

Richtlijn

Neuraxisblokkade en antistolling

Colofon

Neuraxisblokkade en antistolling
ISBN 90-8523-006-3



© 2004, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie,
Postbus 20063, 3502 LB Utrecht
www.anesthesiologie.nl
Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten) kunt u zich wenden tot de uitgever.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. 0172-47 61 91
E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl



De richtlijn 'Neuraxisblokkade en antistolling' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialist in het kader van de Meerjarenaafspraken (1998) Curatieve Somatische Zorg met het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport, dat voor het EBRO-programma de financiële middelen ter beschikking stelt.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend anesthesioloog. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van een goede zorg voor de patiënt afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Richtlijn

Neuraxisblokkade en antistolling

Initiatief:

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Met methodologische ondersteuning van het:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

In het kader van het programma:‘Ontwikkelen en Implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen’
van de Orde van Medisch Specialististen (OMS)

Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep	6
Algemene inleiding	7
1. Incidentie van neuraxiale hematomen na neuraxisblokkade	II
2. Opsporen van patiënten met een verhoogde bloedingsneiging	13
3. Beoordelen van de ernst van een reeds vastgestelde verhoogde bloedingsneiging	15
4. Enkelvoudige anticoagulantia	19
4.1 Trombocytenaggregatieremmers	19
4.1.1 Acetylsalicylzuur	19
4.1.2 Clopidogrel (Plavix®)	19
4.1.3 NSAID's (niet-salicylaatverbindingen)	20
4.1.4 Matig selectieve en zeer selectieve COX-2-remmers	20
4.1.5 GPIIb/IIIa-receptorantagonisten	21
4.2 Coumarinederivaten	22
4.3 Laagmoleculaire heparine (LMWH)	24
4.3.1 Laagmoleculair-gewichtheparinen (LMWH) in profylactische en therapeutische dosering	24
4.3.2 'Single shot' spinale (subarachnoidale) anesthesie	25
4.3.3 Epidurale anesthesie (met of zonder katheter) en continue spinale anesthesie	26
4.3.4 Pentasacharide	31
4.4 Ongefractioneerde heparine (UH)	34
4.4.1 Inleiding	34
4.4.2 Ongefractioneerde heparine subcutaan preoperatief	35
4.4.3 Ongefractioneerde heparine (intravasaal) peroperatief	36
4.4.4 Ongefractioneerde heparine (intraveneus) peroperatief volledig (in de cardiochirurgie)	37
4.4.5 Ongefractioneerde heparine therapeutisch, continu intraveneus	38
4.5 Thrombolytica/fibrinolytica	38
5. Monitoring postoperatief	41
Bijlage:	
Overzicht anticoagulantia en de gebruikelijke (onderhouds)doseringen	43

Samenstelling werkgroep

- Prof. dr. J.W. van Kleef, anesthesioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, voorzitter
- Prof. dr. J.J. de Lange, anesthesioloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam, vice-voorzitter
- Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, adjunct-directeur Medisch Specialistische Kwaliteit, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris
- C.Th.J.M. Doreleijers, anesthesioloog, Ziekenhuis St. Jansdal, Harderwijk
- Dr. M.J.M. Gielen, anesthesioloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen (tot 01-06-2001)
- Dr. R. Grouls, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- L.J. Hoogenboom, anesthesioloog, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Prof. dr. P.C. Huijgens, internist/hematoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- F.J.P.M. Huygen, anesthesioloog, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Rotterdam
- W.A. Visser, anesthesioloog, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Prof. dr. W.W.A. Zuurmond, anesthesioloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Algemene inleiding

Aanleiding

Een neuraxiaal hematoom na neuraxisblokkade is een zeldzame, maar ernstige complicatie. Onder een neuraxisblokkade wordt verstaan een reversibele blokkade van myelum en/of de uittredende wortels, teweegebracht door de effecten van lokale anaesthetica, al of niet in combinatie met opioïden, nadat deze zijn ingespoten in de epidurale of subarachnoïdale (spinale) ruimte of een combinatie hiervan (gecombineerde spinale/epidurale anesthesie). In deze richtlijn zal als regel de naam neuraxisblokkade als algemeen begrip worden gehanteerd tenzij specifiek een bepaalde techniek wordt bedoeld die voor de lezer wordt geëxpliciteerd (zie LMWH en spinale anesthesie).

In de besluitvorming over de vraag of regionale (neuraxis)blokkade bij een bepaalde operatie geïndiceerd is en of het bestaande antistollingsbeleid eventueel dient te worden aangepast, zal altijd het risico van het optreden van een neuraxiaal hematoom afgewogen moeten worden tegen het risico van het ontstaan van trombose en embolieën en/of het nadelig beïnvloeden van het operatieresultaat bij vaatchirurgie (tromboserende van arteriële reconstructies).

Een neuraxisblokkade kan resulteren in een hematoom leidend tot een caudasyndroom of een dwarslaesie (minder dan 1:150.000 na epidurale anesthesie en minder dan 1:220.000 na spinale anesthesie).¹ Een neuraxiaal hematoom kan echter ook spontaan optreden.²⁻⁴ Ten slotte kan een hematoom ook een direct gevolg zijn van het chirurgisch handelen.⁵ Door het toegenomen gebruik van anticoagulantia – in het bijzonder van de laagmoleculair-gewicht-heparinen (LMWH) – ter preventie van arteriële en veneuze trombo-embolieën en de mogelijk daarmee samenhangende verhoogde incidentie van neuraxiale hematomen, is er meer bezorgdheid ontstaan over neuraxisblokkade in combinatie met deze medicamenten. Ook in Nederland zijn dergelijke gevallen voorgekomen. Het is een dermate ernstige complicatie dat de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie heeft besloten een richtlijn op te stellen. Overigens zijn ook in andere landen richtlijnen verschenen.⁶⁻⁸

Doelstelling/doelgroep

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de preventie van een neuraxiaal hematoom bij een neuraxisblokkade uitgevoerd in combinatie met medicamenteuze vormen van antistolling. De richtlijn heeft betrekking op patiënten bij wie een neuraxisblokkade wordt gestart, onderhouden of beëindigd bij gelijktijdige aanwezigheid van de farmacodynamische effecten van antistollingsmedicatie. Hierbij wordt geen specifiek onderscheid gemaakt tussen leeftijd en geslacht.

De richtlijn is bedoeld voor alle bij het onderwerp betrokken medische disciplines.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

Ondanks het feit dat de incidentie van neuraxiale hematomen na een neuraxisblokkade laag is, is deze complicatie dusdanig ernstig dat het opstellen van een richtlijn noodzakelijk werd geacht. Vanwege de lage incidentie beperken de literatuurgegevens zich tot casuïstische mededelingen en overzichtsartikelen.

Samenstelling werkgroep

Het betreft een monodisciplinaire richtlijn met een multidisciplinaire invalshoek. De werkgroep bestond tijdens de eerste vergadering uit acht anesthesiologen. Tijdens een inventarisatie bleek dat aanvullende expertise van aanpalende beroepsgroepen noodzakelijk was. De werkgroep is daartoe aangevuld met een hematoloog en een ziekenhuisapotheker. Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenwichtige samenstelling wat betreft academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. Twee werkgroepleden, de voorzitter en de vice-voorzitter, hebben in samenwerking met het CBO een discussiestuk geschreven en een hoofdstukindeling gemaakt. De overige werkgroepleden is vervolgens een hoofdstuk toegewezen om daaraan invulling te geven volgens de CBO-methodiek. De gebundelde concepten zijn vervolgens binnen de voltallige werkgroep besproken en op elkaar afgestemd. Hoewel de afzonderlijke tekstgedeelten door individuele werkgroepleden zijn voorbereid, is dit document geschreven uit naam van de gehele werkgroep.

Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is – voor zover mogelijk – gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht in de databases *Medline* en *Embase* tot januari 2000. De literatuur uit de belangrijkste tijdschriften werd daarna door de werkgroepleden wel bijgehouden, maar niet systematisch verzameld. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden buitenlandse richtlijnen over neuraxisblokkade en antistolling bestudeerd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt die is vermeld in *tabel 1*.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht	
Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde studies) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische studies van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek:	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie. Het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarin meerdere, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Niveau van bewijs van de conclusies	
1	één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

In de hiërarchie van validiteit van onderzoek komt de *randomised controlled trial* (RCT) op de eerste plaats, gevolgd door verschillende vormen van niet-experimenteel, vergelijkend onderzoek: patiëntcontroleonderzoek en cohortonderzoek. Dat geldt niet alleen voor het interventie-onderzoek, maar ook voor onderzoek naar nadelige effecten van geneesmiddelen, zoals een neuraxiaal hematoom en als gevolg daarvan een dwarslaesie na een punctie in de epidurale of spinale ruimte. Ook in onderzoek naar bijwerkingen wordt de hoogste graad van bewijs voor een samenhang tussen agens en complicatie in principe geleverd door een experimentele vergelijking tussen patiënten met en zonder neuraxisblokkade. Echter, om ernstige (veelal ook late) bijwerkingen op te sporen en een harde uitspraak te kunnen doen over de vermeende relatie tussen oorzaak en gevolg, bieden RCT's door hun geringe omvang en korte follow-upduur vaak onvoldoende informatie. Bovendien is het niet ethisch patiënten in het kader van een experiment bewust een neuraxisblokkade te geven in combinatie met een risicovolle vorm van antistolling. Uitspraken over ernstige bijwerkingen zullen dan

ook meestal op cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek of – als dat niet voorhanden is – op patiëntenseries en casuïstische mededelingen zijn gebaseerd. De samenstellers van deze richtlijn hebben uitsluitend gebruik kunnen maken van patiëntenseries en casuïstische mededelingen.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op wetenschappelijk bewijs gebaseerde inzichten en aanbevelingen van de beroepsgroep waaraan de individuele zorgverlener zich committeert om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kan hier zo nodig van worden afgeweken. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Het is van belang dat dit zo goed mogelijk met argumentatie wordt gedocumenteerd.

Literatuur

1. Tryba M. Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und Nieder-molekulare Heparine: Pro Anästh Intensivmed Nottfallmed Schmerzther 1993;28:179-81.
2. Groen RJ, Ponssen H. The spontaneous spinal epidural hematoma. A study of the etiology [review]. J Neurol Sci 1990;98:121-38.
3. Metzger G, Singbartl G. Spinal epidural hematoma following epidural anesthesia versus spontaneous spinal subdural hematoma. Two case studies. Acta Anaesthesiol Scand 1991;35:105-7.
4. Russell NA, Benoit BG. Spinal subdural hematoma – a review. Surg Neurol 1983;20:133-7.
5. Coupland GAE. Paraplegia: a complication of excision of abdominal aortic aneurysm. Surgery 1968;64:878-81.
6. Tryba M. Hämostaseologische Voraussetzungen zur Durchführung von Regionalanaesthesien. Regional Anaesthesie 1989;12:127-31.
7. Brichaut JF, Ickx B, Gautier P, Jaucot J, Vandermeulen E, Vercauteren M. Belgium guidelines concerning drug induced alteration of coagulation and central neuraxial anaesthesia. ESRA 2000;225-8.
8. Støen R, Breivik H, Grimstad J, Sellevold O, Stenseth R. NAF Konsensus Norsk Anesthesiologisk Forening, 1999.

Hoofdstuk 1

Incidentie van neuraxiale hematomen na neuraxisblokkade

Vandermeulen et al. hebben in 1994 alle tot dan toe bekende gevallen van neuraxiale hematomen na neuraxisblokkade verzameld die tussen 1906 en 1994 zijn gepubliceerd.¹ Het ging in totaal om 61 patiënten, waaronder vijf zwangeren en vier met wervel-/ruggenmergafwijkingen, zoals spina bifida occulta, spinaal ependymoom en spinaal angioom. In 42 van de 61 gevallen (68%) was het neuraxiaal hematoom ontstaan na een neuraxisblokkade bij patiënten met een hemostasestoornis. Van deze 42 hadden 25 patiënten of intraveneus heparine (n = 18), of subcutaan heparine (n = 3) of LMWH (n = 4) gekregen. Nog eens vijf patiënten hadden waarschijnlijk heparine toegediend gekregen tijdens een vaatoperatie. Bij de overige 12 patiënten was sprake van coagulopathie, trombocytopenie, behandeling met trombocytenaggregatiemmers, orale anticoagulantia, thrombolytica of dextran 70, al of niet in combinatie met chronisch alcoholgebruik of chronische nierinsufficiëntie direct voor of na de neuraxisblokkade. Ook het vrouwelijk geslacht en hogere leeftijd leken een risicofactor te zijn. Bij 25% van de gevallen was het moeilijk de punctie uit te voeren, bij 25% was deze bloedig en bij 20% was het noodzakelijk meerdere puncties te verrichten alvorens het gewenste effect werd bereikt. Bij elkaar opgeteld was er bij 87% van de 61 patiënten sprake van ofwel een hemostasestoornis ofwel een moeilijke punctie. Opmerkelijk was dat bij de patiënten bij wie een intrathecale/epidurale katheter in situ was, het hematoom in de helft van de gevallen (15 van de 32) na het verwijderen van de katheter ontstond.

Wulf analyseerde 51 gevallen die in de literatuur zijn verschenen tussen 1966 en 1995. Van de door deze auteur vermelde risicofactoren zijn vermeldenswaard: moeilijke of traumatische katheterinsertie en spondylitis ankylopoetica (morbus Bechterew).² Met betrekking tot deze laatste complicatie is ook in Nederland ten minste één geval bekend (persoonlijke mededeling). Of deze aandoening op zichzelf een verhoogd risico inhoudt, is niet bekend. Het is echter zeker zo dat neuraxisblokkade, indien de techniek bij deze patiënten technisch uitvoerbaar is, vaak gepaard gaat met moeilijke of traumatische puncties.

Een ernstige waarschuwing werd gegeven door Horlocker en Wedel in een editorial in *Anesthesia and Analgesia* getiteld: *Spinal and epidural blockade and perioperative low molecular weight heparine: smooth sailing on the Titanic*.³ Hierin wordt de Amerikaanse ervaring met het gebruik van LMWH kritisch beoordeeld aan de hand van 40 gevallen van neuraxiale hematomen die in relatief korte tijd zijn ontstaan tijdens het gelijktijdig gebruik van LMWH, overigens in hogere doseringen dan in Europa gebruikelijk zijn.

Conclusie

Niveau 3

Een neuraxiaal hematoom na neuraxisblokkade is een uiterst zeldzame complicatie, ook tijdens gelijktijdige tromboseprofylaxe.^{1,2} De meeste gepubliceerde gevallen zijn ontstaan bij verschillende ‘samenwerkende’ risicofactoren.

Aanbeveling

Een neuraxiaal hematoom is dermate ernstig dat, in geval van aanwezigheid van risicofactoren, richtlijnen noodzakelijk zijn om een dergelijke complicatie te voorkomen.

Literatuur

1. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermijlen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
2. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haemotoma. *Can J Anaesth* 1996;43:1260-71.
3. Horlocker TT, Wedel DJ. Spinal and epidural blockade and perioperative low molecular weight heparin: smooth sailing on the Titanic. *Anesth Analg* 1998;86:1153-6.

Hoofdstuk 2

Opsporen van patiënten met een verhoogde bleedingsneiging

Een verhoogde bleedingsneiging is een klinische diagnose. Men komt deze op het spoor door een goed afgenomen anamnese, waarin de volgende punten aan de orde dienen te komen:

- huidige bleedingsneiging, plaats van bleedingsneiging;
- anamnese van bleedingsneiging;
- anamnese van ingrepen, met name tandheelkundige ingrepen en tonsillectomieën;
- huidig medicijngebruik;
- contacten met artsen en de daaraan verbonden ziektebeelden in de laatste vijf jaar.

De volgende vragen geven de meeste informatie:

- Heeft u ooit lang gebloed of een zwelling ontwikkeld na een snee of beet in de tong, wangzak of lip?
- Heeft u ooit spontaan blauwe plekken groter dan een euro ontwikkeld?
- Hoe vaak zijn gebitselementen getrokken en wat was de langste nabloedingstijd?
- Welke operaties onderging u? Heeft u daarbij ooit bleedingsproblemen gehad?
- Heeft u de afgelopen vijf jaar een arts bezocht? Zo ja, waarom?
- Welke medicijnen gebruikte u de laatste tien dagen? Heeft u pijnstillers zoals acetylsalicylzuurbetrukkende middelen of soortgelijke middelen gebruikt? Bent u onder controle bij de trombosediens?
- Zijn er familieleden met bleedingen na operaties of met spontaan optredende blauwe plekken?

Vervolgens kan op grond van de anamnese worden bepaald of sprake is van een aangeboren dan wel een verworven verhoogde bleedingsneiging. Deze laatste bestaat vaak op basis van medicatie zoals heparine, laagmoleculaire heparine, coumarinederivaten of acetylsalicylzuur, of bij ziekten die aanleiding geven tot een verandering in lever- of nierfunctie of bij ziekten van bloed of beenmerg.

Indien er (op basis van de anamnese) redenen zijn om aan te nemen dat een aangeboren verhoogde bleedingsneiging bestaat, kan een volledig hemostaseonderzoek hierover uitsluitel geven. Dit onderzoek is noodzakelijk voor het stellen van de onderliggende diagnose. Het onderzoek bestaat uit het verrichten van een bleedingtijd, oriënterende stoltijden, telling van het aantal trombocyten en het verrichten van een specifieke bepaling voor de eventuele aanwezigheid van de ziekte van Von Willebrand. Indien een specifieke diagnose wordt gesteld, moet contact worden gezocht met een internist-hematoloog voor verdere advisering.

Indien sprake is van een verworven verhoogde bloedingsneiging, is het beleid afhankelijk van het onderliggend lijden. Zo zal bij uremie worden gestreefd naar correctie van de hematocriet en kan eventueel desmopressine (Octostim® of Minrin®) worden toegediend ter vermindering van het klinische effect van de trombocytopathie.

Bij leverlijden zal een gecompliceerde combinatie worden gevonden van trombocytopenie en verminderde aanmaak van stollingsfactoren en zal het beleid gericht zijn op correctie van deze afwijking.

Conclusie

Niveau 4	Een verhoogde bloedingsneiging kan in eerste instantie door anamnese en lichamelijk onderzoek worden opgespoord en op basis hiervan door aanvullend hemostaseonderzoek worden getypeerd.
----------	--

Aanbeveling

Bij een patiënt met verdenking op het bestaan van een aangeboren verhoogde bloedingsneiging wordt een compleet hemostaseonderzoek verricht voor het stellen van een classificerende diagnose. Het onderzoek bestaat ten minste uit het verrichten van een bloedingstijd, oriënterende stoltijden, telling van het aantal trombocyten en het verrichten van een specifieke bepaling voor de aanwezigheid van de ziekte van Von Willebrand. Bij de aanwezigheid van een verworven verhoogde bloedingsneiging is het beleid afhankelijk van de onderliggende oorzaak.

Hoofdstuk 3

Beoordelen van de ernst van een reeds vastgestelde verhoogde bloedingsneiging

Bij patiënten die een verworven verhoogde bloedingsneiging hebben op basis van medicijngebruik, zijn het verdere beleid en de risico-inschatting sterk afhankelijk van het gebruikte medicament. Bij het gebruik van acetylsalicylzuur in welke dosering dan ook in een periode van drie à vijf dagen voorafgaand aan de ingreep, moet ervan worden uitgegaan dat het prostaglandinemetabolisme in de bloedplaatjes verstoord is. Dit leidt tot een wisselende bloedingsneiging, waarvan de ernst met geen enkele laboratoriumbepaling kan worden beoordeeld. Het verrichten van een bloedingstijd is van geen nut. Afhankelijk van de bijkomende factoren die het stollingsmechanisme beïnvloeden, moet worden beoordeeld of de verhoogde bloedingsneiging die door acetylsalicylzuur is opgewekt, van klinisch belang is.

Het gebruik van laaggedoseerde heparine of laagmoleculaire heparine in profylactische doseringen geeft als regel geen klinisch belangrijke bloedingsneiging. Het effect van genoemde medicamenten op de fibrinevorming is ongeveer twee uur na subcutane toediening het grootst. Afhankelijk van het gebruikte medicament is het effect 12 tot 24 uur na toediening het geringst.

De combinatie van laaggedoseerde heparine of laagmoleculaire heparine met acetylsalicylzuur geeft een wisselend verhoogde bloedingsneiging, waarvan de ernst met geen enkele laboratoriumtest is te beoordelen.

Het gebruik van coumarinederivaten geeft een bloedingsneiging waarvan de ernst wel – door middel van een laboratoriumtest – goed is te bepalen. Hiervoor wordt in Nederland de protrombinetijd gebruikt, uitgedrukt in de *International Normalized Ratio* (INR). De bloedingsneiging, opgewekt door coumarinederivaten, wordt als regel klinisch relevant geacht wanneer de INR groter is dan 2,0. Voor ingrepen waarbij geen lokale hemostase mogelijk is, wordt doorgaans een grens van 1,8 aangehouden. Een INR van 1,8 komt overeen met een stollingsfactorpercentage van ongeveer 20%. Dit percentage lijkt voldoende te zijn voor hemostase tijdens neuraxisblokkade (ter plaatse van niet te comprimeren bloedvaten).

Bij het gebruik van heparine of LMWH in therapeutische doseringen (zie pag. 44) ter behandeling van diepe veneuze trombose en longembolie is er altijd een verhoogde bloedingsneiging. Bij heparinegebruik is de bloedingsneiging min of meer te beoordelen op basis van een laboratoriumtest, de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT). Bij het gebruik van laagmoleculaire heparine in therapeutische dosering is er geen laboratoriumtest waarmee de mate van bloedingsneiging kan worden bepaald.

Afhankelijk van de halfwaardetijd van de gebruikte middelen dient de toediening daarvan kortere of langere tijd te worden onderbroken.

Een bloedingsneiging op basis van trombocytopenie is doorgaans klinisch relevant wanneer het aantal trombocyten gedaald is beneden $50 \times 10^9/l$. De bloedingsneiging hangt sterk af van de kwaliteit van de bloedplaatjes, en die is gerelateerd aan de onderliggende aandoening. Bij het bestaan van een auto-immuuntrombocytopenie kan doorgaans een lager aantal trombocyten worden geaccepteerd. Een trombocytopenie bij diffuse intravasale stolling gaat daarentegen vergezeld van een stoornis in de fibrinevorming, waardoor de bloedingsneiging bij hetzelfde aantal trombocyten groter zal zijn. Bij preëclampsie en het HELLP-syndroom is sprake van een geïsoleerde trombocytopenie door perifeer verbruik, met op zich een normale functie. Alvorens een ingreep te doen bij een patiënt met trombocytopenie dient derhalve de oorzaak ervan te zijn vastgesteld. Afhankelijk daarvan kan worden besloten bij welk aantal trombocyten neuraxisblokkade nog kan worden toegepast. Bij een geïsoleerde trombocytopenie zonder vermoeden van een abnormale functie is het redelijk een aantal van $50 \times 10^9/l$ als ondergrens voor neuraxisblokkade te hanteren. Het verrichten van een bloedingstijd bij een trombocytenaantal beneden $100 \times 10^9/l$ zal altijd een verlengde bloedingstijd opleveren; deze kan niet worden gebruikt voor het beoordelen van een bloedingsneiging.

Bij een bloedingsneiging op basis van ernstige leverfunctiestoornissen of nierfunctiestoornissen dan wel diffuse intravasale stolling is meestal sprake van een complexe combinatie van stoornissen in de fibrinevorming en de bloedplaatjesfunctie. In al deze gevallen is het toepassen van neuraxisblokkade gecontraïndiceerd.

Bij het gebruik van fibrinolytische therapie ontstaat een bloedingsneiging. Neuraxisblokkade wordt dan alleen toegepast wanneer de fibrinolytische therapie is onderbroken en het defect dat daardoor is opgetreden, is opgeheven door middel van toediening van plasma en fibrinolyse-remmers. Bij patiënten met een verstoorde hemostase die nog niet is gedefinieerd, kan het hemostaseonderzoek over het algemeen binnen één werkdag worden voltooid. Bij patiënten met een gedefinieerde stoornis in de hemostase zijn goed overleg en goede planning van de operatie doorgaans voldoende om maatregelen te treffen.

Bij het gebruik van hemostasebeïnvloedende medicamenten (acetylsalicylzuur, coumarinederivaten) is preoperatief doorgaans ten minste 3 x 24 uur nodig om een goede hemostase op een zo eenvoudig mogelijke wijze te bewerkstelligen.

Conclusie

Niveau 3	Slechts in uitzonderingsgevallen kan met laboratoriumdiagnostiek de mate van bloedingsneiging worden vastgesteld. Dit geldt voor het gebruik van coumarinederivaten en in mindere mate bij trombocytopenie. In alle andere gevallen is de oorzaak van de verhoogde bloedingsneiging het belangrijkste instrument om de mate van de bloedingsneiging te beoordelen.
----------	--

Aanbeveling

In het geval van een klinisch duidelijk verworven, verhoogde bloedingsneiging is het beleid sterk afhankelijk van de oorzaak van het optreden van de bloedingsneiging.

Hoofdstuk 4

Enkelvoudige anticoagulantia

Bij het gebruik van antistolling heeft men de keuze uit:

- trombocytenaggregatieremmers;
- coumarinederivaten;
- laagmoleculaire heparine (LMWH);
- ongefractioneerde heparine (UH);
- thrombolytica/fibrinolytica.

4.1 Trombocytenaggregatieremmers

4.1.1 Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur (ASA) remt het enzym cyclo-oxygenase en daardoor de vorming van tromboxaan A₂ (TXA₂) in trombocyten en van prostacycline (PGI₂) in endotheelcellen op irreversibele wijze. Het effect op trombocyten is blijvend omdat deze geen eiwitsynthese hebben, terwijl het effect op endotheel zeer kortdurend is omdat endotheel wel nieuw enzym aanmaakt. De remming van de vorming van TXA₂ (een trombocytenaggregator) is dus overheersend over de remming van PGI₂ (een trombocytenaggregatieremmer). Het effect op de hemostase is cumulatief: na circa drie dagen gebruik van 80 mg ASA elke 12 uur (of soortgelijke schema's) is de remming van TXA₂ maximaal, net zoals na een eenmalige gift van 500 mg. Hogere doses leiden derhalve niet tot een groter functieremmend effect. De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is niet langer dan twee uur. Na het staken van de ASA-medicatie zal door de productie van nieuwe trombocyten de trombocytenfunctie zich herstellen met circa 10% per dag. Drie dagen na het staken van de ASA-therapie is dus weer 30% van de trombocyten opnieuw gevormd. Dit percentage kan gecorreleerd worden aan het totale aantal circulerende trombocyten bij de patiënt. De ernst van de stoornis in de hemostase is doorgaans gering bij patiënten die acetylsalicylzuur als monotherapie gebruiken en bij wie anamnestiche geen verdenking bestaat op een verhoogde bloedingsneiging. Bij hen is het risico op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom na neuraxisblokkade niet verhoogd, tenzij er additionele defecten zijn, zoals trombocytopenie of de ziekte van Von Willebrand.

4.1.2 Clopidogrel (Plavix®)

Clopidogrel is een niet-competitieve, selectieve ADP-receptorantagonist. De geïnduceerde trombocytenaggregatieremming is irreversibel. Voor het herstel van de trombocytenfunctie geldt qua tijdsduur hetzelfde als hiervoor gesteld voor acetylsalicylzuur.

4.1.3 NSAID's (niet-salicylaatverbindingen)

In tegenstelling tot acetylsalicylzuur remmen NSAID's de trombocytenaggregatie op reversibele wijze. De ernst van de remming bij de NSAID is, anders dan bij acetylsalicylzuur, meestal niet absoluut en alleen aanwezig gedurende de tijd dat het middel in de circulatie is. Derhalve verdwijnt het klinische effect van de NSAID op de trombocytenaggregatie na staken van de toediening van het medicament met de halfwaardetijd van dat medicament. Desondanks is bij het gebruik van trombocytenaggregatieremmers als monotherapie door patiënten bij wie anamnestic geen verdenking bestaat op verhoogde bleedingsneiging, het risico op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom niet verhoogd. Er zijn, voor zover bekend, drie gevallen in de literatuur waarbij patiënten die alleen een trombocytenaggregatieremmer gebruikten, een neuraxiaal hematoom ontwikkelden na neuraxisblokkade.¹⁻³

Dipyridamol wordt veel gebruikt in combinatie met acetylsalicylzuur voor het remmen van de bloedplaatjesfunctie. Het effect is echter zo gering dat geen bijzondere maatregelen genomen hoeven te worden.

4.1.4 Matig selectieve en zeer selectieve COX-2-remmers

Cyclo-oxygenase (COX) komt in ten minste twee iso-vormen voor: het in veel weefsels aanwezige COX-1 en het induceerbare COX-2. Remming van COX-1 door NSAID's leidt tot de gastro-intestinale en renale bijwerkingen en is verantwoordelijk voor de remming van de bloedplaatjesaggregatie; remming van COX-2 leidt tot het gewenste therapeutische effect. De recentelijk geïntroduceerde selectieve COX-2-remmers vertonen in tegenstelling tot de COX-1-remmers een selectievere remming van het COX-2. Op basis van de COX-2/COX-1-ratio worden ze ingedeeld in:

- matig selectieve COX-2-remmers: meloxicam (Movicox[®]) en nabumeton (Mebutan[®]);
- zeer selectieve COX-2-remmers: rofecoxib (Vioxx[®]) en celecoxib (Celebrex[®]).

Effecten op de trombocytenaggregatie zijn in therapeutische dosering bij zeer selectieve COX-2-remmers niet aanwezig.

Conclusie

Niveau 3	De werking van acetylsalicylzuur of clopidogrel en NSAID's op de trombocytenaggregatie verschilt. Acetylsalicylzuur en clopidogrel remmen de aggregatie gedurende de gehele levensduur van de trombocyten en oefenen die werking dus nog tot tien dagen na staken uit. NSAID's werken korter, afhankelijk van hun halfwaardetijd, maximaal drie dagen. Het risico op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom na neuraxisblokkade is bij gebruik van trombocytenaggregatieremmers echter niet noemenswaardig verhoogd.
----------	--

Aanbeveling

Trombocytenaggregatieremmers vormen geen contra-indicatie voor neuraxisblokkade indien de patiënt anamnestic geen verhoogde bleedingsneiging heeft.^{4,5} Er bestaan dan geen restricties ten aanzien van de timing van de blokkade en het verwijderen van de katheter in relatie tot de dosering van de NSAID's. Indien anamnestic wel verdenking bestaat op een verhoogde bleedingsneiging, is dit een indicatie voor hemostaseonderzoek. Trombocytenaggregatieremmers behoeven bij een blanco anamnese geen specifieke maatregelen bij zowel het uitvoeren van de neuraxisblokkade als het verwijderen van een spinale/epidurale katheter.

In het geval van een verhoogde bleedingsneiging wordt aanbevolen bij gebruik van acetylsalicylzuur en clopidogrel na het staken van de medicatie ten minste tien dagen te wachten met de neuraxisblokkade. Bij gebruik van NSAID's en matig selectieve COX-2-remmers kan neuraxisblokkade al na één tot drie dagen worden toegepast, afhankelijk van de halfwaardetijd van de desbetreffende NSAID.

4.1.5 GPIIb/IIIa-receptorantagonisten

GPIIb/IIIa-receptorantagonisten binden aan de GPIIb/IIIa-receptor op het oppervlak van de trombocyt en remmen reversibel de trombocytenaggregatie doordat binding van de geactiveerde trombocyten verhinderd wordt aan onder andere fibrinogeen en de Von Willebrand-factor. GPIIb/IIIa-receptorantagonisten worden toegepast bij PTCA's en bij de behandeling van acute coronaire syndromen (instabiele angina pectoris en non-Q-wave infarct) ter preventie van een hartinfarct.

Na de parenterale toediening van abciximab (Reopro[®]) herstelt de trombocytenfunctie zich binnen 48 uur; na eptifibatide (Integrel[®]) respectievelijk tirofiban (Aggrastat[®]) herstelt de bloedingstijd zich binnen twee tot acht uur tot normaalwaarden.

Conclusie

Niveau 3/4	Therapie met GPIIb/IIIa-receptorantagonisten vormt een absolute contra-indicatie voor een neuraxisblokkade.
------------	---

Aanbeveling

Na parenteraal gebruik van GPIIb/IIIa-receptorantagonisten wordt tussen het staken van de toediening enerzijds en de neuraxiale punctie of het verwijderen van een spinale/epidurale katheter anderzijds een interval aangehouden van ten minste:

- 48 uur na gebruik van abciximab (Reopro[®]);
- 8 uur na gebruik van eptifibatide (Integrel[®]) respectievelijk tirofiban (Aggrastat[®]).

Literatuur

1. Greensite FS, Katz J. Spinal subdural hematoma associated with attempted epidural anesthesia and subsequent continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1980;59:72-3.
2. Mayumi T, Dohi S. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy. *Anesth Analg* 1983;62:777-9.
3. Williams KN, Jackowski A, Evans PJ. Epidural hematoma requiring surgical decompression following repeated cervical epidural steroid injections for chronic pain. *Pain* 1990;42:197-9.
4. Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP. Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? *Anesth Analg* 1990;70:631-4.
5. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995;80:303-9.

4.2 Coumarinederivaten¹

Tot de meest gebruikte coumarinen (vitamine K-antagonisten) behoren acenocoumarol (Sintrom Mitis[®]) en fenprocumon (Marcoumar[®]). Coumarinederivaten gaan in de lever een competitie aan met vitamine K, waardoor een pseudo-vitamine K-deficiëntie optreedt. De werkzame stollingsfactoren VII, IX, X en II dalen volgens hun halfwaardetijd (variërend van 6 tot 60 uur). Na ongeveer vijf dagen therapie kunnen alle vier factoren tot 10% van hun normale waarden zijn gedaald. Pas dan is er adequate antistolling. Tevens dalen ook de proteïnen C en S. Het niveau van de stollingsfactoren controleert men door bepaling van de protrombintijd (PT), uitgedrukt in de *International Normalised Ratio* (INR). Bij het starten van therapie met coumarinederivaten zal de INR in de eerste vijf dagen vooral het niveau aangeven van de stollingsfactoren met een korte halfwaardetijd, met name van factor VII. Het niveau van factor VII is echter niet gerelateerd aan de antitrombotische werking van coumarinederivaten. Deze laatste werking hangt af van het niveau van vooral factor X en II. Dit betekent dat een sterk oplopende INR in de eerste paar dagen na starten van therapie met coumarinederivaten vooral aangeeft dat er een bloedingsneiging is door een sterke daling van factor VII. Dit sterk oplopen van de INR in de eerste paar dagen van therapie wordt bevorderd door het gebruik van een zogenoemde oplaaddosis. Daarnaast hebben de proteïnen C en S ook een relatief korte halfwaardetijd. Dat betekent dat deze twee remmers van de stolling bij het gebruik van een oplaaddosis van coumarinederivaten in de eerste dagen sterk zullen dalen. Daardoor kan, paradoxaal, een tromboseneiging ontstaan. Dit laatste is de causale verklaring voor het optreden van huidnecrose bij het starten met coumarinederivaten.

Door adequate antistolling (langzaam opbouwen) met vitamine K-antagonisten kan worden bewerkstelligd dat de INR niet te hoog oploopt, maar dat tegelijkertijd de tromboseprofylaxe toch gegarandeerd is. Door een dergelijk beleid kan zowel het verblijf als het verwijderen van de epidurale katheter veilig zijn, terwijl de patiënt vitamine K-antagonisten krijgt toegediend. Met een beleid waarbij bijvoorbeeld op de tweede dag postoperatief de wondrain wordt verwijderd en waarbij diezelfde avond wordt gestart met een dosering van Marcoumar[®] van 4-4-2 mg, kan de epidurale katheter op de derde dag postoperatief zonder verhoogd risico worden verwijderd. Daarna zal de INR waarschijnlijk zodanig zijn opgelopen dat het verwijderen van de epidurale katheter niet zonder meer kan geschieden.

Het effect van coumarine kan direct worden gecoupeerd met 4-factorenconcentraat of minder direct (6-24 uur) met vitamine K. Gezien het verschil in kosten is de keuze mede afhankelijk van de urgentie van de ingreep.

Coumarinederivaten zijn afhankelijk van intestinale resorptie en zijn in plasma sterk eiwitgebonden. Daardoor interfereren veel medicamenten met hun werking. Ook is de hoeveelheid vitamine K belangrijk: er is immers sprake van competitie. Instelling van patiënten met een verstoorde resorptie, verstoorde galproductie en wisselende medicatie of verstoorde leverfunctie is dan ook moeilijk. Anesthesiologen worden over het algemeen op twee manieren geconfronteerd met perioperatief coumarinegebruik:

- bij patiënten die deze medicatie langdurig in therapeutische dosering gebruiken in verband met een verhoogde kans op trombo-embolische processen;
- bij patiënten die deze medicatie in profylactische dosering vlak voor de operatie hebben gekregen.²

In het eerste geval is er een duidelijke contra-indicatie voor neuraxisblokkade indien deze medicatie niet op tijd is gestopt en de INR > 1,8 is. Er zijn echter slechts drie gevallen in de literatuur bekend van patiënten die een neuraxiaal hematoom kregen tijdens coumarinegebruik.^{3,5} Deze lage incidentie kan enerzijds verklaard worden doordat iedere anesthesioloog weet hoe gevaarlijk dit is en anderzijds door mogelijke onderrapportage.

In het tweede geval, waarin de medicatie vlak voor de operatie is toegediend, kan de blokkade zonder meer geschieden indien de eerste coumarinegift < 12 uur voorafgaand aan de punctie plaats had.

Conclusie

Niveau 3

Bij patiënten die op coumarinederivaten (vitamine K-antagonisten) therapeutisch (INR > 1,8) zijn ingesteld, brengt neuraxisblokkade een verhoogd risico op een neuraxiaal hematoom met zich mee.

Aanbeveling

Indien neuraxisblokkade noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen met de coumarinederivaten te stoppen en over te gaan op een ander antistollingsregime. Een alternatief is het effect van de coumarinen te couperen met vitamine K (indien men ruim de tijd heeft; ten minste 6-24 uur) of 4-factorenconcentraat (indien de ingreep niet kan worden uitgesteld) tot de INR < 1,8 is.

Literatuur

1. Stow PJ, Burrows FA. Anticoagulants in anaesthesia. *Can J Anaesth* 1987;34:632-49.
2. Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL. Postoperative epidural analgesia and oral anticoagulant therapy. *Anesth Analg* 1994;79:89-93.
3. Woolson ST, Robinson RK, Khan NQ, et al. Deep venous thrombosis prophylaxis for knee replacement: warfarin and pneumatic compression. *Am J Orthop* 1998;27:299-304.

4.

Badenhorst CH. Epidural hematoma after epidural pain control and concomitant postoperative anticoagulation. *Reg Anesth* 1996;21:272-3.

5.

Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, Rasmussen LS. Lumbar regional anaesthesia and prophylactic anticoagulant therapy; is the combination safe? *Anaesthesia* 1991;46:623-7.

4.3 Laagmoleculaire heparine (LMWH)

4.3.1 Laagmoleculair-gewichtheparinen (LMWH) in profylactische en therapeutische dosering

LMWH oefenen via activering van antitrombine een remmende werking uit op geactiveerde factor X (Xa) en in mindere mate factor IIa (trombine). Deze middelen werden in de Verenigde Staten in 1993 geregistreerd. In Europa bestaat al langere tijd ervaring met deze medicamenten. De door de FDA goedgekeurde profylactische dosering van enoxaparine bedroeg 30 mg tweemaal daags, waarbij de eerste dosis direct na de operatie werd toegediend. Binnen één jaar werden reeds enkele gevallen van een neuraxiaal hematoom gerapporteerd. Sindsdien zijn in de VS enkele tientallen gevallen beschreven.^{1,2} In Europa, waar vanaf het begin een lagere dosering (eenmaal daags) werd toegepast, is deze problematiek veel zeldzamer gebleken.^{1,3} In de VS heeft deze complicatie veel onrust veroorzaakt, hetgeen ertoe heeft geleid dat aldaar en later ook in een aantal Europese landen, waaronder België, Noorwegen en Duitsland, stringente richtlijnen zijn opgesteld.⁴⁻⁶ De dosering van LMWH wordt aangegeven in anti-Xa-eenheden. De standaarddoseringen voor *profylaxe* van trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een laag c.q. hoog risico (overgewicht, bekken- of heupchirurgie, maligniteit) op trombose zijn weergegeven in *tabel 1* en de *therapeutische* doseringen in *tabel 2*. Voor meerdere LMWH wordt in de registratieteksten geadviseerd tien uur te wachten met de operatie na de eerste injectie van de profylactisch toegediende LMWH.

Tabel 1 Profylactische dosering van LMWH ⁷	
Enoxaparine (Clexane®)	Laag risico: 20 mg s.c., 1x dd Hoog risico: 40 mg s.c., 1x dd
Dalteparine (Fragmin®)	Matig risico: 2.500 IE s.c., 1x dd Hoog risico: 5.000 IE s.c., 1x dd
Nadroparine (Fraxiparine®)	2.850 IE s.c., 1x dd
Tinzaparine (Innohep®)	Algemene chirurgie: 3.500 IE s.c., 1x dd Orthopedische chirurgie: 4.500 IE s.c., 1x dd

Tabel 2 Therapeutische dosering van LMWH ⁷	
Enoxaparine (Clexane®)	1,5 mg/kg/24u s.c. of 1,0 mg/kg/12u s.c.
Dalteparine (Fragmin®)	200 IE/kg/24u s.c.
Nadroparine (Fraxiparine®)	171 IE/kg/24u s.c. in 1-2 doses
Tinzaparine (Innohep®)	175 IE/kg/24u s.c.

Wat betreft neuraxisblokkade in combinatie met LMWH wordt in deze richtlijn bewust onderscheid gemaakt tussen ‘single shot’ spinale (subarachnoïdale) anesthesie enerzijds en epidurale anesthesie en technieken met gebruik van een epidurale/spinale katheter anderzijds.

4.3.2 ‘Single shot’ spinale (subarachnoïdale) anesthesie

Wanneer ‘single shot’ spinale anesthesie in combinatie met LMWH in profylactische dosering (*tabel 1*) wordt gegeven, heeft geen specifiek interval in acht genomen te worden met betrekking tot het toedieningstijdstip van LMWH, mits er geen andere stoornis in de hemostase bestaat en/of er behalve LMWH geen andere medicamenten worden gebruikt die de hemostase kunnen beïnvloeden. In het bijzonder geldt het volgende:

- Het gelijktijdig gebruik van LMWH en trombocytenaggregatieremmers (NSAID’s en acetylsalicylzuur) kan het risico op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom vergroten. Het verdient daarom aanbeveling de toediening van de trombocytenaggregatieremmers preoperatief te staken. Voor acetylsalicylzuur geldt dan een tijdsinterval van minimaal drie dagen (indien mogelijk tien dagen) en voor NSAID’s een tijd gelijk aan de halfwaardetijd vanaf de Tmax (zie *tabel 3*). Deze tijdsduur zal ertoe leiden dat ten minste de helft van de prostaglandinesynthese in de circulerende bloedplaatjes weer hersteld zal zijn. Immers, NSAID’s geven in tegenstelling tot acetylsalicylzuur geen complete remming van de prostaglandinesynthese, maar bewerkstellingen slechts een competitieve (reversibele) remming. Voor zeer selectieve COX-2-remmers geldt geen tijdsinterval. Een uitzondering kan worden gemaakt voor patiënten die preoperatief acetylsalicylzuur of clopidogrel gebruiken ter preventie van (ernstige) trombo-embolische processen en bij wie een neuraxisblokkade geïndiceerd wordt geacht.⁸ Als geen verhoogde bloedingsneiging bestaat, zijn er geen redenen om het gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en LMWH bij die patiëntencategorie af te raden en dienen de voor- en nadelen in ieder individueel geval tegen elkaar afgewogen te worden.
- Indien een spoedpatiënt acetylsalicylzuur of een NSAID gebruikt en de toediening van deze middelen niet gestaakt is, kan overwogen worden preoperatief 0,3 µg/kg desmopressine (Octostim® of Minrin®) i.v. toe te dienen 30 minuten voor de spinale anesthesie.
- De toediening van coumarinederivaten wordt preoperatief tijdig gestaakt. Onmiddellijk voor de ingreep wordt de INR bepaald. Deze hoort < 1,8 te zijn.
- De toediening van heparine als continu infuus wordt minimaal vier uur voor de ingreep gestaakt. Onmiddellijk voor de ingreep wordt de APTT bepaald, die maximaal 1,5 maal de normaalwaarde mag bedragen. NB: De bovengrens van de APTT wordt hier niet in seconden uitgedrukt, aangezien diverse reagentia in gebruik zijn met ieder hun eigen normaalwaarde.

Tevens zijn de volgende overwegingen van belang:

- LMWH in therapeutische dosering (*tabel 2*) vormen een contra-indicatie voor spinale anesthesie en vergen een tijdsinterval van minimaal 24 uur tussen de laatste toediening van LMWH en de punctie.^{2,9} Het tijdsinterval tussen de punctie en de volgende toediening van LMWH in therapeutische dosering is eveneens 24 uur.

- Bij nierinsufficiëntie bestaat een vertraagde eliminatie van LMWH, waardoor stollingsstoornissen kunnen ontstaan. Dit heeft als regel echter pas praktische consequenties bij een dermate ernstige nierinsufficiëntie dat nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is.
- Bij langdurig gebruik van LMWH bestaat het risico op ontwikkeling van trombocytopenie. Indien LMWH gedurende een periode van meer dan vijf dagen gegeven zijn, wordt het aantal trombocyten bepaald. Hierbij wordt een grenswaarde gehanteerd van $80 \times 10^9/l$. NB: In het algemeen verdient het aanbeveling de toediening van LMWH te stoppen indien het aantal trombocyten bij een dalende tendens $< 100 \times 10^9/l$ bedraagt.
- Postoperatief vindt regelmatig controle plaats op verschijnselen die zouden kunnen wijzen op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom (zie pag. 41). Dagbehandelingspatiënten worden er adequaat over geïnformeerd bij welke symptomen zij onverwijld contact moeten opnemen met de dienstdoende anesthesioloog.
- In geval van een moeilijke en/of bloedige punctie wordt een tijdsinterval van 24 uur aangehouden tot de volgende dosis LMWH.⁹

Het niet hanteren van een tijdsinterval tussen toediening van LMWH en uitvoeren van 'single shot' spinale anesthesie wijkt af van de richtlijnen die in andere landen gehanteerd worden. De werkgroep adviseert om landelijk nauwgezet het aantal gevallen van optreden van neuraxiale hematomen onder deze omstandigheden in verhouding tot het totale aantal gevallen met een ongecompliceerd beloop bij te houden.

4.3.3 Epidurale anesthesie (met of zonder katheter) en continue spinale anesthesie

4.3.3.1 De epidurale punctie c.q. het inbrengen van de epidurale/spinale katheter bij een electieve ingreep

Indien men LMWH in profylactische dosering toedient (tabel 1), wordt geadviseerd een interval van minimaal tien uur aan te houden tussen toediening van LMWH en het uitvoeren van een epidurale anesthesie of het inbrengen van een katheter. Daarna wordt bij voorkeur een interval van minimaal twee uur aangehouden tussen één van deze acties en de volgende toediening van LMWH.^{2,9,10} Verder gelden de volgende overwegingen:

- Het gelijktijdig gebruik van LMWH en trombocytenaggregatieremmers (NSAID's en acetylsalicylzuur) kan het risico op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom vergroten. Het verdient daarom aanbeveling de toediening van de trombocytenaggregatieremmers preoperatief te staken. Voor acetylsalicylzuur geldt dan een tijdsinterval van minimaal drie dagen (indien mogelijk tien dagen) en voor NSAID's een tijd gelijk aan de halfwaardetijd vanaf de Tmax (zie tabel 3). Deze tijdsduur zal ertoe leiden dat ten minste de helft van de prostaglandinesynthese in de circulerende bloedplaatjes weer hersteld zal zijn. Immers, NSAID's geven in tegenstelling tot acetylsalicylzuur geen complete remming van de prostaglandinesynthese, maar bewerkstellingen slechts een competitieve remming (reversibel). Voor zeer selectieve COX-2-remmers geldt geen tijdsinterval. Een uitzondering

kan worden gemaakt voor patiënten die preoperatief acetylsalicylzuur of clopidogrel gebruiken wegens preventie van (ernstige) trombo-embolische processen en bij wie een neuraxisblokkade geïndiceerd wordt geacht.⁸ Als geen verhoogde bleedingsneiging bestaat, zijn er geen redenen om het gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en LMWH bij die patiëntencategorie af te raden en dienen de voor- en nadelen in ieder individueel geval tegen elkaar afgewogen te worden.

- De toediening van coumarinederivaten wordt preoperatief tijdig gestaakt. Onmiddellijk voor de ingreep wordt de INR bepaald. Deze behoort $< 1,8$ te zijn.
- De toediening van heparine als continu infuus wordt minimaal vier uur voor de ingreep gestaakt. Onmiddellijk voor de ingreep wordt de APTT bepaald, die maximaal 1,5 maal de normaalwaarde mag bedragen. NB: De bovengrens van de APTT wordt hier niet in seconden uitgedrukt, aangezien diverse reagentia in gebruik zijn met ieder hun eigen normaalwaarde.

Tabel 3 NSAID's: tijdstip waarop de werking (plasmaconcentratie) van het NSAID maximaal (Tmax) is en waarop dit nog maar voor de helft werkzaam is (halfwaardetijd, T_{1/2})

Generieke naam	Merknaam	Tmax	T _{1/2}
Aceclofenac	Aital [®] , Biofenac [®]	1-3	4
Azapropazon	Prolixan [®]	4-5	14
Dexibuprofen	Seractil [®]	1-2	2-3,5
Dexketoprofen	Stadium [®]	0,5	2-5
Diclofenac	Cataflam [®] , Voltaren [®] , Arthrotec [®] (comb. preparaat)	1-4	1-3
Diflunisal	Dolocid [®]	2-3	8-12
Flurbiprofen	Froben [®]	1,5	3-4
Ibuprofen	Advil [®] , Brufen [®] , Femapirin [®] , Ibosure [®] , Nerofen [®] , Zafen [®]	1-2	2
Indometacine	Dometin [®] , Indocid [®]	1,5-2	1,5-16
Ketoprofen	Orudis [®] , Oscorel [®]	1,5-2	2-5
Meloxicam	Movicox [®]	?	20
Nabumeton	Mebutan [®]	4-12	20-30
Naproxen	Aleve [®] , Femex [®] , Naprocoat [®] , Naprosyne [®] , Naprovite [®] , Naproxen [®] , Nycopren [®]	1-2	11-15
Piroxicam	Brexine [®] , Feldene [®]	?	50
Propyfenazon	Sanalgin [®] , Saridon [®]	0,5-2	1,5
Sulindac	Clinoril [®]	2-4	16
Tenoxicam	Tilcotil [®]	2	72
Tiaprofeenzuur	Surgam [®]	0,5-1	2
Tolfenaminezuur	Rociclyn [®]	1-1,5	2

T in uren; bij oraal gebruik. Retard-tabletten geven latere Tmax en langere schijnbare T_{1/2}.

Zeer selectieve COX-2-remmers zijn niet opgenomen in de tabel, omdat daarvoor geen tijdsinterval geldt.

In geval van twijfel contact opnemen met de apotheek.

Tevens zijn de volgende zaken van belang:

- LMWH in therapeutische dosering (*tabel 2*) vormen een contra-indicatie voor epidurale anesthesie en het inbrengen van een epidurale/spinale katheter en vergen een tijdsinterval van minimaal 24 uur tussen de laatste toediening van LMWH en de punctie.^{2,9,10} Het tijdsinterval tussen de punctie en de volgende toediening van LMWH in therapeutische dosering is eveneens 24 uur.
- Bij nierinsufficiëntie bestaat een vertraagde eliminatie van LMWH. Daardoor kunnen stollingsstoornissen ontstaan. Dit heeft als regel pas praktische consequenties bij een dermate ernstige nierinsufficiëntie dat nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is.
- Bij langdurig gebruik van LMWH bestaat het risico op ontwikkeling van trombocytopenie. Indien LMWH gedurende een periode van meer dan vijf dagen gegeven zijn, wordt het aantal trombocyten bepaald. Hierbij wordt een grenswaarde gehanteerd van $80 \times 10^9/l$. NB: In het algemeen verdient het aanbeveling de toediening van LMWH te staken indien het aantal trombocyten bij een dalende tendens $< 100 \times 10^9/l$ bedraagt.
- Postoperatief vindt intensief controle plaats op verschijnselen die zouden kunnen wijzen op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom (zie pag. 41). Dagbehandelingspatiënten worden er adequaat over geïnformeerd bij welke symptomen zij onverwijld contact moeten opnemen met de dienstdoende anesthesioloog.
- In geval van een moeilijke en/of bloedige punctie wordt een tijdsinterval van 24 uur aangehouden tot de volgende dosis LMWH.^{9,10}

Voor de categorie patiënten die 's ochtends voor de operatie pas wordt opgenomen en bij wie een indicatie bestaat voor LMWH en bij wie wordt gekozen voor epidurale anesthesie of een epidurale katheter, zal op lokaal niveau een oplossing moeten worden gezocht voor de toediening van LMWH. Er wordt immers bij voorkeur een interval van tien uur gehanteerd. De werkgroep noemt, zich realiserend dat elke mogelijkheid zijn nadelen heeft, als alternatieven:

1. De LMWH worden na de operatie pas voor de eerste keer toegediend, met inachtneming van de klinische toestand van de patiënt.^{11,12}
2. De patiënt krijgt in het ziekenhuis bij polikliniekbezoek aan de snijdend specialist of anesthesioloog LMWH mee naar huis en laat die door de huisarts of door de thuiszorg aan het eind van de middag preoperatief toedienen.
3. De patiënt vervoegt zich de middag/avond voor de ingreep bij het ziekenhuis (SEH, poli snijdend specialist, poli anesthesiologie of verpleegafdeling) om de LMWH te laten toedienen.
4. De patiënt wordt de avond voor de ingreep al opgenomen.

4.3.3.2 De epidurale punctie c.q. het inbrengen van de epidurale/spinale katheter bij niet-electieve ingreep

Wanneer bij een niet-electieve ingreep de indicatie bestaat voor LMWH en men wil kiezen voor epidurale anesthesie of een epidurale/spinale katheter, kan in veel gevallen het interval van tien uur tussen toediening van de LMWH en het tijdstip van de punctie niet worden aangehouden.

In overleg met de snijdend specialist wordt afhankelijk van de omstandigheden gekozen uit de volgende mogelijkheden:

1. De ingreep wordt indien mogelijk minimaal tien uur uitgesteld, waardoor het interval van tien uur tussen toedienen van LMWH en de punctie kan worden aangehouden.
2. De LMWH worden na de operatie pas voor de eerste keer toegediend met inachtneming van de klinische toestand van de patiënt.^{11,12}
3. De LMWH worden voor de ingreep toegediend en er wordt alsnog gekozen voor 'single shot' spinale of algehele anesthesie.
4. Bij uitzondering kan, bij een dwingende noodzaak tot de combinatie van LMWH met epidurale anesthesie of spinale katheter, worden overwogen de LMWH voor de ingreep toe te dienen (bij voorkeur na de punctie).

Verder zijn de volgende zaken van belang:

- Indien de patiënt acetylsalicylzuur of een NSAID gebruikt, kan overwogen worden preoperatief $0,3 \mu g/kg$ desmopressine (Octostim® of Minrin®) i.v. toe te dienen, 30 minuten voor de neuraxisblokkade.
- Bij gebruik van coumarinederivaten wordt het effect hiervan gecoupeerd met 4-factoren-concentraat tot de INR lager is dan 1,8.
- Een voorafgaande behandeling met heparine wordt tijdig gestaakt en de APTT wordt gecontroleerd; deze mag maximaal 1,5 maal de normaalwaarde bedragen.

Bovengenoemde manieren van antistolling zijn in combinatie met LMWH, indien niet op de beschreven wijze gecoupeerd, een contra-indicatie voor het inbrengen van een epidurale/spinale katheter.

Tevens dient het volgende in overweging te worden genomen:

- Toediening van LMWH in therapeutische dosering (*tabel 2*) vormt een contra-indicatie voor epidurale anesthesie en voor het inbrengen van een epidurale/spinale katheter. Het vergt een tijdsinterval van minimaal 24 uur tussen de laatste toediening van LMWH en de punctie.^{2,9,10} Het tijdsinterval tussen de punctie en de volgende toediening van LMWH in therapeutische dosering is eveneens 24 uur.
- Bij nierinsufficiëntie bestaat er een vertraagde eliminatie van LMWH, waardoor stollingsstoornissen kunnen ontstaan. Dit heeft echter als regel pas praktische consequenties bij een dermate ernstige nierinsufficiëntie dat nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is.
- Bij langdurig gebruik van LMWH bestaat het risico op ontwikkeling van trombocytopenie. Indien LMWH gedurende een periode van meer dan vijf dagen gegeven zijn, wordt het aantal trombocyten bepaald. Hierbij wordt een grenswaarde gehanteerd van $80 \times 10^9/l$. NB: In het algemeen verdient het aanbeveling de toediening van LMWH te staken indien het aantal trombocyten bij een dalende tendens $< 100 \times 10^9/l$ bedraagt.

- Postoperatief vindt regelmatig controle plaats op verschijnselen die kunnen wijzen op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom (zie pag. 41). Dagbehandelingspatiënten worden er adequaat over geïnformeerd bij welke symptomen zij onverwijld contact moeten opnemen met de dienstdoende anesthesioloog.
- In geval van een moeilijke en/of bloedige punctie wordt een tijdsinterval van 24 uur aangehouden tot de volgende dosis LMWH.^{9,10}

4.3.3.3 Het verwijderen van de epidurale/spinale katheter

Zoals eerder beschreven, is de kans op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom bij het verwijderen van een epidurale/spinale katheter even groot als bij het inbrengen. LMWH in profylactische dosering worden daarom dus minimaal tien uur voor het verwijderen van de katheter gegeven. Vervolgens wordt een tijdsinterval van minimaal twee uur aangehouden tussen het verwijderen van een spinale/epidurale katheter en de volgende toediening van LMWH.^{2,9,10}

Daarnaast dient het volgende in overweging te worden genomen:

- Bij gelijktijdig gebruik van coumarinederivaten is de INR maximaal 1,8 bij het verwijderen van de katheter.
- Bij gelijktijdig gebruik van heparine is de APTT maximaal 1,5 maal de normaalwaarde bij het verwijderen van de katheter.

Een absolute indicatie voor antistolling kan in conflict zijn met deze richtlijnen. Deze situatie kan zich voordoen bij een sterk verhoogde kans op trombose/embolie, zoals bij gewrichts-vervangende operaties van de knie of heup, of bij gynaecologische 'debulking'-operaties. De werkgroep heeft met delegaties van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging respectievelijk van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie de principeafspraken gemaakt dat in deze gevallen een eventuele behandeling met coumarinederivaten pas gestart wordt op de avond van de tweede postoperatieve dag. Het postoperatieve interval tot het verwijderen van de epidurale/spinale katheter wordt overbrugd met LMWH in profylactische dosering. Op de ochtend van de derde postoperatieve dag wordt de katheter verwijderd.

Daarnaast kan de uitgevoerde operatie zelf een belemmering vormen voor het tijdelijk coupleren van de antistolling, zoals bij vaatoperaties met betrekking tot de perifere bypass-chirurgie. Ook hier zou voor bovengenoemde oplossing gekozen kunnen worden met als alternatief het overbruggen van de periode waarin de katheter in situ is met het beter stuurbare heparine i.v. Het overleg van de werkgroep met een afvaardiging van de sectie vaatchirurgie van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde heeft echter nog niet geleid tot een algemeen aanvaarde oplossing. Er werd te kennen gegeven dat ook binnen hun wetenschappelijke vereniging op korte termijn richtlijnen op dit gebied opgesteld zullen worden. De werkgroep heeft wat dit betreft sterk gepleit voor goede onderlinge afstemming.

De werkgroep adviseert vooralsnog tot alle richtlijnen compleet zijn en door de ledenvergaderingen van alle betrokken wetenschappelijke verenigingen geaccordeerd, op lokaal niveau schriftelijke afspraken te maken over antistolling gedurende de periode waarin de epidurale/spinale katheter in situ is.

Verder zijn de volgende zaken ook van toepassing op het verwijderen van de epidurale/spinale katheter:

- LMWH in therapeutische dosering (tabel 2) vormen een contra-indicatie voor het verwijderen van de katheter en vergen een tijdsinterval van minimaal 24 uur tussen de laatste toediening van LMWH en het verwijderen van de katheter.^{2,9,10} Het tijdsinterval tussen het verwijderen en de volgende toediening van LMWH in therapeutische dosering is eveneens 24 uur.
- Bij nierinsufficiëntie bestaat er een vertraagde eliminatie van LMWH, waardoor stollingsstoornissen kunnen ontstaan. Dit heeft als regel pas praktische consequenties bij een dermate ernstige nierinsufficiëntie dat nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is.
- Bij langdurig gebruik van LMWH bestaat het risico op ontwikkeling van trombocytopenie. Indien LMWH gedurende een periode van meer dan vijf dagen gegeven zijn, wordt het aantal trombocyten bepaald. Hierbij wordt een grenswaarde gehanteerd van $80 \times 10^9/l$. NB: In het algemeen verdient het aanbeveling de toediening van LMWH te staken indien het aantal trombocyten bij een dalende tendens $< 100 \times 10^9/l$ bedraagt.
- Na verwijderen van de epidurale/spinale katheter vindt regelmatig controle plaats op verschijnselen die kunnen wijzen op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom (zie pag. 41).

4.3.4 Pentasacharide

Pentasacharide is een selectieve synthetische factor Xa-remmer. Uit verschillende publicaties blijkt dat postoperatief toegediend pentasacharide ter preventie van trombo-embolische processen bij orthopedische hoogrisico-ingrepen (vervangende heup- en knieoperaties en operaties bij een heupfractuur) een significante reductie van ruim 50% van trombo-embolische aandoeningen bewerkstelligt in vergelijking met standaardtherapie met LMWH.¹³⁻¹⁵ De aanbevolen dosering van het in Nederland onlangs geregistreerde Arixtra® bedraagt 2,5 mg postoperatief eenmaal daags toegediend per subcutane injectie. Het middel is echter niet lang genoeg op de markt om ook een goed onderbouwde uitspraak te kunnen doen over de veiligheid wat betreft neuraxiale hematomen na neuraxisblokkade. Het farmacologische profiel wijst overigens niet op een fundamenteel ander werkingsmechanisme dan van LMWH. De werkgroep is dan ook van mening dat hier vooralsnog in principe dezelfde richtlijnen gelden.

Conclusie

Niveau 3

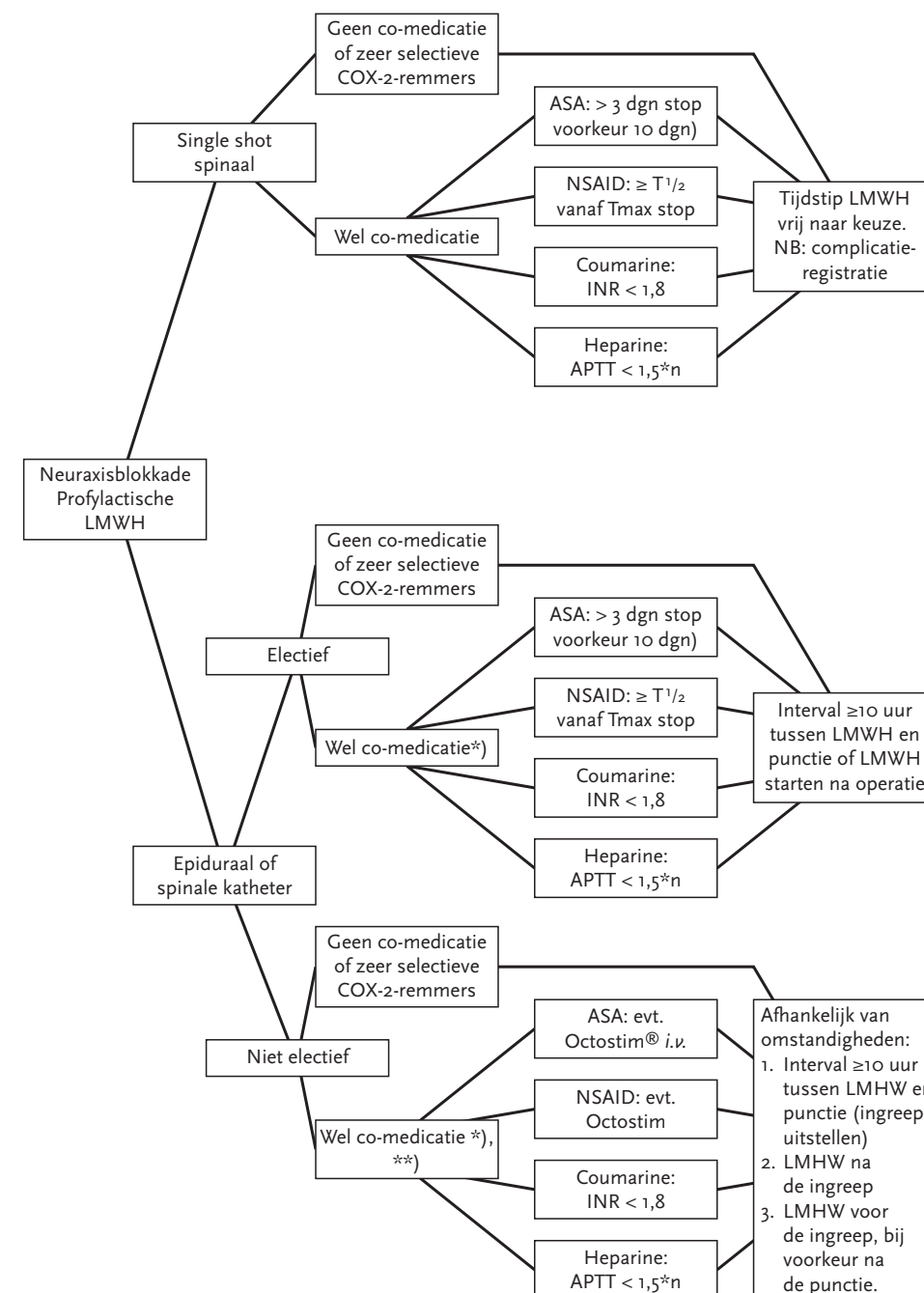
Het gebruik van LMWH in een normale profylactische dosering is geen contra-indicatie voor een neuraxisblokkade. Wel geldt voor epidurale anesthesie en het gebruik van een kathetertechniek een aantal extra maatregelen.

Aanbevelingen

1. Het interval tussen toediening van LMWH in profylactische dosering en 'single shot' spinale anesthesie is vrij naar keuze. Het interval tussen toediening van LMWH in profylactische dosering enerzijds en epidurale anesthesie respectievelijk het inbrengen van een spinale katheter of verwijderen van een epidurale/spinale katheter anderzijds bedraagt bij voorkeur minimaal tien uur. Onder bepaalde omstandigheden (niet-electieve ingrepen, zie punt 12) kan hier echter van worden afgeweken.

2. Het interval tussen 'single shot' spinale anesthesie en de volgende profylactische dosis van LMWH is vrij naar keuze. Het interval tussen epidurale punctie of het inbrengen van een spinale katheter of verwijderen van een epidurale/spinale katheter en de volgende profylactische dosis LMWH bedraagt bij voorkeur minimaal twee uur.
3. Toediening van LMWH in therapeutische dosering is een contra-indicatie voor neuraxisblokkade en voor het verwijderen van een epidurale/spinale katheter. Indien een patiënt werd behandeld met LMWH in therapeutische dosering, wordt een interval van minimaal 24 uur aangehouden tussen de laatste toediening en een neuraxisblokkade of verwijderen van de katheter. Daarna wordt weer een interval van 24 uur aangehouden tot een eventuele volgende therapeutische dosis LMWH.
4. Men dient zich te realiseren dat er bij ernstige nierinsufficiëntie een vertraagde eliminatie van LMWH bestaat.
5. Indien LMWH gedurende meer dan vijf dagen zijn toegediend, wordt het trombocytenaantal bepaald voor de neuraxisblokkade of het verwijderen van de katheter. Het trombocytenaantal dient hoger te zijn dan $80 \times 10^9/l$.
6. Het verdient aanbeveling toediening van de trombocytenaggregatierepressoren in combinatie met LMWH preoperatief te staken (acetylsalicylzuur minimaal drie dagen, bij voorkeur tien dagen voor de ingreep, NSAID's bij voorkeur gedurende een tijd gelijk aan de halfwaardetijd vanaf de Tmax). Voor zeer selectieve COX-2-repressoren geldt geen tijdsinterval.
7. Een uitzondering kan worden gemaakt voor patiënten die preoperatief acetylsalicylzuur of clopidogrel dienen te gebruiken wegens preventie van (ernstige) trombo-embolische processen en bij wie een neuraxisblokkade geïndiceerd wordt geacht.
8. Als er geen verhoogde bloedingsneiging is, bestaan er geen redenen om het gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en LMWH in die patiëntencategorie af te raden en dienen de voor- en nadelen in ieder individueel geval tegen elkaar te worden afgewogen.
9. De toediening van coumarinederivaten en heparine als continu infuus wordt tijdig gestaakt, waarbij preoperatief de INR ($< 1,8$) respectievelijk de APTT (maximaal 1,5 maal de normaalwaarde) wordt bepaald.
10. Na een neuraxisblokkade of verwijderen van een epidurale/spinale katheter wordt voldoende aandacht geschonken aan de postoperatieve neurologische controle (zie pag. 41).
11. Na een traumatische punctie wordt een tijdsinterval van bij voorkeur 24 uur gehanteerd tot een volgende dosis LMWH, afhankelijk van de inschatting van het risico op trombo-embolische complicaties.
12. Bij niet-electieve ingrepen waarbij een absolute indicatie bestaat tot het geven van LMWH en tevens voor epidurale anesthesie of het inbrengen van een spinale katheter, wordt in de afweging van de voor- en nadelen van neuraxisblokkade nadrukkelijk de kans op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom opgenomen. Indien gekozen wordt voor epidurale anesthesie of het inbrengen van een epidurale/spinale katheter en de aard van de ingreep laat niet toe dat tien uur gewacht wordt na toediening van de LMWH, kan ervoor gekozen worden de LMWH na de ingreep toe te dienen. Bij gebruik van acetylsalicylzuur of een NSAID bij een niet-electieve patiënt kan overwogen worden preoperatief desmopressine (Octostim®, Minrin®) toe te dienen ($0,3 \mu g/kg$ langzaam i.v. 30 minuten voor de neuraxisblokkade).

Schematisch overzicht van verantwoord profylactisch gebruik van LMWH bij neuraxisblokkade



* Indien acetylsalicylzuur of clopidogrel op indicatie wordt gegeven ter preventie van trombo-embolische processen kan na uitsluiten van verhoogde bloedingsneiging het tijdstip van toediening van LMWH vrij gekozen worden.

NB: Documenteren en complicatieregistratie

** Hieronder valt ook de niet electieve patiënt die co-medicatie gebruikt en single shot spinale anesthesie krijgt toegediend

Literatuur

1. Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): lessons learned from different dosage regimens in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(Suppl):99-103.
2. Horlocker TT, Wedel DJ. Spinal and epidural blockade and perioperative low molecular weight heparin: smooth sailing on the Titanic. *Anesth Analg* 1998;86:1153-6.
3. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anesthesia: is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:605-9.
4. Tryba M, et al. Hämostaseologische Voraussetzungen zur Durchführung von Regionalanästhesien. *Regional Anaesthesie* 1989;12:127-31.
5. Brichaut JF, Ickx B, Gautier P, Jaucot J, Vandermeulen E, Vercauteren M. Belgium guidelines concerning drug induced alteration of coagulation and central neuraxial anaesthesia. *ESRA* 2000:225-8.
6. Støen R, Breivik H, Grimstad J, Sellevold O, Stenst R. NAF Konsensus Norsk Anesthesiologisk Forening, 1999.
7. Farmacotherapeutisch Kompas, 2000/2001.
8. Mangano DT, et al. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17.
9. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low molecular weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(Suppl 2):164-77.
10. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermijlen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
11. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2001;161:1952-60.
12. Hull RH, Pinedo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty. *Arch Intern Med* 2001;161:1952-60.
13. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619-25.
14. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
15. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.

4.4 Ongefractioneerde heparine (UH)

4.4.1 Inleiding

Heparine is een mengsel van mucopolysacchariden van verschillende molecuulgewichten (5-30 kDalton). Binding van heparine aan antitrombine (AT) verhoogt de affiniteit van AT om factor IIa (trombine) en factoren IXa-XIIa te inactiveren. Heparinemoleculen met een hoog molecuulgewicht inhiberen vooral factor II en Xa; heparinemoleculen met een laag molecuulgewicht inhiberen alleen factor Xa.¹

Heparine wordt niet geresorbeerd na orale toediening en moet parenteraal worden toegediend. Intraveneuze toediening resulteert in een onmiddellijk effect; subcutane toediening heeft na één tot twee uur effect. De halfwaardetijd van UH is afhankelijk van de dosis en loopt uiteen van 30 minuten na 25 IE/kg tot 60 minuten na 100 IE/kg tot 150 minuten na 400 IE/kg. Een hoger-molecuulgewicht-UH wordt sneller gemetaboliseerd dan een lager-molecuulgewicht-UH.¹

De anticoagulerende activiteit van heparine wordt in de praktijk gemeten door middel van de APTT. Voor doseringen gebruikt ter behandeling van veneuze trombose wordt een APTT aangehouden van 1,5 tot 2 maal de uitgangswaarde. Bij hoge doses, zoals gebruikt tijdens cardiopulmonale bypass, is de APTT meestal tot oneindig verlengd en wordt de geactiveerde stollingstijd (ACT) gebruikt.

Veelvoorkomende indicaties en bijbehorende doseringsschema's zijn de volgende:

- tromboseprofylaxe: twee- tot driemaal daags 5.000 IE s.c.;
- tijdens en na vaatoperaties: een of meer doses van 5.000 IE i.v. , zonder controle-APTT;
- behandeling veneuze trombose: 30.000-40.000 IE /24 uur, streef-APTT 1,5-2 maal uitgangswaarde.

NB: Bij langdurige toediening (mediaan vijf dagen), bij herhaald gebruik al na één gift, kan een heparinegeïnduceerde trombocytopenie (HIT) optreden.

Literatuur

1. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995;108:S258-75.

4.4.2 Ongefractioneerde heparine subcutaan preoperatief

Toediening van 5.000 IE UH s.c. is effectief als profylaxe tegen diepe veneuze trombose. Er is in het algemeen geen meetbaar effect op de APTT. Echter, 2-4% van de patiënten ontwikkelt antistolling op therapeutisch niveau. Ook na s.c. toegediende UH kan heparinegeïnduceerde trombocytopenie ontstaan.¹

Er zijn enkele grote series gepubliceerd (totaal > 9.000 patiënten), waarbij na toediening van s.c. UH neuraxisblokkade is toegepast zonder neuraxiale hematomen. Er zijn drie casuïstische mededelingen bekend waarbij neuraxiale hematomen werden beschreven tijdens neuraxisblokkade na s.c. UH. Bloedige puncties en het uitvoeren van meerdere pogingen lijken hierbij risicofactoren te zijn.²

Conclusie

Niveau 3

Bij subcutane toediening van ongefractioneerd heparine (5.000 IE) is het risico op een neuraxiaal hematoom na neuraxisblokkade niet noemenswaardig verhoogd.

Aanbeveling

Bij s.c. UH hoeft geen rekening te worden gehouden met een interval tussen tijd van toediening van s.c. UH en het verrichten van de spinale of epidurale punctie. Het bepalen van de APTT is niet noodzakelijk, tenzij het vermoeden bestaat dat de patiënt een therapeutisch antistollingsniveau ontwikkeld heeft bij gelijktijdig gebruik van andere anticoagulantia of na langdurige s.c. UH-toediening. In het laatste geval verdient het aanbeveling ook de trombocyten te bepalen in verband met heparinegeïnduceerde trombocytopenie. Extra controles op het ontstaan van een neuraxiaal hematoom postoperatief zijn aanbevolen na een bloedige punctie of indien meerdere puncties noodzakelijk waren.

Literatuur

1. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995;108:S258-75.
2. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(Suppl 2):157-63.

4.4.3 Ongefractioneerde heparine (intravasaal) peroperatief

Tijdens vaatooperaties waarbij arteriën worden afgeklemd, wordt voor het klemmen in het algemeen 5.000-10.000 IE UH toegediend. In de literatuur blijkt dit een veilige praktijk te zijn met betrekking tot het ontstaan van neuraxiale hematomen, indien de heparine meer dan een uur na het verrichten van de neuraxisblokkade wordt toegediend. Risicofactoren voor het ontstaan van neuraxiale hematomen zijn bloedige punctie, meerdere pogingen en toediening van i.v. heparine minder dan een uur na het verrichten van de neuraxisblokkade.¹

Conclusie

Niveau 3	Peroperatieve toediening van ongefractioneerde heparine (5.000-10.000 IE) is veilig indien dit plaatsvindt meer dan een uur na het verrichten van een spinale of epidurale punctie.
----------	---

Aanbeveling

In geval van moeilijke en/of bloedige puncties wordt postoperatieve neurologische controle aangeraden (zie monitoring pag. 41). Er is geen klinisch bewijs dat het laten doorgaan van de operatie na een dergelijke punctie gevaarlijk is. Communicatie met de chirurg en een individuele 'risk-benefit'-overweging zijn in dit geval aan te bevelen. Epidurale katheters worden bij voorkeur verwijderd vanaf twee tot vier uur na de laatste dosis intraoperatief toegediende UH en meer dan een uur voor de volgende dosis.

Literatuur

1. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(Suppl 2):157-63.

4.4.4 Ongefractioneerde heparine (intraveneus) peroperatief volledig (in de cardiochirurgie)

De laatste tien jaar zijn diverse studies gepubliceerd waarin de voordelen van epidurale of spinale anesthesie worden beschreven tijdens cardiochirurgische ingrepen. Ondanks het feit dat deze patiëntengroep volledig gehepariniseerd wordt (2-3 mg/kg UH i.v., streefwaarde ACT > 480 sec.) in verband met cardiopulmonale bypass, is tot op heden nog nooit een geval van een neuraxiaal hematoom beschreven. Recentelijk werd een methode gepubliceerd waarmee het risico kan worden berekend van een complicatie die (nog) niet is voorgekomen. Gebaseerd op de tot 1998 gepubliceerde 6.000 ongecompliceerd verlopen epidurale en spinale anesthesiën bij volledig gehepariniseerde patiënten, werd met 95% betrouwbaarheid een risico op neuraxiaal hematoom berekend van 1:150.000 tot 1:1.500 na epidurale blokkade en 1:220.000 tot 1:3.600 na spinale blokkade.¹ De ervaring met neuraxisblokkade tijdens cardiochirurgie is beperkt tot enkele centra.

Conclusie

Niveau 3	In de tot op heden gepubliceerde studies is spinale of epidurale anesthesie bij patiënten die vervolgens volledig gehepariniseerd worden, niet geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van neuraxiale hematomen. Monitoring van gehepariniseerde patiënten blijft echter essentieel.
----------	---

Aanbevelingen

De volgende adviezen zijn algemeen geaccepteerd om de risico's op een neuraxiaal hematoom bij volledige heparinisatie zo veel mogelijk te beperken (een enkele hiervan is echter gebaseerd op klinische studies):

- centrale blokkade niet toepassen bij patiënten met een bekende stollingsstoornis;
- in geval van traumatische punctie de operatie 24 uur uitstellen;
- tijdsinterval tussen punctie en hepariniseren ten minste één uur laten bedragen;
- heparine-effect en antagoneeren hiervan zo scherp mogelijk instellen;
- epidurale katheters verwijderen als stolling weer is hersteld;
- frequente controle postoperatief op symptomen van neuraxiaal hematoom.

Literatuur

1. Ho AMH, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest* 2000;117:551-5.

4.4.5 Ongefractioneerde heparine therapeutisch, continu intraveneus

Deze wijze van toediening wordt toegepast bij behandeling van veneuze trombose of profylaxe van arteriële trombose. De dosis wordt aangepast tot een APTT van 1,5 tot 2 maal de uitgangswaarde is bereikt. In de literatuur wordt hierbij een verhoogd risico op neuraxiale hematomen beschreven.^{1,2} In één onderzoek wordt de helft van de hematomen die geassocieerd werden met therapeutische heparinetoediening, toegeschreven aan het verwijderen van epidurale katheters.²

Hirudine en afgeleiden worden wel gebruikt bij heparinegeïnduceerde trombocytopenie en trombose. Hirudine is een directe trombineantagonist, die een bloedingsneiging introduceert door interferentie met fibrinevorming en door verminderde stimulus tot bloedplaatjesaggregatie. Er zijn geen gegevens over regionale anesthesie en hirudinegebruik. Vooralsnog lijkt de geïnduceerde bloedingsneiging te fors om neuraxisblokkade toe te passen.

Conclusie

Niveau 3	Ongefractioneerde heparine toegediend in therapeutische dosis (APTT 1,5-2 maal de uitgangswaarde) verhoogt het risico op neuraxiale hematomen na een epidurale of spinale punctie, en tevens na het verwijderen van een epidurale katheter.
----------	---

Aanbeveling

Gezien de halfwaardetijd van heparine wordt geadviseerd de heparinetoediening minimaal vier tot zes uur te stoppen voor het uitvoeren van de neuraxisblokkade of het verwijderen van een epidurale katheter. Indien geïndiceerd (bijvoorbeeld bij gebruik van andere anticoagulantia, of een eerder meer dan tweemaal verhoogde APTT) wordt voor de handeling de APTT bepaald. Indien de behandeling met heparine reeds meer dan vijf dagen duurt, worden de trombocyten bepaald in verband met mogelijke heparinegeïnduceerde trombocytopenie ('heparin induced trombocytopenia'; HIT).

Literatuur

1. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(Suppl 2):157-63.
2. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.

4.5 Thrombolytica/fibrinolytica

Het gebruik van thrombolytica heeft tot doel de mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van acute trombo-embolische aandoeningen in het lichaam te reduceren. Deze middelen zijn erop gericht reperfusie te bewerkstelligen door oude en verse thrombi op te lossen. Thrombolytica

bevorderen de omzetting van het plasminogeen in plasmine, waardoor het natuurlijk mechanisme om stolsels op te lossen geactiveerd wordt. Plasmine lost de bindende substantie van stolsels, het fibrine, op. De complicatie inherent aan de werking van de middelen is natuurlijk het optreden van spontane bloedingen. Met de vorderingen in de fibrinolytische/trombolytische therapie zal men vaker met het gebruik van deze middelen worden geconfronteerd. Veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek door comedatie en/of door perfusieveranderingen van de lever kunnen ernstige klinische implicaties hebben.¹ Bijwerkingen bestaan uit het optreden van ernstige bloedingen, allergische (2-5%) of anafylactische reacties (< 0,1%). Met de nieuwe middelen die in deze groepen worden ontwikkeld, hoopt men de tekortkomingen van de bestaande middelen te overwinnen.

De huidige en in ontwikkeling zijnde middelen kunnen als volgt worden ingedeeld:

- mutanten of varianten van urokinasetype-plasminogeenactivator (bijvoorbeeld Medacina[®], Urokinase Choay[®] en Urokinase Kabi[®] = urokinase);
- mutanten of varianten van weefseltype-plasminogeenactivator (t-Pa);
- recombinant-plasminogeenactivator, rt-Pa (bijvoorbeeld Actilyse[®] = alteplase, Rapilysin[®] = reteplase);
- conjugaten van plasminogeenactivatoren met antifibrine monoklonale antilichamen;
- verbindingen met fibrinolytische activiteit afgeleid van dierlijk speeksel (vleermuis, slangen-gif, stafylokinase/streptokinase van bacteriën) (bijvoorbeeld Kabikinas[®] of Streptase[®] = streptokinase, Eminase[®] = anistreplase (= APSAC)).

Thrombolytica worden vaak verdeeld in *fibrinespecifieke* en *niet-fibrinespecifieke* middelen. Fibrinespecifieke middelen zijn in staat om vooral het aan fibrine gebonden plasminogeen te activeren (t-Pa en pro-urokinase), terwijl de niet-fibrinespecifieke middelen (streptokinase, APSAC en urokinase) een systemische activatie van het fibrinolytische proces bewerkstelligen. Het is duidelijk dat bloedingsproblemen bij het gebruik van fibrinolytica (orde van grootte: 15-21,5%),² in het bijzonder bij neuraxisblokkade, een zeer groot risico vormen voor het optreden van neurologische uitval.³ Er is een aantal casuïstische mededelingen van spontane neuraxiale hematomen bij het gebruik van thrombolytica.⁴⁻⁶ Er is ook een aantal gevallen beschreven van fibrinolyticagerelateerde neuraxiale hematomen na epidurale anesthesie.⁷ Er zijn geen gegevens bekend die aangeven hoe lang, na het gebruik van thrombolytica, regionale anesthesie vermeden dient te worden.⁸ Het meest rationele is te varen op geleide van de fibrinogeenspiegel. Bij patiënten die recentelijk een neuraxisblokkade hebben gehad en vervolgens fibrinolytica moeten krijgen, is voorzichtigheid geboden. Over het algemeen wordt een termijn van tien dagen aangehouden.⁹ Er zijn geen op literatuur gebaseerde aanbevelingen te geven voor het verwijderen van neuraxiale katheters bij patiënten die onverwacht fibrinolytica hebben gekregen. Mogelijk kan het bepalen van de fibrinogeenspiegel een aanwijzing geven over het juiste tijdstip van verwijderen van de katheter.²

Conclusie

Niveau 3	Therapie met thrombolytica vormt een absolute contra-indicatie voor een neuraxisblokkade.
----------	---

Aanbevelingen

- Als het onverhoopt toch noodzakelijk is een neuraxisblokkade uit te voeren bij patiënten die thrombolytica of fibrinolytica hebben gekregen, dienen de effecten van trombolyse te zijn opgeheven. Als trombolyse nodig blijkt na neuraxisblokkade, dienen ten minste tien dagen te zijn verlopen.
- In de fase hierna is frequente neurologische monitoring vereist (zie pag. 41).

Literatuur

1. De Boer A, Van Griensven JM. Drug interactions with trombolytic agents. Current perspectives. Clin Pharmacokinetics 1995;28:315-26.

2. Mcleod DC, et al. Pharmacoepidemiology of bleeding events after use of r-alteplase or streptokinase in acute myocardial infarction. Ann Pharmacother 1993;27:956-62.

3. Rauck RL. The anticoagulated patient. Reg Anesth 1996;21(6 Suppl):51-6.

4. Wulf H. Epidural anesthesia and spinal hematoma. Can J Anaesth 1996;43:1260-71.

5. Zafra SJ, et al. Rev Esp Cardiol 1997;50:448-50.

6. Cohen JE. Fatal spontaneous spinal epidural hematoma following thrombolysis for myocardial infarction. Surg Neurol 1998;49:520-2.

7. Krolick MA. Spinal epidural hematoma causing cord compression after tissue plasminogen-activator and heparin therapy. South Medical J 1991;84:670-71.

8. Rosenquist RW, Brown DL. Neuraxial bleeding: fibrinolytics/thrombolytics. Reg Anesth Pain Med 1998;23(6 Suppl 2):152-6.

9. Goodman and Gillman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1531-4.

Hoofdstuk 5

Monitoring postoperatief

Het eerste symptoom dat wijst op een beginnende dwarslaesie, is meestal niet een heftige radiculaire pijn vanuit de rug, maar *opnieuw verlies van spierkracht en sensibiliteit*. Verdenking op een neuraxiaal hematoom moet direct leiden tot diagnostiek en behandeling zonder enig uitstel. Na een decomprimerende laminectomie treedt bij minder dan de helft gedeeltelijk of geheel herstel op. De prognose is relatief slecht indien niet binnen 8-12 uur wordt ingegrepen. Neuraxiale hematomen gaan in de praktijk gepaard met pijn in de rug en nek, radiculaire pijn, sensibele stoornissen en paraplegie.¹⁻⁴

Tabel 4 Neurologische uitkomsten bij patiënten met een neuraxiaal hematoom na epidurale/spinale anesthesie*

Interval tussen begin paraplegie en operatie	Goed herstel (n = 15)	Gedeeltelijk herstel (n = 11)	Slecht herstel (n = 29)
Minder dan 8 uur (n = 13)	6	4	3
Tussen 8 en 24 uur (n = 8)	2	2	4
Meer dan 24 uur (n = 11)	1	0	10
Geen chirurgische interventie (n = 13)	4	1	8
Onbekend (n = 10)	2	4	4

* Neurologische uitkomsten zijn gerapporteerd voor 55 van de 61 gevallen van neuraxiaal hematoom na een epidurale/spinale anesthesie.^{5,6}

Conclusie

Niveau 3	Het behandelen van een neuraxiaal hematoom heeft een redelijke prognose binnen de eerste acht uur na het optreden van de eerste ‘duidelijke’ verschijnselen. Behalve aan pijn in de rug, al of niet radiculair, dient nauwgezette aandacht te worden besteed aan onverklaarbaar verlengde duur van de blokkade en/of onverklaarbare toename van sensibele uitval of motorische blokkade.
----------	---

Aanbeveling

Het is van groot belang dat in de onmiddellijk postoperatieve fase de motorische functie zich zo snel mogelijk herstelt opdat optimale neurologische evaluatie mogelijk is. Dit kan men bereiken door het gebruik van laag geconcentreerde oplossingen van lokale anaesthetica in combinatie met opioïden. Controle van de patiënt vindt regelmatig plaats tot 24 uur na het

verwijderen van de katheter, ten minste om de zes uur en vaker bij het uiten van klachten van pijn in de rug al of niet radiculair, onverklaarbaar verlengde duur van de blokkade of onverklaarbare toename van de sensibiliteitsuitval of motorische blokkade.

Bij verdenking op een neuraxiaal hematoom is sprake van een acute situatie die onverwijd alle aandacht en zo nodig directe therapie behoeft en geen uitstel duldt.

Symptomen die kunnen wijzen op een (zich ontwikkelend) neuraxiaal hematoom zijn:

- een langere duur dan de verwachte duur van de blokkade;
- toename in intensiteit van de blokkade;
- ontstaan van motorische/sensibele uitval na een vrij interval;
- heftige pijn onder in de rug, eventueel uitstralend in de benen.

Deze controles gelden ook voor poliklinische patiënten. Het verdient dan ook aanbeveling de patiënt goed te instrueren ten aanzien van de monitoring thuis en een folder mee te geven waarin de instructies zijn samengevat.

Literatuur

1. Baena R, Gaetani P, Tancioni F, Tartara F. Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy. A case report and review of the literature. J Neurosurg Sci 1995;39:87-94.
2. Delgadinho WM, Caberlin SR, Mazzali M, Oliveira MR, Morisco LC. Spontaneous spinal extradural hematoma. A rare complication during anticoagulant therapy. Arq Bra Cardiol 1994;62:113-4.
3. Dahlin PA, Geaorge J. Intraspinal hematoma as a complication of anticoagulant therapy. Clin Pharm 1984;3:656-61.
4. Kirkpatrick D, Goodman SJ. Combined subarachnoid and subdural spinal hematoma following spinal puncture. Surg Neurol 1975;3:109-11.
5. Horlocker T, Wedel DJ. Anticoagulation and neuraxial block: historical perspective, anesthetic implications and risk management. Reg Anesth Pain Med 1998;23(Suppl 2):129-34.
6. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermynen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 1994;79:1165-77.

Bijlage

Overzicht anticoagulantia en de gebruikelijke (onderhouds)doseringen*

* berekend op patiënt van 70 kg

Trombocytenaggregatieremmers		
Generieke naam	Merknaam	Gebruikelijke (onderhouds)dosering
Abciximab	Reopro®	0,125 µg/kg/min i.v.
Acetylsalicylzuur	Aspirine®, Aspro®, Acetylsalicylzuur®	30-160 mg/dag oraal
Carbasalaatcalcium	Ascal®, Carbasalaatcalcium®	38-120 mg/dag oraal
Clopidogrel	Plavix®	75 mg/dag oraal
Dipyridamol	Persantin®, Dipyridamol®	300-400 mg/dag oraal
Epoprostenol	Flolan®	4-18 ng/kg/min i.v.
Eptifibatide	Integrilin®	2 µg/kg/min i.v.
Tirofiban	Aggrastat®	0,1 µg/kg/min

Coumarinederivaten		
Generieke naam	Merknaam	Gebruikelijke (onderhouds)dosering
Acenocoumarol	Sintrom Mitis®	1-8 mg/dag oraal
Fenprocoumon	Marcoumar®	1,5-6 mg/dag oraal
Warfarine	-	2-10 mg/dag oraal/i.v.

Laagmoleculair-gewichtheparinen (LMWH)/Heparinoiden/Ongefractioneerde heparine		
Generieke naam	Merknaam	Gebruikelijke (onderhouds)dosering
Dalteparine	Fragmin®	2.500-10.000 IE/dag s.c.
Danaparoïde	Orgaran®	750-1.250 Axa-E 2-3x/dag s.c.
Enoxaparine	Clexane®	20-80 mg 1-2x/dag s.c.
Heparine	Calparine®, Heparine®, Minihep®	5.000 IE 2-3x/dag s.c.
Nadroparine	Fraxiparine®, Fraxodi®	2.850-6.000 IE 1-2x/dag s.c.
Reviparine	Clivarin®	1.432-6.300 IE 1-2x/dag s.c.
Tinzaparine	Innohep®	3.500-12.250 IE/dag s.c.

Thrombolytica

Generieke naam	Merknaam
Alteplase	Actilyse®
Anistreplase	Eminase®
Reteplase	Rapilysin®
Streptokinase	Kabikinase®, Streptokinase®
Urokinase	Madacinase®, Urokinase®

Overige antithrombotica

Generieke naam	Merknaam
Dextran 40	Gentran 40®, Isodex®, Rheomacrodex®
Dextran 70	Gentran 70®, Macrodex®