

Perioperatief beleid

antitrombotica / anticoagulantia

Versie 2017



Dit behandelingsprotocol is een initiatief van het Lokaal Multidisciplinair Netwerk Brugge – Oostende – Houtland, waarbij huisartsen uit de regio samen met de neurologen, cardiologen, nefrologen en anesthesisten van de regionale ziekenhuizen tot deze realisatie kwamen.



INHOUDSOPGAVE

In dit protocol wordt het perioperatief beleid van patiënten die op onderstaande producten staan, besproken:

1. Anti-aggregantia	4
1.1. ASA	4
Acetylsalicylzuur (ASA Sandoz [®] , Asa EG [®] , Asaflow [®] , Asamed [®] , CardioAspirine [®])	
1.2. P2Y12 ADP antagonist	4
Ticlopidine (Ticlid [®]), Clopidogrel (Plavix [®]), Ticagrelor (Brilique [®]), Prasugrel (Efient [®])	
1.2.1. DAPT (dubbele plaatjesremmende therapie)	4
1.2.2. Monotherapie	4
1.3. Dipyridamol	5
Dipyridamol (Persantine [®]), ASA + dipyridamol (Aggrenox [®])	
2. Anticoagulantia	5
2.1. VKA	6
Fenprocoumon (Marcoumar [®]), Warfarine (Marevan [®]), Acenocoumarol (Sintrom [®])	
2.2. LMWH	
Enoxaparine (Clexane [®]), Nadroparine (Fraxiparine [®] , Fraxodi [®]), Dalteparine (Fragmin [®]), Tinzaparine (Innohep [®])	7
2.3. NOAC	7
Rivaroxaban (Xarelto [®]), Dabigatran (Pradaxa [®]), Apixaban (Eliquis [®]), Edoxaban (Lixiana [®])	

Inleiding en doelstelling

Dit protocol is een richtlijn voor de arts bij de stop en heropbouw van antitrombotica en anticoagulantia. Het is enerzijds een aanvulling op het protocol secundaire preventie ischemisch CVA en anderzijds een handleiding voor de beslisboom bij het perioperatief gebeuren.



1. Anti-aggregantia

1.1 ASA

= Acetylsalicylzuur (ASA Sandoz[®], Asa EG[®], Asaflow[®], Asamed[®], CardioAspirine[®])

Richtlijn¹:

- Aspirine[®] in primaire preventie altijd stoppen (7 dagen preoperatief).
- Aspirine[®] continueren in secundaire preventie, tenzij hoog bloedingsrisico en/of moeilijke hemostase (niet-limitatief):
 - Neurochirurgie
 - Heelkunde achterste oogsegment
 - TUR Prostaat/Blaas

In deze gevallen 7 dagen preoperatief te stoppen.

- Herstart Aspirine[®] 24u postoperatief:
 - Indien goede hemostase bereikt is
 - Aan onderhoudsdosis

1.2 P2Y12 ADP antagonist

= Ticlopidine (Ticlid[®]), Clopidogrel (Plavix[®]), Ticagrelor (Brilique[®]), Prasugrel (Efient[®])

1.2.1 DAPT (dubbele plaatjesremmende therapie)

= Aspirine[®] + P2Y12 ADP antagonist Ticlopidine (Ticlid[®]), Clopidogrel (Plavix[®]), Ticagrelor (Brilique[®]), Prasugrel (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) i.f.v. urgentie en operatief risico

- Vervolgens heekkunde preferentieel onder monotherapie Aspirine®
- Stop P2Y12 ADP antagonist 7 dagen preoperatief (Aspirine® 7 dagen)
- Bridging met LMWH te vermijden!
- Herstart P2Y12 ADP antagonist 24u postoperatief
 - ❑ Indien goede hemostase bereikt is
 - ❑ Aan onderhoudsdosis

1.2.2 Monotherapie met ADP antagonist

= hoofdzakelijk Ticlopidine (Ticlid®), Clopidogrel (Plavix®)

- Vaak historisch voorschrift, switch naar monotherapie (Aspirine®) overwegen. Vervolgens richtlijn Aspirine®.
- Indien intolerantie voor Aspirine®:
 - ❑ Intolerantie omwille van voorgeschiedenis van maagulcera of gastro-intestinale bloeding: tijdelijke switch naar Aspirine® perioperatief onder dekking van PPI overwegen, vervolgens richtlijn (Aspirine®).
 - ❑ Andere intolerantie voor Aspirine®(astma, Quincke-oedeem): afwegen risico ingreep onder monotherapie Ticlopidine of Clopidogrel (bij hoog tromboserisico, laag bloedingsrisico) of na 7 dagen stop preoperatief (laag tromboserisico, hoog bloedingsrisico).
 - ❑ Zo nodig internistisch and chirurgisch overleg overwegen.

1.3 Dipyridamol

= Dipyridamol (Persantine®), ASA + dipyridamol (Aggrenox®)

Richtlijn:

- ASA + Dipyridamol: regels Aspirine® volgen (stop 7 dagen preoperatief, herstart 24u postoperatief)

2. Anticoagulantia

Relevante vragen die op voorhand gesteld dienen te worden, zijn onderstaande:

- Bloedingsrisico: Welke ingreep of invasieve procedure gepland? Hoe is de nierfunctie van de patiënt?
- Tromboserisico: Wat is de indicatie voor anticoagulatie?
- Anticoagulans: Welk type anticoagulans?



2.1 VKA

= Fenprocoumon (Marcoumar®), Warfarine (Marevan®), Acenocoumarol (Sintrom®)

Bloedingsrisico met deze therapiegroep volgens ingreep:

laag bloedingsrisico*	Intermediair en hoog bloedingsrisico
Tandheelkunde	Patiënten > 80 jaar of kwetsbare oudere
Dermatologisch en oppervlakkige heelkunde	Andere
Cataract, glaucoom (voorste oogsegment) (Radiale procedure coronarografie)	
Therapeutische INR 2-3	Stop VKA, INR < 1,5

*Tenzij retrobulbair blok, plexus anesthesie of neuraxiale anesthesie

Tromboserisico met deze therapiegroep:

Bridging LMWH?

- F (trombotisch risico)

Laag tromboserisico*	Hoog tromboserisico
VKF • CHADS-Vasc < 4	VKF • Post TIA/CVA • CHADS-Vasc ≥ 4
Andere	Antecedenten klepheelkunde • Mechanische KK • Biologische KK en kleplastie < 3 MM
	Veneuze TT (DVT, LE) < 3 MM
Geen bridging	Bridging LMWH in therapeutische dosis

Ook bij heropstart rekening houden met tromboserisico.

- CHADS-Vasc: zie Bijlage 1. (p. 10)
- HASBLED: zie Bijlage 2. (p 10)



Richtlijn^{2,3}:

- Stop VKA
 - ❑ Fenprocoumon (Marcoumar[®]), Warfarine (Marevan[®]), Acenocoumarol (Sintrom[®]): 8 dagen voor de ingreep.
- Start bridging LMWH
 - ❑ 2 dagen na laatste toediening VKA (bij stabiel geregelde patiënt) of indien INR <2
- 2 dagen voor de ingreep: bepaal INR en stuur bij met Konakion[®] zonodig: 1 pediatische ampule per os
- Bridging LMWH: indicatie
 - ❑ Therapeutische dosis
 - 】 F (trombotisch risico)
 - 】 F (lichaamsgewicht)
 - 】 F (nierfunctie) GFR <30 ml/min: 50% dosisreductie
 - ❑ Toediening 1x vs. 2x /dag?
 - 】 Bij metalen kunstklep preferentieel 2x /dag
 - ❑ Laatste toediening 1 dag voor de ingreep: 's morgens
Ga er steeds vanuit dat de patiënt 's morgens geopereerd kan worden.

Stofnaam (Merksnaam)	Therapeutisch	Preventief
Dalteparine (Fragmin [®])	200 IE anti-Xa/kg 1/d	2500 IE anti-Xa 1/d
Enoxaparine (Clexane [®])	1 mg/kg 2/d of 1,5 mg/kg 1/d	40 mg 1/d
Nadroparine (Fraxiparine [®])	0,01 ml/kg 2/d	0,4 ml 1/d
Nadroparine (Fraxodi [®])	0,01 ml/kg 1/d	
Tinzaparine (Innohep [®])	175 IE anti-Xa/kg 1/d	50 IE anti-Xa/kg 1/d

- ❑ Overzicht LMWH:
 - Nierinsufficiëntie GFR < 30ml/kg/min: totale dosis halveren
 - Vb. Fraxodi 1x0,6 naar 1x0,3ml
 - Vb. Fraxi van 2x0,6ml naar 2x0,3ml of 1x0,6ml per dag

- Herstart zowel bij hoog als laag tromboserisico:
 - Start VKA terug op aan onderhoudsdosis (snelle heropstart verhoogt tromboserisico).
 - Zolang streefwaarde INR niet bereikt is, blijven bridgen (INR moet tussen 2 en 3 zijn op 2 bepalingen met 2 à 3 dagen tussen).
 - Minimaal 5 dagen bridgen.
- Herstarten VKA:
 - Goede hemostase
 - Herstel GI transit
 - Geen risico op re-interventie
- (Her)start bridging LMWH:
 - Mineure ingreep met complete hemostase: 8-24 uur
 - “standaard” ingreep: 24-48 uur, bridging LMWH (gereduceerde dosis)

2.2 LMWH

- Laatste toediening 1 dag voor de ingreep: 's morgens
Ga er steeds vanuit dat de patiënt 's morgens geopereerd kan worden
- Start bridging LMWH postoperatief:
 - Mineure ingreep met complete hemostase: 8-24 uur
 - “standaard” ingreep: 24-48 uur, bridging LMWH (gereduceerde dosis)

2.3 NOAC

= Rivaroxaban (Xarelto[®]), Dabigatran (Pradaxa[®]), Apixaban (Eliquis[®]), Edoxaban (Lixiana[®])
 Werkingsmechanisme en farmacokinetiek van NOAC: zie bijlage 3.

Bloedingsrisico met deze therapiegroep bij ingreep ^{4,5,6}:

Laag bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
Mineure tandheelkundige ingrepen	Retrobulbair blok, plexus anesthesie of neuraxiale anesthesie
Dermatologisch en oppervlakkige heekunde	Thoracale heekunde
Cataract, glaucoom (voorste oogsegment)	Abdominale heekunde
Endoscopie (+ biopsie)	Biopsie lever / nier
Cytoscopie (+ biopsie blaas / prostaat)	TUR prostaat
Pacemaker- & defibrilatorimplantatie	Majeure orthopedische heekunde
Angiografie	

Richtlijn:

- Pre-ingreep:

Voor electieve invasieve of chirurgische procedure onder Dabigatran (Pradaxa®)

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

Geen bridging met LMWH

**Voor electieve invasieve of chirurgische procedure onder Rivaroxaban (Xarelto®),
Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®)**

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

Geen bridging met LMWH

- Herstarten NOAC:
 - Goede hemostase
 - Herstel GI transit
 - Geen risico op re-interventie
- Algemeen:
 - Mineure ingreep met complete hemostase: 8-24 uur
 - "standaard" ingreep: 24-48 uur



Bijlage 1: CHADS-Vasc

	Punten
Congestief hartfalen	1
Hypertensie	1
Age \geq 75	2
Diabetes	1
Stroke (CVA/TIA)	2
Vasculair lijden (coronair-perifeer)	1
Age 65 – 74	1
Sex categorie ♀	1

Bijlage 2: HAS BLED

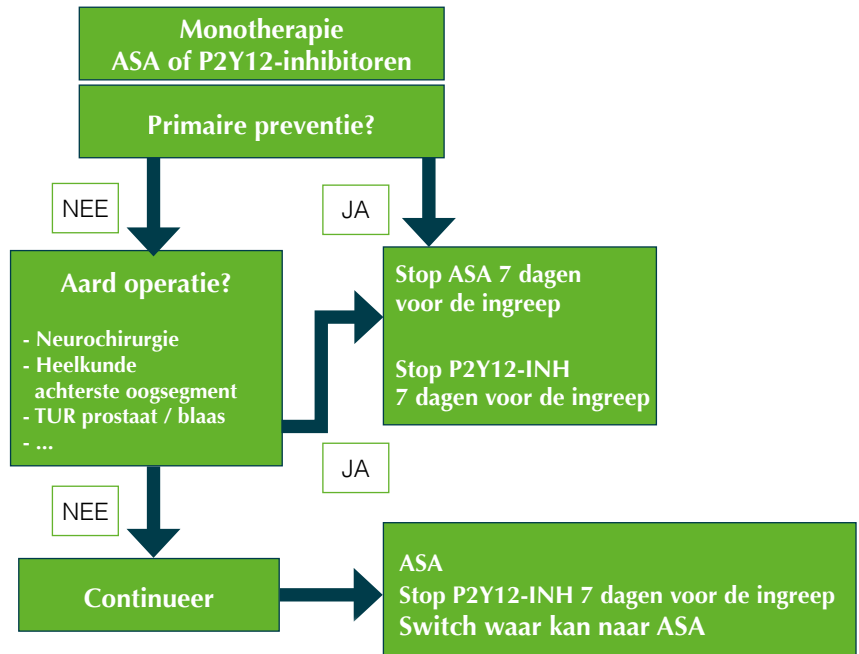
	Punten
Hypertensie (Systolisch = 160mmHg)	1
Abnormale nierfunctie	1
Abnormale leverfunctie	1
Leeftijd \geq 65 jaar	1
Stroke in verleden	1
Bloeding	1
Labiele INRs	1
Drugs: andere medicatie	1
Alcohol inname op zelfde moment	1

Bijlage 3: werkingsmechanisme en farmacokinetiek van NOAC

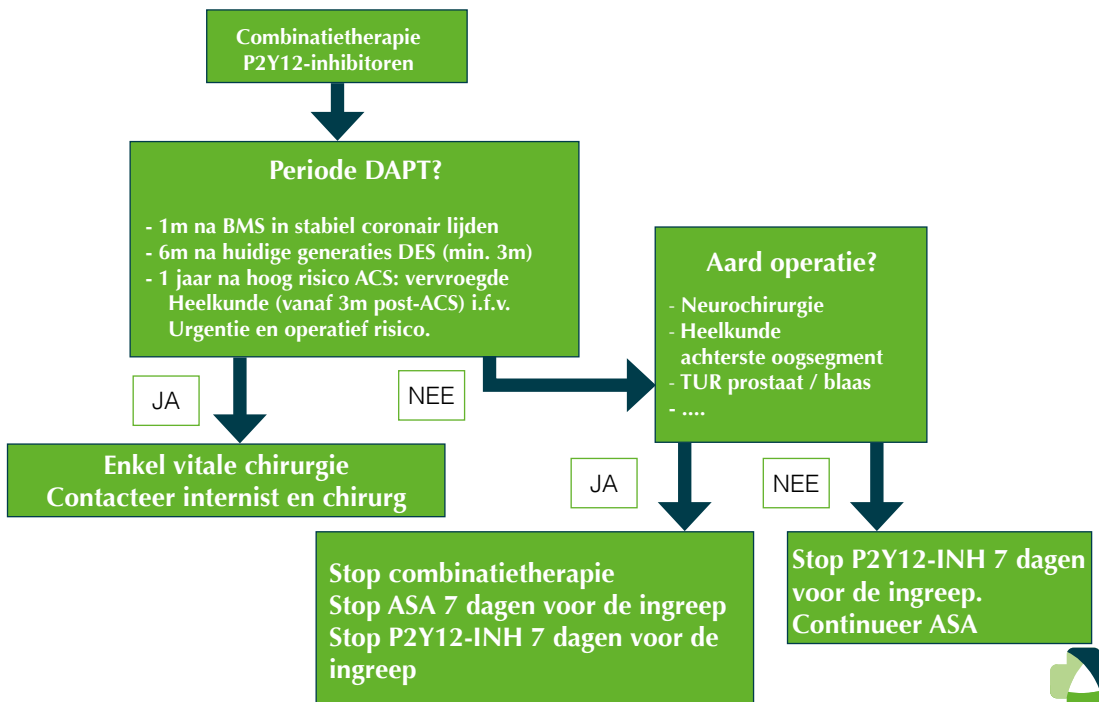
Pharmacokinetiek van NOAC				
	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
C_{max}	2-3 uur	2-3 uur	2-3 uur	1-2 uur
Halfwaardetijd $T_{1/2}$	12-17 uur	8-13 uur	12 uur	10-14 uur
Renale klaring	80%	33%	27%	35%



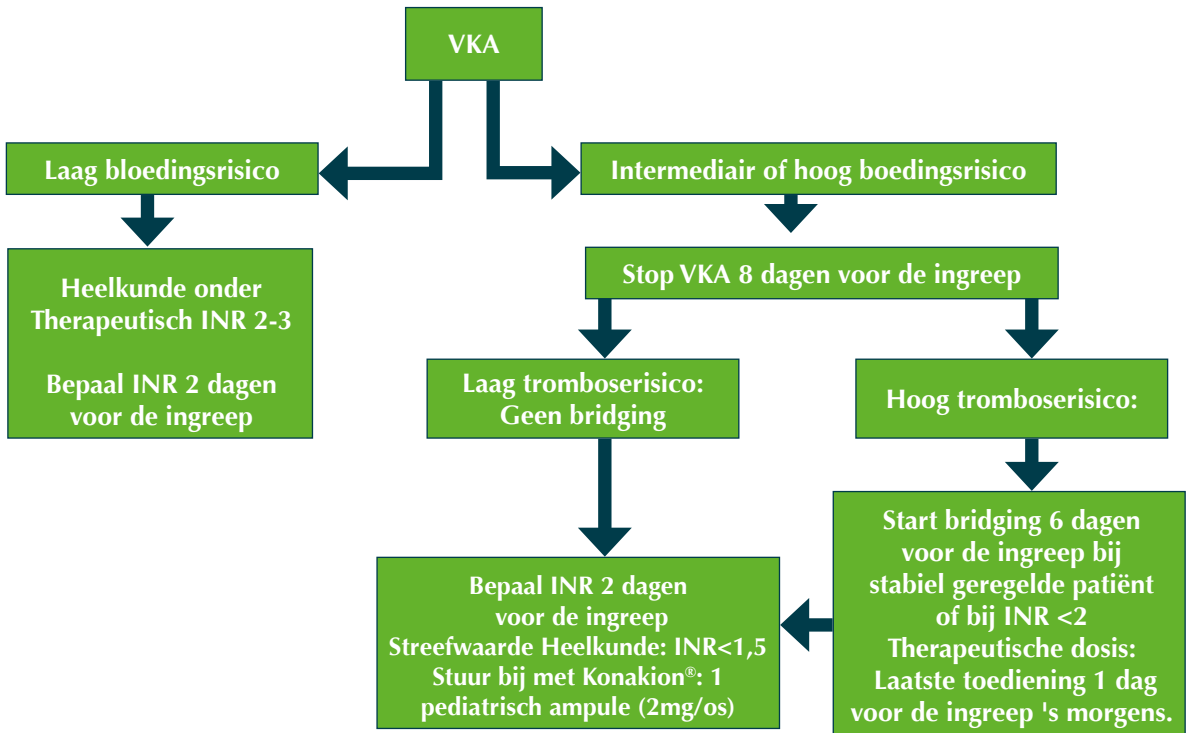
Bijlage 4a: Flowchart anti-aggregantia - monotherapie



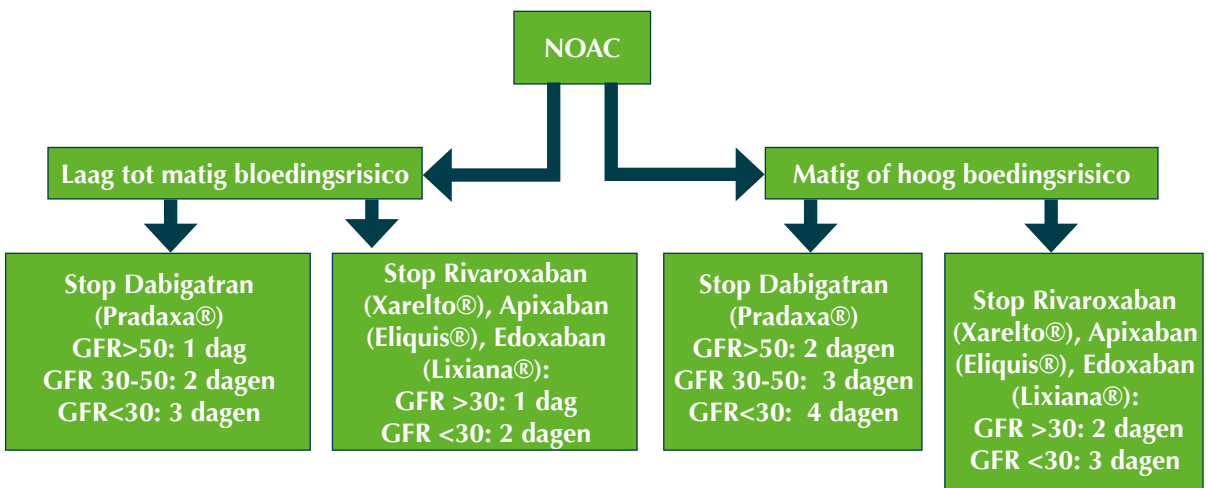
Bijlage 4b: Flowchart Anti-aggregantia - combinatietherapie



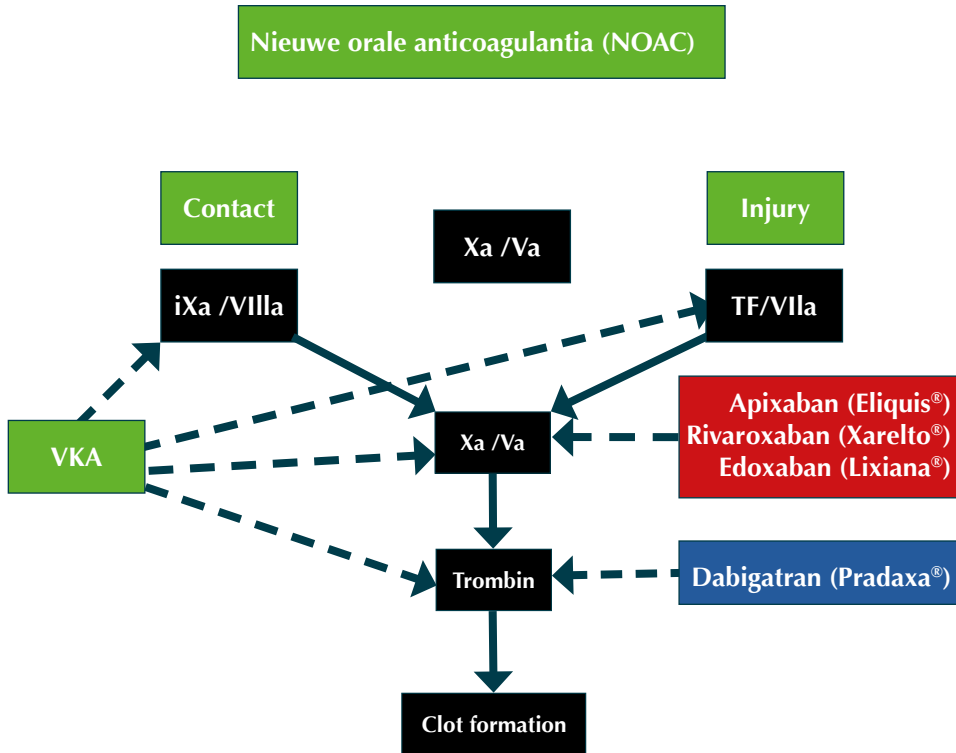
Bijlage 5: Flowchart VKA



Bijlage 6: Flowchart NOAC (aantal dagen voor de ingreep waarop de medicatie gestopt dient te worden)



Bijlage 7: Nieuwe orale anticoagulantia



1. Antiaggregantia

1.1 ASA (Aspirine®)

- Meta-analyse 41 studies⁷:
 - ❑ Perioperatief 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 trial⁸:
 - ❑ Stoppen versus starten of continueren Perioperatief van Aspirine® in 10010 patiënten welke non-cardiale heelkunde ondergaan
 - 】 Significante toename van bloedingsrisico onder Aspirine®.
 - 】 Geen voordeel qua preventie van majeure cardio-vasculaire events met Aspirine®.

2. Antitrombotica

Orale therapie door de huisarts: aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Domus Medica^{9,10}.

- [1] 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)
- [2] Vahanian 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.
- [3] Pengo 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
- [4] 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.
- [5] *Folia Pharmacotherapeutica*.
- [6] Pradaxa [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 Dispos Metab* 2012;40:2250–2255.
- [7] Burger W, Chemnitz J.M., Kneiss I.G.D., 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.
- [8] Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I., Leslie K., Alonso-Coello P., Kurz A. et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494–1503..
- [9] Dr. Michels, J., Dr. Goethals, M., Dr. Mermans, D., Prof. Dr. Avonts, D. (2012), Evaluatierapport aanbeveling voor een goede medische praktijkvoering orale anticoagulantie door de huisarts.
- [10] Steekkaart orale anticoagulantia door de huisarts, *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36
- § American academy of neurology: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease, may 27, 2013.
- § Michels, J., Demulder, A., Dirven, K., Goossens, M., Janssen, A., Jochmans, K., Mermans, D. (gevalideerd door CEBAM, 2009). Orale anticoagulantie therapie door de huisarts.



Lokaal Multidisciplinair Netwerk
BRUGGE • OOSTENDE • HOUTLAND

Kaatje Loeys & Michelle Roels
Zorgtrajectpromotoren
Lokaal Multidisciplinair Netwerk
Brugge Oostende Houtland

Ruddershove 10a
8000 Brugge
M 0488 87 94 85 (Kaatje)
M 0485 22 44 77 (Michelle)
kaatje@zorgtrajectboh.be
michelle@zorgtrajectboh.be
www.zorgtrajectboh.be