is een behandeling met warfarine met hogere INR-streefwaarde dan 2,5 aangewezen. Bij patiënten met een lupusinhibitor⁴ (antifosfolipidensyndroom), die geen bijkomende risicofactoren hebben en goed reageren op de behandeling, bevelen we een INR-streefwaarde van 2,5 aan. Wanneer er echter onder deze INR recidiverende tromboembolieën of andere bijkomende risicofactoren voor tromboembolieën zijn, adviseren we een INR-streefwaarde van 3,0.

Wat is de behandelingsduur?

De aanbevelingen in verband met de behandelingsduur voor VTE stelen op de resultaten van studies die de behandeling met VKA met verschillende duurtijden hebben vergeleken⁵³ bij niet-uitgelokte⁶² en bij uitgelokte VTE⁶³.

Hoe groter de uitlokkende risicofactor (bijvoorbeeld recente zware heelkundige ingreep), hoe lager het recidief risico na stopzetting van de warfarinetherapie⁶⁴.

Hou er ook rekening mee dat de kans op recidief het grootst is in de eerste fase na het stoppen van warfarine en het twijfelachtig is of de duur van behandeling veel invloed heeft op deze initiële recidiefkans na stoppen.

Aanbevelingen

- De duur van de behandeling met warfarine hangt af van de indicatie, de klinische evolutie, de voorgeschiedenis en de aanwezigheid van risico's op trombose en/of bloeding.
- Overleg steeds met de specialist over de duur van de warfarinebehandeling bij elke indicatie en in het bijzonder bij patiënten met trombofilie of recidiverende DVT en longembolie.
- Voor symptomatische DVT of longembolie⁵³ geldt de volgende behandelingsduur:
 - drie maanden bij een niet-uitgelokte geïsoleerde kuittrombose zonder bijkomend risico (GRADE 2B).
 - minstens drie maanden bij andere 'niet-uitgelokte' DVT of longembolie (GRADE 1A)⁶⁵. De beslissing om al dan niet langer dan drie maanden te behandelen wordt genomen na het opmaken van een winst-risicobalans (GRADE 1C). Dit betekent:
 - een langetermijnbehandeling bij een eerste episode van niet-uitgelokte proximale DVT⁶⁶, wanneer patiënten geen bleedingsrisico hebben en bij wie een goede opvolging van de anticoagulatie realiseerbaar is (GRADE 1A).
 - een langetermijnbehandeling bij elke tweede episode van niet-uitgelokte DVT of longembolie (GRADE 1A).
- Bij kankerpatiënten (actieve kanker) met DVT of longembolie: geef geen warfarine maar wel LMGH gedurende ten minste de eerste drie tot zes maanden⁶⁷ (GRADE 1A), en daarna warfarine of LMGH tot oncologische remissie of levenslang⁶⁸ (GRADE 1C).
- Weeg bij een langetermijnbehandeling de voordelen en de risico's van voortzetten regelmatig opnieuw af. Stop als de voordelen (vermindering kans op recidief VTE) duidelijk niet meer opwegen tegen de risico's (toename bleedingskans).
- Langdurige (levenslange) antistollingsbehandeling is de regel bij VKF (chronisch of paroxismaal)⁶⁹ bij patiënten:
 - met voorgeschiedenis van ischemische CVA/TIA of systemische embolie;
 - die minstens een van de volgende risicofactoren hebben: >75 jaar, hypertensie (actueel of in de voorgeschiedenis), diabetes of matig/ernstig gestoorde linkerventrikelfunctie en/of hartfalen (zie CHADS₂-score blz. S5) (GRADE 1A).

Langetermijnbehandeling met warfarine bij VKF betekent levenslang^{70,71}.

De behandelingsduur na cardioversie (VKF) is minstens vier weken⁷². Na een succesvolle cardioversie blijft bij een hoge CHADS₂-score langdurige (levenslange) antistollingsbehandeling aangewezen, dit in overleg met de cardioloog⁷³.

Hoe frequent patiënten op warfarine opvolgen met INR-bepaling?

Opvolging tijdens de opstartfase

Aanbeveling

Bepaal de INR op de derde dag van de behandeling met warfarine. Nadien om de drie à vier dagen tot een stabiele onderhoudsdosis is bereikt⁷⁴ (GRADE 2C).

Afhankelijk van de toegediende dosis warfarine ziet men gewoonlijk pas na twee à drie dosissen (dagen) een eerste effect op de INR. Een antitrombotisch (dus therapeutisch) effect treedt pas op in de volgende dagen⁷⁵, als de INR stabiel geworden is. Dosisaanpassingen van warfarine gebeuren het liefst niet met ¼ tablet, maar beter met afwisselend ½ en 0 tablet. Gezien de T½ van veertig uur vormt dit geen probleem.

Opvolgen INR bij gestabiliseerde patiënten op warfarine

Aanbevelingen

- Controleer de INR minstens om de vier weken, wanneer stabilisatie bereikt is⁷⁶⁻⁷⁸ (GRADE 2C).
- Volg de patiënten boven 75 jaar zeer zorgvuldig op om de INR binnen het therapeutische bereik te houden, zeker in geval van comorbiditeit en polyfarmacie⁷⁹.

Een interval van ten hoogste vier weken wordt vaak aanbevolen in de literatuur. De optimale frequentie van langetermijnopvolging van de INR wordt echter ook mee bepaald door de therapietrouw en leeftijd van de patiënt, comorbide aandoeningen, het toevoegen of stoppen van andere medicatie, veranderingen in voedingspatroon en alcoholconsumptie⁸⁰. Bij ouderen wordt niet alleen een lagere dosis warfarine opgestart, maar wordt ook de INR frequenter gecontroleerd, gezien de grotere kans op INR-schommelingen ten gevolge van comorbiditeit en interagerende comedicaatie.

Welke patiëntgebonden factoren beïnvloeden de INR-waarde en het beleid?

Interactie met comedicaatie⁸¹

Vitamine K-antagonisten behoren tot de meest voorgeschreven medicatie door huisartsen. Ze hebben een smalle therapeutische breedte en vertonen klinisch relevante farmacokinetische en farmacodynamische interacties met een groot aantal geneesmiddelen. Een adequaat geneesmiddelenbeleid is noodzakelijk om het risico op bloedingen en trombo-embolieën te minimaliseren bij patiënten die op VKA zijn ingesteld⁸². Vervanging van interagerende medicatie of dosisaanpassing van VKA bij de start en/of na de dosisaanpassing van comedicaatie in functie van de INR-waarde draagt bij tot een optimale therapie.

Wanneer medicatie niet gelijktijdig met warfarine gebruiken?

Er zijn verschillende argumenten om een geneesmiddel niet gelijktijdig met warfarine te gebruiken (zie tabel 2 op blz. S8-S9, kolom Afhandeling VERMIJD):

- een ernstig bloedingsrisico door toename van de INR-waarde bij gelijktijdige combinatie met bijvoorbeeld acetylsalicylzuur in analgetische dosis, miconazol, bepaalde antibiotica zoals cotrimoxazol⁸³.
- een ernstig bloedingsrisico door het ulcerogeen effect bij gelijktijdig gebruik met NSAID's. Dit effect komt bijna niet tot uiting in de INR-waarde en dit ulcerogeen bloedingsrisico is niet bij te sturen door aanpassing van de warfarinedosis. Wanneer toch geopteerd wordt om deze combinatie te hand-

haven, wordt aanbevolen een protonpompremmer aan het therapieschema toe te voegen⁸⁴. Deze bescherming is echter niet totaal. Beter is NSAID's te vervangen door paracetamol.

- het voorhanden zijn van een veilig alternatief (bijvoorbeeld cimetidine vervangen door ranitidine/andere H2-antagonist).
- onvoldoende onderbouwing voor de doeltreffendheid van de opgestarte comedicaatie (bijvoorbeeld ginkgo biloba).

Wanneer geneesmiddelen in combinatie met warfarine toch aangewezen zijn, dient de INR-waarde strikt opgevolgd te worden.

Wanneer aanpassing warfarinedosis?

Voor enkele geneesmiddelen is in basisnaslagwerken rond interacties beschreven dat de aanpassing van de warfarinedosis wenselijk is bij de start (zie tabel 2 op blz. S8-S9, kolom Afhandeling DOSIS). Dit geldt onder meer voor amiodarone, carbamazepine en rifampicine. Amiodarone remt het metabolisme van warfarine en vereist bij de start een dosisverlaging van warfarine. Carbamazepine en rifampicine versnellen de warfarineafbraak, waardoor kort na de start hogere warfarinedoseringen wenselijk zijn.

Voor andere geneesmiddelen waarbij een aanpassing van de warfarinedosis bij de opstart gewenst is, wordt naar tabel 2 op blz. S8-S9, kolom Afhandeling DOSIS, verwezen. **De richtlijnen voor de dosisaanpassing, opgenomen in tabel 2, zijn zeer algemeen. Fijnregulatie van de dosisaanpassing zal steeds individueel en geleidelijk moeten gebeuren op basis van de INR.**

Aanbevelingen

- Overweeg steeds de noodzaak van comedicaatie. Een scherpe indicatiestelling is vereist omdat elke comedicaatie een interactierisico met zich meebrengt. Door interactie kan het anticoagulerend effect van de VKA versterkt (bloedingsrisico) of geremd (tromboserisico) worden.
- Start van comedicaatie:
 - Vermijd de combinatie van geneesmiddelen met warfarine wanneer het bloedingsrisico en tromboserisico te groot zijn, een veilig(er) alternatief voorhanden is of er onvoldoende onderbouwing bestaat voor de doeltreffendheid van de opgestarte comedicaatie (zie tabel 2 op blz. S8-S9, kolom Afhandeling VERMIJD).
 - Pas de dosis van warfarine aan bij de start van welbepaalde geneesmiddelen (zie tabel 2 op blz. S8-S9, kolom Afhandeling DOSIS).
 - Bepaal de INR binnen de week na de start of na de dosisaanpassing van elke comedicaatie en pas zo nodig de dosis warfarine aan. Frequentere INR-monitoring is noodzakelijk tot een therapeutische en stabiele INR-waarde wordt bereikt (zie tabel 2 op blz. S8-S9, kolom Afhandeling MONITOR).
- Staken van comedicaatie: volg de INR-waarde frequenter op bij het staken of bij de dosisaanpassing van elke comedicaatie en pas zo nodig de warfarinedosis aan. Frequentere INR-monitoring is noodzakelijk tot een therapeutische en stabiele INR-waarde wordt bereikt.
- Vitamine K-bevattende producten: vraag het gebruik van vrij verkrijgbare geneesmiddelen (OTC) en voedingssupplementen na. Deze kunnen vitamine K of planten bevatten die de INR beïnvloeden.

Tabel 2: Aanbevelingen per geneesmiddelenklasse bij gelijktijdig gebruik van warfarine.

Klasse	Geneesmiddel	Afhandeling	Bloedings-risico	Aanvullingen van belang in de klinische praktijk
Analgetica, antipyretica	acetylsalicylzuur	VERMIJD	↑	Acetylsalicylzuur niet voorschrijven als analgeticum/antipyreticum. Vervang bij voorkeur door paracetamol.
	paracetamol	MONITOR	↑	Bij langdurig gebruik van hoge dosissen ⁸⁵ .
Anti-aggregantia	acetylsalicylzuur	MONITOR	↑	Anti-aggregerende doseringen van acetylsalicylzuur in combinatie met warfarine kunnen toch aangewezen zijn voor zeer specifieke indicaties ⁸⁶ .
Anti-Alzheimer	ginkgo biloba	VERMIJD	↑	Het mogelijke voordeel van ginkgo biloba bij de ziekte van Alzheimer weegt niet op tegen het potentiële versterkende effect op warfarine.
Anti-aritmica	amiodarone	DOSIS/ MONITOR	↑	Bij START: warfarinedosisreductie van 25% bij opstart amiodarone. INR wekelijks bepalen gedurende de eerste maand. Bij STOP: frequentere INR-monitoring (zo nodig warfarinedosis-aanpassing) tot enkele maanden na het staken van amiodarone, gezien de lange halfwaardetijd van dit geneesmiddel.
	propafenon	MONITOR	↑	
Antibiotica	clotrimoxazol	VERMIJD	↑	Overweeg een alternatief antibioticum of stap over op LMGH.
	cefalosporines	MONITOR	↑	Voor antibioticagebruik is INR-monitoring binnen 3 dagen wenselijk ⁸⁷ .
	macroliden	MONITOR	↑	
	sulfamiden	MONITOR	↑	
	rifampicine	DOSIS	↓	Met warfarine is er evidentie dat de dosering mogelijk verdubbeld of zelfs verdrievoudigd moet worden om de interactie van rifampicine te compenseren, en omgekeerd door eenzelfde hoeveelheid verminderd moet worden na stopzetting van rifampicine. Effect is enkele weken na staken rifampicine nog merkbaar.
Antidepressiva	sint-janskruid	VERMIJD	↓	Overweeg de wenselijkheid van een hypericumpreparaat ten opzichte van het potentiële interactie-effect (tromboserisico).
	SSRI's	MONITOR	↑	Vermijd fluvoxamine.
Anti-epileptica	barbituraten	MONITOR	↓	Bij combinatie van fenobarbital dient de warfarinedosis met 30 tot 60% verhoogd te worden.
	carbamazepine	DOSIS	↓	Overweeg tijdig de noodzaak om de warfarinedosis te verhogen (verdubbelen volgens Stockley). Vermijd onregelmatig gebruik van carbamazepine (intermittent gebruik bij trigeminusneuralgie).
	fenytoïne	MONITOR	↑ en ↓	Initieel versterkt effect, gevolgd door verminderd effect bij chronisch gebruik ⁸⁸ .
	primidon	MONITOR	↓	
Antimycotica	miconazol	VERMIJD	↑	Vermijd orale en vaginale toediening van miconazol. • Vervang miconazol orale gel door nystatine (Nilstat®, Nystatine® suspensie). • Vervang miconazol vaginale crème/ovules (GynoDaktarin®) zo mogelijk door clotrimazol (Canestene Gyn®) of Gynomyk® (butoconazol). • Vervang orale inname azoolderivaat zo mogelijk door terbinafine ⁸⁹ .
	overige antimycotica (fluconazole, itraconazole)	MONITOR	↑	Vervang orale inname azoolderivaat zo mogelijk door terbinafine. Bij eenmalige toediening van fluconazole is geen actie noodzakelijk. Bij meermalige toediening is strikte opvolging vereist.
Antiparasitaire middelen	metronidazol	VERMIJD	↑	Bij eenmalige dosis van 2 g is geen actie nodig. Vervang metronidazol zo mogelijk door een antibioticum.

Klasse	Geneesmiddel	Afhandeling	Bloedings- risico	Aanvullingen van belang in de klinische praktijk
Geneesmiddelen bij astma en COPD	zafirlukast	VERMIJD	↑	
Geneesmiddelen bij maag- en duodenumpathologie	cimetidine	VERMIJD	↑	Vervang door ranitidine/andere H ₂ -antagonist.
Geneesmiddelen tegen jicht	allopurinol	MONITOR	↑	
Hormonen ⁹⁰	corticosteroiden	MONITOR	↑	
	tamoxifen	VERMIJD	↑	Gelijktijdig toedienen van tamoxifen met warfarine is gecontraïndiceerd bij hoogrisicovrouwen en vrouwen met een ductaal carcinoma in situ waarvoor tamoxifen wordt gebruikt om de incidentie van borstkanker te verminderen.
	thyroïdhormoon	MONITOR	↑	Strikte opvolging bij instelfase, dosiswijziging en staken behandeling (zie rubriek interfererende pathologieën)
	thyreostatica	MONITOR	↓	Strikte opvolging bij instelfase, dosiswijziging en staken behandeling (zie rubriek interfererende pathologieën)
Hypolipemiërende geneesmiddelen	anionuitwisselaars (colestipol, cholestyramine)	MONITOR	↓	Gescheiden inname (ten minste 4 uur tussentijd verkleint het risico op interactie). Samen met de patiënt kan een innameschema worden gemaakt. Warfarine wordt bij voorkeur 's avonds gegeven, colestyramine 4 uur vroeger.
	fibraten	DOSIS MONITOR	↑	De interactie tussen clofibraat en warfarine is klinisch relevant en kan resulteren in ernstige bloedingen. Warfarinedosisreducties tussen 30% en 50% worden aanbevolen. Er is veel minder bekend rond de interactie met fenofibraat.
	statines	MONITOR	↑	
NSAID's	algemeen		↑	Vervang zo mogelijk door paracetamol. Maagprotectie (dubbele dosis H ₂ -antagonisten of standaarddosis PPI) ⁹¹ bij gelijktijdig gebruik NSAID en warfarine.
	piroxicam ⁹²	VERMIJD	↑	Piroxicam inhibeert het metabolisme van warfarine. Piroxicam kan worden overwogen bij spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of reumatoïde artritis die niet voldoende reageert op andere NSAID's. Strikte monitoring en maagprotectie zijn dan aangewezen.

Voor de vernoemde geneesmiddelen is het effect op warfarine beschreven bij gelijktijdig gebruik.

↑: versterkt het effect van warfarine, mogelijk resulterend in een hogere INR-waarde en een verhoogd bloedingsrisico.

↓: vermindert het effect van warfarine, mogelijk resulterend in een lagere INR-waarde en een verhoogd trombose-
risico.

Het beschreven interactie-effect kent een persoonsgebonden variatie. Het is moeilijk te voorspellen of een patiënt al dan niet gevoelig zal zijn voor een bepaalde interactie. Daarnaast spelen ook interfererende pathologieën hier een rol.

Deze tabel is opgesteld voor warfarine. Vermoedelijk interageren acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) op gelijkaardige manier met de bovenvermelde geneesmiddelen, maar voor de meeste interacties is hiervoor onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Vooralsnog adviseren we dezelfde voorzorgsmaatregelen.

Voor de opgenomen geneesmiddelen is telkens een voorstel tot afhandeling van de interactie opgenomen:

- **Vermijd:** bij de criteria voor het opnemen van een geneesmiddel in deze groep van te vermijden geneesmiddelen werden verschillende naslagwerken naast elkaar gelegd en werd van de strengste klinische afhandeling uitgegaan ⁸⁴. In deze gevallen wordt geadviseerd om het interagerend geneesmiddel zo mogelijk te vervangen. Als dit niet mogelijk is, dient overschakeling op LMGH te worden overwogen. In uitzonderlijke situaties is deze geneesmiddelencombinatie toch te rechtvaardigen.
- **Dosis:** voor enkele geneesmiddelen worden in de geraadpleegde naslagwerken concrete richtlijnen gegeven over een dosisaanpassing van VKA bij de opstart van comedicaatie.
- **Monitor:** eventuele dosisaanpassing gebeurt op basis van de gemeten INR-waarde.

In een aparte kolom worden enkele aanvullingen vermeld die van belang kunnen zijn in de klinische praktijk. Geneesmiddelen worden gegroepeerd per klasse en daarvan wordt een alfabetisch overzicht gegeven.

Medicatie die interageert met warfarine

Tabel 2 bevat een niet-limitatieve lijst met geneesmiddelen die interageren met warfarine. Geneesmiddelen die hierin niet voorkomen, zijn niet per definitie als veilig te beschouwen. Voor elk geneesmiddel dient het potentiële interactierisico te worden nagegaan.

Interactie-effect opvolgen

Voor de meeste geneesmiddelen zal de huisarts het interactie-effect opvolgen aan de hand van de INR-waarde en op basis daarvan de warfarinedosis aanpassen (zie tabel 2 op blz. S8-S9, kolom Afhandeling MONITOR). De INR-waarde dient binnen een week na de start of dosisaanpassing van elke comedicaatie bepaald te worden en frequentere INR-monitoring is noodzakelijk tot een therapeutische en stabiele INR-waarde bereikt wordt ⁹³.

Antibiotica

De meeste antibiotica hebben geen rechtstreekse invloed op de werking van warfarine. Het verhoogde bleedingsrisico tijdens het antibioticagebruik is meestal een gevolg van de verhoogde afbraak van stollingsfactoren tijdens de infectie en/of koortsperiode. In die zin vormen antibiotica een bijzondere groep waarbij steeds extra waakzaamheid geboden is bij patiënten op warfarine. Er treedt wel een farmacokinetische interactie op van warfarine bij het gelijktijdig gebruik met cotrimoxazol (verhoogd bleedingsrisico) of rifampicine (verhoogd tromboseisico). Daarom worden deze antibiotica wel apart vermeld.

Stopzetting of dosiswijziging

Bij stopzetting of dosiswijziging van comedicaatie is extra waakzaamheid geboden. Een dosisreductie van warfarine na het staken van een geneesmiddel kan nodig zijn om een te hoge INR-waarde (bleedingsrisico) te voorkomen. Ook omgekeerd kan een verhoging van de warfarinedosis nodig zijn om na het staken van comedicaatie terug therapeutische INR-waarden te bereiken. Hou rekening met het feit dat sommige geneesmiddelen ook lang na het staken nog een invloed hebben op de INR-waarde en op het anticoagulerend effect van warfarine. Na het staken van amiodarone bijvoorbeeld kan het nog enige maanden duren voordat het interactie-effect verdwijnt. Daarom dient de INR regelmatig te worden gecontroleerd tot enkele maanden na het staken van amiodarone.

Vrij verkrijgbare geneesmiddelen en niet-geregistreerde voedingssupplementen

Er dient te worden rekening gehouden met het potentiële interactierisico van warfarine met vrij verkrijgbare geneesmiddelen en niet-geregistreerde voedingssupplementen ⁹⁴. Sommige hiervan bevatten relatief grote hoeveelheden vitamine K, wat resulteert in een INR-daling. Daarnaast kunnen deze middelen ook planten bevatten die een invloed uitoefenen op de werking van warfarine. Enkele hiervan zijn opgenomen in tabel 2 omdat ze als geregistreerd geneesmiddel beschikbaar zijn (ginkgo

biloba, sint-janskruid). Andere voorbeelden van planten die tot een versterkt anticoagulerend effect van warfarine kunnen leiden zijn veenbessen ⁹⁵, panax ginseng.

Interfererende pathologieën ⁹⁶**Aanbevelingen**

- Overleg vóór de opstart van de antistolling met de behandelende specialist van de onderliggende aandoening.
- Volg de patiënten met chronische aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd bleedingsrisico, zeer zorgvuldig op om de INR binnen het therapeutische bereik te houden.
- Bij acute aandoeningen (bijvoorbeeld diarree, koorts) is een INR-bepaling na drie dagen wenselijk ⁹⁷.

- Chronische ziektebeelden die het bleedingsrisico verhogen zijn: ernstig congestief hartfalen, resistente arteriële hypertensie ⁹⁸, ernstige anemie, nefrotisch syndroom ⁹⁹. Het bleedingsrisico is ook verhoogd bij een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bleeding ¹⁰⁰ of CVA ⁴.

Ernstig leverlijden veroorzaakt een verminderde synthese van de stollingsfactoren en dus een versterking van het anticoagulerend effect van VKA. Dit kan betekenen dat een lagere dosis warfarine nodig is en een dosisverhoging bij verbetering van de leverfunctie ¹⁰¹.

Schildklierpathologie beïnvloedt het effect van VKA waardoor het bleedingsrisico toe- of afneemt ¹⁰². Wordt hyperthyreoïdie vastgesteld bij een patiënt onder orale antistolling die behandeld wordt met thyreostatica, dan zal de dosis warfarine geleidelijk verhoogd moeten worden. Bij een hypothyreoïdie die bij een op warfarine ingestelde patiënt wordt opgemerkt en behandeld, kan een analoge redenering met omgekeerde uitkomst worden gevolgd.

Voor opstart van warfarine bij risicopatiënten wordt het best doorverwezen naar of overlegd met de behandelende specialist van de onderliggende aandoening. Na opstart blijft frequente opvolging nochtans noodzakelijk.

- Acute ziektebeelden zijn voor de huisarts ook van belang in verband met een verhoogd bleedingsrisico: koorts omwille van het verhoogde metabolisme van stollingsfactoren ¹⁰³, diarree omwille van de verlaagde absorptie van vitamine K of een recente gastro-intestinale bleeding. Ga na of er een onderliggende oorzaak is, bijvoorbeeld NSAID-gebruik.

Zwangerschap**Aanbevelingen**

- Vermijd warfarine tijdens de zwangerschap. Stop preconceptioneel.
- Overleg met de specialisten indien antistolling toch nodig is tijdens de zwangerschap.

Warfarine kan via de placenta de foetus bereiken en typische embryopathie, anomalieën in het centraal zenuwstelsel, foetale bleeding of foetale mortaliteit veroorzaken. De incidentie

van door warfarine veroorzaakte embryopathie is het hoogst tijdens week zes tot twaalf van de zwangerschap. Omdat deze complicaties zich echter gedurende heel de zwangerschap kunnen voordoen, wordt warfarine bij voorkeur altijd vermeden; wanneer antistolling tijdens de zwangerschap toch noodzakelijk blijkt, dan is een behandeling met LMGH te verkiezen¹⁰⁴. Mechanische hartkleppen met hoog risico (oudere mitraliskleppen) én een hoog risico op embolie zijn de enige indicaties voor het gebruik van warfarine tijdens de zwangerschap¹⁰⁵.

Leeftijd

Aanbevelingen

- Een hogere leeftijd is geen argument om geen warfarinebehandeling te geven¹⁰⁶ (GRADE 1B).
- Start bij patiënten van 60 jaar en ouder (zie blz. S5: Met welke dosis warfarine opstarten?) met een dosis van 2,5 mg warfarine (= halve tablet) en pas nadien de dosis aan op basis van de INR-waarde (GRADE 1C).
- Volg patiënten >75 jaar zeer zorgvuldig op om de INR binnen het therapeutische bereik te houden¹⁰⁷.

Bij ouderen bestaat een groter risico op comorbiditeit en is er meer gelijktijdig gebruik van comedicaatie die de INR beïnvloeden¹⁰⁸. Bovendien vermindert de dosis warfarine die nodig is om de INR binnen het therapeutische bereik te houden, geleidelijk aan vanaf 60 jaar¹⁰⁹. Daarom bevelen we aan bij de oudere patiënt te starten met een halve tablet warfarine en frequenter op te volgen¹¹⁰. Bij hoogbejaarden (>75 jaar) is het belangrijk om de voor- en nadelen van een behandeling met warfarine zorgvuldig af te wegen¹¹¹. Enerzijds blijkt uit een recente gerandomiseerde studie dat ook bij hoogbejaarde patiënten met VKF warfarine werkzamer is dan acetylsalicylzuur in de preventie van CVA en perifere arterieel embolus, en dit zonder hoger risico op majeure intra- en extracraniale bloedingen¹¹². Daartegenover staat dat andere studies een hoger bloedingsrisico vaststellen bij behandeling met warfarine. Zeker bij ouderen met verminderde mobiliteit en toe-

genomen valrisico, dementie en verminderde therapietrouw, dient het voordeel van warfarinetherapie zorgvuldig te worden afgewogen tegen de potentiële nadelen^{113,114}.

Vitamine K in de voeding

Aanbevelingen

- Raad de patiënt aan om ook tijdens de behandeling met warfarine gezond en gevarieerd te blijven eten.
- Vraag bij onverwachte (hoge en lage) INR-waarden naar het voedingspatroon:
 - vraag bij een te lage INR naar het gebruik van voedingswaren met een te hoog vitamine K-gehalte.
 - spoor bij een te hoge INR zonder andere verklaarbare reden een vitamine K-tekort in de voeding op. Het plots doorschieten van de INR kan er ook op wijzen dat een vitamine K-rijk voedingspatroon werd gewijzigd.
- De patiënt onder warfarine mag bij voorkeur niet meer dan 250 µg vitamine K per dag via de voeding innemen (zie tabel 3).
- Voorzichtigheid is geboden bij de inname van voedingswaren die zeer rijk zijn aan vitamine K (zie tabel 3).

De inname van voeding rijk aan vitamine K zoals groene groenten en van vitamine K-supplementen kan leiden tot een vermindering van het anticoagulerend effect van warfarine¹¹⁵. In geval van onregelde INR zal de huisarts ook het voedingspatroon (inclusief natuurproducten en dieetsupplementen) van de patiënt navragen¹¹⁶. Dit antagonistisch effect kan worden bijgesteld door de dosis warfarine te verhogen of minder vitamine K in te nemen. Bij patiënten op een vitamine K-rijk dieet moeten de eetgewoonten gewijzigd worden en moet de warfarinedosis verminderd worden om overanticoagulatie en bloeding te voorkomen¹¹⁷.

Vitamine K kan tot 150 µg/dag zonder problemen worden ingenomen. Vanaf 250 tot 1000 µg dagelijkse inname kan vitamine K leiden tot een vermindering van het effect van de antistollingstherapie¹¹⁸. Een eenmalige, te grote inname van vitamine K-rijke voeding zal de anticoagulatie met warfarine niet significant beïnvloeden, maar herhaalde inname van vitamine K wel¹¹⁹.

Tabel 3: Vitamine K-gehalte in voedingswaren¹²⁰.

Zeer hoog (>500 µg/100 g)	Hoog (>100 µg/100 g)	Matig hoog (tussen 10-100 µg/100 g)
Sojaolie*	Bloemkool	Aardappelen
Spruitjes*	Broccoli	Aardbeien
	Eigeel	Asperges
	(Ijsberg)sla*	Graan- en meelproducten
	Kool	Heel ei
	Linzen*	Honing
	Orgaanvlees	Kikkererwten
	Rundvlees (vet)	Peulvruchten (bonen, erwten)
	Sojabonen*	Tomaten
	Spinazie	Waterkers
	Varkensvlees	Wortelen
	Zuurkool	

* Producten die binnen hun categorie het meest vitamine K bevatten.

Roken en alcoholgebruik

Aanbevelingen

- Controleer de INR nauwkeurig indien patiënten starten óf stoppen met roken tijdens de behandeling met warfarine ¹²¹.
- Bevraag het alcoholgebruik.

Tabaksrook bevat stoffen die het metabolisme van warfarine inhiberen of potentialiseren. Tabak bevat tevens veel fylo-quinone (vitamine K) dat in staat is het vitamine K-reducerende effect van warfarine te neutraliseren ¹²².

Twee à drie eenheden alcohol per dag beïnvloeden de INR niet. De INR wordt wel beïnvloed door overgebruik, zeker wanneer de lever aangetast is. Naast het advies alcohol te stoppen of te minderen moet de INR nauwkeuriger opgevolgd worden ¹²³.

Wat is het beleid bij afwijkende INR-waarden bij patiënten op warfarine?

Algemeen

Aanbevelingen

- Ga eerst na of de ongewone of onverwachte INR-waarde veroorzaakt kan zijn door een niet-correcte bloedafname, een foutieve inname van medicatie, schommelingen in comorbide aandoeningen, de invloed van gelijktijdig medicatiegebruik of zelfmedicatie, wijzigingen in de voeding of inname van vitamine K-bevattende voedingssupplementen en fytotherapeutische preparaten.
- Indien geen van deze oorzaken aan de basis liggen van een afwijkende INR-waarde, pas het anticoagulatiebeleid aan zoals beschreven in de tabellen 4 en 5.

Wat is het beleid bij een INR boven de streefwaarde bij gebruik van warfarine?

Aanbevelingen ¹²⁴

De aanbevelingen voor het beleid bij een INR tussen 2,0 en 5,0 zijn terug te vinden in tabel 4; de aanbevelingen bij INR >5,0 in tabel 5.

Zeker als het om een patiënt gaat bij wie de INR altijd goed geregeld is en nu plots niet meer, is het nodig eerst de oor-

zaak trachten te achterhalen. Stel concrete vragen: heb je de medicatie correct ingenomen (dosis, weekschema,...)? Heb je andere geneesmiddelen genomen (bijvoorbeeld koortswerend middel)? Heb je de comedatie correct ingenomen? Had je last van acute symptomen zoals koorts, diarree? Is je voedingspatroon recent gewijzigd?

In de *bijlage (blz. S17)* wordt een algoritme aangeboden om bij een INR tussen 3,0 en 5,0 en zonder significante bloeding dosisaanpassingen voor warfarine op een gestandaardiseerde manier door te voeren.

Het risico op bloeding neemt significant toe eenmaal de een INR >5 ¹²⁵. De INR-waarde na het staken van warfarine gedurende twee opeenvolgende dagen is verschillend en moet dus opgevolgd worden ¹²⁶.

Vitamine K₁ wordt per os toegediend ¹²⁷. De werking van oraal toegediende vitamine K₁ is voorspelbaarder, veiliger, eenvoudiger en bovendien even doeltreffend als subcutane of intraveneuze toediening ¹²⁸. Vitamine K₁ wordt in de huisartsenpraktijk toegediend in een eerder lage dosis, voldoende om de INR snel te doen dalen tot een veilige, maar nog steeds therapeutische waarde zonder warfarineresistentie te veroorzaken, eens warfarine opnieuw wordt ingesteld ¹²⁹ en zonder de patiënt bloot te stellen aan het risico op anafylaxis.

Het antistollingsbeleid bij patiënten die gemakkelijk recidiverende bloedingen doen en toch bescherming tegen systemische emboolvorming nodig hebben (bijvoorbeeld patiënten met mechanische hartkleppen of met VKF in combinatie met andere risicofactoren), wordt in nauw overleg met de specialist bepaald.

Wat is het beleid bij een INR onder de streefwaarde?

Aanbevelingen

- Verhoog de dosis warfarine met 10 à 20% per week in functie van de ernst van de INR-afwijking (zie algoritme in *bijlage, blz. S17*).
- Controleer na een week en volg de INR wekelijks op tot de INR therapeutisch stabiel is.

Over dit beleid zijn geen goede studies beschikbaar. Aangezien het gemiddelde dagelijkse tromboserisico voor de meeste indicaties vrij beperkt is, zullen patiënten met een subtherapeutische INR niet meteen tijdelijk een snelwerkend LMGH nodig hebben.

Tabel 4: Aanbevelingen bij INR tussen 2,0 en 5,0 ¹³⁰.

INR	Actie	GRADE
2,0 >INR <3,0	Zelfde dosis en opvolgschema aanhouden.	GRADE 1C
3,0 >INR <5,0 en zonder significante bloeding ¹³¹	- Verminder de dosis warfarine met 10 à 20% per week in functie van de ernst van de INR-afwijking ¹³². Zie algoritme in <i>bijlage, blz. S17</i>. - Probeer de weekdosis zo gelijkmatig mogelijk over de weekdagen te spreiden en sluit zo dicht mogelijk aan bij het bestaande weekschema. - Controleer de INR na één week ¹³³.	GRADE 1C

Hoe en wanneer warfarine onderbreken en overschakelen op LMGH bij heelkunde?

Heelkundige ingrepen: algemeen

Aanbevelingen

- Communiceer bij een ziekenhuisopname voor (tand)heelkundige ingrepen de juiste en actuele gegevens i.v.m. de antistollingsbehandeling en verwacht hetzelfde bij ontslag uit het ziekenhuis:
 - overleg met de chirurg en anesthesist welk perioperatief beleid er gevolgd wordt in functie van het bleedings- en trombose-risico (zie tabellen 6 en 7 op blz. S14).
 - noteer de volgende aspecten in het perioperatief samenwerkingsdossier: het al dan niet onderbreken van warfarine, het tijdstip van stoppen en herstarten, en het al dan niet gebruikmaken van overbruggingscoagulatie met LMGH (indicatie, dosis en tijdstip van starten en stoppen).
- Stop warfarine bij grotere heelkundige ingrepen ^{134,135} vijf dagen voor de heelkundige ingreep ¹³⁶ (GRADE 1B). Dien 1 à 2 mg vitamine K₁ toe indien een à twee dagen voor de ingreep de INR nog $\geq 1,5$ is ¹³⁷ (GRADE 2C).
- Zet warfarine voort bij kleinere tandheelkundige, dermatologische of oftalmologische ingrepen (GRADE 1C).
- Herstart warfarine de avond van de heelkundige ingreep of de volgende ochtend (ten vroegste 12-24 uur nadien) en op voorwaarde dat de bloedstolling adequaat verloopt (GRADE 1C) ¹³⁸.
- Als warfarine wordt stopgezet, zal het tromboserisico de aard van de overbruggingscoagulatie met LMGH bepalen (zie tabel 7).
- Stel niet-dringende ingrepen liever uit bij patiënten met recente veneuze trombo-embolie.

Bij kleinere ingrepen (dermatologische ingrepen, oogchirurgie en tandheelkundige ingrepen) of minder invasieve procedures is het meestal niet nodig de warfarinebehandeling te onderbreken. Het heropstarten na een heelkundige ingreep gebeurt in functie van de stratificatie voor het bleedings- en tromboserisico.

Wanneer LMGH gebruiken tijdens het onderbreken van warfarine bij een heelkundige ingreep?

Aanbevelingen

- Gebruik LMGH als overbruggingsanticoagulatie tijdens het onderbreken van warfarine bij heelkunde ¹⁴¹ (GRADE 1C voor hoog tromboserisico, GRADE 2C voor matig of laag risico).
- Het gebruik en de dosis LMGH hangen af van de inschatting van het risico (hoog, matig of laag) op postoperatieve arteriële of veneuze trombo-embolie ¹⁴²:
 - **hoog** risico op trombo-embolie: LMGH in therapeutische dosis (GRADE 2C). Beslissend hierbij is de noodzaak om, ongeacht het bleedingsrisico, een trombo-embolie te voorkomen.
 - **matig** risico op trombo-embolie: LMGH in therapeutische of lage dosis (GRADE 2C). Het beleid zal hier eerder afhangen van de inschatting van het individuele risico van de patiënt.
 - **laag** risico op trombo-embolie: LMGH in lage dosis of geen LMGH (GRADE 2C). De noodzaak om een trombo-embolie te vermijden is hier minder beslissend.
- Overleg met de arts die de ingreep of invasieve procedure uitvoert.

Bij patiënten die een majeure heelkundige ingreep of invasieve procedure moeten ondergaan, is een onderbreking van warfarine gedurende vijf dagen vereist om het risico op een perioperatieve bloeding tot een minimum te beperken ¹³⁹. Deze vijf dagen zijn nodig opdat er geen anticoagulerend effect zou zijn op het moment van de heelkundige ingreep ¹⁴⁰. Warfarine mag meteen gestopt worden, een geleidelijke afbouw is niet nodig.

De nood aan overbruggingsanticoagulatie wordt bepaald door het risico op trombo-embolie tijdens de onderbreking van warfarine. Het doel van overbruggingsanticoagulatie is om de periode waarin de patiënt geen antistollingsbehandeling krijgt, zo kort mogelijk te houden. Hierdoor wordt ook het tromboserisico zo klein mogelijk gehouden. Dit moet op zodanige wijze gebeuren dat het risico op een perioperatieve

Tabel 5: Aanbevelingen bij INR >5,0.

INR	Actie	GRADE
5,0 $\geq$ INR <9,0 en zonder significante bloeding ¹³¹	Eerste keus: • sla een of twee dagdosissen over; • controleer de INR om de twee dagen; • herstart warfarine aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ≤ 3. Andere mogelijkheid (bij een verhoogd bleedingsrisico: >75 jaar, eerdere bleedingen,...): • sla één dosis over; • geef 1 mg (= ½ ped. ampul Konakion®) tot 2 mg (= 1 ped. ampul Konakion®) vitamine K₁ oraal ¹⁴³⁻¹⁴⁵; • controleer de INR om de twee dagen; • herstart warfarine aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ≤ 3.	GRADE 1C
INR $\geq 9,0$ en zonder significante bloeding ¹³¹	• staak warfarine; • geef 2 à 4 mg vitamine K₁ oraal, waarbij kan worden verwacht dat de INR afdoende gedaald zal zijn binnen de 24 à 48 uur; • indien na 24 uur de INR nog hoger is dan 5, geef bijkomend 2 mg vitamine K₁ oraal ¹⁴⁶; • herstart warfarine aan een ten minste 30% lagere dosis, eenmaal de INR ≤ 3.	GRADE 1B
Ernstige bloeding ¹³¹ , ongeacht de omvang van de INR-stijging	• organiseer een dringende ziekenhuisopname.	GRADE 1C

bloeding zo laag mogelijk is. Een overbruggingsanticoagulatie bestaat uit de toediening van LMGH in een therapeutische of lage dosis gedurende enkele dagen. Overbruggingsanticoagulatie is echter een controversieel onderwerp met weinig vaststaande feiten.

De inschatting van het bloedingsrisico (laag of hoog) wordt gemaakt op basis van het bloedingsrisico eigen aan de aard van de heelkundige ingreep (zie tabel 6) en op basis van de inschatting van de postoperatieve hemostase.

De inschatting van het tromboserisico wordt gemaakt op basis van de indicatie voor anticoagulatie, de comorbiditeit en het tromboserisico verbonden aan de heelkundige ingreep: hoog risico, matig risico of laag risico (zie tabel 7) ¹⁴⁷.

LMGH hebben de ongefractioneerde heparines als overbruggingsanticoagulatie vervangen omwille van de minstens evenwaardige effectiviteit, het gemak van een subcutane toediening en omdat labo-opvolging (meestal) niet nodig is ¹⁴⁸. Bovendien stijgt hiermee het aantal *ambulante* chirurgische ingrepen en is het gebruik van LMGH kostenbesparend ¹⁴⁹.

Er is geen standaardoverbruggingsschema met LMGH. De LMGH in therapeutische dosissen zijn het meest bestudeerd en gebruikt ¹⁵⁰. In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) is een LMGH-dosisaanpassing nodig ¹⁵¹.

Wanneer LMGH stoppen en herstarten bij het onderbreken van warfarine bij heelkundige ingreep?

Aanbevelingen

- Dien de laatste dosis LMGH toe 24 uur vóór de ingreep aan de helft van de totale dagdosis.
- Houd bij elke patiënt rekening met het eventuele bloedingsrisico en de status van de postoperatieve hemostase om te bepalen wanneer LMGH na de ingreep herstart kunnen worden.
- Herstart de dag na mineure chirurgie (ten vroegste 24 uur) LMGH in therapeutische dosis, op voorwaarde dat de hemostase adequaat is. Na majeure chirurgie: ziekenhuisbeleid.
- Overleg met de arts die de ingreep uitvoert.

Tabel 6: Bloedingsrisico bij heelkundige ingrepen ¹⁵².

Bloedingsrisico	Soort heelkundige ingreep
Hoog	• Coronaire bypass of hartklepvervanging • Intracraniele of spinale chirurgie • Aorta-aneurysma chirurgie, perifere arteriële bypass, andere majeure vasculaire ingrepen • Majeure orthopedische ingrepen (heup of knie) • Reconstructieve (plastische) chirurgie • Majeure kankerchirurgie • Ingrepen aan prostaat en blaas • Epidurale infiltraties
Matig	• Resectie van sessiele colonpoliepen • Prostaat- of nierbiopsie • Implantatie van pacemaker of defibrillator
Laag	• Kleinere tandheelkundige ingrepen • Kleinere dermatologische ingrepen ¹⁵³ • Cataractoperaties

Tabel 7: Tromboserisico bij het onderbreken van warfarine tijdens heelkunde bij patiënten met VTE, VKF ⁶⁶ of mechanische hartklep.

Patiënten met...	Hoog risico	Matig risico	Laag risico
VTE	• Recente VTE in de afgelopen 3 maanden • Ernstige erfelijke trombofilie • Patiënten met eerdere VTE na chirurgie	• VTE in de voorbije 3 tot 12 maanden • Minder ernstige trombofilie • Recidiverende VTE • Actieve kanker	Eenmalige VTE meer dan 12 maanden geleden en zonder andere risicofactoren
Chronische VKF	• Een of meer van onderstaande: • CHADS₂-score van 5 tot 6 • CVA/TIA in de voorbije drie maanden • reumatische hartklepaandoening	CHADS ₂ -score: 3 tot 4	CHADS ₂ -score: 0 tot 2 <u>én</u> geen eerdere CVA/TIA
Mechanische hartkleppen	• Mitraalklepprothese • Aortaklepprothese van een oudere generatie • Tricuspidalklepprothese • Recente (binnen de 6 maanden) CVA/TIA	• Tweebladige aortaklepprothese met één van volgende risicofactoren: • VKF • eerdere CVA/TIA • hypertensie • diabetes • congestief hartfalen • >75 jaar	Tweebladige aortaklepprothese zonder risicofactoren

Tandheelkundige ingrepen

Aanbevelingen

- Patiënten die een kleine tandheelkundige ingreep ondergaan (enkelvoudige of meervoudige tandextracties, ingrepen van het endodontisch wortelkanaal) krijgen verder warfarine toegediend, samen met een prohemostatisch geneesmiddel (bijvoorbeeld Exacyl® mondspoeling)^{154,155} (GRADE 1B).
- Ook acetylsalicylzuur (preventieve dosis) kan gewoon worden doorgegeven aan patiënten die een kleine tandheelkundige ingreep ondergaan (GRADE 1C)¹⁵⁶.

Tranexaminezuur (Exacyl®) bindt plasminogeen en inhibeert zo de fibrine- of klontlyse. Bij mondspoeling is de concentratie ervan in het speeksel voldoende hoog om fibrinolyse gedurende enkele uren te remmen¹⁵⁷.

Kunnen intramusculaire en subcutane injecties bij patiënten op warfarine veilig toegediend worden?

Aanbevelingen

- Onder warfarine kunnen subcutane griepvaccins veilig gegeven worden¹⁵⁸ (GRADE 1B).
- Diepe intramusculaire injecties (IM) worden afgeraden vanwege het gevaar voor het ontstaan van spierbloedingen¹⁵⁹ (GRADE 1C).
- Intramusculaire vaccinatie-injecties voor reizigers kunnen bij wijze van uitzondering subcutaan worden toegediend¹⁶⁰ (GRADE 2C).

Intramusculaire en subcutane griepvaccinatie geeft een gelijke veiligheid en geen verschil in hemorragische complicaties¹⁶¹.

Bij het gebruik van VKA worden vaccins beter (diep) subcutaan geïnjecteerd omdat de gevolgen van een spierbloeding

na diepe intramusculaire toediening ernstiger zijn dan de eventuele lokale en systemische reacties na subcutane toediening. Indien een intramusculaire toediening niet vermeden kan worden, dan moet de dosis warfarine eventueel worden aangepast en gebeurt de injectie het best in het bovenste lidmaat (in geval van lokale bloeditstorting kan de arts makkelijker druk uitoefenen).

Wat zijn de preanalytische factoren voor INR-bepaling?

Aanbevelingen^{162,163}

- De huisarts maakt afspraken met het labo in verband met de bloedafname, bewaring, afhaling en transport.
- Het bloed wordt het best in de voormiddag geprikt (de patiënt hoeft niet nuchter te zijn), dan kan de dosis warfarine 's avonds eventueel worden aangepast. Daarom wordt warfarine het best 's avonds toegediend¹⁶⁴.
- Een vlotte punctie is belangrijk¹⁶⁵. Bloed wordt geprikt met een naald van 19 tot 22 gauge om te trage bloedafname te vermijden. De arm wordt maximum één minuut afgeknelde. De knelband wordt losgemaakt van zodra het bloed begint te stromen. Stase veroorzaakt hemoconcentratie met toename van factor VIII, von Willebrandfactor en tissue plasminogen activator met activatie van fibrinolyse¹⁶⁶.
- Het buisje wordt correct gevuld (90%)¹⁶⁷. Minder is onvoldoende voor correcte analyse.
- Het buisje wordt meteen na de bloedafname twee à drie keer voorzichtig omgedraaid (niet schudden, schuimvorming vermijden), zodat het bloed zich goed vermengt met het citraat¹⁶⁸.
- De naam van de patiënt wordt op het buisje vermeld.
- Het bloed wordt op kamertemperatuur (18°C tot 24°C) bewaard en vervoerd¹⁶⁹.
- De INR-bepaling gebeurt het best binnen de zes uur na de bloedname¹⁶⁵.

KERNBOODSCHAPPEN

Hoe de behandeling met warfarine opstarten?

Vóór de opstart

- Start geen warfarine op bij een patiënt met een ernstig bloedingsrisico of recente ernstige bloeding, ook niet bij onvoldoende garantie voor correct gebruik of therapietrouw.
- Bevraag mogelijke interfererende medicatie en pathologie. Leg indicatie, INR-streefwaarde, dosering en duur van de behandeling vast vóór de behandelingsstart.

Opstart

- Start warfarine met 5 mg per dag (1 tablet) (GRADE 1B); 2,5 mg (halve tablet) bij zestigplussers. Ook 2,5 mg (halve tablet) in geval van zwakte of ondervoeding, congestief hartfalen, leverziekte, recente ernstige heelkundige ingreep of sterk interfererende medicatie (bijvoorbeeld amiodarone) (GRADE 1C). Pas vanaf de derde dag de dosis aan op basis van de INR (GRADE 1B).
- De streefbloeddruk voor de behandeling van hypertensiepatiënten van middelbare leeftijd zonder comorbiditeit bedraagt <140/90 mmHg (conventionele meting) (GRADE 1B). De streefbloeddruk in geval van diabetes zonder nefropathie is 130/80 mmHg; in geval van diabetes met nefropathie: 125/75 mmHg; in geval van nierlijden zonder proteïnurie: 130/80 mmHg; in geval van nierlijden met proteïnurie: <125/75 mmHg (GRADE 1B).

LMGH

- Start LMGH in monotherapie op bij sterk klinisch vermoeden en diagnose van DVT of longembolie (GRADE 1A). Na bevestiging van de diagnose wordt warfarine gestart.
- Stop LMGH als de INR in het therapeutische bereik ligt, maar niet eerder dan na vijf dagen (GRADE 1C) en zet de behandeling met warfarine verder.

Wat is de INR-streefwaarde?

Een INR-streefwaarde van 2,5 geldt voor bijna alle indicaties (GRADE 1A). Een INR mag niet meer dan 0,5 eenheden afwijken van de streefwaarde (GRADE 1B).

Wat is de behandelingsduur?

- De duur van de antistollingsbehandeling hangt af van de indicatie, de klinische evolutie, de voorgeschiedenis en de balans tussen het recidief tromboserisico en het bloedingsrisico.
- Een behandelingsduur van drie maanden volstaat bij DVT of longembolie ten gevolge van een voorbijgaande 'uitlokkende' factor zoals een operatie of een gipsimmobilisatie (GRADE 1A) of bij een eerste kuittrombose (GRADE 2B) in afwezigheid van een bijkomend risico.
- Weeg bij een langetermijnbehandeling de voordelen en de risico's van voortzetten van warfarine regelmatig opnieuw af (GRADE 1C). Stop als de voordelen (vermindering VTE recidief) duidelijk niet meer opwegen tegen de risico's (toename bloedingskans).
- Langdurige (levenslange) antistollingsbehandeling is de regel bij VKF (chronisch of paroxismaal).

Hoe frequent patiënten op warfarine opvolgen met INR-bepaling?

- Bepaal de INR op de derde dag na de start van een warfarinebehandeling. Nadien om de drie à vier dagen tot een stabiele onderhoudsdosis is bereikt (GRADE 2C).
- Bepaal de INR minstens om de vier weken (GRADE 2C). Doe dit frequenter bij 75-plussers, zeker in geval van comorbiditeit en polyfarmacie.

Welke patiëntgebonden factoren beïnvloeden de INR-waarde en het beleid?**Geneesmiddeleninteracties**

- Overweeg steeds de noodzaak van comedatie. Besef dat elke medicatie kan interageren.
- Bepaal de INR binnen de week na de start, bij stop of dosisaanpassing van elke comedatie en pas zo nodig de warfarinedosis aan.

Interfererende pathologieën

- Overleg vóór de opstart van de antistolling met de behandelende specialist van de onderliggende risicoaandoening.
- Monitor zeer zorgvuldig bij patiënten met ernstig congestief hartfalen, resistente arteriële hypertensie, ernstige anemie, nefrotisch syndroom (verhoogd bloedingsrisico).
- Bepaal bij acute aandoeningen (bijvoorbeeld diarree, koorts) de INR-bepaling binnen de drie dagen.

Wat is het beleid bij afwijkende INR-waarden ten gevolge van de behandeling met warfarine?

- Ga eerst na of de ongewone of onverwachte INR veroorzaakt kan zijn door een niet-correcte bloedafname, foutieve inname van medicatie, schommelingen in comorbide aandoeningen, invloed van gelijktijdig medicatiegebruik of zelfmedicatie, wijzigingen in de voeding of inname van vitamine K₁-bevattende voedingssupplementen.
- Bij INR tussen 3,0 en 5,0 en in afwezigheid van een significante bloeding: verminder de dosis warfarine met 10 à 20% (GRADE 1 C). Controleer na één week (GRADE 1C).
- Bij $5,0 \geq \text{INR} < 9,0$ en zonder significante bloeding: sla een of twee dagdosissen over, controleer de INR om de twee dagen en herstart warfarine aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ≤ 3 .

Hoe en wanneer warfarine onderbreken en overschakelen op LMGH bij (tand)heelkundige ingrepen?

- Stop warfarine vijf dagen vóór de ingreep (GRADE 1B). Dien per os 2 mg vitamine K₁ extra toe indien INR nog $\geq 1,5$ is één of twee dagen vóór de ingreep (GRADE 2C).
- Het risico op postoperatieve arteriële of veneuze trombo-embolie zal bij stoppen van warfarine de aard van de overbruggingscoagulatie met LMGH bepalen.
- Zet de behandeling met warfarine voort bij kleinere tandheelkundige, dermatologische of oftalmologische ingrepen (GRADE 1C).

GRADE

In deze tekst wordt de GRADE-classificatie aangehouden wanneer het om therapeutische aanbevelingen gaat ¹⁷⁰. Wanneer de voordelen van een kernboodschap ('recommendation') de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend. Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen de voor- en nadelen of risico's van de kernboodschap, spreken we van een 'zwakke' aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend. Afhankelijk van de kwaliteit van de onderbouwende studies krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C. Bijvoorbeeld:

- 1A betekent: de voordelen overtreffen duidelijk de nadelen en de kernboodschap is onderbouwd met goede RCT's of overtuigende observationele studies.
- 2C betekent: er is onzekerheid over de voor- en nadelen en de kernboodschap is 'slechts' onderbouwd met gewone observationele studies of case studies.

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

Uit de contacten met de patiëntenvereniging 'Verantwoord Individueel Beheer van de AntiStollingTherapie' (Vibast vzw) blijkt dat patiënten correcte en begrijpelijke informatie over hun aanpak en de betekenis van een antistollingsbehandeling zeer belangrijk vinden ¹⁷¹. Concrete informatie over hoe men op reis (in het buitenland) de INR goed kan laten opvolgen, zeker wanneer men er langer dan één maand verblijft, is ook belangrijk. Patiënten willen ook op voorhand vernemen wat hen te doen staat bij afwijkende INR-waarden. Dit komt vooral aan bod op blz. S4 (*Overwegingen voor opstart*) in deze aanbeveling.

Het antistollingsboekje van de 'Belgian Society on Thrombosis & Haemostasis' (BSTH) werd mee geëvalueerd tijdens de veldtoetsing ¹⁷². De resultaten hiervan werden bezorgd aan BSTH, die ze kan gebruiken in het kader van een eventuele vernieuwde uitgave. Het is van belang dat de huisarts dit boekje bij iedere INR-controle aanvult en bespreekt met de patiënt.

In de toekomst verwachten we naar buitenlands voorbeeld meer mogelijkheden van zelftesting door de patiënt. Hierover richtlijnen opstellen staat hoog op het verlanglijstje van de patiëntenvereniging. Dit komt terug ter sprake in de herziening (zie verder). Het is goed dat de huisartsen hun patiënten op de hoogte brengen van het bestaan van Vibast vzw.

BIJLAGE

ALGORITME VOOR ONDERHOUDS-BEHANDELING MET WARFARINE

Voor- en nadelen

Er zijn in de literatuur geen onderzoeken terug te vinden die het werken met een algoritme vergelijken met het intuïtief aanpassen van de dosis warfarine.

Mogelijke voordelen van het werken met een algoritme zijn:

- naast de ervaring van de arts en de kennis van zijn patiënten is het goed te kunnen terugvallen op een onderbouwd schema ¹⁷³; dergelijke schema's bieden een goede houvast

om dosisaanpassingen uit te voeren of dit in eerste instantie onder de knie te krijgen.

- het vergemakkelijkt het delegeren van de begeleiding van de antistolling aan een collega van de praktijk of een haio.
- een algoritme vormt de eerste stap naar computergestuurde dosisaanpassingen.

Mogelijke nadelen van het werken met een algoritme zijn ¹⁷⁴:

- de beschikbare algoritmes slaan enkel op warfarine.
- voor wekelijkse dosissen van minder dan 15 mg beantwoorden de voorgestelde verminderingen of vermeerderingen niet steeds aan de verwachte 10 of 20%.
- een dosisaanpassing met 10-20% komt niet steeds overeen met een veelvoud van 2,5 mg. Dan is extrapolatie nodig naar de dichtstbijliggende weekdosis.
- de algoritmes kunnen er ingewikkeld uitzien met kleine tekst en veel cijfermateriaal.
- de algoritmes zijn goed toepasbaar voor een standaardpopulatie. Het is de vraag of deze ook toepasbaar zijn voor (hoog)bejaarden die toch het overgrote deel uitmaken van de populatie onder antistollingsbehandeling.

Keuze van het schema

Er zijn geen RCT's beschikbaar die de verschillende aanpassingsschema's onderling vergelijken. We selecteren een evidence-based Amerikaanse publicatie omwille van de eenvoud, de duidelijkheid van toepassing ervan en de gerichtheid naar huisartsen ^{175,176}. De dosisaanpassingen zijn uitgedrukt in hele of halve tabletten van 5 mg warfarine zoals deze op de Belgische markt verkrijgbaar zijn ¹⁷⁷. Het bijbehorende schema is geadapteerd van de 'Anticoagulation Service at the University of Michigan' ¹⁷⁸ en is consistent met de recentste 'American College of Chest Physicians' richtlijn ⁴ en met onze aanbeveling. Het opvolgingsschema past de wekelijkse warfarinedosis aan aan de gemeten INR-waarden en geeft duidelijke richtlijnen voor elke mogelijke situatie. Dit schema werd ook gebruikt in een recent goed uitgewerkt eindwerk van een haio ¹⁷⁹.

Gebruiksaanwijzing

- Beschouw het algoritme als een hulp, houd rekening met de mogelijke comorbiditeit, polyfarmacie en de voorgeschiedenis van de patiënt.
- Dag 1 is de 'prikdag'.
- Het schema geeft weekdosissen weer in dagdosissen die over een periode van zeven dagen (dus één week) worden ingenomen. De weekdosissen gaan van 2,5 mg tot 70 mg warfarine per week. De dagdosissen worden in halve en hele tabletten van 5 mg uitgedrukt.
- Bij INR-waarden tussen 3,0 en 5,0 wordt de wekelijkse dosis aangepast met 5, 10 of 20% en duidt het protocol het aantal dagelijkse warfarinetabletten van het nieuwe schema per weekdag aan.
- Voor INR-waarden boven 5,0 maar onder de 9,0 adviseert het schema gedurende een of twee dagen warfarine te stoppen en eenmaal de INR terug $\leq 3,0$ is, de huidige weekdosis met 30% te verminderen.

Tabel 8: Aanpassing van de wekelijkse warfarinedosis.

Bij INR tussen 3,0 en 5,0 en geen bloedingen: verlaag de dosis met 10 of 20%. Bij INR onder de streefwaarde: verhoog de dosis met 10 of 20%.

-20%	-10%	Weekdosis	10%	20%	Weekdosis	Aantal in te nemen warfarinetabletten van 5 mg						
		(mg)			(mg)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7
2,0	2,25	2,5	2,75	3	2,5	0,5	0	0	0	0	0	0
4,0	4,5	5,0	5,5	6	5,0	0,5	0	0	0	0,5	0	0
6,0	6,75	7,5	8,25	9	7,5	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0
8,0	9	10,0	11	12	10	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5
10,0	11,25	12,5	13,75	15	12,5	0,5	0	0,5	0	0,5	0,5	0,5
12,0	13,5	15,0	16,5	18	15	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
14,0	15,75	17,5	19,25	21	17,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
16,0	18	20,0	22	24	20	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
18,0	20,25	22,5	24,75	27	22,5	1	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5
20,0	22,5	25,0	27,5	30	25	1	0,5	1	0,5	1	0,5	0,5
22,0	24,75	27,5	30,25	33	27,5	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1
24,0	27	30,0	33	36	30	0,5	1	1	1	0,5	1	1
26,0	29,25	32,5	35,75	39	32,5	0,5	1	1	1	1	1	1
28,0	31,5	35,0	38,5	42	35	1	1	1	1	1	1	1
30,0	33,75	37,5	41,5	45	37,5	1,5	1	1	1	1	1	1
32,0	36	40,0	44	48	40	1,5	1	1	1	1,5	1	1
34,0	38,25	42,5	46,75	51	42,5	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1
36,0	40,5	45,0	49,5	54	45	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1,5
38,0	42,75	47,5	52,25	57	47,5	1	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1,5
40,0	45	50,0	55	60	50	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
42,0	47,25	52,5	57,75	63	52,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
44,0	49,5	55,0	60,5	66	55	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
46,0	51,75	57,5	63,5	69	57,5	2	1,5	1,5	1,5	2	1,5	1,5
48,0	54	60,0	66	72	60	2	1,5	2	1,5	2	1,5	1,5
50,0	66,25	62,5	68,75	75	62,5	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2
52,0	58,5	65,0	71,5	78	65	1,5	2	2	2	1,5	2	2
54,0	60,75	67,5	74,25	81	67,5	1,5	2	2	2	2	2	2
56,0	63	70,0	77	84	70	2	2	2	2	2	2	2

RANDVOORWAARDEN

- Elke huisarts dient op een zo gebruiksvriendelijke en toegankelijk mogelijke manier te kunnen beschikken over deze aanbeveling en bijbehorende steekkaart.
- Identificatie van de vereiste competenties en organisatie van trainingen voor huisartsen in het kader van de anticoagulerende behandeling.
- Aanpassing van het elektronisch medisch dossier met een overzichtelijk follow-upblad voor INR-waarden en beleid, en alertering bij klinisch relevante medicamenteuze interacties (waaronder contra-indicaties) gekoppeld aan specifieke adviezen. Indien gewerkt moet worden met dosisaanpassingen met behulp van een algoritme, moet het elektronisch medisch dossier een schema in Excel™ aanbieden met het dosiswekschema, de totale warfarinedosis per week in mg, de INR-waarde, de gecorrigeerde weekdosis bij vermindering en vermeerdering van 5% à 20% en een gecorrigeerd weekdosisschema.
- Goed management in de eigen praktijk (zowel solo- als groepspraktijk) met afspraken over de sluitende garantie met betrekking tot de controle van de binnengekomen laborestaten, over het consequent doorvoeren en note-

ren van de dosisaanpassingen en het verwittigen van de patiënt.

- Sluitende communicatie tussen het klinisch labo en de huisarts over afwijkende INR-waarden.
- Goede afspraken tussen de huisarts en apotheker in de vorm van een soort veiligheidscontrole voor de huisarts die (herhaaldelijk) VKA voorschrijft en voor de apotheker die deze producten aflevert. Elke aflevering van een VKA door de apotheker is een gelegenheid om recente INR's en doseringen te bespreken.
- Goede samenwerking met specialisten: afspraken over de productkeuze (warfarine), het opstartschema en doorgeven van recente INR-resultaten, met inbegrip van rechtstreekse zorgoverdracht naar de huisarts in geval van ontslag uit het ziekenhuis.
- Aangepaste middelen om de therapietrouw bij patiënten te bevorderen (bijvoorbeeld het antistollingsboekje).
- Om warfarine als eerste keuze in de Belgische klinische setting te veralgemenen zal het belangrijk zijn om dit product ook vanuit de ziekenhuizen als eerstekeusmiddel op te starten.
- Konakion® in aangepaste dosering, steeds aanwezig in de urgentietrouse of bij de patiënt thuis.

RESEARCHAGENDA

- Wetenschappelijk onderzoek naar de interacties met VKA van veelgebruikte geneesmiddelen in de huisartsenpraktijk en de daarbij aansluitende beleidsadviezen. Idem voor frequente pathologieën (bijvoorbeeld hypertensie).
- Studies in verband met de veiligheid van de antistollingsbehandeling bij hoogbejaarden (problematiek van comorbiditeit, valrisico, therapietrouw,...). Studies tonen aan dat net bij oudere patiënten (>75 jaar met VKF) VKA een voordeel hebben ten opzichte van behandeling met aspirine. Clinici schatten de nadelen (bloedingsrisico) vaak hoger in dan de voordelen.
- Hoe van acenocoumarol en fenprocoumon naar warfarine overschakelen op een veilige manier?
- Concreet beleid na het toedienen van vitamine K₁ om de INR zo snel mogelijk te normaliseren (eigenlijk om majeure bloedingen te vermijden!).
- Wat ontregelt het meest de INR bij antibioticagebruik: de antibiotica of de onderliggende pathologie (koorts)?
- Hoe kan de zeer complexe interactie van amiodarone met VKA beter opgevolgd worden? Er is immers een lange halfwaardetijd van amiodarone (dus ook lang na stopzetting heeft amiodarone nog invloed op de INR) én een mogelijk risico op hyperthyreoïdie ten gevolge van amiodaronegebruik (ziektebeeld dat INR zal beïnvloeden)?
- Implementatieonderzoek in de huisartsenpraktijk over het gebruik van algoritmes om de dosis VKA aan te passen aan de afwijkende INR.
- Onderzoek naar de haalbaarheid van 'point of care'-zorg in de huisartsenpraktijk en naar de effectieve verbetering van TTR na implementatie van Coagucheck STM en Coagucheck XSTM of andere INR-meettoestellen (INRatio en ProTime).

ECONOMISCHE OVERWEGINGEN

Het Federaal Kenniscentrum (KCE) heeft een studie uitgevoerd in verband met de klinische en economische aspecten van de 'point of care'-technologie (POC) voor de opvolging van orale anticoagulatietherapie ¹⁸⁰.

TOTSTANDKOMING

Auteurs

De auteursgroep is samengesteld uit dr. Anne Demulder (klinisch bioloog-hematoloog), dr. Kristien Dirven (arts-onderzoeker), mevrouw Martine Goossens (redacteur), dr. apr. Anneleen Janssen, dr. Kristin Jochmans (klinisch bioloog-hematoloog), dr. Dirk Mermans (huisarts) en dr. Jan Michels (huisarts). De groep kwam meermaals samen vanaf februari 2007 tot en met juni 2009.

Methodologie en literatuuronderzoek

Deze aanbeveling werd opgesteld aan de hand van de Adaptee-procedure ¹⁸¹. Adaptatie omvat een aantal specifieke stappen: het zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan; nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen; nagaan of

er voldoende methodologische en klinische consistentie is tussen de onderbouwende evidentie en de kernboodschappen; nagaan of de kernboodschappen naar de Belgische setting toe aanvaardbaar en toepasbaar zijn en ten slotte het selectief adapteren van relevante kernboodschappen. Andere stappen (het selecteren van klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts en gebruikers en patiënten, implementatie) verlopen overeenkomstig de procedure voor ontwikkeling van de novo richtlijnen.

De auteursgroep formuleerde tien klinische vragen op basis van eigen ervaring en kennis van de verwachtingen van de doelgroep. Deze werden opgesteld volgens het PICO-systeem ¹⁸².

Met de zoektermen 'Anticoagulation', 'Oral anticoagulant', 'Anticoagulant(s)', 'Coagulation', 'Hemostasis/ hemostatic', 'Antithrombotic', 'Thrombosis/ thrombotic', 'Fibrinolysis/ fibrinolytic', 'Embolism', 'INR (International Normalised Ratio)', 'PT (Prothrombine time)', 'ISI/International Sensitivity Index of Thromboplastin', 'Atrial fibrillation', 'Artificial heart valve', 'Blood clots', 'Vitamin K' en 'Warfarin' werd in drie grote onlinenrichtlijnzoekers en -bronnen (GIN, NEHL, National Clearinghouse) naar relevante richtlijnen gezocht.

De zoektocht in de drie richtlijnzoekers resulteerde, variërend met de ingevoerde zoekterm, in zestig potentieel relevante richtlijnen. Deze werden een eerste maal gescreend op basis van de relevantie van het land (vergelijkbare cultuur), de taal (Nederlands, Frans, Engels, Duits en andere talen als er een uitgebreide Engelse samenvatting beschikbaar was), de publicatiedatum (minimaal een update na 2002), het abstract (indien te verwachten was dat een antwoord gevonden kon worden op de klinische vragen). Uiteindelijk werden in consensus zeventien richtlijnen behouden. Hiervan oordeelden de auteurs dat acht Europese richtlijnen en één Amerikaanse richtlijn (ACCP-7) voldoende aansloten bij de setting en context van de Belgische gezondheidszorg en in aanmerking kwamen voor AGREE-toetsing ¹⁸³. Alle guidelines werden door twee leden van de werkgroep, onafhankelijk van elkaar, beoordeeld aan de hand van de AGREE-criteria. Voor iedere richtlijn werd gezamenlijk een beoordeling gemaakt en een besluit geformuleerd. De auteurs behielden uiteindelijk zeven richtlijnen:

- Atrial Fibrillation: The management of atrial fibrillation. NICE Clinical Guideline 36. June 2006.
- Baglin T, Rose PE on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998; 101:374-87. [2005 update. *Br J Haematol* 2005;132:277-85].
- Ansell JE, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-33S.
- 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;133:160-98.

- Singer D, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:546S-92S.
- Douketis J, Berger P, Dunn A, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S-339S.
- Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.

Tijdens het opmaken van de aanbeveling verscheen een grondig herwerkte en uitgebreide update van de Amerikaanse ACCP-richtlijn. Deze update van 2008 omvat vier richtlijnen met kernboodschappen met dermate hoge AGREE-score dat de auteurs besloten deze vier supplementen van de achtste editie van de ACCP-richtlijn te adapteren.

Voor de beoordeling van de inhoud van de behouden richtlijnen werd in Microsoft Excel™ een matrix opgesteld met de klinische vragen. Uit alle geselecteerde richtlijnen werden, indien beschikbaar, per klinische vraag sleutelboodschappen geëxtraheerd en in de matrix gezet. Voor elk van de sleutelboodschappen werd nagegaan of:

- de vereiste deskundigheid aanwezig of bereikbaar is om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk uit te voeren?
- de nodige organisatorische randvoorwaarden (o.a. praktijkvoering) aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen?
- de economische of financiële randvoorwaarden aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen?
- de kernboodschap extrapoleerbaar is naar de Vlaamse (Belgische) patiëntendoelgroep?

Opdat de sleutelboodschappen zo uniform mogelijk op hun waarde beoordeeld zouden kunnen worden, werden daarbij – zo mogelijk – ook de toegekende niveaus van evidentie/ GRADE ‘vertaald’ naar het evidentieschema zoals aangeboden door de GRADE Working Group¹⁸⁴ en aangepast volgens het Gradingstelsel¹⁸⁵.

Voor enkele klinische vragen vonden de auteurs in de richtlijnen geen sluitend antwoord en deden ze een bijkomende zoektocht in de literatuur. Dit was het geval voor:

- wat is de plaats van de verschillende beschikbare VKA en welk product geniet de voorkeur?
- welke patiëntgebonden factoren kunnen de INR-waarde beïnvloeden en eventueel een aanpassing van het beleid vereisen?
- hoe frequent moet de opvolging met INR-bepaling gebeuren bij patiënten op warfarine?
- waarmee moet worden rekening gehouden bij het afnemen, bewaren en transporteren van bloed voor INR-bepaling?

Er werd gezocht in PubMed en OVID (All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CMR, HTA, and NHSEED). Naast deze systematische search werd gebruikgemaakt van publicaties aangebracht door de experts.

Meer gedetailleerde informatie over de gevolgde methodologie is op vraag verkrijgbaar.

De aanbevelingstekst werd verder herwerkt en verfijnd naar aanleiding van verschillende auteursvergaderingen.

Experttoetsing

De ontwerp tekst werd na goedkeuring door de commissie Aanbevelingen van Domus Medica naar de volgende experts gestuurd: dr. P. Dieleman (huisarts), dr. A. Gadisseur (hematoloog UZ Antwerpen en verbonden aan het BSTH), dr. Y. Kluyskens (cardioloog AZ Maria Middelaars campus Sint Jozef Gent), dr. R. Oudega (huisarts verbonden aan het Nederlands Huisartsengenootschap, NHG, Nederland), apr. T. Schalekamp (Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Nederland), prof. dr. R. Verhaeghe (kliniekhoofd Cardiologie, Bloedings- en Vaatziekten Universitaire Ziekenhuizen Leuven), prof. dr. F. Vermassen (Thoracale en Vasculaire Heelkunde UZ Gent), dr. W. Van Mieghem (Cardiologie Brugge AZ), prof. dr. D. Devroey (huisarts en voorzitter vakgroep Huisartsgeneeskunde VU Brussel). Aan hen werd gevraagd om met literatuur onderbouwde opmerkingen te geven op de ontwerpaanbeveling. Alle commentaren werden binnen de auteursgroep besproken. Bij consensus werd een antwoord geformuleerd dat aan de experts werd bezorgd en werd bepaald waar de aanbevelingstekst aangepast moest worden. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de aanbeveling op elk detail onderschrijft.

Veldtoetsing

Toetsing van de aanbevelingstekst door de beoogde gebruikers is in het kader van de Adapte-procedure¹⁸⁶ nog belangrijker dan bij de novo aanbevelingen. Hieraan werd zeer veel zorg besteed. De tekst werd getoetst op praktische haalbaarheid en toepasbaarheid in vier Vlaamse Lok's (Eernegem, Merksem, Hamme en Deurne) en twee Waalse GLEM's (Brussel).

De auteursgroep maakte een inventaris van de kernboodschappen waarvan zij wilden weten of ze haalbaar en toepasbaar waren in de huisartsenpraktijk. Deze toetsing gebeurde vrij vroeg in het ontwikkelingsproces van de aanbeveling. Dit liet toe de inhoud van de aanbeveling nog meer af te stemmen op de noden van de huisartsen. Om de toetsing voldoende te laten aansluiten bij de gewoonten in de verschillende Lok's en GLEM's werd op voorhand goed overlegd met de Lok- of GLEM-verantwoordelijke over de keuze van de toetsingsprocedure om het hoogste rendement te bekomen: vertrekkende van een casus opgesteld door de auteurs, casussen opgevraagd bij de leden of via werken met stellingen.

De resultaten van de toetsing bij huisartsen kunnen als volgt worden samengevat:

- het is moeilijk om steeds beducht te zijn op alle mogelijke medicamenteuze interacties;
- bij te hoge INR is het eenvoudiger een dosisaanpassing door te voeren dan de mogelijke oorzaken van INR-ontregeling na te gaan;
- men past liever 'intuïtief' de dosis aan met (meervouden van) een halve tablet dan met behulp van algoritmes;

- men aanvaardt warfarine als voorkeursproduct, maar behoudt liever een van de beide andere producten als de INR gestabiliseerd is;
- huisartsen gaan akkoord dat hoge leeftijd op zich geen reden is om geen antistolling te starten, maar zijn toch beducht voor de toenemende comorbiditeit en comedatie, het valrisico, onzekerheid over de therapietrouw, achteruitgang in de mentale toestand, ontbrekende of ontoereikende mantelzorg.

In consensus bepaalden de auteurs waar en hoe de toetsingsgegevens in de aanbevelingstekst verwerkt moesten worden. De tekst werd tevens voor commentaar ingediend bij de redactie van *Huisarts Nu*. Deze besprak de ontwerpaanbeveling en gaf vooral suggesties om de leesbaarheid van de tekst te verhogen. De ontwerp tekst werd daarop verder gefinaliseerd voor validatie.

Validatie

De tekst werd in april 2009 een laatste maal aangeboden aan de commissie Aanbevelingen, en na goedkeuring, redactioneel afgewerkt en ter validatie ingediend bij het Centre of Evidence Based Medicine (CEBAM) in juli 2009. De aanbeveling werd gevalideerd in november 2009.

Update en financiering

Voor deze aanbeveling werd een literatuurzoektocht tot 31 december 2007 gedaan. In mei 2008 werd de herziening van de ACCP-richtlijnen gepubliceerd en mee in aanmerking genomen. De kernboodschappen zullen regelmatig wetenschappelijk worden opgevolgd. Dit betekent dat vooral wordt nagekeken of ze geen wijzigingen moeten ondergaan. Dit gebeurt op basis van een systematische literatuurschouw in de literatuur vanaf de einddatum van de literatuurzoektocht voor de aanbeveling.

De aanbeveling wordt na vijf jaar volledig herzien. Het is de bedoeling om dan de 'point of care'-zorg op te nemen, als deze aanpak van overheidswege voldoende wordt ondersteund.

De auteurs en de geraadpleegde experts hebben geen banden met de farmaceutische industrie of andere belangengroepen. De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze aanbeveling is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie: de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

Opmerkingen in verband met deze aanbeveling kunnen per e-mail worden gericht aan dr. Jan Michels: jan.michels@scarlet.be

Totstandkoming

Deze aanbeveling kwam tot stand onder de coördinatie van de commissie Aanbevelingen van Domus Medica vzw (prof. dr. Paul Van Royen, prof. dr. An De Sutter, dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. Frans Govaerts, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips, dr. Nathalie Van de Vyver, dr. Esther van Leeuwen en Martine Goossens) en met de steun van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

Noten

noot 1

- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.
- Singer D, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S546-92.
- Johnson WC, Willford WO. Benefits, morbidity and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulants to patients with peripheral arterial bypass procedures. *J Vasc Surg* 2002;35:413-21.

noot 2

In een van de toetsingen bij huisartsen werd dit als volgt weergegeven: "Vitamine K-antagonisten zijn geen snoepjes, maar bommetjes!"

noot 3

- Claes N, Buntinx F, Vijgen J, et al. The Belgian improvement study on oral anticoagulation therapy: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2005;26:2159-65.
- Baglin T, Rose PE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.

Een meta-analyse toonde een incidentie van 2,7 majeure bloedingen per 100 patiëntenjaren.

- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Int Med* 2003;139:893-900.

noot 4

- 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:S160-S98.

noot 5

Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en vitamine K-antagonisten bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. Consensusvergadering 5 november 2002:3. Via www.inami.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/ (laatst geraadpleegd op 30 december 2009).

noot 6

- Boode BS, Frijling BD, Heeringa J, et al. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2003;46:819-30.

noot 7

- 75 à 100 mg acetylsalicylzuur per dag is de eerste keuze in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. De plaats van acetylsalicylzuur in de primaire preventie is minder duidelijk.
- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.
- Antitrombotische behandeling: enkele recente publicaties. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:10-4.

noot 8

- De Lang MLJ. Zakwoordenboek van de Farmacie. Arnhem: Elsevier-Koninklijke PBNA, 1996.
- Wesseling H, Neef C, de Graeff PA. Algemene farmacotherapie: het geneesmiddel in theorie en praktijk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1999.

noot 9

- In deze aanbeveling wordt gekozen voor de term vitamine K-antagonisten (VKA) naar analogie met het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2009. Hierin is tevens een overzicht te vinden van de beschikbare gecommmercialiseerde VKA op de Belgische markt (dosering, beschikbaarheid, verpakkingsgrootte,...).
- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.

Vitamine K-antagonisten zijn momenteel de enige beschikbare orale anticoagulantia. In de toekomst zou het kunnen dat andere agentia (zoals

directe trombine-inhibitoren en factor Xa-inhibitoren) in aanmerking komen voor klinisch gebruik.

- Gurm HS, Bhatt DL. Thrombin, an ideal target for pharmacological inhibition: a review of direct thrombin inhibitors. *Am Heart J* 2005;149:S43-53.

De gebruikte VKA is vaak landafhankelijk. Hierbij gaat men er vaak vanuit dat vanwege de gelijke farmacodynamiek, de resultaten van warfarine-onderzoek ook gelden voor beide andere producten.

- Duitsland: fenprocoumon (1,5 mg en 3 mg) en warfarine 5 mg (Coumadin®).
 - Hausärztliche Leitlinie Antikoagulation. Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessen/antikoagulation (laatst geraadpleegd op 30 december 2009).
 - Via www.roteliste.de (enkel toegankelijk met Doccheck-paswoord).
- Nederland: acenocoumarol (1 mg) en fenprocoumon (3 mg). Warfarine is er niet geregistreerd.
 - Vademecum voor poliklinische antistollingsbehandeling met cumarine-derivaten. Via www.fnt.nl/pdf/vademecum%20gecorrigeerd.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Frankrijk: acenocoumarol (1 mg en 4 mg) en warfarine (2 mg en 5 mg). Fenprocoumon is niet beschikbaar. www.vidal.fr (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 10

- Vitamine K-antagonisten bevatten een 4-hydroxy-coumarinekern die in alle derivaten terug te vinden is. Deze kern vertoont grote gelijkenis met vitamine K, dat nodig is om voorstadia van stollingsfactoren II, VII, IX en X om te zetten in de actieve vormen. Het inactieve vitamine K-epoxide wordt in de lever door een reductase omgezet in een actieve vorm. De werking van VKA bestaat erin de activiteit van dit reductase te inhiberen.
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329-33.
 - Harrington DJ, Underwood S, Morse C, et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost* 2005;93:23-6.
 - Joffe HV, Xu R, Johnson FB, et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004;91:1123-8.
 - Gage BF, Eby C, Milligan PE, et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost* 2004;91:87-94.
 - Takahashi H, Wilkinson GR, Padriani R, et al. CYP2C9 and oral anticoagulation therapy with acenocoumarol and warfarin: similarities yet differences. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:376-80.

noot 11

- Voor polymorfisme van CYP2C9 is niet in alle studies een hoger bloedingrisico aangetoond, wel een lage dosisbehoefte bij bezit van ten minste een CYP2C9*2 of *3 allel. Polymorfismen van VKORC1 leiden vooral tot een grotere gevoeligheid en lagere dosisbehoefte van VKA (en slechts bij wijze van uitzondering tot resistentie).
- Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1227-46.
 - Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:565-94.
 - Schwarz U, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *NEJM* 2008;358:999-1008.
 - Spreafico M, Lodigiani C, van Leeuwen Y, et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 on INR variations and dose requirements during initial phase of anticoagulant therapy. *Pharmacogenomics* 2008;9:1237-50.
 - Meckley LM, Wittkowsky AK, Rieder MJ, et al. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcomes in warfarin-treated patients. *Thromb Haemost* 2008;100:229-39.
 - Themanummer: Antitrombotische behandeling. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:1-9.

noot 12

- Na behandeling met hoge doses vitamine K, kunnen orale anticoagulantia gedurende meerdere dagen ondoeltreffend zijn, en kan het in bepaalde gevallen noodzakelijk zijn tijdelijk over te schakelen naar een heparine.
- Themanummer: Antitrombotische behandeling: indicaties en praktische problemen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:10-8.
 - Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

- Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.

noot 13

- Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.

noot 14

- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.

noot 15

- Gadisseur APA, van der Meer FJM, Adriaansen HJ, et al. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002;117:940-6.
- Gadisseur APA, Breukink-Engbers WGM, van der Meer FJM, et al. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management versus management by specialised anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomised clinical trial. *Arch Intern Med* 2003;163:2639-46.
- Fihn SD, Gadisseur APA, Pasterkamp E, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2003;90:260-6.
- Pattacini C, Manotti C, Pini M, et al. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost* 1994;71:188-91.
- Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, et al. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998;80:899-902.

noot 16

Uit de veldtoetsing blijkt dat huisartsen kunnen aanvaarden dat warfarine het voorkeursproduct is. Men is echter niet geneigd om over te schakelen indien de patiënt goed geregeld is onder acenocoumarol of fenprocoumon. Huisartsen werken met de drie producten en maken daar weinig problemen over. In de praktijk gaat de voorkeur naar het product waarmee de huisarts in opvolging van de lokale specialist het meeste ervaring heeft opgebouwd. Huisartsen stellen ook vast dat specialisten onderling verschillen in keuze van een VKA. Dezelfde terughoudendheid wordt gezien bij het overschakelen van een ander product naar warfarine: "Het kan gevaarlijk zijn (glad ijs) te sukkelen met een product waarmee je niet vertrouwd bent." We stellen dus vast dat de in deze aanbeveling gemaakte eerste keuze vaak doorkruist wordt door lokale gewoonten. Het lijkt daarom zinvol om in overleg met de plaatselijke artsen de aanbevelingen voor warfarine te vertalen naar andere VKA, rekening houdend met de beschikbare onderbouwing en de farmacokinetische verschillen. Anderzijds kan de voorkeur voor warfarine in deze aanbeveling gezien worden als een pleidooi om in België te komen tot de behandeling met één VKA.

noot 17

- 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:S160-S98.
- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.

noot 18

- 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:S160-S98.
- Baglin T, Keeling DM, Watson HG, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. *Br J Haematol* 2005;132:277-85.
- Atrial Fibrillation: the management of atrial fibrillation. NICE Clinical Guideline 36. June 2006. Via www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG036niceguideline.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 19

- Leidraad bij het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen. Werkgroep RVT Formularium. RVT Formularium 2009.
- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.

noot 20

Acenocoumarol heeft de *kortste* werkingsduur van de drie producten, wat een voordeel biedt ten opzichte van warfarine (Marevan®) en fenprocoumon (Marcoumar®) in geval van bloeding. Anderzijds werden met het kortwerkend acenocoumarol fluctuaties in protrombinetijd, factor VII-spiegels en proteïne C-spiegels gerapporteerd tijdens 24-uursdosisisinterval. Dit effect wordt minder vaak geobserveerd bij langer werkende VKA. Antistolling met acenocoumarol is hierdoor moeilijker te controleren en te stabiliseren, hoewel zonder aantoonbaar klinisch verschil op bleedingsrisico of trombose-heridief.

- Arboix M, Laporte JR, Frati ME, et al. Effect of age and sex on acenocoumarol requirements. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:475-9.
- Thijssen HHW, Hamulyak K, Willigers H. 4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokinetics-response relationship. *Thromb Haemostas* 1988;60:35-8.

Fenprocoumon heeft de *langste* werkingsduur van de drie producten. Hierdoor kan een stabielere instelling van INR bereikt worden, maar mogelijk ten koste van een iets groter bleedingsrisico. Het langer halfterven van fenprocoumon houdt in dat de hypoprotrombinemie verlengd is na het stopzetten van de therapie of bij overdosering. Met andere woorden, er is een blijvend antistollend effect gedurende meerdere dagen.

- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.
- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 21

- van Geest-Daolderop JHH. Antistolling binnen de grenzen [proefschrift]. Universiteit Amsterdam, 2008.
- Marco F, Gutiérrez JM, Orkologa K, et al. Patients significant fluctuating levels of anticoagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:509-12.

noot 22

Ook de clearance ('klaring') is verschillend voor de drie producten.

- ▶ **Acenocoumarol** (Sintrom®) is voor de eliminatie volledig afhankelijk van de hydroxylatie door cytochroom p450. R-acenocoumarol (eliminatie-halfwaardetijd van 9 uur) wordt vnl. gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP2C19 en is krachtiger dan S-acenocoumarol (door de snellere klaring van S-acenocoumarol, eliminatie-halfwaardetijd van 0,5 uur) dat voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C9.
- ▶ **Warfarine** (Marevan®) is voor de eliminatie ook nog afhankelijk van reductieprocessen. Het S-enantiomeer van warfarine (eliminatie-halfwaardetijd van 29 uur) wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9-enzym van het cytochroom p450-systeem. Het minder potente R-enantiomeer van warfarine (eliminatie-halfwaardetijd van 45 uur) wordt voornamelijk gemetaboliseerd door twee cytochromenzyms, 1A2 en 3A4.
- ▶ **Fenprocoumon** (Marcoumar®) wordt geëlimineerd als gehydroxyleerd metaboliet én als niet-gemetaboliseerd product en is in die zin minder afhankelijk van hydroxylatie door cytochroom p450. Dit zou erop kunnen wijzen dat fenprocoumon minder onderhevig is aan geneesmiddeleninteracties, maar omdat hierover te weinig studies bestaan, wordt fenprocoumon op theoretische basis gelijk getrokken met de andere VKA. Fenprocoumon is een agens dat veel langer werkt, met zowel R- als S-isomeren met een eliminatie-halfwaardetijd van 5,5 dagen. Beide worden gemetaboliseerd door CYP2C9 en S-fenprocoumon is 1,5 tot 2,5 keer zo potent als R-fenprocoumon.
- 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:S160-S98.

noot 23

- Wetenschappelijke bijsluiter. Compendium AVGI, 2008.
- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.

noot 24

Bij het overschakelen van het kortwerkende acenocoumarol (Sintrom®) naar het langer werkende warfarine is de gemiddelde omzettingfactor 1,85, wat betekent dat de onderhoudsdosis voor warfarine 1,85 maal deze is van acenocoumarol. Deze gegevens komen uit een Nederlandse RCT.

- van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJM. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: Acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb Res* 2008;123:225-30.

noot 25

- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.
- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.
- Wetenschappelijke Bijsluiter. Compendium AVGI 2008.

noot 26

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat men bijna altijd eerst advies vraagt aan een cardioloog (VKF) of wacht op het resultaat van het echografisch onderzoek (DVT) vooraleer VKA op te starten. Men maakt zich sterk dit binnen de twee dagen te kunnen doen. Bij sterk vermoeden op DVT wordt vaak meteen gestart met heparines met laag moleculair gewicht (LMGH).

noot 27

Voor de diagnose van VKF en DVT verwijzen we naar de Nederlandse standaarden.

- Oudega R, Van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37.
- Boode BSP, Heeringa J, Konings K, et al. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2009;52:646-53.

noot 28

Antistolling bij patiënten met ischemische CVA doet het risico op secundaire bloeding toenemen in het geïnfarcteerd deel van de hersenen.

- Lowe G. Acute stroke. Disorders of thrombosis. Philadelphia: Saunders, 1996:116-25.
- Baglin T, Rose PE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.

noot 29

- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
- Vademecum voor poliklinische antistollingsbehandeling met cumarinederivaten. Via www.fnt.nl/pdf/vademecum%20gecorrigeerd.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241-5.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
- Palareti G. A guide to oral anticoagulant therapy. Italian Federation of Anticoagulation Clinics. *Haemostasis* 1998;28(Suppl 1):1-46.
- Atrial Fibrillation: the management of atrial fibrillation. NICE Clinical Guideline 36. June 2006. Via www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG036niceguideline.pdf (laatst geraadpleegd op 30 december 2009).
- Wetenschappelijke Bijsluiter. Compendium AVGI, 2008.
- Transparantiefiche. Aanpak van voorkamerfibrillatie. BCFI, maart 2004.

noot 30

Ulcuslijden zonder bloeding vormt geen contra-indicatie voor VKA.

- Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, et al. Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. *Can Med Assoc J* 1999;161:493-7.
- Heit JA, Colwell CW, Francis CW, et al. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001;161:2215-21.

noot 31

- British Committee for Standards in Haematology. Procedures of the out-patient management of patients with deep venous thrombosis. *Clin Lab Haem* 2005;27:61-6.

noot 32

Maak een inschatting van de klinische, cognitieve en sociale toestand van de patiënt om zeker te zijn dat de patiënt bereid is en in de mogelijkheid verkeert om het geneesmiddel zoals voorgeschreven in te nemen.

noot 33

Uit contacten met de patiëntenvereniging *Vibast* vzw blijkt het grote belang dat patiënten hechten aan het krijgen van degelijke informatie. Men verwacht van de arts basisinformatie over de werking van VKA. Men wil op voorhand weten wat er zal gebeuren als de INR te hoog komt. Met de patiënt moet worden besproken hoe de antistolling geregeld moet worden als hij voor langere tijd op reis gaat (waar controleren). De patiënt wil uitleg over de interactie van VKA met medicatie zoals pijnstillers en antibiotica. Het is belangrijk de meest relevante informatie zoveel als nodig te herhalen. Het antistollingsboekje van de Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis (BSTH) is hierbij een duidelijke hulp (www.bsth.be).

noot 34

Nog enkele concrete tips voor de huisarts:

- Spreek met de patiënt af om met een medicatieschema te werken dat hij moet opstellen en bijhouden en bij elk consult moet meebrengen.
- Suggereer het gebruik van een geneesmiddelenboekje.
- Besteed extra aandacht aan de communicatie rond de dosisaanpassing (vermijd dat dubbele dosissen ingenomen worden, bouw controle in om zeker te zijn dat de patiënt het begrepen heeft: laat de patiënt zelf herhalen wat er de komende week ingenomen moet worden,...).
- Overweeg zo nodig het inschakelen van mantelzorg (communicatie met/via vaste vertrouwenspersoon, betrekken bij voorlichting, dosisaanpassing);
- Spreek vervolgconsulten af.
- Geef instructies mee wanneer contact met de arts moet worden opgenomen (extra medicatie, bij koorts,...).

noot 35

Dit is een adaptatie van de achtste ACCP-guideline die reeds bij sterk klinisch vermoeden op DVT het gelijktijdig opstarten van warfarine met LMGH vooropstelt. Als argument voeren zij aan dat het risico van bloedingen tijdens deze (achteraf gebleken, soms onnodig toegediende) kortdurende behandeling met VKA kleiner is dan het risico op progressie en/of embolievorming bij patiënten met uiteindelijk geobjectiveerde DVT die niet met VKA behandeld zijn. Nochtans lijkt het de auteurs van deze aanbeveling veiliger om eerst te objectiveren, ook omdat in België beeldvorming snel uitgevoerd kan worden.

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt eveneens dat men liever eerst de diagnose DVT objectief bevestigd ziet, vooraleer een behandeling op te starten.

noot 36

- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2009; Jan 27. [Epub ahead of print.]

noot 37

- van Walraven C, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936-43.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.

noot 38

Risicofactoren voor patiënten met VKF volgens de ACC/AHA/ESC.

Laag risico	Matig risico	Hoog risico
- Vrouwelijk geslacht - Leeftijd 65 tot 47 jaar - Coronair aandoening - Hyperthyreoïdie	- Leeftijd ≥ 75 jaar - Hypertensie - Hartfalen - Linkerventrikul-ejectiefractie $\leq 35\%$ - Diabetes mellitus	- CVA, TIA of embolie in de voorgeschiedenis - Mitralisklepstenosis - Mechanische hartkleppen

- www.escardio.org/Pages/index.aspx (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 39

Enkel voor patiënten met VKF jonger dan 75 jaar, zonder risicofactoren (zoals voorgeschiedenis van TIA/ischemisch CVA, hypertensie actueel of in de voorgeschiedenis, diabetes, matig of ernstig gestoorde linkerventrikelfunctie en/of hartfalen, zie CHADS₂-score, blz. S5) is een langetermijnbehandeling met acetylsalicylzuur van 75 tot 325 mg per dag een alternatief voor de behandeling met warfarine (GRADE 1B). Het risico op ischemisch CVA is hier immers laag.

- Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anti-coagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Impact of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and stroke mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Trials and tribulations of noninferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1058.

Er bestaan geen studies waarin een rechtstreekse vergelijking wordt gemaakt tussen verschillende dosissen aspirine als antitrombotische therapie bij atriale fibrillatie. In de studies waarin aspirine en VKA worden vergeleken, worden uiteenlopende dosissen aspirine gebruikt nl. tussen 75 en 325 mg.

- Singer D, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S546-S92.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*, September 2006; 8:651-745.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

noot 40

De ACCP-richtlijnen (achtste editie) bevelen een startdosering van 5 à 10 mg warfarine op dag 1 en 2 aan en stellen dat er ruimte is voor flexibiliteit in de keuze van de startdosering warfarine. Wij bevelen echter een startdosering van hoogstens 5 mg aan gedurende twee dagen omwille van de tijdelijke hypercoagulatie die kan optreden bij hogere startdosissen ten gevolge van de gedaalde proteïne C- en S-spiegels. Deze opstartdosering van 5 mg is even efficiënt als hogere dosissen en heeft een lager risico op coumarinehuidnecrose.

- 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:S160-S98.
- Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-8.

Harrison et al. en Crowther et al. vonden dat het opstarten met 5 mg warfarine bij gehospitaliseerde patiënten meestal resulteerde in een INR $\geq 2,0$ binnen de vier of vijf dagen (met minder overanticoagulatie tot gevolg) dan wanneer gestart werd met 10 mg. Anderzijds vonden Kovacs et al. bij ambulante patiënten die behandeld werden voor VTE, dat een startdosering van 10 mg in de eerste twee dagen sneller een therapeutisch INR kon bewerkstelligen (1,4 dag vroeger) dan 5 mg zonder verschil in overanticoagulatie. Dit kan erop wijzen dat er toch ruimte is voor flexibiliteit bij het kiezen van de startdosering warfarine.

- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126:133-6.
- Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-8.
- Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low molecular weight heparin

for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003;138:714-9.

De Britse richtlijnen stellen dat het in de niet-acute ambulante setting (bijvoorbeeld VKF) ook mogelijk is om te starten met een nog lagere dosis warfarine (1 of 2 mg).

- Baglin T, Rose PE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.
- Baglin T, Keeling DM, Watson HG, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. *Br J Haematol* 2005;132:277-85.

noot 41

Deze aanbeveling is een adaptatie van de ACCP-richtlijn (achtste editie), die een dosis ≤ 5 mg warfarine aanbeveelt. De auteurs opteren voor een precisering en bevelen 2,5 mg (= halve tablet warfarine) aan in het kader van een voorzichtige opstart bij deze categorieën van patiënten in de ambulante praktijk.

- 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:S160-S98.

Bij oudere patiënten is de startdosis warfarine maximaal 5 mg. Bij patiënten met een hoog bloedingsrisico, met een leverziekte, personen die ondervoed zijn, lijden aan congestief hartfalen, of die een hartklepoperatie hebben ondergaan, is de dosis nog minder.

- Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice. *Chest* 2005;127:2049-56.
- O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, et al. Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. *Pharmacotherapy* 2000;20:923-30.

noot 42

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat het gebruik van een oplaaddosis nog vaak wordt toegepast. Men wil zo snel mogelijk een therapeutische INR bereiken. Nochtans wordt een oplaaddosis warfarine (>10 mg) niet meer aangeraden omwille van de tijdelijke overcoagulatie die kan optreden ten gevolge van de gedaalde proteïne C- en S-spiegels. Oplaaddosissen zijn verantwoordelijk voor het hoge aantal bloedingen in de beginfase van de opstart van de antistolling. Zelfs toediening van een matig hoge oplaaddosis (bijvoorbeeld over enkele dagen) is onderwerp van discussie.

- Baglin T, Keeling DM, Watson HG, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. *Br J Haematol* 2005;132:277-85.
- 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:S160-S98.
- Themanummer: Antitrombotische behandeling: indicaties en praktische problemen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:10-8.

Voor fenprocoumon (Marcoumar®) geeft de bijsluiter het volgende advies: "De behandeling begint gewoonlijk met een hogere oplaaddosis. Het verdient aanbeveling, afhankelijk van de initiële parameters, de eerste dag 2-3 tabletten fenprocoumon te geven en de tweede dag 2 tabletten."

- Wetenschappelijke Bijsluiter - Compendium AVGI, 2008

noot 43

- O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, et al. Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. *Pharmacotherapy* 2000;20:923-30.

noot 44

- Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice. *Chest* 2005;127:2049-56.
- O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, et al. Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. *Pharmacotherapy* 2000;20:923-30.

noot 45

- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4.
- Redwood M, Taylor C, Bain BJ, et al. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing* 1991;20:217-20.
- James AH, Britt RP, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1992;5:704-6.

- Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice. *Chest* 2005;127:2049-56.

noot 46

- Mungall D, White R. Aging and warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:878-9.
- Bowles SK. Stereoselective disposition of warfarin in young and elderly subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:172.

noot 47

Om te oordelen of er een hoog risico is op DVT kan worden gesteund op de klinische beslissing en de uitslag van de D-dimeertest.

- Oudega R, Van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37.

noot 48

Met de behandeling met VKA wordt preventie van trombusuitbreiding en van recidief van VTE beoogd. De eerste studie die VKA-behandeling vergeleek met geen VKA-behandeling bij patiënten met symptomatische VTE, werd in 1960 gepubliceerd. Hieruit bleek dat het toedienen van heparine met VKA de recidieven en de mortaliteit sterk reduceerde. Andere studies tonen eveneens een daling van de mortaliteit bij gebruik van heparine in de behandeling van VTE. Het gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van Brandjes et al. vergeleek een initiële toediening van heparine + acenocoumarol met een startbehandeling met enkel acenocoumarol. Hieruit bleek een verdrievoudiging van VTE-recidief bij patiënten die alleen acenocoumarol kregen.

- Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
- Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-80.
- Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Thrombosis Diathesis Haemorrh* 1974;32:519.
- Kernohan RJ, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet* 2007;1:621-3.
- Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.

noot 49

De klassieke tekenen en symptomen van longembolie zijn dyspneu, pijn op de borst en bewustzijnsverlies. Hypocapnie en hypoxemie kunnen aanwezig zijn, maar afwezigheid van deze klachten sluit longembolie niet uit. De graad van tachypneu en tachycardie correleren met de ernst van longembolie.

noot 50

Voor patiënten met VTE is een vijfdaagse behandeling met LMGH even effectief als een langere behandelingsperiode.

- Gallus A, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;ii:1293-6.
- Rosiello R, Chan C, Tencza F, Matthay R. Timing of oral anticoagulation therapy in the treatment of angiographically proven acute pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1987;147:1469-73.
- Hull R, Raskob G, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared to 10 days in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4.
- Mohiuddin S, Hilleman D, Destache C, et al. Efficacy and safety of early versus late initiation of warfarin during heparin therapy in acute thromboembolism. *Am Heart J* 1992;123:729-32.

noot 51

Het samen toedienen van LMGH met warfarine tot de INR binnen het therapeutische bereik ligt, is ingegeven door het feit dat het initieel anticoagulerend effect van warfarine op de INR vrij snel optreedt en het maximum antitrombotisch effect pas in de volgende dagen. Het antitrombotisch effect wordt immers bepaald door de mate van de trombinegeneratie en dus voornamelijk door het verdwijnen van protrombine. LMGH worden dus pas stopgezet als de INR binnen therapeutisch bereik ligt, tweemaal gemeten met een interval van 24 uur. Dit betekent dat LMGH zeker gedurende vijf dagen toegediend moeten worden.

- D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, et al. Relationship between international normalized ratio values, vitamin K-dependent clotting factor levels and in vivo prothrombin activation during the early and steady phases of oral anticoagulant treatment. *Haematologica* 2002;87:1074-80.

noot 52

Heparines met laag moleculair gewicht (LMGH) starten voor de objectieve diagnostiek houdt het risico in dat een vals-negatieve D-dimeer wordt gevonden of dat de trombus in die mate is afgenomen dat deze niet meer zichtbaar is op de echografie. De patiënt zou dan ten onrechte worden geclassificeerd als trombosevrij, waarna de antistolling gestaakt wordt en de kans op uitbreiding c.q. recidief of longembolie groot is.

- Oudega R, van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard Diep veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37.

De trombusafname van een behandeling met LMGH (reviparin) tweemaal per dag gaf op dag 21 een trombusreductie van 3,4%. De auteurs stellen daarom dat in België de echografie steeds dezelfde of de volgende dag kan worden verricht, wat de kans op het niet meer zichtbaar zijn van de trombus beperkt.

- Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:626-31.

noot 53

- Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S454-S455.

noot 54

De meeste studies zijn verricht met een doseringsschema van tweemaal daags, maar studies met een schema eenmaal daags toonden een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.

- Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
- Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, et al. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost* 1998;79:897-901.
- Van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003074.

noot 55

Opstartdosis LMGH bij sterk vermoeden van DVT.

Product	Therapeutische dosis
Clexane® (enoxaparine) Spuut geïnduceerd in ml en mg Clexane 40 mg spuit heeft geen gradatie	0,1 ml/10 kg/12 uur of 1 mg/kg/12 uur = 100 IE anti-Xa/kg/12 uur (*voor Clexane® die 100 mg/ml bevat) Of: 1,5 mg/kg/24 uur = 150 IE anti-Xa/kg/24 uur
Fraxiparine® (nadroparine) Fraxiparine 0,6 spuit heeft een gradatie in ml	0,1ml/10kg/12 uur = 900 IE anti-Xa/10 kg/12 uur
Fraxodi® (nadroparine) Spuut geïnduceerd in ml	0,1 ml/10 kg/24 uur = 171 IE anti-Xa PE/kg/24 uur = 1710 IE anti-Xa PE/10 kg/24 uur
Fragmin® (dalteparine)	200 IE anti-Xa/kg/24 uur Of: 100 IE anti-Xa/kg/12 uur
Innohep® (tinzaparine)	175 IE anti-Xa/kg/24 uur

Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en vitamine K-antagonisten bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen. Consensusvergadering 5 november 2002. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. Via www.inami.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

- Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcf.be.

noot 56

Een INR-streefwaarde van 2,5 (2,0-3,0) bleek in de SPAF III-studie zeer effectief en veilig. De risico's op ischemisch CVA en intracraniale bloeding zijn uiterst gevoelig aan de INR-waarde: INR-streefwaarden <2,0 doen het risico op ischemisch CVA stijgen zonder risicoreductie op intracraniale bloeding; er is geen toegenomen effectiviteit bij INR's >3,0. Het

risico op hersenbloeding stijgt in functie van de INR-waarden, met een scherpe risicotoename bij INR's >3,5 tot 4. Sterke observationele analyses ondersteunen onze aanbeveling dat een INR van 2,0-3,0 effectief is, en zijn in lijn met de resultaten van meerdere recente studies.

- 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:S160-S98.

noot 57

De aanbevelingen in verband met VKF gelden niet voor patiënten met een eenmalige episode van VKF te wijten aan een reversibele oorzaak (bijvoorbeeld pneumonie).

noot 58

In navolging van de Britse en Amerikaanse richtlijnen worden in deze aanbeveling dosisaanpassingen geadviseerd in functie van de INR-streefwaarde en niet in functie van het INR-therapeutische bereik.

- Baglin T, Rose PE on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.
- Baglin T, Keeling DM, Watson HG on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. *Br J Haematol* 2005;132:277-85.
- 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:S160-S98.

noot 59

Enkele studies met verschillende methodologie (gerandomiseerd onderzoek, indirecte vergelijkingen van resultaten van gerandomiseerd onderzoek, subgroepenanalyses van observationeel onderzoek, case-control studies) tonen aan dat een INR van 2,5 effectief is voor de meeste indicaties.

- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.

noot 60

De ELATE-studie is een gerandomiseerde geblindeerde studie die VKA-behandeling aan lage intensiteit (INR 1,5 tot 1,9) vergelijkt met VKA-behandeling aan normale intensiteit (INR 2,0 tot 3,0) in de langdurige behandeling van patiënten met niet-uitgelokte VTE die een initiële conventionele antistollingsbehandeling van minstens drie maanden hebben gekregen. De PREVENT-studie vergelijkt de incidentie van VTE-recidief bij warfarine-behandeling met lage intensiteit (INR 1,5 tot 2,0) versus placebo. Beide studies tonen aan dat een warfarinebehandeling aan lage intensiteit na drie maanden behandeling minder effectief is (maar wel beter dan placebo) dan voortzetting van de behandeling aan normale intensiteit, wat de bloedingscomplicaties niet lijkt te verminderen.

- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.

Warfarinebehandeling aan hoge intensiteit is volgens andere studies daarentegen gecorreleerd aan een hogere incidentie van bloedingen.

- Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
- Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.

noot 61

- De PAPRE- en de WAPS-studie gaven geen bewijs dat antistolling aan hoge intensiteit (resp. INR 3,1-4,0 en 3,0-4,5) geassocieerd is met een lagere frequentie van trombo-embolisch recidief bij patiënten met een

antifosfolipidensyndroom en voorgeschiedenis van veneuze of arteriële trombo-embolie. In deze studies ging de hogere intensiteit VKA-therapie niet gepaard met meer bloedingen.

- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.

noot 62

- Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.

noot 63

- Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost* 2004;2:743-9.

noot 64

- Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.

noot 65

Dit verschilt van de adviezen in de NHG-standaard, die een periode van zes maanden voorstelt.

- Oudega R, Van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37.

noot 66

Proximale DVT: boven de knie, vanaf vena poplitea-regio.

noot 67

Dit is echter niet gebaseerd op langetermijnstudies, maar op drie kortetermijnstudies. Bij 1029 kankerpatiënten met VTE werd de behandeling met VKA gedurende drie of zes maanden vergeleken met LMGH. Een studie gaf bij de LMGH-groep minder VTE-recidief en in een andere studie minder bloedingen [RR voor de drie studies: VTE recidief= 0,56 met 95% BI 0,38-0,82; majeure bloeding= 1,01 met 95% BI 0,62-1,64; mortaliteit= 0,92 met 95% BI 0,78-1,10]. Overschakelen na drie of zes maanden van LMGH naar warfarine bij kankerpatiënten is een gevolg van het feit dat de studies niet langer zijn dan drie of zes maanden en dat men over de periode erna geen uitspraak wil doen.

- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-72.

noot 68

Observationele studies suggereren dat het risico op VTE-recidief onaanvaardbaar hoog is bij patiënten met een actieve kanker die de VKA-behandeling stopzetten.

- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
- Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407-14.
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of d-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
- Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.

noot 69

- Singer D, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S546-S92.

noot 70

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat men het moeilijk heeft met de levenslange toediening van VKA na VKF. Huisartsen hebben het opnieuw moeilijk bij de ouder wordende patiënt, stellen de behandeling in vraag na jaren zonder VKF-recidief. Eigenlijk verkiezen ze een langetermijnbehandeling waarbij de voor- en de nadelen voortdurend tegen elkaar worden afgewogen.

noot 71

- Warfarine is zeer effectief in het doen dalen van het risico op ischemische CVA bij patiënten met VKF.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: a meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000;15:56-67.
- Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-40.

Daarom is bij elke VKF warfarine geïndiceerd. In de literatuur wordt echter ook vaak een op risicogebaseerde benadering voorgesteld om VKF-patiënten te selecteren die voor VKA-behandeling in aanmerking komen. Hoe hoger het risico, hoe sterker de indicatie.

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-e354.

Een veelgebruikte risicofraterificatie is de CHADS₂-score (Congestive heart failure-Hypertension-Age-Diabetes-Stroke) die het mogelijk maakt patiënten met niet-valvulaire VKF te stratificeren naar risico op trombose.

- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.

De doelstelling van een op risicogebaseerde benadering is enerzijds het vermijden van VKA bij patiënten met zo'n laag risico op CVA dat de toxiciteit van het VKA zwaarder doorweegt dan de winst, en anderzijds het toedienen van VKA aan patiënten met een voldoende hoog risico op CVA bij wie VKA een duidelijk te verwachten gezondheidswinst zal opleveren. Indien op basis van de risicofraterificatie geen warfarine geïndiceerd is, kan acetylsalicylzuur worden gegeven. De effectiviteit van aspirine ter voorkoming van ischemisch CVA bij VKF is twijfelachtig.

- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.

- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

Ook bij patiënten met VKF en slechts één risicofactor (≥ 75 jaar, hypertensie in de voorgeschiedenis of diabetes of matig/ernstig gestoorde linker-ventrikelfunctie en/of hartfalen) bevelen we toch warfarine aan en geen acetylsalicylzuur. Acetylsalicylzuur 75 tot 325 mg/dag kan als tweede keuze worden overwogen. De optimale dosis acetylsalicylzuur bij VKF is onderwerp van discussie. Nochtans kan na veralgemening van de resultaten van studies met acetylsalicylzuur voor alle antitrombotische indicaties en van fysiologische studies gesteld worden dat de beste balans qua effectiviteit en veiligheid bereikt wordt bij lage doses acetylsalicylzuur (75 tot 100 mg/dag).

- Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.

noot 72

Deze behandelingsduur is gebaseerd op expertopinie.

- Baglin T, Keeling DM, Watson HG, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. *Br J Haematol* 2005;132:277-85.
- Alegret JM, Viñolas X, Sagristà J, et al, on behalf of the REVERSE study researchers. Brief report 'Clinical characteristics of patients with persistent atrial fibrillation referred for cardioversion: Spanish Cardioversion Registry (REVERSE)'. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:630-4.

noot 73

Afgaande op de resultaten van de AFFIRM- en RACE-studie kunnen we aangeven dat het voorzichtiger lijkt om bij VKF-patiënten met een verhoogd risico voor CVA, na succesvolle cardioversie, chronisch met warfarine te behandelen (INR-streefwaarde van 2,5).

- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent/persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.

noot 74

De ACCP-richtlijn beveelt controle aan 'every few days'.

- 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:S160-S98.

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt een controle om de drie à vier dagen haalbaar. Te frequente bloedafnames worden door de patiënt niet altijd aanvaard (soms pijnlijk, oplopend remgeld, kans op vervelende hematomen) en zijn belastend voor de huisarts (routineklus, steeds uitleg herhalen bij patiënten die cognitief minder functioneren, therapietrouw inschatten en eventueel verhogen). Sommige huisartsen geven aan dat het een voordeel zou zijn om 'point of care'-testing (POC) (bijvoorbeeld CoaguChekTM) thuis te gebruiken. Dit zou makkelijker zijn en onmiddellijke aanpassing van de dosis mogelijk maken. Ook uit contacten met de patiëntenvereniging *Vibast* vzw blijkt de nood aan zelftesting gekoppeld aan duidelijke instructies/aanbevelingen voor huisarts en patiënt.

INR-opvolging van acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) tijdens de opstartfase:

- ▶ Fenprocoumon (Marcoumar®): INR wordt voor de eerste keer bepaald vóór het instellen van de behandeling en vervolgens dagelijks of om de twee dagen. Daarna, gedurende de volgende drie tot vier weken, wordt de bepaling één tot twee keer per week herhaald.
- ▶ Acenocoumarol (Sintrom®): vóór aanvang van de behandeling en tot het moment waarop de coagulatiestatus binnen het therapeutische bereik gestabiliseerd is, moet de INR dagelijks worden gemeten. Later kan de periode tussen de bepalingen worden verlengd, afhankelijk van de stabiliteit van de INR-resultaten.
- Wetenschappelijke Bijsluiter. Compendium AVGI, 2008.

noot 75

- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-6.

- O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs: initiation of warfarin therapy with a loading dose. *Circulation* 1968;38:169-77.

noot 76

- 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:S160-S98.

Sommige onderzoeksresultaten suggereren dat het frequenter bepalen van INR leidt tot een grotere tijd in therapeutisch bereik.

- Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5(Suppl):19-24.
- Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:283-92.

Anderzijds zijn in Engeland intervals tot twaalf weken aanvaard.

- Baglin T, Rose PE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.

noot 77

Voor acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) geldt:

- ▶ Fenprocoumon (Marcoumar®): gezien de constante activiteit van Marcoumar® kunnen één of twee bepalingen per maand volstaan, zodra voldoende ervaring werd opgedaan met het effect van de onderhoudsdosis.
- ▶ Acenocoumarol (Sintrom®): de geschiktheid van de onderhoudsdosis moet regelmatig worden beoordeeld aan de hand van de INR, d.w.z. ten minste eenmaal per maand.
- Wetenschappelijke Bijsluiter. Compendium AVGI, 2008.

noot 78

Uit contacten met de patiëntenvereniging *Vibast* vzw blijkt dat meer frequente controle toch gewenst is: het zal de patiënt maar overkomen dat in die tussenperiode om een of andere reden de antistolling onregelmatig raakt met alle gevolgen van dien. Men vergelijkt het met de opvolging van diabetespatiënten. 'Point of care'-testing (POC) biedt hier zeker mogelijkheden.

noot 79

- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4.
- McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg J, et al. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current patterns of use. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:157-63.

noot 80

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat de INR meestal wordt gecontroleerd op de derde of vierde dag na opstart, daarna een keer per week tot stabilisatie, dan één keer per maand of om de zes weken. Het blijkt ook dat een strikt opvolgschema (om de vier weken) in de onderhoudsfase niet altijd haalbaar is. Soms verkiest men een groter interval (bijvoorbeeld om de zes weken) bij reeds lang gestabiliseerde patiënten en men vindt het niet altijd nodig om frequenter (bijvoorbeeld om de twee weken) te controleren bij ouderen of comorbiditeit.

noot 81

Uitgebreide informatie over geneesmiddeleninteractie is terug te vinden in:

- 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:S160-S98.
- Stockley's Drug Interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management [7th Ed]. London: Pharmaceutical Press, 2006.
- Hansten and Horn's Drug Interactions: analysis and management. A clinical perspective and analysis of current developments, 2002.
- Claes N, Buntinx F, Vijgen J, et al. Belgische studie ter verbetering van de orale anticoagulantetherapie (BISOAT): een gerandomiseerd klinisch onderzoek. *Huisarts Nu* 2007;36:300-8.
- Federatie van Nederlandse Trombosediensten, te raadplegen via www.fnt.nl/pdf/cumarine%20interacties%20okt2008.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

Over interacties van de geneesmiddelen geselecteerd voor het RVT-Formulier met maaltijden, met medicinale planten en met andere geneesmiddelen:

- Geneesmiddelenbrief 2006;13(5):49-54.
- MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 136 expires 6/2008.

noot 82

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat men zich niet altijd bewust is van deze interacties (bijvoorbeeld dat amiodarone nog maandenlang na stoppen de INR kan beïnvloeden). Dosisaanpassing van bij de start is haalbaar, maar wordt weinig gedaan. Men baseert zich eerder op de INR om de dosis VKA aan te passen.

Bij geneesmiddelen die de werking in belangrijke mate verminderen: op-letten voor het doorschieten van de INR na het staken van deze geneesmiddelen.

noot 83

- Schalekamp T, van Geest-Daolderop JH, Kramer MH, et al. Cumarin anticoagulants and cotrimoxazole: avoid the combination rather than manage the interaction. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:335-43.

noot 84

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat men zich er wel degelijk van bewust is dat gelijktijdig gebruik van NSAID's met VKA niet zozeer de INR beïnvloedt, maar wel risicovol is omwille van het ulcerogeen effect van NSAID's. Het is trouwens vrij goed aangetoond dat ibuprofen – en in mindere mate de andere NSAID's – niet interageert met VKA.

- Stockley's Drug Interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management [7th Ed]. London: Pharmaceutical Press, 2006.

Anderzijds is aangetoond dat één NSAID ulcerogeen werkt. In een uitgebreide studie werd een dertienmaal hoger risico op bloedend maagulcus vastgesteld bij oudere patiënten die NSAID's en VKA combineerden.

- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt ook dat men ervan uitgaat dat bij NSAID's protonpompremmers voldoende bescherming bieden tegen maagulcera wanneer ook VKA gebruikt worden. We moeten echter stellen dat dit vaak een vals gevoel van veiligheid is, aangezien de literatuur spreekt van een vermindering van een gastro-intestinale toxiciteit, maar niet van een volledige bescherming.

- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.
- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- Het doelmatig gebruik van NSAID's. Riziv consensusvergadering, november 2004.

noot 85

De keuze van een analgeticum voor patiënten op warfarine is niet altijd makkelijk. Van paracetamol werd vroeger gedacht dat het niet significant interageerde met warfarine, maar een kleinschalige studie uitgevoerd bij Amerikaanse veteranen, doet twijfel rijzen: regelmatig gebruik van hoeveelheden paracetamol boven de 2 g/dag zou de INR boven het therapeutische bereik doen stijgen. Een occasionele dosis van 1 g zou niet schadelijk zijn. Een mogelijk INR-verhoging, veroorzaakt door paracetamol, komt pas na één tot drie weken chronisch gebruik tot uiting.

- Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:675-83.

Op basis van richtlijnen in Stockley en Micromedex stellen we toch dat paracetamol de eerste keuze pijnstiller blijft aangezien nog meer risico's verbonden zijn aan acetylsalicylzuur en NSAID's.

- Stockley's Drug Interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management [7th Ed]. London: Pharmaceutical Press, 2006.

- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.

De invloed van paracetamol op de INR wordt sterk beïnvloed door de onderliggende oorzaak voor het innemen van paracetamol. Indien dit bij koorts en infectie gebeurt, zal de INR sterk kunnen stijgen, maar bij hoofdpijn veel minder.

- Gadisseur AP, Van Der Meer FJ, Rosendaal FR. Sustained intake of paracetamol (acetaminophen) during oral anticoagulant therapy with coumarins does not cause clinically important INR changes: a randomized double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003;1:714-7.

noot 86

Bij patiënten met vasculaire grafts en een hoog risico op occlusie of een hoog amputatierisico wordt een VKA in combinatie met aspirine aanbevolen.

- Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van Venieuze Tromboembolie en secundaire preventie arteriële trombose. CBO, 2008.
- Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulants to patients with peripheral arterial bypass procedures. *J Vasc Surg* 2002;35:413-21.

noot 87

De meeste antibiotica hebben geen rechtstreekse invloed op de werking van VKA. Het verhoogde bloedingrisico tijdens antibioticagebruik is meestal een gevolg van de verhoogde afbraak van stollingsfactoren tijdens de infectie en/of koortperiode. In die zin vormen antibiotica een bijzondere groep waarbij steeds extra waakzaamheid geboden is bij patiënten die ook VKA innemen.

- Zelis M, Zweegman S, van der Meer FJM, et al. De interactie tussen antistollingstherapie met vitamine K-antagonisten en behandeling met antibiotica: een praktische aanbeveling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1042-6.

noot 88

Fenitoin is een CYP2C9-substraat dat dit enzym in belangrijke mate kan verzadigen (fenitoin is een van de weinige geneesmiddelen met verzadigingskinetiek) en daardoor een remmend effect kan hebben op het metabolisme van VKA. Tevens is het echter een enzyminductor waardoor op langere termijn het metabolisme kan worden versneld.

noot 89

Terbinafine blijkt veiliger te combineren met VKA. Op twee case reports na is geen interactie beschreven.

- Warwick JA, Corral RJ. Serous interaction between warfarin and oral terbinafine. *BMJ* 1998;316:440.
- Gupta AK, Ross GS. Interaction between terbinafine and warfarin. *Dermatology* 1998;196:266-7.

noot 90

Orale contraceptiva zijn tegenaangewezen bij patiënten die omwille van trombo-embolische aandoeningen op VKA ingesteld zijn. Zij worden daarom hier niet vermeld.

noot 91

- Rostom A, Dube C, Wells GA, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002296. Republished online with edits: Issue 1, 2009.

noot 92

Enkel piroxicam bij spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of reumatoïde artritis (RA) die niet voldoende reageert op andere NSAID's. Vervang piroxicam door een andere NSAID. Als naast een VKA een NSAID nodig is, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een protonpompremmer. Voor de generische omeprazoles 20 mg (56 of grotere verpakkingen) is er terugbetaling in categorie B voorzien (= preventieve behandeling).

- www.fnt.nl/pdf/cumarine%20interacties%20okt2008.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 93

Hoe snel men INR-controle moet uitvoeren na start van de acute comedatie, hangt af van verschillende factoren, zoals het soort medicatie, het ziektebeeld van de patiënt en de situatie (weekenddienst, waardoor soms vroeger/later geprikt zal worden afhankelijk van de risico's). Het potentiële risico zal in elke situatie individueel bepaald moeten worden. Bij eenmalig gebruik van comedatie is in een aantal concrete gevallen geen actie nodig, bijvoorbeeld bij gebruik van flucanazole. Bij meermalig gebruik is

'strikte' opvolging vereist. Voor een antibioticakuur bijvoorbeeld is een INR-bepaling binnen de drie dagen wenselijk. Voor amiodarone wordt INR-controle wekelijks aanbevolen gedurende de eerste maand. Opvolging met eventuele dosisaanpassing kan nodig zijn tot enkele maanden na het staken van amiodarone.

noot 94

Het gebruik van voedingssupplementen en preparaten op basis van kruiden vormt een probleem bij patiënten die met warfarine worden behandeld. Vaak wordt vergeten het gebruik ervan te melden aan de arts; maar ook de arts vraagt er niet altijd naar. Bovendien is de samenstelling van dergelijke producten niet of weinig gestandaardiseerd, vooral bij kruidengeneesmiddelen. Ten slotte is de rapportering van interacties vaak anekdotisch of gebaseerd op gevalstudies zonder goed bewijs.

- Wittkowsky AK, Bussey HI, Walker MB, et al. Dietary supplement use among anticoagulation clinic patients. *J Thromb Haemost* 2007;5:875-7.

noot 95

Veenbessensap wordt nogal eens gebruikt ter voorkoming van recidiverende urineweginfecties. Het advies veenbessen niet te gebruiken samen met warfarine is slechts gebaseerd op enkele case reports, maar wordt ook overgenomen door het CSM/MHRA.

- Committee on the Safety of Medicines/Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Current Problems* 2003;29:8.

noot 96

Veel aandoeningen kunnen een verhoogd of verlaagd bleedingsrisico veroorzaken. Een uitgebreide lijst is terug te vinden in Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.

noot 97

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat men zich meer bewust is van de invloed van koorts en diarree. Bij koorts kan de INR tot boven de 5 doorschieten. Sommige huisartsen verkiezen dan ook de VKA enkele dagen te onderbreken eerder dan de INR frequenter te controleren. De aanbeveling om na drie dagen de INR te controleren is gebaseerd op consensus. Penning-van Beest et al. stellen dat bij koorts de INR binnen de zeven dagen bepaald moet worden. Dit vinden de auteurs te lang.

- Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thrombo Haemost* 2001;86:569-74.

noot 98

Hypertensie is een risicofactor voor bleedingcomplicaties bij patiënten onder antistolling (intracraniele bleeding). Daarom dient vóór en tijdens de antistollingsbehandeling de bloeddruk genormaliseerd en de INR goed opgevolgd te worden (close monitoring).

- Lip GYH, Frison L, Grind M, on behalf of the SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752-9.
- Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000;93:513-21.

noot 99

- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.

noot 100

- Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
- Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322:428-32.
- Forfar JC. Prediction of hemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio. *Am Heart J* 1982;103:445-6.

noot 101

- 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:S160-S98.
- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage:

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.

noot 102

Bij *hyperthyreoïdie* zullen hypermetabolische reacties het anticoagulerend effect van warfarine verhogen, vermoedelijk door toegenomen afbraak van de vitamine K-dependente coagulatiefactoren (*verhoogd bleedingsrisico*). Dosisverlaging van warfarine kan zich opdringen. Wanneer door de thyreostatica terug euthyreoïdie bekomen wordt, kan een dosisverhoging nodig zijn.

Bij *hypothyreoïdie* is de afbraak van coagulatiefactoren (II, VII, IX en X) daarentegen gedaald. Dit kan leiden tot gedeeltelijk neutraliseren van het effect van VKA (*verhoogd trombose- en bleedingsrisico*). Hier kan zich een dosisverhoging van warfarine opdringen. Wanneer door thyroïdhormonen stilaan een toestand van euthyreoïdie ontstaat, kan dosisverlaging nodig zijn.

Patiënten op thyroïdmedicatie die gestabiliseerd zijn, vertonen een normale reactie op opstart van warfarine. Hier zijn geen specifieke voorzorgsmaatregelen nodig.

- Stockley's Drug Interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management [7th Ed]. London: Pharmaceutical Press, 2006.
- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.
- 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:S160-S98.
- Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.

noot 103

- Owens JC, Neely WB, Owen WR. Effect of sodium dextrothyroxine in patients receiving anticoagulants. *N Engl J Med* 1962;266:76-9.
- Richards RK. Influence of fever upon the action of 3,3 methylene bis-(4-hydroxycoumarin). *Science* 1943;97:313-6.

noot 104

- Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119:S22S-S38.

Ook de Domus Medica-aanbeveling 'Zwangerschapsbegeleiding' wijst op de gevaren van VKA tijdens de zwangerschap: in het eerste trimester is er bewezen risico van misvormingen (teratogeniteit) en in het tweede en derde trimester zijn er groeistoornissen, functionele stoornissen en/of orgaan toxiciteit mogelijk. De Domus Medica-aanbeveling 'Preconceptieadvies' stelt dat de huisarts reeds preconceptueel het voortzetten van de VKA-behandeling moet herevalueren en overschakeling op LMGH moet overwegen. Schakel bij voorkeur vóór de conceptie over van VKA op LMGH.

- Seuntjens L, Neirinx J, Van Mackelenbergh A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. *Huisarts Nu* 2006;35:261-98.
- Samyn E, Bastiaens H, De Sutter A, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Preconceptieadvies. *Huisarts Nu* 2008;37: 240-53.
- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.
- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 105

- Plesinac SD, Darko PV, Pilic IZ, Babovic IR. Anticoagulation therapy during pregnancy of patients with artificial heart valves: fetomaternal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:141-5.
- Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-45.

noot 106

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat huisartsen op de hoogte zijn van het feit dat antistolling vooral effectief is bij 75-plussers en dat ze akkoord gaan dat hoge ouderdom op zich geen reden is om geen antistolling te starten. Maar toch zijn ze eerder terughoudend om bij deze populatie VKA op te starten: ze zijn beducht voor de toenemende comorbiditeit en

comedicatie, het valrisico, onzekerheid over de therapietrouw, achteruitgang in de mentale toestand, ontbrekende of ontoereikende mantelzorg.

noot 107

Het voorschrijven van VKA aan bejaarden (>75 jaar) vergt bijzondere aandacht wegens de verminderde nierfunctie, het frequent aanwezig zijn van comorbiditeit, het risico van medicamenteuze interacties en de problemen van therapietrouw.

- Themanummer Antitrombotische behandeling: indicaties en praktische problemen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:10-8.

noot 108

- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4.

noot 109

- Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice. *Chest* 2005;127:2049-56.
- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4.
- Redwood M, Taylor C, Bain BJ, et al. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing* 1991;20:217-20.
- James AH, Britt RP, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1992;45:704-6.

noot 110

- McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg J, et al. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current patterns of use. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:157-63.

noot 111

- Transparantiefiche: Aanpak van voorkamerfibrillatie, juni 2008: p.15. www.bcfi.be/pdf/tft/TN_VKF.pdf (laatst geraadpleegd op 30 december 2009).

noot 112

De leeftijd van >75 jaar is bij patiënten met VKF één van de vijf risicofactoren voor ischemisch CVA en aldus een argument om warfarine te gebruiken, zoals ook blijkt uit de CHADS₂-score.

- Singer D, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S546-S92.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke results from the National Register of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.

Dit bleek ook uit een RCT met 973 patiënten in de huisartsenpraktijk (gemiddelde leeftijd 81,5 jaar; gemiddelde studieduur 2,7 jaar). Warfarine (met een INR 2-3) werd vergeleken met acetylsalicylzuur 75 mg/dag. Het primaire eindpunt bestond uit fataal of invaliderend CVA (ischemisch of hemorragisch), intracraniale bloeding of klinisch belangrijk perifeer arterieel embolus. Secundaire eindpunten waren onder andere totale mortaliteit en majeure extracraniale bloedingen. Het jaarlijkse risico van optreden van het primaire eindpunt bedroeg 1,8% bij de patiënten onder warfarine, vergeleken met 3,8% van de patiënten onder acetylsalicylzuur (ARR/jaar 2% (95% BI 0,7 tot 3,2); RRR 0,48 (95% BI 0,28 tot 0,80). De totale mortaliteit was niet significant verschillend tussen beide groepen. Evenmin was er een significant verschil in het aantal majeure extracraniale bloedingen. De auteurs benadrukken dat de studie mogelijk te weinig power had om voor de secundaire eindpunten eventuele verschillen bloot te leggen. De studiepopulatie bestond uit patiënten van wie de arts oordeelde dat ze zowel met warfarine als met acetylsalicylzuur behandeld konden worden. Het betreft hier dus een patiëntengroep met een eerder laag risico van CVA. Slechts 12% van de populatie had een TIA/CVA in de voorgeschiedenis. De resultaten zijn vooral geruststellend met betrekking tot oudere patiënten met atriumfibrilleren (AF): zij vertonen geen groter bloedingsrisico met VKA-behandeling.

- Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation in the elderly community population: the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study (BAFTA), a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

noot 113

- Garvin R, Howard E. Are major bleeding events from falls more likely in patients on warfarin? *J Fam Pract* 2006;55:159-60;discussion 159.
- Bond A, Molnar F, Li M, et al. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J* 2005;3:1.
- Garwood C, Corbett T. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk. *Ann Pharmacother* 2008;42:523-32.

noot 114

- Een analyse van de New York Administrative Database onderzocht 47 717 patiënten ouder dan 65 jaar die na een valincident werden gehospitaliseerd. Voor 3,2% van de patiënten onder VKA was de odds ratio voor een intracraniale bloeding 1,5; zij vertoonden een hogere mortaliteit.
- Pieracci F, Soumitra E, Shou Jian, et al. Use of long-term anticoagulation is associated with traumatic intracranial hemorrhage and subsequent mortality in elderly patients hospitalized after falls: analysis of the New York State Administrative Database. *J Trauma* 2007;63:519-24.

De belangrijkste complicatie geassocieerd met warfarine, is het risico op intracraniale bloedingen. Dit risico is zeker groot in een oudere (kwetsbare en vergeetachtige) populatie met mobiliteitsproblemen, een gebrekkige medicatietrouw, die veel geneesmiddelen nemen (geneesmiddeleninteractie) en frequent vallen. In deze groep dienen de voordelen van warfarine afgewogen te worden tegenover de nadelen.

- NICE Clinical Guideline 36 Atrial Fibrillation: the management of atrial fibrillation June 2006. Via www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG036niceguideline.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 115

- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106.
- O'Reilly R, Rytand D. Resistance to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Engl J Med* 1980;303:160-1.

noot 116

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat men nogal ongelovig staat tegenover de invloed van vitamine K-rijke voeding op de INR.

noot 117

- Chow WH, Chow TC, Tse TM, et al. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad Med J* 1990;66:855-7.

noot 118

- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Bovill EG, Fung M, Cushman M. Vitamin K and oral coagulation: thought for food. *Am J Med* 2004;116:711-3.

Volgens sommige experts is een maximum toegelaten hoeveelheid vitamine K in de voeding een betwistbaar idee. Tegenwoordig denkt men eerder dat personen met een lage inname aan vitamine K moeilijker stabiel te regelen zijn. Daartegenover zijn er studies waarin moeilijk te regelen patiënten een supplement vitamine K kregen (met lichte dosisaanpassing van warfarine), waarna de regeling stabiel was.

- Ford SK, Misita CP, Shilliday BB, et al. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:23-7.
- Sconce E, Avery P, Wynne H, et al. Vitamin K supplementation supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007;109:2419-23.

noot 119

Bij 21 patiënten onder warfarine onderzocht men het effect van enkelvoudige en meervoudige toediening van vitamine K₁, vitamine K-rijke groenten (bijvoorbeeld spinazie en broccoli) en tafelwijn op de protrombinetijd. Eenmalige toediening van 250 µg vitamine K₁, 250 g spinazie, 250 g broccoli en wijn (41 g alcohol) beïnvloedde de INR niet significant. Dagelijkse toediening gedurende één week van 250 of 500 µg vitamine K₁, 250 g spinazie of 250 g broccoli had wel een duidelijk effect op de INR. De continue dagelijkse toediening van 100 µg vitamine K₁ had geen significante invloed op INR bij patiënten onder warfarine.

- Karlson B, Leijb B, Hellstrom K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand* 1986;220:347-50.

noot 120

Uit onderstaande publicaties werden de voedingsproducten overgenomen die in België het meest gekend zijn.

- Bergert FW, et al. Behandlung der Venösen Thromboembolien. Hausärztliche Leitlinien. Hesse Gruppe, 2006.
- Diem K, Lentner C. Documenta Geigy Scientific Tables (excerpts). 7th. Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, NY, 1970.
- Kudo T. Warfarin antagonism of NATTO and increase in serum vitamin K by intake of NATTO. *Artery* 1990;17:189-201.

- Pennington JAT. Food values of portions commonly used, 15th. New York, NY: Perennial Library, Harper & Row, 1989.
- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 140 expires 6/2009.
- Former M, van Asseldonk GA, van Duinen JJ. Informatorium voor voeding en diëtetiek. Aanvulling mei 2009. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

noot 121

- Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 1997; 17:917-28.

noot 122

- Kuykendall JR, Houle MD, Rhodes RS. Possible warfarin failure due to interaction with smokeless tobacco. *Ann Pharmacother* 2004;38:595-7.

noot 123

- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. A guide to Patient Management. Editie 2006. Via www.hanstenandhorn.com.
- Stockley's Drug Interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management [7th Ed]. London: Pharmaceutical Press, 2006.

noot 124

- 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:S160-S98.
- Baglin T, Rose PE on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.

Deze adviezen komen goed overeen met de aanbeveling 'Gebruik van medicatie bij urgenties' van Domus Medica.

- Philips H, De Sutter A, Buylaert W, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Gebruik van medicatie bij urgenties. *Huisarts Nu* 2008;37:472-504.

noot 125

- Eckman M, Levine H, Pauker S. Effect of laboratory variation in the prothrombin-time ratio on the results of oral anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 1993;329:696-702.
- Cannegieter S, Rosendaal F, Wintzen A, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333:11-7.

noot 126

- In het onderzoek van Hylek et al. bij 562 patiënten met een INR tussen 6,0 en 10,0 werd de warfarinedosis gedurende twee opeenvolgende dagen onderbroken. De INR was nadien <4,0 bij 67% van de patiënten en <2,0 bij 12% van de patiënten. Men stelde tevens vast dat bij overslaan van twee warfarinedosissen bij patiënten met een INR >6,0, de INR trager normaliseerde naarmate de onderhoudsdosis lager was, de patiënten ouder waren, een hoger initiële INR hadden, congestief hartfalen of kanker hadden.
- Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001; 135:393-400.

noot 127

- Whitting AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. *Arch Intern Med* 1998;158:2136-40.
- Raj G, Kumar R, McKinney P. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. *Arch Intern Med* 1999;159:2721-4.
- Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin associated coagulopathy. *Ann Intern Med* 2002;137:251-4.
- Weibert RE, Le DT, Kayser SR, et al. Correction of excessive anticoagulation with low dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997;125:959-62.

noot 128

Het is niet bewezen dat intraveneus toegediende vitamine K₁ superieur is aan orale toediening. Dus zelfs bij ernstige bloedingen kan orale toe-

diening indien de absorptie normaal is. Er is een iets sneller intraveneus effect na 6 uur, maar dat voordeel is na 24 uur weg. Hogere dosissen werken niet sneller, maar wel langduriger.

- Whitting AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. *Arch Intern Med* 1998;158:2136-40.

noot 129

- Shetty HG, Backhouse G, Bentley OP, et al. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992;67:13-5.

noot 130

- Beleid bij te hoge INR onder acenocoumarol: men kan in afwezigheid van bloeding de therapie gedurende enkele dagen staken. Bij oudere patiënten bij wie ondanks een lage gemiddelde dagdosering de INR erg verhoogd is, kan het aangewezen zijn om ook na gebruik van acenocoumarol de afwijking te corrigeren met 1-2 mg vitamine K₁ oraal. Bij bloedingen kan eventueel een hogere dosis worden gegeven. Bij gebruik van fenprocoumon is het toedienen van vitamine K₁ soms meerdere dagen achtereen noodzakelijk. Het maximale effect van vitamine K₁ kan pas na 8-24 uur worden verwacht.
- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 131

- 'Niet-significante bloedingen' zijn bloedingen waarvoor geen ziekenhuisopname of bloedtransfusie nodig is, bijvoorbeeld een neusbloeding. Daartegenover staan dan de 'majeure' (ernstige) bloedingen, bijvoorbeeld intracraniele of retroperitoneale bloedingen, melena, hematemesis. Bij deze majeure bloedingen is het belangrijk onmiddellijk te hospitaliseren en het INR-resultaat niet af te wachten.

noot 132

- De auteurs pleiten om de dosis enkel aan te passen met 10 en 20%. Het lijkt hen niet realistisch om ook 5%-aanpassingen door te voeren. Dit is een adaptatie van de ACCP-richtlijn.
- 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:S160-S98.
- Baglin T, Rose PE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt dat het kwantificeren van het verminderen of het verminderen van de dagelijkse behandeling om de INR-waarden in de therapeutische breedte of het INR-bereik te krijgen, meestal intuïtief bepaald wordt tijdens het telefonisch gesprek met de patiënt waarbij de resultaten worden meegedeeld. Maar de arts beschikt op dat ogenblik niet steeds over alle nodige informatie. Zich dan alleen baseren op wat de patiënt zegt, is niet steeds betrouwbaar.

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt overigens dat men dosisaanpassingen doorvoert zonder de weekdosis te berekenen. Men werkt met (veelvouden van) halve tabletten en op basis van de individuele VKA-historiek van de patiënt. Men geeft niet aan dat het gebruik van procentuele weekberekeningen, algoritmes een hulp kan betekenen: algoritmes zijn niet gebruiksvriendelijk.

noot 133

- De periode van één week is deels gebaseerd op onderstaand artikel en deels een consensus onder de auteurs.
- Garcia DA, Regan S, Crowther M, et al. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:804-8.

noot 134

- McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001;85:1277-310.
- Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses: observations in 180 operations. *JAMA* 1978;239:738-9.
- Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves: a prospective study. *Am Heart J* 1978;96:163-5.

noot 135

Er zijn geen RCT's beschikbaar die het verderzetten van warfarine tijdens heelkundige ingrepen vergeleken met (gedeeltelijk) stoppen. Resultaten uit observationeel onderzoek suggereren dat het verderzetten van de antistolling het risico op perioperatieve bloeding doet toenemen.

In een retrospectieve cohortstudie met 603 patiënten onder VKA, bleek de incidentie van perioperatieve majeure bloedingen bij verderzetten van VKA bij de meeste patiënten hoog te zijn: 9,5% (95% BI 7,1-12,1). Een andere retrospectieve studie onderzocht 100 patiënten die een ingreep ondergingen (van wie 58 een majeure ingreep) met gedeeltelijke onderbreking van VKA en een gemiddelde INR van 1,8 (1,2-4,9) op de dag van de ingreep. Hoewel slechts twee patiënten een majeure bloeding hadden, moesten 34 patiënten toch een bloedtransfusie krijgen.

- Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
- Larson BJ, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thrombotic risk. *Chest* 2005;127:922-7.

noot 136

Vijf dagen komt ongeveer overeen met vijfmaal de halfwaardetijd van warfarine ($T_{1/2}$ van 36 tot 42 uur). Het antistollingseffect is dan (bijna) volledig uitgewerkt rond de tijd van de ingreep.

- White RH, McKittrick T, Hutchinson R, et al. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995;122:40-2.
- Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal: pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:300-13.

Met stijgende leeftijd neemt de tijd tot normalisatie van de INR toe en zal minstens vijf dagen op voorhand de warfarine gestopt moeten worden.

- Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135:393-400.

Fenprocoumon (Marcoumar®) zal 7-14 dagen voor de ingreep gestopt moeten worden, gezien de $T_{1/2}$ van 96 à 140 u.

- Gadisseur AP, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, et al. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the longacting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002;117:940-6.

noot 137

Het toedienen van 1 à 2 mg vitamine K₁ veroorzaakt geen warfarineresistentie in de postoperatieve periode.

- Woods K, Douketis JD, Kathirgamanathan K, et al. Lowdose oral vitamin K to normalize the international normalized ratio prior to surgery in patients who require temporary interruption of warfarin. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:93-7.

noot 138

Bij het hervatten van warfarine na chirurgie is er ongeveer 48 uur nodig om een partieel anticoagulerend effect te bereiken, met een INR >1,5.

- White RH, McKittrick T, Hutchinson R, et al. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995;122:40-2.

noot 139

- McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001;85:1277-310.

- Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.

noot 140

Deze periode van vijf dagen is enkel geldig voor warfarine. Voor acenocoumarol (Sintrom®) is dit 2-3 dagen en voor fenprocoumon (Marcoumar®) wordt 7-14 dagen aangehouden.

- Themanummer Antitrombotische behandeling: indicaties en praktische problemen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:10-8.
- www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_veneuzetromboembolie_08.pdf

noot 141

De wetenschappelijke onderbouwing van de specifieke aanbevelingen werden gevonden in de richtlijnen van het American College of Chest Physicians en het British Committee for Standards in Haematology. Zij gelden voor patiënten met mechanische hartkleppen, chronisch VKF en VTE.

- Douketis J, Berger P, Dunn A, et al. The perioperative management of anti-thrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S299-S339.

- Baglin T, Rose PE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Haematology. British Society of Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.

noot 142

Het schema voor stratificatie van het tromboserisico wordt het best gecombineerd met individuele patiëntfactoren (eerdere trombo-embolie tijdens onderbreking van VKA of embolisch CVA in de antecedenten) om het globale risico op trombo-embolie en dus ook de nood aan een overbruggingsbehandeling te bepalen.

- Douketis J, Berger P, Dunn A, et al. The perioperative management of anti-thrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S299-S339.

noot 143

Crowther et al. vergeleken in een RCT van patiënten met een hoge INR (4,5 à 10) de stopzetting van warfarine met of zonder toediening van orale vitamine K₁. Bij patiënten die niet behandeld werden met vitamine K₁, kwamen meer mineure bloedingen voor vergeleken met patiënten die wel met vitamine K₁ behandeld werden (4% vs. 17%; p=0,05). Ageno et al. randomiseerden 59 patiënten met mechanische hartklep met een INR tussen 6,0 en 12,0 in een groep met toediening van 1 mg orale vitamine K₁ en een groep zonder toediening van vitamine K₁. Hoewel in geen van beide groepen zich een majeure bloeding voordeed, zorgde 1 mg orale vitamine K₁ voor een beter herstel van de INR-waarde dan geen behandeling (2,99 vs. 5,23). Een recente trial van Crowther et al. kon echter wel een daling van INR aantonen met lage dosis vitamine K₁, maar geen daling van bloedingen.

- Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1551-3.

- Ageno W, Garcia D, Silingardi M, et al. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:730-42.

- Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:293-300.

noot 144

Dit is een adaptatie van de internationale richtlijnen waar men 2,5 mg Konakion® aanbeveelt. De pediatrie ampullen bevatten echter 2 mg Konakion®. We wijzen er ook op dat de aanbevolen dosering hier lager is dan deze vermeld in de wetenschappelijke bijsluiter (5 à 10 mg).

noot 145

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt deze 'tweede mogelijkheid met gebruik van Konakion®' wel gekend te zijn, maar nauwelijks toegepast te worden. Vooral praktische redenen (beperkte houdbaarheid van pediatrie ampullen in de trousse of bij de patiënt thuis), de (hoewel geringe) kans op warfarineresistentie en het relatief weinig voorkomen van de indicatie maken dat de huisartsen ook bij deze hogere INR-waarden kiezen voor dosisaanpassing en frequentere INR-controles.

noot 146

Na orale toediening is het effect op de stollingsfactoren waarneembaar na 3-6 uur en is maximaal na 24 uur. Bij ernstige, levensbedreigende bloeding ten gevolge van een tekort aan (actief) vitamine K moeten voor een onmiddellijk effect stollingsfactoren onder de vorm van protrombinecomplex of 'fresh frozen' plasma worden toegediend, aangezien het ongeveer drie uur duurt voor de werking van fytonadenon intreedt.

- Geneesmiddel Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Nederland. Via www.fk.cvz.nl/ (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 147

De voornaamste bezorgdheid is het risico op trombo-embolische events bij het staken van de antitrombose therapie. Het inschatten van het dagelijkse risico van een trombo-embolie wanneer de patiënt niet meer onder antistolling staat, is moeilijk en hangt af van de indicatie voor antitrombose therapie en de aanwezigheid van comorbiditeit.

- Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:901-8.
- Ananthasubramanian K, Beattie JN, Rosman HS, et al. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001;119:478-84.

noot 148

- Douketis JD, Crowther MA, Cherian SS. Perioperative anticoagulation in patients with chronic atrial fibrillation who are undergoing elective surgery: results of a physician survey. *Can J Cardiol* 2000;16:326-30.
- Douketis JD, Crowther MA, Cherian SS, et al. Physician preferences for perioperative anticoagulation in patients with a mechanical heart valve who are undergoing elective noncardiac surgery. *Chest* 1999;116:1240-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Fact Book, 2001-2002. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2003.

noot 149

- Kosteneffectiviteitsstudies wijzen uit dat het gebruik van LMGH in vergelijking met ongefractioneerde heparines bij gehospitaliseerde patiënten een belangrijke kostenbesparing kan opleveren, omdat LMGH door de patiënt zelf of door een thuisverpleegkundige kunnen worden toegediend.
- Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, et al. Comparison of efficacy, safety, and cost of low-molecular-weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol* 2004;93:247-50.
- Amorosi SL, Tsilimingras K, Thompson D, et al. Cost analysis of 'bridging therapy' with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation. *Am J Cardiol* 2004;93:509-11.
- Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, et al. Costs and clinical outcomes associated with low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. *Chest* 2004;125:1642-50.

noot 150

- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecularweight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319-26.
- Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-63.
- Dunn AS, Spyropoulos A, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Perioperative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007;5:2211-8.
- Spyropoulos AC, Dunn A, Turpie AG, et al. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical heart valves on long-term oral anticoagulants: results from the REGIMEN registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:352A.
- Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, geraadpleegd via www.bcfi.be.

noot 151

- Zie hiervoor de wetenschappelijke bijsluiters van de diverse LMGH.
- Wetenschappelijke Bijsluiters. Compendium AVGI, 2008.

noot 152

- Tabel opgesteld op basis van tekst p. S305 van:
- Douketis J, Berger P, Dunn A, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S299-S339.

noot 153

- Voorbeelden van kleinere dermatologische ingrepen zijn: excisie basaal-celcarcinoom, squameus celcarcinoom, actinische keratose en maligne en premaligne naevi.

noot 154

- Douketis J, Berger P, Dunn A, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S299-S339.
- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. 2007. Ook beschikbaar via www.bcsghguidelines.com/pdf/WarfarinandOralSurgery26407.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

Om de fibrinolyse te remmen kan Exacyl® (tranexaminezuur) gebruikt worden: ampullen met 1 g oplossing voor oraal gebruik. Een kleine navraag bij tandartsen leert ons dat zij al snel een vermoeden hebben van een bloedingsgevaar en vlugger geneigd zijn de wonde te hechten of een bloedstelpend verbandje in de wonde aan te brengen.

noot 155

- Drie RCT's en zeven prospectieve cohortstudies geven aan dat het voortzetten van VKA bij kleinere tandheelkundige ingrepen geen klinisch belangrijke toename van majeure bloeding veroorzaakt. Nochtans hadden deze studies onvoldoende power om de mogelijkheid uit te sluiten dat tandheelkundige ingrepen bij patiënten onder VKA een verhoogd risico op klinische relevante mineure bloedingen geven. Zolang hierover geen duidelijkheid is, wordt een lokaal prohemostatisch geneesmiddel toegediend, dat het risico op klinische relevante mineure bloedingen doet dalen.
- Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:248-52.
- Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, et al. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost* 2006;4:688-9.
- Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:131-5.
- Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants: a controlled study. *Aust Dent J* 2003;48:115-8.
- Gaspar R, Brenner B, Ardekian L, et al. Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication. *Quintessence Int* 1997;28:375-9.
- Zanon E, Martinelli F, Bacci C, et al. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:27-30.

noot 156

- Douketis J, Berger P, Dunn A, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S299-S339.

noot 157

- Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987;27:1005-8.

noot 158

- Iorio AM, Camilloni B, Basileo M, et al. Influenza vaccination in patients on long-term anticoagulant therapy. *Vaccine* 2006;24:6624-8.
- Huffman GB. Anticoagulation therapy and the influenza vaccine. *Am Fam Phys* 1995;52:2093.
- Raj G, Kumar R, McKinney WP. Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1995;155:1529-31.

De Domus Medica-aanbeveling 'Preventie van Influenza' maakt geen gewag van problemen onder anticoagulatie.

- Govaerts F, Van de Vyver N, Pilaet A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Preventie van Influenza. *Huisarts Nu* 2006;35:4-18.

noot 159

- www.fnt.nl/pdf/vademecum%20gecorrigeerd.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Leidraad bij het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen. Werkgroep RVT Formulierum. RVT Formulierum 2009.

noot 160

De volgende problemen kunnen zich voordoen bij subcutane injecties van de vaccins:

- Soms hevige lokale reacties na subcutane toediening van geadsorbeerde vaccins (onder andere DTP en hepatitis A) die soms gepaard gaan met koorts of pijn.
- Suboptimale antistoftiter, wat resulteert in een verminderde effectiviteit. Waarschijnlijk leiden subcutaan toegediende vaccins minder vaak tot beschermende antistoffen. Dit geldt in ieder geval voor hepatitis B- en rabiës- en in mindere mate ook voor hepatitis A-vaccinatie. Het is dus van belang om naderhand de antistoftiter te controleren.
- TravelAlert® Guidelines 2007: Gezondheidsrisico's in kaart is een betalend naslagwerk van Nederlandse origine. www.travelalert.nl (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 161

Een recente RCT waarbij de veiligheid van intramusculaire en subcutane griepvaccinatie met dezelfde naald (lengte 16 mm en diameter 0,5 mm) vergeleken werd, toonde een gelijkwaardige veiligheid en geen verschil in hemorragische complicaties.

- Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disorders* 2008; 8:1.

noot 162

Deze aanbevelingen gelden voor de drie VKA. De bepaling van de INR wordt niet beïnvloed door het type VKA, maar door de aanwezige stollingsfactoren. De (pre)analytische variabelen worden beïnvloed door de activatie van stolling, de citraat-plasmaverhouding en het verval van de individuele stollingsfactoren en niet door de VKA.

- Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma based Coagulation assays and Molecular Hemostasis assays; approved guideline -Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Wayne (Pennsylvania): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

noot 163

De evidentie voor deze aanbevelingen is beperkt. Er is op dit ogenblik geen wetenschappelijke onderbouwing om aan het ene advies meer belang te hechten dan aan het andere. De aanvankelijke systematische literatuuroverzichttocht bood geen afdoend antwoord op deze klinische vraag.

- Blombäck M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, et al, on behalf of the ISTH SSC subcommittee on women's health issues. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:855-8.
- Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing 2.5- ml (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-6.
- Seamark D. Validation of current practice and a near patient testing method for oral-anticoagulant control in general practice. *J R Soc Med* 1997; 90:657-60.
- British Standards Institution. Precision of test methods I: guide for determination and reproducibility for a standard test method, BS5497, part 1. London: BSI, 1987.

Toch doen de WHO en de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek enkele aanbevelingen.

- Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 1. Geneva, 15 January 2002. Via whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_DIL_LAB_99.1_REV.2.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Preanalytische voorschriften voor stollingsbepalingen. Sectie Stolling van de SKML, Voorschoten, 2008. Via www.nvkc.nl/kwaliteitsborging/documents/preanalytischevoorschriftenstolling.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

Ook in het artikel van Van Geest-Daolderop worden enkele adviezen gegeven in verband met punctie, analyse en transport.

- van Geest-Daolderop J, Mulder A, et al. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.

noot 164

Dit advies geldt zeker voor het kortwerkend acenocoumarol waar een significant verschil in INR werd vastgesteld naargelang het product 25 uur of 15 uur voor de bloedafname werd ingenomen. Men adviseert tevens om acenocoumarol steeds op hetzelfde tijdstip in te nemen.

- van Geest-Daolderop J. Antistolling binnen de grenzen [proefschrift]. Universiteit Amsterdam, 2008.

noot 165

- van Geest-Daolderop J, Mulder A, et al. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.

noot 166

- Pollack B, Schved J-F, Boneu B. Preanalytical recommendations of the "Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)" for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis* 2001;31:61-8.

- Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Short-term venous stasis influences routine coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16:453-8.

noot 167

Onafhankelijk van de citraatconcentratie leidt zowel ondervulling als overvulling van de buisjes tot een andere verhouding tussen citraat en calcium waardoor dit de INR-bepaling zal beïnvloeden. Er zal door het labo dan ook meestal geen bepaling op uitgevoerd worden.

- Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing 2.5- ml (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-6.

noot 168

In de literatuur is geen volledige overeenstemming te vinden in verband met het nut van het omdraaien van de tube. Soms wordt gevonden dat (enkele keren) omdraaien betere resultaten geeft.

- Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing 2.5- ml (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-6.
- van Iversen LH. Pre-analytic variation in the measurement of sensitive markers of coagulation and fibrinolysis The influence of venipuncture and mixing of blood. *Haemostasis* 1997;27:119-24.
- van Geest-Daolderop J, Mulder A, et al. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.

Soms wordt geen verschil gevonden:

- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, transport and processing of blood specimens for testing Plasma based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, Approved guideline-5TH Edition 2008 H21-A5 replaces H21-A4, Vol 23 n°35.

noot 169

- van Geest-Daolderop J, Mulder A, et al. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and general performance of coagulation assays. Approved guideline H21-A3, 3rd ed. Wayne, PA: NCCLS, 1998.

noot 170

- Van Royen P. GRADE. Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;37:505-9.
- www.gradeworkinggroup.org/index.htm (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129: 174-81.

noot 171

- www.vibast.be (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 172

- 92.48.206.35/~deckmyn/bsth/images/stories/File/word%20en %20pdf %20files/zakboekje-nederlands.pdf (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009).

noot 173

Deze ervaring zou dus moeten kunnen stoelen op 'normen'. Studies hebben uitgewezen dat de arts deze normen niet altijd kent en er dus geen expertise kan mee opbouwen.

- Kristoffersen AH, Thue G, et al. Postanalical external quality assessment of warfarin monitoring in primary health care. *Clin Chem* 2006; 52:1871-8.

noot 174

Uit de toetsing bij huisartsen blijkt geen nood te bestaan aan een dergelijk algoritme, men werkt 'intuïtief' wellicht op basis van ervaring. Nochtans meent de auteursgroep dat het gebruik van een schema betere kwaliteit kan opleveren.

noot 175

- Ebell MH. Evidence-based adjustment of warfarin. *Am Fam Physician* 2005;71:1979-82.

noot 176

Dit is een schema voor warfarine. Voor acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) stellen we 0,53 voor als omzettingfactor van warfarine naar acenocoumarol en 0,41 als omzettingfactor van warfarine naar fenprocoumon. Dit betekent dat de weekdosis van 30 mg warfarine overeenkomt met een weekdosis acenocoumarol van $30 \times 0,53 \text{ mg} = 15,9 \text{ mg}$. Dit is ongeveer factor 2, dus een relatief eenvoudige conversie.

Maar toch zal men soms moeten werken met oneven dosissen van acenocoumarol, wat aanleiding kan geven tot significante INR-schommelingen. Helaas verschilt de eenheidsdosis van Marevan®-tabletten (= 5 mg) niet met een factor 2 van de eenheidsdosis van Sintrom®-tabletten (1-4 mg), waardoor een weekschema uitgedrukt in verschillende tabletten moeilijker te converteren is. Via een tussenstap van dagdosis uitgedrukt in mg in plaats van tablet, moet dit wel kunnen.

- van Leeuwen Y, Rosendaal Frits R, van der Meer Felix JM. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: Acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb Res* 2008;123:225-30.
- Kristiansen C, Lassen JF, Dahler-Eriksen BS, et al. Evaluation of a simple dosage scheme for transition from phenprocoumon to warfarin in oral anticoagulation. *Thromb Res* 2000;98:157-63.
- Marco F, Gutiérrez JI, Orkolaga K, et al. Patients who take uneven doses of acenocoumarol exhibit significant fluctuating levels of anticoagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:509-12.

noot 177

De tabletten zijn gemakkelijk in twee te delen, want voorzien van een kleine deellijn. Het verder delen van deze halve comprimés in twee kwartjes van 1,25 mg is minder precies en wordt afgewezen als onbetrouwbaar.

noot 178

- Anticoagulation management service for health professionals: Warfarin dose adjustment www.med.umich.edu/cvc/prof/anticoag/dose.htm (laatst geraadpleegd op 14 januari 2010).

noot 179

- Joret V. Systematiseren van de opvolging van de patiënten onder orale anti-stollingstherapie in twee huisartsen duopraktijken [master-na-master-thesis voor de opleiding huisartsgeneeskunde], mei 2009.

noot 180

- Gailly J, Gerkens S, Van den Bruel A, et al. Gebruik van point-of-care systemen bij patiënten met orale anticoagulatie: een Health Technology Assessment.

KCE reports 117A. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, 2009. Te raadplegen via http://kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5262&CREF=14114

(laatst geraadpleegd op 30 december 2009).

noot 181

De Adapte-procedure is een internationaal stapsgewijze en gestructureerde procedure voor het adapteren van richtlijnen naar de lokale context. Deze procedure werd uitgewerkt door de Adapte Working Group:

- www.adapte.org (laatst geraadpleegd op 31 december 2009).
- Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18:167-76.

noot 182

PICO staat voor: Patient (Population) - Intervention - Comparison - Outcome.

noot 183

Het AGREE-instrument is een 'checklist' die een systematisch kader biedt om de kwaliteit van richtlijnen te beoordelen, waaronder het ontwikkelingsproces en de verslaglegging. Dit instrument is tot stand gekomen via een internationaal samenwerkingsverband van onderzoekers uit dertien landen met als doel de methodologie van richtlijnontwikkeling en implementatie te onderzoeken en op elkaar af te stemmen.

noot 184

- www.gradeworkinggroup.org/index.htm

noot 185

- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006;129:174-81.
- Van Royen P. Grade. Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;38:505-9.

noot 186

- Michels J, Goossens M, Van Royen Paul, et al. Het toetsen van aanbevelingen bij huisartsen: garantie voor een betere kwaliteit. *Huisarts Nu* 2008;37:510-4.

Deze aanbeveling kwam tot stand
onder de coördinatie van
de commissie Aanbevelingen
van Domus Medica vzw:
prof. dr. Paul Van Royen, prof. dr. An De Sutter,
dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips,
dr. Frans Govaerts, dr. Nathalie Van de Vyver,
dr. Esther van Leeuwen, dr. Philip Koeck,
dr. Peter Leysen, dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens,
dr. Nicolas Delvaux en Martine Goossens.

© **Domus Medica vzw**
Sint-Hubertusstraat 58
2600 Berchem

Tel. 03 281 16 16
Fax 03 218 51 84
E-mail: secretariaat@domusmedica.be

www.domusmedica.be

Met de steun van de FOD Volksgezondheid,
Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

