

Regionale richtlijn Laag moleculair gewicht heparine (LMWH) en ongefractioneerd heparine (UFH) Mei 2022



Inhoud

1.	INLEIDING EN DOEL.....	4
2.	TROMBOSE PROFYLAXE.....	5
1.1	TROMBOSEPROFYLAXE BIJ PATIËNTEN NA EEN INGREEP OF INTERVENTIE.....	5
1.1.1	tromboseprofylaxe bij chirurgische patiënten algemeen.....	5
	TABEL 4. Dosering profylactisch gedoseerd LMWH.....	6
A.	DALTEPARINE	6
B.	NADROPARINE	6
1.1.2	Tromboseprofylaxe bij grote orthopedische chirurgie (exclusief electieve rugchirurgie).....	7
1.1.3	Tromboseprofylaxe bij neurochirurgische ingrepen (exclusief electieve rugchirurgie).....	7
1.1.4	Tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie	7
1.1.5	Tromboseprofylaxe bij subarachnoidale bloeding (SAB)	7
1.1.6	Tromboseprofylaxe bij arthroskopische ingreep van de knie.....	8
1.1.7	Tromboseprofylaxe bij gipsen en letsels van de onderste extremiteiten	8
1.1.8	Tromboseprofylaxe bij grote traumatologie	8
1.2	TROMBOSEPROFYLAXE BIJ NIET-CHIRURGISCHE PATIËNTEN	9
1.2.1	tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten algemeen.....	9
1.2.2	tromboseprofylaxe bij patiënten met een intracerebrale bloeding	9
1.2.3	tromboseprofylaxe bij patiënten met een ischemisch herseninfarct.....	9
1.3	TROMBOSEPROFYLAXE IN DE VERLOSKUNDE.....	11
1.3.1	Tromboseprofylaxe tijdens zwangerschap	11
1.3.2	Tromboseprofylaxe bij patiënten rondom een vaginale partus.....	12
1.3.3	Tromboseprofylaxe bij patiënten na een sectio caesaria.....	13
1.3.4	tromboseprofylaxe bij IVF	13
2	DOSERING.....	14
2.1	LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES	14
2.1.1	Bij normale nierfunctie	14
2.1.2	Nierinsufficiëntie.....	15
2.1.3	Morbide obesitas.....	15
2.1.4	monitoren van anti-Xa spiegels.....	16
2.1.5	Dosering bij kinderen	18
2.3	ONGEFRACTIONEERD HEPARINE (UFH)	19
2.3.1	Tromboseprofylaxe.....	19
2.3.2	Therapeutische dosering.....	19
2.4	FONDAPARINUX	21
2.5	DANAPAROÏD.....	22
2.6	ARGATROBAN	24

3	CONTRA-INDICATIES	25
3.1	LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHs).....	25
3.1.1	Absolute contra-indicaties.....	25
3.1.2	Relatieve contra-indicaties	25
3.2	ONGEFRACTIONEERD HEPARINE (UFH)	26
3.2.1	Absolute contra-indicaties.....	26
3.2.2	Relatieve contra-indicaties	26
5.	BELEID BIJ ELECTIEVE INGREPEN	27
4.1.	INLEIDING.....	27
4.2	LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHs).....	28
4.2.1	Preoperatief beleid bij Laag moleculair gewicht heparines (LMWHs).....	28
4.2.2	Postoperatief beleid bij Laag moleculair gewicht heparines (LMWHs)	28
4.3	ONGEFRACTIONEERD HEPARINE (UFH)	29
4.3.1	Preoperatief beleid bij ongefractioneerd heparine (UFH)	29
4.3.2	Postoperatief beleid bij ongefractioneerd heparine (UFH).....	29
6.	BELEID BIJ NIET-ELECTIEVE INGREPEN (SPOED)	30
5.1	LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHs).....	30
5.2	ONGEFRACTIONEERD HEPARINE.....	30
7.	BELEID BIJ BLOEDINGEN.....	31
6.1	DEFINITIES	31
6.2	LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHs).....	32
6.3	ONGEFRACTIONEERD HEPARINE.....	33
6.4	FONDAPARINUX	34
6.5	DANAPAROID.....	34
6.6	ARGATROBAN	34
8.	FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN	35
9.	Leden werkgroep.....	36

1. INLEIDING EN DOEL

Sinds 2012 komen in de regio Nijmegen diverse vertegenwoordigers vanuit UMC St Radboud, CWZ, Sint Maartenskliniek, INR trombosedienst en Maasziekenhuis Pantein bij elkaar om de leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen te vertalen in een gezamenlijke protocol, dat in het eigen ziekenhuis geïmplementeerd wordt. Omdat Enoxaparine vanaf januari 2021 niet meer beschikbaar is in Nederland en een groot deel van de ziekenhuizen dalteparine als LMWH van voorkeur hebben aangewezen, blijkt er in 2021 ook behoefte aan een gezamenlijk protocol voor LMWH waarbij een uniform antistollingsbeleid in de regio, gebaseerd op de landelijke richtlijn wordt nagestreefd. Ook deze richtlijn zal ieder kwartaal geëvalueerd en bijgesteld worden op basis van recente literatuur en casuïstiek.

De leden van de werkgroep staan vermeld bij Verantwoording.

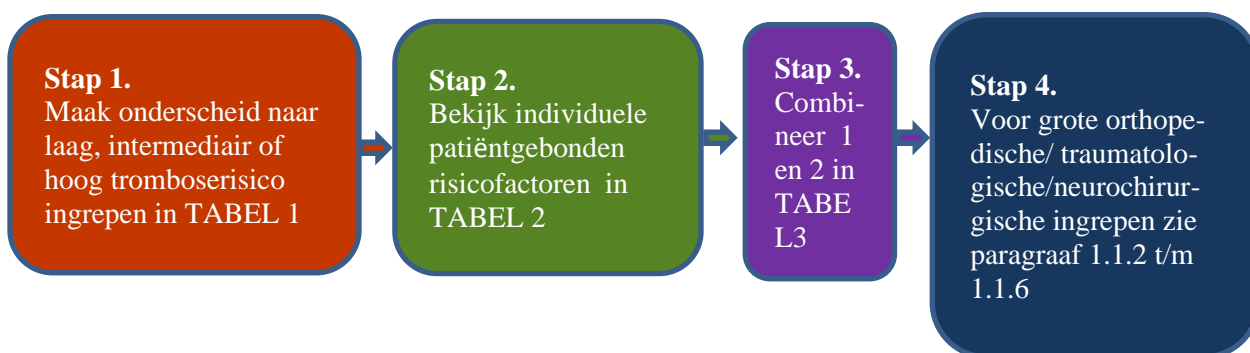
Doel: Deze richtlijn geeft de praktische afspraken weer over hoe we binnen het UMC St Radboud en de regio omgaan met LMWHs en UFHs. Daarnaast staat in dit protocol ook informatie over de andere parenterale FII en FX remmers argatroban, fondaparinux en danaparoid, die in zeldzame gevallen als alternatief voor heparines moeten worden ingezet.

2. TROMBOSE PROFYLAXE

1.1 TROMBOSEPROFYLAXE BIJ PATIËNTEN NA EEN INGREEP OF INTERVENTIE

1.1.1 tromboseprofylaxe bij chirurgische patiënten algemeen

Afhankelijk van de ingreep worden patiënten onderscheiden met een laag/middel/hoog risico op veneuze tromboembolie. Naast de ingreep bepalen patiëntgebonden individuele risicofactoren of tromboseprofylaxe nodig is en welke dosering LMWH daarvoor gebruikt dient te worden en wat de duur van tromboseprofylaxe dan moet zijn.



TABEL 1. Inschatting trombose risico per ingreep

Laag trombose risico (<1.5%)	Intermediair trombose risico (1.5-5%)	Hoog trombose risico (>5%)
Laparoscopie < 45 minuten (niet maligne)	Overige laparoscopie: operatieduur > 45 minuten (niet maligne)	Oncologische resecties > 45min (inclusief laparoscopie) thorax, abdomen, kleine bekken.
Appendectomie	Oncologische resecties operatieduur < 45 min	Bariatrische chirurgie
TURP	Niet-maligne thoracale, abdominale en bekkenchirurgie	
Liesbreukcorrectie	Overige vaatchirurgie	
Niet maligne mammachirurgie	Overige hoofd/hals chirurgie	
Vasculaire toegangschirurgie	Cardiale chirurgie (CABG)	
Carotis endarteriectomie		
Abdominale adhesiolyse		
Niet maligne hoofd/hals chirurgie		

Bron: Richtlijn antitrombotisch beleid 2016, voor traumatologie, orthopedie en neurochirurgie zie blz 2

TABEL 2. Bijkomende individuele risicofactoren voor veneuze tromboembolie

Leeftijd > 75 jaar
Obesitas (BMI>30)
Veneuze trombose in de voorgeschiedenis
Bekende erfelijke trombofilie
Recent herseninfarct of recente hersenbloeding (<1maand)

De bovenstaande individuele risicofactoren voor veneuze tromboembolie zijn afgeleid van de Caprini score, zoals beschreven in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn; hiervoor zijn alleen de sterkere individuele risicofactoren genomen (3 punten of meer).

Bron: Richtlijn antitrombotisch beleid 2016

TABEL 3. Indicatie voor tromboseprofylaxe

	Geen bijkomende individuele risicofactoren	Wel bijkomende individuele risicofactoren
Laag trombose risico ingreep	Geen profylaxe als actieve mobilisatie mogelijk is < 48u	Overweeg LMWH sc gedurende immobilisatie
Intermediair trombose risico ingreep	Overweeg LMWH sc gedurende immobilisatie	Geef LMWH sc gedurende immobilisatie
hoog trombose risico ingreep	Geef LMWH sc, overweeg een verlengde duur (bijv 4 weken)	Geef LMWH sc met verlengde duur (bijv 4 weken)
Bij contra-indicatie voor LMWH: geef intermitterende mechanische compressie of elastische compressie; start LMWH profylaxe postoperatief \geq 6uur; bij verhoogde kans op (na)bloedingen wordt (her)starttijd aangepast en kan er ook voor patiënten met additionele risicofactoren voor veneuze trombose (tijdelijk) gekozen worden voor de 1dd2500 dosering dalteparine in plaats van 1dd5000 IE.		

TABEL 4. Dosering profylactisch gedoseerd LMWH**A. DALTEPARINE**

	Dalteparine (Fragmin)
Profylactische dosering voor chirurgische patiënten <i>zonder</i> onderliggende maligniteit, VTE in de voorgeschiedenis, bekende trombofilie of BMI > 30 kg/m ²	1 dd 2500 IE sc
Profylactische dosering voor chirurgische patiënten <i>met</i> onderliggende maligniteit, VTE in de voorgeschiedenis, bekende trombofilie of BMI > 30 kg/m ²	1 dd 5000 IE sc
Profylactische dosering voor patiënten met bekken-/acetabulumfracturen	1 dd 5000IE sc

Profylactische dosering LMWH hoeft niet onderbroken te worden voor een ingreep (en mag dus de avond voor de ingreep gewoon gegeven worden). Op basis van de landelijke richtlijn en de Caprini score waarbij BMI > 30 kg/m² als sterk individuele risicofactor (>3pnt) wordt gescoord, wordt BMI in plaats van absoluut gewicht aangehouden.

B. NADROPARINE

	Nadroparine (Fraxiparine)
Profylactische dosering	1 dd 2850 IE sc
Hoog-profylactische dosering nadroparine IE (alleen bij uitzondering te overwegen, bijvoorbeeld bij patiënten met eerder een VTE onder normale dosering tromboseprofylaxe)	1 dd 5700 IE sc

Profylactische dosering LMWH hoeft niet onderbroken te worden voor een ingreep (en mag dus de avond voor de ingreep gewoon gegeven worden)

1.1.2 Tromboseprofylaxe bij grote orthopedische chirurgie (exclusief electieve rugchirurgie)

- Gebruik tromboseprofylaxe (farmacologisch danwel mechanisch) bij patiënten na een totale heup arthroplastiek, totale knie arthroplastiek of na heupfractuur chirurgie;
- Start ten minste 6 uur na de ingreep.
- Overweeg bij patiënten met een hoog risico op bloedingscomplicaties mechanische profylaxe (bij voorkeur een mobiel intermitterende pneumatische compressie (IPC)apparaat).
- Continueer farmacologische tromboseprofylaxe na grote orthopedische en traumatologische ingrepen voor een duur van tot 28-35 dagen na de operatie.

1.1.3 Tromboseprofylaxe bij neurochirurgische ingrepen (exclusief electieve rugchirurgie)

- Bij grote neurochirurgische ingrepen (+/- > 2uur):
 - o Geef bij standaard tromboserisico IPC peroperatief (start vanaf inleiding of eerder) tot 6 uur postoperatief, dan LMWH profylaxe gedurende immobilisatie; bij contra-indicatie voor LMWH IPC continueren.
 - o Start bij additionele risicofactoren (TABEL 2 +/- ziekte van cushing, maligniteit) IPC peroperatief (start vanaf inleiding of eerder) en start LMWH profylaxe in de vorm van dalteparine 1dd2500 IE 6 uur na de ingreep (en continueer IPC). 72 uur na de ingreep mag bij patiënten met additionele risicofactoren (TABEL 2 +/- ziekte van cushing, maligniteit) tromboseprofylaxe verhoogd worden naar 1dd5000 IE dalteparine (gedurende immobilisatie) en mag IPC gestopt worden (tenzij er aanwijzingen zijn voor een rebleed, er nog andere ingrepen gepland zijn, en/of er een externe ventrikeldrain/externe lumbale drain in situ is: dan 1dd 2500 IE dalteparine plus IPC continueren). Bij contra-indicatie voor LMWH IPC continueren.
- Bij kleine neurochirurgische ingrepen (+/- <2 uur): start LMWH profylaxe 6 uur na de ingreep voor de duur van immobilisatie; bij contra-indicatie voor LMWH IPC. Bij ingrepen waarbij patiënten niet of nauwelijks worden geïmmobiliseerd (met name perifere zenuwoperaties), is geen tromboseprofylaxe geïndiceerd.

1.1.4 Tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie

- Geef bij standaard tromboserisico IPC peroperatief (start vanaf inleiding of eerder) tot 6 uur postoperatief, dan LMWH profylaxe gedurende immobilisatie; bij contra-indicatie voor LMWH IPC continueren.
- Start bij additionele risicofactoren (TABEL 2 +/- maligniteit) IPC peroperatief (start vanaf inleiding of eerder) en start LMWH profylaxe in de vorm van dalteparine 1dd2500 IE 6 uur na de ingreep als adequate hemostase is bereikt (en continueer IPC) gedurende immobilisatie.

1.1.5 Tromboseprofylaxe bij subarachnoidale bloeding (SAB)

Start zo spoedig mogelijk met IPC; na zekeren aneurysma start 6u na de ingreep 1dd2500 IE dalteparine als tromboseprofylaxe in combinatie met IPC; 72 uur na het zekeren van het aneurysma mag tromboseprofylaxe verhoogd worden naar 1dd5000 IE dalteparine (gedurende immobilisatie) en mag IPC gestopt worden (tenzij er aanwijzingen zijn voor een rebleed, er nog andere ingrepen

gepland zijn, en/of er een externe ventrikeldrain/externe lumbale drain in situ is: dan 1dd 2500 IE dalteparine plus IPC continueren). Bij contra-indicatie voor LMWH enkel IPC continueren. Voor SAB zonder interventie zie paragraaf 1.2.2.

1.1.6 Tromboseprofylaxe bij arthroscopische ingreep van de knie

- Geef geen tromboseprofylaxe (anders dan vroege mobilisatie) bij patiënten die een artroscopie van de knie ondergaan.
- Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH (zeven dagen) bij patiënten met een voorgeschiedenis van VTE.
- Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH (zeven dagen) bij een verlengde (reconstructieve) ingreep of een gecompliceerde ingreep bij patiënten met risicofactoren voor VTE.

1.1.7 Tromboseprofylaxe bij gipsen en letsels van de onderste extremiteiten

- Geef geen farmacologische tromboseprofylaxe aan patiënten die een gipsimmobilisatie ondergaan.
- Overweeg patiënten met een of meerdere risicofactoren voor VTE (zie TABEL 2) en een uitgebreid trauma en/of chirurgie aan de onderste extremiteit, farmacologische tromboseprofylaxe te geven met een LMWH gedurende de gipsimmobilisatie.

1.1.8 Tromboseprofylaxe bij grote traumatologie

- Geef ernstige trauma patiënten routinematig LMWH of (indien mogelijk) als alternatief mechanische profylaxe (bij voorkeur een Intermitterende pneumatische compressie (IPC)).
- Geef traumapatiënten met een verhoogd risico op VTE (bijvoorbeeld acute spinal cord injury, hersenletsel, spinale chirurgie voor trauma) farmacologische profylaxe met een LMWH, start > 6 uur na interventie maar zeker < 72u als geen contra-indicatie, daarnaast indien mogelijk mechanische profylaxe (bij voorkeur IPC).
- Start in het geval van een contra-indicatie voor LMWH (indien mogelijk) mechanische profylaxe. Geef LMWH zodra het bloedingsrisico is afgenomen of een andere contra-indicatie is verdwenen
- Bij intracerebrale bloedingen start LMWH profylaxe na 48u indien klinisch stabiel en/of geen hematoomgroei.
- Het plaatsen van een vena cava filter wordt niet geadviseerd als primaire profylaxe bij trauma patiënten.

Bij verhoogde kans op (na)bloedingen kan er ook voor patiënten met additionele risicofactoren voor veneuze trombose (tijdelijk) gekozen worden voor de 1dd2500 dosering dalteparine in plaats van 1dd5000 IE.

1.2 TROMBOSEPROFYLAXE BIJ NIET-CHIRURGISCHE PATIËNTEN

1.2.1 tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten algemeen

Geef bij voorkeur géén tromboseprofylaxe bij opgenomen niet-chirurgische patiënten met een laag tromboserisico (zoals patiënten zonder of met slechts één risicofactor voor VTE of een Padua predictie score <4 (zie TABEL 5).

Overweeg tromboseprofylaxe met anticoagulantia bij niet-chirurgische patiënten met een hoog tromboserisico, zoals patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE of een Padua predictie score ≥ 4 (TABEL 5). Dalteparine is hierbij het middel van eerste keus in 1dd5000 IE dosering; het gebruik van fondaparinux is een alternatief.

Overweeg mechanische profylaxe met elastische compressie kousen bij patiënten met een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprofylaxe, zoals bij een bloeding of de aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor bloeding (zie TABEL 6). In deze gevallen kan ook (tijdelijk) voor de 1dd2500IE dalteparine profylaxe gekozen worden in plaats van 1dd5000IE.

Geef geen verlengde profylaxe langer dan de duur van immobilisatie of opname.

1.2.2 tromboseprofylaxe bij patiënten met een intracerebrale bloeding

- Geen indicatie voor TED-kousen
- Start intermitterende pneumatische compressie tijdens de eerste 48 uur indien mogelijk
- Start na 48 uur met profylactische dosering LMWH, indien het klinisch beeld stabiel is in de laatste 24 uur of indien een controle CT-cerebrum geen hematoomgroei aangetoond heeft.

1.2.3 tromboseprofylaxe bij patiënten met een ischemisch herseninfarct

Geef patiënten met een herseninfarct die immobiel zijn (niet zelfstandig naar het toilet kunnen lopen) medicamenteuze tromboseprofylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

TABEL 5. PADUA predictie score

Risico factor	Punten
Actieve maligniteit ^A	3
Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige venetrombose/tromboflebitis)	3
Verminderde mobiliteit ^B	3
Reeds bekende trombofilie ^C	3
Recent (<1 maand) trauma 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 kg/m ²)	1
Gebruik van hormonale anticonceptie of suppletie therapie	1
<p>A) Patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen 6 maanden;</p> <p>B) Geanticiperde bedrust met toilet/doucheprivilege (zowel door beperkingen van patiënt als door instructie van de behandelaar) voor ten minste drie dagen</p> <p>C) Drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, factor V Leiden, G20210A protrombine mutatie antifosfolipidensyndroom.</p>	
<p>Hierbij beschouwt men:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laag trombose risico < 4 punten - Hoog trombose risico \geq 4 punten 	

Bron: Richtlijn antitrombotisch beleid 2016

TABEL 6. Risicofactoren voor bloedingen bij opgenomen niet-chirurgische patiënten

Risico factor	OR (95% CI)
Actief gastro-duodenaal ulcus	4.15 (2.21 - 7.77)
Bloeding in drie maanden voor opname	3.64 (2.21 - 5.99)
Trombocyten < 50 x 10 ⁹ /l	3.37 (1.8 - 6.18)
Leeftijd \geq 85 versus < 40 jaar	2.96 (1.43 - 6.15)
Leverfalen (spontane INR <1.5)	2.18 (1.1-4.33)
GFR < 30 versus \geq 60 ml/min/1.73m ²	2.14 (1.44-3.2)
Centraal veneuze katheter	2.1 (1.42-3.1)
ICU/CCU opname	1.85 (1.18 - 2.9)
Reumatische ziekte	1.78 (1.09-2.89)
Actieve maligniteit	1.78 (1.2 - 2.63)
Leeftijd 40-84 jaar versus < 40 jaar	1.72 (0.91 - 3.25)
Man versus vrouw	1.48 (1.1 - 1.99)
GFR 30-59 versus \geq 60 ml/min/1.73m ²	1.37 (0.97-1.92)

Bron: Richtlijn antitrombotisch beleid 2016

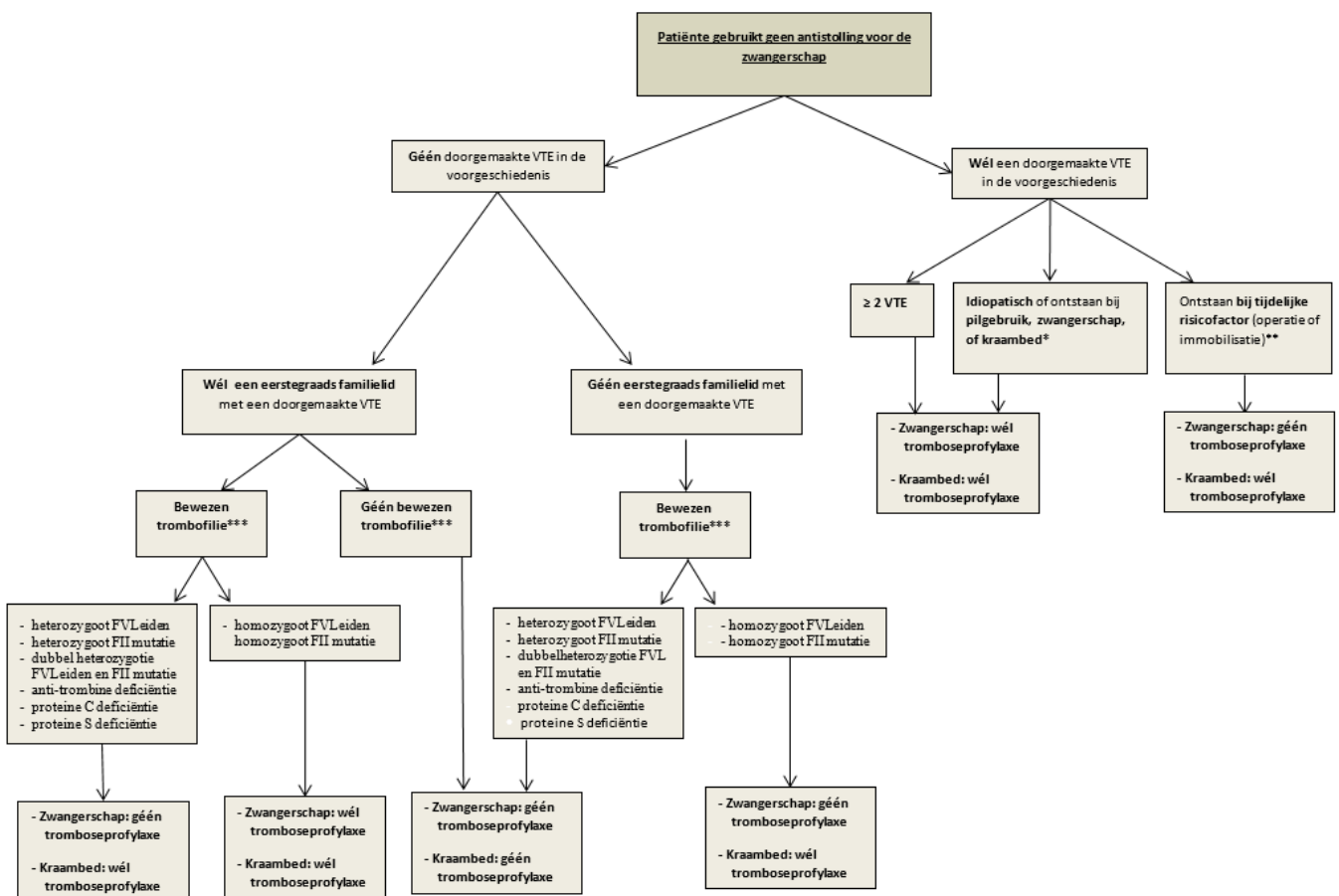
1.3 TROMBOSEPROFYLAXE IN DE VERLOSKUNDE

1.3.1 Tromboseprofylaxe tijdens zwangerschap

Maak met behulp van TABEL 7 een inschatting of patiënte in aanmerking komt voor tromboseprofylaxe antepartum (gedurende de zwangerschap) en/of postpartum (in het kraambed).

Indien patiënte in aanmerking komt voor tromboseprofylaxe, geef dan aan deze vrouwen een profylactische of intermediaire (half-therapeutische) dosis LMWH voor preventie van VTE in de zwangerschap en het kraambed. Overweeg als alternatief een therapeutische dosis LMWH. Voor patiënten die voor de zwangerschap al therapeutisch antistolling gebruiken geldt natuurlijk een therapeutische dosering LMWH in de zwangerschap. Voor doseringen zie hoofdstuk 2.

TABEL 7. Welke patiënten komen in aanmerking voor tromboseprofylaxe



Bron: Richtlijn antitrombotisch beleid 2016

* onafhankelijk van de aan-/afwezigheid van trombofilie

** tenzij homozygoot FVLeiden of homozygoot FII mutatie, in dat geval zowel tijdens de zwangerschap als in het kraambed indicatie voor tromboseprofylaxe

*** bij patiënte vastgesteld

1.3.2 Tromboseprofylaxe bij patiënten rondom een vaginale partus

Algemeen:

Onderbreek LMWH zodra de partus zich aandient, teneinde het risico op bloedingscomplicaties rondom de partus te verminderen. Herstart LMWH 12 tot 24 uur na de bevalling, indien het bloedingsrisico acceptabel wordt geacht op basis van het verloop van de bevalling. Start LMWH 12 tot 24 uur na de bevalling indien patiënte volgens TABEL 7 recht heeft op tromboseprofylaxe in het kraambed met standaard dosering LMWH profylaxe.

Tromboseprofylaxe en anesthesie

Houd rekening met het gebruik van epiduraal of spinaal anesthesie: bij een profylactische dosering met LMWH dient het interval tussen laatste gift en toedienen van de neuraxiale anesthesie tenminste 10 uur te bedragen. Epidurale of spinale anesthesie is gecontra-indiceerd indien de laatste toediening van LMWH in een intermediaire of therapeutische dosering korter dan 24 uur tevoren is toegediend. Het tijdsinterval tussen de punctie en de volgende toediening van LMWH in een intermediaire of therapeutische dosering is 24 uur (volgens de richtlijn neuraxisblokkade en antistolling).

Tromboseprofylaxe bij patiënten met obesitas zonder indicatie voor tromboseprofylaxe gedurende het hele kraambed.

Dalteparine: 1dd5000

- Bij vrouwen met een BMI > 40 kg/m² gedurende een periode van 7 dagen
- Bij vrouwen met een BMI ≥ 30 Kg/m² en ten minste een Padua predictie score ≥ 4 punten (TABEL 5) gedurende een periode van 7 dagen.
- Bij een contra-indicatie voor LMWH: mechanische tromboseprofylaxe.

Nadroparine: 1dd5700 IE

- Bij vrouwen met een BMI ≥ 40 Kg/m² gedurende een periode van 7 dagen.
- Bij vrouwen met BMI ≥ 30 Kg/m² en ten minste een Padua predictie score ≥ 4 punten (TABEL 5) gedurende een periode van 7 dagen.
- Bij een contra-indicatie voor LMWH: mechanische tromboseprofylaxe.

1.3.3 Tromboseprohylaxe bij patiënten na een sectio caesaria

- Overweeg tromboseprohylaxe bij alle vrouwen na een sectio caesarea gedurende de ziekenhuisopname
- Geef bij vrouwen met een risico > 3% op een veneuze tromboembolie tromboseprohylaxe met LMWH gedurende 7 dagen (zie TABEL 8); overweeg hierbij verlengde profylaxe gedurende het kraambed (6 weken)
- Voor doseringen zie hoofdstuk 3. Bij morbide obesitas (BMI > 40 kg/m²) of een BMI > 30 kg/m² en >1 additionele risicofactor (TABEL 8) kan een hogere profylactische dosering worden overwogen (dalteparine 5000 IE, nadroparine 5700 IE 1dd). Bij een contra-indicatie voor LMWH: mechanische tromboseprohylaxe.

TABEL 8. Bijkomende individuele risicofactoren voor veneuze tromboembolie.

Majeure risicofactoren: aanwezigheid van tenminste één risicofactor geeft een risico op postpartum VTE van >3% na sectio caesarea
Immobiliteit gedurende ten minste 1 week
Postpartum hemorrhagie > 1000ml met chirurgie
Veneuze trombose in de voorgeschiedenis
Bekende erfelijke trombofilie (antitrombine deficiëntie, Factor V leiden, protrombine G20210A mutatie)
Pre-eclampsie met foetale groeivertraging
SLE
Cardiale comorbiditeit
Sikkelcelziekte
Bloedtransfusie
Postpartum infectie
Mineure risicofactoren: aanwezigheid van tenminste twee risico-factoren (of één risicofactor na spoed sectio caesarea) geeft een risico op postpartum VTE van >3%.
BMI > 30 kg/m ²
Meerlingzwangerschap
Postpartum hemorrhagie > 1000ml
Roken > 10 sigaretten per dag
Foetale groeivertraging < 2.5th percentiel gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en geslacht
Bekende erfelijke trombofilie (proteïne C/S deficiëntie)
Pre-eclampsie

Bron: Richtlijn antitrombotisch beleid 2016

1.3.4 tromboseprohylaxe bij IVF

Geef geen tromboseprohylaxe aan asymptomatische patiënten met erfelijke trombofilie die IVF ondergaan.

Overweeg tromboseprohylaxe met profylactische dosis LMWH gedurende drie maanden aan vrouwen met ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom.

2 DOSERING

2.1 LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES

2.1.1 Bij normale nierfunctie

Voor geïndividualiseerd doseringsadvies (op basis van verschillende patiëntkenmerken zoals nierfunctie en gebruik van comedicaatie) zie ook het **transmuraal formularium**.

2.2.1 Dosering Dalteparine bij normale nierfunctie

	Dalteparine (Fragmin)
Profylactische dosering voor chirurgische patiënten <i>zonder</i> onderliggende maligniteit, VTE in de voorgeschiedenis, bekende trombofilie of BMI < 30 kg/m ²	1 dd 2500 IE sc
Profylactische dosering voor chirurgische patiënten <i>met</i> onderliggende maligniteit, VTE in de voorgeschiedenis, bekende trombofilie of gewicht < 30 kg/m ²	1 dd 5000 IE sc
Profylactische dosering voor patiënten met bekken-/acetabulumfracturen	1 dd 5000IE sc
Profylactische dosering bij niet-chirurgische patiënten	1dd 5000 IE sc
Therapeutische dosering*	1 dd 200IE/kg sc, 2dd 100 IE/kg sc,

VTE: veneuze tromboembolie

* Rond af op hoeveelheid van beschikbare voorgevulde injectiespuiten, voor de therapeutische dosering dalteparine geldt voor volwassen patiënten grofweg de volgende indeling:

Lichaamsgewicht	IE anti-Xa (dalteparine)
> 55 kg	1dd 10.000 IE of 2dd 5000 IE
55-85 kg	1dd 15.000 IE of 2dd 7500 IE
> 85 kg	1dd 18.000 IE of 2dd 10.000 IE

De keuze voor 1 of 2dd LMWH hangt af van het door de arts individueel ingeschatte bloedingsrisico en/of mogelijke interventie op zeer korte termijn bij de patiënt. Bij een hoger risico op bloedingen gaat de voorkeur uit naar 2dd dosering in verband met de minder hoge topspiegel (minder schommeling).

2.2.2 Dosering Nadroparine bij normale nierfunctie

	Dalteparine (Fragmin)
Profylactische dosering	1 dd 2850 IE sc
Hoog-profylactische dosering nadroparine IE (alleen bij uitzondering te overwegen, bijvoorbeeld bij patiënten met eerder een VTE onder normale dosering tromboseprofylaxe)	1 dd 5700 IE sc
Therapeutische dosering*	1 dd 171 IE/kg sc, 2dd 86 IE/kg sc,

VTE: veneuze tromboembolie

* Rond af op hoeveelheid van beschikbare voorgevulde injectiespuiten, voor de therapeutische dosering dalteparine geldt voor volwassen patiënten grofweg de volgende indeling:

Lichaamsgewicht	IE anti-Xa (nadroparine)
< 50 kg	2dd 3800 IE of 1dd 7600 IE
50 -70 kg	2dd5600 IE of 1dd 11400 IE
70-90 kg	2dd7600 IE of 1dd15200 IE
>90 kg	2dd9500 IE of 1dd 18000 IE

De keuze voor 1 of 2dd LMWH hangt af van het door de arts individueel ingeschatte bloedingsrisico en/of mogelijke interventie op zeer korte termijn bij de patiënt. Bij een hoger risico op bloedingen gaat de voorkeur uit naar 2dd dosering in verband met de minder hoge topspiegel (minder schommeling).

Indien er toch voor tinzaparine, enoxaparine wordt gekozen dan moet het doseringsadvies uit het farmacotherapeutischkompas worden aangehouden.

2.1.2 Nierinsufficiëntie

Profylactische dosering

Zoals bij normale nierfunctie tenzij klaring < 10ml/min, dan maximaal 1dd2500 IE dalteparine.

Therapeutische dosering

Matige nierfunctiestoornis (berekende klaring 30-50 ml/min):

Dalteparine (Fragmin®); geen doseringsaanpassing noodzakelijk.

Nadroparine (Fraxiparine®): eerste gift normale dosis, vervolgens 75% van de normale dosis. Bij gebruik langer dan 3 dagen doseren op geleide van de anti-Xa activiteit.

Ernstige nierfunctiestoornis (berekende klaring <10-30 ml/min):

Dalteparine (Fragmin®); 1e dag normale oplaaddosis 1 dd 200 IE/kg of 2 dd 100 IE/kg, daarna 25% dosisreductie: 1 dd 150 IE/kg of 2 dd 75 IE/kg; bij gebruik langer dan 3 dagen overdosering monitoren door eenmalig meten van de anti-Xa-activiteit (zie hieronder);

Nadroparine: eerste gift normale dosis, vervolgens 50% van de normale dosis. Bij gebruik langer dan 3 dagen doseren op geleide van de anti-Xa activiteit.

Zeer ernstige nierfunctiestoornis (berekende klaring < 10 ml/min):

Dalteparine (Fragmin®); 1e dag normale oplaaddosis 1 dd 200 IE/kg of 2 dd 100 IE/kg, daarna 50% dosisreductie: 1 dd 100 IE/kg of 2 dd 50 IE/kg; bij gebruik langer dan 3 dagen overdosering monitoren door eenmalig meten van de anti-Xa-activiteit (zie paragraaf 2.1.4);

2.1.3 Morbide obesitas

Tromboseprofylaxe

Er is geen goede evidence dat er bij extreem overgewicht (BMI > 40 kg/m²) voordeel of nadeel is van nog hogere dosering tromboseprofylaxe met dalteparine (1dd7500 eh vs 1dd5000 eh) of nadroparine (1dd 2850 eh vs 1dd 5600 eh). Er is 1 studie in 133 zwaar obese patiënten met 1dd7500 eh dalteparine tromboseprofylaxe die laat zien dat hoe extremer het gewicht hoe lager de anti-Xa spiegel is (waarbij patiënten met totaal gewicht 120 kg suprathérapeutische spiegels hadden, 135 kg therapeutische spiegels en >180 kg merendeel subtherapeutische spiegels) (Simoneau et al, obesity surgery, 2010), maar er is niets bekend op harde eindpunten. Vandaar dat de commissie vooralsnog besluit dat er niet routinematig hoger dan standaard dosering tromboseprofylaxe volgens paragraaf 2.1.1 wordt geadviseerd bij morbide obesitas, maar dat dit wel kan overwogen worden in extreme gevallen/zeer extreem overgewicht na overleg met vasculair geneeskundige/stollingsarts.

Therapeutische dosering

Ook voor therapeutische doseringen houden we de adviezen van paragraaf 2.1 aan, waarbij alleen wel geadviseerd wordt om bij een BMI > 40 kg/m² anti-Xa spiegels (“anti-Xa gefractioneerd heparine”) te bepalen na 3 en na 7 dagen (zie paragraaf 2.1.4) om te controleren of de streefwaarden van 0.6-1.0 na 1 week ook gehaald worden.

2.1.4 monitoren van anti-Xa spiegels

Monitoring van de LMWH activiteit wordt niet aanbevolen bij profylactische doseringen

Standaard monitoring van de LMWH activiteit wordt niet aanbevolen bij therapeutische doseringen behalve bij:

Neonaten en kinderen: overleg met kinderhematoloog

Volwassenen:

Indicatie voor meten van effect LMWH met anti-Xa topspiegel (voor streefwaarden zie tabel):

- Bij patiënten met een trombose onder therapie: bespreek uitslag met behandelend arts of vasculair geneeskundige
- Bij patiënten met een harde indicatie voor adequate antistolling en langdurig (> 7 dagen) LMWH gebruik in therapeutische dosering: overleg met behandelend arts of vasculair geneeskundige
- Ernstig overgewicht (BMI > 40 kg/m²) en langdurig (> 7 dagen) LMWH gebruik in therapeutische dosering: overleg met behandelend arts of vasculair geneeskundige²

Voor patiënten met een ernstig antifosfolipiden syndroom of mitraalklep mechanoprothese geldt dat alleen op indicatie spiegels moeten worden afgenomen, los hiervan is het advies om zo snel als (verantwoord) mogelijk te herstarten met hun vitamine K antagonist (acenocoumarol/ fenprocoumon).

NB. Bij zwangere patiënten hoeven niet routinematig anti-Xa spiegels gecontroleerd te worden (volgens de internationale richtlijn uit 2018 van de American Society of Hematology)

Metten van het effect van LMWH kan verder overwogen worden bij patiënten met:

- Ernstige shock²

Indicatie voor eenmalige topspiegel (ter voorkomen van overdosering)¹:

- bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (berekende klaring <30 ml/min)

De topspiegel moet 4 uur na toediening van 3e of 4e LMWH gift gemeten worden: “anti-Xa gefractioneerd heparine”

	Eenmalige topspiegel ter voorkoming van overdosering (nierinsufficiëntie): Indicatie voor dosisverlaging	In principe adequate spiegels (indien er geen sprake is van een zéér hoog tromboserisico zoals hiernaast bepaald)²	Streefwaarden bij zéér hoog trombose risico (bijv langdurige LMWH behandeling mitraliskunstklep, fulminant antisfosfolipiden syndroom)³
Dalteparine 1dd (Fragmin®)	Anti-Xa topspiegel > 1.5IE/ml	Anti-Xa topspiegel 0.8-1.5 ⁴	
Nadroparine 1dd (Fraxiparine®)	Anti-Xa topspiegel > 2.0 IE/ml	Anti-Xa topspiegel 1.0-2.0 ⁴	
Dalteparine 2dd (Fragmin®)	Anti-Xa topspiegel > 1.2 IE/ml	Anti-Xa topspiegel 0.6-1.0	Anti-Xa topspiegel 0.8-1.2 ³
Nadroparine 2dd (Fraxiparine)	Anti-Xa topspiegel > 1.2 IE/ml	Anti-Xa topspiegel 0.6-1.0	Anti-Xa topspiegel 0.8-1.2 ³

1. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (berekende klaring < 30 ml/min) dient overdosering te worden voorkomen en dient een dosis verlaging te gebeuren bij te hoge

spiegels. In principe is er geen reden om de dosering te verhogen op basis van “te lage” topspiegels, tenzij er ook sprake is van onderstaande situaties

2. In zeldzame gevallen kan onderdosering voorkomen:
 - Extreem overgewicht (BMI >40 kg/m²): op basis van het grote verdelingsvolume en toegenomen filtratiesnelheid kan een (tijdelijke) doseringsverhoging als oplaaddosering noodzakelijk zijn (overleg met vasculair geneeskundige 86939)
 - Ernstige shock: door onvoldoende opname subcutaan kan er sprake zijn van subtherapie en kan behandeling met IV ongefractioneerd heparine worden overwogen (UFH) – overleg met vasculair geneeskundige.
 - Bij uitbreiding of recidief VTE bij subtherapeutische spiegels dienen deze spiegels nagestreefd te worden, bij uitbreiding of recidief bij adequate spiegels dient iig tijdelijk naar 2dd dosering te worden overgestapt en dienen hoog-normale spiegels nagestreefd te worden.
3. Deze streefwaarden zijn gebaseerd op studies gedaan bij patiënten met kunstkleppen. Bij indicatie anti-Xa topspiegel in verband met zeer harde indicatie antistolling is het advies om 2dd te doseren, voor 1dd doseringen is er geen literatuur beschikbaar over na te streven spiegels. In overleg met de vasculair geneeskundige kan besloten worden om naast een topspiegel ook een dalspiegel te bepalen, streefwaarde hiervoor is volgens de richtlijn > 0.6, mits er geen toxische topspiegel ontstaat. In dat geval moet alternatieve antistolling in de vorm van UFH worden overwogen als VKA niet mogelijk is.
4. Voor dalteparine zijn deze streefwaarden gebaseerd op de SPC, voor nadroparine zijn de waarden gebaseerd op de waarden die in het vademecum hematologie worden genoemd en in de Chest guideline on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy uit 1998.

2.1.5 Dosering bij kinderen

Afhankelijk van het risico op trombose (wel/niet ouder dan 12 jaar, wel/niet aanwezigheid lijn, wel/niet immobilisatie) kan tromboseprofylaxe gegeven worden. Voorkeur voor trombose profylaxe is het geven van een LMWH alhoewel ook een vitamine K antagonist kan overwogen worden zoals bijvoorbeeld bij kinderen die langdurig TPV moeten krijgen. Als LMWH wordt met name nadroparine gebruikt aangezien dit het enige middel is dat bij kinderen goed onderzocht is. Voor de doseringen wordt het volgende schema gebruikt waarbij ook de therapeutische doseringen in deze tabel zijn weergegeven (laatste kolom)

Tromboseprofylaxe

Leeftijd	Dosering Nadroparine (fraxiparine®)
0-2 mnd	85 E/kg sc 1dd (max 2850 E)
2 – 12 mnd	
> 12 mnd	

Therapeutische dosering

Gewicht kind	Dosering Nadroparine
0-2 maanden	2 dd 150-180 anti-Xa IE/kg s.c.
2-12 maanden	2 dd 120 anti-Xa IE/kg s.c.
Boven de 12 maanden	2 dd 85.5 IE/kg s..c.
> 70 kg	2 dd 85.5 anti-Xa IE/kg s.c.

Controle LMWH: anti-Xa spiegel 4 uur na gift (therapeutische spiegel: 0.5 – 1.0 E/mL, profylactische spiegel: 0.1-0.3 E/mL)

2.3 ONGEFRACTIONEERD HEPARINE (UFH)

2.3.1 Tromboseprofylaxe

Alleen bij uitzondering kan profylaxe met ongefractioneerde heparine plaatsvinden volgens volgende dosering: s.c. 5.000 IE 2 uur vóór de operatie, vervolgens 5.000 IE elke 8–12 uur gedurende 7–10 dagen òf tot volledige mobilisatie. Monitoren is niet noodzakelijk.

2.3.2 Therapeutische dosering

Oplaaddosis intraveneus bij volwassenen: 5.000 IE= 50mg= 1ml heparine in 10 minuten. Daarna heparine iv continu bij volwassenen: 15 IE/kg/uur. Op geleide van de aPTT of anti-Xa activiteit wordt pompstand evt. aangepast volgens TABEL 1.

Standaardoplossing (verkrijgbaar bij apotheek) 150 u/ml (hierbij is de pompstand te berekenen door de formule $\text{pompstand} = \text{gewicht}/10$ in ml/uur), bij hoge doseringen kan overgegaan worden op 250 u/ml (de standaarddosis op de IC, bovenstaande formule geldt dan niet meer).

2.3.3 Monitoring gebeurt bij voorkeur op basis van aPTT, anti-Xa waarden kunnen als alternatief gebruikt worden

Per ziekenhuis moet bepaald worden of er absolute aPTT waarden worden nagestreefd. Als dit het geval is dan zal er per laboratorium bepaald moeten worden om welke waarden dit dan gaat waarbij er rekening gehouden moet worden dat een zeer klein percentage van patiënten uit zichzelf al een verlengde aPTT kan hebben door een onderliggende aandoening waarbij de stollingsstatus dus geïnterpreteerd moet worden samen met een deskundige (hematoloog/vasculair geneeskundige). Absolute streefwaarden zullen dan ook alleen in de individuele ziekenhuisprotocollen worden beschreven.

Om deze logistieke issues te omzeilen kan ook gebruik gemaakt worden van een aPTT ratio zoals hieronder omschreven, waarbij een verlengde uitgang aPTT nog steeds noodzaakt tot interpretatie door een deskundige (hematoloog/vasculair geneeskundige).

aPTT:

Voor de start van heparine wordt een aPTT bepaald (= uitgangswaarde aPTT). Na 6 uur wordt de aPTT gecontroleerd en wordt de dosis zo nodig aangepast aan de hand van TABEL 1. De streefwaarde is een aPTT ratio (actuele aPTT/uitgangswaarde aPTT) van 2.2 - 2.5. Het spreekt vanzelf, dat dit een algemene richtlijn is, waarvan op klinische gronden afgeweken kan worden.

Bij twijfel aan uitgang aPTT kan anti-Xa spiegel (UFH) gecontroleerd worden.

TABEL 1

aPTT ratio	Bolus (E)	Stop (minuten)	Dosisverandering (E/24 uur)
< 1.5	5.000	-	+ 4.000
1.5 – 2.2	5.000	-	+ 3.000
2.2 – 2.7	-	-	-
2.7 – 3.1	-	-	- 3.000
3.1 – 3.6	-	30	- 3.000
> 3.6	-	60	- 4.000

Anti-Xa (ongefractioneerd heparine):

Deze wordt op dag 1 twee maal bepaald, de eerste bepaling 6-12 uur na start heparine (stabiele fase van heparinisatie), en wordt de dosis zo nodig aangepast aan de hand van TABEL 2. Therapeutische streefwaarde: 0.4-0.8 IU/ml anti-Xa (profylactische streefwaarde 0.2-0.4 IU/ml anti-Xa). Indien goede spiegel dan de daarop volgende dagen één maal bepalen.

TABEL2 (bij therapeutische streefwaarde: 0.4-0.8 IU/ml anti-Xa)anti-Xa	Bolus (E)	Stop (minuten)	Dosisverandering (E/24 uur)
<0.2	5000	-	+4000
0.2-0.3	5000	-	+3000
0.3-0.4	-	-	+1000
0.4-0.8	-	-	-
0.8-0.9	-	-	-1000
0.9-1.0	-	-	-3000
1.0-1.1	-	30	-4000
>1.1	-	60	-4000

2.4 FONDAPARINUX

Behandeling van acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie (non-STEMI of instabiele AP)

2,5 mg diep subcutaan 1x/dag zo spoedig mogelijk na diagnose beginnen en gedurende maximaal 8 dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis. Indien toch PCI nodig is, fondaparinux stoppen tijdens PCI (vervangen door heparine) en ten minste 2 uur na verwijderen van de katheterschacht fondaparinux weer toedienen. Bij patiënten die coronair arterie 'bypass-graft' (CABG) moeten ondergaan, indien mogelijk fondaparinux 24 uur voorafgaand aan de operatie staken; 48 uur na de operatie kan fondaparinux worden hervat.

Bij ernstige tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 20-50 ml/min de dosering reduceren tot 1.5mg/dag).

Behandeling van acuut coronair syndroom met ST-elevatie (STEMI)

Eenmalig 2,5 mg intraveneus vervolgens 2,5 mg diep subcutaan 1x/dag zo spoedig mogelijk na diagnose beginnen en gedurende maximaal 8 dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis. Indien PCI nodig is, fondaparinux vóór en tijdens PCI stoppen (vervangen door heparine) en ten minste 3 uur na verwijdering van de katheterschacht fondaparinux weer toedienen. Bij patiënten die coronair arterie 'bypass-graft' (CABG) moeten ondergaan, indien mogelijk fondaparinux 24 uur voorafgaand aan de operatie staken; 48 uur na de operatie kan fondaparinux worden hervat

Bij ernstige tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 20-50 ml/min de dosering reduceren tot 1.5mg/dag).

Behandeling van oppervlakkige tromboflebitis:

1 dd 2.5mg diep subcutaan gedurende 6 weken. Dit is gebaseerd op de CALISTO trial. Contra-indicatie is renale klaring < 30 ml/min.

Tromboseprofylaxe

1 dd 2.5mg diep subcutaan, bij ernstige tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 20-50 ml/min de dosering reduceren tot 1.5mg/dag).

Therapeutische dosering bij veneuze tromboembolie

Bij lichaamsgewicht ≥ 50 kg en < 100kg: 1 dd 7.5 mg s.c.

Bij lichaamsgewicht < 50 kg: 1 dd 5 mg s.c.

Bij lichaamsgewicht ≥ 100 kg: 1 dd 10 mg s.c.

NB. Cave resorptieproblemen bij perifere vasoconstrictie.

Bij nierfunctiestoornissen (eGFR 30- 50 ml/min) dient de dosering te worden gereduceerd en/of met anti-Xa spiegels te worden gecontroleerd om stapeling uit te sluiten, bij een eGFR < 30 ml/min wordt het gebruik ontraden igv behandeling diep veneuze trombose/longembolie

Bron: farmacotherapeutisch kompas en kennisbank KNMP

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fondaparinux#dosering>

2.5 DANAPAROID

Tromboseprofylaxe bij patiënten zonder HIT (zeldzaam nog indicatie, bijv bij LMWH én DOAC allergie)

Volwassenen:

s.c.: In het algemeen 750 anti-Xa-E . 2x/dag gedurende max. 14 dagen, tenzij langer vereist als geen antitrombotisch alternatief voorhanden is. Bij operatiepatiënten de laatste pre-operatieve dosis 1–4 uur vóór de operatie geven. Routinemonitoring is niet noodzakelijk.

De beoogde plasma-anti-Xa-spiegels dienen niet > 0,8 anti-Xa-E/ml te zijn, bij bloedingen niet > 0,4 anti-Xa-E/ml. Let op! Deze anti-Xa bepalingen met danaparoid calibrator kunnen niet in het Radboudumc worden uitgevoerd, **overleg zo nodig met klinisch chemicus**.

Kinderen 9–17 jaar en lichaamsgewicht < 55 kg:

s.c.: 20–25 anti-Xa -E/kg/dag op geleide van de plasma anti-Xa-concentratie (plasma anti-Xa-activiteit 0,1-0,4 E/ml). Let op! Deze anti-Xa bepalingen met danaparoid calibrator kunnen niet in het Radboudumc worden uitgevoerd, **overleg met klinisch chemicus**

Kinderen 3–8 jaar:

Er zijn geen gegevens over toediening bij deze leeftijdscategorie beschikbaar.

Kinderen ≤ 2 jaar:

s.c.: 8–144 anti-Xa-E/kg/dag op geleide van de plasma anti-Xa-concentratie (plasma anti-Xa-activiteit 0,1-0,4 E/ml). Let op! Deze anti-Xa bepalingen met danaparoid calibrator kunnen niet in het Radboudumc worden uitgevoerd, **overleg met klinisch chemicus**

Tromboseprofylaxe bij patiënten mét HIT ≤ 3 maanden voor opname (zonder tromboembolie)

s.c.: 750-1250 anti-Xa -E 3x/dag gedurende 7–10 dagen, tenzij langer vereist als geen antitrombotisch alternatief voorhanden is. Bij operatiepatiënten de laatste pre-operatieve dosis 1–4 uur vóór de operatie geven.

Tromboseprofylaxe bij patiënten mét HIT > 3 maanden voor opname (zonder tromboembolie)

s.c.: 750 anti-Xa -E 2x/dag gedurende 14 dagen, tenzij langer vereist als geen antitrombotisch alternatief voorhanden is. Bij operatiepatiënten de laatste pre-operatieve dosis 1–4 uur vóór de operatie geven.

Behandeling van tromboembolische complicaties bij patiënten met HIT of een voorgeschiedenis van HIT

Argatroban heeft de voorkeur omdat dit 24/7 gemonitord kan worden. Bij contra-indicatie voor argatroban is danaparoid alternatief, spiegels echter in principe alleen gedurende werkdagen beschikbaar.

Volwassenen:

i.v.: 2250 anti-Xa -E (< 55 kg 1500 anti-Xa-E, > 90 kg 3750 anti-Xa-E) i.v. als een bolus, gevolgd door i.v. infusie van 400 anti-Xa-E per uur gedurende 4 uur, daarna 300 anti-Xa-E per uur gedurende 4 uur,

vervolgens onderhoudsdosering 150-200 anti-Xa-E per uur gedurende 5-7 dagen, tenzij langer vereist als geen antitrombotisch alternatief voorhanden is.

Dagelijkse monitoring anti-Xa spiegels (De beoogde plasma-anti-Xa-spiegels dienen $\leq 1,0$ anti-Xa-E/ml te zijn 5-10 minuten na de bolus en 0,5-0,8 anti-Xa-E/ml tijdens het onderhoudsinfuus). Wanneer het intraveneuze doseringschema niet meer nodig geacht wordt, kunnen patiënten overgaan op orale anticoagulantia, of op danaparoide 750 anti-Xa-E s.c., 2-3x/dag. Let op! Deze anti-Xa bepalingen met danaparoid calibrator kunnen niet in het Radboudumc worden uitgevoerd, overleg met **klinisch chemicus**.

Kinderen 9-17 jaar en lichaamsgewicht < 55 kg:

i.v.: 30 anti-Xa-E/kg i.v. als bolus, vervolgens i.v. infuus van 29-130 E/kg/dag, op geleide van de plasma anti-Xa-concentratie (plasma anti-Xa-activiteit 0,4-0,7 E/ml na i.v.-bolus, 0,4-0,8 E/ml steady state). Let op! Deze anti-Xa bepalingen met danaparoid calibrator kunnen niet in het Radboudumc worden uitgevoerd, **overleg met klinisch chemicus**

Kinderen < 9 jaar:

Volgens de fabrikant zijn er geen gegevens over toediening als behandeling beschikbaar voor deze leeftijdscategorie. Volgens het Kinderformularium van het NKFK, vanaf 7 maanden tot 18 jaar: 30 anti-Xa-E/kg/dosis éénmalig; onderhoudsdosering: 1,2-2,0 anti-Xa-E/kg/uur als continu infuus. Dagelijkse controle van de anti-Xa-activiteit geïndiceerd; streefwaarde: 0,4-0,8 E/ml. Let op! Deze anti-Xa bepalingen met danaparoid calibrator kunnen niet in het Radboudumc worden uitgevoerd, overleg met **klinisch chemicus**

Lichaamsgewicht > 90 kg of milde tot matige nierinsufficiëntie: Controleer de plasma-anti-Xa-activiteit 3-5 dagen na de start van de behandeling. Als deze binnen de beoogde grenzen valt, is verdere controle niet nodig. Als deze hierbuiten valt, de dosering aanpassen en opnieuw controleren na 2-3 dagen. Bij ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min) dient de dosering te worden gereduceerd en/of anti-Xa spiegels te worden gecontroleerd om stapeling uit te sluiten. Dit geldt ook voor dialyse patiënten waarbij dezelfde anti-Xa waarden dienen nagestreefd te worden als bij patiënten met normale nierfunctie. Let op! Deze anti-Xa bepalingen met danaparoid calibrator kunnen niet in het Radboudumc worden uitgevoerd, overleg met **klinisch chemicus**

NB. Danaparoid heeft een lage incidentie van trombocyten-kruisreactiviteit (< 10%) met plasma van patiënten die gesensibiliseerd zijn voor heparine; vóór toepassing bij deze patiënten kruisreactiviteit met een in-vitro-test uitsluiten. Vóór behandeling treedt bij ca. 5%, tijdens behandeling bij ca. 3% kruisreactie van danaparoid met het heparine-geïnduceerde antilichaam op. Tijdens de eerste week van de behandeling de trombocytenaantallen dagelijks controleren, tijdens de tweede en derde week om de dag en daarna wekelijks tot maandelijks. Wanneer danaparoid toch gestart wordt bij een positieve kruisreactietest, het aantal trombocyten dagelijks controleren. Bij optreden van antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie de behandeling staken.

Bron: farmacotherapeutisch kompas

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/danaparoide#dosering>

NB. In het geval van een levensbedreigende bloeding bij gebruik van danaproid moet fresh frozen plasma gegeven worden en kan plasmaferese worden overwogen. Protamine zou het effect van danaparoid gedeeltelijk moeten neutraliseren maar hier zijn geen gegevens over. Er is geen gericht antidotum.

Bron: SPC danaparoid

2.6 ARGATROBAN

Behandeling veneuze tromboembolie bij bewezen HIT

Intraveneus als infusie: volwassenen aanvankelijk 2 µg/kg/min, max. 10 µg/kg/min, behandelingsduur max. 14 dagen. Toediening bij VTE op geleide van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), streefwaarde 1.5-3 x de uitgangswaarde, max. 100 sec.

De APTT moet worden gecontroleerd 2 uur na start van argatroban en vervolgens ten minste 1x per dag; bij APTT minder dan 1.5x de uitgangswaarde infusiesnelheid verhogen met 0.5 µg/kg/min en na 2 uur opnieuw APTT bepalen; bij APTT meer dan 3x de uitgangswaarde of meer dan 100 sec toediening tijdelijk staken en hervatten met de helft van de eerdere infusiesnelheid en na 2 uur opnieuw APTT bepalen.

Bij matige leverfunctiestoornis, na hartchirurgie of bij patiënten in kritieke toestand

Aanvankelijk 0.5 µg/kg/min; de APTT moet worden gecontroleerd 4 uur na start van argatroban en vervolgens ten minste 1x per dag; bij APTT minder dan 1.5x de uitgangswaarde infusiesnelheid verhogen met 0.1 µg/kg/min en na 4 uur opnieuw APTT bepalen; bij APTT meer dan 3x de uitgangswaarde of meer dan 100 sec toediening tijdelijk staken en hervatten met de helft van de eerdere infusiesnelheid en na 4 uur opnieuw APTT bepalen.

Bij hemodialyse

De fabrikant adviseert op basis van beperkte gegevens aanvankelijk 250 µg/kg/min als oplaaddosis (injectie) gevolgd door 2 µg/kg/min; de infusie wordt 1 uur voor het einde van de dialyse beëindigd; streefwaarde geactiveerde stollingstijd (ACT) 170-230 sec;

NB. 1-2 uur vóór start van argatroban moeten alle parenterale anticoagulantia worden gestaakt.

Toediening tijdens PCI bij HIT type II

Toediening gebeurt op geleide van de geactiveerde stollingstijd (ACT), streefwaarde 300-450 sec. Volwassenen aanvankelijk 350 µg/kg/min lich.gewicht als injectie in 3-5 min, gevolgd door continue infusie met 25 µg/kg/min, op geleide van de ACT; bij een ACT groter dan 300 sec kan de procedure doorgaan;

De ACT wordt bepaald 5-10 min na elke injectie of een snelheidswijziging en aan het eind van de procedure; bij een ACT kleiner dan 300 sec wordt een extra injectie van 150 µg/kg/min toegediend en wordt de infusiesnelheid verhoogd naar 30 µg/kg/min; bij een ACT groter dan 450 sec moet de infusiesnelheid worden verlaagd naar 15 µg/kg/min; bij problemen (zoals trombose in de coronaire arterie), of als een ACT groter dan 300 sec niet kan worden gehandhaafd, wordt een extra injectie van 150 µg/kg/min toegediend en wordt de infusiesnelheid verhoogd tot max. 40 µg/kg/min.

Bron: kennisbank KNMP

https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S2958.html

3 CONTRA-INDICATIES

3.1 LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHs)

3.1.1 Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor heparine
- Klinisch significante actieve bloeding
- Heparine geïnduceerde trombopenie (HIT) in de voorgeschiedenis

3.1.2 Relatieve contra-indicaties

- Letsel of een aandoening die gepaard gaat met een significant risico op een ernstige bloeding
- Cerebrale amyloid angiopathie (overleg neuroloog)
- Bekende antitrombine 3 deficiëntie
- Recente grote operatie
- Ernstige hemorragische diathese
- Ulcera in het maagdarmkanaal
- Ongecontroleerde ernstige hypertensie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Acute of subacute bacteriële endocarditis
- Retinopathie veroorzaakt door hypertensie of diabetes mellitus
- Dreigende miskraam
- Herseninfarct (behalve als er systemische embolieën zijn)
- Lumbaal punctie
- Regionale of spinale anesthesie (vooral bij therapeutisch gebruik)
- Voorzichtigheid is geboden bij ulcera in het maagdarmkanaal in de anamnese, vanwege een verhoogd risico op maagdarmbloedingen

3.2 ONGEFRACTIONEERD HEPARINE (UFH)

3.2.1 Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor heparine
- Klinisch significante actieve bloeding
- Heparine geïnduceerde trombopenie (HIT) in de voorgeschiedenis

3.2.2 Relatieve contra-indicaties

- Letsel of een aandoening die gepaard gaat met een significant risico op een ernstige bloeding
- Cerebrale amyloid angiopathie (overleg neuroloog)
- Bekende antitrombine 3 deficiëntie (overleg **vasculair geneeskundige**)
- Recente grote operatie
- Ernstige hemorragische diathese
- Ulcera in het maagdarmkanaal
- Ongecontroleerde ernstige hypertensie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Acute of subacute bacteriële endocarditis
- Retinopathie veroorzaakt door hypertensie of diabetes mellitus
- Dreigende miskraam
- Herseninfarct (behalve als er systemische embolieën zijn)
- Lumbaal punctie
- Regionale of spinale anesthesie (vooral bij therapeutisch gebruik)
- Voorzichtigheid is geboden bij ulcera in het maagdarmkanaal in de anamnese, vanwege een verhoogd risico op maagdarmlbloedingen

5. BELEID BIJ ELECTIEVE INGREPEN

4.1. INLEIDING

Bij patiënten met antitrombotica moet altijd bepaald worden hoe hoog het tromboserisico en hoe hoog het bloedingsrisico is. Afhankelijk van deze factoren wordt het perioperatief antistollingsbeleid bepaald. Bij elke patiënt die een operatie zal ondergaan met een intermediair/hog bloedingsrisico dient een recente (<3 maanden) bepaling gedaan te zijn van hemoglobine, trombocyten en kreatinine.

Let op! Overleg bij kinderen die antistollingsmiddelen gebruiken altijd met de kinderhematoloog! Overleg daarnaast ook bij volwassenen met behandelend specialist indien er sprake is van een hoog trombose risico zoals bij onderstaande voorbeelden:

- PCI/CABG laatste jaar of gebruik dubbele TAR (DAPT): overleg met behandelend cardioloog

 - Aangetoonde intra-cardiale trombus
 - Bio hartklep < 3 maanden in situ
 - Mechanische hartklepprothese
 - Atriumfibrilleren bij reumatische hartziekte
- } Overleg met behandelend cardioloog
-
- Herseninfarct < 9 maanden geleden: overleg met behandelend neuroloog of supervisor stroke unit neurologie

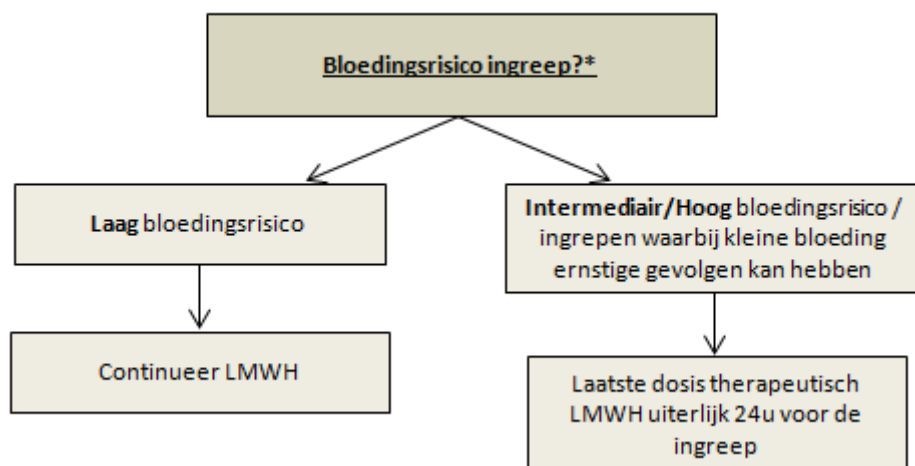
 - Ernstig perifeer vaatlijden/multipele stents: overleg met behandelend vaatchirurg of met consulent vasculaire geneeskunde

 - Diep veneuze trombose of longembolie < 3 maanden of recidiverende veneuze tromboembolie, antifosfolipidensyndroom, erfelijke trombofilie: overleg met behandelend specialist of met consulent vasculaire geneeskunde

 - Patiënten met een tromboembolisch event tijdens eerdere kortdurende onderbreking van therapeutisch gedoseerde anticoagulantia overleg met behandelend specialist of met consulent vasculaire geneeskunde

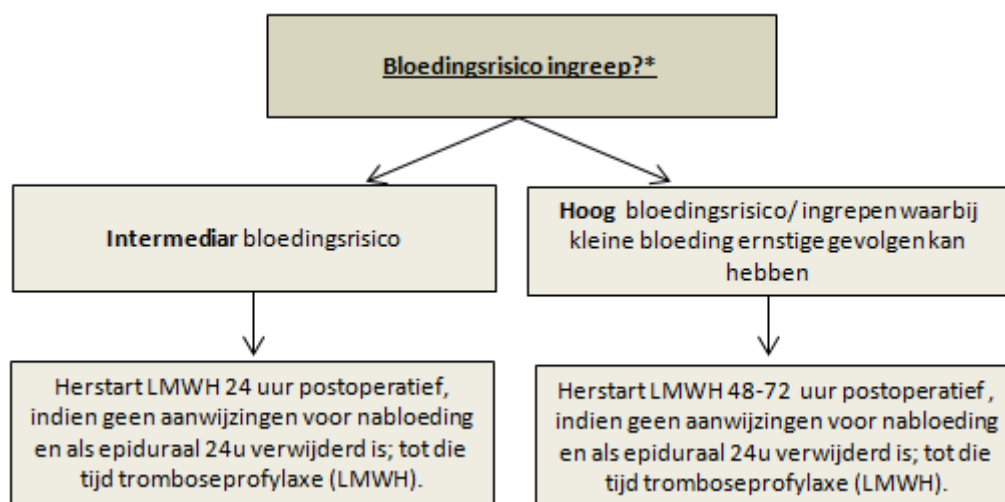
4.2 LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHS)

4.2.1 Preoperatief beleid bij Laag moleculair gewicht heparines (LMWHs)



* Voor inschatting bloedingsrisico zie [tabel 1](#) voor heelkundige ingrepen, [tabel 2](#) voor radiologische ingrepen, [tabel 3](#) voor neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade, [tabel 4](#) voor ingrepen waarbij kleine bloeding al ernstige gevolgen kan hebben (= ook **hoog risico**). Patiënten die zeker met behandelend arts overlegd moeten worden zijn beschreven in [de inleiding](#).

4.2.2 Postoperatief beleid bij Laag moleculair gewicht heparines (LMWHs)



* Voor inschatting bloedingsrisico zie [tabel 1](#) voor heelkundige ingrepen, [tabel 2](#) voor radiologische ingrepen, [tabel 3](#) voor neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade, [tabel 4](#) voor ingrepen waarbij kleine bloeding al ernstige gevolgen kan hebben

NB. Start LMWH profylaxe postoperatief > 6 uur na OK, voor dosering zie [hoofdstuk 3](#).

4.3 ONGEFRACTIONEERD HEPARINE (UFH)

4.3.1 Preoperatief beleid bij ongefractioneerd heparine (UFH)

Bridgen met heparinepomp (UFH) overwegen bij:

- wens tot mogelijkheid direct couperen in verband met een gelijktijdige actieve bloeding of (dreiging tot) hemodynamische instabiliteit
- preterminale nierinsufficiëntie met een MDRD < 20 ml/min
- Zeer hoog tromboserisico, met name bij oude generatie aortaklep (caged-ball, tilting disc), oude mechanoklep in mitralispositie of patiënten met een tromboembolisch event tijdens eerdere kortdurende onderbreking van therapeutisch gedoseerde anticoagulantia. Bij CHADS-VASC 8-9 volstaat bridgen met LMWH.
- Voor dosering zie **hoofdstuk 3**
- een heparine pomp moet 6u voor een invasieve ingreep met ten minste intermediate bloedingsrisico worden gestaakt, en mag zonder contra-indicatie 6u postop weer worden herstart.

4.3.2 Postoperatief beleid bij ongefractioneerd heparine (UFH)

Overweeg bij hoog tromboserisico heparine 12 uur na ingreep te hervatten in therapeutische dosering.

Hervat vitamine K antagonist na 24u bij intermediair bloedingsrisico, hervat vitamine K antagonist na 48 bij hoog operatie bloedingsrisico – mits adequate hemostase is bereikt en epiduraal 24u is verwijderd. Stop heparine als INR $2x > 2.0$.

6. BELEID BIJ NIET-ELECTIEVE INGREPEN (SPOED)

5.1 LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHs)

LMWH: herstel hemostase 12-24 uur na staken

- ⇒ Overweeg protamine voor couperen van LMWH bij spoedingreep;
- ⇒ 1000 IE = 10 mg = 1 ml; 1 ampul van 5 ml = 5000 IE=50 mg; Toediening: i.v. toediening: 5 mg/min; Maximum dosis protamine per toediening is 50 mg. Initieel maximaal 50 mg als eenmalige dosis geven, op geleide van anti-Xa zo mogelijk en zo nodig extra geven met intervallen a ca 2 uur.

LMWH wordt voor max. 60% gecoupeerd met protamine

Dosering:

Als LMWH < 8 uur geleden is toegediend dan 10 mg per 1000 IE LMWH

Als LMWH > 8 uur geleden is toegediend en de anti-Xa activiteit niet genormaliseerd is dan overwegen 5 mg per 1000 IE LMWH

5.2 ONGEFRACTIONEERD HEPARINE

Heparine: herstel hemostase 3-4 uur na staken

- ⇒ Overweeg protamine voor couperen van ongefractioneerde heparine bij spoedingreep <3-4 uur na laatste toediening. Het aantal eenheden heparine dat werd gegeven in de afgelopen 2 uur wordt gecoupeerd.
- ⇒ 1000 IE = 10 mg = 1 ml; 1 ampul van 5 ml = 5000 IE=50 mg Toediening: i.v. toediening: 5 mg/min; maximum dosis protamine per toediening is 50 mg. Initieel maximaal 50 mg als eenmalige dosis geven, op geleide van anti-Xa zo mogelijk en zo nodig extra geven met intervallen a circa 2 uur.

Dosering:

- binnen 15 minuten na i.v.-heparine-toediening: 10 mg per 1.000 IE heparine
- 1 uur na i.v.-heparine-toediening: 5 mg per 1.000 I.E. heparine
- 2 uur na i.v.-heparine-toediening: 2,5 mg per 1.000 I.E. heparine

7. BELEID BIJ BLOEDINGEN

6.1 DEFINITIES

Milde bloeding

Bijv kortdurende neusbloeding, tandvleesbloeding

(Matig) ernstige bloedingen

Bijv daling van Hb ≥ 2 mmol/L,

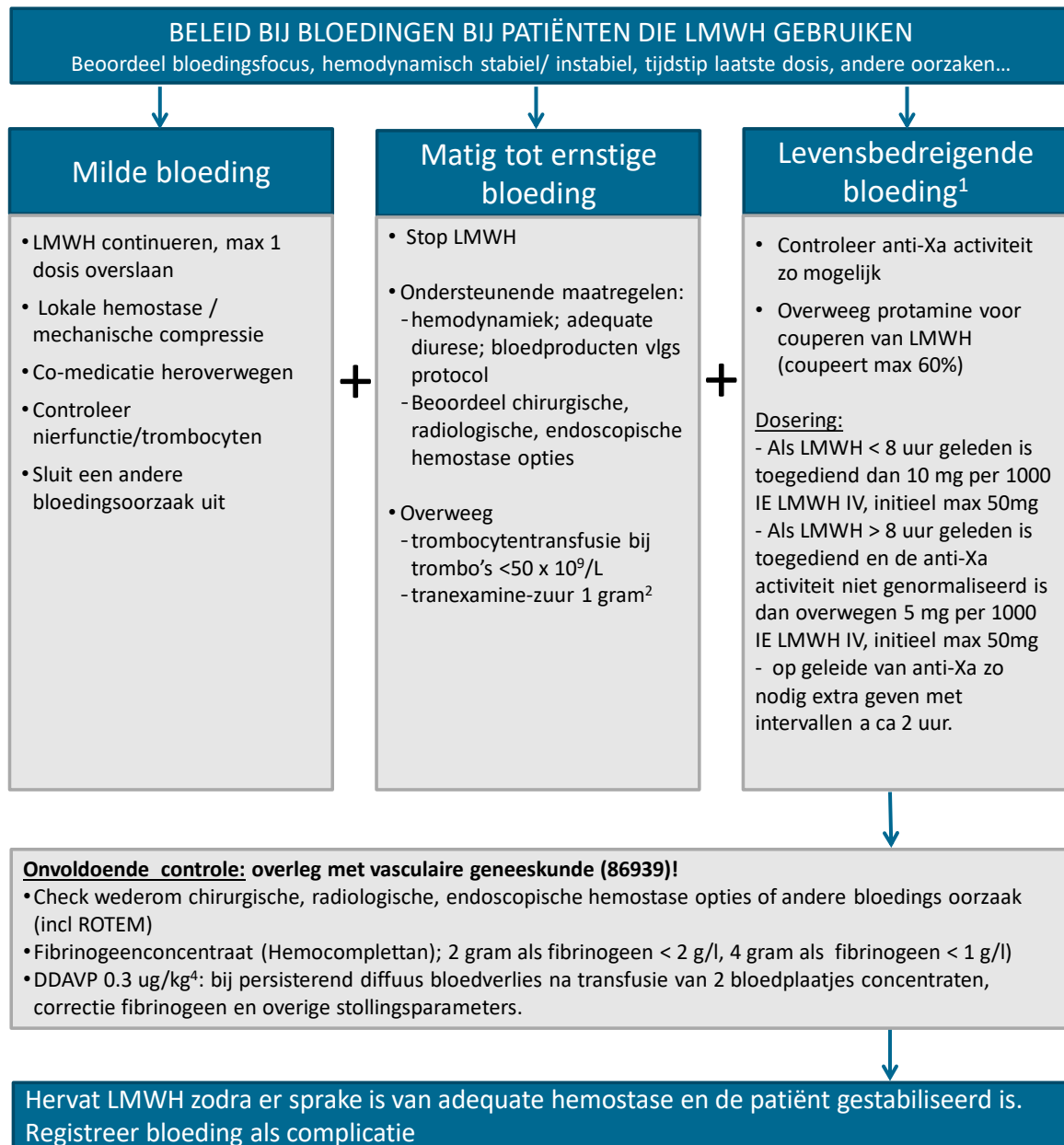
transfusie ≥ 2 units erythrocyten of symptomatische bloeding in kritisch orgaan (bijv bloeding intra-oculair, intramusculair met compartiment syndroom, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal).

(Potentieel) levensbedreigende bloedingen

Bijvoorbeeld intracranieële bloeding, daling van Hb $\geq 3,0$ mmol/L, transfusie ≥ 4 units erythrocyten, hypotensie/shock, ...

NB. Een bloeding bij gebruik van antistolling is een complicatie. Dit moet als zodanig geregistreerd worden in de complicatieregistratie.

6.2 LAAG MOLECULAIR GEWICHT HEPARINES (LMWHs)



1. Zie paragraaf 8.1 voor definities
2. Tranexaminezuur contra-indicaties: Macroscopische hematurie. TURP. Subarachnoidale bloeding. Overleg bij diffuus intravasale stolling (DIS) met stollingsdeskundige
3. Contra-indicaties voor DDAVP: instabiele angina pectoris en decompensatio cordis. Zie ook Qportaal protocol DDAVP (desmopressine, minrin ®), behandeling volwassenen

Registreer bloedingen bij gebruik van LMWH als complicatie

6.3 ONGEFRACTIONEERD HEPARINE

Ongefractioneerd heparine heeft een zeer korte halfwaardetijd met herstel van hemostase 3-4 uur na laatste toediening.

Protamine kan ongefractioneerd heparine (pomp) couperen. Het aantal eenheden heparine, dat werd gegeven in de afgelopen 2 uur wordt gecoupeerd.

- ⇒ 1000 IE = 10 mg = 1 ml; 1 ampul van 5 ml = 5000 IE=50 mg; Toediening: i.v. toediening: 5 mg/min; Maximum dosis protamine per toediening is 50 mg. Initieel maximaal 50 mg als eenmalige dosis geven, op geleide van anti-Xa zo nodig extra geven met intervallen a ca 2 uur.

Dosering:

- binnen 15 minuten na i.v.-heparine-toediening: 10 mg per 1.000 IE heparine
- 1 uur na i.v.-heparine-toediening: 5 mg per 1.000 I.E. heparine
- 2 uur na i.v.-heparine-toediening: 2,5 mg per 1.000 I.E. heparine

6.4 FONDAPARINUX

Staak fondaparinux . Toediening van fresh frozen plasma moet overwogen worden in geval van een levensbedreigende bloeding, eventueel kan plasmaferese van meerwaarde zijn. Toediening van protamine wordt niet aanbevolen hoewel op theoretische gronden dit wel gedeeltelijk effect zou moeten hebben. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

Bron: SPC fondaparinux

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3340/smpc#OVERDOSE>

6.5 DANAPAROID

Staak danaparoid en toediening van fresh frozen plasma moet overwogen worden in geval van een levensbedreigende bloeding, eventueel kan plasmaferese van meerwaarde zijn. Toediening van protamine wordt niet aanbevolen hoewel op theoretische gronden dit wel gedeeltelijk effect zou moeten hebben. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

Bron: SPC argatroban

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5369/smpc#OVERDOSE>

6.6 ARGATROBAN

Na staken van argatroban normaliseert de stolling binnen 2-4 uur. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

Bron: SPC argatroban

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1496988104168.pdf>

8. FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

	UFH	LMWH	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Aangrijpingspunt	Factor X en II	Factor X > II	Factor II	Factor X	Factor X	Factor X
Toediening	lv	Sc	Oraal	Oraal	Oraal	Oraal
Molecuul gewicht	3-30 kDa	5000 kDa	627 Da	435 Da	459 Da	548 Da
Halfwaardetijd (t_{1/2})	0.5-1.5 uur	3-6 uur	12-17 uur	5-13 uur	9-14 uur	10-14 uur
Tmax	minuten	4-6 uur	1-3 uur	2-4 uur	3-4 uur	1-2 uur
Distributie volume (l/kg)	0.07	0.04-0.06	0.8-1	0.71	0.3	0.77
Plasma eiwit binding (%)	>90%	>90%	35%	92-95%	87%	55%
Renale klaring	Alleen bij hoge doseringen	70%	80%	33%	27%	50%
CYP metabolisme	-	-	-	66%	25%	<4%
P-gp metabolisme	-	-	Ja	Ja	Ja	Ja
Antidotum	Protamine	Protamine (deels)	Idarucizumab	-	-	-

UFH: ongefractioneerd heparine; LMWH: Laag molecuulair gewicht heparines; VKA: vitamine K antagonisten

9. Leden werkgroep

Leden werkgroep:

Radboudumc

Dr. J. Leentjens, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Prof. Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog
Drs. Dominique Maas, internist in opleiding
Prof. Dr. G. Rongen, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Dr. E. Klappe, internist-vasculair geneeskundige
Dr. B. Laros, internist-hematoloog
Dr. Marlijn Hoeks, internist-hematoloog
Dr. C. Camaro, cardioloog
Dr. M. Brouwer, cardioloog
Dr. HJ. Dieker, cardioloog
Prof. Dr. RJ van Geuns, cardioloog
Dr. E. van Dijk, neuroloog
Dr. A. Tuladhar, neuroloog
Dr. S. Renes, anesthesioloog
Dr. M. Warlé, vaatchirurg
Drs. M. Arntz, interventieradioloog
Dr. W. Hagmolen of ten Haven, longarts
Dr. O. van der Heijden, gynaecoloog
Dr. D. Jansen, geriater
Dr. J. de Rijks-Engwegen, ziekenhuis apotheker

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Dr. A. Rolink, cardioloog
Drs. W. Barendregt, vaatchirurg
Drs. J. Bos, ziekenhuisapotheker
Drs. M. Snoeck, anesthesioloog
Drs. A. Esselink, internist-vasculair geneeskundige
Drs. M. Schouten, vigilantiearts antistolling en arts INR trombosedienst
Drs. G. van Dijk, neuroloog

Meelezende specialisten CWZ:

Dr. Justus Jansen, orthopeed
Dr. Adriaan Tan, MDL-arts
Dr. Sibrand Houtman, anesthesioloog-intensivist
Drs. Joris van de Leur, internist-intensivist
Dr. Bart Boll, chirurg

Sint Maartenskliniek

Dr. B. van de Bemt, apotheker

Maasziekenhuis Pantein Boxmeer

Drs. C.F. Schaars, internist
Drs. M. van Soest, ziekenhuis apotheker
Drs. F. Willems, neuroloog

Overig

Dr. M.van Herwaarden, openbaar apotheker
Drs. M. ter Berg, kaderhuisarts hart- en vaatziekten
Drs. B. van der Steeg, apotheker
Drs. W.J. Kluter, tandarts
Drs. P Moriarty, trombosedienst