



Stollingsstoornissen

1. Inleiding

Bij personen met een aangeboren of verworven stoornis in de bloedstelping kunnen door intramusculaire injecties spierbloedingen ontstaan. Om deze reden werd lange tijd aangeraden om bij hen de intramusculaire toedieningsweg van geïndiceerde vaccinaties bij voorkeur te vermijden.^{1,2}

Er zijn inmiddels een aantal studies verschenen waaruit opgemaakt kan worden dat bij een *verworven* stoornis in de bloedstelping vaccinaties wel degelijk veilig via de intramusculaire route kunnen worden toegediend, wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan.³⁻¹²

Voor personen met een *aangeboren* stoornis in de bloedstelping zijn dit soort studies niet voorhanden en wordt in principe de subcutane toedieningsroute geadviseerd, al lijkt er geen reden te zijn om intramusculaire toediening van vaccinaties af te raden. In geval van een aangeboren stoornis wordt aangeraden— na overleg met de behandelaar - tot de gewenste toedieningsroute te komen.⁸

Voor personen die vitamine K antagonisten (cumarinederivaten) gebruiken dient gelet te worden op interacties met antibiotica en malaria chemoprophylaxe.^{13,14}

2. Vaccinatie bij stollingsstoornissen

Bij vaccinatie met een vaccin dat in het algemeen intramusculair wordt toegediend gelden in geval van een gestoorde stolling de volgende regels:

2.1. Verworven stoornis door antistollingsmedicatie

Bij gebruik van antistollingsmedicatie kunnen in principe alle vaccins en immunoglobulines (mits het volume ≤ 1 ml) intramusculair toegediend worden, op voorwaarde dat de vaccinatieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt wordt zonder te wrijven. Hierbij is een voorwaarde dat bij het gebruik van cumarinederivaten de INR stabiel is (zie ook de toelichting).³⁻¹²

Op advies van een behandelaar of bij een nog niet goed ingestelde en of doorgeschoten INR kan voor subcutane toediening worden gekozen. Zie paragraaf 4 'Subcutane toediening vaccins'.

2.2. Aangeboren stollingsstoornis

Bij hemofilie of de ziekte van Von Willebrand worden in principe alle vaccins en immunoglobulines subcutaan toegediend, tenzij na overleg met de behandelaar gekozen wordt voor de intramusculaire route.⁸ Zie paragraaf 4: 'Subcutane toediening vaccins'.

2.3. Stoornis in de bloedplaatjes: gebruik van trombocytenuitremmers, trombopenie of trombopathie

Bij gebruik van trombocytenuitremmers kunnen in principe alle vaccins en immunoglobulines (mits het volume ≤ 1 ml) intramusculair toegediend worden, op voorwaarde dat de vaccinatieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt wordt zonder te wrijven.⁹

Overleg met de behandelend specialist bij personen met een trombopathie (gestoorde functie van de bloedplaatjes) of een trombopenie (tekort aan bloedplaatjes), indien het trombocytenaantal $< 50 \times 10^9/l$ is.

2.4. Verhoogd risico trombo-embolie

Geen contra-indicatie voor het krijgen van een vaccinatie.

3. Reis-gerelateerde trombose

Gemiddeld genomen verhoogt reizen langer dan 4 uur het trombose-risico twee- tot viermaal. Gebleken is dat de kans op trombose voor reizen per vliegtuig, bus of auto in min of meer gelijke mate verhoogd wordt, zij het dat het hierbij mogelijk niet om geheel vergelijkbare groepen gaat (zie toelichting).¹⁵

Bij reizigers met risicofactoren (zie voor risicofactoren de toelichting) voor trombose die langer dan vier uur gaan reizen, kan overwogen worden op basis van individuele risicoafweging tromboseprofylaxe toe te passen. Reizigers met een diep veneuze trombose (DVT) in het verleden zijn de meest uitgesproken risicogroep; hen wordt geadviseerd hun behandelend arts te raadplegen over de te nemen profylactische maatregelen.¹⁶ Bij reizigers met andere risicofactoren voor trombose (toelichting) moet het risico worden afgewogen door de behandelend arts. Bij deze afweging wordt aanbevolen de aard van de bestaande risicofactoren en de duur van de geplande vliegreis mee te wegen. Het is niet nodig om bij iedereen maatregelen te nemen om trombose te voorkomen omdat over het algemeen de kans op bijwerkingen groter is dan het nut

Maatregelen om trombo-embolie te voorkomen tijdens een lange vliegreis:

Hoewel er geen gunstig effect is aangetoond van voldoende drinken en regelmatig de benen te bewegen tijdens de reis, kleven hier ook geen nadelen aan.¹⁵ Reizigers met een DVT in het verleden wordt geadviseerd om een enkele profylactische dosis van een LMW-heparine te nemen.¹⁶

Aan andere reizigers die tromboseprofylaxe wordt geadviseerd, wordt aanbevolen om tijdens de reis vooraf aangemeten onderbeensteunkousen klasse I-II te dragen, of vlak voor aanvang van de reis een enkele profylactische dosis van een LMW-heparine te nemen. Deze maatregelen zijn echter niet wetenschappelijk bewezen en de risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen door de behandelend arts. Het profylactisch gebruik van acetylsalicylzuur wordt afgeraden.

4. Subcutane toediening vaccins

Immunoglobuline en vaccins die normaal intramusculair worden gegeven, worden in bepaalde omstandigheden, subcutaan toegediend (zie ook paragraaf 2).

De volgende problemen kunnen bij subcutane toediening ontstaan

- Lokale reactie
De subcutane injectie van een geadjuveerd vaccin (bijvoorbeeld dTP) kan een heftige lokale reactie uitlokken, die soms met koorts gepaard gaat.

In bijzondere omstandigheden worden deze vaccins soms toch subcutaan geïnjecteerd. De gevolgen van een spierbloeding na intramusculaire toediening kunnen namelijk ernstiger zijn dan de eventuele lokale en systemische reacties na subcutane injectie.

- Minder hoge antistoftiter
De subcutane toediening van hepatitis B of rabiës vaccin leidt minder vaak tot beschermende antistoftiters dan intramusculaire toediening.
Voor hepatitis A vaccin geldt dit in mindere mate ook.
- De SPC-tekst van Revaxis[®] vermeldt dat het bij stollingsstoornissen, subcutaan mag worden toegediend. Bij het NVI-vaccin[®] wordt alleen IM toediening vermeld.
De SPC-teksten van de in Nederland beschikbare hepatitis A vaccins vermelden dat in uitzonderlijke gevallen, bijv. een stollingsstoornis, subcutane toediening is toegestaan.

Tabel 1 Toedieningsweg vaccins bij stollingsstoornis

Soort stoornis	Vaccin				
	DTP*	Hep.A* ±	Hep.B	Rabiës	Overige
Gebruik van antistollingsmedicatie [#]	IM	IM	IM	IM	IM
Aangeboren stollingsstoornis	SC	SC + titer	SC + titer	SC + titer	SC conform protocol
Trombopathie/trombopenie	Overleg behandelend specialist				

SC =subcutaan; IM = intramusculair

* De SPC-tekst van Revaxis[®] vermeldt dat het bij stollingsstoornissen, subcutaan mag worden toegediend. Bij het NVI-vaccin[®] wordt alleen IM toediening vermeld.

** De SPC-teksten van de in Nederland beschikbare hepatitis A vaccins vermelden dat in uitzonderlijke gevallen, bijv. een stollingsstoornis, subcutane toediening is toegestaan

± Hepatitis A gammaglobuline mag bij het gebruik van antistolling alleen intramusculair worden toegediend als het volume ≤ 1ml is.

Op voorwaarde dat de vaccinatieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt wordt zonder te wrijven. Bij het gebruik van cumarinederivaten is het noodzakelijk dat de INR-waarde stabiel is (zie toelichting).

5. Interacties Vitamine K antagonisten (cumarines)

5.1 Malaria

Het gelijktijdig gebruik van cumarinederivaten en middelen voor malariaprofylaxe kan theoretisch leiden tot een versterkte werking van de antistollingsmedicijnen en dus een versterkte bloedingsneiging. In het algemeen is het niet nodig om frequentere INR (antistollingsniveau) controles te adviseren bij het gebruik van de reguliere malaria middelen mefloquine, proguanil of atovaquone/proguanil. Het langdurig gebruik van doxycycline voor profylaxe van malaria vormt hierop echter een uitzondering.² Zie ook het Malariaprofylaxebulletin.

5.2 Antibiotica

De meeste antibiotica versterken de antistollende werking van cumarines door interactie. In mindere mate spelen eliminatie van vitamine K-producerende darmflora en ziekteverschijnselen zoals koorts ook een rol. De toename van het risico op bloedingen verschilt nogal per antibioticum. Cotrimoxazol is om deze reden gecontra-indiceerd. Het risico op

bloedingen wordt door doxycycline, amoxicilline(-clavulaanzuur), ciprofloxacin en azitromycine 3-5 maal verhoogd. NB dit zijn antibiotica die in de reizigersgeneeskunde veelvuldig worden voorgeschreven. In het geval een antibiotica kuur voorziet de trombosedienst al in een standaard afhandeling van de potentiële interactie met cumarines. Alleen voor het langdurig gebruik van antibiotica, zoals bijvoorbeeld bij het off-label gebruik van doxycycline voor chemoprophylaxe van malaria, kan geadviseerd worden de INR vaker te laten controleren.^{13,14}

Toelichtingen

Toelichting antistollingsmedicatie

Er zijn verschillende groepen antistollingsmiddelen (anticoagulantia).

Cumarinederivaten (vitamine K antagonisten):
Acenocoumarol en fenprocoumon.

Heparinegroep:
waaronder heparine, laag-moleculair-gewicht heparinen (LMWH) zoals dalteparine en enoxaparine, laag-moleculair-gewicht heparinoïde zoals danaparoïde en pentasacchariden zoals fondaparinux en idraparinux.

Trombocytenaggregatieremmers:
cyclo-oxygenaseremmers zoals acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium,
thienopyridinederivaten zoals clopidogrel en fosfodiesteraseremmers zoals dipyridamol.

Overige anticoagulantia:
nieuwe klassen antistollingsmiddelen waaronder directe trombineremmers zoals argatroban, dabigatran en selectieve factor Xa remmers zoals rivaroxaban.

Toelichting vaccinatie bij stollingsstoornissen

Cumarinederivaten (vitamine K antagonisten)
Bij het gebruik van cumarinederivaten met een goed ingestelde, stabiele INR van < 3.5 worden alle vaccins en immunoglobulines (mits het volume ≤ 1ml) intramusculair toegediend. Er wordt gesproken van een stabiele INR als de afgelopen 3 maanden het medicatiebeleid niet aangepast hoefde te worden op basis van de INR controles. Na vaccinatie wordt de injectieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt, zonder te wrijven.³⁻¹²
Bij een wisselende INR die regelmatig gecontroleerd moet worden door de trombosedienst, mag alleen intramusculair gevaccineerd worden als de INR 24-72 uur voor de vaccinatie < 3.5 was.

Heparinegroep
Er is geen literatuur bekend met betrekking tot het toedienen van intramusculaire injecties tijdens gebruik van LMWH's in een therapeutische dosis. Er zijn tevens geen gegevens bekend over het risico van bloedingscomplicaties na intramusculaire injecties bij gebruik van de pentasacchariden. De Brede Werkgroep van het LCR is van mening dat bij het gebruik van pentasacchariden intramusculair mag worden gevaccineerd. Bij preventief gebruik van LMWH's (trombose) is er geen verhoogd risico op spierbloedingen bij intramusculaire toediening en kan intramusculair gevaccineerd worden.

Trombocytenaggregatieremmers
Intramusculair vaccineren bij het gebruik van trombocytenaggregatieremmers, al dan niet in combinatie met elkaar, is geen probleem. Na vaccinatie wordt de injectieplaats gedurende tenminste 2 minuten stevig afgedrukt, zonder te wrijven.⁹

Vaccinatie bij gebruik van overige anticoagulantia
Er zijn geen gegevens bekend over het risico van bloedingscomplicaties na intramusculaire injecties bij gebruik van deze middelen. Vooral nog lijkt er op grond van het werkingsprofiel geen reden te veronderstellen dat door het gebruik van deze middelen een contra-indicatie

ontstaat voor vaccinatie via de intramusculaire route als na toediening de injectieplaats stevig afgedrukt wordt zonder te wrijven.¹²

Toelichting reis-gerelateerde trombose

Veneuze trombose, zich manifesterend als diep veneuze trombose (DVT) of longembolie, komt jaarlijks in de bevolking bij 1-3 per 1000 mensen voor. Er is sprake van een sterke leeftijdsgradiënt, variërend van jaarlijks 1 op 10.000 bij jongvolwassenen tot bijna 1% bij hoogbejaarden.¹⁵

Risicofactoren:

Risicofactoren voor trombose kunnen zowel genetisch als verworven zijn en betreffen meestal factoren die aanleiding geven tot een verminderde bloeddorstrooming of een verhoogde stolbaarheid van het bloed (hypercoagulabiliteit). Naast het aantal vluchten dat in een beperkt tijdsbestek plaatsvindt en de duur van de individuele vlucht, zijn er ook andere risicofactoren voor reis-gerelateerde trombose te noemen, zoals constitutionele (aangeboren) risico's of risicovol gedrag. Voorbeelden hiervan zijn: zwangerschap, diep veneuze trombose (DVT) in het verleden, dragerschap van de factor V Leiden of protrombine gen mutatie, obesitas, een lichaamslengte boven de 190 cm of onder de 160 cm en het gebruik van orale anticonceptie¹⁶. Uit verscheidene patiënt-controleonderzoeken bleek dat constitutionele factoren het risico op trombose extra verhogen. Het risico op trombose was sterk verhoogd in het geval van een clustering van risicofactoren.

Referenties

1. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-1974
2. Ringwald J, Strobel J, Eckstein R. Travel and oral anticoagulation. *J Travel Med* 2009;16:276-28
3. Delafuente JC, et al. Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: a comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men. *Pharmacotherapy* 1998;18:631-636.
4. Casajuana J, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disorders* 2008;8:1.
5. Raj G, et al. Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1995;155:1529-1531.
6. Ioro A, et al. Influenza vaccination and vitamin K antagonist treatment. *Arch Intern Med* 2010;170:609-616
7. Van Aalsburg, R et al. Vaccination in patients on anticoagulation. *Travel Med Infect Dis* 2011;9:310-311.
8. Evans DIK, et al. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-5.
9. Horikx A, et al. LESA Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak ANTISTOLLING februari 2011. S1-S9. Referentie 19.
10. Del Mar Ballester Torrens M, et al. Intramuscular route for the administration of the anti-flu vaccine in patients receiving oral anticoagulant therapy. *Med Clin (Barc)* 2005;124:291-294.
11. Casajuana J, Iglesias B, Fabregas M, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disor* 2008;8:1
12. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. *Neth J Med* 2010;68:68-76
13. Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2008;6:284-290.
14. Zelis M, Zweegman S, van der Meer FJ, Kramer MH, Smulders YM. De interactie tussen antistollingsbehandeling met vitamine K antagonisten en behandeling met antibiotica: een praktische richtlijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1042-46
15. Kuipers S, Schreijer AJ. et al. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 2007; 262(6):615-34.
16. Cannegieter SC, Rosendaal FR. Pregnancy and travel-related thromboembolism. *Thrombosis Research* 2013; S55-SS58.