

## Antistolling

UMCG brede richtlijn

### Inleiding

Behandeling met antitrombotische middelen is risicovol. Het is een lastige afweging tussen enerzijds tromboserisico en anderzijds bloedingsrisico. Daarnaast zijn veel verschillende partijen betrokken bij de uitvoering van de antistollingsbehandeling. De kans op fouten door verschillen in kennis en stornissen in de communicatie is groot. Daar komt nog bij dat er veel verschillende middelen worden gebruikt, waardoor het moeilijk is voor alle partijen om kennis op peil te houden. Om de patiëntveiligheid binnen de patiëntenzorg te vergroten en het werken te vergemakkelijken is er daarom voor gekozen een UMCG brede Antistollingsrichtlijn te schrijven

Deze UMCG richtlijn indexeert en specificeert de keuzes voor het UMCG t.o.v. de landelijke richtlijn Antitrombotisch beleid en relevante internationale richtlijnen. [Landelijke richtlijn](#).

De UMCG richtlijn is nadrukkelijk bedoeld om gebruikt te worden in de dagelijkse patiëntenzorg. Het is dus praktisch en reëel uitvoerbaar, waarbij niet iedere uitzondering vastgelegd is. Het was met nadruk niet de bedoeling een formele review van de literatuur te schrijven

Deze richtlijn vervangt UMCG protocollen over antistolling. Daar waar externe richtlijnen of protocollen gelden, bijvoorbeeld van de beroepsverenigingen (nationaal of internationaal), wordt daar binnen deze richtlijn naar verwezen.

### Opbouw van de richtlijn

Het eerste deel van de richtlijn beschrijft alle antitrombotische middelen die in het UMCG gebruikt worden, met de bijbehorende doseringen en adviezen over laboratoriumtesten.

Het tweede deel betreft de veneuze tromboseprofylaxe, voor de verschillende categorieën van patiënten. De keuze van middelen en dosering is zo eenvoudig en uniform mogelijk gekozen. Nadruk in dit deel ligt op het definiëren van welke patiënten een indicatie hebben voor antistolling. De uitdaging is om die patiënten te identificeren die vanwege een verhoogd bloedingsrisico geen baat hebben bij antistolling.

In het derde deel wordt de therapeutische antistolling besproken. Hier gaat het met name om de doseringen van antistollingsmiddelen die worden gebruikt bij een veneuze trombo-embolie, boezemfibrilleren en andere cardiovasculaire aandoeningen.

Het vierde en laatste deel betreft het beleid bij patiënten die antitrombotische middelen gebruiken en die een ingreep moeten ondergaan. De basis van dit deel is het UMCG brede perioperatieve protocol dat een aantal jaren geleden voor het eerst is opgesteld, en voor deze richtlijn aangepast is.

De keuze voor het startmoment van antistollingsmiddelen is afhankelijk van de inschatting van de individuele kans op een ernstige bloeding versus de kans op een trombo-embolie.

Bij veel patiënten is geen complexe risicoafweging nodig en kunnen de standaard tromboseprofylaxe doseringen of therapeutische doseringen worden toegepast.

Bij het voorschrijven geldt dat de indicatie, de beoogde behandelingsduur en indien van toepassing de gewenste intensiteit vastgelegd moeten worden op de medicatielijst. Zowel de huisarts, andere behandelaren binnen en buiten het UMCG als de patiënt moet hiervan op de hoogte worden gebracht bij de overdracht c.q. ontslaggesprek. Daarnaast dient het risico van wijzigingen in de stollingsmedicatie met de patiënt besproken te worden door de hoofdbehandelaar.

Het protocol is opgesteld in overleg met de Chefs de Clinique van de verschillende afdelingen en ondergebracht in het documentbeheersysteem van het UMCG. Eindverantwoordelijkheid voor de inhoud ligt bij de Antistollingscommissie. Minimaal één keer per twee jaar zal het protocol gereviseerd worden en opnieuw voor akkoord aan het overleg van de Chefs de Clinique voorgelegd worden.

## Antistollingsmiddelen en laboratoriumtesten

Er zijn veel verschillende antistollingsmiddelen beschikbaar, zie tabel 1. De mogelijkheid om de aanwezigheid van de antistollingsmiddelen aan te tonen en/of hun concentratie te meten, is onder andere afhankelijk van de wijze waarop deze middelen aangrijpen in het stollingsproces. Voor sommige middelen is het nodig om het effect te monitoren, voor andere niet of alleen in bijzondere situaties.

Voor een aantal middelen is informatie specifiek voor kinderen beschreven, zie paragrafen Acenocoumarol bij kinderen, LMWH bij kinderen.

Beslissingen voor stollingscorrectie op basis van monitoring middels TEG/ROTEM is buiten het gebied van levertransplantatie niet protocollair beschreven. De specialist neemt hier het klinisch beloop, de stollingsuitslagen en eventueel de TEG/ROTEM uitslagen mee voor een gemotiveerde keuze.

Tabel 1: Antistollingsmiddelen en monitoring beschikbaar in Nederland in 2016

Soort	Monitor, routine	Generiek	Merknaam	Opmerking
Vitamine K antagonist (VKA)	INR	Acenocoumarol	Acenocoumarol	Streef INR: Regulier therapeutisch:2,0-3,0 Hoog therapeutisch: 2,5-3,5
		Fenprocoumon	Marcoumar®	
Ongefractioneerde	aPTT	Heparine	Leo®	

heparine		ACT (perioperatief)			
Laag moleculair gewichts heparine (LMWH)		Geen	Dalteparine	Fragmin®	Bij: BMI > 35, kreatinineklaring < 30 ml/min, zwangerschap, neonaten en kinderen, overweeg: anti-Xa meting
			Nadroparine	Fraxiparine®	
			Nadroparine	Fraxiparine Forte®	
			Enoxaprine	-	
			Tinzaparine	Innohep®	
Heparinoïde		Geen	Danaparoïde	Orgaran®	
Pentasaccharide		Geen	Fondaparinux	Arixtra	In uitzonderingssituatie met anti-Xa meting
Directe Trombine Inhibitor (DTI), parenteraal		PT 1,5-2,5 x uitgangswaarde	Bivalirudine	Angiox®	
		aPTT 1,5-3 x uitgangswaarde	Argatroban	Arganova®	
DOACs	Trombine remmer	Geen	Dabigatran	Pradaxa®	In uitzonderingssituatie met diluted Thrombin Time (dTT, aan te vragen als bepaling 'Dabigatran')
DOACs	Xa remmers	Geen	Rivaroxaban	Xarelto®	In uitzonderingssituatie met anti-Xa (gekalibreerd voor specifiek middel, aan te vragen als bepaling 'Rivaroxaban' of, Apixaban', bij edoxaban overleggen met klinisch chemicus)
			Apixaban	Eliquis®	
			Edoxaban	Lixiana®	
Fosfodiesterase remmers		Geen	Dipyridamol	Persantin	
COX-1 remmer		Geen	Carbasalaat calcium	Ascal®	Trombocytenaggregatie-
			Acetylsalicylzuur	Aspirine®	

ADP receptor antagonist	Geen	Clopidogrel	Plavix, Grepid®, Iscover®	testen hebben geen klinische relevantie voor monitoring
		Cangrelor	Kengrexal®	
		Prasugrel	Efient®	
		Ticagrelor	Brilique®	
GP IIB/IIIa remmer	*	Tirofiban	Aggrastat®	In uitzonderings-situaties voor perioperatief overbruggen van plaatjesremmers
		Abciximab	Reopro®	Dagelijks trombocyten controle

Overleg alle spoed aanvragen anders dan PT/aPTT/INR met stollingsarts (77038) of klinische chemicus, zodat de juiste test zo snel als nodig kan worden ingezet.

## Trombocytenaggregatieremmers (TAR)

### Aandachtspunten bij gebruik

- Combinatietherapie: voor sommige indicatie wordt dubbele TAR gebruikt. Dit is meestal tijdelijk, zorg ervoor dat de stopdatum duidelijk gecommuniceerd wordt. Als patiënten die al een TAR gebruiken daarnaast vanwege een nieuwe indicatie antistolling (vitamine K antagonist, DOAC, LMWH) gaan gebruiken, kan de TAR vaak worden gestopt, overleg zo nodig met de voorschrijver van de TAR.
- Maagbescherming: bij gebruik van acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium is maagbescherming aangewezen bij leeftijd van 80 of hoger OF bij leeftijd van 60 of hoger en eerder ulcuslijden OF en bij 2 of meer risicofactoren (leeftijd tussen 70 en 80, comedatie met (antistolling, 2 TAR, NSAID, coxib, corticosteroid, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton)). Bij één van deze risicofactoren is maagbescherming te overwegen

Couperen, bij ernstige bloedingen: TAR stoppen, zo mogelijk lokale maatregelen toepassen, geef tranexaminezuur 3dd 1 gram per os bij slijmvliesbloedingen. Trombocytentransfusie zijn niet effectief/mogelijk schadelijk bij intracraniele en gastrointestinale bloedingen (dat is voor intracraniele bloedingen niet intuïtief maar aangetoond in de Patch trial, Lancet 2016;387:2605-13). Bij andere ernstige bloedingen kan trombocytentransfusie overwogen worden.

## Vitamine K Antagonisten

### Gebruik en monitoring

Meet het effect van acenocoumarol en fenprocoumon met INR. De streefwaarde is afhankelijk van de indicatie voor antistolling. In Nederland wordt een regulier (lage) range aangehouden van INR 2,0 tot 3,0 (routinematig voor VTE en AF) en een hoge range van 2,5 tot 3,5. In het UMCG wordt routinematig acenocoumarol gebruikt. Fenprocoumon wordt op indicatie gestart door de trombosedienst bij patiënten die moeilijk instelbaar blijken met acenocoumarol.

### Opstart vitamine K antagonist bij nieuwe patiënt

Acenocoumarol:

Leeftijd <70 jr: 6 mg-4mg-2mg, hercontrole na 2 of 3 dagen

Leeftijd >70 jr: 4mg-2mg-1mg, hercontrole na 2 of 3 dagen

Tabletten van 1 mg, in principe alleen hele tabletten

Fenprocoumon:

leeftijd <70jr: 12 mg (4 tabl); 6 mg (2 tabl); 3 mg (1 tabl), hercontrole na 2 of 3 dagen

Leeftijd >70 jr: 6 mg (2 tabl)3 mg (1 tabl)1.5 mg (0,5 tabl), hercontrole na 2 of 3 dagen

PAS OP: tabletten van 3 mg, kunnen worden gehalveerd

Tabel 2: Doseerschema bij eerste INR: hercontrole na 2 of 3 dagen

INR uitslag	Aceno 6-4 (2) tabletten	Aceno 4-2-(1) tabletten	Fenp 4-2-(1) tabletten	Fenp 2-1-(0,5) tabletten	hercontrole
1-2	5-4-3	3-2-2	2-1-1	1,5-1	2-3 dagen
2-3	3-3-2	2-2-1	1-0,5-1	0,5-0,5-1	3 dagen
3-5	2-2-2	1-1-1	0,5-0,5-1	0-0,5-0,5	3 dagen
5-6,5	0-1-2	0-1-1	0-0-0	0-0-0	2-3 dagen
6,5-8	0-1-1	0-0-1	0-0-0 + 3 mg vitk	0-0-0 + 3 mg vitK	2 dagen
>8	0-0-1	0-0-0 + 2 mg vitK	0-0 + beide dagen 5 mg vit K	0-0 + beide dagen 5 mg vit K	1-2 dagen

### Opstart bij patiënt die al eerder vitamine K antagonist gebruikt heeft

Acenocoumarol: Dag 1: anderhalf tot dubbele van gemiddelde vroegere dosering, dag 2: vroegere dosering starten met het hoogste aantal tab.

Voorbeeld: patiënt die 2-3-2-2-3 mg gebruikte, start met 5-3-2 mg (1 mg= 1 tablet).

Fenprocoumon: Dag 1 en dag 2: anderhalf tot dubbele dosis van gemiddelde vroegere dosering, dag 3: hoogste aantal tab van vroegere dosering.

Voorbeeld: patiënt die 0,5-0,5-1-0,5-1 tabletten gebruikte, start met 1,5-1,5-1 tabletten.

Voor postoperatieve patiënten zie Perioperatief beleid bij patiënten met antistollingsmedicatie en tabel 14b. Herstart bij zieke of instabiele patiënt met lagere dosis, bijvoorbeeld de gemiddelde vroegere dosering zonder opstart.

## Vervolgdosering acenocoumarol

Tabel 3: Doseerschema bij eerste INR: Zie hieronder bij Vervolgdosering ( in mg = in tabletten)

INR	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Voorbeeld na 3-3-2	Hercontrole
<1,6	2D	D+1	D+1	5-4-3	2-3 dagen
1,6-2,0	D+1	D	D	3-3-3	3 dagen
2,0-3,5	D	D	D	3-3-2	3-7 dagen
3,5-5,0	D-1	D	D	2-2-3	3 dagen
5,0-6,5	0	D-1	D-1	1-2-2	3 dagen
6,5-8	0	D-1	D-1	0-1-2	2-3 dagen
>8	0 en + 2mg vitK	D-2	D-1	0-1	1-2 dagen

Let op: bij lage dosering (<1,5 mg /dag): dosering minder verlagen/verhogen

Bij hoge dosering (>4 mg /dag): dosering meer verlagen/verhogen

Bij 2x goede INR en stabiele klinische situatie kan HC na 7 dagen

*D: gemiddelde dosis van afgelopen 3 dagen*

*2D: dubbele dosis: dubbele van gemiddelde dosering van afgelopen 3 dagen: dus bij 3-3-2; 2D=5(moet soms afgerond)*

*½D: halve dosis: helft van gemiddelde dosering van afgelopen 3 dagen: dus bij 3-3-2; ½D=1(moet soms afgerond)*

## Vervolgdosering fenprocoumon

Let op: effect van dosisverandering is pas na 5 dagen duidelijk, prik na 2-3 dagen om de trend te zien. Houd er rekening mee dat een stijgende INR verder zal stijgen en een dalende INR verder zal dalen.

Tabel 4: Doseerschema fenprocoumon in tabletten (1 tablet= 3 mg)

INR	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Voorbeeld na 1-0,5-1	Hercontrole
-----	-------	-------	-------	----------------------	-------------

<1,6	2D	2D	D+0,5	1,5-1,5-1	2-3 dagen
1,6-2,0	D+0,5	D	D	1-1-0,5	3 dagen
2,0-3,5	D	D	D	1-0,5-1	3-7 dagen
3,5-5,0	D-0,5	D	D	0,5-0,5-1	3 dagen
5,0-6,5	0	0	D-0,5	0-0-0,5	3 dagen
6,5-8	0 en + 2 mg vit K	0	0	0-0-0	2-3 dagen
>8	0 en + 5 mg vit K	0	0	0-0	1-2 dagen

Let op: bij lage dosering (<0,7 tab/dag): dosering minder verlagen/verhogen

Bij hoge dosering (>2tab/dag): dosering meer verlagen/verhogen

Bij 2x goede INR en stabiele klinische situatie kan HC na 7 dagen

*D: gemiddelde dosis van afgelopen 3 dagen*

*2D: dubbele dosis: dubbele van gemiddelde dosering van afgelopen 3 dagen: dus bij 3-3-2 tabletten; 2D=5(moet soms afgerond)*

*½D: halve dosis: helft van gemiddelde dosering van afgelopen 3 dagen: dus bij 3-3-2 tabletten; ½D=1(moet soms afgerond)*

## Couperen VKA

Het betreft nadrukkelijk algemene adviezen, bij specifieke vragen of problemen kan contact opgenomen worden met de dienstdoende stollingsarts.

### Spoed

Geïndiceerd bij bloedingen onder gebruik van vitamine K antagonisten, waarbij de bloeding bedreigender is dan het trombotische probleem waarvoor antistolling wordt gegeven, en bij spoedeisende ingrepen.

Bij bedreigende bloedingen waarbij snel couperen belangrijk is suppleren van stollingsfactoren d.m.v.:

- Protrombinecomplex concentraat (PCC; merknaamCofact)
  - Bij extracraniale bloedingen: geef 1000E en beoordeel de klinische respons daarop, geef zo nodig extra als de bloeding aanhoudt.
  - Bij intracraniale bloedingen: doseer volgens onderstaande tabel (in afwachting van de INR/gewichtsmeting kan alvast de eerste 1000E gegeven worden, zo nodig aanvullen zodra deze parameters bekend zijn.

Tabel 5: **Dosering** vierfactorenconcentraat voor **intercraniele** bloedingen (bron: doseeradvies Sanquin) **in eenheden** Cofact. Flacons Co-fact zijn beschikbaar in 250 eenheden (10 ml) en 500 eenheden (20 ml).

Gewicht	INR bij presentatie
---------	---------------------

	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8								
	INR correctie tot															
	2.1	1.5	2.1	1.5	2.1	1.5	2.1	1.5	2.1	1.5	2.1	1.5	2.1	1.5	2.1	1.5
50	1000	1500	1000	1500	1000	1500	750	1250	750	1250	750	1250	500	1000	500	1000
60	1250	2000	1250	1750	1000	1750	1000	1500	750	1500	750	1500	750	1250	500	1250
70	1500	2250	1250	2000	1200	2000	1250	1750	1000	1750	1000	1750	750	1500	750	1500
80	1500	2500	1500	2500	1500	2250	1250	2250	1250	2250	1000	2000	1000	2000	750	1750
90	1500	2500	1500	2500	1500	2500	1500	2250	1250	2250	1250	2250	1000	2000	750	2000
100	1500	2500	1500	2500	1500	2500	1500	2500	1500	2500	1250	2250	1000	2250	1000	2000

Controleer INR een kwartier na infusie van vierfactorenconcentraat, doseer zo nodig opnieuw. Daarnaast 10 mg vitamine K intraveneus (zie onder) bijgeven om de eigen aanmaak van stollingsfactoren te herstellen.

Geen spoed:



Vitamine K p.o. of s.l. overmaat (10 mg) als de orale antistolling volledig gecoupeerd moet worden, vitamine K 1-3 mg als er alleen 'bijgestuurd' moet worden. Toediening op geleide van de kliniek en INR. Effect treedt 6-10 uur na toediening op, zo nodig herhalen.

N.b.: Het optreden van een ernstige bloeding verandert de afweging tussen baat en risico van antistollingsbehandeling: deze overweging moet opnieuw worden gemaakt vóór de orale antistolling wordt hervat.

## Beleid bij trombolyse vanwege ischemisch CVA

Systemische trombolyse: gecontra-indiceerd bij INR > 1.7 (overweeg dan intra-arteriële trombolyse)

Intra-arteriële trombolyse: gecontra-indiceerd bij INR > 3.0 (overweeg bij INR > 3.0 couperen met vierfactorenconcentraat)

## DOACs

(ook bekend als NOACs, Directe of Non-VKA Orale Anti Coagulantia)

## Gebruik

Worden conform registratie in UMCG gebruikt bij atriumfibrilleren (AF) en veneuze trombo-embolie (VTE). Niet gebruiken buiten registratiegebied, met name niet voor mechanische hartkleppen. Rivaroxaban en apixaban kunnen worden gebruikt tot een lichaamsgewicht van 175 kg. Voor dabigatran en edoxaban zijn er weinig data over gebruik bij ernstig overgewicht. Het belangrijkste voordeel van DOACs boven de VKA is grote voorspelbaarheid van het effect, waardoor routinematige controle (zoals de INR voor VKA) niet nodig is. Zie voor doseringen, interacties en dosisreducties [tabel 6](#).

## Monitoring

Zie [tabel 1](#).

## Overzetten

- Van VKA naar DOAC
  - Acenocoumarol: laatste acenocoumarol op dag 1, geen acenocoumarol op dag 2, start DOAC op dag 3. Eventueel INR op dag 3 voor start DOAC om te bevestigen dat waarde dan <2.0 is.
  - Fenprocoumon: stop fenprocoumon, bepaal INR op dag 5 of 6 en zonodig op volgende dagen tot INR onder 2.0 is, geef 5 milligram vitamine K, start DOAC
- Van DOAC naar VKA

- Start acenocoumarol/fenprocoumon volgens de gangbare opstartschema's en controleer INR op dag 2 of 3 , en aansluitend 3 x per week. Stop DOAC bij 1x INR boven de 2.-NB: INR = PT, wordt beïnvloed door rivaroxaban/apixaban/edoxaban. Bij ernstige nierfunctiestoornis (=langere halfwaardetijd) kan de DOAC eerder worden gestaakt
  - In situaties met een hoog tromboserisico: vervang DOAC door LMWH, start daarnaast VKA, stop LMWH zodra INR 2x boven de 2.
- Van LMWH naar DOACs en vice versa
- Eerste gift LMWH op tijdstip dat DOAC gegeven had moeten worden, en vice versa. Pas op: bij wisselen van LMWH naar rivaroxaban is alleen een opstartdoseringsgeïndiceerd als er recent een veneuze tromboembolie is opgetreden zie hoofdstuk Diep veneuze trombose van het been en longembolie

## Couperen DOACs

Bij bloedingen middel stoppen, maximaal inzetten op ondersteunend beleid. Geef actieve kool 1 gram/kg oraal om de enterale opname te verminderen als inname van DOAC minder dan 2 uur geleden is geweest. Geef tranexaminezuur systemisch (1g iv of oraal, zo nodig na 8h herhalen) bij slijmvliesbloedingen, gebruik **geen tranexaminezuur bij hersenbloedingen of nierbloedingen**.

Bij levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen kan een specifiek antidotum worden gebruikt:

Voor dabigatran is dat idarucizumab (5 gram, dus twee ampullen van 2.5 gram, ligt op de SEH).

Voor rivaroxaban en apixaban is andexanet beschikbaar

dosis 400 mg bolus en daarna 480 mg over 2 uur bij

- apixaban  $\leq$  5mg onafhankelijk van innametijd
- apixaban  $>$  5 mg maar meer dan 8 uur geleden
- rivaroxaban  $\leq$  10 mg onafhankelijk van innametijd
- rivaroxaban  $>$  10 mg maar meer dan 8 uur geleden

dosis 800 mg bolus en daarna 960 mg over 2 uur bij

- rivaroxaban  $>$  10 mg minder dan 8 uur geleden ingenomen
- apixaban  $>$  5 mg minder dan 8 uur geleden ingenomen

Andexanet is erg duur, in minder levensbedreigende situaties kan ook vierfactorenconcentraat (Cofact), 25-50 eenheden/kg, worden gegeven. Het te verwachten effect hiervan is niet maximaal, houd bij spoedingrepen rekening met verhoogd bloedingsrisico.

Voor edoxaban is geen specifiek antidotum beschikbaar, hiervoor kan vierfactorenconcentraat (Cofact) 25-50 eenheden/kg, worden gegeven.

N.b.: Het optreden van een ernstige bloeding verandert de afweging tussen baat en risico van antistollingsbehandeling: deze overweging moet opnieuw worden gemaakt vóór de orale antistolling wordt hervat.

Tabel 6: DOACs

	Pas op	Dosering bij Atriumfibrilleren	Dosering bij veneuze trombo-embolie
Dabigatran	Niet gebruiken bij een kreatinineklaring <30 ml/m In combinatie met amiodaron/kinidine/verapamil in principe geen dabigatran (als toch wordt gegeven: dosering verder verlagen, naar 1dd 150 mg bij klaring > 50 en leeftijd ≤75 jaar, anders naar 1dd 110)	<b>2dd 150 mg</b>  <b>Verlaag naar 2dd 110 mg bij:</b> ≥80 jaar Verapamil gebruik Kreatinineklaring 30-50 Verhoogd bloedingsrisico	<b>2dd 150 mg, nadat eerst tenminste 5 dagen LMWH is gegeven</b>  <b>Verlaag naar 2dd 110 mg bij:</b> ≥80 jaar Verapamil gebruik Kreatinineklaring 30-50 Verhoogd bloedingsrisico
Rivaroxaban	Niet gebruiken bij een kreatinineklaring < 30 ml/min Niet combineren met claritromycine, erytromycine, fluconazol, itraconazol, systemische ketaconazol, voriconazol, posaconazol of HIV- proteaseremmers	<b>1dd 20 mg</b>  Verlaag naar 1dd 15 mg bij klaring 30-49 ml/min hoog bloedingsrisico	<b>Dag 1-21: 2dd 15 mg</b> geen aanpassing op nierfunctie <b>Vanaf dag 22: 1dd 20 mg</b> <b>geen aanpassing op nierfunctie</b>
Apixaban	Niet bij kreatinineklaring < 15 ml/min (bij voorkeur niet < 30 ml/min) Interacties als bij rivaroxaban	<b>2dd 5 mg</b> Verlaag naar 2dd 2.5 mg bij: klaring 15-29 ml/min OF 2 uit (leeftijd ≥80, gewicht ≤60 kg, kreat ≥ 133)	Dag 1-7: 2dd 10 mg Vanaf dag 8: 2dd 5 mg  Vanaf maand 6 eventueel naar 2dd 2.5 mg
Edoxaban	Niet bij kreatinineklaring < 15 (bij voorkeur niet < 30 ml/min)	<b>1dd 60 mg</b>  Verlaag naar 1dd 30 mg bij kreatinineklaring 15 – 50 ml/min, gewicht ≤60 kg of combinatie met ciclosporine, dronedaron, erytromycine of ketoconazol	<b>1dd 60 mg, nadat eerst tenminste 5 dagen LMWH is gegeven</b>  Verlaag naar 1dd 30 mg bij kreatinineklaring 15-50 ml/min, gewicht ≤60 kg of combinatie met ciclosporine, dronedaron, erytromycine of ketoconazol

## Beleid bij trombolyse vanwege ischemisch CVA

Systemische trombolyse: gecontra-indiceerd bij inname in afgelopen 4h of afwijkende specifieke test (overweeg dan intra-arteriële

Trombolyse; soms wordt overwogen te couperen met idarucizumab (dabigatran) of andexanet (rivaroxaban, apixaban), dit is een offlabel toepassing van de antidota.

Intra-arteriële trombolyse: geen contra-indicatie

## LMWH

### Gebruik

Voorkeurspreparaat is nadroparine. Bij overgevoeligheid hiervoor (huidbeelden, vooral gezien bij zwangeren) is het eerste alternatief enoxaparine, het tweede alternatief dalteparine en het derde tinzaparine (van tinzaparine zijn alleen therapeutische doseringen beschikbaar).

### Monitoring

LMWH worden niet routinematig gemonitord. Een effectmeting, middels een anti-Xa bepaling, kan overwogen worden bij BMI > 35, kreatinineklaring < 30 ml/min, zwangerschap, neonaten en kinderen. De anti-Xa bepaling in het bloed wordt 4 uur na de vierde of vijfdesubcutane LMWH injectie afgenomen. De verwachte therapeutische spiegel is 0.5-1.0 bij 2dd toediening, en 1.0-2.0 bij 1dd toediening.

Tabel 7: Profylactische & therapeutische doseringen laag molecuulair gewichts heparine.

	Profylactische dosering <i>niet gewicht afhankelijk</i>	Therapeutische dosering <i>gewicht afhankelijk</i>
<b>Voorkeur UMCG:</b> Nadroparine (Fraxiparine® of Fraxiparine Forte®) (vroeger Fraxodi®))	1 dd 2.850 IE Fraxiparine®	<b>&lt;50 kg:</b> 2 dd 3.800 IE Fraxiparine® (bij klaring 30-50 ml/min 2dd 2.850IE) 1 dd 7.600 IE Fraxiparine® (bij klaring 30-50 ml/min 1dd 5.700IE, dat is reguliere Fraxiparine) <b>50 tot 70 kg:</b> 2 dd 5.700 IE Fraxiparine® (bij klaring 30-50 ml/min 2dd 3.800IE) 1 dd 11.400 IE Fraxiparine Forte® (bij klaring 30-50 ml/min 1dd 9.500IE (dat is reguliere Fraxiparine) <b>70 tot 90 kg:</b>

		2 dd 7.600 IE Fraxiparine (bij klaring 30-50 ml/min 2dd 5.700IE) 1 dd 15.200 IE Fraxiparine Forte® (bij klaring 30-50 ml/min 1dd 11.400IE) <b>&gt;90 kg:</b> 2 dd 9.500 IE Fraxiparine® (bij klaring 30-50 ml/min 2dd 7.600IE) 1 dd 19.000 IE Fraxiparine Forte® (bij klaring 30-50 ml/min 1dd 15.200IE)
<b>Alternatief:</b> Enoxaparine	1 dd 40 mg enoxaparin	<b>&lt;60 kg:</b> 2 dd 60 mg of 1 dd 100 mg enoxaparine (bij klaring 30-50 ml/min 2dd 40 of 1dd 80 mg) <b>60 tot 80 kg:</b> 2 dd 80 mg of 1 dd 120 mg enoxaparine (bij klaring 30-50 ml/min 2dd 60 of 1dd 100 mg) <b>80 tot 100 kg:</b> 2 dd 100 mg of 1 dd 160 mg enoxaparine (bij klaring 30-50 ml/min 2dd 80 of 1dd 120 mg)

- Doseringen LMWH aanpassen op nierfunctie (gecorrigeerd voor postuur: het lab rapporteert kreatinineklaring per 1.73m): 25% verminderen bij kreatinine klaring 30-50 ml/min.
  - Bij klaring < 30 ml/min OF UFH in pomp OF 50% reductie en monitoring van anti-Xa activiteit.
  - Aanpassing van de dosering van LMWH indien als profylaxe toegepast, is bij verminderde nierfunctie niet nodig.
  - Bij start van behandeling van acute VTE wordt de eerste gift LMWH niet gecorrigeerd voor nierfunctie
- Therapeutische dosering nadroparine 2dd toedienen bij patiënten met een hoog bloedingsrisico om een hoge topspiegel te voorkomen
- aXa spiegels bij LMWH alleen bepalen in uitzonderingssituaties zoals vermeld in tabel 1. Verwachte therapeutische topspiegel (4h na toediening) bij VTE behandeling is 0.5-1.0 bij 2dd dosering, 1.0-2.0 bij 1dd. Verlaag of verhoog met eerstvolgende dosering die in standaardspuiten beschikbaar is. Wees terughoudend met sterk verhogen: bij kreatinineklaring < 30 ml/min niet tot boven de reguliere dosering.

## Couperen

Nadroparine is voor ongeveer 60% te antagoneren met protaminehydrochloride: 100 IE protaminehydrochloride geven per 100 IE nadroparine; het dient langzaam i.v. te worden toegediend (max 500IE/min) waarbij gelet dient te worden op allergische reacties.

1. Schat aan de hand van gegeven doseringen in de afgelopen 24 uur, tijd sinds dosis en nierfunctie hoeveel LMWH nog aanwezig is. Ga uit van 25% eliminatie na 6 uur, 50% na 12 uur. Ga uit van halvering eliminatiesnelheid met klaring <30 ml/min
2. Bereken de protamine dosis, wees terughoudend met doseringen groter dan 5000 IE. Geef eventueel eerst 5000 IE, en na 2-3h op geleide van kliniek nog eens 3000 IE

## Beleid bij trombolyse vanwege ischemisch CVA

Systemische trombolyse: gecontra-indiceerd bij therapeutisch dosis LMWH (overweeg dan intra-arteriële trombolyse)

Intra-arteriële trombolyse: geen contra-indicatie

## Overzetten van LMWH naar VKA

Nieuwe gebruiker van VKA (dus meestal recente VTE): geef tenminste vijf dagen LMWH, en stop de LMWH pas als de INR tweemaal in het streefgebied (meestal 2,0-3,0) is.

Bij patiënten die eerder al VKA gebruikten (LMWH dus vaak in het kader van overbrugging) is er geen minimale duur van behandeling met LMWH, en kan de LMWH gestopt worden zodra de INR éénmaal in het streefgebied is.

## Ongefractioneerde heparine

Meet het effect van continu toegediende ongefractioneerde heparine met de aPTT. Voor een therapeutische antistolling wordt een streefbereik van 2-2.5 x verlenging van de uitgangs aPTT aanbevolen. Overweeg een anti-Xa meting indien de aPTT meting gestoord wordt door de aanwezigheid van een LAC, (verworven) factor deficiënties bij bijvoorbeeld lever insufficiëntie, sterk verhoogde FVIII waarden of trombocyten activatie. Streef hierbij naar een anti-Xa activiteit van 0,3-0,7 IU/l.

Doseer volgens de volgende stappen:

- Bepaal een uitgangs aPTT, voor de start met heparine. Als er geen uitgangs aPTT beschikbaar is, ga uit van midden van normale range (okt 2017: 30s)
- Geef een bolus: 5000IE = 1 ml (5000 IE/ml, onverdund) heparine i.v.
- Continuëren met: 15-25IE/kg lichaamsgewicht per uur in glucose 5% of NaCl 0,9% als continue infusie via perfusor (ca. 20.000-40.000IE per 24 uur)
- Bereiding 50ml perfusorspuit conform 'Handboek Parenteralia' [Heparine geneesmiddelprotocol spuitenpomp voor volwassenen \(500 IE/ml\)](#)
- De eindconcentratie is 500IE heparine/ ml
- 6 uur na start aPTT met spoed controleren en zo nodig de perfusorsnelheid aanpassen
- Aanpassen perfusorspuit: ga uit van de ratio (actuele aPTT/uitgangswaarde aPTT)

Tabel 8: Aanpassen perfusorspuit

Ratio	aPTT bij onbekende uitgangswaarde	Bolus	Stop perfusor	Verandering IE/uur	Controle aPTT
<1,2	<36	5.000 IE	0 min	+ 120	na 6 uur
<1,5	<45	5.000 IE	0 min	+ 80	na 6 uur
1,5-1,9	45-60	0 IE	0 min	+ 80	na 6 uur
2,0-2,5	60-75			0	ochtend/12 uur
2,5-2,9	75-90	0 IE	0 min	- 80	ochtend/12 uur
3,0-3,7	90-110	0 IE	30 min	-80	na 6 uur
>3,7	>110	0 IE	60 min	-120	na 6 uur

N.b. Indien langer dan 1 week ongefractioneerd heparine wordt gegeven moet 2 keer per week het aantal trombocyten te worden bepaald ter uitsluiting van een HIT.

Overweeg in specifieke situaties antagoneeren met het antidotum protaminehydrochloride binnen enkele minuten na i.v. –heparine-toediening: 1000 IE per 1.000EH heparine

1 uur na i.v.-heparine-toediening:500 IE per 1.000EH heparine

2 uur na i.v.-heparine-toediening:250 IE per 1.000EH heparine

Initieel maximaal 50 mg geven, op geleide van aPTT zo nodig extra geven. Dien langzaam i.v. toe.

## Overige parenterale middelen

### Fondaparinux, Bivalirudine

Geen standaard middel in UMCG, m.u.v. acuut coronair syndroom. Zie ook het protocol: [Antistolling behandeling bij acuut en stabiel coronairlijden.](#)

Fondaparinux (2,5 mg 1dd sc) wordt wel als alternatief gebruikt voor veneuze tromboseprofylaxe, als er een contra-indicatie is voor alle LMWH. Ook wordt fondaparinux gebruikt bij “heparin induced trombopenia” (HIT), als er voorkeur is voor een subcutaan middel, in een dosering van 7.5 mg 1dd voor een therapeutische antistolling; een alternatief is danaparoid. Anders dan LMWH moet fondaparinux in profylactische dosering wel worden aangepast op de nierfunctie, naar 1.5 mg bij klaring 20-50 ml/min, onder 20 ml/min is er een contra-indicatie. Er is weinig ervaring met dosisaanpassing van therapeutische dosering fondaparinux bij gestoorde nierfunctie: bij klaring < 50 ml/min gaat de voorkeur uit naar een alternatief middel. Als dat er niet is, kan bij klaring 30-50 ml/min 5 mg fondaparinux worden overwogen.

## Argatroban

Geen standaard middel in het UMCG, wel het voorkeursmiddel bij HIT als er intraveneus behandeld moet worden. Altijd HIT-test inzetten.

## Mechanische tromboseprohylaxe

Er is onvoldoende betrouwbare literatuur voor een strikte aanbeveling voor het gebruik van mechanische tromboseprohylaxe. Mechanische tromboseprohylaxe bestaat in het UMCG uit TED (compressie) kousen, IPC kousen (intermitterende pneumatische compressie) of “voetpomp”.

Een indicatie voor tromboseprohylaxe met alleen mechanische middelen bestaat zeker als de routine LMWH profylactische dosering niet kan worden gegeven, uit zorg voor een verhoogd en bedreigend bloedingsrisico, en er wel een sterk verhoogd tromboserisico bestaat (polytrauma, traumatisch hersenletsel, hersenbloeding, dwarslaesie). Dan heeft de IPC behandeling de voorkeur boven de andere mechanische middelen, waarbij het advies is om zo spoedig mogelijk, als verantwoord, LMWH profylaxe-behandeling te starten. Het effect van compressiekousen is waarschijnlijk zeer beperkt, maar ze kennen wel nadelen door druk op de huid.

Een additioneel klinisch relevant effect van mechanische profylaxe naast al profylactische LMWH toediening is in de literatuur onvoldoende duidelijk aangetoond. In de praktijk worden combinaties van LMWH en mechanische therapie wel gebruikt, waarbij wordt opgemerkt dat het LMWH effect duidelijk superieur is.

Vena cava filters worden alleen gebruikt in situaties van zeer hoog risico op longembolie, en een absolute contra-indicatie tegen antistolling. Het gaat dan om een recente VTE (<2 wk) en harde indicatie voor ingreep (of naderende partus) of combinatie van recente VTE en belangrijke bloeding. Een vena cava filter moet verwijderd worden zodra antistolling weer mogelijk is.

## Acenocoumarol bij kinderen

### Omzetten LMWH/heparine naar acenocoumarol

- Minimaal 5 dagen LMWH
- Start op dag 3 (of later) van de LMWH behandeling met de acenocoumarol
- Bepaal dagelijks INR
- De nadroparine of heparine staken als de INR 2 dagen achtereen in het doelgebied is
- Doelgebied IN 2,0-3,0 of 2,5-3,5. Afhankelijk van indicatie
- Jonge kinderen <1 jaar is het lastig acenocoumarol te doseren i.v.m. variatie in voeding (o.a. vitamine K)



Startdosering dag 1 Acenocoumarol:

- <1 jaar: 0,15 mg/kg/dag in één dosis
- 1-6 jaar: 0,1 mg/kg/dag in één dosis
- >6 jaar: 0,05 mg/kg/dag in één dosis

De volgende dag controle INR.

Dosisaanpassing dag 2 Acenocoumarol:

- INR <1,4: opnieuw startdosis
- INR 1,4-3,0: de helft van startdosis (meest waarschijnlijke scenario)
- INR 3,0-3,5: een kwart van de startdosis
- INR >3,5: geen acenocoumarol op dag 2; overleg voor beleid

Na 2 dag opnieuw INR: in opzet dan 25% van de startdosis op dag 3, eventueel aanpassing overeenkomstig bovenstaand schema.

Voor aanpassing na dag 4 Acenocoumarol:

- INR <1,4: dosis 20% omhoog
- INR 1,4-1,9: dosis 10% omhoog
- INR 2,0-3,0: zo door
- INR 3,1-3,5: 10% omlaag
- INR >3,5: stop en hervatten in 20% lagere dosis zodra INR <3,5

## **Couperen van vitamine K-antagonisten bij kinderen**

Gelijk aan beleid bij volwassenen

### **LMWH bij kinderen**

In het UMCG wordt nadroparine (9500 EH/ml) subcutaan het meest gebruikt.

Dosering:

0-2 maand:	Therapeutisch: 150 EH/kg 2dd s.c.	Profylactisch 150 EH/kg 1 dd s.c.
2-12 maand:	Therapeutisch: 120 EH/kg 2dd s.c	Profylactisch 120 EH/kg 1dd s.c
>12 maand:	Therapeutisch: 85.5 EH/kg 2dd s.c.;	Profylactisch 85.5 EH/kg 1dd (max 2850EH)

Standaardtijden: 6.00 uur – 18.00 uur

## Monitoring

Alleen bij therapeutische indicatie: anti-Xa bepaling 4 uur na de 2 of 3 gift, streven naar anti-Xa waarde van 0,5-1,0 IU/ml. Herhaal na dosisaanpassing de volgende ochtend. Indien 2 dagen achtereen in doelgebied: na 1 week en daarna maandelijks. Indien anti-Xa >1.5 afname vervolg monster 12 uur na laatste gift i.o.m. laboratorium.

- Cave: bij slechte nierfunctie kan nadroparine cumuleren
- Cave: bij langdurig gebruik controleren of patiënt niet uit de dosering groeit

## Dosisaanpassing

(bij therapeutische dosering o.b.v. SickKids Handbook)

Als anti-Xa (EH/ml):

<0.35:	dosis 25% omhoog
0.35-0.5:	dosis 15% omhoog
0.5-1.0:	geen aanpassingen
1.1-1.25:	dosis 15% omlaag
1.25-1.5:	dosis 25% omlaag
1.5-2.0:	gift overslaan; hervatten bij anti-Xa <1.5; dosis dan 30% omlaag
>2.0:	gift overslaan; hervatten bij anti-Xa <1.5; dosis dan 40% omlaag

## Couperen

Conform bij volwassenen.

## Ongefractioneerde heparine bij kinderen

### Indicatie

Voor therapeutische antistolling bij patiënten waar ervoor gekozen wordt om geen laagmoleculair heparine of vitamine K antagonist toe te dienen (bijv. i.v.m. langere werkingsduur of slechtere stuurbaarheid op korte termijn).

### Dosering en monitoring

Voor therapeutische antistolling:

- Vóór start heparine (dus ook voor bolusgift) uitgang-APTT bepalen
- Bolus: 75 IE/kg (max. 5000IE) heparine i.v., éénmalig in 10 minuten continueren met:
  - 0-12 maanden: 28 IE/kg/uur continu infuus in glucose 5% of NaCl 0,9% via perfusor

- 1-18 jaar: 20 IE/kg/uur continu infuus in glucose 5% of NaCl 0,9% via perfusor
- 6 Uur na start aPTT met spoed controleren en zo nodig de perfusor aanpassen
- Er wordt gestreefd naar 2-2.5 x verlenging van de uitgangs aPTT

#### *Bereiding perfusorspuit*

Volgens 'Handboek Parenteralia'.

#### *Aanpassen perfusorspuit*

Conform bij volwassenen, zie tabel 8.

## **Tromboseprofylaxe**

Tromboseprofylaxe wordt gegeven om een veneuze trombo-embolie te voorkomen. Standaard wordt daarvoor nadroparine 2850 eenheden 1dd s.c. gebruikt onafhankelijk van het lichaamsgewicht of de nierfunctie. Hieronder wordt aangegeven welke patiëntengroepen tromboseprofylaxe moeten krijgen. Het verhoogde bloedingsrisico bij tromboseprofylaxe wordt afgewogen tegen het verhoogde risico op trombose bij achterwege laten van deze profylaxe. Is dit bloedingsrisico bij farmacologische profylaxe te groot, dan wordt gekozen voor mechanische profylaxe.

## **Volwassenen**

### **Opgenomen patiënten**

*Alle geopereerde patiënten:* standaard niet vóór de operatie, maar start na de operatie, totdat patiënt goed gemobiliseerd is (loopt zelfstandig met volledige belasting van beide benen) of totdat, bij patiënten die om andere redenen ontsteld worden, de DOAC is hervat of bij VKA de INR weer > 2 is of tot ontslag.

Toediening tijdstip: 6 uur na het einde van de operatie, daarna dagelijks om 18.00 uur.

Uitzonderingen op de duur van tromboseprofylaxe:

- Bij *oncologische patiënten* die een intrathoracale- of buik- of beenoperatie hebben ondergaan dient de profylaxe 30 dagen na de operatie gecontinueerd te worden
- Na totale heuparthroplastiek, kniearthroplastiek, enkelarthroplastiek, fractuurchirurgie aan het bekken of een been: minimaal 6 weken, tot goede mobilisatie
- Na grote ingrepen aan het been: tot goede mobilisatie/bereiken van maximaal te behalen mobilisatie
- Na ingrepen aan het been met bloedleegte > 1 uur: minimaal 2 weken, tot goede mobilisatie
- Na arthroscopische behandeling van de knie met duur van  $\geq 1.5$  uur: tot goede mobilisatie

- Bij patiënten die een langdurige (>4h) hepatobiliaire ingrepen ondergaan en die geen verhoogde bloedingsneiging hebben, wordt de eerste gift nadroparine de avond tevoren gegeven. Na *levertransplantaties* zijn er specifieke situaties waarin er postoperatief aangepaste doseringen van nadroparine of plaatjesaggregatieremmers worden gegeven, zie hiervoor de OLT protocollen voor volwassenen en kinderen
- Dwarslaesie: zie hieronder bij niet-geopereerde patiënten

*Niet geopereerde patiënten* die geïmmobiliseerd zijn (niet zelfstandig naar toilet kunnen), tot einde ziekenhuisopname.

Uitzonderingen:

- Bij **dwarslaesie**: minimaal 3 maanden profylaxe waarna staken als patiënt voldoende gemobiliseerd is (patiënt is minstens gedurende 3 weken, 2 x 3 uur/dag gemobiliseerd uit bed) OF als er een stabiele, chronische situatie is ontstaan. Als er na 3 mnd nog aanhoudende verbetering is kan overwogen worden de profylaxe nog enige tijd te continueren.
- Als een patiënt met een initieel dwarslaesiebeeld vlot herstel vertoont, zodanig dat binnenshuis alles lopend bereikt wordt, dan kan na minimaal 2 weken LMWH behandeling deze profylaxe gestopt worden. Bij overplaatsing naar een revalidatiecentrum wordt de antistolling gecontinueerd, als de patiënt nog geïmmobiliseerd is.
- Patiënten die voor opname ook al geïmmobiliseerd waren (bv bedlegerig in verpleeghuis, rolstoel gebonden) hoeven bij opname geen antistolling vanwege immobiliteit. Ze kunnen wel om bijkomende redenen antistolling nodig hebben, zie ook [tabel 9](#)

*Opgenomen patiënten* die niet geïmmobiliseerd zijn, maar wel 4 of meer punten scoren in de Padua score hebben een hoog trombose risico, en hebben een indicatie voor tromboseproylaxe.

Tabel 9: Padua prediction score risk assessment model voor opgenomen patiënten

Risico factor	Punten
Actieve maligniteit (A)	3
Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose)	3
Verminderde mobiliteit (B)	3
Reeds bekende trombofilie (C)	3
Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie	2
Hogere leeftijd (>70 jaar)	1
Hart- en/of respiratoir falen	1
Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct	1
Acute infectie en/of reumatologische afwijking	1
Obesitas (BMI $\geq$ 30)	1
Gebruik van oestrogeen (voor anticonceptie of suppletie)	1

- A) patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen zes maanden;
- B) geanticipeerde bedrust met toilet/doucheprivileges (zowel door beperkingen van de patiënt als door instructie van de behandelaar) voor tenminste drie dagen;
- C) drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, of factor V Leiden, factor II G20210A mutatie, antifosfolipiden syndroom.

## Niet-opgenomen patiënten

Voor de meeste verrichtingen op de *Dagbehandeling* bestaat geen indicatie voor routinematige tromboseprofylaxe. Bij arthroscopie van de knie wordt alleen tromboseprofylaxe (gedurende 7 dagen) gegeven bij bijkomende risicofactoren (leeftijd  $\geq$  75 jaar, BMI  $>$  30, voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie, bekende erfelijke trombofilie of CVA  $\leq$  1 maand (ischemisch of hemorragisch)).

Bij *gipsimmobilisatie van een onderbeen* geen routinematige tromboseprofylaxe. Overweeg tromboseprofylaxe bij bijkomende risicofactoren (leeftijd  $\geq$  75 jaar, BMI  $>$  30, voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie, bekende erfelijke trombofilie of CVA  $\leq$  1 maand (ischemisch of hemorragisch)).

Bij *gipsimmobilisatie van een bovenbeen* wel routinematige tromboseprofylaxe.

Patiënten met *multiple myeloom* krijgen profylaxe met nadroparine in aangepaste dosering of acetylsalicylzuur, afhankelijk van specifieke risicofactoren. Zie protocol op <https://hematologiegroningen.nl/protocollen/>

## Zwangeren en Partus

Tabel 10: Indicatie tromboseprofylaxe rond zwangerschap

Geen profylaxe:	Algemene populatie*
	De meeste vrouwen* met een positieve familie-anamnese
	Vrouwen* bekend met erfelijke trombofilie zonder familie anamnese voor VTE
Alleen postpartum profylaxe gedurende 6 weken:	Vrouwen met een eenmalige episode van een VTE uitgelokt door operatie of strikte immobilisatie
	Vrouwen met een uitgesproken belaste familie anamnese voor hormonaal uitgelokte VTE
	Vrouwen* bekend met homozygote factor V Leiden of protrombine mutatie zonder familie anamnese voor VTE
Gedurende zwangerschap profylaxe én 6 weken postpartum therapeutische antistolling:	Vrouwen met een eenmalige episode van VTE, uitgelokt door pil, zwangerschap, kraamperiode, of zonder uitlokkende factor (ongeacht de aanwezigheid van trombofilie)
	Vrouwen met recidiverende VTE in de voorgeschiedenis
	Vrouwen* bekend met homozygote factor V Leiden, homozygote protrombine mutatie, antitrombine, proteïne C of proteïne S deficiëntie met familie anamnese voor VTE

\*zonder VTE in de voorgeschiedenis

Indien tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap geïndiceerd is, kies dan voor LMWH. Gebruik voor deze indicatie géén vitamine K antagonisten of DOAC tijdens de zwangerschap (teratogeen). Geef aan zwangere vrouwen die buiten de zwangerschap géén antistolling gebruiken een profylactische dosis LMWH voor preventie van VTE in de zwangerschap en een therapeutisch dosis (berekend op gewicht vóór de zwangerschap) in het kraambed. Zowel LMWH als VKA kunnen worden gebruikt tijdens borstvoeding, DOACs niet.

### Algemene Uitzonderingen Tromboseprofylaxe

- Verhoogd bloedingsrisico. Als bij een actieve bloeding of een hoog bloedingsrisico de risico's van profylaxe met nadroparine hoger zijn dan de te verwachten voordelen, terwijl wel het tromboserisico groot is, wordt geen nadroparine toegediend maar moet mechanische tromboseprofylaxe worden gegeven (zie [antistollingsmiddelen](#))
- Als de patiënt voor een andere indicatie (bijv. acenocoumarol voor boezemfibrilleren) al therapeutische antistolling krijgt, dan is tromboseprofylaxe niet nodig. Als de therapeutische antistolling postoperatief nog niet herstart is, moet wel de gebruikelijke tromboseprofylaxe worden gegeven. Trombocyten aggregatie remmers zijn geen alternatief voor de preventie van diep veneuze trombose
- Sterk verhoogd tromboserisico: in uitzonderingssituaties kan gekozen worden voor een hogere dosering LMWH als patiënten een sterk verhoogd risico op trombose hebben (5700 i.p.v. 2850 E nadroparine)

Bij COVID-19 ziekte wordt, vanwege het sterk verhoogde tromboserisico, aan alle opgenomen patiënten tromboseprofylaxe gegeven in een dosering van 1dd 5700 E nadroparine. Alleen patiënten met een verhoogd bloedingsrisico, patiënten met een harde indicatie voor dubbele plaatjesremming en patiënten met een kreatinineklaring < 30 ml/min krijgen een dosering van 1dd 2850 E nadroparine.

### Kinderen

Bij kinderen jonger dan 13 jaar is trombose dermate zeldzaam dat ze, op 2 uitzonderingen na, geen tromboseprofylaxe behoeven.

De UITZONDERINGEN die wel tromboseprofylaxe moeten krijgen zijn:

- kinderen die behandeld worden met een centraal veneuze katheter voor voeding (centraal veneuze katheters voor andere indicaties niet)
- kinderen met een nefrotisch syndroom

Voor kinderen gelden op het gewicht aangepaste doseringen, zie [Antistollingsmiddelen](#).

Voor kinderen vanaf 13 jaar gelden de adviezen voor tromboseprofylaxe bij volwassenen.

## Therapeutische antistolling

### Diep veneuze trombose van het been en longembolie

Diep veneuze trombose van het been en longembolie worden behandeld met rivaroxaban tenzij er contra-indicaties zijn (zie voor dosering en contra-indicaties [tabel 6](#)). Naast de rivaroxaban wordt geen LMWH toegediend.

Er wordt begonnen met LMWH tweemaal daags in plaats van rivaroxaban als:

- De diagnostiek nog niet afgerond maar er uit veiligheid alvast een gift antistolling wordt gegeven
- Er binnen enkele weken ingrepen gepland zijn (bv omdat een maligniteit vermoed wordt)
- Een patiënt met PE mogelijk nog in aanmerking kan komen voor trombolyse. In principe zijn dat alle patiënten die worden opgenomen (en dus niet zo laag risico waren dat ze thuis behandeld konden worden)

Bij start van behandeling van acute VTE wordt de eerste gift LMWH niet gecorrigeerd voor nierfunctie, volgende giften wel, zoals beschreven onder [tabel 7](#). Zodra deze situaties zich hebben opgelost, kan alsnog rivaroxaban worden gegeven (inclusief opstartdosering als minder dan drie weken LMWH is gegeven).

Als er een contra-indicatie is voor rivaroxaban is er meestal ook een contra-indicatie voor andere DOACs. Mocht toch een andere DOAC worden gekozen (bv. als er specifieke medicijninteracties zijn met rivaroxaban), controleer dan opstartdosering en al dan niet noodzaak voor initiële LMWH ([zie tabel 6](#)).

- Bij contra-indicaties voor alle DOACs wordt gekozen voor nadroparine (meestal eenmaal daags Fraxiparine forte; bij verhoogd risico op complicaties tijdens ziekenhuisopname tweemaal daags) en/of acenocoumarol in combinatie met nadroparine tot adequate INR (zie [Vitamine K Antagonisten](#) voor dosering)
- Bij overgevoeligheid voor nadroparine die zich uit in een huidbeeld kan een andere LMWH worden gekozen (2 keuze enoxaparine, 3 keuze dalteparine, 4 keuze tinzaparine). Bij (zeldzame) anafylactische reacties op nadroparine geen LMWH of fondaparinux geven
- In plaats van acenocoumarol kan fenprocoumon worden gegeven, maar dit gebeurt alleen op initiatief van de trombosedienst als acenocoumarol geen stabiele instelling geeft.

Antistolling wordt gedurende 3 maanden gegeven als er sprake is van een eerste episode van uitgelokte trombose met een tijdelijke risicofactor (zoals operatie, immobilisatie, kraambed)). In alle andere gevallen wordt door de hoofdbehandelaar een individuele afweging gemaakt over de behandelduur (op basis van recidiefrisico, bloedingsrisico, kwaliteit van antistollingsbehandeling en voorkeur van patiënt). Als besloten wordt tot langdurige behandeling kan na zes maanden de dosering rivaroxaban gehalveerd worden naar 10 mg (ook apixaban kan worden gehalveerd, dabigatran en edoxaban bij ontbreken van data niet; bij maligniteitsgeassocieerde VTE kan de dosering niet worden verlaagd).

Bij recidief VTE wordt in principe langdurig antistolling in volledige dosering gegeven, alleen bij sterk verhoogd bloedingsrisico wordt gedurende drie maanden behandeld.

Tabel 11: Behandeling van VTE

Behandeling VTE	Middel	Duur behandeling
DVT van het been, Longembolie	Rivaroxaban. Bij contra-indicatie voor rivaroxaban andere DOAC; bij contra-indicatie voor alle DOACs LMWH + VKA	3 maanden bij eerste periode en voorbijgaande risicofactoren; in alle andere gevallen individuele afweging, dan meestal langdurig
Bij maligniteit	1-6 maanden LMWH, bij niet verhoogd bloedingsrisico kan ook rivaroxaban. Na eerste 6 maanden rivaroxaban	Tot 6 maanden na laatste ziekte activiteit of laatste behandeling van maligniteit
Bij zwangerschap	LMWH 2dd zolang zwanger, na partus eventueel DOAC ( <b>niet bij borstvoeding</b> ) of VKA	Tenminste 3 maanden, maar tot tenminste 6 weken na partus
Armvene trombose	Rivaroxaban	6 maanden 3 maanden bij lijntrombose
Sinustrombose Mesenteriaaltrombose	LMWH/VKA	6 maanden. Bij aanhoudende risicofactoren of recidief langdurig
Neonatale lijntrombose	LMWH	Afhankelijk van resolutie trombus, max 3 maanden
VTE bij oudere kinderen	LMWH/VKA of LMWH	3 maanden bij eerste episode en voorbijgaande risicofactoren; in alle andere gevallen individuele afweging, dan meestal langdurig
Kuitvenetrombose	Als bij DVT	3 maanden
Tromboflebitis van het been	LMWH	3 of 6 weken, afhankelijk van resolutie

### Maligniteitsgeassocieerde VTE

(=iedere VTE die optreedt bij patiënten met nu of in de afgelopen zes maanden actieve maligniteit of behandeling voor maligniteit) wordt gedurende 6 maanden met LMWH eenmaal daags behandeld (een- i.p.v. tweemaal daags vanwege behandelgemak). Bij patiënten zonder verhoogd risico op bloedingen (dat wil zeggen, zonder trombopenie, zonder gastro-intestinale of urogenitale tumor of andere risicofactoren) kan ook rivaroxaban gegeven worden, in de gebruikelijke dosering.

Na 6 maanden kan LMWH vervangen worden door rivaroxaban in volledige dosering. VKA worden bij maligniteitsgeassocieerde VTE alleen gebruikt als er contra-indicaties zijn voor LMWH en DOACs.

Bij toeval gevonden VTE wordt behandeld als symptomatische VTE. Wees wel kritisch of het inderdaad een nieuwe trombose is, dus geen drogbeeld of afwijking die preexistent is.



## Zwangeren

Zwangeren met VTE worden met alleen LMWH behandeld, vanwege de verhoogde klaring tweemaal daags. De dosering wordt berekend op het actuele gewicht. De LMWH wordt gestaakt zodra patiënte in partu geraakt. Bij electieve sectio laatste gift LMWH 24 uur voor SC. Herstart 6h postpartum, als hemostase verzekerd (bij twijfel eenmalig 2850 IE en volgende dag herstart therapeutische dosering). Na de partus kan gestart worden met VKA (herstart LMWH, start daarnaast 7 dagen postpartum met VKA, stop LMWH zodra VKA goed ingesteld (zie paragraaf Vitamine K Antagonisten) of DOAC (als er geen borstvoeding wordt gegeven). Overleg over planning van partus en eventuele vena cava filter als VTE optreedt vanaf 34 weken zwangerschap.

Zwangeren die vanwege eerdere VTE langdurig acenocoumarol gebruiken, gaan bij positieve zwangerschapstest over op therapeutisch LMWH 1dd, dosering berekend op pre-zwangerschaps gewicht. Vrouwen die vanwege eerdere VTE langdurig fenprocoumon of DOAC gebruiken gaan bij zwangerschapswens over op LMWH. Bij 36 wk gaan zij naar 2dd LMWH, om een hoge topspiegel bij de partus te voorkomen. Beleid rondom partus conform hierboven.

## Armvene trombose

Deze kan behandeld worden met rivaroxaban (3 maanden als uitgelokt door lijn, anders 6 maanden voor eerste event), *sinustrombose en mesenteriaal trombose* worden in principe behandeld met LMWH / VKA (routinematig 6 maanden bij eerste event, maar bij onderliggende risicofactoren soms ook langdurig).

## Tromboflebitis

Op basis van eigen ervaringen en beperkte onderbouwing in de Antitrombotisch richtlijn, wordt tromboflebitis van het been in het UMCG behandeld met een therapeutische dosering LMWH gedurende 3 weken (6 weken als geen volledige resolutie na 3 weken). Bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging kan laagdrempelig voor een halve therapeutische dosering worden gekozen. Bij recidiverende tromboflebitis is een profylactische dosering van rivaroxaban (10mg) vaak effectief. Door infuus uitgelokte flebitis van de onderarm hoeft meestal niet met antistolling behandeld te worden.

## Kuitvene trombose

Bij geïsoleerde kuitvenetrombose kan gekozen worden tussen OF echografisch vervolgen na 1 en eventueel opnieuw na 2 weken, en start antistolling bij uitbreiden naar vena poplitea OF behandeling met therapeutische antistolling gedurende drie maanden.

## Lijngelateerde trombose

Wordt gedurende drie maanden met antistolling behandeld (LMWH bij maligniteit, anders rivaroxaban).

## Trombose bij antifosfolipidensyndroom

Bij antifosfolipidensyndroom (APS) zijn DOACs minder effectief gebleken. Als bij APS veneuze trombose optreedt, wordt behandeld met VKA, zoals gebruikelijk gecombineerd met LMWH. Als bij APS arteriële trombose optreedt én er wordt gekozen voor antistolling (in plaats van plaatjesremming) moet ook voor VKA worden gekozen.

## HIT(T)

Heparine geïnduceerde trombocytopenie (al dan niet met trombose) wordt altijd behandeld met antistolling in therapeutische dosering. Het risico op trombose, zowel veneus als arterieel, is groot. De trombopenie is in dit geval geen contra-indicatie voor antistolling.

Bij verdenking op HIT (op basis van kliniek en 4T score, consulteer laagdrempelig stollingsarts) wordt dezelfde dag een screeningstest uitgevoerd, zodat de uitslag bekend is vóór er opnieuw heparine gegeven moet worden. Als de screeningstest positief is wordt een confirmatietest ingezet. De uitslag hiervan laat een paar dagen op zich wachten, in afwachting hiervan moet alle heparine (ook LMWH) gestopt worden en wordt gestart met alternatieve antistolling (in afwachting van de test wordt bij hoog bloedingsrisico soms gekozen voor profylactische ipv therapeutische antistolling).

Als er voorkeur is voor iv behandeling of bij nierinsufficiëntie wordt argatroban (meet APTT voor start, startdosering 2 microgram/kg/h, zie voor aanpassing Farmacotherapeutisch Kompas) gegeven. Bij goede nierfunctie en voorkeur voor sc behandeling wordt fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>, 1dd 7,5 mg) gegeven.

Alternatief in die situatie is danaparoid (Orgaran<sup>®</sup>, 3dd 750 E).

Het alternatieve antistollingsmiddel wordt gegeven tot herstel van het trombocytengenetal. Daarna wordt gestart met VKA of DOAC, afhankelijk van de oorspronkelijke indicatie voor antistolling.

## Atriumfibrilleren

Voor antistolling bij atriumfibrilleren (AF) zijn afdelingsprotocollen van de afdeling cardiologie die gebaseerd zijn op richtlijnen vanuit de beroepsverenigingen van de cardiologie als ook de cardiothoracale chirurgie zowel nationaal als ook internationaal. Zie hiervoor het protocol [EFO, antistolling rondom elektrofysiologische onderzoeken](#). Het risico op een trombo-embolische complicatie wordt in geschat middels de CHA2DS2 VASc score [[tabel 12](#)]. Antistolling wordt geadviseerd vanaf een waarde van 1 ( en alleen bij vrouwen onder de 65 bij 2).

Tabel 12: **CHA2DS2-VASc score** (bepaal de aanwezige risicofactoren, tel de punten op, bij hoger aantal punten groter risico op trombo-embolische complicaties).

Risicofactor	Punten
Hartfalen/linker ventrikelfunctie	1
Hypertensie	1
Leeftijd ≥ 75 jaar	2
Diabetes	1
Doorgemaakte CVA/TIA/systemische embolie	2
Arterieel vaatlijden	1

Leeftijd 65-74 jaar	1
Vrouwelijk geslacht	1

## Arteriële indicaties

### Vaatoperaties bij volwassenen

Tabel 13: Antistolling rondom vaatoperaties bij volwassenen  
VKA en DOAC stoppen volgens protocol

Type operatie	Preoperatief	Peroperatief	Postoperatief	Postoperatief bij herstart VKA of DOAC
Carotis open	Clopidogrel 75 mg (dan wel TAR)	Heparine 5000 IE	Clopidogrel 75mg	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
Carotis stent	Clopidogrel 75 mg + carbasalaatcalcium 100 mg*	Heparine 50 IE/kg tot max 5000 IE	Clopidogrel 75mg + Carbasalaatcalcium (6 mnd)	Carbasalaatcalcium 100 mg (1mnd)
Aorto-iliacaal, obstruerend	Carbasalaatcalcium 100 mg	Heparine ogv ACT	Clopidogrel 75mg	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
AAA open	Carbasalaatcalcium 100 mg	Heparine ogv ACT	Clopidogrel 75mg	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
EVAR/TEVAR	Carbasalaatcalcium 100 mg	Heparine ogv ACT	Clopidogrel 75mg	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
Endo branched of fenestrated	Carbasalaatcalcium 100 mg	Heparine ogv ACT	Clopidogrel 75mg + Carbasalaatcalcium (6 mnd.)	Carbasalaatcalcium 100 mg (6 mnd)
Fem.pop. SG en IC VSM	Clopidogrel 75 mg	Heparine 5000 IE	VKA 2 jaar, nadien clopidogrel 75 mg	Herstart VKA of DOAC
Fempop. bypass SG prothese	Clopidogrel 75 mg	Heparine 5000 IE	Clopidogrel 75mg	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
Fempop. bypass IC prothese	Clopidogrel 75 mg		Clopidogrel 75mg + Carbasalaatcalcium (6 mnd)	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
Endopoplitea	Clopidogrel 75 mg	Heparine 5000 IE	Clopidogrel 75mg + Carbasalaatcalcium (1 mnd)	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
Autologe AV shunt	-	Heparine 2500 IE	-	
Kunststof AV shunt	Clopidogrel 75 mg tenzij VKA of DOAC	Heparine 2500 IE	Clopidogrel 75mg tenzij VKA of DOAC	
Kunststof AV shunt, redo	Clopidogrel 75 mg	Heparine 2500 IE	Clopidogrel 75mg	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
PTA visceraal	Clopidogrel 75 mg	Heparine 5000 IE	Clopidogrel 75mg + Carbasalaatcalcium (6 mnd)	Carbasalaatcalcium 100 mg (6 mnd)

PTA iliacaal	Clopidogrel 75 mg	-	Clopidogrel 75mg	Carbasalaatcalcium 100 mg (1 mnd)
PTA Femorodistaal	Clopidogrel 75 mg	Heparine 5000 IE	Clopidogrel 75 mg + Carbasalaatcalcium (6 mnd)	Carbasalaatcalcium 100 mg (6 mnd)

**NB:**

*\* Indien CAS binnen <3 dagen en geen TAR, dan Clopidogrel en Carbasalaatcalcium oplaaddosis nodig; clopidogrel 300mg eenmalig en Carbasalaatcalcium 300mg eenmalig nadien standaard dosis.*

*\*\* Tenzij afwijkende VerifyNow meting dan zie advies IR post interventie.*

*Nb bij starten Clopidogrel: omzetten PPI naar pantoprazol.*

## Kleprotheses bij volwassenen

Kleprotheses omvatten mechanische en biologische prothesen, evenals transkatheter hartklep interventies. Hiervoor zijn afdelingsprotocollen (TAVI- TF (Transfemorale Transcatheter Aortic Valve Implantation), voor- en nazorg / Mitraclip, voor- en nazorg / Percutane pulmonalisklepimplantatie) van de afdeling cardiologie die gebaseerd zijn op richtlijnen vanuit de beroepsverenigingen van de cardiologie als ook de cardiothoracale chirurgie zowel nationaal als ook internationaal. Zie hiervoor het bijgevoegde document met betrekking tot het Antistollingsbeleid peri-operatief afdeling Cardiothoracale chirurgie en longchirurgie en Transapical and Direct Aortic Transcatheter Aortic Implantation (TAVI-TA en TAVI-DA). Indicatie voor antistolling worden voor kleprotheses geen DOACs gebruikt maar altijd VKA. De intensiteit van antistolling is afhankelijk van het risicoprofiel van de klep, zie protocol Antistollingsbeleid peri-operatief afdeling Cardiothoracale chirurgie en longchirurgie.

## Kinderwens en zwangerschap

Bij zwangerschapswens bij vrouwen met een kleprothese wordt preconceptieel een plan gemaakt. Omdat heparine (zowel ongefractioneerd als LMWH) minder effectief is dan VKA voor cardiale indicaties, moet in deze situaties een goede afweging gemaakt worden. Tijdens de zwangerschap wordt multidisciplinair (cardioloog, obstetricus, anesthesioloog) een plan gemaakt voor de partus.

Risico's van VKA zijn teratogene effecten (eerste trimester) en bloedingen bij het kind (gedurende de hele zwangerschap, maar vooral intracerebrale bloedingen bij de geboorte). PCC (merknaam Cofact) corrigeert niet de stollingsstatus van het kind. LMWH passeert niet de placenta.

In geval van AF wordt meestal gekozen voor vervangen van VKA door LMWH gedurende het eerste trimester en de laatste maand.

In geval van kunstkleppen wordt een individuele afweging gemaakt of VKA vervangen wordt in het eerste trimester. In ieder geval wordt VKA gegeven in het tweede en derde trimester tot aan de 36 week. Vanaf de 36 week wordt op individuele gronden gekozen tussen LMWH en ongefractioneerde heparine.

LMWH bij zwangeren met klepprotheses altijd onder controle van anti-Xa spiegels (zie [LMWH](#)). Voor adviezen t.a.v. hoogte anti-Xa spiegels bij vrouwen met kunstkleppen zie [ESC richtlijnen](#). Bij vrouwen met kunstkleppen in principe klinisch overzetten van VKA naar LMWH en vice versa, en wekelijkse controle anti-Xa spiegels. Het is bij deze vrouwen te overwegen niet alleen piekspiegels maar ook dalspiegels te controleren. De cardioloog regelt hier de antistollingsbehandeling, beleid rondom de partus wordt in een MDO vastgesteld.

## Hartfalen

Hartfalen is geen routinematige indicatie voor antistolling, maar bij bijkomende risicofactoren is het wel geïndiceerd (protocol cardio, VKA met streefgebied van INR 2.0-2.3). Als er in het kader van hartfalen ooit trombus is gezien, dan is er een indicatie voor langdurig VKA (streef 2.0-3.0). Bij trombus in het kader van voorbijgaande kamerdysfunctie wordt VKA gegeven tot tenminste resolutie van de trombus. Voor harttransplantatie en Heart Mate zijn er separate protocollen; [Harttransplantatie \(HTX\)](#) en [Ventriculair Assist Device \(LVAD\)](#).

## Stabiel coronairlijden en Acuut Coronair Syndroom (ACS)

Voor stabiel coronairlijden en ACS worden de ESC richtlijnen gebruikt, in een door de afdeling cardiologie gemaakte richtlijn; [Antistolling behandeling acuut en stabiel coronairlijden](#). Als er om andere redenen al een indicatie was voor antistolling kan dat invloed hebben op de keuze van antiplaatjesmedicatie, zie [Antistollingsbeleid peri-operatief afdeling Cardiothoracale chirurgie en longchirurgie](#).

## VTE bij kinderen

### Neonatale lijntrombose

Deze wordt behandeld als de trombose in grootte toeneemt, als het vat volledig wordt geoccludeerd of als de trombus zich bevindt in het rechter atrium en meer dan de helft van het atrium in beslag neemt. LMWH heeft de voorkeur boven heparine, zo mogelijk wordt de lijn verwijderd. LMWH wordt maximaal 3 maanden gecontinueerd, als trombus eerder niet meer zichtbaar is kan eerder gestopt worden. Bij arteriële trombose kan eventueel Ascal gegeven worden i.p.v. LMWH. Bij langdurige antistolling (bv. gedilateerde cardiomyopathie) kan VKA gegeven worden:

Relatieve contra-indicaties voor antistolling bij neonaten zijn:

- Grote chirurgische ingrepen in afgelopen 10 dagen
- Intracerebrale bloeding in de afgelopen 10 dagen
- Grote chirurgische ingrepen in komende 3 dagen
- Actieve bloeding
- Zeer ernstige asfyxie
- Zwangerschapsduur < 28 weken, met hoog risico op IVH
- Trombocytopenie

## **Trombose bij oudere kinderen**

Wordt behandeld met LMWH/VKA, bij een behandelduur van 3 maanden wordt ook wel voor alleen LMWH gekozen. DOACs zijn nog niet geregistreerd voor kinderen.

## **Arteriële indicatie voor kinderen**

Voor antistolling in de kindercardiologie (kinderen met cardiale anomalieën en kinderen die cardiologische ingrepen ondergaan) wordt het TRAMPOLINE protocol gevolgd.

## **Verhoogd risico van antistolling**

### **Nierfunctiestoornis**

Bij een kreatinineklaring onder de 50 ml/min moeten dosering van LMWH en van sommige DOACs worden aangepast

Bij een klaring beneden 30 ml/min worden in het UMCG bij voorkeur geen DOACs gegeven. LMWH kan eventueel in gehalveerde dosering, met controle van anti-Xa spiegels. Als alternatief kan ongefractioneerde heparine in een perfusor worden gegeven, hoewel dat in de praktijk vaak leidt tot inadequate antistolling door problemen met instelling

VKA kan gewoon gegeven worden bij nierfunctiestoornissen

### **Verhoogde bloedingsneiging**

Bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging bij de initiële behandeling van VTE wordt LMWH in tweemaal daagse dosering gegeven, om hoge topspiegels te voorkomen. Bij sterk verhoogde bloedingsneiging of geanticiperde noodzaak snel te kunnen stoppen/couperen kan heparine in een intraveneuze perfusor worden overwogen. Bij patiënten met aanhoudend verhoogde bloedingsneiging wordt de behandelduur voor VTE beperkt tot 3 mnd. Dit moet afgewogen worden tegen het risico op een recidief VTE.

## **Trombopenie**

### Bij volwassenen

- 100 10 /L: geen aanpassingen
- 50-100 10/L: combinatie van antistolling met trombocytenuitremmers vermijden

- 20-50 10/L: trombocytentransfusie tot > 50 als VTE in laatste maand, anders antistolling aanpassen naar halve therapeutische dosering LMWH. In principe geen dubbele TAR
- < 20 10/L: LMWH alleen profylaxe. Bij harde indicatie voor TAR trombocytentransfusie tot >20

Bij neonaten wordt antistolling niet aangepast bij trombopenie en wordt geen trombocytentransfusie gegeven voor deze indicatie.

## Perioperatief beleid bij patiënten met antistollingsmedicatie

Antistollingsmedicatie wordt toegediend voor de behandeling of preventie van veneuze of arteriële trombose. Bloedingsrisico's rondom een ingreep bij gebruik van deze antistollingsmedicatie zijn gerelateerd aan de gebruikte antistollingsmedicatie en aan de aard van de ingreep.

Bij een laag risico op trombose kan perioperatief de VKA tijdelijk worden gestaakt, bij een hoog trombose risico worden ter overbrugging kortwerkende antistollingsmedicatie toegediend met LMWH. Dit beleid verlaagt het risico op een trombose maar kan het niet altijd vermijden en overbrugging met kortwerkende antistollingsmedicatie verhoogt de kans op een (na)bloeding.

De kans op een trombose, ook al is deze klein, dient altijd met de patiënt besproken te worden. De hoofdbehandelaar bespreekt het ingeschatte tromboserisico vooraf met de patiënt en dit risico zal afgewogen worden tegen de voordelen van de beoogde ingreep. Bij operatieve ingrepen waarbij hij/zij betrokken is, verifieert de anesthesioloog het afgesproken antistollingsbeleid en overlegt bij twijfel met de operateur.

Het beleid van antistolling rondom een ingreep wordt bepaald door:

- A. Het bloedingsrisico van de ingreep
- B. De gebruikte antistollingsmedicatie
- C. Het toenemende risico op een arteriële of veneuze trombose bij staken van de antistolling

Zo zal bij een interventie met een laag bloedingsrisico en tevens met een laag tromboserisico de antistollingsmedicatie gestaakt of gecontinueerd kunnen worden. Bij een hoog bloedingsrisico dienen de nadelen van continuatie van de antistollingsmedicatie (het verhoogde bloedverlies) afgezet te worden tegen de nadelen van het staken van de antistollingsmedicatie (toegenomen trombose risico).

In de landelijke Richtlijn Antitrombotisch Beleid (2016) worden voor de verschillende antistollingsmedicatie aanbevelingen gegeven over de vraag wanneer de antistollingsmedicatie kan/moet worden gestaakt, wanneer deze kan worden hervat en wanneer overbrugging is geïndiceerd. In dit antistollingsprotocol zijn deze aanbevelingen verwerkt.

De antistollingsmedicatie kan worden ingedeeld in vitamine K- antagonisten (VKA), de directe orale anticoagulantia (DOAC, ook wel NOAC –nieuwe orale anticoagulantia- genoemd) en de trombocytenuitremmers (TAR). Voor deze drie groepen is schematisch het beleid weergegeven. Indien een patiënt is ingesteld op combinaties van VKA (of DOAC) en TAR kan overlegd worden met de stollingsarts over het te voeren perioperatieve antistollingsbeleid.

De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor het perioperatieve/peri procedurele medicatiebeleid. Hij/zij voert dit voor DOACs en TAR ook uit. Voor de VKA kan de uitvoering voor poliklinische patiënten gedelegeerd worden aan de Trombosedienst (middels overbruggingsformulier te vinden op de site van [HematologieGroningen](#)).

De hoofdbehandelaar is ook verantwoordelijk voor postoperatief herstart van antistolling. In situaties van heel hoog bloedingsrisico kan hij/zij er voor kiezen de antistolling later te herstarten.

Op de website [Landelijke Transmurale Afspraken Antistolling](#) staan handige tools en stappenplannen om het peri-operatief beleid te bepalen. Als LTA een eenduidig advies geeft, komt dat overeen met het UMCG beleid. Waar LTA 'overweeg' of 'op indicatie van operateur' zegt, is in het UMCG vaak wel een keuze gemaakt: volg dan onderstaande adviezen.

## VKA

VKA continueren als de ingreep dat toelaat (zie tabel 16).  
Onderstaand schema volgen als ingreep stoppen vereist

Tabel 14a : Perioperatief beleid bij patiënten ingesteld op VKA LAAG RISICO

<b><u>Laag risico op trombose &lt;10%</u></b>	<b><u>Niet overbrugging bij laag risico</u></b>	<b><u>Wel de gebruikelijke tromboseprofylaxe</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Geïsoleerd AF: CHA2DS2-VASc: 0-7 zonder recent herseninfarct/TIA &lt; 6 mnd.</li><li>- Mechanische aortaklept &gt; 3 mnd geleden geplaatst zonder risicofactoren (Risicofactoren zijn: AF, linker ventrikel ejection fractie &lt;35%, eerdere tromboembolie)</li><li>- bioklep &gt; 3 mnd geleden geplaatst</li><li>- Recidiverende TIA/ herseninfarct zonder cardiale emboliebron</li><li>- Eenmalig TIA/herseninfarct</li></ul>	<p>Acenocoumarol op dag -3 voor ingreep stoppen. Op dag -1 (= 1dag voor ingreep) of dag 0 (= dag van ingreep) zo nodig INR bepalen in UMCG.</p> <p>Fenprocoumon op dag -5 voor ingreep stoppen. Op dag -2 INR bepalen in UMCG of door trombosedienst. Streefwaarde INR bij ingreep ≤</p>	<p>2850 IE nadroparine 1dd. De dag na de ingreep (dag+1) wordt gestart met VKA volgens schema trombosedienst, met op de eerste dag 1,5- 2 x de gemiddelde dagdosis.</p>



<p>- &gt; 3 maanden na VTE</p> <p>*</p>	<p>1,5, zo nodig vitamine K Toedienen: INR 2 – 3: 5 – 7 mg INR 3 – 4: 8 – 10 mg INR &gt; 4: 10 mg Op dag -1 of 0 INR in UMCG bepalen.</p> <p><b>Streefwaarde INR bij ingreep ≤ 1,5 (tenzij operateur anders beslist)</b></p>	
---	--	--

Tabel 14b: Perioperatief beleid bij patiënten ingesteld op VKA HOOG RISICO

<b>Hoog risico op trombose</b>	<b>Wel overbruggen bij hoog risico</b>	<b>Laatste gift nadroparine 24 uur voor ingreep.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geïsoleerd AF, zonder klepgebrek, CHADS-VASC: 8-9</li> <li>- Geïsoleerd AF met reumatische hartziekte AF met mechanische hartklep of recent (&lt; 6 mnd.) herseninfarct/TIA, ongeacht de CHADS-VASC-score</li> <li>- biokleppen (inclusief TAVI) &lt;3mnd geleden geplaatst, alleen op indicatie van de thoraxchirurg/cardioloog</li> <li>- Mechanische klepin mitralis, pulmonalis of tricuspidalis positie</li> <li>-</li> <li>- Aortaklepprothese met extra risicofactor in overleg met cardioloog</li> <li>- Bioklepprothese met extra risicofactor, in overleg met cardioloog</li> <li>- MHV oud model: caged ball, tilting disc (Starr-Edwards, Björk Shiley)</li> <li>- Intracardiale trombus</li> <li>- &lt; 3 mnd. na eerste of recidief VTE</li> <li>- recidief VTE onder antistolling</li> <li>- recidief VTE bij eerdere tijdelijke onderbreking van antistolling</li> <li>- recidiverend herseninfarct bij symptomatische carotis stenose</li> </ul>	<p>Na 1 dag staken acenocoumarol de volgende ochtend starten met therapeutische dosis nadroparine:</p> <p>Fenprocoumon dag -5 stop en INR bepalen op dag -2. Geef Vit K suppletie per os o.g.v. INR: INR 2-3: 5-7 mg INR 3-4: 8-10 mg INR &gt; 4: 10 mg Indien INR &lt; 2 op dag -2 starten met therapeutische dosis nadroparine: &lt;50 kg: 2 dd 3.800 EH 50 tot 70 kg: 2 dd 5.700 IE 70 tot 90 kg: 2 dd 7.600 IE &gt;90 kg: 2 dd 9.500 IE</p> <p>Trombosedienst regelt het</p>	<p>Na de ingreep bepaalt de chirurg de herstart van de dosis nadroparine, bij voorkeur 's avond, op dag van OK met de profylactische dosis en de volgende dag met de therapeutische dosis. Bij de dosering wordt rekening gehouden met het bleedingsrisico en de nierfunctie van de patiënt. Bij hoogrisico ingrepen (zoals neurochirurgie) wordt LMWH later gestart.</p> <p>De dag na de ingreep (of later op aangeven operateur) wordt herstart met VKA volgens schema trombosedienst, met op de eerste dag 1,5-2 x de gemiddelde dagdosis. Bij hoog bleedingsrisico (tabel 3) VKA niet eerder starten dan na 48 uur (dag +2)</p>

	beleid in thuissituatie	Dag 0 starten met profylactische dosis nadroparine 2850IE 6 uur postoperatief (stoppen bij start therapeutische dosering). Postoperatief de nadroparine staken zodra de INR eenmaal >2 is.
--	-------------------------	--

## DOAC

DOAC continueren als de ingreep dat toelaat.  
Onderstaand schema volgen als ingreep stoppen vereist. Niet overbruggen met LMWH

Tabel 15: Laatste gift DOAC, voor ingreep

eGFR	Dabigatran (Pradaxa®)		Apixaban (Eliquis®) Rivaroxaban (Xarelto®) Edoxaban (Lixiana®)	
	Normaal* bloedingsrisico	Hoog* Bloedingsrisico	Normaal* bloedingsrisico	Hoog* bloedingsrisico 48 uur
≥ 80	24 uur	48 uur	24 uur	48 uur
≥ 50 – 80	36 uur	72 uur	24 uur	48 uur
≥ 30 – 50	48 uur	96 uur	24 uur	48 uur
< 30	Dabigatran is gecontra-indiceerd bij een klaring van < 30 ml/min.		36 uur	48 uur

\* zie tabel 16

Bij medische noodzaak tot een spoedinterventie of ingreep (laag en hoog bloedingsrisico): stop de DOAC en stel de operatie of interventie indien mogelijk 12 uur – en bij voorkeur min. 24 uur – uit.

- Bij het herstarten van de DOACs is er binnen 2-3 uur een antistollingseffect bereikt

- Postoperatief bij laag bloedingsrisico na 24 uur, bij hoog bloedingsrisico na 48 uur herstarten. In uitzonderingssituaties van hoog tromboserisico eerder, nooit eerder dan 6 uur na einde OK
- Als niet op de dag van OK wordt hervat tijdelijk de gebruikelijke tromboseprofylaxe met nadroparine (2850E) toedienen

Tabel 16: Perioperatief bloedingsrisico (deze tabel is niet volledig: bij ontbrekende ingrepen overleggen met degene die de ingreep verricht) .

<b>Hoog bloedingsrisico VKA stop DOAC volgens “hoog bloedingsrisico” (tabel 15)</b>	<b>Normaal bloedingsrisico VKA stop DOAC volgens “normaal bloedingsrisico” (Tabel 15)</b>	<b>Niet significant bloedingsrisico Continueren antistolling</b>
<p>MDL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lever en nierbiopt</li> <li>- Sigmoidoscopie met mogelijk poliepectomie</li> <li>- Coloscopie met mogelijk poliepectomie</li> <li>- Gastroscoopie voor EMR of ESD</li> <li>- 1<sup>o</sup> ERCP ooit</li> <li>- Dilatie tr digestivus</li> <li>- Endo-echografie met punctie</li> <li>- Rubberbandligatie bij slokdarmvarices en hemorroiden</li> <li>- PEG(J) en PEJ-plaatsing</li> <li>- PRG wissel met dilatie</li> </ul> <p>Thoraxchirurgie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Longoperatie</li> <li>- Mediastinoscopie</li> <li>- Hartoperatie</li> </ul> <p>Nefrologie: Nierbiopt</p> <p>Longziekten – Bronchoscoopie met biopt</p>	<p>MDL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wissel en verwijdering 1<sup>o</sup> PEG/PEG-J</li> </ul> <p>Cardiologie: Pacemaker en dergelijke: bij laag tromboserisico VKA stop, NOAC 24h te voren stop. Bij hoog risico antistolling continueren, met INR 2-3 <u>Elektrofysiologische onderzoeken;</u> VT-; VKA door, INR 2-3 NOAC 24h stop Epicardiale ablatie; VKA stop NOAC 48h stop Hybride AF ablatie; VKA door, INR 2-2.5 NOAC n.v.t.</p> <p>Endocrinologie: Bijnierven sampling</p>	<p>MDL-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastroscoopie, sigmoidoscopie, colonoscopie met hooguit alleen bipten</li> <li>- Videocapsule</li> <li>- Vervolg ERCP</li> <li>- Endo-echografie zonder punctie</li> <li>- RFA van slokdarm, maag of rectum</li> <li>- Stent plaatsing</li> </ul> <p>Cardiologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Electrofysiologische onderzoeken</li> <li>- SVT: INR max 3.0</li> <li>- PVI: INR max 3.0</li> </ul> <p>Hematologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crista aspiraaf of biopt (bij biopt stoppen als indicatie toelaat, anders streef INR max. 3.0)</li> </ul>

<p>Gynaecologie/obstetrie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Debulkingsingrepen voor ovarium- of endometriumcarcinoom</li> <li>- Sectio Caesarea</li> <li>- Abortuscuretage</li> <li>- Partus</li> </ul>	<p>Gynaecologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liesklierdissectie</li> <li>- Ruime lokale excisie</li> <li>- Sentinal Node procedure lies</li> <li>- Laparoscopische ingrepen</li> <li>- Laparotomie</li> <li>- Reconstructies</li> <li>- Bekkenbodembirurgie</li> <li>- Voor/achterwandplastiek</li> </ul>	<p>Gynaecologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Biotpen vulva of cervix</li> </ul>
<p>KNO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schedelbasischirurgie</li> <li>- Cochleair implantaat</li> <li>- Orbitachirurgie/excentratio</li> <li>- Tongbasis resectie</li> <li>- Neusbijholte chirurgie</li> <li>- Sanerende en reconstructieve oorchirurgie</li> <li>- Weke delen chirurgie</li> <li>- (Adeno) tonsillectomie</li> </ul>	<p>KNO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>- Septumplastiek</li> <li>- Rinoplastiek</li> <li>- Therapeutische scopieën</li> <li>- Mond(bodem) chirurgie</li> <li>- Osteotomieën</li> </ul>	<p>KNO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostische scopieën</li> </ul>
<p>MKA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaakreconstructie</li> <li>- Orbitachirurgie, inclusief behandeling orbitafracturen</li> </ul>	<p>MKA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mond(bodem) chirurgie</li> <li>- Halsklierdissectie</li> <li>- Osteotomie onderkaak (BSSO)</li> <li>- Osteotomie bovenkaak (Le Fort I osteotomie)</li> <li>- Bimaxillaire osteotomie</li> <li>- Corticotomie</li> <li>- Fracturen aangezicht, exclusief orbita</li> <li>- Bottransplantaties met extra oraal bot</li> <li>- Open kaakgewrichtschirurgie</li> </ul>	<p>MKA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extractie gebitselement(en)</li> <li>- Parodontale ingreep</li> <li>- Plaatsen implantat(en)</li> <li>- Biopteren</li> <li>- Chirurgische verwijdering gebitselement(en)</li> <li>- Apexresectie</li> <li>- Sinusbodemelevatie</li> <li>- Peri-implantaire chirurgie</li> </ul>

<p>Neurochirurgie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intracranieële chirurgie</li> <li>- Open wervelchirurgie</li> </ul>		
<p>Oogheelkunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ooglidingsrepen met retroseptale componenten trabeculectomie: indien overbrugging geïndiceerd, bij voorkeur niet opereren. Trabeculotomie: antistolling pas na 6 dagen hervatten</li> </ul> <p>Wel DOAC stop volgens hoog bloedingsrisico, maar VKA mag door, met INR &lt; 2.5: strabismus, DCRs, enucleaties, evisceraties, grotere ooglidingsrepen zonder retroseptale component</p>		<p>Oogheelkunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Netvlieschirurgie</li> <li>- Cataract, keratoplastiek, ECP, kleine ooglidingsrepen zoals chalazion, wratjes verwijderen; Vitrectomie en Baerveldt; netvliesloslatingen geen controle INR nodig</li> </ul>
<p>Orthopedie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Open wervelchirurgie</li> <li>- Heupchirurgie/THP Kniechirurgie/TKP</li> </ul>	<p>Orthopedie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schouderchirurgie</li> </ul>	
<p>Traumatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekkenchirurgie</li> <li>- Heup/femurchirurgie</li> </ul>		
<p>Heelkunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaatchirurgie</li> <li>- Niertransplantatie</li> <li>- Halschirurgie</li> <li>- Open resecties van: oesofagus/ maag/darm</li> <li>- Lever/pancreas/milt</li> </ul>	<p>Heelkunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Open cholecystectomie</li> <li>- Adrenalectomie</li> <li>- Mamma amputatie</li> <li>- Onco/trauma amputatie</li> <li>- Laparoscopische chirurgie</li> </ul>	
<p>Urologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Open en laparoscopische nefrectomie</li> </ul>	<p>Plastische chirurgie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle grote reconstructies</li> <li>- Vaatmalformaties</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blaaschirurgie, zowel open als transurethraal</li> <li>- Prostatectomie, zowel benigne als maligne, enucleatie, transurethraal als gehele resectie</li> <li>- Percutane steen-verwijdering</li> </ul>		
	<b>Neurologie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lumbaalpunctie</li> <li>- Diagnostische neuro angiografie (DSA)</li> </ul>	
<b>Anesthesiologie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuraxisblokkade</li> </ul>		
<b>Radiologie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasculaire interventies</li> <li>- Histologische bipten in nabijheid van vitale structuren en ruggenmerg</li> <li>- Histologische bipten, drainplaatsing en RFA in thorax- of periotoneaal holte</li> <li>- Histologische schildklierbipten</li> </ul>	<b>Radiologie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologische en vacuumbiopten mamma</li> <li>- Histologische bipten van oppervlakkige laesies en extremiteiten</li> <li>- MSK RFA indien niet in nabijheid van vitale structuren of ruggenmerg</li> </ul>	<b>Radiologie:</b> Cytologische puncties en naaldaspiratie van ascites of pleuravocht

Zie: EFO, antistolling rondom electrofysiologische onderzoeken.

## Trombocyten Aggregatie Remmers (TAR)

Acetylsalicylzuur (ASA, Aspirine®), Carbasalaatcalcium (Ascal®), Clopidogrel (Plavix®), Dipyridamol (Persantin®), Prasugrel (Efient®), Ticagrelor (Brilique®).

Tabel 17: Perioperatief beleid bij patiënten ingesteld op TAR

TAR continueren als de ingreep dat toelaat. Onderstaand schema volgen als ingreep stoppen vereist		
Risico	Monotherapie ASA of Clopidogrel	Combitherapie ASA met Dipyridamol of Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor
Laag risico op trombose	ASA 3-5 dagen preoperatief	ASA continueren

	<p>aken Clopidogrel 5 d pre-op staken</p>	<p>ipyridamol 3 d pre-op staken clopidogrel 5 d pre-op staken prasugrel 7 d pre-op staken ticagrelor 3 d pre-op staken</p>
<p>Hoog trombose risico</p> <p>Hoog risico bij: &lt;3 mnd. TIA/herseneninfarct (bij voorkeur 9 mnd. continueren) &lt;1 mnd. BMS (bij voorkeur 3 mnd. continueren) &lt;3 mnd. DES (bij voorkeur 6 mnd. continueren)</p> <p>ACS (+/- interventie): &lt;12 mnd.</p>	<p>ASA of Clopidogrel continueren</p> <p>Ingrep uitstellen Uitstel onwenselijk: overleg met voorschrijver over antistolling</p> <p>Bij stents overleg met cardioloog over antistolling</p> <p>Operateur herstart postoperatief de TAR</p>	<p>Combinatietherapie continueren</p> <p>Ingrep uitstellen Uitstel onwenselijk: overleg met chirurg over antistolling</p> <p>Bij stents overleg met cardioloog over antistolling</p> <p>Zo nodig clopidogrel overzetten op Tirofiban (Aggrastat®) Tirofiban 4 uur voor ingrep staken en 4 uur na ingrep hervatten</p> <p>Operateur herstart postoperatief de TAR</p>
	<p>Monotherapie staken bij intracraniale chirurgie, achterste oogkamer, spinale chirurgie, prostaat chirurgie. Bij hoog trombose risico wel overleggen met voorschrijver</p>	<p>Combitherapie staken bij intracraniale chirurgie, achterste oogkamer, spinale chirurgie, prostaat chirurgie</p>
	<p>Monotherapie hoeft bij endoscopieën MDL niet te worden gestaakt</p>	<p>Mono- of combinatietherapie hoeft niet worden gestaakt voor diagnostische neuro angiografie (DSA)</p>
	<p>Monotherapie hoeft bij LP niet te worden gestaakt bij normaal trombocytental.</p>	

- Bij antistollingsmiddelen of combinaties niet genoemd in schema zo nodig overleg met stollingsarts (77038)
- Patiënten met TAR moeten daarnaast de gewone tromboseprofylaxe (nadroparine 2850E) krijgen

## Bronvermeldingen

1. CBO richtlijn Neuraxisblokkade en antistolling
2. Farmacotherapeutisch Kompas
3. Richtlijndatabase antitrombotisch beleid
4. Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling

## Gebruikte afkortingen

VTE	veneuze trombo-embolie (omvat alle vormen van veneuze trombose, dus diep veneuze trombose en longembolie)
DVT	diep veneuze trombose
PE	longembolie
DOAC	directe orale anti coagulantia (ook wel NOAC genoemd)
c.i.	contra-indicatie
LMWH	laag moleculair gewichts heparine
VKA	vitamine K antagonisten
LMWH/VKA	behandeling met LMWH en VKA, LMWH stop zodra VKA goed is ingesteld
TAR	trombocytenaggregatieremmer
AF	atriumfibrilleren (ook wel: boezemfibrilleren)
ACS	acuut coronair syndroom