

Onderwerp

Bloedingen tijdens apixaban (Eliquis[®]) gebruik
Operatieve ingrepen tijdens apixaban (Eliquis[®]) 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 apixaban gebruik
Het tijdelijk stoppen van apixaban rondom een operatieve ingreep

Toepassingsgebied

SEH, cardiologie, chirurgie, OK afdeling

Achtergrond Apixaban:

Apixaban is een oraal antistollingsmiddel dat specifiek stollingsfactor Xa remt. Het antistollend effect van apixaban is vergelijkbaar met dat van de vitamine K antagonisten (bv. acenocoumarol/sintromitis/fenprocoumon/marcoumar).

Apixaban wordt 2 maal daags ingenomen en heeft een halfwaardetijd van 12 uur. De maximale concentratie wordt 3 - 4 uur na inname bereikt. De eliminatie is 75% hepato-biliair en 25% renaal. Er is geen doseringaanpassing bij gering of matige nierinsufficiëntie (GFR 30-90 ml/min). Wel dient de dosering verlaagd te worden naar 2 x 2.5 mg per dag als 2 van de volgende drie factoren aanwezig zijn: leeftijd \geq 80 jaar, gewicht \leq 60 kg, creatinine $>$ 133 micromol/L). Apixaban is in Nederland gecontraïndiceerd bij een GFR $<$ 30 ml/min.

De huidige indicaties voor apixaban zijn: preventie van thrombo-embolie na heup- of knie operatie en preventie van thrombo-embolie bij atriumfibrilleren. .

Stollingstesten

De PTT, aPTT en INR worden nauwelijks beïnvloed door apixaban. Daarom kunnen deze testen niet worden gebruikt om na te gaan of een patient (een werkzame dosering) apixaban gebruikt. Hoewel bij de behandeling met apixaban monitoring niet nodig is kan in uitzonderlijke situaties middels een specifieke stollingstest (Rotachrom[®] anti-factor Xa assay (OLVG/AMC) de dosering apixaban worden bepaald.

Bloedingen tijdens apixaban 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 apixaban gebruik

Algemeen: Als apixaban minder dan 2 uur daarvoor is ingenomen: overweeg oraal actieve kool of maagspoeling. Als apixaban tussen de 2 en 6 uur daarvoor is ingenomen overweeg oraal actieve kool.

Beleid bij bloedingen tijdens apixaban gebruik

Geringe of milde bloeding:

Hemostase:

- Lokale hemostase

Medicatie:

- Apixaban 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 apixaban minder dan 6 uur daarvoor is ingenomen.
- Overweeg maagspoeling als apixaban minder dan 2 uur daarvoor is ingenomen

Matig of ernstige bloeding:

Lab:

- Hb, Ht, T, kruisbloed, kreatinine, Na, K, PTT, aPTT.
NB. De hoogte van de PTT uitslag geeft geen weerspiegeling van de mate van antistolling. Een normale PTT geeft aan dat er geen antistollend effect van apixaban aanwezig is (tenzij apixaban < 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
- Cofact[®]: 25-50 IU/kg in maximaal 2 ml/min i.v.
(Dosering: 250 IU = 10 ml (Cofact[®] Sanquin))
- Overweeg orale actieve kool als apixaban minder dan 6 uur daarvoor is ingenomen

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

Levensbedreigende bloeding:

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

- Medicatie:*
- Cofact[®]: **50 IU/kg** in maximaal 2 ml/min i.v.
(*Dosering: 250 IU = 10 ml (Cofact[®] Sanquin)*)
 - Overweeg recombinant factor VIIa (Novoseven[®]) bolus van 90 µg/kg

Beleid rondom operatieve ingrepen bij apixaban gebruik

Acute operaties (binnen 2 uur)

Bepaal kreatinine, T, Hb.

Bepaal tijdstip laatste inname apixaban

Indien inname < 2 uur: overweeg Cofact[®], recombinant factor VIIa

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

Semi-acute operaties (2-12 uur)

Bepaal kreatinine, T, Hb.

Bepaal tijdstip laatste inname apixaban

Indien mogelijk stel operatie uit totdat één halfwaardetijd (12 uur) is verstreken.

Electieve operaties

Dit is afhankelijk van het operatieve bloedingrisico.

Ingrepen met laag bloedingrisico: Apixaban hoeft niet gestaakt te worden

Voorbeelden laag bloedingrisico 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 vlgS 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 intermediair bloedingrisico: Apixaban 24 uur staken

Voorbeelden intermediair bloedingrisico ingrepen:

- Hartcatheterisatie
- Ritme-ablaties
- Flebectomie groot ambulant vlgS Muller
- Colonoscopie zonder verwijdering van grote poliepen
- Ongecompliceerde laparoscopische procedures (bv. cholecystectomie)
- Therapeutische hysteroscopische en intrauteriene ingrepen, abortus curetage/APLA
- PEG plaatsing

- Radiologische puncties en/of stenting met goede hemostase mogelijkheid
- PTA met/zonder stentplaatsing
- Vaatchirurgie met beperkt weefseltrauma (bv. Shuntoperaties, liesarterieobstructie)
- Bronchoscopie. Endobronchiale echografie met punctie. Transoesophagale echografie met punctie. Thoracoscopie. Plaatsen thoraxdrain.

Ingrepen met een hoog bloedingsrisico: Apixaban 48 uur staken

Voorbeelden hoog bloedingsrisico ingrepen:

- Hartchirurgie (inclusief pericardiale ingrepen)
- Inbrengen van pacemaker of ICDs
- Neurochirurgische ingrepen (intracerebraal, intraspinaal, 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

Overbruggingstherapie

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

Apixaban herstart na (electieve) operatie

Herstart als complete hemostase. Aangezien apixaban al na 3-4 uur therapeutisch antistollend is, is het advies bij een standaard bloedingrisico 24-48 uur na de operatie te herstarten met apixaban. 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 ≥ 4 bij patient met boezemfibrilleren of diep veneuze trombose in de afgelopen 4 weken) moet overwogen worden bij goede hemostase apixaban 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 thrombolyse

Er is beperkte ervaring met thrombolytica tijdens apixaban gebruik. Indien harde indicatie voor thrombolyse dit uitstellen tot > 4 uur na laatste inname van apixaban.

In de eerste 2 weken na herseninfarct is apixaban gecontraïndiceerd. Bij TIA kan wel de dag erna worden gestart.

Anesthesie bij acute ingrepen

Geen spinaal, epiduraal, diepe perifere zenuwblokkaden binnen 48 uur na inname apixaban.

Er is geen contraïndicatie voor algehele anesthesie. Over neuraxisblokkades is geen informatie.

Spinale of epidurale anesthesie of punctie

Voorafgaand aan neuraxiale interventie dient de arts het mogelijke voordeel tegen het risico bij de patiënt die met antistollingsmiddelen wordt behandeld.



Geen spinaal, epiduraal of diepe perifere zenuwblokkaden binnen 48 uur na inname apixaban.
Er is geen contra-indicatie voor algehele anesthesie.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van apixaban en epidurale of intrathecale verblijfskatheters. Epidurale of intrathecale verblijfskatheters moeten ten minste 5 uur vóór de *eerste* dosis apixaban worden verwijderd. Na verwijdering en de start van apixaban moeten patiënten frequent worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van neurologische functiestoornissen. Indien de noodzaak daartoe bestaat dient tussen de laatste dosis apixaban en de verwijdering van de katheter een tijdsinterval van 20–30 uur (d.w.z. 2 x de halfwaardetijd) verstrijken. De volgende dosis apixaban mag op zijn vroegst 5 uur na de verwijdering van de katheter gegeven worden. Over neuraxisblokkades is geen informatie.

Referenties:

1. E Eerenberg, PW Kamphuisen, MK Sijpkens, JC Meijers, HR Buller, MM Levi. Reversal of rivaroxaban and apixaban 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):16221627
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)