



UZ
LEUVEN



Antitrombotica en locoregionale anesthesie

prof. dr. Erik Vandermeulen
dienst anesthesiologie

UZ
Leuven

Herestraat 49
B - 3000 Leuven

www.uzleuven.be
tel. +32 16 33 22 11

UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN

Spinaal hematoom

- Incidentie
 - 1996-2004:
 - 1:150 000 (Epiduraal) tot 1:220 000 (spinaal)
 - 2004-2012:
 - 1:1700
 - 1:2700
 - 1:4105
 - 1:17 000
 - 1:19 505
 - 1:40 000
 - 1:80 000

Spinaal hematoom

- Risicofactoren
 - Stollingsstoornissen
 - 60 – 80% van de gevallen
 - Ongefractioneerd heparine en LMWH
 - » +/- ASA, NSAIDs, Thiënoprydines
 - » nierinsufficiëntie
 - Bloederige/multipele puncties
 - Anatomische afwijkingen
 - M. Bechterew, spina bifida, AVM
 - Osteoporose en spinaal kanaalstenose
 - Ontbreken van richtlijnen bij het gebruik van antitrombotica
 - Ontbreken van protocols voor het monitoren van neurologische functies na insertie naald/katheter of verwijdering katheter
 - >60% van de spinale hematomen treedt op na verwijdering van katheter

Diagnose van spinale bloedingen

- Eerste symptoom:
 - Spierzwakte: 51%
 - Rugpijn (gordelvormig): 39%
 - Sensorisch deficiet: 22%
 - Urinaire retentie: 6%
- Paraplegie in de volgende 15 ± 7 u
- Diagnose:
 - CT \pm Myelografie
 - NMR

Spinaal hematoom

Herstel	Chirurgie				
	≤ 8h	>8-≤ 24h	>24h	Geen	Geen info
Goed	7	1	2	6	2
Partieel	0	4	6	1	10
Slecht	4	11	17	10	4
Overlijden	1	0	0	2	0
Geen info	0	0	0	0	8

Ongefractioneerd heparine (OFH)

- Lage dosissen
 - ≤ 200 IE/kg per dag SC, of 100 IE/kg per dag IV bij vaatheelkunde
 - Neuraxiale punctie en/of katheter insertie/manipulatie/verwijdering $\geq 4u$ na laatste heparine **SC** toediening
 - Bij vaatheelkunde (vb. Aorta chirurgie) starten heparine $\geq 1 u$ na voorafgaande neuraxiale punctie en/of katheter insertie. Katheter verwijdering pas $\geq 6u$ na laatste IV OFH toediening **EN** normaliseren aPTT en/of anti-Xa activiteit (< 0.1 IE aXa/ml)
 - Zo lang verblijfskatheter in situ: Enkel lage dosissen OFH of LMWH tot na verwijdering katheter
 - Eerstvolgende lage dosis **SC** OFH heparine $\geq 1 u$ na voorafgaande neuraxiale punctie en/of katheter insertie/manipulatie/verwijdering
 - Bloedplaatjes telling na ≥ 5 dagen behandeling (Cf. HIT)

Ongefractioneerd heparine (OFH)

- Hoge dosissen
 - 15 000-25 000 IE/dag via SC of IV infuus
 - Neuraxiale punctie en/of katheter insertie/manipulatie/verwijdering
 - **≥6 u** na laatste IV toediening **EN** normaliseren aPTT en/of anti-Xa activiteit (<0.1 IE aXa/ml)
 - **≥12 u** na laatste SC toediening **EN** normaliseren aPTT en/of anti-Xa activiteit (<0.1 IE aXa/ml)
 - Zo lang verblijfskatheter in situ: Enkel lage dosissen OFH of LMWH tot na verwijdering katheter
 - Eerstvolgende hoge dosis OFH **≥6u** na verwijdering van de katheter
 - Bloedplaatjes telling na ≥5 dagen behandeling (Cf. HIT)

Laag moleculair gewicht heparinen (LMGH)

- Patienten met een voorgeschiedenis van:
 - Chronische voorkamerfibrillatie, cardiale mechanische klep prothesen, diepe veneuze trombose/longembol, trombofilie
- Patienten behandeld met orale anticoagulantia:

	Profylactisch (lage dosis)	Intermediair of therapeutisch (hoge dosis)
Clexane® (enoxaparine)	1 x 20 mg per 24u SC (LG <60kg) 1 x 40 mg per 24u SC (LG ≥60 kg)	1 x 1mg/kg – 1 x 1,5 mg/kg – 2 x 1 mg/kg LG per 24 u SC
Fragmin® (dalteparin)	1 x 2500 - 5000 IE aXa per 24u SC	1 x 100 IE aXa/kg – 1 x 150 IE aXa/kg – 2 x 100 IE aXa/kg LG per 24 u SC
Fraxiparine (nadroparine)	1 x 2850 - 5700 IE aXa per 24u SC	1 x 90 IE aXa/kg – 1 x 135 IE aXa/kg – 2 x 90 IE aXa/kg LG per 24 u SC
Fraxodi (nadroparine)		1 x 170 IE aXa/kg LG per 24 u SC
Innohep (tinzaparine)	1 x 50 IE aXa/kg LG per 24u SC	1 x 90 IE aXa/kg – 1 x 135 IE aXa/kg – 1 x 175 IE aXa/kg LG per 24 u SC

Richtlijnen LMGH

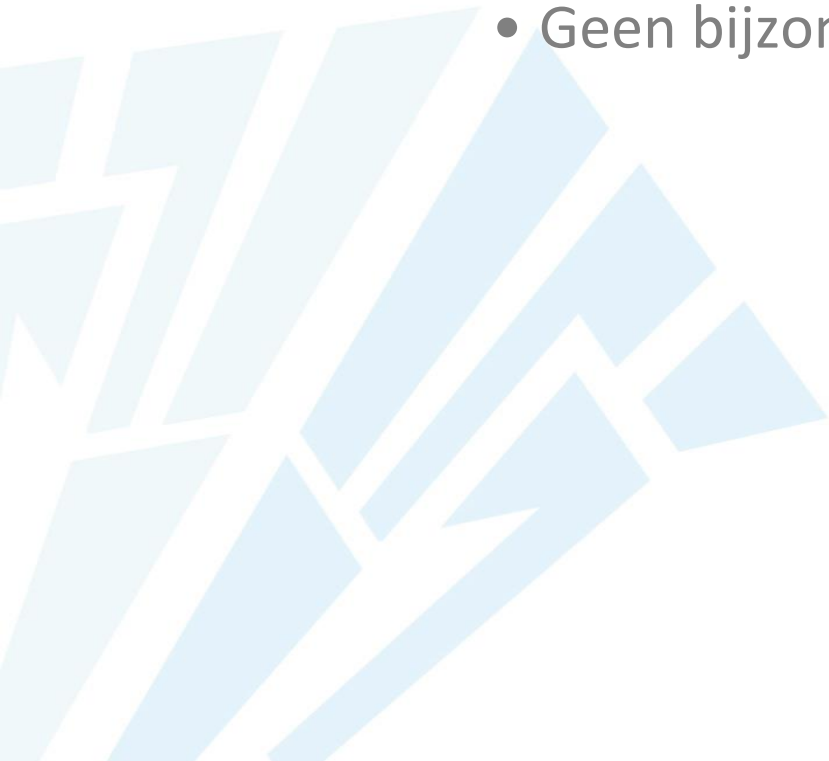
- Plaatsen of verwijderen van epidurale en/of spinale naald/katheter
 - Enkel profylactisch EENMAAL daags gebruik
 - > 12 u na de laatste dosis (=avond voorafgaand aan de operatie)
 - > 4 u voor de volgende dosis
 - Intermediair of therapeutisch gebruik één of twee maal daags
 - > 24 u na de laatste dosis
 - > 4 u voor de volgende dosis
 - Start LMGH-profylaxe best pas postoperatief indien patiënt ook acetylsalicylzuur neemt
 - **CAVE: indien creatinine clearance <30 ml/min**
 - Dosis halveren of dosisinterval verdubbelen

Richtlijnen vitamine K-antagonisten (VKA) en trombolytica

- Preoperatief gebruik van Vit. K-antagonisten en trombolytica
 - Alternatieve anesthesie techniek (AA?)
 - Stop anticoagulantia
 - Acenocoumarol (Sintrom): ≥ 3 dagen
 - Warfarine (Marevan): ≥ 5 dagen
 - Phenprocoumon: ≥ 7 dagen
 - En **normalisering** INR
 - **INR $\leq 1,1$**
 - **INR $\leq 1,5$** (In individuele patiënten waarbij er een significant voordeel is van een LRA t.o.v. een AA. Dit, alsook de mogelijke complicaties, en het informed consent van de patiënt moeten expliciet met de patiënt besproken worden, en duidelijk in het dossier genoteerd worden.
 - Eerstvolgende dosis VKA na verwijderen neuraxiale katheter
 - 0 h

Acetylsalicyl zuur, aspecifieke COX-1+2 inhibitoren en coxibs

- Geneesmiddel- bloedingsanamnese
 - Indien in monotherapie
 - Geen bijzondere voorzorgen



Thienopyridines

- Ticlopidine (Ticlid[®])
 - Stop ≥ 10 dagen
 - Eerstvolgende dosis na verwijderen neuraxiale katheter
 - $\geq 0u$
- Clopidogrel (Plavix[®])
 - Stop $\geq 5-7$ dagen
 - Eerstvolgende dosis na verwijderen neuraxiale katheter
 - Indien 75 mg per dag:
 - $\geq 0u$
 - Indien $>300mg$ per dag
 - $\geq 48u$
- Prasugrel (Efient[®])
 - Stop ≥ 7 dagen
 - Eerstvolgende dosis na verwijderen neuraxiale katheter
 - $\geq 24u$
- **CAVE: patiënten met coronaire stents**
 - BMS: 4-6w dubbele antiplaatjestherapie
 - DES: 3-6-12 m dubbele antiplaatjestherapie

Pyrimidines

- Ticagrelor (Brilique[®])
 - Stop **≥5** dagen
 - Eerstvolgende dosis na verwijderen neuraxiale katheter
 - **≥24u**
- **CAVE: patiënten met coronaire stents**
 - BMS: 4-6w dubbele antiplaatjestherapie
 - DES: (3-)6-12 m dubbele antiplaatjestherapie

Directe orale anticoagulantia (DOACs)– dosissen

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 t 1*20 mg/d zo hoog risico op recidief (Cave: Hoge dosis!)	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

Directe orale anticoagulantia (DOACs)– dosissen

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
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

Directe orale anticoagulantia (DOACs)– dosissen

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
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: ➢ CrCl 15-50 mL/min	2*2,5 mg/d indien 2 van 3 criteria aanwezig: ➢ Leeftijd ≥ 80 j. ➢ Lichaamsgewicht ≤60 kg ➢ Creatinine ≥1,5 mg/mL OF ➢ CrCl 15-29 mL/min	1*30 mg/d indien: ➢ CrCl 15-50 mL/min ➢ Lichaamsgewicht ≤60 kg ➢ Of gebruik van: • Ciclosporine • Dronedarone • Erythromycine • Ketoconazole	2*110 mg/d indien: ➢ Leeftijd ≥ 80 j. ➢ Gebruik van verapamil 2*110 of 150 mg/d indien: ➢ 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

Directe orale anticoagulantia (DOACs) – Algemene principes

- DOACs in lage dosering
 - Punctie/katheter insertie/manipuleren of verwijderen katheter pas na ≥ 2 halflevens
 - Volgende dosis na punctie/insertie katheter/manipuleren of verwijderen katheter pas na minimum tijdsinterval: $8 \text{ u} - T_{\text{max}}$ (tijd nodig om max. plasmaspiegel te bereiken)
 - Rosencher N et al. *Anaesthesia* 2007;62:1154-1160
- DOACs in hoge dosering
 - Punctie/katheter insertie/manipuleren of verwijderen katheter na $\geq 4-5$ halflevens
 - Douketis JD et al. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:127-129
 - Volgende dosis na punctie/insertie katheter/manipuleren of verwijderen katheter pas na minimum tijdsinterval: $8 \text{ u} - T_{\text{max}}$ (tijd nodig om max. plasmaspiegel te bereiken)
 - Rosencher N et al. *Anaesthesia* 2007;62:1154-1160

Selectieve factor Xa-inhibitoren (DXAs)

- Rivaroxaban - Xarelto[®] (Lage dosis: ≤ 10 mg/dag)
 - 1/3 lever- en 2/3 niermetabolisme
 - Monitoring via aangepaste anti-Xa assay (IU aXA/ml) of DXA-spiegel (ng/mL)
 - T_{1/2}: van 5-9 u tot 11-13 u (i.g.v. CNI), T_{max}: 2-4u
 - Wordt 6-8 u postop. gestart
 - Zo neuraxiale anesthetische procedure overwogen:
 - ≥ 24 u na laatste dosis
 - ≥ 30 u zo CrCL < 30ml/min
 - Volgende dosis ≥ 6 u later

Selectieve factor Xa-inhibitoren (DXAs)

- Rivaroxaban - Xarelto[®] (Hoge dosis >10 mg/dag)
 - 1/3 lever- en 2/3 niermetabolisme
 - Monitoring via aangepaste anti-Xa assay (IU aXA/ml) of DXA-spiegel (ng/mL)
 - T_{1/2}: 5-9 u tot 11-13 u, T_{max}: 2-4u
 - Preventie cardiogeen embolisme bij VKF, behandeling van DVT en LE, en secundaire preventie na ACS
 - Zo neuraxiale anesthesische procedure overwogen:
 - ≥72u, of laatste dosis ochtend van 3de dag voor neuraxiaal/diep perifeer block.
 - Of aXa spiegel (<0,1IE/mL), of DXA-spiegel (<30 ng/mL)
 - Volgende dosis ≥24 u na verwijderen katheter.

Selectieve factor Xa-inhibitoren (DXAs)

- Apixaban - Eliquis[®] (Lage dosis ≤ 5 mg/dag)
 - 3/4 lever- en 1/4 niermetabolisme
 - Monitoring via aangepaste anti-Xa assay (IU aXA/ml) of DXA-spiegel (ng/mL)
 - T_{1/2}: 15 – 17u, T_{max}: 2-4u
 - Wordt 6-8 u postop. gestart
 - Zo neuraxiale anesthesische procedure overwogen: ≥ 36 u na laatste dosis. Volgende dosis ≥ 6 u later

Selectieve factor Xa-inhibitoren (DXAs)

- Apixaban - Eliquis® (Hoge dosissen >5 mg/dag, of 5 mg/d indien 2 van 3 criteria aanwezig:
 - Leeftijd \geq 80 j.
 - Lichaamsgewicht \leq 60 kg
 - Creatinine \geq 1,5 mg/mlOF
 - CrCl 15-29 ml/min)
- 3/4 lever- en 1/4 niermetabolisme
- Monitoring via aangepaste anti-Xa assay (IU aXA/ml) of DXA-spiegel (ng/mL)
- T1/2: 15-17 u, T_{max}: 2-4u
 - Zo neuraxiale anesthesische procedure overwogen: \geq 72u, of laatste dosis ochtend van 3de dag voor neuraxiaal/diep perifeer block. Zo nodig aXa spiegel (<0,1IE/mL), of DXA-spiegel (<30 ng/mL) bepalen
 - Volgende dosis \geq 24 u na verwijderen katheter.

Selectieve factor Xa-inhibitoren

- Edoxaban - Lixiana[®] (Lage dosissen: 1*30 mg/d)
 - 2/3 lever- en 1/3 niermetabolisme
 - Monitoring via aangepaste anti-Xa assay (IU aXA/ml) of DXA-spiegel (ng/mL)
 - T_{1/2}: 10-14 u, T_{max}: 2-4u
 - Indicatie: Langdurige (secundaire) preventie van recidiverende DVT en LE
 - Zo neuraxiale anesthesische procedure overwogen:
 - ≥24u
 - ≥30u zo CrCL < 30ml/min
 - Volgende dosis ≥6 u na verwijderen katheter.

Selectieve factor Xa-inhibitoren

- Edoxaban - Lixiana[®] (Hoge dosissen: 1*60 mg/dag of 1*30 mg/d zo
 - CrCl 15-50 mL/min
 - of
 - Lichaamsgewicht ≤60 kg
 - of
 - Gelijktijdig gebruik van ciclosporine, dronedarone, erythromycine, ketoconazole
- 2/3 lever- en 1/3 niermetabolisme
- Monitoring via aangepaste anti-Xa assay (IU aXA/ml) of DXA-spiegel (ng/mL)
- T1/2: 10-14 u, Tmax: 2-4u
- Indicatie: Preventie cardiogeen embolisme bij VKF en behandeling DVT en LE
 - Zo neuraxiale anesthesische procedure overwogen:
 - ≥72u, of laatste dosis ochtend van 3de dag voor neuraxiaal/diep perifeer block
 - Of aXa spiegel (<0,1IE/mL), of DXA-spiegel (<30 ng/mL)
 - Volgende dosis ≥24 u na verwijderen katheter.

Directe trombine-inhibitoren (DTIs)

- Directe trombine inhibitoren
 - Dabigatran – Pradaxa[®] (**Lage dosissen**: 220 mg/dag, of 150 mg/dag zo:
 - CrCl 30-50 mL/min
 - of
 - Gelijktijdig gebruik van verapamil, amiodarone of quinidine)
 - Eliminatie vrijwel volledig via de nieren
 - T_{1/2}=12-17 u (CrCl >50 mL/min); 18-28 u i.g.v. CrCl 30-49 mL/min), T_{max}=2-4 u
 - Monitoring via de “Ecarin Clotting Time” (ECT), of de “diluted Trombine Tijd” (dTT) bepaald via de o.a. De “Hemoclot[®] thrombin inhibitor assay (ng/mL) “
 - Zo neuraxiale anesthesische procedure overwogen: ≥48 u na laatste dosis. Volgende dosis ≥6 u later
 - **Neuraxiale technieken zijn absoluut gecontraïndiceerd zo CrCl < 30 mL/min**

Directe trombine-inhibitoren (DTIs)

- Dabigatran – Pradaxa[®] (**Hoge dosissen**: 300 mg/dag of 220 mg/d zo:
 - CrCl 30-50 mL/min
of
 - Leeftijd ≥75j
of
 - Gebruik van verapamil)
- Eliminatie vrijwel volledig via de nieren
- T_{1/2}=12-17 u (CrCl >50 mL/min); 18-28 u i.g.v. CrCl 30-49 mL/min), T_{max}=2-4 u
- Monitoring via de “Ecarin Clotting Time” (ECT), of de “diluted Trombine Tijd” (dTT) bepaald via de “Hemoclot[®] thrombin inhibitor assay “
- Zo neuraxiale anesthesische procedure overwogen: ≥72u, of laatste dosis ochtend van 3^{de} dag voor neuraxiaal/diep perifeer block. Zo nodig ECT (binnen normale waarden labo) spiegel (<0,1IE/mL), of DTI-spiegel (<30 ng/mL) bepalen
- Volgende dosis ≥24 u na verwijderen katheter.
- **Neuraxiale technieken zijn absoluut gecontraïndiceerd zo Cr Cl < 30 mL/min**

Indeling van zenuwblocks

Lokalisatie	Diepe zenuwblocks	Oppervlakkige zenuwblocks
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	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) 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. Peroneusl (diep, oppervlakkig)

Perifere en diepe zenuwblocks

- Bloedingsrisico:
 - Hoog:
 - Diepe perifere zenuwblocks
 - 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 afdrucken van een potentiële bloeding op de punctieplaats, en de nabijheid van (grote) bloedvaten of zenuwplexussen.
 - Laag :
 - Alle oppervlakkige perifere zenuwblocks
 - 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.

Verloskundige patiënten

- Neuraxiaal en/of oppervlakkig/diep zenuwblock
 - Dezelfde richtlijnen als deze voor niet-zwangere patiënten.
- Indien door bepaalde (co)morbiditeiten een (zeer) hoog tromboserisico en urgente/ongeplande ingreep bij zichzelf en/of de foetus:
 - Zo perioperatieve onderbreking van de antitrombotische therapie (conform de momenteel geldende ESAIC/ESRA richtlijnen) geassocieerd is met een zeer hoog/onaanvaardbaar risico op een trombotische en/of ischemische complicaties
 - Noodzakelijk therapievrije tijdsinterval zo kort mogelijk te houden. Indien dit echter gepaard gaat met een zeer hoog/onaanvaardbaar neuraxiaal bloedingsrisico, dan moeten alternatieve analgesie/anesthesie technieken (vb. algemene anesthesie, kalinox inhalatie, remifentanil PCIA, ...) overwogen worden.
 - Zo het risico op complicaties van een algemene anesthesie (vb. intubatieproblemen) hoger wordt ingeschat dan dat van een neuraxiaal block (i.e. een neuraxiale bloeding).
 - Afwijking van de geldende ESAIC/ESRA richtlijnen, na multidisciplinair overleg en een zorgvuldige individuele risk/benefit analyse) kan overwogen worden
 - 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.

Combinaties van anti-trombotica

- Het therapievrije interval is dat van het antitromboticum met de langste werkingsduur.



Minimale labowaarden

Parameter	Zonder probleem	Op individuele indicatie
PT	≥ 50% (INR < 1.5)	40 - 50% (INR 1.5-1.75)
aPTT	Bovenste limiet van het normale	1-4 s langer dan bovenste limiet van het normale
Trombocyten	≥ 80,000/ml	50,000-80,000/ml

(Gebaseerd op Vandermeulen E, Van Aken H, en Vermylen J. Anesthesia & Analgesia 1994,79:1165-1177.)

Aanbevolen literatuur

- 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.
https://limo.libis.be/primo-explore/fulldisplay?docid=LIRIAS1813590&context=L&vid=KULeuven_UX&lang=en_US&search_scope=ALL_CONTENT&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=all_content_tab&query=any,contains,Horlocker-T&offset=0
- Kietaihl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJR, Schlimp ChJ, Vandermeulen E, Volk T, von Heymann Ch, Wolmarans M and Afshari A. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs. Joint ESAIC/ESRA guidelines. *EJA* 2022;39:100-132.