

anticoagulatie en antiaggregatie
praktische gids



Voorwoord

Vanuit het HABO (HuisArtsen Brugge en Omstreken) werd de nood aan een beter communicatiemiddel voor het gebruik van antico naar voor gebracht. In het SPOC groeide het besef dat een consensus voor het praktische gebruik van anticoagulatie en antiaggregatie bijzonder waardevol zou zijn. In dit vakgebied is veel literatuur beschikbaar, maar het praktische gebruik van anticoagulatie is toch nog vaak 'natte vinger' werk.

Dit heeft geleid tot het ontwerpen van een anticopas met een vast en vervangbaar deel, passend in de portefeuille. Tevens werden ontwerpteksten gemaakt met praktische richtlijnen in de drie voornaamste gebieden: cardiologie, neurologie en perifere bloedvaten. De inleiding bespreekt de producten en legt de nadruk op het perioperatief beleid.

Deze teksten werden ter discussie voorgelegd aan de specialisten van de volgende ziekenhuizen: AZ Koningin Fabiolaziekenhuis Blankenberge, Elisabeth ziekenhuis Sijsele, AZ OLV ter Linden Knokke, AZ St Jan Brugge en AZ St Lucas Assebroek. Tenslotte werd de tekst door Prof. Dr. Verhaeghe KU Leuven kritisch nagelezen.

Wij zijn ons ten volle bewust van de beperkingen van het eindresultaat. Waar mogelijk is de literatuur het draagvlak, maar in de 'grijze zones' waren praktische keuzes noodzakelijk.

De tekst zal beschikbaar zijn op de website van het KGBN.

Alle suggesties en aanvullingen zijn welkom.

- inleiding: dominiek.vankersschaever@ezs.zvl.org
- cardiologie: luc.missault@azbrugge.be
- neurologie: philippe.maere@pandora.be
- perifere vaten: philippe.marc@skynet.be

Met dank aan:

Dr. D.Decoo, Dr. J.De Letter, Dr. F.Devlieghere, Dr. J.Marysael,
Dr. Y.Vandekerckhove, Dr. M.Vandemeulebroucke, Dr. G.Vanhooren,
Dr. S.Verstraete

Namens het SPOC (SPecialisten Overleg Comité)

Inhoud

A. Inleiding: producten, perioperatief beleid en primaire preventie	8
1. Antiaggregatie	8
1.1. producten	8
1.1.1. acetylsalicylzuur	8
1.1.2. thienopyridines	9
1.1.3. dipyridamole	10
1.2. perioperatief beleid	10
2. Anticoagulatie	13
2.1. producten	13
2.1.1. heparines	13
2.1.2. vit K antagonisten	15
2.2. perioperatief beleid	19
bridging therapie	20
3. Primaire preventie	21
3.1. reductie risicofactoren	21
3.2. antiaggregatie en anticoagulatie	21
3.2.1. atherotrombose	21
3.2.2. emboligeen mechanisme	22
B. Antiaggregatie en anticoagulatie in de cardiologie	23
1. Coronair lijden	23
1.1. producten	23
1.1.1. acetylsalicylzuur	23
1.1.2. heparine en LMWH	23
1.1.3. ticlopidine	23
1.1.4. clopidogrel	23
1.2. pathologie	23
1.2.1. stabiel coronair lijden	23
1.2.2. recidief infarct onder acetylsalicylzuur	23
1.2.3. acute medicatie bij ACS	24
2. Coronaire en cardiale transkatheter interventies	24
2.1. algemeen	24
2.2. coronaire interventie	24
2.2.1. electieve ingreep met BMS	24
2.2.2. electieve ingreep met DES	24
2.2.3. coronaire stent bij patiënt onder OAC	24
2.2.4. interventie voor ACS	24

2.3. intracardiale interventie	25
2.3.1. PFO sluiting	25
2.3.2. ablatie	25
3. Voorkamerfibrillatie	25
3.1. chronische voorkamerfibrillatie	25
3.2. acute voorkamerfibrillatie	25
3.3. perioperatief beleid	26
4. Kleplijden	26
4.1. mitraalklepplastie of bioprothese	26
4.2. mechanische klepprothese	26
4.3. perioperatief beleid	26
C. Antiaggregatie en anticoagulatie in de neurologie	27
1. Inleiding: het ischemisch vaataccident	27
2. Secundaire preventie: controle risicofactoren	27
3. Secundaire preventie: medicamenteus	28
3.1. cardiogene embolisatie	28
3.2. trombotisch mechanisme	28
3.2.1. antiaggregatie	28
3.2.2. anticoagulatie	29
3.3. specifieke risicogroepen	30
3.3.1. arteriële dissectie	30
3.3.2. patent foramen ovale	31
3.3.3. hyperhomocysteinemie	32
3.3.4. hypercoagulopathie	32
3.3.5. sikkelcelziekte	33
3.3.6. cerebrale veneuze sinustrombose	33
3.3.7. CVA en TIA bij vrouwen	34
4. Antiaggregatie en anticoagulatie en cerebrale bloeding	34

D. Antiaggregatie en anticoagulatie bij pathologie van de perifere vaten	35
1. Perifere vaten	35
1.1. atherosclerotische aantasting onderste ledematen	35
1.1.1. pathologie	35
1.1.2. antiplaatjesbehandeling	35
1.1.3. secundaire preventie	35
1.1.4. verbetering van symptomen	36
1.2. perifere vasculaire reconstructie	36
1.3. endovasculaire procedure	36
2. Diepe veneuze trombose/longembolus (DVT/LE)	37
2.1. preventie DVT/LE	37
2.1.1. risicofactoren voor DVT/LE	37
2.1.2. bepalen van risico per individuele patiënt	37
2.1.3. mechanische methoden van preventie	38
2.1.4. anticoagulatie methoden	38
2.1.5. preventie naar gelang risicogroepen	39
2.2. behandeling DVT/LE	44
2.3. zwangerschap en veneuze trombose	45
2.4. oppervlakkige flebotrombose	47
2.4.1. bepalen geassocieerd DVT	47
2.4.2. behandeling	47
2.4.3. bij uitbreiding in VSM, VSP cross of in het diep veneus systeem zelf	47
2.5. toeristenklasesyndroom	48
2.5.1. preventie vanaf vluchten >6u	48
2.5.2. hoogrisicopatiënten	48
3. carotis pathologie	48
3.1. carotis endarterectomie	48
3.2. carotis dilatatie	48

Afkortingen	49
--------------------	-----------

Korte inhoud

A. Inleiding: producten, perioperatief beleid en primaire preventie

1. Antiaggregatie
2. Anticoagulatie
Bridging
3. Primaire preventie

B. Antiaggregatie en anticoagulatie in de cardiologie

1. Coronair lijden
2. Coronaire en cardiale transcatheter interventies
3. Voorkamerfibrillatie
4. Kleplijden

C. Antiaggregatie en anticoagulatie in de neurologie

1. Inleiding: het ischemisch vaataccident
2. Secundaire preventie: controle risicofactoren
3. Secundaire preventie: medicamenteus
4. Antiaggregatie en anticoagulatie en cerebrale bloeding

D. Antiaggregatie en anticoagulatie bij pathologie van de perifere vaten

1. Perifere vaten
2. Diepe veneuze trombose/longembool
3. Carotis pathologie

Afkortingen

A. Inleiding

producten, perioperatief beleid en primaire preventie

I. Antiaggregatie

I.1. Producten

■ Acetylsalicylzuur

WERKING

Irreversibele acetylactie cyclo-oxygenase met langdurig effect

plaatjes: daling productie TXA₂

waardoor inhibitie van aggregatie

PRODUCTEN

niet-maagsapresistente	
Aspirine	100 mg
Cardiphar	80 mg
Dispril	75 mg
maagsapresistente	
Asaflow	80 mg en 160 mg
Cardioaspirine	100 mg
intraveneus	
Aspegic	900 mg (lysine-acetylsalicylzuur = 500mg acetylsalicylzuur)

GEBRUIK

- **dosis**
⇒ 80 - 300 mg/d
- **oplaaddosis**
⇒ 160 mg in niet-enteric-coated vorm of geplette enteric-coated vorm
- **antidota**
⇒ plaatjestransfusie

INTERACTIE MET NSAID

- NSAID's selectieve competitie voor cyclo-oxygenase, echter reversibele binding
- amper irreversibele cox-inhibitie indien ibuprofen ingenomen vóór acetylsalicylzuur
- invloed van NSAID's pas indien > 60 dagen per jaar
- geen duidelijk anti-aggregerevend effect van NSAID alleen

■ Thienopyridines

WERKING

- blokkering ADP-gemedieerde aggregatie door binding aan adenosine-receptor
- inhibitie van expressie van GP IIb/IIIa

PRODUCTEN

clopidogrel	Plavix	75 mg 1x/d
ticlopidine	Ticlid	250 mg 2x/d

Ticlopidine:

GEBRUIK

- **dosis**
 - ⇒ 2 x 250 mg/d
 - ⇒ geen aanpassing bij nierlijden, wel bij leverlijden (1/dag)
- **bijwerkingen**
 - ⇒ agranulocytose, leucopenie, trombopenie, aplastische anemie, TTP, leverlijden, rash
 - ⇒ controle om de 2 weken gedurende eerste 3 mnd, daarna om de 6 mnd
- **antidota**
 - ⇒ plaatjestransfusie

Clopidogrel:

GEBRUIK

- **dosis**
 - ⇒ 75 mg/d
 - ⇒ geen aanpassing bij nierlijden, wel bij leverlijden
- **oplaaddosis**
 - ⇒ 300 mg in acute omstandigheden (4co)
- **bijwerkingen**
 - ⇒ beduidend minder dan bij ticlopidine
- **antidota**
 - ⇒ plaatjestransfusie

■ Dipyridamole

WERKING

Inhibitie van cAMP fosfodiësterase waardoor toename cAMP

- inhibitie van plaatjesaggregatie
- vasodilatatie coronaire microvessels

PRODUCTEN

dipyridamole alleen	
Coronair	75 mg
Persantine	75 mg
Persantine retard	200 mg
talrijke generische producten	
combinatie met acetylsalicylzuur	
Aggrenox	200 mg persantine 25 mg acetylsalicylzuur

I.2. Perioperatief beleid

trombogeen risico afwegen tov bloedingsrisico

■ Trombogeen risico

ZEER HOOG RISICO

- <1 mnd na ACS met angor
- <1 mnd na BMS
- <6 mnd na DES
- <1 wk na stroke/TSI

HOOG RISICO

- 1-12 mnd na ACS met angor
- 1-12 mnd na PCI met BMS
- 6-12 mnd na PCI met DES
- 1 week-3 mnd na stroke/TSI
- intermitterende claudicatio

LAAG RISICO

- >12 mnd na ACS zonder angor
- >12 mnd na PCI met stent
- >3 mnd na stroke/TCI

■ **Bloedingsrisico**

ZEER HOOG RISICO

- retina ingreep
- intracerebrale ingreep

HOOG RISICO

- intra-abdominale heekunde
- vasculaire heekunde
- orthopedie
- prostatectomie of blaasheekunde
- hartklepheelkunde
- CABG
- intrathoracale heekunde
- kankerheelkunde
- pacemakerimplantatie
- biopsie niet afduwbaar
- arteriepunctie niet afduwbaar
- epidurale en spinale anesthesie

LAAG RISICO

- diagnostische endoscopie
- cataract ingreep
- orale heekunde/dentale extractie
- artrocentese
- cutane heekunde
- hernia ingreep
- scrotale heekunde
- coronarografie
- electrofysiologisch onderzoek

■ **Beleid**

Opmerkingen:

- **bij hoog en zeer hoog risico op trombose**
 - best uitstellen van ingreep tot het tromboserisico voorbij is
 - bij coronaire stentplaatsing
indien strikte indicatie voor operatief ingrijpen op voorhand gekend,
best een BMS
 - indien toch de keuze wordt gemaakt om peroperatief antiaggregatie
verder te zetten en er een per- of postoperatieve bloeding optreedt,
kunnen bloedplaatjes gegeven worden

• **tijdstip stop en herstart**

- indien onderbreken acetylsalicylzuur, clopidogrel of ticlopidine aangewezen
 - stop 8 dagen voor ingreep
 - onafhankelijk van halfwaardetijd van product
 - wel van levensduur plaatjes
 - herstart 1-3 dagen na ingreep afhankelijk van hemostase
- LMWH (bridging therapie)
 - zin of effect is nooit aangetoond!!
 - start 4 dagen voor ingreep
 - stop 24u na herstart antiaggregans
 - dosis: de helft van de therapeutische dosis
- orale ingrepen:
 - tranexamine (exacyl) mondspoeling

risico op bloeding	risico op trombose laag
zeer hoog	stop clopidogrel én acetylsalicylzuur
hoog	stop clopidogrel én acetylsalicylzuur
laag	verderzetten monotherapie met acetylsalicylzuur of clopidogrel

risico op bloeding	risico op trombose hoog
zeer hoog	verderzetten acetylsalicylzuur, stop clopidogrel
hoog	verderzetten acetylsalicylzuur of clopidogrel overweeg LMWH bridging
laag	verderzetten acetylsalicylzuur en clopidogrel

risico op bloeding	risico op trombose zeer hoog
zeer hoog	verderzetten acetylsalicylzuur, stop clopidogrel overweeg LMWH bridging
hoog	verderzetten acetylsalicylzuur of clopidogrel overweeg LMWH bridging
laag	verderzetten acetylsalicylzuur en clopidogrel

2. Anticoagulatie

2.1. Producten

- Heparines:
 - UFH (unfractionated heparine)
 - LMWH (low molecular weight heparine)
 - LMW Heparinoïden
- Vitamine K-antagonisten
- Thrombine-inhibitoren
- Specifieke factor Xa-inhibitoren

■ Heparines

WERKING

- **UFH: niet-gefractioneerde heparines**
 - katalyseert de inactivatie van trombine en Xa door complex te vormen met Antithrombine (AT) neutraliseert bijna alle stollingsfactoren: II, X, IX, XII, XI
 - bindt aan plasma-eiwitten waardoor onbetrouwbare biologische beschikbaarheid
- **LMWH: low molecular weight heparines**
 - inactivatie van Xa:
 - minder effect op thrombine dan UFH gezien te weinig saccharides om ternair complex te vormen met thrombine en AT
 - door depolymerisatie van UFH:
 - kleiner molecule welke niet bindt aan plasma-eiwitten met betrouwbaarder profiel

VGL. LMWH MET UFH

voordelen t.o.v. UFH

- langer halfleven, betere biologische beschikbaarheid
- anticoagulerend effect is gerelateerd aan gewicht, vaste dosis
- geen monitoring nodig
- minder HIT type 2
- geen verhoging van aantal osteoclasten en activiteit, dus minder botverlies
- veilig in thuisbehandeling

PRODUCTEN EN DOSIS

enoxaparine	Clexane	10mg: 1000 IE anti-Xa	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg 100 mg 120 mg 150 mg	0.2 ml 0.4 ml 0.6 ml 0.8 ml 1 ml 0,8 ml 1 ml
dalteparine	Fragmin		2.500 IE anti-Xa 5.000 IE 7.500 IE 10.000 IE 12.500 IE 15.000 IE 18.000 IE iv 10.000 IE	0.2 ml 0.2 ml 0.75 ml 1 ml 0.5 ml 0.6 ml 0.72 ml 4 ml
nadroparine	Fraxiparine	38 IE anti-Xa PE = 41 IE anti-Xa	2.850 IE anti-XaPE 3.800 IE 5.700 IE 7.600 IE 9.500 IE	0.3 ml 0.4 ml 0.6 ml 0.8 ml 1 ml
	Fraxodi		11.400 IE 15.200 IE 19.000 IE	0.6 ml 0.8 ml 1 ml
tinzaparine	Innohep		2.500 IE antiXa 3.500 IE 4.500 IE 10.000 IE 14.000 IE 18.000 IE iv 20.000 IE	0.25 ml 0.35 ml 0.45 ml 0.5 ml 0.7 ml 0.9 ml 2 ml

		therapeutisch	preventief volgens risicoprofiel
Clexane	0.1 ml = 1000 IE AXa	0.1ml/10kg of 1mg/kg/12u	beperkt: 20 mg/d hoog: 40 mg/d
		1.5mg/kg/24u	
Fragmin	0.1 ml = 1000 IE AXa	100 IE/kg/12u	beperkt: 2500 IE/d hoog: 5000 IE/d
Fraxiparine	0.1 ml = 1000 IE AXa	0.1ml/10kg/12u	beperkt: 0.3 ml/d matig: 0.4 ml/d hoog: 0.6 ml/d
Fraxodi	0.1 ml = 2020 IE AXa	0.1ml/10kg/24u	
Innohep	0.1 ml = 1000 IE AXa	175IE/kg/24u	beperkt: 0.25 ml/d matig: 0.35 ml/d hoog: 0.45 ml/d

GBRUIK

- duur therapie: minimaal vijf dagen
- dosis halveren bij crea klaring < 30 ml/min, zo ook bij ouderen geen reductie nodig bij tinzaparine (wel bij klaring < 20)
- maximale dosis: 1 ml
- antidota: (beperkt werkzaam)
10mg = 1ml protamine voor 1.000 IE
- controle plaatjes zo gebruik langer dan 5 dagen

■ Vitamine-K antagonisten

WERKING

- inhibitie t.h.v de lever van gammacarboxylatie van:
 - ⇒ stollingsfactoren: II, VII, IX, X
 - ⇒ stollingsinhibitoren: proteïne C en S
- snelst effect op VII (VII heeft kortste halfleven) waardoor INR waarde hoger is dan effectief antistollingseffect
- initieel paradoxaal verhoogde stollingsneiging door depletie proteïne C en S

PRODUCTEN

product	merknaam	dosis	T½
fenprocoumon	Marcoumar®	3 mg	140 à 160 uur
warfarine	Marevan®	5 mg	20 à 60 uur
acenocoumarol	Sintrom®	1 en 4 mg	8 uur

Warfarine

enige voorkeur voor warfarine

- beste halfwaardetijd
 - ⇒ Sintrom te kort: INR te variabel
 - ⇒ Marcoumar te lang:
 - langere oplaadtijd
 - langere neutralisatietijd
 - vaak terug verhogen INR paar dagen na vitamine K
- alle studies met warfarine uitgevoerd
- alle instructies in guidelines voor warfarine opgegeven
- product blijft beschikbaar, voorlopig niet terugbetaald

OPLADEN

- **dosis**
 - ⇒ individueel en in tijd zeer variabel
 - ⇒ afhankelijk van streef INR (international normalised ratio)
- **oplaaddosis** (warfarine als vb. gebruikt) ter discussie
 - ⇒ 10 mg (2co) gedurende twee dagen
 - ⇒ of 5 mg per dag
 - ⇒ zeker 5 mg bij ouderen, leverlijden, hartfalen
 - ⇒ beginfase overlappen met LMWH
 - bij hoogrisicopatiënten
 - LMWH pas stop zo INR >24u therapeutisch
 - ⇒ streef INR pas na 5 dagen

CONTROLE

- **bij opstarten**
 - eerste maal na 3 dagen
 - eerste 2 weken om de 4 dagen
 - daarna wekelijks
- **indien nieuwe interfererende medicatie**
 - wekelijks
- **zo stabiel**
 - maandelijks

BLOEDINGSRISICO

- verhoogt sterk zo INR>4
 - ⇒ slechte compliantie
 - ⇒ onstabiele INR controle
- leeftijd>75j
- hypertensie
- alcoholmisbruik, leverlijden
- bloedingstoornis
- voorgeschiedenis van
 - ⇒ GI bloeding
 - ⇒ CVA
 - ⇒ recent trauma
 - ⇒ frequent vallen (>3x per jaar)
- medicatie (acetylsalicylzuur, NSAID)

ONTREGELING

geen bloeding	INR <2 of 3-4	⇒ totale weekdosis met 5-20% aanpassen
	INR 4-10	⇒ 1 à 2 dagdosissen overslaan ⇒ herstart lagere dosis ⇒ frequentere controle
		⇒ hoog risico op bloeding: ⇒ geef vit K 1-2 mg per os
mineure bloeding	INR <5	⇒ 1 dagdosis overslaan ⇒ herstart lagere dosis
	INR 5-9	⇒ 1 dagdosis overslaan ⇒ vit K 1-2 mg per os
	INR >9	⇒ vit K 4 mg per os ⇒ pas herstarten zo INR therapeutisch
majeure bloeding (hemodyn. weerslag)		⇒ vit K 10 mg iv ⇒ zonodig PPSB of FFP

- Konakion (vitamine K) praktisch
 - ⇒ enkel per os of IV toedienen (niet IM!!)
 - ⇒ pediatrie ampulles 2 mg / 0.2 ml
 - ⇒ volwassen ampulles 10 mg / 1 ml
 - IM-IV ampulle kan peroraal gebruikt worden
 - 2 druppels = 0.1 ml = 1mg

INTERFERENTIE

• **interfererende voeding**

- ⇒ versterkte werking
acute alcoholinname
- ⇒ gedaalde werking
 - chronische alcoholinname (verhoogde metabolisatie)
 - bladgroenten (bevatten vitamine K)
 - orgaanvlees (vb lever)

• **interfererende medicatie**

- ⇒ Acetylsalicylzuur en NSAID
 - gastro-intestinale toxiciteit
 - verhogen effect van antico
 - via plaatjeswerking

versterken warfarine effect	verzwakken warfarine effect
Acetaminofen	Azathioprine
Allopurinol	Antithyroide medicatie
Anabole steroïden	Carbamazepine
Aspirine	Dicloxacilline
Amiodarone	Glutethimide
Cefalosporines	Griseofulvine
Cimetidine	Haloperidol
Ciprofloxacine	Nafcilline
Clofibraat	Orale contraceptieve
Clopidogrel	Phenobarbital
Diclofenac	Rifampicine
Disulfiram	
Erytromycine	
Fluconazole	
Fluoxetine	
Glucagon	
Metronidazole	
Macroliden	
Omeprazole	
SSRI	
Bactrim	
Tamoxifen	
Thyroid hormoon	
Tolbutamide	

• **andere aandoeningen die interfereren met absorptie en metabolisatie**

- ⇒ diarree
- ⇒ toegenomen hartfalen
- ⇒ koorts
- ⇒ gedaalde leverfunctie

2.2. Perioperatief beleid

- **algemeen**

bloedingsrisico afwegen ten opzichte van tromboembolisch risico

geschat jaarlijks trombo-embolisch risico zonder anticoagulatie		
acute veneuze trombo-embolie	Iste mnd	40%
	2-3de mnd	10%
recurrente trombo-embolie		10-15%
VKF		4-5%
VKF met voorafgaande trombo-embolie		12%
mechanische hartklepprothese		10-25%
recurrente arteriele trombo-embolie	Iste mnd	15%

- **mineure heelkunde**

- ⇒ tandingrepen,
 - ⇒ huidingrepen,
 - ⇒ cataract (afhankelijk van verdovingswijze),
 - ⇒ gewrichts- en zachte weefselinjecties, gewrichtspunctie,
 - ⇒ gastro- en coloscopie zonder biopsie
- in principe kan anticoagulatie verdergezet, indien INR niet supratherapeutisch
bij mondingreep kan tranexamine gebruikt worden

- **majeure heelkunde**

- ⇒ streef INR <1.5
- ⇒ duur stoppen voor ingreep
 - Marevan: 6 dagen
 - Marcoumar: 10 dagen
 - Sintrom: 3 dagen
- ⇒ zo INR >3: vroeger stoppen
- ⇒ controle INR dag voor ingreep
- ⇒ zo dringende heelkunde: geef Konakion per os of IV

vervangings therapie (bridging therapie) (geen Evidence Based guidelines)

laag risicopatient	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ geen vervanging nodig ⇒ of hoog profylactisch (3.500-4500 antiXa)
matig risicopatient	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ LMWH: <ul style="list-style-type: none"> - helft van therapeutische dosis (100 anti-Xa per kg 1/dag) - Clexane: 1 mg/kg 1/dag - Fraxiparine: 0.1 ml/10 kg 1/dag ⇒ laatste toediening 12u voor ingreep ⇒ herstart 12u na heelkunde, ⇒ bij hoog bloedingsrisico postop, herstarten met preventieve dosis ⇒ stop LMWH pas 24 u na bereiken streef INR ⇒ herstart orale anticoagulatie zodra geen risico meer op bloeding
hoog risicopatient	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ wie: <ul style="list-style-type: none"> - recente veneuze trombo-embolie (1 mnd) - oudere kunstklep - mitraalkunstklep - doorgemaakt embolisch event (TIA,CVA) ⇒ vervanging door <ul style="list-style-type: none"> Clexane 1.5 mg/kg 1/dag, Clexane 1 mg/kg 2/dag, Fraxodi 0.1 ml/10 kg 1/dag ⇒ laatste toediening ochtend van de dag voor ingreep

3. Primaire preventie

3.1. Reductie van de risicofactoren

Hypertensie, diabetes, hyperlipidemie, nicotine, abdominale obesitas, alcoholgebruik, dieet, psychosociale situatie.

3.2. Antiaggregatie en anticoagulatie als medicamenteuze preventie

■ Atherotrombotisch mechanisme

Acetylsalicylzuur

HIGH RISK

- diabetes
- asymptomatische carotisstenose
- hypercholesterolemie
- hypertensie >150 mm hg systolisch
- nicotine
- leeftijd >65j voor mannen, >70j voor vrouwen
- gedocumenteerd coronair, cerebrovasculair, perifere arteriële lijden (E/A index > 0,85)

LOW RISK

- Totaal cholesterol: 160-199
LDL 100-129
HDL >45 voor mannen
>55 voor vrouwen
- bloeddruk <120 mm hg systolisch, <80 mm hg diastolisch
- geen nicotine
- geen diabetes

Hoe hoger het cardio-vasculair risico des te gunstiger de verhouding tussen de preventie van een vasculair ischemisch voorval en het risico op een **majeure bloeding**.

PRIMAIRE PREVENTIE AANBEVELING

- 1) Komen in aanmerking: **vnl. de high risk** patiënten met een 10 jaars risico op cardiovasculaire aandoening van meer dan 10%.
(*American Heart Association/ACC Scientific Statement. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assesment equations. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P et al. Circulation 1999;100: 1481-1492*).
Alle diabetici met bijkomend cardiovasculair risico.
- 2) De **laagste dosis** moet worden gekozen waarvan de effectiviteit is bewezen: 75 tot 160 mg/dag. Een hogere dosis = niet efficiënter en meer risico op bloedingen en gastroënterologische complicaties.
- 3) **Dagelijkse toediening.**

Associatie van acetylsalicylzuur

met ⇒ clopidogrel
 ⇒ dipyridamole
 ⇒ anticoagulering

Geen studies in primaire preventie. **Geen aanbeveling.**

■ Emboligeen mechanisme

Cardiogene embolisatierisico en voorkamerfibrillatie. Cfr. B.3.

Primaire preventie zal zich dan ook vooral richten naar de beïnvloedbare risicofactoren bij hoog risicopatiënten.

B. Antiaggregatie en anticoagulatie in de cardiologie

I. Coronair lijden

I.1. Producten

■ Acetylsalicylzuur (75 tot 160 mg per dag)

- eerste keuze in secundaire preventie
- verbetert eventvrije overleving
- goedkoop

■ Heparine/LMWH subcutaan

- bijkomende verbetering van de prognose
- enkel voor korte termijn behandeling, namelijk acute coronaire syndromen

■ Ticlopidine

- krachtig antiaggregerend effect
- gevaarlijke bijwerkingen (cfr supra)
- bloedcontrole (vooral tijdens de eerste weken)

■ Clopidogrel

- valabel alternatief voor acetylsalicylzuur
- bvb bij bijwerkingen voor / contra-indicaties tegen acetylsalicylzuur
- probleem terugbetaling
- te hoge kostprijs voor systematische toediening ipv acetylsalicylzuur
- enkel bij voorafgaandelijk perifeer vaatlijden lijkt clopidogrel superieur
- dosis acetylsalicylzuur reduceren <100 mg

I.2. Pathologie

■ Stabiel coronair lijden

- acetylsalicylzuur 75 tot 160 mg per dag of
- clopidogrel 1 x 75 mg per dag

■ Recidief infarct ondanks acetylsalicylzuur:

- combinatie acetylsalicylzuur (75-100 mg) met clopidogrel of
- clopidogrel alleen

■ Acute medicatie bij acuut coronair syndroom

- acetylsalicylzuur 160 mg + clopidogrel in ladingsdosis van 300 mg (4 co)
- na de acute fase langdurige combinatietherapie (acetylsalicylzuur 75-100 mg) (1 jaar waarschijnlijk voldoende)

2. coronaire en cardiale transcatheter interventies

2.1. Algemeen

- combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel aangeraden
- terugbetalingscriteria beperken het gebruik van clopidogrel zodat als alternatief ticlopidine geldt
- tijdens deze behandelingsperiode worden electieve niet-cardiale ingrepen bij voorkeur uitgesteld indien mogelijk, zoniet geldt subcutane heparine als vervanger, evenwel niet toe te dienen op de dag van de ingreep.

2.2. Coronaire interventie

■ Electieve stenting met bare metal stent (BMS)

- acetylsalicylzuur (75-100 mg) gecombineerd met ticlopidine 2 x 250 mg per dag gedurende één maand conform de terugbetaling; daarna acetylsalicylzuur in monotherapie

■ Electieve stenting met een drug eluting stent (DES)

- tragere reëndothelialisatie
- 6 maanden combinatie acetylsalicylzuur met clopidogrel of ticlopidine naargelang terugbetaling

■ Coronaire stenting bij een patient onder anticoagulatie

- clopidogrel toegevoegd aan de anticoagulatie

■ Coronaire transcatheter interventie voor acuut coronair syndroom

- cfr behandeling acuut coronair syndroom

2.3. Intracardiale interventie

■ Transcatheter sluiting van ASD of PFO met “occlusion device”

- acetylsalicylzuur én clopidogrel of ticlopidine 3 mnd daarna monotherapie acetylsalicylzuur 3 mnd

■ Ablatie van ritmestoornissen

- acetylsalicylzuur 1 maand.

3. Voorkamerfibrillatie/flutter (VKF)

3.1. Chronische voorkamerfibrillatie

risicofactoren voor thrombo-embolische complicaties bij VKF

- leeftijd ouder dan 65 jaar
- hypertensie
- diabetes
- elke hartaandoening
- TIA/CVA

- **indien minstens 1 van deze risicofactoren**
⇒ coumarinepreparaten met streef INR tussen 2 à 3
- **indien geen risicofactoren (lone atrial fibrillation)**
of contra-indicatie voor anticoagulatie
⇒ acetylsalicylzuur in hoge dosis van 325 mg (guidelines, geen EBM)

3.2. Acute voorkamerfibrillatie:

- **binnen de 48 uur**
 - elektrisch reconverteren onder standaardheparine of LMWH
 - daarna minstens vier weken anticoagulatie gevolgd door bovenstaand schema
- **na 48 uur (persistente voorkamerfibrillatie)**
 - eerst 4 weken anticoagulatie
 - pas dan elektrische cardioversie
 - minstens 4 weken anticoagulatie gevolgd door bovenstaand schema

3.3. Perioperatief beleid

bij noodzaak tot onderbreken wegens ingrepen:

- indien acetylsalicylzuur: onderbreken en geen vervangingstherapie
- indien coumarines: vervangingstherapie cfr A.2.2.

4. kleplijden

4.1. Mitraalkleplastie of bioprothese

- onmiddellijk na plaatsing: 3 maanden anticoagulatie met coumarines
- daarna onderhoud met acetylsalicylzuur

4.2. Mechanische klepprothese:

- aortaklep (hoge flowsnelheid):
INR tussen 2 en 3
- oudere klep (disk valve of Starr-Edwards)
INR tussen 2.5 - 3.5
- mitraalklep (lage flowsnelheid):
INR tussen 2.5 - 3.5

4.3. Peroperatoir beleid

vervangingsstherapie cfr A.2.2.

C. Antiaggregatie en anticoagulatie in de neurologie

1. Inleiding: het ischemisch vaataccident

De *mechanismen* van het ischemisch vaataccident zijn, met uitzondering van een systemische hypoperfusie, *trombo-embolisch* van aard:

- **trombose**: in situ obstructie, al dan niet gesuperponeerd door trombusvorming.
- **embolisatie**: migratie van een partikel, meestal trombus.
- **coagulopathie** aanleiding gevend tot intravasculaire trombusvorming en overwegend een veneus gebeuren in tegenstelling tot de twee vorige mechanismen.

Definitie

- a) **TIA** (transiënt ischemic attack)
 - *klinische definitie* = neurologische uitval <24 u aanwezig en vermoedelijk vasulair
 - *tissue based definition* = neurologische uitval <1u + beeldvorming negatief
- b) **TSI** (transiënt symptom associated with infarction)
 - beeldvorming positief
- c) **CVA** (cerebro-vasculair accident) ischemische beroerte
 - blijvende symptomatologie

2. Secundaire preventie: controle van de risicofactoren

Hypertensie, diabetes, hyperlipidemie, nicotine, alcohol, body mass index, fysieke activiteit, dieet, psychosociale factoren.

3. Secundaire preventie: medicamenteus

3.1. cardiogene embolisatie

cfr. B.3.

3.2. artery to artery embolisatie

cfr. dissectie C.3.3.1.

3.2. trombotisch mechanisme

(atheromatose, lacunaire infarcten en cryptogene infarcten)

■ Antiaggregatie

ACETYLSALICYLZUUR

De risicoreductie bedraagt ongeveer 25%. Geen verschil in preventieve efficiëntie van een hogere tot een lagere dosis.

Minder nevenwerking bij een lagere dosis (< 325 mg/d).

TICLOPIDINE: 2 x2 50 mg/dag

Toename van de relatieve risicoreductie 9% tov acetylsalicylzuur, niet bevestigd.

CLOPIDOGREL: 75 mg/dag

Toename van de relatieve risicoreductie van 8,7% tov acetylsalicylzuur.

combinatietherapie: DIPYRIDAMOLE - ACETYLSALICYLZUUR.

Relatieve risicoreductie op recidief van 37% bij de combinatie (ESPS II). Deze bevinding wordt fors ondersteund door de recent afgeronde ESPRIT trial (30-325 mg acetylsalicylzuur alleen of gecombineerd met 2 x 200 mg dipyridamole)

Nevenwerking: hoofdpijn, voornaamste reden van drop-out.

combinatietherapie: CLOPIDOGREL-ACETYLSALICYLZUUR.

Geen voordeel maar wel **toegenomen bloedingsrisico** bij het gebruik van de combinatietherapie ter preventie van een recidief CVA of TIA op *langere* termijn (MATCH en CHARISMA), ondanks het bewezen voordeel en onbetwiste richtlijn voor coronair lijden (*korte* termijnstudies CURE en COMMIT)

Besluit:

- **Een anti-aggregans in de secundaire preventie van een ischemische beroerte** kan leiden tot een risicoreductie van **25%** duidelijk opwegend tegen de nevenwerkingen onder vorm van bloeding.
Daling van het aantal ischemische accidenten op 2 jaar: 36/1000
Ernstige bloedingen als nevenwerking: 2/1000

De keuze van het anti-aggregans hangt af van de comorbiditeit, de nevenwerkingen van het product, het gebruiksgemak en de kostprijs.

- **Combinaties:** de associatie acetylsalicylzuur en dipyridamole (400 mg) is duidelijk doeltreffender dan de andere anti-aggregantia. De andere combinaties bieden geen voordeel.

■ Anticoagulatie

Anti-Vit K preparaten

SPIRIT, WARSS, WASID, COCHRANE- review

De **efficiëntie** (preventie van vasculair overlijden en beroerte) van **anticoagulering** is **niet** significant **verschillend van antiaggregatie**.
Toegenomen risico tov antiaggregatie vanaf **INR 3 - 4,5**.

De last van de monitoring en het potentiële risico ook bij lage en medium intensiteit anticoagulering doen echter **kiezen voor acetylsalicylzuur**.

Ximelagatran: orale directe trombine inhibitor

Globaal voordeel tov warfarine en gemakkelijker follow-up dan bij anti vit K.
Toch verwijdering van de markt omwille van leverstoornissen bij 6% van de patiënten en toegenomen frequentie van coronaire vaataandoening.

Heparine

Geen plaats in de secundaire preventie van arteriële trombose.

Aanbevelingen:

bij secundaire preventie van thrombotische CVA of TIA
(anticoagulatie-antiaggregatie)

(adapt. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke and TIA. AHA/ASA. Stroke. 2006; 37: 577-617)

- **niet cardio-embolisch ischemisch accident** (CVA of TIA):
anti-aggregantia eerder dan anticoagulering.
- - de **combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamole** (2 x 200 mg)
 - **acetylsalicylzuur** in een dosis van **50-325 mg**
 - **clopidogrel 75 mg** zijn aanvaardbare opties.Bij **allergie of verhoogd risico bij het gebruik van acetylsalicylzuur** is het gebruik van **clopidogrel** aanvaardbaar.
- De combinatie van **acetylsalicylzuur en dipyridamole** (2x200mg) is efficiënter dan **acetylsalicylzuur** alleen.
- De combinatie van **acetylsalicylzuur en clopidogrel** worden **niet aanbevolen** vermits er een verhoging is van het bleedingsrisico, ook al blijkt de combinatie op korte termijn gunstig voor ischemisch coronair lijden.
- Een verhoging van de dosis acetylsalicylzuur bij falen is nutteloos.

3.3. Specifieke risicogroepen

■ Arteriële dissectie

- mechanisme van beroerte:
 - artery to artery embolisatie
 - stenose of occlusie
 - vorming van pseudo-aneurysma
- bij uitbreiding naar intracranieel:
toegenomen risico op ruptuur en subarachnoïdale bloeding

Geen prospectieve studies ook niet wat betreft alternatieven zoals endovasculaire stenting. Een reconstructieve heelkunde brengt teveel complicaties (10-12% CVA en overlijden).

Aanbevelingen

- **anticoagulering gedurende 3-6 maand met anti-vit K** is gangbaar hoewel het gebruik van **antiaggregatie** best **verdedigbaar** is
- nadien **antiaggregatie op langere termijn anticoagulatie bij recidiverende ischemie**
- **intracraniale uitbreiding** vormt een **contra-indicatie voor ontstolling**

stenting kan worden overwogen bij falen van medicamenteuze preventie
heelkunde komt enkel ter sprake bij contra-indicatie voor endovasculaire behandeling.

■ Patent foramen ovale

PFO: 27% van de normale populatie.

atriaal septum aneurysmata: 2% van de normale populatie.

Vooral het gecombineerd voorkomen van een **atriaal septum aneurysma én PFO met duidelijke Re-Li shunt verhogen het risico** op CVA en TIA

Anticoagulatie versus antiaggregatie:

de enige gerandomiseerde trial: PICSS('02).

heelkundige therapie: geen overtuigende studies

endarteriële occlusie: een 10-tal niet gerandomiseerde en niet dubbelblinde

studies laten een recidief risico zien van 0 tot 4,9%

in vergelijking met 3,8 tot 12% bij medische behandeling.

De procedurele complicaties liepen op van 1,45% tot 7,9%

Aanbevelingen

- **therapie met antiaggregatie is aanvaardbaar**
- **therapie met anticoagulatie is aanvaardbaar** bij patiënten met hoog risico die **andere indicaties hebben voor orale anticoagulering** zoals deze met een onderliggende hypercoagulopathie of bewezen veneuze trombose.
- bij een eerste CVA en de vaststelling van een permanent foramen ovale bestaan er onvoldoende data om met zekerheid een **PFO sluiting** te overwegen. Toch kan dit worden overwogen **bij herhaalde cryptogene CVA's ondanks optimale medicamenteuze behandeling.**

■ Hyperhomocysteinemie

- het risico op stroke:
nagenoeg verdubbeld en gerelateerd aan de spiegel van het homocysteïne (>10 umol/l)
- nochtans geen klinisch nut van een hogere dosis vitamine behandeling (foliumzuur, vitamine B6 of vitamine B12) ter verlaging van de spiegel homocysteïne, ook al bracht dit een sterkere vermindering van de homocysteïnespiegel met zich mee.

Aanbeveling

Best een standaard **multivitaminen preparaat met adequate concentratie vitamine B6** (1,7 mg/dag), **vitamine B12** (2,4 ugr/dag) en **foliumzuur** (400 ugr/dag). De veiligheid en de lage kostprijs laten deze richtlijn toe.

■ Hypercoagulopathieën

Genetisch bepaalde trombofilie:

- proteïne C
 - proteïne S
 - antitrombine III
- } deficiëntie
- geactiveerd proteïne C resistentie (factor V Leiden), meest frequent.
 - prothrombine G20210A mutatie.

Associatie tussen deze protrombotische mutaties en een ischemische beroerte: *zwak bij volwassenen* (andere mechanismen spelen hier ook een rol), *duidelijk bij kinderen, adolescenten en jong volwassenen* (hoewel veel vaker een veneus eerder dan arterieel thrombo-embolisch gebeuren..

Aanbeveling

- bij gekende trombofilie zoeken naar **diepe veneuze trombose** (onderste ledematen en abdominaal) = **indicatie voor kort of lange termijn anticoagulering** afhankelijk van de kliniek en hematologische omstandigheden.
- in **afwezigheid van een diepe veneuze trombose**:
lange termijnbehandeling met **antiaggregatie**.
- bij **terugkerende thrombotische accidenten**: hoe dan ook een lange termijn **anticoagulering**.

Antifosfolipiden antilichamen (APLA)

- prevalentie van *antifosfolipiden antilichamen*: 1 tot 6,5%, hoger bij ouderen en bij patiënten met lupus.
 - het *antifosfolipiden antilichaam syndroom*: is veel minder frequent (verspreide veneuze en arteriële trombosen, abortus en livedo reticularis...).
- De associatie tussen antifosfolipidenantilichamen en ischemische beroerte: vnl. bij patiënten onder de 50 jaar.

Bij vergelijking van therapie met warfarine (INR tussen 1.4-2.8) versus acetylsalicylzuur 325 mg geen duidelijk verschil (APASS trial)

Aanbeveling

- **antifosfolipiden AL** bij cryptogeen CVA of TIA: **antiaggregatie**
- een **APLA syndroom** bij cryptogeen CVA of TIA: **anticoagulatie** (INR 2-3)

■ Sikkelcelziekte

Geen systematisch onderzoek van preventie met anti-aggregerende medicatie, anticoagulatie of anti-inflammatoire middelen. Er is geen goede kennis van de interferentie met traditionele risico's voor stroke.

Aanbeveling

antiaggregatie

■ Cerebrale veneuze sinustrombose.

2-tal kleine gerandomiseerde studies: anticoagulering (heparine en respectievelijk LMWH) versus placebo.

Anticoagulering: opmerkelijk beter resultaat naar herstel toe en minder overlijden ondanks de aanwezigheid (voor inclusie) van hemorrhagische omvorming.

Aanbeveling

- acute **anticoagulering** zowel met heparine als met LMWH, zelfs ingeval van hemorrhagische infarctering
- doorgaan met een **oraal anticoagulans gedurende 6 maand**
- **gevolgd door antiaggregatie**, tenzij trombofilie

■ CVA en TIA bij vrouwen

Zwangerschap

Toegenomen risico voor de verschillende type's van ischemische beroerte
OAC wordt slechts veilig voor de foetus na 12 weken
Acetylsalicylzuur is slechts veilig na het eerste trimester.
Een LMWH = een acceptabele wissel voor UFH

Aanbeveling

- bij een **hoog risico** op thrombo-embolische complicaties (coagulopathieën, mechanische hartkleppen....)
 - **LMWH** doorheen de gehele zwangerschap
 - heparine of **LMWH** tot week 13 **waarna OAC** tot week 30 **waarna opnieuw heparine**.
- bij **laag risico**
 - **LMWH** in het eerste trimester, **waarna acetylsalicylzuur** in lage dosis (minder dan 150 mg/dag) tot het einde van de zwangerschap

4. Antiaggregatie en anticoagulatie en cerebrale bloeding

Preventie van longembolen en diepe veneuze trombose.

- Geen evidentie voor significant toegenomen bloedingsrisico of hemorhagische omvorming bij preventie van veneuze trombose en longembolen **bij ischemische cerebrale vaataccidenten** met LMWH
- Bij een **intracraniele bloeding** weegt het risico op een fataal longembool bij patiënten met een bewezen proximale diepe veneuze trombose of niet fataal longembool (+/- 25%) niet op tegen het risico op recidief bloeding (3-5%) onder anticoagulering (spontane herbloeding 1% eerste drie maand, nadien 2-3% per jaar). Best hepariniseren en/of vena cava filter, waarna preventieve anticoagulering voor 3 md (INR lower end:2), tenzij het een distale diepe veneuze trombose betreft.
- Wanneer **voorheen** een **intracerebrale bloeding** heeft plaatsgehad:
 - beter geen gebruik van antiaggregatie tenzij uitzonderlijk hoog risico op atherotrombotisch gebeuren.
 - beter geen gebruik van anticoagulering tenzij zeer hoog risico voor een cardio-emboligeen gebeuren (INR lower end: 2)

D. Antiaggregatie en anticoagulatie bij perifere vaten

I. Perifere vaten

I.1. Atherosclerotische aantasting onderste ledematen

■ Pathologie

- asymptomatische aantasting is 3 à 4 maal frequenter dan de symptomatische vorm
- de symptomatische vorm bij een bevolking > 60j
 - 2-3 % bij de mannen
 - 1-2 % bij de vrouwen
- 2 à 3 maal toename in mortaliteit t.g.v. coronaire en cerebrovasculaire aandoeningen

■ Antiplaatjesbehandeling

- vermindert de frequentie van overlijden en morbiditeit tgv cerebrale-coronaire pathologie
- er zijn zeer weinig prospectieve studies welke met evidentie het volgende bewijzen:
 - vermindering van klachten bij perifeer vaatlijden
 - afname van aantal vasculaire ingrepen
 - verbetering van resultaat van deze ingrepen
nood aan herinterventies
kans op amputatie
- vele guidelines zijn afgeleid uit de cardiale aandoeningen en behandelingen.

■ Secundaire preventie

Bij aantonen van perifeer vaatlijden opstarten van een acetylsalicylzuur. Indien onder deze acetylsalicylzuur behandeling een recidief of verergering van het vaatlijden optreedt of bij intolerantie voor acetylsalicylzuur, dient overgeschakeld te worden naar clopidogrel. Wegens de Caprie studie kan zelfs overwogen worden direct te starten met clopidogrel niettegenstaande er in dit geval geen terugbetaling is.

■ Verbetering van symptomen

- geen enkel preparaat heeft een belangrijke verbetering opgeleverd
- Ticlopidine heeft een klein effect: verbeteren van de symptomen van claudicatio en verbetering van de loopafstand.
- Acetylsalicylzuur al dan niet in combinatie met dipyridamole: slechts 1 gerandomiseerde studie: vertraging van de progressie van PAD bewezen door opeenvolgende arteriografie's. Reden is waarschijnlijk eerder de vermindering van de trombotische occlusie dan de vermindering van de atherosclerose

1.2. Perifere vasculaire reconstructie

- vooral chirurgie thv de kleine arterie met een debiet van < 200 ml/min zijn voorbestemd tot trombose: hiervoor kunnen de antitrombotische behandelingen een potentiële rol spelen
- antiplaatjes behandeling vermindert het risico op bypassocclusie met 32%. Dit effect is vooral bij synthetische greffen.
- vitamine K antagonisten in combinatie met acetylsalicylzuur meer efficiënt bij infragenuale veneuze bypassen, doch slechts maximaal twee jaar te geven.

1.3. Endovasculaire procedure

- is de standaardprocedure geworden voor korte stenosen en occlusies in het iliacaal en femoraal gebied
- Acetylsalicylzuur derivaat levenslang, met eventuele omschakeling naar clopidogrel.
- bijvoegen van clopidogrel: in analogie met de coronaire angioplastie: bij PTA van de hoog risico onderbeensart.
- LMWH in therapeutische dosage: vooral in de per- en postoperatieve periode gedurende 10 dagen

2. Diepe veneuze trombose/longembol (DVT/LE)

2.1. Preventie DVT/LE

■ Risicofactoren voor DVT/LE

- Surgery
- Trauma (major or lower extremity)
- Immobility, paresis
- Malignancy
- Cancer therapy (hormonal, chemotherapy, or radiotherapy)
- Previous VTE
- Increasing age
- Pregnancy and the postpartum period
- Estrogen-containing oral contraception or hormone replacement therapy
- Selective estrogen receptor modulators
- Acute medical illness
- Heart or respiratory failure
- Inflammatory bowel disease
- Nephrotic syndrome
- Myeloproliferative disorders
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Obesity
- Smoking
- Varicose veins
- Central venous catheterization
- Inherited or acquired thrombophilia

■ Bepalen van risico per individuele patiënt

Het is onmogelijk op basis van de huidige wetenschappelijke kennis individuele patiënten uit te identificeren welke geen DVT preventie nodig hebben. Een individuele aanpak van preventie is nooit grondig klinisch geëvalueerd geweest. Een individuele aanpak is complex en is waarschijnlijk geassocieerd met een suboptimale preventie. Daarom is het beter de patiënten onder te verdelen in klassen van risico.

■ Mechanische methoden van preventie

- compressieve kousen, intermitterende pneumatische compressie, veneuze voetpomp
- bij patiënten met een hoog bloedingsrisico
- als bijkomende maatregel bij een anticoagulatie behandeling
- steeds de juiste toepassing van de mechanische methode volgen

■ Anticoagulatie methoden

- acetylsalicylzuur wordt in geen enkele risicoklasse aanbevolen als preventie
- dosisaanpassing van LMWH bij nierinsufficiëntie, bejaarden, hoog risico op bloeding, zwangerschap
- steeds de anticoagulatie op tijd stoppen vooraleer het toepassen van een loko-regionale anesthesie
- bij de steeds korter wordende hospitalisaties, dient de periode van preventie verlengd te worden
- de onder gegeven guidelines zijn geen absolute garantie dat er geen enkel DVT zal optreden
- ook bij laag risico op DVT blijft de vraag bestaan of er geen preventie dient gegeven te worden

■ Preventie naar gelang risicogroepen

risico-niveau	procedure	preventie	duur
algemene chirurgie			
laag	mineure chirurgie bij patiënten < 40 jaar zonder bijkomend risico	geen specifieke preventie; vroege en “agressieve” mobilisatie	tijdens hospitalisatie
matig	mineure chirurgie bij patiënten < 40 jaar met een bijkomend risico	LMWH < 3,400 IE/d	tijdens hospitalisatie
	mineure chirurgie bij patiënten >40 <60j zonder bijkomend risico	LMWH < 3,400 IE/dag	tijdens hospitalisatie
ernstig	chirurgie bij patiënten > 60 jaar	LMWH > 3,400 IE/dag	tijdens hospitalisatie
	chirurgie bij patiënten 40 tot 60 jaar met bijkomende risicofactoren (vroeger DVT, kanker, moleculaire coagulopathie)	LMWH > 3,400 IE/dag	tijdens hospitalisatie en tot 2 à 3 weken na hospitaalontslag
hoogste	chirurgie bij patiënten met multipale risicofactoren (> 40 j, kanker, vroeger DVT)	LMWH > 3,400 IE/dag, OAC (INR 2-3), of GCS met LMWH	tijdens hospitalisatie en tot 2 à 3 weken na hospitaalontslag
LMWH < 3,400 IE/d:	Clexane 20mg, Fragmin 2500IE, Fraxi 0.3 ml, Innohep 0.25 ml		
LMWH > 3,400 IE/d:	Clexane 40mg, Fragmin 5000IE, Fraxi 0.4 ml, Innohep 0.35 ml		

risico-niveau	procedure	preventie	duur
vasculaire chirurgie			
laag	geen bijkomende risicofactoren	geen routine profylaxis	
hoog	majeure vasculaire chirurgie met bijkomende risicofactoren	LMWH	
gynaecologische chirurgie			
laag	korte procedures minder dan 30 min voor een goedaardige aandoening	geen specifieke preventie; vroege en "agressieve" mobilisatie	
matig	laparoscopische gynaecologische procedures met bijkomende risicofactoren	LMWH of GCS	
ernstig	alle majeure chirurgie voor goedaardige aandoeningen	LMWH < 3,400 IE/dag	te starten reeds preoperatief, tot patiënt ambulante is
ernstig	alle majeure chirurgie voor kwaadaardige aandoeningen	LMWH > 3,400 IE/dag	tot ontslag uit het ziekenhuis
hoogste	alle majeure chirurgie, met belangrijk risico op DVT, vooral bij kanker chirurgie, >60j of een vroeger doorgemaakt DVT	LMWH > 3,400 IE/dag	na ontslag uit het ziekenhuis nog 2 tot 4 weken
LMWH < 3,400 IE/d:		Clexane 20mg, Fragmin 2500IE, Fraxi 0.3 ml, Innohep 0.25 ml	
LMWH > 3,400 IE/d:		Clexane 40mg, Fragmin 5000IE, Fraxi 0.4 ml, Innohep 0.35 ml	

risico-niveau	procedure	preventie	duur
urologische chirurgie			
	transurethrale resectie, of andere laagrisico ingrepen	geen specifieke preventie; vroege en "agressieve" mobilisatie	
	majeure open urologische ingrepen	LMWH of eventueel GCS	
	bij bloedingsgevaar	GCS	tot het bloedingsrisico geweken is
	multiële risicofactoren	LMWH met GCS	
laparoscopische chirurgie			
	zonder bijkomende risicofactoren	geen specifieke preventie; vroege en "agressieve" mobilisatie	
	met bijkomende risicofactoren	LMWH of GCS	
orthopedische chirurgie			
	electieve heupartroplastie	LMWH aan hoogrisicodosis start 12u voor HK of 12 tot 24u na HK; of 4-6u na HK aan de helft v.d. hoogrisicodosis, te veranderen naar de gewone dosis de dag nadien.	minstens 28 tot 35 dagen te geven
	electieve knieartroplastie	idem	minstens 10 dagen te geven
laag:	Clexane 20mg/d, Fragmin 2500IE/d, Fraxiparine 0.3ml/d, Innohep 0.25ml/d		
matig:	Fraxiparine 0.4ml/d, Innohep 0.35ml/d		
hoog:	Clexane 40mg/d, Fragmin 5000IE/d, Fraxiparine 0.6ml/d, Innohep 0.45ml/d		

risico-niveau	procedure	preventie	duur
orthopedische chirurgie			
	knie arthroscopie	geen specifieke preventie; vroege en "agressieve" mobilisatie	
	knie arthroscopie met bijkomende risicofactoren	LMWH	
	chirurgie voor heupfractuur	LMWH aan de hoog risico dosage	LMWH te starten vanaf ziekenhuisopname. Preventie minstens 28-35 dagen
	bij bloedingsgevaar	GCS	
	electieve rugchirurgie, zonder bijkomende risicofactoren	geen specifieke preventie; vroege en "agressieve" mobilisatie	
	electieve rugchirurgie, met bijkomende risicofactoren	LMWH of GCS	
	electieve rugchirurgie, met multiple bijkomende risicofactoren	LMWH met GCS	
	geïsoleerde trauma van de onderste ledematen	geen routine profylaxis	
laag:	Clexane 20mg/d, Fragmin 2500IE/d, Fraxiparine 0.3ml/d, Innohep 0.25ml/d		
matig:	Fraxiparine 0.4ml/d, Innohep 0.35ml/d		
hoog:	Clexane 40mg/d, Fragmin 5000IE/d, Fraxiparine 0.6ml/d, Innohep 0.45ml/d		

risico-niveau	procedure	preventie	duur
neurochirurgie			
	majeure chirurgie	zeker trombofylaxis: post operatief LMWH in combinatie met mech. profylaxis	
polytrauma patiënt			
	indien geen contra-indicatie	LMWH	Tijdens hospitalisatie, inclusief de periode van revalidatie in het hospitaal
	bij contra-indicatie voor LMWH	GCS	idem
	bij multipale risicofactoren	Screenen voor DVT	idem
	bij persistent mobiliteitsverlies		profylaxis verder te geven na ontslag, ev OAC
acuut ruggenmergtrauma			
	indien geen contra-indicatie	LMWH	tijdens hospitalisatie inclusief de periode van revalidatie in het hospitaal, ev OAC
	bij contra-indicatie voor LMWH	GCS	idem
laag:	Clexane 20mg/d, Fragmin 2500IE/d, Fraxiparine 0.3ml/d, Innohep 0.25ml/d		
matig:	Fraxiparine 0.4ml/d, Innohep 0.35ml/d		
hoog:	Clexane 40mg/d, Fragmin 5000IE/d, Fraxiparine 0.6ml/d, Innohep 0.45ml/d		

risico-niveau	procedure	preventie	duur
brandwonden			
	bij risicofactoren	LMWH	
acute internistische pathologie			
	zo geen contra-indicatie LMWH en bij risicofactoren voor DVT	LMWH	
	bij contra-indicatie voor LMWH	GCS	
laag:	Clexane 20mg/d, Fragmin 2500IE/d, Fraxiparine 0.3ml/d, Innohep 0.25ml/d		
matig:	Fraxiparine 0.4ml/d, Innohep 0.35ml/d		
hoog:	Clexane 40mg/d, Fragmin 5000IE/d, Fraxiparine 0.6ml/d, Innohep 0.45ml/d		

Bron: seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest/126/3/sept,2004 supplement

GCS: *graduated compression stockings*

2.2. Behandeling DVT/LE

- starten met een LMWH in therapeutische dosage en dit minstens 5 dagen
- na bevestiging van DVT starten met een vitamine K antagonist met streefwaarde INR tussen 2 en 3
- dan pas stoppen met het LMWH
- indien levensbedreigend longembool: trombolyse

Duur:

- voorbijaande/reversiebele stimulus (b.v. chirurgische ingreep, immobilisatie)
 - 3 maanden
- onbekende trombogene stimulus:
 - eerste episode: 6-12 mnd tot onbepikt
 - tweede episode: onbepikt
- persisterende risicofactoren
 - onbepikt:

De kans op recidief is dan geringer, doch ten koste van een verhoogd risico op bloedingen.

Langdurige toediening van een LMWH is slechts gerechtvaardigd indien vitamine K antagonisten gecontraïndiceerd zijn, of volgens een recente studie, bij patiënten met kanker.

2.3. Zwangerschap en veneuze trombose

■ Risicofactoren

risicofactoren bij een zwangerschapsgeassocieerd DVT:

- aangeboren of verworven trombofilie,
- geschiedenis van veneuze trombose,
- leeftijd > 35 jaar,
- obesitas (BMI >30),
- verlengde bedrust (> 4dagen),
- pariteit > 4,
- tweelingzwangerschap en keizersnede

laag risico trombofilie: prot C of S deficiëntie, heterozygote factor V Leiden of protrombine gen mutatie, homocysteïnemie, hoge factor VIII

hoog risico trombofilie: antifosfolipiden antistoffen, antitrombine deficiëntie, 2 of meer trombofilie kenmerken, homozygote factor V Leiden of protrombine gen mutatie.

■ Therapie

LMWH

- profylactische dosage: 4000-5000 IU/24uur
- intermediaire dosage: 4000-5000 IU/12uur
- therapeutische dosage: 100IU/kg/12uur of 175-200IU/kg/24uur

geen vitamine K antagonisten wegens het **teratogeen** effect
steeds compressieve kousen

■ Preventie bij reeds doorgemaakt DVT

Eénmalige periode van DVT

- niet spontaan DVT:
 - klinisch te volgen
 - en postpartum profylactische dosage LMWH.
 - antenataal profylactische dosage LMWH indien er bijkomende risicofactoren zijn
- spontaan DVT of zwangerschap-of oestrogenen geassocieerd DVT: antenataal en postpartum profylactische dosage LMWH gedurende 6 weken.
- trombofilie:
 - laag risico: profylactische dosage LMWH
 - hoog risico: antenataal en postpartum intermediaire dosage LMWH

Multipale episodes van DVT of lange termijnsanticoagulatie

Antenataal therapeutische dosage LMWH en postpartum hervatten van de anticoagulatie

■ Bij aangeboren trombofilie en zonder voorafgaand DVT

- **laag risico LMG:** klinisch te volgen en postpartum profylactische dosage LMWH gedurende 6 weken. Antenataal profylactische dosage LMWH indien er bijkomende risicofactoren zijn.
- **hoog risico:** antenataal en postpartum profylactische dosage LMWH. Eventueel intermediaire dosage of therapeutische dosage LMWH bij antitrombine deficiëntie.

■ Bij antifosfolipiden antistoffen en zonder voorafgaand DVT

- **geen voorafgaande problemen** bij het zwangerschapsverloop: antenataal klinisch te volgen en acetylsalicylzuur 100 mg/dag, postpartum profylactische dosage LMWH gedurende 6 weken. Antenataal profylactische dosage LMWH indien er bijkomende risicofactoren zijn.
- **wel voorafgaande problemen** bij het zwangerschapsverloop: Antenataal en postpartum acetylsalicylzuur 100 mg/dag plus profylactische dosage LMWH.

■ Trombofylaxie na keizersnede

- **geen bijkomende risicofactoren:** geen farmacologische profylaxie
- **wel bijkomende risicofactoren:** profylactische dosage LMWH tenminste gedurende 3 tot 5 dagen of tot mobilisatie.

2.4. Oppervlakkige flebotrombose

■ Bepalen geassocieerd DVT

- Veneuze (bilaterale) duplex bij VSM flebotrombose, zeker bij uitbreiding ter hoogte van het bovenbeen, VSP flebotrombose, oedeem van het lidmaat, aanwezige risicofactoren voor DVT.
- Bij het optreden van een oppervlakkige flebotrombose in een niet variceuze oppervlakkige ader dient gezocht te worden naar onderliggende voorbeschikkende factoren van trombofilie.

■ Behandeling

- In alle gevallen steeds directe mobilisatie met het dragen van GCS.
- Gelokaliseerde kleine flebotrombose zonder risico op DVT: geen LMWH, wel GCS
- Bij uitgebreide oppervlakkige flebotrombose: 10 dagen therapeutische dosage LMWH, gevolgd door 20 dagen halve therapeutische dosage.
- Indien de therapie langer dient gegeven te worden kan er overgeschakeld worden naar OAC. Bij spataderlijk lijden dient een directe heelkundige behandeling in overweging genomen te worden.

■ Bij uitbreiding in de VSM of VSP cross of in het diep veneus systeem zelf

Te behandelen als een DVT.

2.5. Toeristenklasesyndroom

■ Preventie vanaf vluchten meer dan 6 uur

- slechts indien er risicofactoren aanwezig zijn:
 - obesitas
 - antecedenten van diepe veneuze trombose
 - chronische pathologie, b.v. kanker
 - zwangerschap
 - recente majeure chirurgie
- in eerste instantie niet-farmacologische preventie:
 - regelmatig rondstappen, oefenen van de kuitspieren
 - voldoende drinken
 - inname van alcohol en slaapmiddelen vermijden
 - eventueel steunkousen onder de knie

■ Hoogrisicopatiënten

- LMWH aan profylactische dosage 2 à 4 uur voor vertrek
- Acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen.

3. Carotis pathologie

3.1. Carotis endarterectomie

Preoperatief acetylsalicylzuur in te nemen.

3.2. Carotis dilatatie met en zonder stentplaatsing

- **voor dilatatie** opladen met plavix (4 comp.)
- **na dilatatie gedurende vier weken:** combinatie van
 - de helft van de therapeutische dosis LMWH
 - met Plavix 75 mg
 - met acetylsalicylzuur
- **hierna:**
 - zo terugbetaling mogelijk: alleen Plavix
 - indien niet, verder met acetylsalicylzuur.

Afkortingen

ACS:	acute coronary syndrome
ASD:	atriaal septum defect
BMS:	bare metal stent
DES:	drug eluting stent
EBM:	evidence based medicine
GCS:	gradual compression stockings
HIT:	heparin induced trombocytopenia
INR:	international normalised ratio
LE:	longembolen
LMWH:	low molecular weight heparines
OAC:	oral anticoagulation
PAD:	peripheral artery disease
PCI:	percutaneous coronary intervention
PFO:	patent foramen ovale
PTA:	percutaneous transluminal angioplasty
TCI:	transient symptom associated with infarction
TTP:	tromboctopenische purpura
UFH:	unfractionated heparin
VSM:	vena saphena magna
VSP:	vena saphena parva

