

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 335
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 20, nr 2

15 maart 1986

THERAPIE EN PROFYLAXE MET ANTICOAGULANTIA*

De toepassing van anticoagulantia berust op de overweging dat stollingsremming het optreden van trombotische en embolische vaatafsluitingen in de arteriële en veneuze bloedstroom kan voorkómen. Wel zou deze werking dan voor verschillende indicatiegebieden moeten zijn aangetoond, waarbij de risico's (bloedingsgevaar) verhoudingsgewijs aanvaardbaar dienen te zijn.

Over de praktische uitvoering van de anticoagulantia therapie is er internationaal in feite weinig eensgezindheid. Naast de 'klassieke' anticoagulantia – zoals heparine en de oraal toepasbare cumarine-derivaten – zijn ook andere middelen, onder andere trombocytenuitremmers, thrombolytica en dextran**, in gebruik gekomen.

Met betrekking tot de wijze van controleren, de intensiteit en de duur van de behandeling zijn er uiteenlopende aanbevelingen (eerst met de invoering van bv. de 'International Normalized Ratio' (INR)¹ zal een betrouwbare vergelijking tussen de protrombinebepalingen in verschillende landen mogelijk zijn).

In het hierna volgende wordt aan de hand van gepubliceerd onderzoek van de laatste tien jaar getracht een overzicht te geven van de indicaties zowel die welke ondubbelzinnig vaststaan, als die waarover de opvattingen niet eensluidend zijn. In dit artikel worden in hoofdzaak heparine en de cumarine-derivaten besproken en zal in het kort worden ingegaan op de recente ontwikkelingen bij het gebruik van thrombolytica bij acuut myocardinfarct. Andere therapievormen blijven hier verder buiten beschouwing. (Voor overzichten over trombocytenuitremmers, thrombolytica resp. dextran wordt verwezen naar Gebu 1985; 19: nr 12, Gebu 1984; 18: nr 12 en Gebu 1975; 9: nr 4.)

DIEPE VENEUZE TROMBOSE: BEHANDELING EN SECUNDAIRE PREVENTIE VAN TROMBOSERECIDIEF EN LONGEMBOLIE

Bij de *diepe veneuze trombosen van de onderste extremiteiten* heeft de antistollingsbehandeling zich wegens gebleken gunstig resultaat een vaste plaats verworven. Met de behandeling wordt in de eerste plaats beoogd het aangroeien van de thrombus tegen te gaan en de kans op longembolie te verlagen. Over de indicatie trombose in de bekken- en de diepe dijbeenvenen bestaat geen verschil van mening. Het gebruik van orale anticoagulantia tenslotte bij patiënten met trombose die zich beperkt tot de diepe onderbenen (een tot nu toe betwist indicatiegebied) vindt zijn rechtvaardiging in het feit dat bij autopsieën bij dergelijke patiënten in een hoog percentage longembolie werd gevonden.² Verder bleek bij patiënten, aan wie geen anticoagulantia waren toegediend, het aantal recidieven met uitbreiding naar de proximale diepe venen na ziekenhuisontslag groter te zijn dan bij degenen die wel hiermee waren behandeld, terwijl in de niet-behandelde groep ook een enkel geval van longembolie was voorgekomen.³

Voor de preventie van longembolie bij een diepe veneuze trombose worden vrijwel uitsluitend de 'klassieke' anticoagulantia toegepast. Wegens de langzaam intredende werking van de orale anticoagulantia wordt elke behandeling, waarmee een snelle antistolling wordt beoogd, met heparine begonnen. In de kliniek wordt dan ook, meestal tegelijk met de eerste (oplaad)dosis van één van de orale anticoagulantia, eerst een 'bolus' (70 E heparine/kg lich.gewicht i.v.) toegediend. De heparinebehandeling wordt voortgezet met een continue infuus of met bolusinjecties (om de 4 à 6 uur waarbij, afhankelijk v.d. hieronder genoemde controlebepalingen, i.h.a. 400 E heparine/kg lich.gewicht/24 uur i.v. wordt toegediend). Bij continue infusie blijkt het bloedingsrisico geringer te zijn dan met bolusinjecties.

**Voor de merknamen van de in dit artikel genoemde preparaten zie tabel op de laatste pagina.

Het resultaat van de behandeling met heparine wordt doorgaans gecontroleerd met de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), waarbij een verlenging van tweemaal de controlewaarde wordt aanbevolen.⁴ Ook voor de partiële tromboplastinen geldt echter dat een bepaalde verlengingsfactor niet voor elk merk dezelfde intensiteit van anticoagulatie weerspiegelt.⁵

De duur van de heparinebehandeling is, afhankelijk van de intredende werking van de orale anticoagulantia, drie tot acht dagen, met een gemiddelde van vier tot vijf dagen. Het resultaat van de behandeling met orale anticoagulantia wordt gecontroleerd met behulp van één van de vele modificaties van de protrombinetijdbepaling, hier te lande meestal Thrombotest. Het afzonderlijke effect van het orale anticoagulans kan worden beoordeeld na neutralisatie in vitro van de heparine, bijvoorbeeld met protamine (sulfaat/chloride). Anticoagulantia kunnen op hun beurt met de APTT-bepaling interfereren; indien men over het afzonderlijke effect van heparine georiënteerd wil zijn kan gebruik worden gemaakt van bepalingen van de heparinespiegel.

Wanneer de werking van het orale anticoagulans de gewenste intensiteit heeft bereikt, kan heparine worden weggelaten. Dit is het geval zodra de Thrombotest gedurende 24 uur een waarde heeft bereikt van 5-10% (hetgeen overeenkomt met 4,8-2,8 INR¹). Het is evenwel mogelijk dat ook met een minder intensieve antistollingsbehandeling afdoende resultaten worden bereikt.⁶

Het is gebruikelijk de behandeling bij een ongecompliceerde diepe veneuze trombose drie tot zes maanden voort te zetten.

Andere behandelingsmogelijkheden kunnen de vergelijking met het bovengenoemde 'klassieke' anticoagulatieschema nauwelijks doorstaan. Het laag gedoseerde subcutaan toegediende heparine is in elk geval aanmerkelijk minder werkzaam dan de toediening van heparine waarbij de dosering met behulp van de partiële tromboplastinetijd individueel wordt vastgesteld.⁷ In een onderzoek bij 106 patiënten kwamen tijdens behandeling met heparine in individueel aangepaste doses (gem. 2x 10.000 E/dag) subcutaan toegediend, tromboserecidieven echter niet significant vaker voor dan tijdens orale anticoagulantia therapie.⁸

Een dergelijke individueel vastgestelde subcutane heparinetherapie is de behandeling van de eerste keus bij diepe veneuze trombose *tijdens de zwangerschap*,⁹ zeker gedurende de eerste 16 en de laatste drie weken.¹⁰ Wegens het risico van vruchtbeschadiging en het bloedingsgevaar worden orale anticoagulantia echter door vele onderzoekers in de *gehele* zwangerschap als gecontraïndiceerd beschouwd, ook in Nederland.¹¹ Een behandeling met heparine gedurende meer dan vier maanden in doses hoger dan 10.000 E kan echter incidenteel een zeer ernstige osteoporose met infractie van wervels veroorzaken met name ook in de graviditeit.¹²⁻¹⁴

Bij occlusieve bekkenventrombose (phlegmasia alba dolens) wordt, vooral bij betrekkelijk jonge patiënten, een behandeling met streptokinase of uroki-

nase ingesteld. Bij de *peracute algehele veneuze beentrombose* met secundaire arteriële circulatiestoornissen (phlegmasia caerulea dolens) dient operatieve verwijdering van de thrombus te worden overwogen.

Bij longembolie komt, indien de klinische toestand stabiel is, de behandeling in aard en duur overeen met die van de diepe veneuze trombose. Bij massieve centrale longembolie komen of thrombolytica of embolectomie in aanmerking, als de toestand van de patiënt ondanks intensieve zorg levensbedreigend blijft.

Recidiverende veneuze trombose en longembolieën gelden als indicatie voor een levenslange orale antistollingsbehandeling, vooral indien er een hereditair verhoogd tromboserisico bestaat (antitrombine III-/proteïne C-/proteïne S-deficiëntie).¹⁵

Bij cor pulmonale tengevolge van primaire pulmonale hypertensie wordt een levenslange antistollingsbehandeling toegepast. Daarmee wordt beoogd het toenemen van de verhoogde druk als gevolg van secundaire atherotrombose in de longarteriën te voorkomen. In geval van stenoserende (embolische) arterotrombose van de grote longvaten kan endarteriectomie uitkomst bieden.¹⁶

DIEPE VENEUZE TROMBOSE: PRIMAIRE PERI-OPERATIEVE PROFYLAXE

Profylaxe met anticoagulantia

Een onderzoek van vroeger datum heeft aannemelijk gemaakt dat profylaxe met orale anticoagulantia de meest effectieve methode is om diepe veneuze trombose en longembolieën te voorkomen. Zo werden bij 300 risicopatiënten met conservatief behandelde heupfracturen in slechts 3% van de met anticoagulantia behandelde gevallen (streefwaarde 5-10% Thrombotest) klinisch te diagnostiseren diepe veneuze trombosen gevonden; bij de controlegroep daarentegen bedroeg dit 29%, terwijl in 10% van de gevallen tevens fatale longembolieën waren opgetreden.¹⁷ In de algemene chirurgie heeft deze behandeling echter – wegens de vrees voor peri-operatieve bloedingen – slechts in beperkte mate ingang kunnen vinden, ondanks de hiermee verkregen gunstige resultaten.¹⁸ Wel is voorgesteld de orale antistollingstherapie in twee fasen uit te voeren. Dit betekent dat enkele dagen vóór de operatie met een weinig intensieve antistollingsbehandeling wordt begonnen, die direct na de operatie wordt geïntensiveerd. In twee studies is deze methode nader onderzocht, waarbij een goede profylactische werking zonder noemenswaardige bloedingscomplicaties werd gevonden.^{19,20} In Nederland heeft Van der Linde met deze methode zeer goede resultaten verkregen bij grote bovenbuikoperaties.²¹

Voor de profylaxe, althans voor patiënten zonder voordien verhoogd tromboserisico, geldt op het ogenblik de behandeling met laag gedoseerde heparine ('low dose'-heparineprofylaxe) als eerste keus. Oorspronkelijk werd deze behandeling volgens een schema uitgevoerd: één subcutane injectie van

5.000 E heparine twee uur vóór de operatie, gevolgd door gelijke injecties om de 8 of 12 uur gedurende een week of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Deze vorm van profylaxe vindt steun in een reeks van studies. In een groot vergelijkend onderzoek was de mortaliteit van de met heparine behandelde patiënten weliswaar niet significant lager dan die van de niet-behandelde patiënten, maar waren de sterfgevallen in de niet-behandelde groep vaker toe te schrijven aan longembolie.²² Bij patiënten die een operatie wegens femurfractuur of een orthopedische heup- of kniegewrichtsoperatie hadden ondergaan, werd met deze profylaxemethode echter slechts een onbetekenende afname van de trombosefrequentie verkregen. In meer recente studies wordt de werkzaamheid van de 'low dose'-heparinebehandeling ook bij electieve abdominale ingrepen²³ en urologische operaties²⁴ in twijfel getrokken.

De onzekerheid ten aanzien van de toepassing van de laag gedoseerde heparinebehandeling heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe concepten:

- De aanpassing van de dagelijks toegediende subcutane dosis heparine door middel van de partiële tromboplastinetijd; deze heeft een duidelijke verbetering gegeven ten aanzien van de incidentie van diepe veneuze trombose. In een zorgvuldig opgezet onderzoek bij in totaal 79 patiënten bij wie een heupgewrichtsprothese was ingebracht, is dit duidelijk aangetoond.²⁵

- De combinatie van heparine met dihydro-ergotamine; deze heeft dezelfde resultaten gegeven als heparine alleen,²⁶ waarbij soms met lagere doses heparine kon worden volstaan.²⁷ Dihydro-ergotamine brengt het risico mee van vasculaire complicaties (ergotisme). De plaats van deze combinatie is nog niet goed aan te geven.

Overschakeling van heparine op orale anticoagulantia op de vijfde postoperatieve dag bij patiënten die een heupgewrichtsoperatie hadden ondergaan, lijkt bovendien een duidelijke afname van letale longembolieën te kunnen bewerkstelligen.²⁸

Andere vormen van medicamenteuze profylaxe

Wat de werkzaamheid van intraveneus toegediend dextran betreft (meestal 2x 500 ml tijdens en na een operatie) zijn de bevindingen niet eensluidend.^{29 30}

Sommige auteurs houden dextran voor even werkzaam als laag gedoseerde heparine, maar anderen trekken dit in twijfel. Volgens een recent Nederlands overzichtsartikel is het effect van dextran op het voorkomen van trombo-embolische complicaties vergelijkbaar met dat van lage doses heparine, maar kleven hieraan ook bezwaren zoals onder andere de (geringe en door voorafgaande injectie met 15% haptene dextran in 0,6% NaCl (Promiten®) gedeeltelijk te voorkomen) kans op ernstige anafylactische reacties en - bij oudere patiënten - op decompensatio cordis.^{31 32}

Andere stoffen, zoals vitamine C, nicotinezureesters en rutoside, zijn tot nu toe niet van werkelijk belang gebleken.

ACUUT MYOCARDINFARCT, KORTDURENDE PROFYLAXE

Voor de acute/subacute fase van het myocardinfarct is het nut van een 'klassieke' antistollingsbehandeling goed gedocumenteerd. In geen van de omvangrijke prospectieve studies^{33 34} is het echter gelukt een significante vermindering van de mortaliteit binnen vier weken na het myocardinfarct bij de met anticoagulantia behandelde groep aan te tonen. Niettemin is, indien alle gecontroleerde studies te zamen werden genomen, een onmiskenbare daling gevonden in de groep van de met anticoagulantia behandelde patiënten. De morbiditeit ziet er in de anticoagulantia groepen duidelijk gunstiger uit dan die in de controlegroepen. Dit betreft zowel complicaties door embolieën in het gebied van de grote circulatie (cerebrovasculaire accidenten) als die in het gebied van de kleine circulatie (longembolieën).^{33 34} Van de arteriële embolieën moet worden aangenomen dat zij afkomstig zijn van wandthrombi die ter plaatse van het infarct zijn ontstaan. Wat de longembolieën betreft, kon in een studie worden aangetoond dat het tromboserisico voor niet met anticoagulantia behandelde patiënten vele malen hoger was dan dat bij patiënten die wel hiermee zijn behandeld.³⁵ Zoals bij de meeste studies ging het hier om trombosen die door middel van een 'fibrinogen uptake test' in een boven- of onderbeen konden worden gelokaliseerd. De behandeling kan, zoals bij de diepe veneuze trombose, geschieden met intraveneus toegediend heparine en met orale anticoagulantia. Niet een ieder is, wegens het gevaar voor harttamponade, een voorstander van heparine om welke reden door sommigen de voorkeur wordt gegeven aan alleen orale anticoagulantia. De voordelen van de antistollingsbehandeling zijn vooral evident tijdens de eerste drie tot vier weken na het infarct; sommige klinici bevelen aan de behandeling na ontslag uit het ziekenhuis nog enige tijd voort te zetten (voor de langdurige toediening van anticoagulantia na een hartinfarct, zie verderop).

Andere medicamenteuze vormen van profylaxe zijn weinig werkzaam of nog niet voldoende gedocumenteerd. Laag gedoseerde heparine kan de incidentie van met behulp van de 'fibrinogen uptake test' vastgestelde trombose verlagen. De betekenis van deze waarneming is evenwel niet duidelijk. In elk geval zijn er geen aanwijzingen dat deze behandeling een bijdrage kan leveren tot de preventie van trombo-embolische processen in de grote circulatie.³⁶

Kortgeleden zijn de resultaten bekend geworden van een studie, gecoördineerd door het Interuniversitair Cardiologisch Instituut. Daarbij werd gevonden dat intracoronair toegediend streptokinase een gunstige invloed had op de linkerventrikelfunctie en de mortaliteit (na 1-8 maanden) bij patiënten die uiterlijk vier uur na het optreden van de verschijnselen waren opgenomen. De patiënten ontvingen tevens heparine gevolgd door orale anticoagulantia totdat zij uit het ziekenhuis waren ontslagen.³⁷ In de meeste onderzoeken met intraveneus toegediend streptokinase werd geen significant effect gezien op de mortaliteit in vergelijking met een controlegroep.^{38 39} Wel zijn

er aanwijzingen dat met de intraveneuze toediening van de zogenaamde weefselplasminogeen activator (t-PA), waaraan een meer selectieve werking wordt toegeschreven op het in de thrombus aanwezige fibrine, betere resultaten kunnen worden geboekt.⁴⁰⁻⁴² Dit heeft de voordelen van een eenvoudige intraveneuze toediening met bovendien betrekkelijk weinig verschijnselen in de zin van algemene fibrinolyse en/of bloedingen.⁴³

De plaats van trombolysen in de infarcttherapie is op dit ogenblik evenwel nog niet definitief afgebakend.

MYOCARDINFARCT, SECUNDAIRE PROFYLAXE

In tegenstelling tot de kort (weken tot maanden) durende antistollingsbehandeling onmiddellijk nadat het infarct heeft plaatsgevonden, zijn de opvattingen over de langdurige anticoagulantia-therapie zeer verdeeld. De antistolling zou hierbij de vorming van een kransvatthrombus moeten verhinderen en daarmee ook de morbiditeit en mortaliteit op lange termijn doen dalen.

De pleitbezorgers voor de antistollingsbehandeling beroepen zich in de eerste plaats op een uitgebreid onderzoek (het 'Sixty-plus'-onderzoek) in Nederland.⁴⁴ Daarbij werd volgens een gerandomiseerde en dubbelblinde procedure bij de helft van de 878 patiënten die na een transmuraal hartinfarct continu met orale anticoagulantia werden behandeld, de antistollingsbehandeling stopgezet. Alle patiënten werden daarna gevolgd: de ene groep werd behandeld met cumarinen, de andere kreeg placebo's. Van de patiënten die tot het eind aan het onderzoek deelnamen, was er na twee jaar een wezenlijk verschil tussen de mortaliteit in de placebogroep (13,5%) en die in de met anticoagulantia behandelde groep (7,6%). Het aantal recidiefinfarcten was in de groep zonder anticoagulantia veel hoger. De onderzoekers wijzen daarbij vooral op het belang van een nauwkeurig ingestelde antistolling waarbij de 'ideale' Thrombotestwaarde in de orde van 5-10% zou moeten liggen (overeenkomend met 4,8-2,8 INR). Gezien de opzet van het onderzoek (zie verderop) is de vraag of in het algemeen na een myocardinfarct een langdurige antistollingsbehandeling moet worden toegepast, hiermee echter niet afdoende beantwoord.

De tegenstanders van een langdurige antistollingsbehandeling na een hartinfarct zijn van oordeel dat het effect ervan op de coronaire morbiditeit en mortaliteit nog steeds niet is bewezen.⁴⁵ Bij een analyse van vijf gerandomiseerde onderzoeken bij in totaal 2327 patiënten werd in geen ervan een significant verschil in mortaliteit gevonden tussen de met anticoagulantia behandelde en de controlepatiënten. Ook het bovengenoemde Nederlandse onderzoek⁴⁴ geeft, indien alle aanvankelijk gerandomiseerde patiënten in aanmerking worden genomen, ten aanzien van de mortaliteit slechts een duidelijke tendens te zien ten gunste van de orale anticoagulantia.

Dat bij gebruik van anticoagulantia trombo-embolische - met name cerebrovasculaire - accidenten

minder vaak, maar bloedingscomplicaties vaker optreden, lijdt echter geen twijfel.⁴⁴ De meerderheid van de cardiologen over de gehele wereld staat evenwel afwijzend tegenover een langdurige antistollingsbehandeling na een hartinfarct.

Het verdient echter aanbeveling de behandeling wel voort te zetten wanneer het risico van arteriële trombo-embolie is verhoogd, zoals na een groot (transmuraal) infarct, bij intracardiale trombose, aneurysma cordis en zeker bij cardiomyopathie, één en ander met inachtneming van de contra-indicaties zoals (ernstige) hypertensie.⁴⁶

Het ligt in de verwachting dat het thans onder auspiciën van de Federatie van Nederlandse Trombose-diensten lopende 'ASPECT-onderzoek' over de voortgezette anticoagulantia toediening na myocardinfarct uitsluitsel zal geven.⁴⁷

Als alternatief is ook de langdurige toepassing van trombocytenuitremmers op haar waarde beproefd (Gebu 1985; 19: nr 12).

De voorlopig gepubliceerde resultaten van de zogenaamde PARIS II-studie laten na twee jaar bij meer dan 3000 patiënten geen significant verschil zien in mortaliteit van acetylsalicylzuur + dipyridamol ten opzichte van placebo.⁴⁸

PROFYLAXE VAN ARTERIELE TROMBO-EMBOLIEEN

Ondanks het ontbreken van gecontroleerde onderzoeken geldt een *door boezemfibrilleren gecompliceerde aandoening van de mitralisklep*, wegens het hoge risico van hersenembolie, als indicatie voor een langdurige antistollingsbehandeling. Dit geldt in het bijzonder wanneer het boezemfibrilleren intermitterend blijkt op te treden. Niet eensluidend zijn de opvattingen over de toepassing van boezemfibrilleren zonder mitralisklepvitium, alsook bij mitralisklepvitia met sinusritme, bij welke laatste aandoening bekend is geworden dat ook 'stille' embolieën kunnen voorkomen. Met het oog op de mogelijk ernstige gevolgen van een hersenembolie moet in al deze gevallen een langdurige antistollingsbehandeling wel zorgvuldig worden overwogen. Voor patiënten met *synthetische klepprothesen* is een levenslange antistollingsbehandeling obliagaat, omdat ook hier een aanzienlijk embolierisico bestaat. Patiënten met 'bioprothesen' behoeven alleen bij aanwezigheid van emboliegevaar een antistollingsbehandeling, zoals bij boezemfibrilleren of cardiomyopathie.

Als algemene regel kan gelden dat alle patiënten, die eenmaal een arteriële embolie hebben doorgemaakt, langdurig met anticoagulantia moeten worden behandeld. Reeds de eerste dag na een hersenembolie kan met de antistollingsbehandeling worden begonnen, mits voordien een intracraniale bloeding overtuigend kan worden uitgesloten (computertomogram!). Heparine dient hierbij echter zonder initiële bolus, dus als continu infuus, te worden gegeven.

Het nut van anticoagulantia bij *angina pectoris* kon niet door betrouwbare onderzoeken worden aan-

getoond. Wel zijn er duidelijke aanwijzingen dat acetylsalicylzuur bij patiënten met onstabiele angina pectoris het optreden van niet-fataal myocardinfarct alsook de mortaliteit op langere termijn gunstig kan beïnvloeden.^{49 50} Na *aortacoronaire 'bypass'-operaties* is weliswaar tijdens een onderzoek bij 173 patiënten een verbeterde doorgang van de 'bypasses' door antistollingsbehandeling aangetoond,⁵¹ maar onderzoeken, die de waarde van deze behandeling moeten bevestigen, zijn tot nu toe niet voorhanden. Wel bleek acetylsalicylzuur, met en zonder toevoeging van dipyridamol, stenosering van 'bypasses' te kunnen voorkómen.^{52 53}

Verder zijn er aanwijzingen dat acetylsalicylzuur, te zamen met dipyridamol, bij patiënten met *claudicatio intermittens* de progressie van de vaatafsluiting kan vertragen.⁵⁴

Wat de profylaxe met (orale) anticoagulantia betreft bij patiënten met '*transient ischaemic attacks*' (TIA's) zijn de opvattingen niet eensluidend. Het is wel bekend dat anticoagulantia de incidentie van verdere aanvallen kan verminderen, maar de cerebrale mortaliteit verandert niet of neemt zelfs nog toe. Dit wordt duidelijk geïllustreerd door een vergelijkende studie bij in totaal 135 patiënten die werden behandeld met anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers (2x 500 mg acetylsalicylzuur + 75 mg dipyridamol/dag). Gedurende 12 maanden werd geen significant verschil gezien tussen beide groepen wat de TIA-recidieven betreft; maar bloedingscomplicaties traden in de anticoagulantia-groep vaker op (o.a. een hersenbloeding en een geval van hematurie, resp. haemoptoë).⁵⁵ In Nederland wordt ter preventie van TIA-recidieven op dit moment acetylsalicylzuur aanbevolen; het nut van toevoeging van dipyridamol is (vooralsnog) niet aangetoond.⁵⁶ Voor de zogenaamde retinale TIA's geldt in principe hetzelfde.

SAMENVATTING/CONCLUSIE/ADVIEZEN

Anticoagulantia worden toegepast ter profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen. Over de indicaties en de toedieningsduur lopen evenwel de meningen uiteen.

Bij de *behandeling en secundaire preventie van de diepe veneuze trombose* in de onderste extremiteiten en in het bekken heeft de antistollingsbehandeling zich een vaste plaats verworven. Aanbevolen wordt heparine te geven, in Nederland vanaf het begin te zamen met orale anticoagulantia, te doseren aan de hand van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd en de protrombinetijd (hier te lande meestal bepaald met de Thrombotest). De behandelingsduur is in het algemeen drie tot zes maanden. Bij diepe veneuze trombose tijdens de zwangerschap gaat, onder meer wegens de teratogene eigenschappen van de orale anticoagulantia, zeker in het eerste trimester en aan het eind van de zwangerschap, de voorkeur uit naar heparine. Bij grote bekkenvenentrombose worden, vooral bij betrekkelijk jonge patiënten, thrombolytica (streptokinase, urokinase) of trombectomie toegepast.

Bij *longembolie* komt de behandeling in het algemeen zowel in aard als in duur overeen met die van de diepe veneuze trombose. In levensbedreigende situaties (bij massieve centrale longembolie) komt óf trombolysen óf embolectomie in aanmerking.

Recidiverende veneuze trombose en longembolieën gelden als een indicatie voor een levenslange antistollingsbehandeling, zeker bij hereditair verhoogd tromboserisico.

Voor *primaire peri-operatieve profylaxe van diepe veneuze trombose* bij patiënten met een niet uitzonderlijk verhoogd tromboserisico geldt op het ogenblik de 'low dose'-heparinetoediening als de profylaxe van de eerste keus, hoewel de werkzaamheid bij sommige ingrepen wordt betwijfeld.

Bij duidelijk verhoogd tromboserisico verdienen óf individueel aangepaste heparinedosering, gevolgd door orale anticoagulantia, óf een reeds preoperatief begonnen orale antistollingsbehandeling de voorkeur. De orale anticoagulantia dienen te worden gecontinueerd totdat de patiënt volledig is gemobiliseerd: doorgaans enkele weken tot maanden na ontslag uit het ziekenhuis.

Van andere vormen van profylaxe zoals intraveneus toegediend dextran, lopen de meningen nog uiteen.

Wat de *antistollingsbehandeling na myocardinfarct* betreft is alleen voor de (sub)acute fase aangetoond, dat de morbiditeit door embolie (zowel in de grote als in de kleine circulatie) gunstig kan worden beïnvloed. De behandeling geschiedt met orale anticoagulantia, al dan niet gecombineerd met heparine. Voor de duur van de behandeling met anticoagulantia lopen de aanbevelingen uiteen van enkele weken tot levenslang.

Er zijn aanwijzingen dat thrombolytica, hetzij intracoronair (streptokinase), hetzij intraveneus (t-PA) toegediend, de linkerventrikelfunctie en op korte termijn ook de mortaliteit gunstig kunnen beïnvloeden. Dit geldt echter alleen voor patiënten die binnen vier uur na het begin van de verschijnselen waren opgenomen.

De waarde van een langdurige antistollingsbehandeling na een myocardinfarct staat, evenmin als die van de stoffen die de aggregatie van bloedplaatjes remmen, onomstotelijk vast. Wel zijn er duidelijke aanwijzingen, dat een langdurige, voldoende intensieve antistollingsbehandeling de prognose van lijders aan een groot transmuraal infarct verbetert.

Een levenslange antistollingsbehandeling wordt echter doorgaans toegepast bij *patiënten met boezemfibrilleren*, vooral als hierbij een mitralisklepvitium bestaat, bij patiënten met *synthetische klepprothesen*, bij ernstige cardiomyopathie en tenslotte bij *patiënten die eenmaal een arteriële embolie* hebben doorgemaakt. Het nut van anticoagulantia bij *angina pectoris* en na *aortacoronaire 'bypass'-operaties* is niet met zekerheid aangetoond. Bij TIA's lijken anticoagulantia de incidentie van verdere aanvallen te kunnen verminderen, maar de mortaliteit blijkt niet of soms zelfs in ongunstige zin te worden beïnvloed. Ter preventie van recidieven wordt in ons land in het algemeen acetylsalicylzuur aanbevolen.

| LIJST VAN DE BESCHIKBARE (GROEPEN VAN) ANTITHROMBOTICA | |
|---|--|
| <i>heparine</i> | Calcihep [®] , Calparine [®] , Heparine injectievst. FNA, Heparine-injectie (div. fabr.), Liquemin [®] , Minihep [®] |
| <i>orale (cumarine) anticoagulantia</i> acenocoumarol fenprocoumon warfarine | Sintrom [®] , Sintrom mitis [®] Marcoumar [®] Warfarine (div. fabr.) |
| <i>fibrinolytica</i> streptokinase urokinase | Kabikinase [®] , Streptase [®] Abbokinase [®] , Urokinase (div. fabr.) |
| <i>dextranen</i> dextran 40 dextran 70 | Dextran 40 (div. fabr.), Gentran 40 [®] , Isodex [®] , Rheomacrodex [®] Dextran 70 (div. fabr.), Gentran 70 [®] , Macrodex [®] |
| <i>trombocytenaggregatiere-mmers</i> acetylsalicylzuur dipyridamol* sulfinpyrazon* | vele (merk)namen Dipyridamol (div. fabr.), Natyl [®] , Persantin [®] Enturen [®] |
| * Van deze middelen is het antitrombotische effect bij de mens niet onomstotelijk bewezen | |

Aanbevolen overzichtsliteratuur

- Loeliger EA. Was kann von Langzeitantikoagulation bei kardialer und arterieller Thrombose heute erwartet werden? Schweiz Med Wschr 1985; 115: 1483-1495.

Volledige literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

OPBERGBAND 1986-1990

De uitgever van het Geneesmiddelenbulletin deelt u mede dat binnenkort de opbergband 1986-1990 beschikbaar komt. De kosten hiervan zullen inclusief de verzendkosten f 9,50 bedragen.

Na overschrijving van dit bedrag op postrekeningnummer 552796 t.n.v. het Ministerie van WVC te Rijswijk, onder vermelding van 'Opbergband Geneesmiddelenbulletin', zal u de band worden toegezonden. Indien u de betaling via bankoverschrijving regelt gelieve u tevens naam en adres voor de adressering van de band te laten vermelden.

Met de verzending zal 1 maart 1986 kunnen worden begonnen.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kaisbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukés (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever