



Perioperatief beleid bij anticoagulerende therapie

Praktische gids

31.039N

Bloedingsrisico

Tabel 1 - Procedures met LAAG bloedingsrisico
Huidbiopsie, oppervlakkige ingrepen van de huid en de mucosa
Tandheelkunde
Cataractoperatie
Transluminele cardiale of vasculaire ingrepen (PTCA, PTA, etc.)
Pacemaker-implantatie of –vervanging
Pleura- of ascitespuncties
Arthroskopische orthopedische ingrepen
Liesbreukherstel*
Paravertebrale infiltraties
Klier- of orgaanbiopsie (behalve diepe organen zoals nier, lever)

* bij vele chirurgische ingrepen met LAAG bloedingsrisico worden rachi –of epidurale anesthesie gebruikt welke wel ressorteert onder procedure met HOOG bloedingsrisico!

Tabel 2 - Procedures met HOOG bloedingsrisico
Abdominale, thoracale en pelvische (gynaecologische) heelkunde
Neurochirurgische ingrepen
Majeure orthopedische ingrepen, incl. prothese-chirurgie
Trauma chirurgie
Endoscopische procedures (poliepectomie, biopsie, etc)
Conventionele vasculaire ingrepen (ABF greffe, fempop, etc.)
Neuraxiale anesthesie (epidurale infiltraties, peridurale anesthesie, etc.) die dus ook gebruikt worden bij ingrepen met laag bloedingsrisico zoals arthroscopie, liesbreukherstel, ...



Inleiding

1. ALGEMENE PRINCIPES	4
2. PRAKTISCHE LEIDRAAD BIJ ACETYLSALICYLZUUR ASAFLON [®] , CARDIOASPIRINE [®] , ASA EG [®] , ETC.	5
3. PRAKTISCHE LEIDRAAD BIJ P2Y12 INHIBITOREN PLAVIX [®] , CLOPIDOGREL EG [®] , EFIENT [®] , BRILIQUE [®] , TICLID [®]	6
4. PRAKTISCHE LEIDRAAD BIJ VITAMINE K ANTAGONISTEN SINTROM, MAREVAN, MARCOUMAR	7
5. PRAKTISCHE LEIDRAAD BIJ DIRECTE TROMBINE INHIBITOREN..... PRADAXA	8
6. PRAKTISCHE LEIDRAAD BIJ FACTOR XA INHIBITOREN..... XARELTO, ELIQUIS,LIXIANA	10
7. LITERATUUR	11

1. Algemene principes

Electieve ingrepen in principe NIET plannen

In de eerste 3 maanden na één van de volgende aandoeningen, onafhankelijk van de gegeven antiplaatjes- of anticoagulerende therapie,

- acuut coronair syndroom met of zonder ST-heffing
- DVT en/of acuut longembolus
- ischemisch CVA
- opname met hartfalen (longoedeem)
- na het plaatsen van een coronaire stent
- implantatie van een hartklep

In de eerste 6 maanden na plaatsen van een DRUG-ELUTING coronaire stent.

Indien toch heelkunde nodig geacht wordt binnen deze termijn, steeds preoperatief overleg met anesthesist, chirurg en cardioloog (zo nodig neuroloog).

Electieve ingrepen bij patiënten onder anticoagulantia

- Bij procedures met **LAAG bloedingsrisico** (tabel 1) kan de antistolbehandeling dikwijls worden doorgegeven. De keuze hiervoor ligt uiteraard bij de chirurg, maar ook bij de anesthesist. Er moet immers ook rekening gehouden worden met het type anesthesie.
- Bij operaties of anesthesie met **HOOG bloedingsrisico** (tabel 2) moet het risico op majeure perioperatieve bloeding bij het verderzetten van een antistolbehandeling afgewogen worden tegen het trombo-embolisch risico bij het onderbreken van die antistolbehandeling, met als meest gevreesde complicaties een perioperatief CVA.

Het trombo-embolisch risico kan geminimaliseerd worden door:

- De abstinentieperiode van de antistolbehandeling zo kort (<7 dagen) mogelijk te houden. Herstarten van de anticoagulatie na de procedure mag niet vergeten worden.
- Tijdens de abstinentieperiode laag moleculair gewicht heparines (LMWH) met een korter halfleven te starten, enkele dagen voor de procedure, te stoppen één dag voordien en postoperatief te herstarten tot wanneer de perorale therapie opnieuw op punt staat.

Uit meta-analyses, die de outcome van een 'bridging' strategie vergelijken met 'non bridging', en recent ook uit een gerandomiseerde studie (BRIDGE-trial), blijkt het starten van een LMWH meestal niet nodig/nuttig is. Wanneer de abstinentieperiode kort gehouden wordt, is het perioperatief trombo-embolisch risico laag (< 1%) en blijkt niet verder verlaagd te worden door de 'bridging'. Het risico op majeure bloedingen is echter wel significant verhoogd (x 3 tot x4).

Perioperatieve 'bridging' kan daarom enkel nog overwogen worden bij patiënten met het allerhoogste trombo-embolisch risico (> 10%/jaar) (tabel 3). De dosis van het LMWH kan naargelang de indicatie gaan van een profylactische dosis tot een therapeutische dosis. De laatste dosis, gegeven 24 uur voor de ingreep, is steeds een profylactische dosis.

2. Praktische leidraad bij Acetylsalicylzuur

Asaflow®, Cardioaspirine®, ASA EG®, etc.

Werking

Aspirine inhibeert cyclooxygenase in bloedplaatjes en wordt breed gebruikt in de primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten. Het plaatjesremmend effect kan het intraoperatief bloedverlies doen toenemen en hemorragische complicaties induceren. Langs de andere kant voorkomt aspirine mogelijk perioperatieve cardiovasculaire complicaties, in het bijzonder myocardinfarct en CVA. De voor- en nadelen van het perioperatief verderzetten van aspirine hangen onder andere af van de indicatie voor aspirine en de geplande heekunde.

Bij wie stoppen

- neuro- en rugchirurgie* of complexe oftalmologische chirurgie
- prostaatchirurgie
- aspirine in primaire preventie
(*geen myocardinfarct, CVA, coronaire stent of CABG in het verleden*)

* uitzondering: aspirine moet niet per se gestopt worden vóór epidurale infiltraties of neuraxiale anesthesie

Bij wie verderzetten (of zelfs opstarten)

- endovasculaire dilataties, carotisendarterectomie, CABG, coronaire stentplaatsing
- aspirine in secundaire preventie
(*antecedenten van myocardinfarct, CVA, CABG, vasculaire stents*)

Wanneer stoppen

- 7 dagen voor de ingreep (indien de chirurg vraagt aspirine door te geven, dan aspirine verder tot en met de dag vóór de ingreep)

3. Praktische leidraad bij P2Y12 inhibitoren

Plavix[®], Clopidogrel EG[®], Efient[®], Brilique[®]

Werking

P2Y12 inhibitoren of ADP receptorblokkers binden op de voornoemde receptoren van de bloedplaatjes en hebben een belangrijke invloed op de plaatjesaggregatie. Ze worden (tijdelijk) gebruikt bij patiënten die een myocardinfarct doormaken en na coronaire of perifere stentplaatsing. Meestal hebben de patiënten die deze middelen nemen een hoog trombo-embolisch risico. Overleg met de cardioloog is meestal noodzakelijk.

Bij wie stoppen

- Bijna elke heelkundige ingreep*
- Patiënten > 3 maanden na myocardinfarct, CVA, vasculaire stent, etc.**

* uitzondering: mineure heelkunde (huidbiopsie), vasculaire dilataties, coronaire dilataties

** uitzondering: > 6 maand na drug-eluting stent

Wanneer stoppen

- Brilique[®]: 5 dagen voor de ingreep
- Plavix[®] of Clopidogrel EG[®]: 7 dagen voor de ingreep
- Efient[®]: 7 à 10 dagen voor de ingreep
- Ticlid[®]: 10 dagen voor de ingreep

Perioperatieve overbruggingstherapie

Niet nuttig/nodig

Wanneer herstarten

Zo snel mogelijk na de ingreep (liefst vanaf dag 1 postop, tenzij niets per os)

4. Praktische leidraad bij vitamine K antagonisten

Sintrom[®], Marevan[®], Marcoumar[®]

Indicatie

- mechanische hartkleppen
- reumatische mitraalstenose, al dan niet met voorkamerfibrillatie
- voorkamerfibrillatie: preventie van stroke- en systeemembolie*
- preventie van veneuze trombo-embolie en longembool*

* voor de laatste 2 indicaties worden nu bij voorkeur de nieuwe anticoagulantia gebruikt

Werkingsduur is verschillend

Het effect van VKA op de bloedstolling treedt langzaam in tot de trombinespiegel voldoende gezakt is, maar blijft bij het stoppen van de behandeling nog enkele dagen tot weken aanwezig. Dit is afhankelijk van het gebruikte preparaat, maar ook van patiënt factoren.

Wanneer stoppen

- Sintrom[®]: 3 dagen voor de ingreep
- Marevan[®]: 5 dagen voor de ingreep
- Marcoumar[®]: 14 dagen voor de ingreep

Perioperatieve overbruggingstherapie (bridging)

Enkel bij zeer hoog trombo-embolisch risico (tabel 3 en 4 op laatste blad)

Wanneer starten?

Indien bridging nodig geacht wordt, moet dit pas gestart worden zodra de INR < 2 is, dus niet onmiddellijk de dag na het stoppen van de vit K antagonist.

- Sintrom[®]: 2 dagen na stoppen
- Marevan[®]: 3 dagen na stoppen
- Marcoumar[®]: 5 dagen na stoppen

Hoe starten?

Bij mechanische kunstkleppen: therapeutische dosis

	Klaring	tot D-2	D -1	D 0	D+1	D+2 tot INR > 2.0
Clexane	>50ml/min	2 x 1mg/kg	1 x 0,5mg/kg	Geen	0,4ml	2 x 1 mg/kg
	< 50ml/min	1 x 1mg/kg	1 x 0,4ml	Geen	0,4ml	1 x 0,5mg/kg
Fraxiparine	>50ml/min	2x 0,1cc/10kg	1 x 0,05cc/10kg	Geen	0,4ml	2 x 0,1cc/10kg
	< 50ml/min	1 x 0,1cc/10kg	1 x 0,4ml	Geen	0,4ml	1 x 0,05cc/10kg

Bij veneuze trombo-embolie en VKF onder vitK: de helft van de therapeutische dosis LMWH

	Klaring	tot D-2	D -1	D 0	D+1	D+2 tot INR > 2.0
Clexane	>50ml/min	1 x 1mg/kg	0,5 mg/kg	Geen	0,4ml	1 x 1 mg/kg
	<50ml/min	1 x 0,5mg/kg	0,4ml	Geen	0,4ml	1 x 0,5 mg/kg
Fraxiparine	>50ml/min	0,1cc/10kg	0,05cc/10kg	Geen	0,4ml	1 x 0,1cc/10kg
	<50ml/min	0,05cc/10kg	0,4ml	Geen	0,4ml	1 x 0,05cc/10kg

3 aandachtspunten:

- De laatste dosis LMWH wordt gegeven 24 uur voor de ingreep, maar slechts de helft van de therapeutische dosis (vb. Clexane 0,5mg/kg – 24uur voor de ingreep)
- Postoperatief worden LMWH herstart 24 uur na de ingreep als de hemostase verzekerd is, (zoniet na 48u) en tot INR > 2.0 bedraagt onder VKA
- VKA kan aan de thuisdosis herstart worden vanaf 2uur na de ingreep, een oplaaddosis is niet nodig

Schema voor MAREVAN®

Marevan® (T ^{1/2} 42u)	D-5 tot OK	D-2	D-1	D-OK	D+1	D+2 en verder
Dosis	0	0	0	0	Thuisdosis***	Thuisdosis***
Labo		INR		INR		
Doel Labo		Bridging ?* Noodzaak Konakion?				
Konakion 2 mg po		Als INR > 1.4	Als INR > 1.4			
LMWH?*		Bridging als INR <2*	Profylactisch* 1 x om 8u		Profylactisch om 20u**	Bridging tot INR >2

* Bridging met LMWH is alleen nodig bij zeer hoog trombo-embolisch risico patiënten (tabel 3)

** of 8 à 10u postop indien hemostase verzekerd is

*** VKA pas herstarten na verwijderen van epidurale katheter

Schema voor MARCOUMAR®

Marcoumar® (T ^{1/2} 5-6 d)	D-14 tot OK	D-9	D-2	D-1	D-OK	D+1	D+2 en verder
Dosis	0	0	0	0	0	Thuisdosis***	Thuisdosis***
Labo		INR	INR		INR		
Doel Labo		Bridging?*	Noodzaak Konakion ?				
Konakion 2 mg po			Als INR > 1.4	Als INR > 1.4			
LMWH*		Bridging als INR < 2 *		Profylactisch* 1x om 8u		Profylactisch om 20u **	Bridging tot INR > 2

* Bridging met LMWH is alleen nodig bij zeer hoog trombo-embolisch risico patiënten (tabel 3)

** of 8u à 10u postop indien hemostase verzekerd is

*** VKA pas herstarten na verwijderen van epidurale katheter

Schema voor SINTROM®

Sintrom® (T ^{1/2})	D-3 tot OK	D-2	D-1	D-OK	D+1	D+2 en verder
Dosis	0	0	0	0	Thuisdosis***	Thuisdosis***
Labo		INR		INR		
Doel Labo		Bridging?*	Noodzaak Konakion?			
Konakion 2 mg po		Als INR > 1.4	Als INR > 1.4			
LMWH (1)		Bridging als INR < 2 *	Profylactisch* 1x om 8u		Profylactisch om 20u **	Bridging tot INR > 2

* Bridging met LMWH is alleen nodig bij zeer hoog trombo-embolisch risico patiënten (tabel 3)

** of 8 à 10u postop indien hemostase verzekerd is

*** VKA pas herstarten na verwijderen van epidurale katheter

5. Praktische leidraad bij directe trombine inhibitoren

Pradaxa®

Indicaties

- Voorkamerfibrillatie: preventie van CVA en systeemembolie
- Veneuze trombo-embolie: profylaxe en behandeling

Farmacokinetiek

- Begin werking: < 2u na po inname
- Einde werking: 12-17u, maar er is een sterke variatie in functie van de nierwerking

Tabel: Halfleven van PRADAXA [®] in functie van de creatinine klaring	
Creat. klaring (ml/min)	Pradaxa [®]
> 80 ml/min	13.8 hr (12-17)
50-79 ml/min	16.6 hr (12-24)
30-49 ml/min	18,7 hr (13-27)
<30 ml/min	27,5 hr (22-35)

Wanneer stoppen ?

Ingrep met laag bloedingsrisico (tabel 1) (cave voor epidurale en rachi = HOOG risico)

- Pradaxa[®] wordt gestopt voor **3 halflevens**
- Geen preoperatieve bridging met LMWH*
- Herstart 24u na de ingrep** met 2 x 110 mg of 2 x 150 mg (normale onderhoudsdosis), indien klinisch hemostase verzekerd is.

Nierfunctie ml/min	T ½ in uren	Tijdstip laatste inname bij laag bloedingsrisico
>80	12-17	Ochtend dag -2
>50 -<80	12-24	Ochtend dag -3
>30-<50	13-27	Ochtend dag -3
<30	22-35	Ochtend dag -4

Ingrep met hoog bloedingsrisico en/of neuraxiale anesthesie (tabel 2)

- Pradaxa[®] wordt gestopt voor **5 halflevens**
- Geen preoperatieve bridging met LMWH*
- Herstart 48u na ingrep**, eerst met lage dosis 2x 75 mg en daarna pas 2 x 110 mg of 2 x 150 mg (normale onderhoudsdosis), indien hemostase verzekerd is. Niet herstarten zolang epidurale katheter aanwezig is, zo nodig dan LMWH in profylaxe tot na verwijdering katheter.

Nierfunctie ml/min	T1/2 in uren Pradaxa [®]	Tijdstip laatste inname hoog bloedingsrisico
>80	12-17	Ochtend dag -4
>50 -<80	12-24	Ochtend dag -5
>30-<50	13-27	Ochtend dag -6
<30	22-35	Ochtend dag -7

* Preoperatieve LMWH zijn **niet** zinvol.

** Bij hoog trombo-embolisch én zo postoperatief starten van PO medicatie onmogelijk is, is postoperatief LMWH **wel** geïndiceerd tot Pradaxa[®] kan herstart worden !

6. Praktische leidraad bij factor Xa inhibitoren

Xarelto[®], Eliquis[®], Lixiana[®]

Indicaties

- Voorkamerfibrillatie: preventie van CVA en systeemembolie
- Veneuze trombo-embolie: profylaxe en behandeling

Farmacokinetiek

- Begin werking: < 2u na po inname
- Einde werking: 7-15u, er is een minder sterke variatie in functie van de nierwerking

Tabel – Halfleven van Xarelto[®], Eliquis[®] en Lixiana[®] in functie van de creatinineklaring

Creat. klaring(ml/min)	Xarelto [®]	Eliquis [®]	Lixiana [®]
> 80 ml/min	7-11 hr	8-15 hr	9-10 hr
50-79 ml/min	8,7 hr	14,6 hr	8,6 hr
30-49 ml/min	9,0 hr	18,7 hr	9,4 hr
<30 ml/min	9,5 hr	17,3 hr	16,9 hr

Wanneer stoppen ?

Ingreep met laag bloedingsrisico (tabel 1) (cave voor epidurale en rachi = HOOG risico)

- NOAC wordt gestopt voor **3 halflevens**
- Geen preoperatieve bridging met LMWH*
- Herstart 24u na de ingreep** met normale onderhoudsdosis, indien klinisch hemostase verzekerd is. Niet herstarten zolang epidurale katheter aanwezig is, zo nodig dan LMWH in profylaxie tot na verwijdering katheter.

Nierfunctie (ml/min)	T ½ Xarelto [®]	T ½ Eliquis [®]	T ½ Lixiana [®]	Laag bloedingsrisico
> 80	7-11	8-15	9-10	Ochtend D-2
50-80	8,7	14,6	8,6	Ochtend D-2
30-50	9	17,6	9,4	Ochtend D-3
<30	9,5	17,3	16,9	Ochtend D-3

Ingreep met hoog bloedingsrisico en/of neuraxiale anesthesie (tabel 2)

- NOAC wordt gestopt **voor 5 halflevens**
- Geen preoperatieve bridging met LMWH*
- Herstart 48u na ingreep**, met normale onderhoudsdosis, indien hemostase verzekerd is. Niet herstarten zolang epidurale katheter aanwezig is, zo nodig dan LMWH in profylaxie tot na verwijdering katheter.

Nierfunctie (ml/min)	T ½ Xarelto [®]	T ½ Eliquis [®]	T ½ Lixiana [®]	Laag bloedingsrisico Tijdstip laatste inname
> 80	7-11	8-15	9-10	Ochtend D-3
50-80	8,7	14,6	8,6	Ochtend D-3
30-50	9	17,6	9,4	Ochtend D-4
<30	9,5	17,3	16,9	Ochtend D-5

* Preoperatieve LMWH zijn **niet** zinvol.

** Bij hoog trombo-embolisch én zo postoperatief starten van PO medicatie onmogelijk is, is postoperatief LMWH **wel** geïndiceerd tot NOAC kan herstart worden !

7. Literatuur

1. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation; N engl j med 373;9 nejm.org August 27, 2015
2. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. www.bjs.co.uk 31 January 2014
Published online inWiley Online
3. Periprocedural Management and Approach to Bleeding in Patients Taking Dabigatran. Circulation. 2012;126:2428-2432.
4. Perioperative Management of Dabigatran.A prospective Cohort study.Circulation 2015;132:167-173
5. Management of pri-operative anti-thrombotic therapy.Anesthesia 2015,70 (Suppl1),58-67
6. 2014 ESC/ESA guidelines on non cardiac surgery: cardiovascular assessment and management.Eur heart Journal 2014, 35, 2383-2431.
7. Management of non vit K antagonist oral anticoagulants in the perioperative setting.Biomed Res Int;2014:385014
8. Periprocedural Heparin bridging in patients receiving vit K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and tromboembolic rates. Circulation 2012;126:1630-1639
9. Periprocedural bridging management of anticoagulation.Wysokinski.Circulation 24 July 2012
10. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications. Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Regional Anesthesia and Pain Medicine, Volume 40, Number 3, May-June 2015.

Trombo-embolisch risico

Tabel 3 – patiënten met zeer hoog trombo-embolisch risico, waarbij perioperatieve ‘bridging’ nog overwogen wordt*

1. Mechanische kunstkleppen
2. CHADS2VASc 5 +
3. Antecedenten van veneuze of systemische embolie na onderbreken van anticoagulantia
4. Gekende trombofilie (DVT bij kanker, antifosfolipidensyndroom, genetische afwijking, etc.)
Alleen dringende heelkunde!
1. Biologische kunstklep of klepherstel < 3 maand geleden
2. Cardio-embolisch CVA < 3 maand
3. Veneuze trombo-embolie < 3 maand

* Bij al deze patiënten is een preoperatief cardiologisch consult zinvol!

Tabel 4 – CHADS2-VASc score*		
C	Congestive heartfailure (LV systolic dysfunction)	1
H	Hypertension > 140/90 or treated hypertension	1
A2	Age ≥ 75	2
D	Diabetes Mellitus	1
S2	Prior Stroke, TIA or thromboembolism	2
V	Vascular disease (peripheral artery disease, myocard infarction, aortic plaque, etc.)	1
A	Age 65 – 75	1
Sc	Female sex	1

* Vanaf een score 5 + kan ‘bridging’ overwogen worden



Notities

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

