

Peri-operatief beleid van patiënten behandeld met bloedverdunners

Dr. D. Verleyen
Cardioloog
AZ Sint-Lucas

Peri-operatief beleid van patiënten op **bloedverdunners**



- Overzicht

- **Plaatjesremmers**

- Aspirine
 - P2Y12 ADP antagonist (ticlid®, plavix®, brilique®, efient®)

- **Anticoagulantia**

- VKA (marcoumar®, marevan®, sintrom®)
 - NOAC (xarelto®, pradaxa®, eliquis®, edoxaban)

- **Wanneer stop en herstart ik best de NOAC?**
 - 1/ Xarelto stop 10 dagen en bridging met LMWH?
 - 2/ Xarelto stop 2 dagen zonder bridging met LMWH?
 - 3/ Knie-arthroscopie onder verderzetting Xarelto?
- **Moet Asaflow pre-op gestopt en post-op herstart worden?**
 - 1/ Asaflow stop 7 dagen, herstart na 2-tal dagen?
 - 2/ Asaflow stop 7 dagen, post-op niet herstarten, enkel Xarelto verder?
 - 3/ Knie-arthroscopie onder verderzetting Asaflow?

Peri-operatief beleid van patiënten op **plaatjesremmers**

- **Aspirine**

- Meta-analyse 41 studies¹:

- Peri-operatief stoppen vs. continueren van aspirine
 - 50% meer (mineure) bloedingen **zonder toename van ernstige bloedingscomplicaties.**
 - Indien at risk of bewezen cardio-vasculair lijden resulteert onderbreking in een **verdrievoudiging van majeure cardio-vasculaire events.**

- POISE-2 trial²:

- Stoppen vs starten of continueren peri-operatief van aspirine in 10010 patiënten welke non-cardiale heekunde ondergaan
 - Significante **toename van bloedingsrisico** onder aspirine.
 - **Geen voordeel qua preventie** van majeure cardio-vasculaire events met aspirine.

¹BurgerW, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its peri-operative withdrawal vs. bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. J Int Med 2005; 257:399 – 414.

²Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 2014;370:1494–1503.

Peri-operatief beleid van patiënten op **plaatjesremmers**

- **Aspirine**

- **Richtlijn³:**

- Stop aspirine 7 dagen pre-operatief indien:
 - Aspirine in primaire preventie.
 - Aspirine in secundaire preventie én hoog bloedingsrisico en/of moeilijke hemostase (niet-limitatief):
 - » Neurochirurgie
 - » Heelkunde achterste oogsegment
 - » TUR Prostaat/Blaas
- In andere gevallen van secundaire preventie: ingreep onder verderzetting aspirine.
- Herstart aspirine 24-48u post-operatief:
 - Indien goede hemostase bereikt is
 - Aan onderhoudsdosis

Peri-operatief beleid van patiënten op **plaatjesremmers**

- Dubbele anti-plaatjes therapie (DAPT)
 - **Aspirine + P2Y12 ADP antagonist** (ticlid®, plavix®, brilique®, efiënt®)
 - Toepassingsgebied:
 - “Hoog-risico” acuut coronair syndroom (ACS)
 - Coronaire stent
 - Preventie van (laattijdige) stent-thrombose
 - » Ernstiger outcome dan de novo occlusie, tot 20% mortaliteit
 - » Belangrijkste risicofactor: vroegtijdige stop DAPT¹
 - Verschillend beleid bare metal stent (BMS) en drug-eluting stent (DES)²

¹Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2000;35:1288–1294.

²Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. JAMA 2013;310:1462–1472.

Peri-operatief beleid van patiënten op **plaatjesremmers**

- Dubbele anti-plaatjes therapie (DAPT)
 - » **Aspirine + P2Y12 ADP antagonist** (ticlid®, plavix®, brilique®, efiënt®)
- Peri-operatief beleid:
 - Electieve heelkunde liefst uitstellen tot na beëindigen periode DAPT, vervolgens preferentieel onder verderzetting aspirine
 - Periode DAPT:
 - “hoog risico” ACS: ongeacht type coronaire reperfusie 12 maanden DAPT³
 - BMS: 1 maand, liefst 3 maanden
 - DES:
 - » Initieel 12 maanden (2002-2011)
 - » Huidige rapporten 2^e en 3^e generatie DES: geen verlengde DAPT na 6 maanden⁴
 - » Laatste wetenschappelijke data: geen verschil qua protectie tussen 3 en 12 maanden DAPT⁵
 - Noot: electieve niet-cardiale heelkunde < 12 maanden post-MI?
 - Indicatie ingreep en operatief risico af te wegen
 - Zo mogelijk minimum 3 maanden afwachten post-MI⁶

³Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010;31:2501–2555.

⁴Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2011;58:1569–1577.

⁵Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV et al. Three vs. twelve months of dual anti-platelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA 2013;310:2510–2522.

⁶Livhits M et al. Risk of surgery following recent myocardial infarction. Ann Surg 2011 May;253(5):857-64.

Peri-operatief beleid van patiënten op **plaatjesremmers**

- Dubbele anti-plaatjes therapie (DAPT)
 - » **Aspirine + P2Y12 ADP antagonist** (ticlid®, plavix®, brilique®, efient®)

– Richtlijn:

- Periode DAPT (uitstel electieve heelkunde)
 - 1 maand na BMS in stabiel coronair lijden
 - 6 maanden na huidige generatie DES (tenminste 3 maanden)
 - 1 jaar na “hoog risico” ACS; vervroegde heelkunde (vanaf 3 maanden post-ACS) ifv urgentie en operatief risico
- Vervolgens heelkunde preferentieel onder monotherapie aspirine
- Stop P2Y12 ADP antagonist 7 dagen pre-operatief¹
- Bridging met LMWH te vermijden!
 - Plaatjesremmer vs anticoagulans
- Herstart P2Y12 ADP antagonist 24-48u post-operatief
 - Indien goede hemostase bereikt is
 - Aan onderhoudsdosis
- Bij bloeding peri-operatief
 - Bloedplaatjestransfusie

Peri-operatief beleid van patiënten op **plaatjesremmers**

- Monotherapie P2Y12 ADP antagonist (ticlid®, plavix®)
 - Meestal “historisch” voorschrift, anno 2015 weinig indicaties
 - Switch naar monotherapie aspirine?
 - Beleid naar analogie monotherapie aspirine

Peri-operatief beleid van patiënten op **anticoagulantia**: vooraf

Bloedingsrisico?

- Welke ingreep of invasieve procedure gepland?
- Nierfunctie van de patiënt?

Thromboserisico?

- Welke is de indicatie voor anticoagulatie?

Anticoagulans?

- Welk anticoagulans aan boord?

Peri-operatief beleid van patiënten op

VKA (marcoumar®, marevan®, sintrom®)^{1,2}:

bloedingsrisico ingreep?

az sint-lucas
BRUGGE

Laag bloedingsrisico

- Tandheelkunde
- Dermatologisch en oppervlakkige heelkunde
- Cataract, glaucoom (voorste oogsegment)
- Diagnostische endoscopie
- (Radiale procedure coronarografie)

Onder therapeutische INR

Intermediair en hoog bloedingsrisico

- Andere

Stop VKA, INR < 1,5

- **Bridging LMWH?**
 - F(thrombotisch risico)

Hoog thromboserisico

- VKF
 - CHADS-Vasc ≥ 4
 - CHADS-Vasc niet gekend
- Antecedenten klepheelkunde
 - Mechanische KK
 - Biologische KK en klepplastie < 3 MM
- Veneuze TE (DVT, LE) < 3 MM
- Thrombofilie
- **Bridging LMWH in therapeutische dosis**

Laag thromboserisico

- VKF
 - CHADS-Vasc < 4
- Andere
- **Geen bridging of bridging LMWH in preventieve dosis (oordeel behandelende arts)**

CHADS-Vasc score?

- **C**ongestief hartfalen 1
- **H**ypertensie 1
- **A**ge ≥ 75 2
- **D**iabetes 1
- **S**troke (CVA/TIA) 2
- **V**asculair lijden (coronair-perifeer) 1
- **A**ge 65-74 1
- **S**ex categorie  1

Peri-operatief beleid van patiënten op **VKA** (marcoumar®, marevan®, sintrom®) ^{1,2}: stop VKA en bridging LMWH?

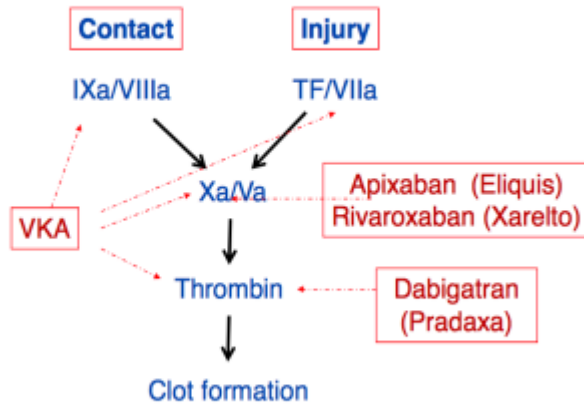
- Stop VKA
 - Marcoumar®: 7 dagen pre-ingreep
 - Marevan®: 5 dagen “
 - Sintrom®: 4 dagen “
- Start bridging LMWH
 - 2 dagen na laatste toediening VKA (bij stabiel geregelde pt)
 - Of bij INR <2.5
- Bridging LMWH
 - Therapeutische of preventieve dosis?
 - F(thrombotisch risico)
 - Therapeutische dosis:
 - F(lichaamsgewicht)
 - F(nierfunctie)
 - GFR <30 ml/min: 50% dosisreductie
 - Toediening 1x vs 2x /dag?
 - Hoog thromboserisico (bv. kunstklep) preferentieel 2x /dag
 - Laatste toediening 12-24 uur voor ingreep

¹Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2012;33:2451–2496.

²Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L et al. Standardized Low-Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery An Inception Cohort Management Study. Circulation 2009;119:2920–2927

Peri-operatief beleid van patiënten op **NOAC** (xarelto®, pradaxa®, eliquis®, edoxaban) ^{1,2,3} : werkingsmechanisme

Nieuwe orale anticoagulantia



- xarelto®: rivaroxaban
- pradaxa®: dabigatran
- eliquis®: apixaban

Pharmacokinetiek van NOAC

	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
C_{max}	2-3 uur	2-3 uur	2-3 uur
Half-leven ($T_{1/2}$)	12-17 uur	8-13 uur	12 uur
Renale klaring	80%	33%	27%

Peri-operatief beleid van patiënten op **NOAC** (xarelto®, pradaxa®, eliquis®, edoxaban)^{1,2,3} : bloedingsrisico ingreep?

Laag tot matig bloedingsrisico

- Tandheelkunde
- Dermatologisch en oppervlakkige heelkunde
- Cataract, glaucoom (voorste oogsegment)
- Endoscopie (+ biopsie)
- Cystoscopie (+ biopsie blaas / prostaat)
- Pacemakerimplantatie

Matig tot hoog bloedingsrisico

- Spinale of epidurale anesthesie; Lumbaalpunctie
- Thoracale heelkunde
- Abdominale heelkunde
- Biopsie lever / nier
- TURprostaat
- Majeure orthopedische heelkunde

¹ Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–651.

²Folia Pharmacotherapeutica.

³Pradaxa [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 2013. Xarelto [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011. Weinz et al. *Drug Dispos Metab* 2009;37:1056–1064. ELIQUIS Summary of Product Characteristics. Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, UK 2013. Matsushima et al. *Am Assoc Pharm Sci* 2011: abstract. Ogata et al. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743–753. Mendell et al. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013: e-pub ahead of print. Bathala et al. *Drug Metab Dispos* 2012;40:2250–2255.

Peri-operatief beleid van patiënten op **NOAC** (xarelto®, pradaxa®, eliquis®, edoxaban) ^{1,2,3} : pre-ingreep?

- NOAC
 - Kort $T_{1/2}$ (≈ 12 uur) ▶ geen bridging LMWH geïndiceerd
 - Ingreep met laag tot matig bloedingsrisico: stop NOAC 24 uur vooraf
 - Ingreep met matig tot hoog bloedingsrisico: stop NOAC 48 uur vooraf
 - Indien nierinsufficiëntie:
 - Pradaxa® (thrombine inhibitor):
 - GFR <50 ml/min ▶ stop extra 24 uur vooraf
 - GFR <30 ml/min ▶ stop extra 48 uur vooraf
 - Xarelto®, eliquis® (directe F Xa inhibitor)
 - GFR <30 ml/min ▶ stop steeds 48 uur vooraf

- Herstarten NOAC
 - Goede hemostase
 - Herstel GI transit
 - Geen risico op re-interventie
- Algemeen
 - Mineure ingreep met complete hemostase: 8-24 uur
 - “standaard” ingreep: 48-72 uur, zonodig bridging (gereduceerde dosis) LWMH

Peri-operatief beleid van patiënten op **NOAC** (xarelto®, pradaxa®, eliquis®, edoxaban) ^{1,2,3} : pre-ingreep?

voor electieve invasieve of chirurgische procedure onder
Pradaxa®

Nierfunctie GFR ml/min	Hoog bloedingsrisico Procedure en/of patiënt	Laag bloedingsrisico Procedure en/of patiënt
> 50	2 dagen voor de ingreep	1 dag voor de ingreep
30-50	3 dagen voor de ingreep	2 dagen voor de ingreep
< 30	4 dagen voor de ingreep	3 dagen voor de ingreep

Geen bridging met LMWH

Peri-operatief beleid van patiënten op **NOAC** (xarelto®, pradaxa®, eliquis®, edoxaban) ^{1,2,3} : pre-ingreep?

voor electieve invasieve of chirurgische procedure onder
Xarelto®, Eliquis®

Nierfunctie GFR ml/min	Hoog bloedingsrisico Procedure en/of patiënt	Laag bloedingsrisico Procedure en/of patiënt
> 30	2 dagen voor de ingreep	1 dag voor de ingreep
< 30	2 dagen voor de ingreep	2 dagen voor de ingreep

Geen bridging met LMWH

- **Wanneer stop en herstart ik best de NOAC?**

- Welke? ▶Xarelto 20
- Nierfunctie? ▶GFR 55 ml/min
- Ingreep? ▶Arthroscopie knie = matig tot hoog bloedingsrisico

- Derhalve: stop Xarelto 48u pre-op
- Herstart bij goede hemostase 48u post-op (=‘standaard ingreep’)
- Geen bridging met LMWH

- **Moet Asaflow pre-op gestopt en post-op herstart worden?**

- Indicatie Asaflow? ▶Secundaire preventie (NSTEMI + metalen stent -1,5 j)
- Richtlijn orthopedische ingreep? ▶Heelkunde onder Asaflow

- Post-op? ▶Asaflow in principe verder, gezien reeds behandeling met Xarelto en nog geen ischemisch event onder antico is xarelto in monotherapie echter verdedigbaar (“expert opinion”)