

Anticoagulantia en regionale anesthesietechnieken.

Prof. Dr. Erik. Vandermeulen

Inleiding

Het uitvoeren van een epidurale of spinale anesthesie, of een diep perifeer zenuwblok (vb. de plexus lumbalis), kan in aanwezigheid van stollingsstoornissen dramatische gevolgen hebben. Het resulterende hematoom kan compressie van het ruggenmerg of een zenuwplexus veroorzaken en respectievelijk resulteren in zenuwschade met een permanent sensorisch en/of motorisch deficit en/of een belangrijk bloedverlies.

Gelukkig is het ontstaan van zulk een hematoom erg zeldzaam en treedt het frequenter spontaan op dan als gevolg van een regionale anesthesie. Bij de spinale hematomen die optraden na neuraxiale anesthesie werd in de meeste gevallen de aanwezigheid van een antitromboticum geïdentificeerd. Meestal ging het om ongefractioneerd heparine (OFH) of een laag moleculair gewicht heparinen (LMGH's) in monotherapie of in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA), niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) of een ADP-receptor/P₂Y₁₂ inhibitor.

De incidentie van een spinaal hematoom in de afwezigheid van anticoagulantia wordt respectievelijk geschat op 1:150 000 en 1:220 000 patiënten na epidurale en spinale anesthesie maar neemt significant toe bij simultaan gebruik van anticoagulantia tot 1:3000 patiënten. Recent werd hierbij zelfs een incidentie van 1:1000 patiënten gerapporteerd. Minstens even belangrijk is de vaststelling dat 2/3 van de bloedingen pas optreden na de verwijdering van de neuraxiale katheter.

Buiten stollingsstoornissen worden ook bloedige of multipale puncties, osteoporose, vrouwelijk geslacht al dan niet met spinaal kanaalstenose, en het ontbreken van enige richtlijnen ter zake als risicofactoren geïdentificeerd. Vanaf 1997 werden door een aantal (inter)nationale verenigingen van anesthesisten richtlijnen uitgevaardigd over het gebruik van majeure regionale anesthesietechnieken in aanwezigheid van antitrombotica. Deze richtlijnen geven aan welke de te respecteren tijdsintervallen zijn tussen de toediening van een bepaald antitromboticum en de neuraxiale anesthesietechniek. Ze zijn voornamelijk gebaseerd zijn op "case reports", de mening van experts en beschikbare farmacologische gegevens van het betreffende antitromboticum. De introductie van nieuwe antitrombotica maakt de zaak ingewikkelder. Een mogelijke benadering van deze nieuwe antitrombotica bestaat erin om minimaal 2 halflevens (i.e. T_{1/2}), na de laatste toediening van een "lage" (meestal profylactische) dosis van een bepaald antitromboticum, te wachten

vooraleer een neuraxiaal block of diep zenuwblock uit te voeren, een verblijfskatheter in te brengen, te manipuleren of te verwijderen ¹. De daaropvolgende dosis van datzelfde antitromboticum mag pas toegediend worden na een tijdsinterval dat bekomen wordt door de tijd nodig om een stabiele klont te vormen (i.e. 8 uren) te verminderen met de tijd nodig om na toediening van het antitromboticum een maximaal ontstollend effect te bekomen ¹. Bij gebruik van hoge dosissen wordt een therapievrij interval van $4-5 \cdot T_{1/2}$ gesuggereerd ². In 2010 werden er door de European Society of Anaesthesiology (ESA) reeds richtlijnen terzake geformuleerd ³, en recent werd een update van deze richtlijnen gepubliceerd in het European Journal of Anaesthesiology (EJA) ⁴.

Het preoperatief onderbreken van een behandeling met antitrombotica (al dan niet met een overbruggingsbehandeling), enkel en alleen om op een veilige manier een regionaal neuraxiaal block uit te voeren, moet steeds worden besproken met de geneesheer die de antitrombotische behandeling instelde. Indien wordt geoordeeld dat de antitrombotische behandeling preoperatief best niet gestopt wordt, dan moet een alternatieve anesthesietechniek worden gekozen.

Ongefractioneerde heparinen

In België worden OFH in de tromboseprofylaxe meestal vervangen door de LMGH's. Ongefractioneerde heparine wordt vooral nog therapeutisch gebruikt als overbruggingstherapie (dmv. een intraveneus infuus of intermitterende bolus(sen)) tijdens het (kortstondig) onderbreken van een behandeling met vitamine K-antagonisten en/of peroperatief tijdens vaatheelkunde of cardiale heelkunde. Een neuraxiale anesthesie is in die gevallen enkel mogelijk na tijdig stoppen van de OFH-toediening EN de volledige normalisatie van stollingstijden zoals de geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT) de geactiveerde stollingstijd ("activated clotting time" of ACT) of een anti-factor Xa activiteit (i.e. aXa <0.1 IE/ml.) Bij peroperatief intraveneus gebruik (tijdens vaatheelkunde) moeten er minstens 60 min verlopen tussen het uitvoeren van de regionale anesthesietechniek en de daaropvolgende toediening van OFH. Bovendien mag een eventuele epidurale/spinale katheter maar gemanipuleerd of verwijderd worden na de normalisatie van de aPTT, de ACT of een aXa-spiegel <0.1 ng/ml. Tenslotte is het aangewezen bij een patiënt die langer dan 5 dagen met OFH behandeld werd een bloedplaatjestelling uit te voeren omwille van het risico op heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT).

Laag moleculair gewicht heparinen

Laag moleculair gewicht heparinen (i.e. dalteparine (Fragmin[®]), enoxaparine (Clexane[®], Enoxaparine Becat[®], Ghemaxan[®]), nadroparine (Fraxiparine[®], Fraxodi[®]) en tinzaparine (Innohep[®])) worden in lage (primaire profylaxe), of hoge (i.e. intermediaire of halftherapeutische (secundaire profylaxe) of therapeutische) dosissen gebruikt. Bij lage dosissen (i.e. max. ~50 aXa eenheden/kg/dag) kan een epidurale of spinale anesthesie veilig worden uitgevoerd indien er minstens 12 u verstrijken tussen de laatste dosis LMGH en de daaropvolgende punctie en insertie/manipulatie/verwijdering van de katheter. Bij gebruik van hoge dosissen (i.e. >50 IE aXa/kg/dag in 1 of 2 toedieningen, tabel I) LMGH is er een interval van minstens 24 u nodig tussen laatste dosis LMGH en daaropvolgende punctie en insertie/manipulatie/verwijdering van de katheter.

Bovendien moet steeds rekening worden gehouden met de nierfunctie van de patiënt. Bij een creatinine clearance (CrCl) van <30 ml/min verdubbelt de eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2}$) van de LMGH's en moeten de dosissen gehalveerd of het therapievrij interval verdubbeld worden. Ten slotte bestaat er ook bij LMGH's een risico op HIT en is een bloedplaatjes bepaling aangewezen bij een behandeling van 5 dagen of langer.

Heparinoïden met laag moleculair gewicht

Danaparoïde (Orgaran[®]) is het enige beschikbare heparinoïde met laag moleculair gewicht. Het is een alternatief voor OFH en LMGH in de preventie en behandeling van diepe veneuze trombosen bij patiënten met HIT type II. Aangezien het metabolisme van danaparoïde hoofdzakelijk gebeurt via de nier, moet de dosis worden aangepast bij nierinsufficiënte patiënten. Bovendien moet de profylaxe 2 u voor de ingreep gestart worden en moet danaparoïde, ondanks een lang halfleven van 25 u, tweemaal daags wordt toegediend. Om die redenen is het gebruik van neuraxiale anesthesie in met danaparoïde behandelde patiënten NIET aangewezen.

Directe orale anticoagulantia (DOAC's)

a) Rivaroxaban, apixaban, edoxaban en dabigatran

Rivaroxaban (Xarelto[®]), apixaban (Eliquis[®]), en edoxaban (Lixiana[®]) zijn directe orale factor Xa-inhibitoren (DXA's). Dabigatran (Pradaxa[®]) daarentegen is een directe orale trombine inhibitor (DTI). Samen vormen ze de groep van de directe orale anticoagulantia (DOAC's). Al naargelang het product en de indicatie worden ze in lage of hoge dosissen gebruikt in de primaire preventie van: (1) diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) na knie- of heupprothese chirurgie, (2) cardiogene embolieën bij patiënten met een niet-

valvulaire VKF en één of meerder risicofactoren (i.e. CHA₂DS₂-VASC score); en in de behandeling van DVT en LE (Tabel 2). Rivaroxaban wordt ook gebruikt in de secundaire profylaxe na een acuut coronair syndroom (ACS) en van trombose(n) bij patiënten met symptomatisch occlusief perifeer arterieel lijden (Tabel 2). Na subcutane toediening bereiken alle DOAC's hun maximale antitrombotische activiteit (i.e. T_{max}) na 2-4 u. De respectievelijke renale en hepatische eliminatie van rivaroxaban (33% en 66%) en edoxaban (50% en 50%) maakt beiden relatief veilig bij nier-insufficiënte patiënten, doch apixaban verdient hier de voorkeur want nog minder (25%) renaal-dependend. Rivaroxaban, apixaban en edoxaban hebben een T_{1/2} van respectievelijk 5-13, 15-17 en 10-14 uren na chronisch gebruik. Bij oudere patiënten is de T_{1/2} nog langer. Dabigatran is voor zijn eliminatie hoofdzakelijk aangewezen op de nier en heeft een T_{1/2} van 12-17 u (CrCl >50 ml/min). In aanwezigheid van chronisch nierlijden wordt dit 19 u (CrCl 30-49 ml/min) en zelfs 28 u (CrCl 15-19 ml/min).

Het ontstollend effect van de DXA's kan worden gekwantificeerd d.m.v. een bepaling van de hun plasmaspiegel (in ng/ml) of een specifiek voor het betreffende DOAC gekalibreerd aXa assay (in IE aXa/ml). In het geval van dabigatran kan dit d.m.v. de "ecarin clotting time" (ECT), de trombine tijd (TT) of de "diluted thrombin time" (dTT), die o.a. bepaald wordt door het "Hemoclot Thrombin Inhibitor[®] assay" (in ng/ml.). Een residuele DOAC-spiegel <30 ng/ml (of een aXa <0.1 IE/ml) wordt aanvaard als voldoende voor een normale stolling^{1, 2, 5}.

Gebaseerd op de farmacologische gegevens kan een neuraxiale procedure of manipulatie niet eerder dan 2*T_{1/2} na de laatste toediening van een lage dosis van rivaroxaban (i.e. 24 u zo CrCl ≥ 30 ml/min, en 30 u zo CrCl <30 ml/min), edoxaban (i.e. 24 u zo CrCl ≥30 ml/min, en 30u zo CrCl <30 ml/min), apixaban (i.e. 36 u) en dabigatran (i.e. 48u).

Bij gebruik van therapeutische dosissen zijn minstens 4-5 *T_{1/2} vereist. Twee recente prospectieve studies evalueerden de residuele DOAC-spiegels nadat de hun toediening gedurende 5 half-levens onderbroken werd. In de CORIDA trial werden residuele DOAC spiegels <30 ng/ml gevonden in 95% van de patiënten na een 49 to 72 u apixaban-, rivaroxaban- of dabigatran-vrij interval. De PAUSE studie vond in een subgroep van 8% patiënten, die een neuraxiaal block kregen, dat een 72u DOAC-vrij interval (110u zo CrCl 30-50 ml/min bij dabigatran) respectievelijk leidde tot residuele DOAC-spiegels >30 ng ml/min in slechts een kleine fractie van de patiënten (i.e. respectievelijk 14.7%, 6.9% en 1.1% van de rivaroxaban, apixaban en dabigatran behandelde patiënten). Er was een hogere incidentie van DOAC-spiegels >30 ng/ml bij patiënten ouder dan >75 j, van het vrouwelijk geslacht, met een lichaamsgewicht <70 kg en/of een CrCl <50 ml/min. Edoxaban werd in deze studie niet meegenomen. Tenslotte wordt in de bijsluiters van apixaban en rivaroxaban gesteld dat, onafgezien van de gebruikte dosissen, het risico op een spinaal of epiduraal hematoom kan toenemen bij het gebruik van spinale of epidurale verblijfskatheters.

In hoge dosissen moet er tussen de laatste inname van een hoog gedoseerd DOAC (i.e. DXA's en DTI) en het daaropvolgende neuraxiale of diep perifeer zenuwblock een therapievrij interval van minstens 72u (i.e. laatste dosis DOAC op ochtend van de 3^{de} dag voor de geplande ingreep/onderzoek) gerespecteerd worden. Indien de CrCl 30-50 ml/min bedraagt, bij gebruik van een hoge dosis dabigatran, of <30 ml/min bij een hoge dosis DXA, kan een neuraxiaal of diep perifeer block pas gebeuren nadat de plasmaspiegels van het betreffende DOAC binnen de normen het lokale laboratorium voor klinische biologie vallen: dwz. DTI of DXA spiegel <30 ng/ml, of DXA aXa ≤ 0.1 IE/ml.

In aanwezigheid van een neuraxiale verblijfskatheter mag de overbrugging van een onderbroken DOAC-behandeling enkel door middel van SC lage dosis LMGH. De volgende DOAC-dosissen mogen niet eerder worden toegediend dan minstens 6 u na het verwijderen van de neuraxiale verblijfskatheter.

Vitamine K antagonisten

Een behandeling met acenocoumarol (Sintrom[®]), phenprocoumon (Marcoumar[®]) en warfarine (Marevan[®]) blijft een absolute contra-indicatie voor het uitvoeren van een neuraxiale anesthesie. Het antitrombotisch effect van deze middelen moet volledig verdwenen zijn vooraleer een epidurale of spinale punctie en/of insertie/manipulatie/verwijdering van de bijhorende katheter kan gebeuren. Rekening houdend met hun $T_{1/2}$ is dit respectievelijk 3-4, 5-7 en 7-10 dagen na het stoppen van acenocoumarol, warfarine en phenprocoumon. Bovendien moet vooraf steeds een protrombinetijd (PT) of een "International Normalized Ratio" (INR) bepaald worden. Een INR van maximaal ≤ 1.1 is de minimale vereiste vooraleer een neuraxiale punctie uit te voeren, een neuraxiale katheter te plaatsen of te verwijderen. Als na een zorgvuldige "risk-benefit" analyse bij een individuele patiënt blijkt dat een neuraxiale techniek eerder aangewezen is dan een algemene anesthesie (o.w.v. de aanwezigheid van ernstige intubatieproblemen en/of van belangrijke comorbiditeit(en)), dan is een INR ≤ 1.5 aanvaardbaar, uiteraard na het expliciet bespreken van alle risico's en voordelen met de patiënt en een gedetailleerde nota van dit gesprek (en "Informed Consent") in het patiëntendossier.

Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra[®]) is een pentasaccharide dat op selectieve wijze factor enkel factor Xa inhibeert. In lage dosissen (≤ 2.5 mg/d) wordt het gebruikt in primaire preventie van DVT en LE, bij de behandeling van instabiele angor, non-ST elevatie myocardinfarct (NSTEMI) en ST elevatie myocardinfarct (STEMI) en als vervanging van OFH en LMGH bij patiënten met een voorgeschiedenis van HIT. In hogere dosissen (5-10

mg/d) wordt het gebruikt in de behandeling van een acute DVT of LE. Het wordt (meestal) subcutaan toegediend en heeft een lange $T_{1/2}$ van 18-21 u die tot 36 u en meer kan oplopen bij een $CrCl < 50$ ml/min. Een lage dosis fondaparinux wordt steeds 6-12 u postoperatief gestart en eenmaal daags toegediend. Het preoperatief uitvoeren van een epidurale of spinale anesthesie waarbij er postoperatief geen neuraxiale verblijfskatheter ter plaatse wordt gelaten vormt dan ook geen probleem. Indien er echter een katheter achterblijft dan kan deze pas gemanipuleerd of verwijderd worden nadat de plasmaspiegels van fondaparinux voldoende zijn gedaald: d.w.z. ≥ 36 u na de laatste toediening van fondaparinux (≥ 72 u i.g.v. een $CrCl < 50$ ml/min), of indien een gecalibreerd aXa-assay een aXa < 0.1 IE/ml toont. De eerstvolgende dosis fondaparinux kan ≥ 12 u later toegediend worden.

Anti-aggregantia

a) Acetylsalicylzuur (ASA)

Er zijn geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat het gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur (< 200 mg/d) in monotherapie zou geassocieerd zijn met een verhoogde incidentie van spinale hematomen na epidurale of spinale punctie of insertie/verwijdering van de bijhorende katheter. Nochtans verdient een single shot spinale anesthesie de voorkeur boven een epidurale anesthesie (+/- katheter). Bij gebruik van hogere dosissen ASA (≥ 200 mg/d) en bij een normale trombocyten aantal, zou de laatste dosis minstens 3 - 7 dagen voor de daaropvolgende neuraxiale punctie moeten gebeuren. De volgende dosis ASA mag ≥ 6 u later toegediend worden.

b) Dipyridamole

Het gebruik van dipyridamole is niet geassocieerd met een verhoogde incidentie van spinale hematomen na epidurale of spinale punctie of insertie/verwijdering van de bijhorende katheter. Deze redenering geldt ook voor de combinatie van dipyridamole met een lage dosis acetylsalicylzuur. Dipyridamole werd niet meer besproken in de laatste versie van de ESAIC/ESRA richtlijnen ⁴.

c) P₂Y₁₂-inhibitoren

Ticlopidine (Ticlid[®]), clopidogrel (Plavix[®]) en prasugrel (Efiel[®]) inhiberen op irreversibele wijze de adenosine difosfaat geïnduceerde plaatjes aggregatie via de P₂Y₁₂-receptor. Ticagrelor (Brilique[®]) daarentegen is een reversibele P₂Y₁₂-inhibitor met een gemiddeld $T_{1/2}$ van 7,8 u. Het resulterende antiplaatjes effect van ticlopidine, clopidogrel en prasugrel blijft respectievelijk merkbaar tot 10, 5-7 en 7 d na therapiestop. Ondanks het reversibel karakter van de P₂Y₁₂-inhibitie door ticagrelor blijft het resulterende antiplaatjes toch nog merkbaar tot 4.5-5 d na therapiestop. Zowel bij ticlopidine als bij clopidogrel werden reeds spinale

bloedingen in associatie met neuraxiale anesthesietechnieken beschreven en wordt het antiplaatjeseffect van de P₂Y-inhibitoren door experts als meer uitgesproken wanneer vergeleken met ASA. Er wordt dan ook aangeraden elke neuraxiale manipulatie ((punctie, insertie/manipulatie of verwijdering van de neuraxiale katheter) slechts te starten minstens 10 d na het stoppen van ticlopidine, 7 d na clopidogrel, 7 d na prasugrel en 5 d na ticagrelor.

In de meest recente “European public assessment reports” (EPAR) beschikbaar op de website van het “European Medicines Agency” (EMA) van clopidogrel, prasugrel en ticagrelor, wordt door de producenten van deze producten aangeraden deze respectievelijk 7, 7 en 5 d preoperatief (met het oog op heelkunde) te stoppen. In individuele patiënten met een hoog risico op trombotische of ischemische complicaties, kan er beslist worden een korter clopidogrel-vrij tijdsinterval (i.e. 5 d) te respecteren mits een normaal trombocyten aantal en/of een normale aggregatietest (vb. PFA-100), alhoewel de wetenschappelijke bewijslast hierrond mager uitvalt.

De aanwezigheid van een neuraxiale verblijfskatheter is een contra-indicatie voor het gelijktijdig gebruik van P₂Y₁₂-inhibitoren. Gezien hun trage onset mag de eerstvolgende orale onderhoudsdosis ticlopidine (250 mg per dag) en clopidogrel (75 mg per dag) onmiddellijk na verwijdering van de neuraxiale katheter worden toegediend. Bij gebruik van prasugrel, ticagrelor of hogere dosissen clopidogrel (≥300 mg/d) mag de eerstvolgende dosis respectievelijk 24h, 24h en na 2d na verwijdering worden toegediend.

e) Glycoproteine IIb-IIIa receptor-antagonisten

Eptifibatide (Integrilin[®]) en tirofiban (Aggrastat[®]) zijn zeer krachtige reversibele bloedplaatjes aggregatie inhibitoren die enkel intraveneus en meestal tijdens percutane coronaire interventies en interventionele radiologie gebruikt worden. Ze behoren tot de glycoproteine IIb-IIIa receptor-antagonisten en kunnen eveneens een diepe trombocytopenie uitlokken, zelfs na eenmalige toediening. Het ontstollend effect van de glycoproteine IIb-IIIa receptor antagonist is meetbaar via de aPTT of de ACT, maar specifieke trombocyten functie tests zijn nog beter. Er zijn weinig of geen gegevens beschikbaar over het gebruik van neuraxiale anesthesie in combinatie met deze antitrombotica. Gebaseerd op hun farmacologische eigenschappen kan worden gesteld dat een epidurale of spinale punctie of verwijdering van de bijhorende katheter slechts kan na een volledig herstel van de plaatjesfunctie en het uitsluiten van een trombocytopenie. Herstel van de plaatjesfunctie wordt verwacht 8 u na het stoppen van de toediening van eptifibatide/tirofiban.

Combinaties van antitrombotica

Combinaties van antitrombotica hebben een inherent risico van een toegenomen bloedingsneiging op basis van hun individueel werkingsmechanisme waarbij zowel de primaire als de secundaire normale stollingsmechanismen in meer of mindere mate onderdrukt worden. Alle momenteel beschikbare informatie duidt echter niet op enige farmacologische interactie tussen anticoagulantia en antiplaatjes middelen. Zo is er bijvoorbeeld geen effect van rivaroxaban op het antiplaatjes effect van een lage dosis ASA en vice versa. Als een neuraxiaal block gepland wordt in een patiënt die met een combinatie van antitrombotica behandeld wordt, dan is het aangewezen om het therapie-vrije interval van het antitromboticum met de langste werkingsduur te respecteren.

Als ervoor gekozen wordt om antiplaatjes medicatie perioperatief verder te zetten (bijvoorbeeld een lage dosis ASA bij een patiënt met een recente drug-eluting stent (DES) implantatie), dan moet men rekening houden met een verhoogd bloedingsrisico. Het perioperatief gelijktijdig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) en OFH, LMGH, VKA, DOACs en/of trombolytica is geassocieerd met een hogere kans van spontane bloedingen, bloedingen op punctieplaatsen en een spinaal hematoom, waarbij vooral de combinatie van ASA en OFH vermeld wordt ⁶.

Wanneer neuraxiale en/of diepe perifere zenuwblocks gepland worden, wordt het perioperatief simultaan gebruik van medicatie, zoals NSAIDs, tricyclische antidepressiva en/of selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRIs), die als (belangrijke) nevenwerking ook een antiplaatjes effect hebben, best vermeden.

Trombolyse

Trombolytica vormen zowat de krachtigste anticoagulantia die we kennen aangezien ze niet enkel de nieuwvorming van klonters inhiberen maar ook reeds gevormde klonters oplossen. Hun gebruik vormt een absolute contra-indicatie voor de aanwending van locoregionale anesthesie technieken. Men kan er echter postoperatief plots mee geconfronteerd worden wanneer bij een patiënt met een spinale/epidurale katheter in situ trombolytica gebruikt worden bij de urgente behandeling van een LE, een cerebrovasculair accident (CVA) of een acuut myocardinfarct (AMI). Bovendien worden de trombolytica in deze gevallen frequent gecombineerd met ongefractioneerd heparine of antiplaatjesmiddelen. In dat geval is het aangewezen de katheter ter plaatse te laten tot de stolling volledig genormaliseerd is. Hierbij kan onder meer een dosage van het fibrinogeen nuttig zijn.

Diepe en oppervlakkige zenuwblocks

Zenuwblocks kunnen worden ingedeeld in blocks met een hoog of laag bloedingsrisico. Blocks met een hoog bloedingsrisico omvatten diepe perifere en neuraxiale blocks (Tabel 2). Een laag bloedingsrisico omvat alle oppervlakkige perifere zenuwblocks (Tabel 2).

Alle oppervlakkige zenuwblocks kunnen worden uitgevoerd bij het gebruik van zowel lage als hoge dosissen antitrombotica. De eerstvolgende dosis van het betreffende antitromboticum kan routinematig worden toegediend.

Onafgezien van de gebruikte dosis antitromboticum kunnen diepe plexusblocks enkel worden uitgevoerd indien voldaan wordt aan dezelfde richtlijnen als deze voor neuraxiale procedures. Indien het minimum therapie-vrij interval nog niet volledig verlopen is, dan wordt het al dan niet uitvoeren van een diep block bepaald door het al dan niet kunnen afdrukken van een potentiële bloeding op de punctieplaats, en de nabijheid van (grote) bloedvaten of zenuwplexussen.

Verloskundige patiënten.

Indien obstetrische patiënten (zwanteren) behandeld worden met een antitromboticum, en een neuraxiaal block voor heelkunde, een partus of een keizersnede nodig hebben, dan gelden dezelfde richtlijnen als deze voor niet-zwangere patiënten.

Soms ontstaat er echter een situatie waarbij een zwangere, die o.w.v. bepaalde (co)morbiditeiten een (zeer) hoog trombose- en/of bloedingrisico heeft, een urgente/ong geplande ingreep bij zichzelf en/of de foetus moet ondergaan. In deze patiënten kan de perioperatieve onderbreking van de antitrombotische therapie (conform de momenteel geldende ESAIC/ESRA richtlijnen) geassocieerd zijn met een zeer hoog/onaanvaardbaar risico op een trombotische en/of ischemische complicatie en kan het aangewezen zijn dit therapievrije tijdsinterval zo kort mogelijk te houden⁴. Indien dit echter gepaard gaat met een zeer hoog/onaanvaardbaar neuraxiaal bloedingrisico, dan moeten alternatieve analgesie/anesthesie technieken (vb. algemene anesthesie, kalinol inhalatie, remifentanyl PCA, ...) overwogen worden. In sommige van deze patiënten kan het risico op complicaties van een algemene anesthesie (vb. intubatieproblemen) hoger worden ingeschat dan dat van een neuraxiaal block (i.e. een neuraxiale bloeding). In die specifieke gevallen kan een afwijking van de geldende ESAIC/ESRA richtlijnen, na multidisciplinair overleg en een zorgvuldige individuele risk/benefit analyse) overwogen worden⁴. In iedere geval moeten de mogelijke risico's en voordelen van het geplande neuraxiale en/diepe perifeer zenuw block steeds expliciet met de zwangere (en haar partner) besproken worden om een "Informed Consent" te bekomen en moet een gedetailleerde nota hiervan aan het patiëntendossier worden toegevoegd.

Indien een zwangere een ingreep onder een oppervlakkig of diep zenuwblock dient te ondergaan, dan gelden ook hier dezelfde richtlijnen als bij de niet zwangere patiënten (zoals hierboven beschreven).

Gebruik van antagonisten

a) Vitamine K-antagonisten en DOACs

In dringende gevallen, en na een individuele risico analyse, is een neuraxiaal of diep zenuwblock mogelijk na volledige neutralisering van het ontstollend effect van VKAs, mits toediening van protrombine complex concentraat (PCC) zoals CoFact[®], Confidex[®] of Octaplex[®] en op geleide van de INR en in combinatie met intraveneus vitamine K (vb. Konaktion[®]).

In dringende gevallen, en na een individuele risico analyse, is een neuraxiaal of diep zenuwblock mogelijk na volledige neutralisering van het ontstollend effect van dabigatran mits toediening van idaricizumab (Praxbind[®]), en gedocumenteerd d.m.v. een DTI spiegel <30 ng/ml.

Er zijn momenteel onvoldoende literatuur gegevens beschikbaar over het gebruik van specifieke pro-hemostatische middelen zoals PCC, geactiveerd protrombine complex concentraat (aPCC, zoals Feiba[®] of NovoSeven[®]), of van een specifiek DXA-antagonist (zoals Andexanet Alpha[®]) bij het neutraliseren van het ontstollend effect van DOACs, om hierover een richtlijn te formuleren en in dringende gevallen een neuraxiaal of diep zenuwblock mogelijk te maken.

b) LMGHs, OFHs, en fondaparinux

In dringende gevallen, en na een individuele risico analyse, is een neuraxiaal of diep zenuwblock mogelijk na volledige neutralisering van het ontstollend effect van OFHs, mits toediening van protamine (sulfaat of chloride), en gedocumenteerd d.m.v. de aPTT, de ACT of de aXa-activiteit.

Er zijn onvoldoende literatuur gegevens beschikbaar over het gebruik van protamine (sulfaat of chloride), of van specifieke DXA-antagonisten (zoals Andexanet Alpha[®], of het nog onder investigatie zijnde ciraparantag) bij het neutraliseren van het ontstollend effect van LMGH's of fondaparinux, om hierover een richtlijn te formuleren, en in dringende gevallen een neuraxiaal of diep zenuwblock mogelijk te maken.

c) ASA en P₂Y₁₂-inhibitoren

In perioperatieve patiënten die behandeld worden met een lage dosis ASA is een neuraxiaal of diep zenuwblock niet gecontraïndiceerd. Er hoeft hierbij geen rekening gehouden met enig therapievrij interval,

met of zonder neutralisering (door o.a. desmopressine of een bloedplaatjestransfusie) van het ontstollend effect.

Het gebruik van oplaaddosissen van antiplaatjes middelen (P_2Y_{12} -inhibitoren, zoals gebruikt bij een ACS in de interventionele cardiologie) vormt een contra-indicatie voor het uitvoeren van een neuraxiaal of diep zenuwblock. Het is momenteel ook niet mogelijk om enige richtlijn te formuleren over het neutraliseren van P_2Y_{12} -inhibitoren en het uitvoeren van een neuraxiaal of diep zenuwblock.

Alternatieve geneesmiddelen

Heel wat patiënten gebruiken middelen van plantaardige oorsprong en vitamine supplementen en zullen dit niet altijd spontaan vermelden. De meest gebruikte phytotherapeutica zijn echinacea, ginkgo biloba, ginseng, look, ephedra, sint-janskruid, dwergpalm en valeriaan. Vooral aan ginkgo biloba, ginseng, look en vitamine E worden antitrombotische eigenschappen toegeschreven. Bovendien is de productie van deze middelen weinig of niet gereguleerd en zijn ze soms gecontamineerd met antitrombotica zoals acetylsalicylzuur of niet-steroidale anti-inflammatoire middelen. Ondanks hun wijdverspreid gebruik vindt men in de literatuur weinig of geen gevallen van heelkundige bloedingen na inname van deze middelen en is er slechts één publicatie over een spontaan spinaal hematoom bij een patiënt die ook een lookpreparaat innam. Dit lijkt erop te wijzen dat de inname van alternatieve geneesmiddelen de bloedingsneiging niet significant verhoogt.

Diagnose en behandeling van een spinaal hematoom

Na het uitvoeren van een regionale anesthesietechniek moet de patiënt goed gevolgd worden door een multidisciplinair team (i.e. anesthesie, chirurgie, neurologie, verpleegkundigen, ...) totdat er een duidelijke afname van het block waarneembaar is: een afname van het sensorisch block met minstens 2 segmenten of een duidelijk herstel van de spierkracht. Een regelmatige opvolging van minimum 24 u (en langer bij risico patiënten en/of situaties) door opgeleid personeel is hierbij essentieel om tijdig nieuwe of toenemende neurologische tekens/symptomen die kunnen wijzen op een bloedingscomplicatie van het gebruikte block (en dus compressie van het ruggenmerg of diepe zenuwstructuren) te detecteren: Typisch hierbij zijn een persisterend en/of toenemend sensorisch en/of motorisch deficit (niet overeenkomend met het farmacokinetisch profiel van het gebruikte lokale anestheticum) of het hernieuwd optreden ervan; een de novo optredende en/of verergerende (radiculaire) rugpijn en/of drukpijn op de punctieplaats, en darm- en/of blaasdysfunctie. Ook bij patiënten met een perineurale of neuraxiale verblijfskatheter is dezelfde regelmatige

opvolging met bijzondere aandacht voor bovenstaande symptomen strikt aangewezen. Dit geldt eveneens voor de periode na de verwijdering of manipulatie ervan.

Het gebruik van verdunde oplossingen van lokale anesthetica, die hoofdzakelijk een sensorisch block en een minimaal (of geen) motorisch block veroorzaken, kan hierbij helpen. Ook de persoonlijke inbreng van de patiënt is hierbij van essentieel belang aangezien hij/zij de eerste zal zijn die iets abnormaals zal opmerken. Vandaar ook het belang van een goed preoperatieve uitleg over de regionale anesthesietechniek, de mogelijke problemen en bijhorende (hierboven beschreven) alarmtekens. Indien zulke tekens optreden is onmiddellijke diagnostische (bij voorkeur neurologische) actie vereist. Dit kan door middel van een magnetische resonantie beeldvorming (MRI, de gouden standaard) van het wervelkanaal of de betreffende perineurale regio. Bij het niet beschikbaar zijn van MRI is een CT-scan een valabel alternatief. Een snelle diagnose en behandeling zijn essentieel om de kansen van de patiënt op een goed neurologisch herstel te vrijwaren: Een decompressieve laminectomie moet immers binnen de 6 u na het verschijnen van de eerste tekenen van ruggenmerg compressie worden uitgevoerd.

Literatuur:

1. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007; **62**:1154-1160.
2. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010; **16**:3436-3441.
3. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; **27**:999-1015.
4. **Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2022; **39**:100-132.**
5. Levy JH, Ageno W, Chan NC et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; **14**:623-627.
6. **Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2018; **43**:263-309.**

Tabel 1. Hoge dosissen LMWH

LMWH (merknamen)	Aanbevolen dosis	Dagdosis*
a) Tweemaal per dag subcutaan inspuiten		
Nadroparine (Fraxiparine®)	0.1 ml/10kg/12 u	13300 IE anti-Xa
Enoxaparine (Clexane®)	1 mg/kg/12 u	14000 IE anti-Xa
Dalteparine (Fragmin®)	100 IE anti-Xa/kg/12 u	14000 IE anti-Xa
b) Eenmaal per dag subcutaan inspuiten		
Nadroparine (Fraxodi®)	0.1 ml/10 kg/24 u	13300 IE anti-Xa
Enoxaparine (Clexane®)	1.5 mg/kg/24 u	10500 IE anti-Xa
Dalteparine (Fragmin®)	200 IE anti-Xa/kg/24 u	14000 IE anti-Xa
Tinzaparine (Innohep®)	175 IE anti-Xa/kg/24 u	12250 IE anti-Xa

* Hangt af van het lichaamsgewicht, berekend voor een lichaamsgewicht van 70 kg

Tabel 2. Lage en hoge dosissen van DOAC (Gebaseerd op 4)

Rivaroxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Lage dosering SC	DVT profylaxe na totale heup of knie artroplastie			
Dosis	1*10 mg/d	2*2,5 mg/d	NVT	1*220 mg/d
Aanpassing dosering	Geen	Geen	NVT	1*150 mg/d indien CrCl 30-50 ml/min of gebruik van verapamil, amiodarone of quinidine
Lage dosering SC	Langdurige (secundaire) preventie van recidiverende DVT en LE			
Dosis	1*10 tot 1*20 mg/d	2*5 md/d	1*30 mg/d?	NVT
Aanpassing dosering	Zo CrCl 15-50 ml/min: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Geen, indien 1*10 mg/d ➤ Overweeg 1*15 mg/d, indien 1*20 mg/d 	Geen	NVT	NVT
Lage dosering SC	Acuut coronair syndroom			
Dosis	2*2,5 mg/d	NVT	NVT	NVT
Lage dosering SC	Preventie van atherotrombotische events bij symptomatisch perifeer vaatlijden			
Dosis	2*2,5 mg/d	NVT	NVT	NVT
Hoge dosering SC	Preventie van TIA/CVA bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie			
Dosis	1*20 mg/d	2*5 md/d	1*60 mg/d	2*150 mg/d
Aanpassing dosering	1*15 mg/d indien: <ul style="list-style-type: none"> ➤ CrCl 15-50 ml/min 	2*2,5 mg/d indien 2 van 3 criteria aanwezig: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leeftijd ≥ 80 j. ➤ Lichaamsgewicht ≤60 kg ➤ Creatinine ≥1,5 mg/ml OF ➤ CrCl 15-29 ml/min 	1*30 mg/d indien: <ul style="list-style-type: none"> ➤ CrCl 15-50 ml/min ➤ Lichaamsgewicht ≤60 kg Of gebruik van: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciclosporine ➤ Dronedarone ➤ Erythromycine ➤ Ketoconazole 	2*110 mg/d indien: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leeftijd ≥ 80 j. ➤ Gebruik van verapamil 2*110 of 150 mg/d indien: <ul style="list-style-type: none"> ➤ CrCl 30-50 ml/min OF ➤ Leeftijd 75-80 j.
Hoge dosering SC	Acute behandeling van veneuze trombose			
Dosis	2*15 mg/d ged. 21 dagen, dan 1*20 mg/d	2*10 mg/d ged. 7dagen, dan 2*5 mg/d	1*60 mg/d	2*150 mg/d

Tabel 3. Indeling van zenuwblocks (Gebaseerd op ⁴⁾)

Lokalisatie	Diepe zenuw/neuraxiale blocks	Oppervlakkige zenuw blocks
Hoofd, nek	Ganglion Stellatum Diepe cervicaal Cervicale paravertebraal	Occipitaal Peribulbair Sub-Tenon Oppervlakkig cervicaal
Bovenste lidmaat	Infraclaviculair	Interscaleen Supraclaviculair Axillair Suprascapulair Ulnair, radiaal, mediaal (voorarm of pols)
Thorax	Epiduraal Thoracaal paravertebraal	Parasternaal intercostaal plane (diep, oppervlakkig) Serratus anterior (diep, oppervlakkig) Erector spinae plane Intercostaal Interpectoraal en pecto-serratus plane
Abdomen, bekken		Ilioinguinaal Iliohypogastrisch Transversus abdominis plane (TAP) M. Rectus abdominis schede Genitale tak of genitofemorale zenuw N. Pudendus
Onderste lidmaat, rug	Lumbale plexus Psoas compartiment Lumbale sympathectomy Lumbaal paravertebraal Quadratus lumborum Fascia transversalis Sacrale plexus Pericapsulaire zenuw groep N. Sciaticus (proximale benadering) Spinaal Epiduraal Lumbaal paravertebraal	Femoraal Femorale driehoek Adductor kanaal N. Sciaticus (subgluteaal, popliteaal niveau) Fascia iliaca N. Lateralis cutaneus van de dij Femorale tak van de N genitofemoralis N. Suralis, N. Saphenus, N. Tibialis, N. Peroneus (diep, oppervlakkig)

Tabel 4. Aanbevolen minimum tijdsintervallen of stollingstijden voor/na insertie van neuraxiale naalden/katheters en manipulatie/verwijdering van katheters (Gebaseerd op ⁴)

	Tijd tussen laatste dosis en insertie/verwijdering + labo onderzoek	Tijd tussen insertie/verwijdering en volgende dosis
LMGH (Lage dosis)	12 u Bloedplaatjstelling zo LMGH > 5 dagen	4 u
LMGH (Hoge dosis)	24 u Bloedplaatjstelling zo LMGH > 5 dagen	4 u
OFH (Lage dosis)	4 h	1 h 1 h bij IV gebruik tijdens vaatheelkunde
OFH (Hoge dosis)	aPTT en/of ACT binnen normale waarden (+/- 6 h na IV gebruik, 12 h na SC gebruik) Bloedplaatjstelling zo OFH > 5 dagen	1 u
Fondaparinux	≥36 u	12 u
Apixaban (Lage dosis: ≤5 mg/d)	≥36 u	6 u
Apixaban (Hoge dosis: >5 mg/d)	≥72 u of DXA level <30 ng/ml of aXa <0.1 IU/ml	24 u
Rivaroxaban (Lage dosis: ≤10 mg/d)	≥24 u en ≥30 u zo CrCL < 30ml/min	6 u
Rivaroxaban (Hoge dosis: >10 mg/d)	≥72 u of DXA level <30 ng/ml of aXa <0.1 IU/ml	24 u
Edoxaban (Lage dosis: ≤30 mg/d)	≥24 u en ≥30 u zo CrCL < 30ml/min	6 u
Edoxaban (Hoge dosis: >30 mg/d)	≥72 u of DXA level <30 ng/ml of aXa <0.1 IU/ml	24 u

	Tijd tussen laatste dosis en insertie/verwijdering + labo onderzoek	Tijd tussen insertie/verwijdering en volgende dosis
Vitamine K antagonisten	Acenocoumarol ≥ 4 d Warfarin ≥ 5 d Phenprocoumon ≥ 7 d EN INR ≤ 1.1	Onmiddellijk
Ticlopidine	10 d	Onmiddellijk
Clopidogrel (75 mg/d)	5-7 d	Onmiddellijk
Clopidogrel (300 – 600 mg/d)		2 d
Prasugrel	≥ 7 d	24 u
Ticagrelor	≥ 5 d	24 u
Dabigatran (Lage dosis: ≤ 220 mg/d)	≥ 48 u	6 u
Dabigatran (Hoge dosis: >220 mg/d)	≥ 72 u of DTI level < 30 ng/ml of TT of dTT binnen normale bereik van het lokale labo	24 u

ACT: Activated Clotting Time; aPTT: Geactiveerde partiële tromboplastinetijd; aXa: Anti-Xa activiteit; DTI: Directe trombine-inhibitor; dTT: Gedilueerde trombine tijd; DXA: Directe factor Xa-inhibitor; INR: „International Normalized Ratio”; LMGH: Laag moleculair gewicht heparinen; OFH: Ongefractioneerde heparinen; PT: protrombinetijd; TT: Trombine tijd