

4. Beleid bij bloedingen en ingrepen **(versie 1. Geldig vanaf 12-2-2026 – heden)**

Strategie in geval van bloeding of spoedingrepen bij gebruik antistollingsmedicatie

Inleiding

Dit protocol beschrijft:

- De handelswijze en het couperen in geval van een bloeding of spoedingreep bij het gebruik van antistollingsmedicatie en TAR's.
- De handelswijze bij postoperatieve bloedingen in het algemeen.

Postoperatieve bloedingen algemeen

Bij postoperatieve bloedingen gaat het differentiaal diagnostisch om:

- een bloeding uit het wondoppervlak;
- een bloeding ten gevolge van een overdosis stollingsremmende middelen;
- een verbruik aan stollingsfactoren door DIS, een verkregen defect in de synthese van stollingsproducten bij de patiënt;
- een congenitale stollingsafwijking die tot dan toe nooit is opgemerkt.

Om goed te kunnen differentiëren is een anamnese gericht op hemostasedefecten bij patiënt en diens familieleden nodig. Het is daarbij van belang om na te gaan welke thuismedicatie (ook die zonder voorschrift van een arts) de patiënt gebruikt, evenals de medicatie die patiënt in het ziekenhuis kreeg. Hiertoe dient het verpleegkundig dossier nauwkeurig te worden nagelopen op de uitgifte van trombocytenaggregatieremmers, cumarinederivaten, laag-moleculairgewicht heparines (LMWH's) en niet-vitamine K orale anticoagulantia (DOAC's).

Laboratorium

Bij het vermoeden op een hemostasestoornis worden het trombocytenaantal, INR en APTT bepaald en eventueel het fibrinogeen.

N.B. Normale waarden voor deze bepalingen sluiten een gestoorde hemostase niet uit. Belangrijke aanwijzingen voor de oorzaak van een bloedingsneiging zijn meestal te vinden in de huidige klinische omstandigheden of in de voorgeschiedenis. Als anamnese en laboratoriumonderzoek geen duidelijke verklaring hebben opgeleverd dient een consult van de internist of hematoloog te worden overwogen.

4.1. Couperen in geval van bloeding/ingreep bij VKA

4.1.1 Algemeen

Het anticoagulerend effect van VKA's is gebaseerd op de remming van de vorming van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Het couperen van het effect van VKA's kan nodig zijn voor asymptomatische patiënten met excessief verhoogde INR waarden, patiënten met bloedingen of waarbij een urgente invasieve procedure nodig is.

Laboratorium

Bij vitamine K1 deficiëntie is de 'international normalized ratio' (INR) verhoogd; de aPTT is alleen in ernstige gevallen slechts matig verlengd.

Verschillende situaties

Het effect van VKA's kan worden gecoupeerd met als doel een snelle correctie van de antistolling in verband met een bloeding of acute ingreep. Hierbij zijn verschillende situaties te herkennen.

4.1.2 Bloeding bij stabiele patiënt of indicatie voor een acute ingreep waarbij 6 uur wachten mogelijk is

Stappen:

- VKA tijdelijk staken
- Geef 5 mg vitamine K (fytomenadion) intraveneus¹
- Stel de INR waarde vast die gehaald moet worden
- Na 6 uur INR controleren
- Indien de INR na 6 uur niet voldoende gecorrigeerd is:
 - o En verder afwachten mogelijk is: opnieuw 6 uur wachten
 - o Indien verder wachten niet mogelijk is: protrombinecomplex toedienen²
- Overweeg tranexaminezuur 1000 mg (2 stuks Cyklokapron 100mg/ml, ampul 5 ml) intraveneus of oraal (Tablet 500 mg), evt na 8 uur herhalen (NIET bij hersenbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en hematurie).

4.1.3 Acute ingreep die niet kan wachten óf bloeding die gepaard gaat met een bloeddruk daling en/of significante Hb-daling, dan wel anderszins invaliderend of levensbedreigend

Stappen:

- VKA tijdelijk staken
- Geef 5 tot 10 mg vitamine K (fytomenadion) intraveneus¹
- Geef protrombinecomplex
 - o 1000 IE
 - o *of*
 - o op basis van INR en gewicht²
- Controleer de INR ½ uur na toedienen protrombinecomplex. Afhankelijk van het bleedingsrisico van de ingreep wordt gestreefd naar een INR/PTO < 1,8 danwel < 1,5.²

- Overweeg tranexaminezuur 1000 mg (2 stuks Cyklokapron 100mg/ml, ampul 5 ml) intraveneus of oraal (Tablet 500mg), evt na 8 uur herhalen (NIET bij hersenbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en hematurie).

¹ Vitamine K, zo nodig na 2 dagen herhalen, op geleide van PTO/INR. Dit is met name bij gebruik van het langwerkende fenprocoumon (Marcoumar) noodzakelijk. Het effect van vitamine K treedt in na ongeveer 3 uur en is maximaal na ongeveer 24 uur.

² Protrombinecomplex wordt gedoseerd conform het doseringsschema in de monografie van het Parenteralia Handboek. Afhankelijk van het doel van de correctie dient een streef-INR te worden benoemd. Bij kleine spoedeisende ingrepen en bij levensbedreigende situaties (bijvoorbeeld ernstig trauma, intracraniële bloeding en aneurysma aortae abdominalis) wordt gestreefd naar een INR < 1,5.

4.2. Couperen in geval van bloeding/ingreep bij ongefractioneerd heparine (UFH)

Indien er geen sprake is van een bloeding of levensbedreigende situatie voor de patiënt is het zelden nodig de effecten van heparines te couperen. Bij ongefractioneerd heparine (UFH) is gezien de korte plasmahalfwaardetijd van 0,5-3 uur het in die gevallen afdoende om de UFH toediening te staken of de toediensnelheid aan te passen.

4.2.1 Couperen bij bloedingen of levensbedreigende situaties bij gebruik UFH

Voor het couperen van doorgeschoten antistolling ten gevolge van UFH wordt bij bloedingen of levensbedreigende situaties gebruik gemaakt van protamine. Nb. protamine is in overdosering in staat als anticoagulans te werken en daarbij een bestaande bloeding te verergeren.

Overweeg tranexaminezuur 1000 mg (2 stuks Cyklokapron 100mg/ml, ampul 5 ml) intraveneus of oraal (Tablet 500mg), evt na 8 uur herhalen (NIET bij hersenbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en hematurie).

Bloeding

In geval van een bloeding na intraveneuze toediening van UFH wordt de volgende dosering toegediend:

7000 IE (50 mg) protamine

Zo nodig een- of meermalen herhalen na steeds minimaal 15 minuten

Geen bloeding, maar wel indicatie voor couperen

In geval van het uitblijven van een bloeding maar het bestaan van een indicatie voor couperen van UFH wordt na intraveneuze toediening van UFH via een spuitpomp protamine toegediend. Initiële dosering van protamine vindt plaats op basis van het toegediende aantal eenheden, vervolgdosering vindt plaats op basis van controle van de aPTT.

(1,75 * aantal IE UFH per uur via spuitpomp) = aantal IE protamine hydrochloride met een maximum van 5.000 IE (35 mg) protamine elke 15 minuten

Voorbeeld: 1.000 IE heparine per uur → 1.750 IE (12,5 mg) protamine
2.000 IE heparine per uur → 3.500 IE (25 mg) protamine

Controleer de aPTT 30-60 minuten na toediening protamine.

4.2.2 Dosering protamine bij gebruik UFH

Enkele minuten na intraveneuze heparine-toediening: 1000 IE (7 mg) per 1000 EH heparine;
1 uur na heparine-toediening: 500 IE (3,5 mg) per 1000 EH heparine;
2 uur na heparine-toediening: 250 IE (1,75 mg) per 1000 EH heparine.
Initieel maximaal 7000 IE mg geven, op geleide van aPTT zo nodig extra geven. Dien langzaam intraveneus toe. Protaminesulfaat 10mg/ml komt overeen met 1400 IE/ml. Na intraveneuze toediening treedt de werking van protamine in binnen 30 seconden tot 1 minuut en houdt ongeveer 2 uur aan.

Laboratorium

Controle van aPTT dient plaats te vinden na 30 minuten en is met name van belang als de ernst van de bloeding na protaminetoediening niet goed geobjectiveerd kan worden (bijv. gastro-intestinaal bloedverlies). Eveneens dient controle van de aPTT plaats te vinden bij eventuele herhaling van de dosering protamine. Bijvoorbeeld als protamine uitgewerkt is, dit is ongeveer 2 uur na de laatste toediening.

4.3. Couperen in geval van bloeding/ingreep bij LMWH

Indien er geen sprake is van een bloeding of levensbedreigende situatie voor de patiënt is het zelden nodig de effecten van heparines te couperen.

Overweeg tranexaminezuur 1000 mg (2 stuks Cyklokapron 100mg/ml, ampul 5 ml) intraveneus of oraal (Tablet 500mg), evt na 8 uur herhalen (NIET bij hersenbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en hematurie).

4.3.1 Couperen bij bloedingen of levensbedreigende situaties bij gebruik LMWH

Voor het couperen van doorgeschooten antistolling ten gevolge van LMWH wordt bij bloedingen of levensbedreigende situaties gebruik gemaakt van protamine. Drie aspecten zijn daarbij van belang:

1. Protamine is niet in staat het antistollingseffect van LMWH's volledig te couperen. De anti-IIa activiteit (trombine) wordt volledig gecoupeerd, de anti-Xa activiteit voor maximaal 60%. De mate waarin het anti-Xa effect wordt gecoupeerd hangt af van het gebruikte LMWH.
2. Protamine is in overdosering in staat als anticoagulans te werken en daarbij een bestaande bloeding te verergeren.
3. Bij Fondaparinux (Arixtra) en Danaparoïde (Orgaran) is protamine niet werkzaam.

4.3.2 Dosering protamine bij bloeding ten gevolge van LMWH

Protamine is niet in staat het antistollingseffect van LMWH's volledig te couperen. Houd er rekening mee dat het effect onvolledig is.

Doseerschema:

- Laatste gift < 8 uur geleden: 1 mg protamine per 100 IE LMWH; maximaal 50 mg (7000 IE) per dosis
- Laatste gift 8-16 uur geleden: 0,5 mg protamine per 100 IE LMWH; maximaal 50 mg (7000 IE) per dosis
- Laatste gift 16-24 uur geleden: 0,25 mg protamine per 100 IE LMWH; maximaal 50 mg (7000 IE) per dosis

Indien de bloeding niet stopt 0,5 mg protamine per 100 IE LMWH van de laatst gegeven gift als tweede dosis geven.

4.4. Couperen in geval van bloeding/ingreep bij DOACs

Het stoppen van een DOAC en ondersteunende zorg bieden is meestal voldoende als de bloeding niet ernstig is, of als de ingreep kan worden uitgesteld. Echter, als de patiënt zich met een ernstige acute bloeding gerelateerd aan deze middelen presenteert, of als acute chirurgie nodig is, moet er op een andere manier worden ingegrepen.

Laboratorium

Voor DOAC's is geen eenduidige bepaling beschikbaar om de mate van anticoagulansactiviteit te bepalen. De gevoeligheid van aPTT voor dabigatran en PT voor apixaban, edoxaban en rivaroxaban kan verschillen per test. Stel van te voren vast of de test in het laboratorium geschikt is voor het uitsluiten van klinisch relevante antistolling.

4.4.1 Geringe bloeding

- Bij een geringe bloeding kan de DOAC gecontinueerd worden of eenmalig niet gegeven worden.
- Pas indien nodig mechanische compressie (lokale hemostase) toe en geef eventueel tranexaminezuur, 3-4 dd 1 gram p.o. bij traumatische en/of slijmvliesbloedingen
- Let op co-medicatie, staak (eventueel) de trombocytenaggregatieremmers.

4.4.2 Niet-levensbedreigende bloeding

- Bij matig ernstige bloedingen wordt aangeraden om de DOAC te stoppen.
- Onder apixaban, edoxaban of rivaroxaban: overweeg om bij niet-levensbedreigende maar wel ernstige bloedingen protrombinecomplex 25E/kg of 50E/kg te geven.
- Onder dabigatran: overweeg om bij een niet levensbedreigende, maar wel ongecontroleerde bloeding idarucizumab (Praxbind®) 5 gram te geven. Een tweede toediening van 5 gram kan worden overwogen indien er opnieuw een klinisch relevante bloeding optreedt met verlengde stollingstijd, bij een nieuw optredende levensbedreigende bloeding met een verlengde stollingstijd of indien een spoedoperatie noodzakelijk is met een verlengde stollingstijd.
- Overweeg tranexaminezuur 1000 mg (2 stuks Cyklokapron 100mg/ml, ampul 5 ml) intraveneus of oraal (Tablet 500mg), evt na 8 uur herhalen (NIET bij hersenbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en hematurie).
- Weeg herstart antistolling af wanneer patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld.

4.4.3 Levensbedreigende bloeding

- Bij levensbedreigende bloedingen wordt aangeraden om de DOAC te stoppen.
- Onder apixaban, edoxaban of rivaroxaban: overweeg om bij levensbedreigende bloedingen protrombinecomplex 50E/kg te geven. Andexanet alfa is niet beschikbaar.
- Onder dabigatran: overweeg om bij een levensbedreigende bloeding idarucizumab (Praxbind®) 5 gram te geven. Een tweede toediening van 5 gram kan worden overwogen indien er opnieuw een klinisch relevante bloeding optreedt met verlengde stollingstijd, bij een nieuw optredende levensbedreigende bloeding met een verlengde stollingstijd of indien een spoedoperatie noodzakelijk is met een verlengde stollingstijd.

- Overweeg tranexaminezuur 1000 mg (2 stuks Cyklokapron 100mg/ml, ampul 5 ml) intraveneus of oraal (Tablet 500mg), evt na 8 uur herhalen (NIET bij hersenbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en hematurie).
- Weeg herstart antistolling af wanneer patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld.

4.4.4 Spoedingrepen

- Stel spoedingrepen bij patiënten die DOACs gebruiken, tenminste één halfwaardetijd van het desbetreffende middel uit.
- Indien uitstel tot een levensbedreigende situatie leidt:
 - Overweeg bij gebruik van apixaban, edoxaban of rivaroxaban om protrombinecomplex 50E/kg te geven. Houd in dat geval bij de ingreep rekening met een aanhoudend verhoogde bloedingsneiging.
 - Overweeg bij gebruik van dabigatran om idarucizumab (Praxbind®) 5 gram te geven.

4.4.5. Acuut herseninfarct

Zie specifieke regionale richtlijn “Acuut herseninfarct”.

4.5. Couperen in geval van bloeding/ ingreep bij trombocytenaggregatieremmers

.

4.5.1 Niet ernstige bloeding

- De trombocytenaggregatieremmer kan gecontinueerd worden.
- Pas indien nodig mechanische compressie (lokale hemostase) toe en geef eventueel tranexaminezuur, 3-4 dd 1 gram p.o. bij traumatische en/of slijmvliesbloedingen. De indicatie voor tranexaminezuur verschilt per specialisme. Overleg hiervoor met de dienstdoende specialist.

4.5.2 Ernstige bloeding of noodzaak tot acute ingreep

- Stop de trombocytenaggregatieremmer tot nader order.
- Pas mechanische compressie (lokale hemostase) toe en geef eventueel tranexaminezuur, 3-4 dd 1 gram p.o. bij traumatische en/of slijmvliesbloedingen. De indicatie voor tranexaminezuur verschilt per specialisme. Overleg hiervoor met de dienstdoende specialist. Pas geen tranexaminezuur toe bij een hersenbloeding, gastro-intestinale bloedingen en/of hematurie.
- Dien geen trombocytentransfusie toe bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding onder gebruik van een trombocytenaggregatieremmer.
- Overweeg om een trombocytentransfusie toe te dienen bij patiënten met een ernstige en levensbedreigende gastro-intestinale of traumatische bloeding onder gebruik van een trombocytenaggregatieremmer.
- Er is geen bewijs voor desmopressine bij een ernstige en levensbedreigende bloeding onder het gebruik van een trombocytenaggregatieremmer.

7. Couperen in geval van bloeding/ingreep bij trombolytica

Indien lokale hemostase onvoldoende of niet mogelijk is:

- Staak het trombolyticum. Bewijs voor de optimale behandelstrategie en een specifiek antidotum ontbreken.
- Controleer en antagoneer overige antistolling, indien daar nog een effect van kan worden verwacht.
- Individualiseer het aanvullend beleid bij voorkeur op basis van aangetoonde coagulopathie in combinatie met de lokalisatie, aard en ernst van de bloeding.

7.1 Geïsoleerde intracerebrale of neuraxis bloeding tijdens/binnen 24-uur na trombolyse

- In afwachting van laboratoriumuitslagen fibrinogeenconcentraat 2 gram i.v. en een additionele dosis van 2 gram bij een fibrinogeen van 1,5 g/L of lager.
- Tranexaminezuur 1 gram i.v. (eventueel 10 tot 15 mg/kg i.v.) gevolgd door 1 gram i.v. gedurende 8-uur per infuuspomp.

7.2 Overige ernstige/majeure bloeding tijdens/binnen 24-uur na trombolyse

Indien hemodynamisch instabiel

- Fibrinogeenconcentraat, tranexaminezuur, plasma en trombocytentransfusie binnen het indicatiegebied voor massaal bloedverlies toepassen. Zie hier voor het lokale protocol massaal bloedverlies.

In overige situaties

- Overweeg te streven naar een fibrinogeen van minimaal 1,5 g/L in eerste instantie met fibrinogeenconcentraat.
- Overweeg tranexaminezuur 1 gram i.v. (eventueel 10 tot 15mg/kg i.v.) gevolgd door 1 gram i.v. gedurende 8-uur per infuuspomp.
- Overweeg transfusie met plasma alleen indien correctie van een coagulopathie en/of bloeding op een nadere manier niet mogelijk is.

7.3 Ingrepen tijdens/binnen 24-uur na trombolyse

- Maak een individuele risicoafweging bij een absolute indicatie voor chirurgie of andere invasieve procedure binnen 24 uur na trombolyse.
- Overweeg te streven naar een fibrinogeen van minimaal 1,5 g/L in eerste instantie met fibrinogeenconcentraat.
- Overweeg tranexaminezuur 1 gram i.v. (eventueel 10 tot 15mg/kg i.v.) gevolgd door 1 gram i.v. gedurende 8-uur per infuuspomp.