

## ANTITROMBOTISCHE BEHANDELING: INDICATIES EN PRAKTISCHE PROBLEMEN

Het doel van dit themanummer is een synthese te geven van de beschikbare informatie over antitrombotische behandeling in de eerste lijn, in het bijzonder over de indicaties ervan, en een aantal praktische problemen te bespreken die kunnen optreden bij gebruik van orale anticoagulantia.

### INDICATIES

#### Diep-veneuze trombo-embolische aandoeningen

De plaats van heparines met laag moleculair gewicht en van orale anticoagulantia (INR tussen 2,0 en 3,0) bij de preventie en behandeling van diep-veneuze trombo-embolische aandoeningen (DVT) staat vast. Het is moeilijk voor natriumfondaparinux, dat in België geregistreerd is voor trombo-embolische preventie bij majeure orthopedische ingrepen, de kosten-baten-verhouding precies te bepalen.

#### *Behandeling en secundaire preventie van DVT*

In de initiële fase van de behandeling van diep-veneuze trombo-embolische aandoeningen zijn de heparines met laag moleculair gewicht minstens even veilig en doeltreffend als niet-gefractioneerde heparine, en ze hebben een aantal praktische voordelen, b.v. geen noodzaak de stolling te controleren [zie Folia juni 1999]. De behandeling met heparine met laag moleculair gewicht wordt gewoonlijk gedurende 10 dagen verder gezet, gevolgd door orale anticoagulatie met matige intensiteit (INR tussen 2,0 en 3,0).

In verband met de behandelingsduur met orale anticoagulantia kunnen volgende aanbevelingen gegeven worden.

- Bij patiënten die een eerste episode van veneuze trombo-embolie hebben doorgemaakt:
  - bij bestaan van reversibele risicofactoren of van risicofactoren die beperkt zijn in de tijd (b.v. chirurgische ingreep, immobilisatie) wordt een behandeling met orale anticoagulantia aanbevolen gedurende 6 weken tot 6 maanden volgens de bronnen.
  - bij idiopathische trombo-embolie (d.w.z. in afwezigheid van een duidelijke risicofactor) wordt een behandeling met orale anticoagulantia aanbevolen gedurende minstens 6 maand, maar de optimale duur is niet gekend.
- Bij patiënten die meerdere episodes van idiopathische veneuze trombo-embolie hebben doorgemaakt, of bij bestaan van persisterende risicofactoren (b.v. kanker, ernstige antitrombinedeficiëntie, antifosfolipidensyndroom), wordt langdurige behandeling met orale anticoagulantia aanbevolen.

Langdurige toediening van een heparine met laag moleculair gewicht bij de secundaire preventie is slechts gerechtvaardigd wanneer orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn, of, volgens een recente studie, bij patiënten met kanker.

Bij behandeling met heparine gedurende meer dan enkele dagen, is het aanbevolen het aantal bloedplaatjes regelmatig te controleren.

Acetylsalicylzuur heeft geen plaats in de secundaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen.

### *Primaire preventie van DVT*

Toediening van heparine in primaire preventie is aangewezen in volgende situaties.

- Zware orthopedische ingreep: heup- of knieprothese, femurhalsbreuk, wervelletsels met neurologische aantasting.
- Majeure abdominale ingreep of majeure bekkenchirurgie, in het bijzonder bij patiënten met kanker.
- Andere medische of chirurgische ingrepen bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombo-embolie (b.v. trombo-embolische antecedenten, gevorderde leeftijd, langdurige immobilisatie).
- Myocardinfarct en ischemisch cerebrovasculair accident (zie verder).

In de andere situaties dient de risico-batenverhouding voor elke patiënt afzonderlijk geëvalueerd te worden [zie ook Folia mei 2001 en februari 2002].

De heparines met laag moleculair gewicht zijn meestal de eerste keuze. Orale anticoagulantia lijken een vergelijkbare risico-batenverhouding te hebben, maar ze stellen meer praktische problemen (zie verder).

Natriumfondaparinux, een specifieke inhibitor van factor Xa, werd in België geregistreerd voor de preventie van trombo-embolie bij majeure orthopedische ingrepen. Natriumfondaparinux bleek doeltreffender dan de heparines met laag moleculair gewicht bij electieve chirurgie van de knie [zie *Minerva* 2, 40-42 (2003)]. Rekening houdend met het hogere bleedingsrisico en de hogere kostprijs van natriumfondaparinux ten opzichte van de heparines met laag moleculair gewicht, is het op dit ogenblik moeilijk de plaats van natriumfondaparinux ten opzichte van de heparines met laag moleculair gewicht precies te bepalen. Wat ximelagatran betreft, een directe trombine-inhibitor (nog niet geregistreerd in België), is het zeker nog te vroeg om een uitspraak te doen.

### **Onstabiele angor en myocardinfarct zonder Q-golf**

Bij onstabiele angor en myocardinfarct zonder Q-golf is toediening van een heparine met laag moleculair gewicht samen met acetylsalicylzuur, de eerstekeuzebehandeling. Clopidogrel is een alternatief voor acetylsalicylzuur wanneer dit gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt. Bij patiënten met hoog risico van acuut myocardinfarct of overlijden is coronarografie, eventueel gevolgd door revascularisatietherapie, aangewezen. De glycoproteïne IIb/IIIa-receptorantagonisten voor intraveneus gebruik zijn aangewezen wanneer de standaardbehandeling onvoldoende doeltreffend is, of bij angioplastie.

De medicamenteuze aanpak van onstabiele angor werd reeds besproken in de Folia van oktober 1998. Op dit ogenblik vormt de antitrombotische behandeling

nog steeds de eerstekeuzebehandeling van onstabiele angor en myocardinfarct zonder Q-golf, teneinde evolutie naar acuut myocardinfarct tegen te gaan.

- Een anti-aggregerende behandeling met acetylsalicylzuur (met een eerste dosis van 160 à 300 mg onder vorm van een preparaat met snelle vrijstelling) is aanbevolen bij elke patiënt bij wie een acuut coronaire syndroom vermoed wordt, voor zover er geen contra-indicatie bestaat (b.v. gekende overgevoeligheid, evolutief gastro-intestinaal ulcus). Clopidogrel is een alternatief wanneer acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt. In de CURE-studie was de daling van het risico van een cardiovasculair accident meer uitgesproken met de associatie van clopidogrel en acetylsalicylzuur, dan met acetylsalicylzuur alleen, maar dit ten koste van een hoger bloedingsrisico.
- Meerdere gerandomiseerde studies (b.v. ESSENCE, FRISC) tonen dat bij onstabiele angor de associatie van een heparine met laag moleculair gewicht en acetylsalicylzuur, doeltreffender is in termen van reductie van mortaliteit en optreden van myocardinfarct, dan elk van deze twee middelen afzonderlijk.
- De glycoproteïne IIb/IIIa-receptorantagonisten voor intraveneus gebruik zoals abciximab, eptifibatide en tirofiban zijn, steeds in associatie met acetylsalicylzuur en heparine, aangewezen bij angioplastie en/of acute coronaire syndromen wanneer de standaardbehandeling onvoldoende doeltreffend is [zie ook Folia septembris 2000]. De glycoproteïne IIb/IIIa-receptorantagonisten voor oraal gebruik zijn daarentegen niet aangewezen en zijn in België niet beschikbaar.
- De orale anticoagulantia worden niet gebruikt bij acute coronaire syndromen gezien hun effect pas laatstijdig optreedt en hun doeltreffendheid niet is bewezen.
- Trombolytica dienen eveneens in deze indicatie te worden vermeden gezien de afwezigheid van een gunstig effect en het risico van bloeding.

## Acuut myocardinfarct

Acetylsalicylzuur heeft een belangrijke rol in de behandeling en secundaire preventie van acuut myocardinfarct, en in de primaire preventie bij risicopatiënten (leeftijd boven de 50 jaar met minstens één risicofactor voor coronaire insufficiëntie). In de secundaire preventie zijn orale anticoagulantia slechts gerechtvaardigd bij patiënten met hoog risico van tromboembolie. Clopidogrel is in secundaire preventie een alternatief voor acetylsalicylzuur wanneer tijdens behandeling met acetylsalicylzuur recidieven optreden, of wanneer acetylsalicylzuur niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is.

### *Behandeling*

De combinatie van acetylsalicylzuur en een trombolyticum leidt tot een meer uitgesproken daling van de mortaliteit dan elk van deze twee middelen afzonderlijk. Er wordt zo vlug mogelijk (zeker binnen de 24 uur) een eerste dosis van 300 mg acetylsalicylzuur (onder vorm van een preparaat met snelle

vrijstelling) toegediend, gevolgd door 160 mg per dag gedurende één maand, alvorens over te gaan tot secundaire preventie [zie Folia september 2002].

De beslissing niet-gefractioneerde heparine aan de trombolytische behandeling te associëren, gebeurt in functie van de keuze van het trombolyticum. Daarnaast wordt toediening van een heparine met laag moleculair gewicht wel aanbevolen ter primaire preventie van diep-veneuze trombo-embolische verwikkelingen (zie hoger).

### *Secundaire preventie*

De rol van anti-aggregantia in de secundaire preventie van myocardinfarct is duidelijk aangetoond, en acetylsalicylzuur in een dosis van 75 à 160 mg per dag is de eerstekeuzebehandeling [zie ook Folia september 2002]. De associatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol is niet doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen (PARIS-studie). Wanneer tijdens behandeling met acetylsalicylzuur recidieven optreden, of wanneer acetylsalicylzuur niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is, is clopidogrel een alternatief.

In meerdere studies is onderzocht wat de plaats is van orale anticoagulantia in de secundaire preventie na myocardinfarct: de resultaten waren tegenstrijdig. In een recente studie (WARIS II) was warfarine alleen of in associatie met acetylsalicylzuur doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen, en dit in termen van reductie van mortaliteit en van recidieven van myocardinfarct en ischemisch cerebrovasculair accident, maar dit ten koste van een hoog risico van bloedingscomplicaties. In de secundaire preventie na myocardinfarct is een behandeling met orale anticoagulantia dan ook niet systematisch aanbevolen, maar deze kan wel overwogen worden bij patiënten met hoog risico van trombo-embolie in volgende situaties: uitgebreid anteriorinfarct, ernstige linkerventrikeldisfunctie, congestief hartfalen, echografische vaststelling van een intramurale trombus of van linkerventrikelaneurysma, antecedenten van arterieel embool of longembol, voorkamerfibrillatie. In deze gevallen dient de behandeling met orale anticoagulantia gedurende 2 à 3 maand te worden voortgezet, behalve bij patiënten met voorkamerfibrillatie bij wie de behandeling levenslang wordt voortgezet (zie verder).

### *Primaire preventie*

Systematische toediening van acetylsalicylzuur is niet gerechtvaardigd als het risico van vasculair accident lager ligt dan 1 % per jaar. Volgens de aanbevelingen van het ACCP (*American College of Chest Physicians*) is toediening van acetylsalicylzuur (75 à 160 mg p.d.) in primaire preventie wel gerechtvaardigd bij personen ouder dan 50 jaar met één of meerdere risicofactoren van coronaire insufficiëntie zoals roken, hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie en familiale antecedenten van myocardinfarct, tenzij er een contra-indicatie is voor acetylsalicylzuur [zie ook Folia september 2002].

## **Perifere arteriopathie**

Bij perifere arteriopathie verminderen anti-aggregantia het risico van majeure cardiovasculaire accidenten en van perifere arteriële occlusie.

Toediening van acetylsalicylzuur (in een dosis van 75 à 160 mg per dag) bij perifere arteriopathie vermindert het risico van majeure cardiovasculaire accidenten (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculair accident) met ongeveer 25 %, alsook het risico van perifere arteriële occlusie. De rol van dipyridamol bij perifere arteriopathie wordt betwist. Clopidogrel is minstens even doeltreffend als acetylsalicylzuur, en kan een alternatief zijn wanneer tijdens behandeling met acetylsalicylzuur recidieven optreden, of wanneer acetylsalicylzuur niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is. Orale anticoagulantia zijn bij perifere arteriopathie niet aangewezen wegens afwezigheid van effect op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

## Kleplijden

Bij kleplijden, vooral ter hoogte van de mitralisklep, is toediening van orale anticoagulantia (INR tussen 2,0 en 3,0) aangewezen bij patiënten met voorkamerfibrillatie of met trombo-embolische antecedenten, alsook bij patiënten met mitralisstenose bij wie op echografie een trombus in de linker-voorkamer werd vastgesteld.

## Klepprothesen

Bij patiënten met een mechanische klepprothese dienen levenslang orale anticoagulantia (INR tussen 2,0 en 3,0 à 4,0) te worden toegediend. Bij patiënten met een biologische klepprothese wordt een behandeling met orale anticoagulantia (INR tussen 2,0 en 3,0) gewoonlijk aanbevolen gedurende de eerste drie maanden na de implantatie, gevolgd door een behandeling met acetylsalicylzuur in lage dosis; bij bestaan van geassocieerde risicofactoren (trombo-embolische antecedenten, trombus in de linkervoorkamer, dilatatie van de linkervoorkamer, hartfalen, voorkamerfibrillatie) dient de behandeling met orale anticoagulantia levenslang te worden voortgezet.

## Niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

In de primaire preventie van trombo-embolische complicaties bij patiënten met laag risico van trombo-embolie is acetylsalicylzuur de eerste keuze. In primaire preventie bij patiënten met een hoog risico van trombo-embolie, en in secundaire preventie zijn orale anticoagulantia (INR tussen 2,0 en 3,0) aangewezen.

De plaats van anti-aggregantia en anticoagulantia bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd reeds besproken in de Folia van juli 2001. De aanbevelingen zijn de volgende.

- *In primaire preventie*, d.w.z. bij patiënten die tevoren nooit een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt, is bij patiënten met gering risico van

trombo-embolie, acetylsalicylzuur (75 à 300 mg p.d.) de eerstekeuzebehandeling. Bij patiënten met een hoog risico van trombo-embolie (leeftijd > 75 jaar, arteriële hypertensie met systolische bloeddruk > 160 mm Hg, hartfalen, kleplijden, linkerventrikeldisfunctie, trombo-embolische antecedenten) is toediening van orale anticoagulantia (met INR tussen 2,0 en 3,0) gerechtvaardigd gezien ze daarbij doeltreffender zijn dan acetylsalicylzuur. De associatie van warfarine in lage dosis (1 mg p.d.) en acetylsalicylzuur is niet doeltreffender dan een conventionele antistollingsbehandeling, en is dus niet gerechtvaardigd. Er zijn voor deze indicatie onvoldoende gegevens beschikbaar over de rol van andere anti-aggregantia zoals dipyridamol, of van heparines met laag moleculair gewicht.

- *In secundaire preventie*, d.w.z. bij patiënten die reeds een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt, is een behandeling met orale anticoagulantia (INR tussen 2,0 en 3,0) zeker gerechtvaardigd.

## **Acuut ischemisch cerebrovasculair accident**

Bij de behandeling van het acuut ischemisch cerebrovasculair accident is toediening, zo vlug mogelijk, van acetylsalicylzuur en een heparine met laag moleculair gewicht in lage dosis aanbevolen. Acetylsalicylzuur heeft ook een belangrijke rol in de secundaire preventie. Wanneer tijdens behandeling met acetylsalicylzuur recidieven optreden, of wanneer acetylsalicylzuur niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is, is clopidogrel een alternatief.

### *Behandeling*

De behandeling van het cerebrovasculair accident werd reeds besproken in de Folia van maart 2001. Toediening van acetylsalicylzuur (160 à 300 mg per dag), zo vlug mogelijk en zeker binnen de 48 uur, is aanbevolen na uitsluiten van een intracranieële bloeding. Toediening van een heparine met laag moleculair gewicht gedurende 14 dagen is eveneens aanbevolen ter preventie van recidieven en veneuze trombo-embolische complicaties. Toediening van hoge doses heparine is daarentegen niet aanbevolen omwille van het risico van hemorragische verweking.

Over gebruik van trombolytica bij ischemisch cerebrovasculair accident is er nog steeds geen eensgezindheid: het is nog niet bewezen dat het eventuele voordeel van een dergelijke behandeling opweegt tegen de risico's en de kostprijs ervan.

### *Secundaire preventie*

In afwezigheid van een emboligene cardiopathie is toediening van acetylsalicylzuur (75 à 160 mg per dag) de eerste keuze. In één studie was de associatie van dipyridamol en acetylsalicylzuur doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen in termen van reductie van het aantal recidieven, maar de associatie was duurder en niet doeltreffender in termen van reductie van mortaliteit. Clopidogrel is een alternatief wanneer acetylsalicylzuur niet verdragen wordt of onvoldoende doeltreffend is (CAPRIE-studie). De orale anticoagulantia (met INR tussen 2,0 en 3,0) zijn enkel aangewezen bij bestaan van voorkamerfibrillatie of een andere emboligene cardiopathie. [Zie ook Folia augustus 2000 en juni 2003].

## PRAKTISCHE PROBLEMEN MET ORALE ANTICOAGULANTIA

Alle antitrombotische middelen kunnen ongewenste effecten geven, in het bijzonder bloeding; bij gebruik van heparines kan trombocytopenie optreden. Het is hier niet de bedoeling om voor elk geneesmiddel de ongewenste effecten te vermelden (zie hiervoor b.v. het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium), maar wel om een aantal praktische problemen te bespreken die frequent gezien worden met de vitamine K-antagonisten.

### Starten van de orale anticoagulantia

Een behandeling met orale anticoagulantia wordt in principe reeds gestart tijdens de behandeling met heparine. Toediening van een hoge ladingsdosis wordt niet meer aanbevolen, en zelfs de matig hoge ladingsdosis is onderwerp van discussie. De onderhoudsdosis wordt aangepast in functie van de INR.

De in België beschikbare orale anticoagulantia zijn acenocoumarol (SINTROM, met een halfwaardetijd van 8 uur), warfarine (MAREVAN, met een halfwaardetijd van 20 tot 60 uur), en fenprocoumon (MARCOUMAR, met een halfwaardetijd van 140 tot 160 uur). Warfarine en fenprocoumon geven, gezien hun lange halfwaardetijd, een meer stabiele anticoagulatie. Meestal worden de orale anticoagulantia reeds gestart tijdens de behandeling met heparine. De heparinetherapie wordt gedurende minstens 4 à 5 dagen verder gezet, tot de gewenste INR is bereikt. Toediening van een eenmalige hoge ladingsdosis van orale anticoagulantia wordt niet meer aanbevolen omwille van de tijdelijke hypercoagulatie die kan optreden ten gevolge van de gedaalde proteïne C- en S-spiegels. Zelfs toediening van een matig hoge ladingsdosis (b.v. over enkele dagen) is onderwerp van discussie. Meer en meer wordt gestart zonder ladingsdosis, b.v. met 5 mg p.d. warfarine, of 2,5 à 3,5 mg p.d. acenocoumarol. Warfarine is de meest bestudeerde vitamine K-antagonist. Gezien de zeer lange halfwaardetijd van fenprocoumon, duurt het veel langer alvorens de “steady-state” plasmaconcentraties worden bereikt. Eens het gewenste antistollingsniveau is bereikt, wordt de INR in principe om de week gecontroleerd tot een stabiele waarde bereikt wordt, en nadien minstens om de 6 weken. Verscheidene factoren, in het bijzonder problemen van therapietrouw en interacties met andere geneesmiddelen, kunnen leiden tot schommelingen in de INR, en frequentere controle noodzakelijk maken. Een lijst van de voornaamste geneesmiddelen die het effect van orale anticoagulantia beïnvloeden, wordt vermeld in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (ed. 2003, blz. 50).

### Zwangerschap

De orale anticoagulantia zijn gecontra-indiceerd gedurende het eerste trimester en de laatste twee weken van de zwangerschap, en moeten, wanneer antistolling noodzakelijk is, vervangen worden door een heparine met laag moleculair gewicht. In alle gevallen dient de behandeling met heparine 24 uur vóór de bevalling gestopt te worden teneinde het risico van bloedingscomplicaties te verminderen. Post-partum wordt heparine opnieuw gestart, eventueel gevolgd door een behandeling met orale anticoagulantia.

## Chirurgische en tandheelkundige ingrepen

Bij ingrepen met gering bloedingsrisico dient een behandeling met orale anticoagulantia in principe niet te worden onderbroken. Bij ingrepen met hoog bloedingsrisico worden bij patiënten met gering risico van trombo-embolie, de orale anticoagulantia verder gegeven, maar in lagere dosis; bij patiënten met hoog risico van trombo-embolie dienen ze tijdelijk vervangen te worden door heparine. Behandeling met anti-aggregantia wordt één week vóór de ingreep onderbroken.

Bij patiënten die behandeld worden met orale anticoagulantia en die een chirurgische of tandheelkundige ingreep moeten ondergaan, moet nagegaan worden of de behandeling moet verdergezet worden, en moet het risico van lokale bloeding enerzijds, en het risico van trombo-embolie anderzijds, worden afgewogen.

- Bij ingrepen met *gering risico van bloedingscomplicaties* zoals tandheelkundige ingrepen, injecties ter hoogte van de weke weefsels, artrocentese, chirurgische behandeling van cataract en endoscopie, kunnen de orale anticoagulantia in principe verder gegeven worden. Voorzichtigheid is wel geboden bij endoscopie met biopsie. In alle gevallen dient vóór de ingreep de INR gecontroleerd te worden, en, indien nodig, de dosis te worden aangepast.
- Bij invasieve ingrepen met *hoog risico van bloedingscomplicaties*, zal het te volgen beleid afhangen van het risico van trombo-embolie.
  - Bij patiënten met gering risico van trombo-embolie wordt de dosis van het oraal anticoagulans 4 à 5 dagen vóór de ingreep verminderd, ten einde een INR tussen 1,5 en 2,0 te bekomen.
  - Bij patiënten met hoog risico van trombo-embolie wordt de behandeling met orale anticoagulantia enkele dagen vóór de ingreep tijdelijk gestopt. Het is niet bewezen dat progressief stoppen van de orale anticoagulantia te verkiezen is boven plots stoppen. De orale anticoagulantia worden vervangen worden door niet-gefractioneerde heparine intraveneus of een heparine met laag moleculair gewicht subcutaan; hoelang vóór de ingreep dit dient te gebeuren, hangt af van de halfwaardetijd van het gebruikte oraal anticoagulans. De toediening van heparine wordt dan 4 à 6 uur vóór de ingreep gestopt, en zo vlug mogelijk na de ingreep hernomen. De orale anticoagulantia worden ten vroegste 24 uur na de ingreep opnieuw gestart. Anti-aggregantia worden één week vóór de ingreep gestopt, en enkele dagen nadien opnieuw gestart.

## Behandeling met orale anticoagulantia bij bejaarden

Het voorschrijven van orale anticoagulantia aan bejaarden, vooral deze boven de 75 jaar, vergt bijzondere aandacht wegens de verminderde nierfunctie, het frequent bestaan van co-morbiditeit, het risico van interacties, en de problemen van therapietrouw. Om eenzelfde INR te bekomen, hebben bejaarden meestal lagere doses nodig dan jongere patiënten.



## Wat doen bij overdreven antistolling ?

Bij overdreven antistolling kan, naast tijdelijk stoppen van de behandeling, toediening van vitamine K overwogen worden bij patiënten met een INR > 5, en dit in geval van bloeding of hoog bloedingsrisico.

Bloedingen zijn de voornaamste complicaties van orale anticoagulantia. De uitlokkende factoren zijn een gevorderde leeftijd, de intensiteit van antistolling, bepaalde geassocieerde aandoeningen (b.v. nierinsufficiëntie, antecedenten van digestieve bloedingen, ernstig hartfalen, recent myocardinfarct, voorkamerfibrillatie, niet-behandelde hypertensie, antecedenten van cerebrovasculair accident) en gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen die kunnen interfereren met de hemostase (b.v. acetylsalicylzuur, NSAID's) of met het metabolisme van orale anticoagulantia (zie Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium 2003, blz. 50).

De houding bij overdreven antistolling hangt af van de aanwezigheid en/of ernst van de bloeding, de INR en het risico van trombo-embolie. Gezien de korte halfwaardetijd van vitamine K kan herhaalde toediening nodig zijn.

- *In afwezigheid van bloeding* is onderbreken van de anticoagulerende behandeling bij de meeste patiënten met een INR > 5 de enige te nemen maatregel, en toediening van een lage dosis vitamine K (1 mg oraal) zou moeten worden voorbehouden voor patiënten met hoog bloedingsrisico [zie ook Folia augustus 2001].
- *Bij mineure bloeding*:
  - bij een INR < 5 is tijdelijk stoppen van de behandeling meestal voldoende;
  - bij een INR tussen 5 en 9, kan toediening van een lage dosis vitamine K (1 à 2 mg oraal) worden aanbevolen;
  - bij een INR > 9 dient een hogere dosis vitamine K toegediend te worden (3 à 5 mg).

De anticoagulantia worden nadien aan een lagere dosis opnieuw toegediend.

- *Bij majeure bloeding* dient de behandeling met orale anticoagulantia gestopt te worden, en dient vitamine K in een dosis van 10 mg traag intraveneus toegediend te worden. Toediening van een concentraat van stollingsfactoren (PPSB) kan nodig zijn om snel de hemostase te normaliseren. Na behandeling met hoge doses vitamine K kunnen orale anticoagulantia gedurende meerdere dagen ondoeltreffend zijn, en kan het in bepaalde gevallen noodzakelijk zijn tijdelijk over te schakelen naar een heparine.

### Nota van de redactie

De referentielijst is te vinden op onze website ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)) bij het artikel, en kan op aanvraag worden bekomen [zie correspondentie-adres].