

Onderwerp

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

Toepassingsgebied

SEH, cardiologie, chirurgie, OK afdeling

Achtergrond Edoxaban

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

Edoxaban heeft een korte halfwaardetijd van 9 tot 11 uur (bij een normale nierfunctie) en wordt 1 maal daags ingenomen. De maximale concentratie wordt 2 tot 4 uur na inname bereikt. De eliminatie is 1/3 renaal. De dosering moet worden verlaagd bij een verminderde nierfunctie (GFR 30-50 ml/min), bij gewicht < 60 kg, bepaalde co-medicatie en is gecontraïndiceerd bij een GFR < 30 ml/min.

De huidige indicaties voor edoxaban zijn: preventie van embolie bij atriumfibrilleren, behandeling van DVT en longembolie en preventie van recidief DVT en longembolie.

Stollingstesten

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

Bloedingen tijdens edoxaban 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 intracraniele bloeding

Beleid bij bloedingen tijdens edoxaban gebruik

Geringe of milde bloeding:

Hemostase: • Lokale hemostase

Medicatie:

- Edoxaban 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 edoxaban minder dan 2 uur daarvoor is ingenomen

Matig of ernstige bloeding:

Lab:

- Hb, Ht, T, kruisbloed, kreatinine, Na, K, PT, aPTT.
NB. De hoogte van de PT of aPTT uitslag geeft geen weerspiegeling van de mate van antistolling. Een normale PT of aPTT geeft aan dat er geen antistollend effect van edoxaban aanwezig is (tenzij edoxaban < 2 uur daarvoor is ingenomen!).

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 edoxaban minder dan 2 uur daarvoor is ingenomen

Transfusie:

- Erytrocyttransfusie (zie ook iDoc: massaal bloedverlies)
- FFP na elke 3^e erytrocyttransfusie
- Thrombocytentransfusie bij trombopenie (< 50 x 10⁹/L) of plaatjesremming

Overig:

- Overweeg dat maagspoeling een optie kan zijn in specifieke gevallen als edoxaban 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 edoxaban gebruik

Acute operaties (binnen 2 uur)

Bepaal PT, aPTT, kreatinine, T, Hb.

Bepaal tijdstip laatste inname edoxaban

Indien inname < 2 uur en/of PT en/of aPTT verlengd: overweeg Cofact[®], recombinant factor VIIa

Als trombocyten < 50 x 10⁹/L overweeg trombocytentransfusie (zn. i.o.m. hematoloog)

Semi-acute operaties (2-12 uur)

Bepaal PT, aPTT, kreatinine, T, Hb.

Bepaal tijdstip laatste inname edoxaban

Indien mogelijk stel operatie uit tot PT en aPTT genormaliseerd zijn 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 PT en aPTT pre-operatief worden bepaald. Bij een normale PT en aPTT uitslag is het antistollend effect van edoxaban (vrijwel) afwezig afwezig (NB. tenzij edoxaban < 2 uur daarvoor is ingenomen).

Ingrepen met laag bloedingsrisico: Edoxaban 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: Edoxaban 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, liesarterieobstructie)
- Bronchoscopie. Endobronchiale echografie met punctie. Transoesophagale echografie met punctie. Thoracoscopie. Plaatsen thoraxdrain.

Ingrepen met een hoog bloedingsrisico: Edoxaban 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 edoxaban voorafgaand aan operatieve ingreep

GFR(ml/min)	Halfwaardetijd(uren)	Tijdstip van laatste dosis vóór ingreep	
		Standaard bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
>30	12 (10-14)	24 uur	48 uur

Overbruggingstherapie

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

Edoxaban herstart na (electieve) operatie

Herstart als complete hemostase. Aangezien edoxaban al na 2 uur therapeutisch antistollend is, is het advies bij een standaard bloedingrisico 24-48 uur na de operatie te herstarten met edoxaban. 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 edoxaban 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 thrombolys

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

Anesthesie bij acute ingrepen

Geen spinaal, epiduraal, diepe perifere zenuwblokkaden binnen 48 uur na inname edoxaban. Er is geen contraïdicatie voor algehele anesthesie. 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 edoxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2011; 124; 1573-79.
2. <http://www.fk.cvz.nl/>
3. 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
4. CBO Richtlijn Diagnostiek preventie en behandeling van veneuze tromboembolie en secundaire preventie arterieel trombose. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2009.
5. The task force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *EJH* 2010; 31; 2369-29
6. Focused update of the ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs253
7. Commissie van Nederlandse beroepsverenigingen. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. [Http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Leidraad+NOAC.pdf](http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Leidraad+NOAC.pdf)
8. 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)