

Onderwerp

Bloedingen tijdens dabigatran (Pradaxa[®]) gebruik
Operatieve ingrepen tijdens dabigatran (Pradaxa[®]) gebruik

Auteurs

Dr. N.R. Bijsterveld, Cardioloog
Dr. M. Ten Wolde, Internist-Vasculair Geneeskundige

Doel

Het behandelen van een patiënt met een bloeding ten tijde van dabigatran gebruik
Het tijdelijk stoppen van dabigatran rondom een operatieve ingreep

Toepassingsgebied

SEH, cardiologie, chirurgie, OK afdeling

Achtergrond Dabigatran

Dabigatran is een oraal antistollingsmiddel dat specifiek trombine remt. Het antistollende effect van dabigatran is vergelijkbaar met dat van de vitamine K antagonisten (bv. acenocoumarol/sintromitis/fenprocoumon/marcoumar).

Dabigatran heeft een korte halfwaardetijd van 12 uur (bij een normale nierfunctie) en wordt 2 maal daags ingenomen (NB. bij preventie trombose na orthopedische operatie 1 maal daags).

De maximale concentratie wordt 2 uur na inname bereikt. De eliminatie is voornamelijk renaal. De dosering moet worden verlaagd bij een verminderde nierfunctie gecombineerd met andere bloedingsrisicofactoren en is gecontraïndiceerd bij een GFR < 30 ml/min.

De huidige indicaties voor dabigatran zijn: preventie van trombo-embolie bij atriumfibrilleren, preventie van trombo-embolie na heup- of knie operatie, behandeling van diep veneuze trombose en/of longembolie en preventie van recidief diep veneuze trombose en/of longembolie.

Stollingstesten

De aPTT is verlengd tijdens dabigatran gebruik, de PT/INR niet. Bij een normale aPTT is er (vrijwel) geen antistollend effect van dabigatran (tenzij dabigatran < 2 uur daarvoor is ingenomen). Een verlengde aPTT wijst op actieve antistolling van dabigatran. Er is echter geen lineaire dosis-respons relatie. Een gering verlengde aPTT kan duiden op klinische relevante therapeutische antistolling. Tabel 1 geeft een weergave van dabigatran en de aPTT.

Tabel 1. Dabigatran en aPTT

Dabigatran dosering:	Afwezig effect:	Therapeutisch effect:	Te hoog / overdosering:
1 d.d. 220 mg of 2 d.d. 150 mg of 2 d.d. 110 mg	aPTT normaal	Piek: 1.5 tot 3 x bovengrens aPTT Dal: tot 2 x bovengrens	Piek: > 3 x bovengrens Dal: > 2 x bovengrens

x bovengrens: het aantal maal de bovengrens van de referentiewaarde

Piek: na 2 tot 4 uur; Dal na 12/24 uur

Bloedingen tijdens dabigatran gebruik

Gradering van bloeding

Gering of milde bloeding	Neusbloeding korter dan 5 minuten, tandvleesbloeding
Matig of ernstige bloeding	Hb daling > 1.2 mmol/L, transfusie \geq 2 units erythrocyten of symptomatisch bloeding intra-oculair, intraspinaal, intramusculair met compartimentsyndroom, retroperitoneaal, intra-articulair, pericardiaal
Levensbedreigende bloeding	Hb daling > 3.0 mmol/L, transfusie \geq 4 units erythrocyten, hypotensie waarvoor inotropica, bloeding met noodzaak tot spoed operatieve ingreep, symptomatische intracranieële bloeding

Beleid bij bloedingen tijdens dabigatran gebruik

Geringe of milde bloeding:

Hemostase: • Lokale hemostase

Medicatie:

- Dabigatran tijdelijk staken
- Tranexaminezuur: dit overwegen bij slijmvliesbloedingen (bv. blaas-, prostaat-, cervix-, uterus-, darm-, KNO-bloedingen) of traumata. Dosering 3 d.d. 1 gram i.v./p.o. (als i.v. dan 1 gram in 50 ml NaCl in 10 min).
Cave: stolselvorming bij forse hematurie. Cave: doserings aanpassing bij nierfunctiestoornissen
- Overweeg orale actieve kool als dabigatran minder dan 2 uur daarvoor is ingenomen

Matig of ernstige bloeding:

Lab: • Hb, Ht, T, kruisbloed, kreatinine, Na, K, aPTT.
NB. De hoogte van de aPTT uitslag geeft geen weerspiegeling van de mate van antistolling. Een normale aPTT geeft aan dat er geen antistollend effect van dabigatran aanwezig is (tenzij dabigatran < 2 uur daarvoor is ingenomen!). Zie ook tabel 1.

Hemostase: • Lokale hemostase d.m.v. mechanische compressie, chirurgische of endoscopische hemostase

Medicatie:

- Tranexaminezuur: dit overwegen bij slijmvliesbloedingen (bv. blaas-, prostaat-, cervix-, uterus-, darm-, KNO-bloedingen) of traumata. Dosering 3 d.d. 1 gram i.v./p.o. (als i.v. dan 1 gram in 50 ml NaCl in 10 min).
Cave: stolselvorming bij forse hematurie. Cave: doserings aanpassing bij nierfunctiestoornissen
- Idarucizumab (Praxbind[®]) 2 x 2.5 g (in 50 ml) bolus injecties (met 5 minuten tussen de injecties). Indien niet beschikbaar: Cofact[®]: 25-50 IU/kg in maximaal 2 ml/min i.v.
(Dosering: 250 IU = 10 ml (Cofact[®] Sanquin))
- Overweeg orale actieve kool als dabigatran minder dan 2 uur daarvoor is ingenomen

- Transfusie:**
- Erytrocyttransfusie (zie ook *iDoc: massaal bloedverlies*)
 - FFP na elke 3^e erytrocyttransfusie
 - Thrombocytentransfusie bij trombopenie ($< 50 \times 10^9/L$) of plaatjesremming
- Overig:**
- Overweeg hemodialyse (voor klaring dabigatran)
 - Overweeg dat maagspoeling een optie kan zijn in specifieke gevallen als dabigatran minder dan 2 uur daarvoor is ingenomen.

Levensbedreigende bloeding:

- Beleid:**
- Zoals die van matig of ernstige bloeding (*Lab / Hemostase / Medicatie / Transfusie / Overig*)

- Medicatie:**
- Idarucizumab (Praxbind[®]) 2 x 2.5 g (in 50 ml) bolus injecties (met 5 minuten tussen de injecties). Indien niet beschikbaar: Cofact[®]: **50 IU/kg** in maximaal 2 ml/min i.v. (*Dosering: 250 IU = 10 ml (Cofact[®] Sanquin)*) en/of recombinant factor VIIa (Novoseven[®]) bolus van 90 µg/kg

Beleid rondom operatieve ingrepen bij dabigatran gebruik

Acute operaties (binnen 2 uur)

Bepaal aPTT, kreatinine, T, Hb.

Bepaal tijdstip laatste inname dabigatran

Optimaliseer hemostase. Overweeg bij verlengde aPTT en/of inname van dabigatran ≤ 12 uur en/of hoog bloedingsrisico operatie toediening van het dabigatran antidotum idarucizumab (Praxbind[®]) 2 x 2.5 g (in 50 ml) bolus injecties (met 5 minuten tussen de injecties). Indien niet beschikbaar overweeg 4-factorenconcentraat (Cofact[®]) of recombinant factor VIIa (Novoseven[®])

Als trombocyten $< 50 \times 10^9/L$ overweeg trombocytentransfusie (zn. i.o.m. hematoloog)

Semi-acute operaties (2-12 uur)

Bepaal aPTT, kreatinine, T, Hb.

Bepaal tijdstip laatste inname dabigatran

Indien mogelijk stel operatie uit tot aPTT genormaliseerd is of (afhankelijk van nierfunctie) één halfwaardetijd is verstreken (normaal is 12 uur, zie ook verder in tabel 2)

Electieve operaties

Dit is afhankelijk van het operatieve bloedingrisico. Indien een volledig normale stolling nodig is kan de aPTT pre-operatief worden bepaald. Bij een normale aPTT uitslag is het antistollend effect van dabigatran (vrijwel) afwezig (NB. tenzij dabigatran < 2 uur daarvoor is ingenomen, zie ook tabel 1).

Ingrepen met laag bloedingsrisico: Dabigatran hoeft niet gestaakt te worden

Voorbeelden laag bloedingsrisico ingrepen:

- Tandheelkundige ingrepen (extractie 1-3 tanden of kiezen, operatieve verstandskiesverwijdering, paradontale behandeling, wortelkanaalbehandeling, abcesincisie, implantaten, mondhygieniste)
- Kleine dermatologische ingrepen, flebologische te weten endovacuulaire ablatie (radiofrequent/laser), kleine ambulante flebectomie vlg's Muller
- Cataract en glaucoom operaties indien geen retrobulbaire anesthesie
- Diagnostische pleurapunctie
- Iedere andere ingreep waarbij goede lokale hemastose mogelijk is
- Diagnostische intrauteriene ingrepen

Ingrepen met standaard bloedingsrisico: Dabigatran tijdelijk staken (zie tabel 2)

Voorbeelden intermediair bloedingsrisico ingrepen:

- Hartcatheterisatie
- Ritme-ablaties
- Flebecetomie groot ambulant vlgS Muller
- Colonoscopie zonder verwijdering van grote poliepen
- Ongecompliceerde laparoscopische procedures (bv. cholecystectomie)
- Therapeutische hysteroscopische en intrauteriene ingrepen, abortus curretage/APLA
- PEG plaatsing
- Radiologische puncties en/of stenting met goede hemostase mogelijkheid
- PTA met/zonder stentplaatsing
- Vaatchirurgie met beperkt weefseltrauma (bv. Shuntoperaties, liesarteriële obstructie)
- Bronchoscopie. Endobronchiale echografie met punctie. Transoesophagale echografie met punctie. Thoracoscopie. Plaatsen thoraxdrain.

Ingrepen met een hoog bloedingsrisico: Dabigatran tijdelijk staken (zie tabel 2)

Voorbeelden hoog bloedingsrisico ingrepen:

- Hartchirurgie (inclusief pericardiale ingrepen)
- Inbrengen van pacemaker of ICDs
- Neurochirurgische ingrepen (intracerebraal, intrasпинаal, epiduraal)
- Epidurale of spinale anesthesie
- Grote herniaoperaties
- Grote buikchirurgie
- Uterusexstirpatie (abdominaal, vaginaal, TLH), prolapschirurgie, sectio, curretage mola zwangerschap
- Chirurgie met uitgebreide weefselbeschadiging (maligniteit, gewrichtsartroplastiek, plastische reconstructies)
- Grote urologische ingrepen
- Vaatchirurgische met veel weefseltrauma, retroperitoneaal vaatchirurgie, abdominale vaatchirurgie
- Colonoscopie met verwijdering grote poliepen
- ERCP met papillotomie
- GE dilataties (colon/oesophagus/duodenum)
- Radiologische puncties en/of stenting zonder goede hemostase mogelijkheid
- Schildklieroperaties

Tabel 2. onderbreken dabigatran voorafgaand aan operatieve ingreep

GFR(ml/min)	Halfwaardetijd(uren)	Tijdstip van laatste dosis vóór ingreep:	
		Standaard bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
> 50	13 (11-22)	24 uur	48 uur
30-50	18 (13-23)	48 uur	72 uur

Overbruggingstherapie

Door de korte halfwaarde van dabigatran is overbruggingstherapie (met LMWH) over het algemeen niet nodig. Bij hoog trombo-embolisch risico moet overwogen worden sneller te herstarten met dabigatran na de operatie (zie volgend kader).

Dabigatran herstart na (electieve) operatie

Herstart als complete hemostase. Aangezien dabigatran al na 2 uur therapeutisch antistollend is, is het advies bij een standaard bloedingrisico 24-48 uur na de operatie te herstarten met dabigatran. Bij een hoog bloedingsrisico 48-72 uur na de operatie starten. Bij een patient met een hoog trombo(-embolie)risico (bv. bij CHA₂DS₂-VASc score \geq 4 bij patient met

boezemfibrilleren of diep veneuze trombose in de afgelopen 4 weken) moet overwogen worden bij goede hemostase dabigatran te starten op de avond van de dag van de ingreep. Daarnaast kan bij recente DVT een vena cava filter overwogen worden.

Behandeling van acuut herseninfarct met thrombolysie

Indien mogelijk thrombolysie uitstellen tot > 4 uur na laatste inname en normalisatie aPTT
In de eerste 2 weken na invaliderend herseninfarct is dabigatran gecontraïndiceerd. Bij TIA kan wel de dag erna worden gestart. Bij een niet invaliderend CVA na 7 dagen.

Anesthesie bij acute ingrepen

Binnen 48 uur na inname dabigatran bij voorkeur algehele anesthesie en geen spinaal, epiduraal, diepe perifere zenuwblokkaden. Indien er toch een harde indicatie bestaat voor spinaal, epiduraal dan ter overweging idarucizumab (Praxbind®) 2 x 2.5 g (in 50 ml) bolus injecties (met 5 minuten tussen de injecties).
Over neuraxisblokkades is geen informatie.

Lumbaalpunctie

Er zijn geen data bekend hierover.

Referenties:

1. E Eerenberg, PW Kamphuisen, MK Sijpkens, JC Meijers, HR Buller, MM Levi. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2011; 124: 1573-79.
2. JS de Jong, R Vink, P Henny, RBA van den Brink, M Levi, PW Kamphuisen. Perioperatieve onderbreking van antistollingsmiddelen in de dagelijkse praktijk. *NTVG* 2009; 153(33):1622-1627
3. CBO Richtlijn Diagnostiek preventie en behandeling van veneuze tromboembolie en secundaire preventie arteriele trombose. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2009.
4. The task force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *EJH* 2010; 31; 2369-29
5. Focused update of the ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs253
6. Commissie van Nederlandse beroepsverenigingen. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingmiddelen. [Http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Leidraad+NOAC.pdf](http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Leidraad+NOAC.pdf)
7. Gezondheidsraad rapport. Nieuwe antistollingsmiddelen een gedoseerde introductie. [Http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201207antistollingsmiddelen.pdf](http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201207antistollingsmiddelen.pdf)
8. Summary of Product Characteristics (SmPC) Dabigatran.
9. Idarucizumab for dabigatran reversal. Pollack C, Reilly P, Eikelboom J, et al. *NEJM* 2015; 373: 511-520.