



Couperen van anticoagulantia bij bloedingen en acute interventies (VKA, DOAC, heparine/LMWH, trombocytenaggregatieremmers)

Versie 4, aug 2016

INHOUDSOPGAVE

1. [ALGEMEEN](#)
2. [VITAMINE K ANTAGONISTEN](#)
3. [DIRECTE ORALE ANTICOAGULANTIA](#)
4. [HEPARINE EN LAAG-MOLECULAIR GEWICHTSHEPARINE](#)
5. [TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS](#)
6. [BRONVERMELDING/LITERATUUR](#)

1. ALGEMEEN

Dit protocol is bestemd voor artsen in het AMC die te maken hebben met:

- een patiënt die bloedt of een spoedinterventie moet ondergaan bij gebruik van:
 - Vitamine K antagonisten; VKA (acenocoumarol, fenprocoumon)
 - Directe orale anticoagulantia; DOAC, ook wel NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban)
 - Heparine en laag-moleculair gewichtsheparine; LMWH (nadroparine, enoxaparine, tinzaparine, dalteparine en fondaparinux)
 - Trombocytenaggregatieremmers; TAR (acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor en dipyridamol)

Verantwoordelijkheden/bevoegdheden

1. In geval van een bloeding of de noodzaak van een spoedingreep bij gebruik van anticoagulantia dient altijd de consulent vasculaire geneeskunde geraadpleegd te worden ('stollingsarts', pieper 59459 tijdens kantooruren, daarbuiten via de centrale). In deze situaties heeft de consulent vasculaire geneeskunde de inhoudelijke verantwoordelijkheid voor het antistollingsbeleid, uiteraard in nauw overleg met de hoofdbehandelaar. Het geven van stollingsfactorconcentraat kan uitsluitend in overleg met de consulent.
 - **In acuut levensbedreigende situaties waarbij geen tijd verloren mag gaan** (b.v. bewezen intracranieële bloeding, bloeding in "critical site") is het stafid neurologie, neurochirurgie, traumatologie/chirurgie, anesthesiologie of intensivist gerechtigd om zonder overleg met de stollingsarts stollingsfactorconcentraat te bestellen.
 - Bij gebruik van acenocoumarol of fenprocoumon: bolus 2500 IE Cofact
 - Bij gebruik van dabigatran: 5 gram idarucizumab
 - Couperen van directe factor Xa remmers is complexer en dient daarom wel tevoren overlegd te worden met de consulent vasculaire geneeskunde
2. Bij patiënten jonger dan 18 jaar vervult de dienstdoende kinderhematoloog de rol en verantwoordelijkheden van de consulent vasculaire geneeskunde.
3. In geval van behandeling met stollingsfactorconcentraat (Cofact, Idarucizumab, trombocytenconcentraat) dient na het plaatsen van de order in EPIC **DIRECT GEBELD TE WORDEN MET DE BLOEDBANK (tel 62526 of 65885)** om de order telefonisch te bevestigen.
4. Verslaglegging: de consulent vasculaire geneeskunde heeft de inhoudelijke verantwoordelijkheid voor het antistollingsbeleid. De hoofdbehandelaar ordert een 'Consult vasculaire geneeskunde'. De consulent maakt een consultnotitie met daarin het beleid, inclusief vervolgbeleid (wanneer welke bloedafnames, wanneer hernieuwd overleg nodig). In de avond- en nachtdienst (telefonisch overleg) worden adviezen telefonisch gegeven en middels readback procedure door de behandelend arts in de medische status vastgelegd. De volgende werkdag dient alsnog een consultnotitie van de consulent vasculaire geneeskunde te volgen.

2. VITAMINE K ANTAGONISTEN (VKA)

Middelen in deze klasse zijn acenocoumarol (Sintrom) of fenprocoumon (Marcoumar). De werking berust op remming van de synthese van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX, en X.

- Acenocoumarol: halfwaardetijd 8-12 uur; werkzaam tot ongeveer 48 u na inname (langer bij ernstige leverinsufficiëntie)
- Fenprocoumon: halfwaardetijd van ongeveer 160 uur (1 week); werkzaam tot zeker 1-2 weken na inname

Niet acuut levensbedreigende bloedingen of ingrepen die 12-24 uur kunnen wachten.

1. Stoppen VKA en cito INR bepaling
2. Consulteer de consulent vasculaire geneeskunde ('stollingsarts', sein 59459, buiten kantooruren via de centrale)
3. Vitamine K 10 mg
 - a. Intraveneus: al relevante INR daling na 6-8 uur, maximaal effect na 24 uur
 - b. Oraal: iets langzamer dan i.v., na 24 uur geen verschil met i.v.
NB: bij patiënten met cholestase wordt oraal vitamine K minder goed geresorbeerd en dient het altijd i.v. gegeven te worden
4. Bepaal de volgende dag opnieuw de INR (LET OP: herhaalde toediening van vitamine K kan nodig zijn, met name bij fenprocoumon gezien lange halfwaardetijd. Dit hangt mede af van de ernst van de bloeding en de gewenste duur dat de VKA geheel gecoupeerd moet blijven)

Acuut levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen die niet kunnen wachten

1. Stoppen VKA en cito INR bepaling
2. Consulteer de consulent vasculaire geneeskunde ('stollingsarts', sein 59459, buiten kantooruren via de centrale)
3. Geef vitamine K 10 mg intraveneus
4. Geef Cofact (ook wel protrombinecomplex concentraat); dosering volgens [tabel 1](#)[†]
5. Herhaal INR bepaling na toediening Cofact (streefwaarde < 1,5)
6. Bepaal dagelijks de INR, totdat zeker is dat de VKA volledig uitgewerkt is
 - Bij gebruik van fenprocoumon en een intracranieële bloeding wordt dagelijks 10 mg vitamine K i.v. gegeven (om rebound INR te voorkomen), totdat dit in overleg met consulent vasculaire geneeskunde gestaakt kan worden

Procedure bestelling Cofact

1. Consulteer de consulent vasculaire geneeskunde voor de indicatiestelling*
2. Order "protrombine complex (COFACT) bolus" en vul de afgesproken dosis in
3. BEL MET DE BLOEDBANK (tel: 62526/65885) om de order telefonisch te bevestigen

†, * In acuut levensbedreigende situaties waarbij niet op de INR bepaling gewacht kan worden (b.v. zekere intracranieële bloeding) is het staflid neurologie, neurochirurgie, traumatologie/chirurgie, anesthesiologie of intensivist gerechtigd om zonder overleg Cofact 2500 IE te orderen (Denk eraan direct na het plaatsen van de order de bloedbank te bellen ter bevestiging!). Overleg met de consulent vasculaire geneeskunde dient erna alsnog plaats te vinden.

Tabel 1: dosering Cofact (in EH) bij levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen

gemeten INR Lichaams-gewicht	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	1500	1500	1500	1250	1250	1250	1000	1000	750	750	750	750
60 kg	2000	1750	1750	1500	1500	1500	1250	1250	1000	1000	1000	750
70 kg	2250	2000	2000	1750	1750	1750	1500	1500	1250	1000	1000	1000
80 kg	2500	2500	2250	2250	2250	2000	2000	1750	1500	1250	1250	1000
90 kg	2500	2500	2500	2250	2250	2250	2000	2000	1750	1500	1250	1000
100 kg	2500	2500	2500	2500	2500	2250	2250	2000	1750	1750	1500	1250

NB: geregeld wordt Cofact in mililiters i.p.v. EH gedoseerd. Hierbij geldt 10 mL = 250 EH.

3. DIRECTE ORALE ANTICOAGULANTIA (DOACs)

Middelen in deze klasse zijn apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), edoxaban (Lixiana) en rivaroxaban (Xarelto). De werking berust op directe remming van trombine (dabigatran) of factor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban). De halfwaardetijd van DOACs is 10-12 uur. Bij nierinsufficiëntie (eGFR < 50 ml/min) is de halfwaardetijd iets verlengd, met name bij dabigatran (i.v.m. 80% renale eliminatie).

Niet acuut levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen die 12-24 uur kunnen wachten

1. Stoppen DOAC
2. Ga na wanneer de laatste inname van de DOAC was (cruciaal voor beleid)
3. Consulteer de consulent vasculaire geneeskunde ('stollingsarts', sein 59459, buiten kantooruren via de centrale)
4. Neem bloed af in overleg met consulent vasculaire geneeskunde, in principe:
 - a. PT/APTT
 - b. Trombinetijd (TT) in geval van dabigatran
 - c. Specifieke DOAC spiegel test (zoek op naam DOAC voor juiste order in EPIC; worden in principe niet cito bepaald)
 - d. Spijt citraatplasma (voeg bij opmerking toe: "voor stollingslaboratorium")
 - e. Voor interpretatie: zie [Tabel 2](#)
5. In principe geen couperende handeling nodig; na 12-24 u is het effect van de DOAC belangrijk afgenomen en kunnen de meeste interventies plaatsvinden (timing ingreep in overleg met consulent vasculaire geneeskunde)

6. Neem lokale hemostatische maatregelen waar mogelijk (afdrukken/tamponeren, hechten, endoscopie)
7. Herhaal dagelijks bloedafname (punt 4), totdat het effect van de DOAC volledig verdwenen is.

Acuut levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen die niet kunnen wachten

1. Stoppen DOAC
2. Ga na wanneer de laatste inname van de DOAC was (cruciaal voor beleid)
3. Consulteer de consulent vasculaire geneeskunde ('stollingsarts', sein 59459, buiten kantooruren via de centrale)
4. Neem bloed af in overleg met consulent vasculaire geneeskunde, i.p.
 - a. PT/APTT
 - b. Trombinetijd (TT) in geval van dabigatran
 - c. Specifieke DOAC spiegel test (zoek op naam DOAC voor juiste order; worden in principe niet cito bepaald)
 - d. Spijt citraatplasma (voeg bij opmerking toe: "voor stollingslaboratorium")
 - e. Voor interpretatie: zie [Tabel 2](#)
5. Geef specifiek antidotum:
 - a. Bij dabigatran gebruik: idarucizumab 5 gram i.v. (2 flessen van 2.5 gram)
 - b. Bij apixaban, edoxaban, rivaroxaban gebruik:
 - Eventueel Andexanet alfa in studieverband (overleg consulent vasculaire geneeskunde)
 - Alternatief: Cofact 50 IE/kg i.v. (afroonden op 250 IE). NB: indien de laatste inname van de Xa remmer meer dan 12 uur geleden is, dan kan vermoedelijk met een lagere dosis van 25 IE/kg volstaan worden.
6. In geval van falen van bovenstaande maatregelen bij een acuut levensbedreigende bloeding eventueel recombinant factor VIIa (NovoSeven) 90 microg/kg (uitsluitend in overleg met consulent vasculaire geneeskunde)
7. In geval van massaal bloedverlies geldt het AMC protocol "Massaal Bloedverlies"

Tabel 2: Interpretatie stollingstesten bij gebruik DOACs

DOAC	Laboratoriumtest
Apixaban	<u>Screening</u> PT en APTT zijn vrijwel niet gevoelig <u>Specifieke stollingstest</u> Anti-Xa-apixaban
Dabigatran	<u>Screening</u> Trombinetijd, indien normaal: geen relevante dabigatran spiegel APTT, indien normaal: lage dabigatran spiegel <u>Specifieke stollingstest</u> dTT dabigatran (Pradaxa)

Edoxaban	<u>Screening</u> APTT en PT zijn mogelijk geschikt (afhankelijk van het gebruikte reagens). Geen goede uitspraak mogelijk <u>Specifieke stollingstest</u> Anti-Xa-edoxaban
Rivaroxaban	<u>Screening</u> PT (normale PT komt overeen met een lage rivaroxaban spiegel) <u>Specifieke stollingstest</u> Anti-Xa-rivaroxaban bepaling

4. HEPARINE EN LAAG-MOLECULAIR GEWICHTSHEPARINE (LMWHs)

Middelen zijn ongefractioneerde heparine ('heparinepomp') en nadroparine (Fraxiparine/Fraxodi), enoxaparine (Clexane), dalteparine (Fragmin), tinzaparine (Innohep) en fondaparinux (Arixtra).

Niet acuut levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen die 12-24 uur kunnen wachten

1. Stoppen LMWH of heparinepomp
2. Bij LMWH: ga na wanneer de laatste injectie was (cruciaal voor beleid)
3. Consulteer de consulent vasculaire geneeskunde ('stollingsarts', sein 59459, buiten kantooruren via de centrale)
4. Neem bloed af in overleg met consulent vasculaire geneeskunde, in principe:
 - a. APTT
 - b. Anti-Xa activiteit (elke LMWH/heparine heeft een specifieke anti-Xa test)
5. In principe geen couperende maatregelen nodig
 - a. Na 4-6 uur is de heparinepomp uitgewerkt
 - b. Na 12-24 u is het effect van de LMWH belangrijk afgenomen en kunnen de meeste interventies plaatsvinden (timing ingreep in overleg met consulent vasculaire geneeskunde)
6. Neem lokale hemostatische maatregelen waar mogelijk (afdrukken/tamponeren, hechten, endoscopie)

Acuut levensbedreigende bloedingen of spoedingrepen die niet kunnen wachten

1. Stoppen LMWH of heparinepomp
2. Bij LMWH: ga na wanneer de laatste injectie was (cruciaal voor beleid)
3. Consulteer de consulent vasculaire geneeskunde ('stollingsarts', sein 59459, buiten kantooruren via de centrale)
4. Neem bloed af in overleg met consulent vasculaire geneeskunde, in principe:
 - a. APTT
 - b. Anti-Xa activiteit (elke LMWH/heparine heeft een specifieke anti-Xa test)

5. Geef protamine om te couperen
 - a. Heparinepomp: coupeer de hoeveelheid toegediende heparine van de laatste 2 uur. Gebruik 10 mg protamine i.v. per 1000 IE toegediende heparine
 - b. LMWH: geef eerst 10 mg protamine i.v. (voor circulerend LMWH). Overweeg 50 mg protamine i.m. voor het nog resterende subcutane depot (in overleg met consultant vasculaire geneeskunde, afhankelijk van tijdstip toediening). NB: protamine antagoneert slechts 40-50% van het effect van LMWHs.
 - c. NB: geen protamine geven bij bekende garnalenallergie!!
6. Neem lokale hemostatische maatregelen waar mogelijk (afdrukken/tamponeren, hechten, endoscopie)

5. TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS (TARs)

Middelen uit deze groep zijn acetylsalicylzuur (Aspirine)/carbasalaatcalcium (Ascal), dipyridamol (Persantin) en de P2Y₁₂/ADP receptor remmers clopidogrel (Plavix), prasugrel (Effient) en ticagrelor (Brilique).

Acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium, clopidogrel en prasugrel geven irreversibele trombocytenaggregatieremming (het effect is uitgewerkt wanneer zich voldoende nieuwe trombocyten gevormd hebben). Dipyridamol en ticagrelor zijn na 48 uur vrijwel uitgewerkt.

Acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium en clopidogrel kunnen zowel als monotherapie als in combinatie met een andere trombocytenaggregatieremmer gegeven worden. Dipyridamol, prasugrel en ticagrelor worden alleen in combinatie met acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium gegeven.

Bloedingen of spoedingrepen

1. Acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium of clopidogrel kunnen, als monotherapie, doorgaans voortgezet worden.
2. Staken van 1 of meerdere trombocytenaggregatieremmers wordt in grote mate bepaald door de indicatie en in geval van stentplaatsing, door de duur sinds het plaatsen van de stent. Bij recente coronaire stentplaatsing (< 12 maanden) dient de cardioloog geconsulteerd te worden of het veilig is om één of beide trombocytenaggregatieremmers tijdelijk te staken.
3. In geval van een direct levensbedreigend bloeding, of ingrepen met een zeer hoog risico op bloedingen (bv. neurochirurgie) kan trombocytentransfusie gegeven. Hiermee is het effect van de trombocytenaggregatieremmers direct opgeheven. Bij recente coronaire stents (zie punt 2) eerst overleg met de cardioloog.

BRONVERMELDING/LITERATUUR

Richtlijndatabase; Antitrombotisch Beleid, Strategie in geval van bloeding/ingreep bij antistolling.

http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/strategie_bloeding_ingreep_bij_antistolling.html

Versie 4, 16 aug 2016

Auteurs: L.C.A. Stiekema, M. Coppens

Autorisatie door: S. Middeldorp (vasculaire geneeskunde).