



## Antistollingtherapie

Streefwaarden PT uitgedrukt in INR <sup>1,2</sup>		
<i>Indicatie</i>	<i>INR-range</i> <i>INR-target</i>	<i>PT-range</i> <i>PT-target</i>
Preventie veneuze, arteriële en cardiale trombose, biologische klepprothese, kleplijden, voorkamerfibrillatie	2.0 - 3.0 2.5	20 - 35 26
In geval van onvoldoende respons op behandeling bij diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE)	2.5 - 3.5 3.0	16 - 26 20
Mechanische klepprothese 2 <sup>de</sup> generatie. (1 <sup>ste</sup> generatie)	2.5 - 3.5 3.0	16 - 26 20
Mechanische klepprothese 1 <sup>ste</sup> generatie	2.5 - 4.0 3.0	
aPTT normaalwaarde:	25 - 35 sec.	

### I. STAALNAME

Een aantal factoren kunnen het resultaat in min of meerdere mate beïnvloeden:

1. Hoewel de patiënt niet nuchter hoeft te zijn, kunnen sterk *lipemische* stalen de meting bemoeilijken. *Hemolytische en icterische* stalen kunnen vanaf een bepaald niveau de stoltijden beïnvloeden.
2. *Citraatconcentratie in de afnamebuizen*. Algemeen wordt een citraatconcentratie van 3.2% (0.109 M) als standaard aanvaard. Hogere citraatconcentratie geven iets hogere INR-waarden.
3. *Vervaldatum* van de citraatbuizen is kritisch. Enerzijds kan het vacuüm afnemen waardoor ondervulling optreedt, anderzijds kan de citraatconcentratie wijzigen waardoor het INR-resultaat minder betrouwbaar wordt. Controleer daarom regelmatig de vervaldatum na en laat de buizen vervangen indien nodig.
4. *Langdurig afklemmen* van de vene veroorzaakt vrijkomen van weefsel tromboplastine waardoor het stollingsstelsel geactiveerd wordt. Vermijd een afklemming van méér dan 1 minuut.
5. Bij aanprikken zal men door weefselbeschadiging eveneens tromboplastinevrijzetting krijgen. Hoewel het effect op het INR-resultaat minimaal is, wordt toch aangeraden bij afname van meerdere buizen, de citraatbuis niet als eerste af te nemen (SCEF-volgorde).

6. Het vacuüm in de buizen is zodanig afgesteld dat voor het aanwezige anticoagulans automatisch de juiste hoeveelheid bloed wordt aangezogen, d.i. tot aan de markering. Vermijd het onder druk volspuiten van het buisje. Een *over- of ondervulling* van méér dan 10% heeft een significante invloed op het resultaat (INR daalt resp. stijgt). Bij een ondervulling van méér dan 75% is correcte meting niet meer mogelijk.  
Sommige buizen hebben een markering ovv een platgedrukte pijl.  
Het midden van d epijl geeft de ideale vulling aan, de onder- en bovenkant resp. de maximale onder- resp. overvulling.
7. *Bewaar* het staal bij voorkeur op kamertemperatuur (tot 24 uur houdbaar).  
Op 4°C is de houdbaarheid beperkt tot 6 uur.

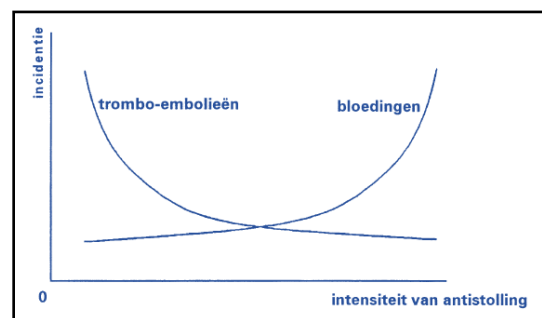
#### Beïnvloeding van de resultaten:

- Sterk hemolytische, icterische stalen: resultaat mogelijks niet betrouwbaar; lipemische stalen: niet uitvoerbaar
- De streefwaarden gelden voor afname op citraat 3.2% (0.109 M)
- Vervaldatum van de citraatbuizen
- Langdurige afklemming van de arm met stase
- Over- of ondervulling van meer dan 15%
- Houdbaarheid op KT: 24 u; op 4°C: 6 uur

### III. STREEFWAARDEN

De antistollingsgraad die nagestreefd wordt, dient het midden te houden tussen het risico op trombo-embolische eventen enerzijds en het risico op bloedingen anderzijds. De antistollingsgraad is daarom sterk afhankelijk van de indicatie en van de klinische context.

De hoger aangehaalde streefwaarden zijn onder meer gebaseerd op de richtlijnen verschenen in Folio Pharmaco Therapeutica in februari 2004 (volume 31, nr. 2). De aangeraden streefwaarden verschillen naargelang de bron. De Nederlandse Trombosediensten hanteren iets hogere streefwaarden (+0.5 INR) ter *preventie* van trombose, terwijl in een aantal publicaties in de NEJM en BMJ gepleit wordt voor lagere streefwaarden.



### IV. EENHEDEN

#### 1. PT Quick: van stoltijd tot INR

De PT-Quick is één van de meest ingeburgerde testen voor het opvolgen van de orale antico-therapie. Nochtans is het resultaat ervan niet het toonbeeld van uitwisselbaarheid tussen laboratoria.

Aan een hoeveelheid citraat-plasma van de patiënt wordt een bepaald tromboplastine toegevoegd. De tijd die nodig is om na toevoeging van dit tromboplastine een stolsel te bekomen, is de Quicktijd, uitgedrukt *in seconden*.

Doordat het tromboplastinereagens moeilijk te standaardiseren is, is Quicktijd sterk afhankelijk van het lotnummer. De Quicktijd op zich is daarom niet vergelijkbaar, noch tussen de laboratoria, noch binnen éénzelfde laboratorium.

Om hieraan te verhelpen wordt de patiëntstolting gedeeld door de tijd dat een normaal plasmastaal nodig heeft om met hetzelfde lot tromboplastine in dezelfde testopstelling te stollen. De bekomen waarde wordt *in procent* uitgedrukt: de PT-Quick (%).

Hierdoor zijn resultaten – voor zover gebruik gemaakt wordt van hetzelfde lotnummer tromboplastine - met elkaar vergelijkbaar. Resultaten bekomen met twee verschillende lotnummers zijn echter niet vergelijkbaar, a fortiori niet de resultaten bekomen vanuit twee verschillende laboratoria.

Om hieraan tegemoet te komen wordt sinds enige tijd door het WHO samen met het ICTH (International Comité voor Trombose en Hemostase) aan ieder lotnummer tromboplastine een Internationale Sensitiviteits Index (ISI) toegekend.

Door deze sensitiviteitsindex in het resultaat te verwerken, bekomen we een PT-resultaat dat onafhankelijk is van het gebruikte tromboplastine, m.n. de INR:

$$\text{INR} = (\text{PT-Quick (sec)}_{\text{patiënt}} / \text{PT-Quick (sec)}_{\text{normaal}})^{\text{ISI}} = [\text{PT}(\%)]^{\text{ISI}}$$

INR-resultaten afkomstig van twee verschillende lotnummers tromboplastine worden hierdoor perfect vergelijkbaar. Resultaten van twee verschillende laboratoria zijn maar vergelijkbaar in zoverre ze een vergelijkbare techniek en vergelijkbare toestellen gebruiken.

**PT (%): tromboplastine-afhankelijk resultaat, niet vergelijkbaar**  
**INR = vergelijkbaar tussen laboratoria**

## 2. Beperkingen van de INR

Hoewel de INR de vroegere verschillen tussen de reagentia - en onder bepaalde omstandigheden zelfs tussen de laboratoria - heeft weggewerkt, blijven er toch nog een aantal situaties bestaan waarbij het aangeraden wordt zich te beperken tot één en hetzelfde laboratorium voor de opvolging van de therapie.

PT-INR resultaten zijn binnen hetzelfde laboratorium vergelijkbaar. Tussen de laboratoria is de INR maar vergelijkbaar in zoverre er zich bij de patiënt geen ongelijkmatige verdeling van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren verdoet. Dit ziet men o.a. tijdens *de opstartfase en bij leverlijden*. In die omstandigheden wordt het afgeraden zich te baseren op INR's van laboratoria met verschillende apparatuur en/of reagentia.

## 3. Verandering in rapportering

Om het belang van de INR te onderstrepen, zal voortaan op het rapport de INR als eerste resultaat weergegeven worden en daaronder - zuiver ten informatieve titel - de PT-Quick in procenten.

*Opstartfase en moeilijk te regelen patiënten:*  
beperk de onderzoeken tot één laboratorium

*Opvolgfase:*  
gebruik INR

## V. OPSTARTFASE

De orale antico start meestal al tijdens de behandeling met heparine. Onderhoudsdosis en toedieningsschema zijn afhankelijk van het halfleven van het preparaat, evenals de tijd die nodig is voor het bereiken van een “steady-state”.

Meer en meer wordt aangeraden vanaf de eerste dag te starten met de onderhoudsdosis en enkel nog bij urgentie de startdosis te gebruiken.

<i>Merknaam Product</i>	<i>Halfleven</i>	<i>Startdosis<sup>3</sup> tabl./d Onderhoudsdosis mg/d</i>	<i>Maximale bloedspiegel Stabiele bloedspiegel</i>
Sintrom® Acenocoumarol	8 à 12 uur	6 - 4 - 2 (à 1 mg) 2.5 - 3.5 mg/d	3 à 4 dagen 3 weken
Marevan® Warfarine	20 à 60 uur	10 mg 5 mg/d	4 à 7 dagen
Marcoumar® Fenprocoumon	140 à 160 uur	4 - 2 - 1 (à 3 mg) 2.5 - 3.0 mg/d	tot 5 weken tot 6 weken

PT/INR controle wordt uitgevoerd:

- Volgend op het ontslag uit het ziekenhuis (D?).  
Voornamelijk in de opstartfase is er een ongelijkmatige verdeling van de vitamine-K afhankelijke stollingsfactoren waardoor een vergelijking van de INR's van twee verschillende laboratoria minder betrouwbaar is. Bepaling van de INR in uw eigen laboratorium wordt aangeraden om het beginpunt te kennen.
- Een eerste controle op de 4<sup>de</sup> dag (D4) *na starten* van de anti-co;
- Volgende controles om de 3-4 dagen tot de therapeutische zone bereikt wordt;
- Wekelijkse controles tot een stabiele INR bereikt wordt;
- Daarna om de 4 weken tenzij interacties of destabilisatie.

Men dient er rekening mee te houden dat het antico effect van de ingestelde therapie kan beïnvloed worden door<sup>4</sup>:

- onvoldoende therapietrouw;
- wisselend tijdstip van inname (vnl. voor kortwerkend preparaat);
- intercurrente ziekten;
- interactie met andere geneesmiddelen;
- sterk wisselende lichaamsbeweging;
- grote veranderingen in voeding;
- veranderingen in leefomstandigheden;
- sterk emotionele gebeurtenissen.

Het ontslag uit het ziekenhuis kan zijn weerslag hebben op een aantal van deze factoren.

Indien het ingestelde schema niet het verwachte resultaat oplevert, denk dan aan:

1. Therapie (on)trouw: dikwijls kan een huisbezoek duidelijkheid verschaffen:  
Neemt de patiënt de medicatie? De juiste medicatie (Sintrom/Marcoumar)?  
De juiste dosis? Op een regelmatig tijdstip? ...
2. Interferentie met voeding(sgewoonten)? Broccoli/spinazie?  
Voedingssupplementen (vitaminecocktail)? Dieetproducten?  
"Natuurvoeding", Chinese plantenextracten? ...
3. Interferentie met medicatie?
4. Andere onderliggende pathologie?

## **VI. OPVOLGING EN BIJSTUREN ANTICO THERAPIE**

Sinds enige tijd beschikt het laboratorium over een semi-automatisch systeem om de stollingspatiënten op te volgen. Hebt u hier interesse voor, gelieve ons dan te contacteren.

Belangrijk in deze opvolging is dat het laboratorium slechts een voorstel tot therapie doet, dat door de behandelende geneesheer moet geautoriseerd worden. De antistollingtherapie wordt immers in belangrijke mate beïnvloed door zowel de indicatie als door externe elementen waar het laboratorium doorgaans geen kennis van heeft. Zo kunnen geplande heelkundige ingrepen of tandextracties de streefwaarden tijdelijk andere streefwaarden noodzakelijk maken.

Enkele voorbeelden van interacties met coumarinederivaten:

- versterkend effect (INR stijgt):  
cholesterolverlagende middelen, salicylaten (>300mg); diarree, vasten;  
anti-arrhythmica, antidepressiva, anti-jicht, antibiotica, antimycotica, ...
- remmend effect (INR daalt):  
anti-epileptica, tuberculostatica, St. janskruid,  
vitaminesupplementen & voedingsupplementen met vitamine K,  
overmaat of wijziging in eetgewoonten van groene groenten (spinazie, broccoli), ...

Tenzij igv een “doorgeschoten” antico zal men bij een wijziging van de INR door bijv. co-medicatie of door therapieontrouw de antico medicatie met maximaal 5% corrigeren. Men kan verwachten dat een 5-procentige wijziging van de dosering, de INR met ongeveer 0.5 tot 1.0 zal doen dalen resp. stijgen.

Controle van de INR na aanpassing van de dosis zal gebeuren afhankelijk van het halfleven van de antico-therapie:

- Acenocoumarol (Sintrom®): na 3 tot 5 dagen;
- Warfarine (Marevan®): na 5 tot 7 dagen;
- Fenprocoumon (Marcoumar®): na 2 tot 4 weken.

**VII. “DOORGESCHOTEN” ANTICO**

Een INR > 5.0 bij een voorheen stabiele patiënt moet aanleiding geven tot correctie van de antico therapie. Gelijktijdige toediening van vitamine K kan noodzakelijk zijn in geval van bloedingen of hoog bloedingsrisico.

INR	Sintrom® (Acenocoumarol)		Marcoumar® (Fenprocoumon)	
	Aanpassing	Controle	Aanpassing	Controle
5.0 - 6.0	1 nuldag Daarna dosis ↓ ± 7.5%	1 d. 5 d. max. 2 w.	1 nuldag Daarna dosis ↓ ± 7.5 %	1 d. Max. 4 w..
6.0 - 7.0	1 nuldag Daarna dosis ↓ ± 7.5%	1 d. 5 d. max. 1 w.	2 nuldagen Daarna dosis ↓ ± 7.5 %	1 d. max. 1 week
7.0 - 8.0	2 nuldagen Daarna dosis ↓ ± 7.5%	1 d. 5 d. max. 1 w.	2 nuldagen + vit.K 1 mg/d Daarna dosis ↓ ± 7.5 %	1 d. max. 1 week
8.0 - 10	1 nuldag + vit.K 2 mg Daarna dosis ↓ ± 7.5%	8 - 12 u. 5 d.	2 nuldagen + vit. K 2 mg/d Daarna dosis ↓ ± 7.5%	8 - 12 u. max. 3 tot 7 d.
10 - 15	2 nuldagen + vit. K 2 mg/d Daarna dosis ↓ ± 10%	8 - 12 u	2 nuldagen + vit. K 3 mg/d Daarna dosis ↓ ± 10%	8 - 12 u. max. 1 d.

<sup>1</sup> Folio Pharmacotherapeutica; Themanummer februari 2004: *Antitrombotische behandeling: indicaties en praktische problemen*; vol. 31, nr. 2

<sup>2</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network; maart 1999: *Antithrombotic Therapy, a National Clinical Guideline*; SIGN publication number 36

<sup>3</sup> Löwenberg ea, *Vademecum Hematologie*, Erasmus MC, Daniël den Hoed ziekenhuis, 2002

<sup>4</sup> Leren doseren, Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2004