

# Stolling en anticoagulatie

Dr. Maxim Timmers

Anesthesie en intensieve zorgen



# CASUS

- Een 43 jarige vrouw komt binnen op spoed met algemene malaise, braken en diarree sedert 1 week.
- Deze morgen in de badkamer wordt ze syncopaal en valt met haar hoofd op de rand van de wasbak en haar partner brengt haar binnen op spoedgevallen.

# Initiële Opvang

- ABCDE approach – eerste assessment      Treat first what kills first
- Anamnese?
- Technische onderzoeken?
- Differentiaal diagnose?

# ABCDE

- A: Vrije luchtweg Pijn cervicale WVZ!
- B: Bilateraal normaal vesiculair ademgeruis, SpO2 93%
- C: parameters BD 115/85 mmHg , HR 110 onregelmatig , Huidturgor++
- D: GCS 14/15, PEARL, geen lateralisatie, oogvolgbewegingen ok
- E: T 36,2°, geen uitwendige letsels

# ABCDE

- A: Vrije luchtweg  
Neusbril 2l  
Pijn cervicale WVZ!  
Spine board+headblocks
- B: Bilateraal normaal vesiculair ademgeruis, SpO2 93%
- C: parameters BD 115/85 mmHg , HR 110 onregelmatig , Huidturgor++  
Fluid challenge 500 ml Plasmalyte
- D: GCS 14/15, PEARL, geen lateralisatie, oogvolgbewegingen ok
- E: T 36,2°, geen uitwendige letsels

# Vragen?

- Welke klachten momenteel?
- Prodromen bij syncope?
- Bewustijnsverlies? Hoelang?
- Andere voorgeschiedenis, cardiaal?
- Medicatie?

# Anamnese

- Diarree en malaise sinds 1 week, kan niks binnenhouden
- Geen klachten van dyspnee of retrosternale pijn, geen palpataties
- Patiente kan zich niets herinneren, geen duidelijke prodromen.
- Echtgenoot heeft een slag gehoord, onmiddellijk bij bewustzijn aangetroffen.

# Voorgeschiedenis

---

Voorkamerfibrillatie

---

Diabetes type 2 niet-insuline dependent

---

Arteriële hypertensie

---

DES stent mid-LAD: 3 maanden geleden

# Medicatie

Antiplaattjes: Clopidogrel

Orale anticoagulatie: Pradaxa

Antihypertensiva : Bisoprolol + Ramipril

Anti-diabetica: Metformine

# DD

- Vasovagaal VS cardiogene syncope
- Neurologisch: intracraniële bloeding /TIA
- Longembolie

# Technische onderzoeken



LABO



ECG



RX THORAX

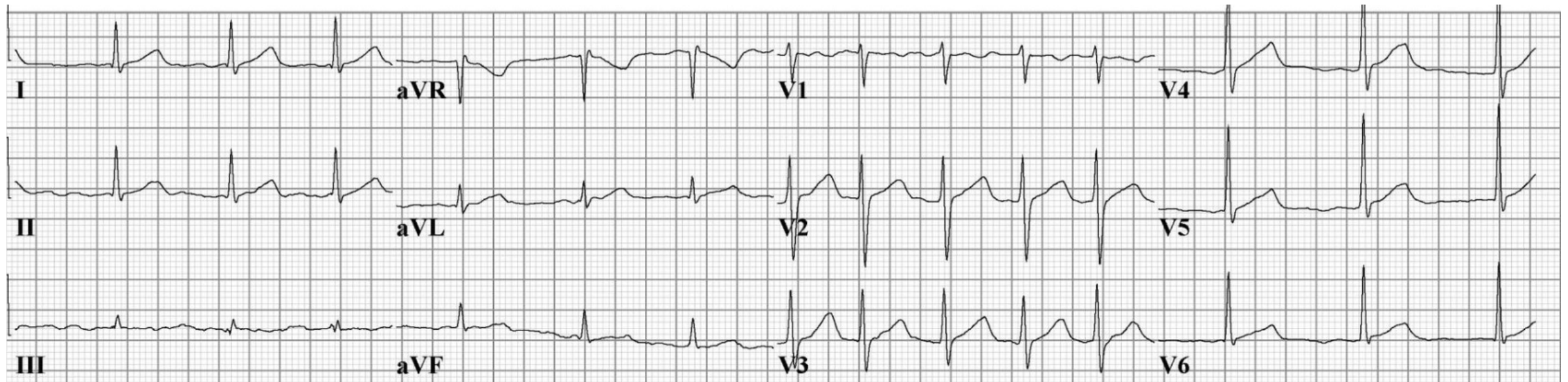


CT SCHEDEL/  
CERVICALE WERVELZUIL

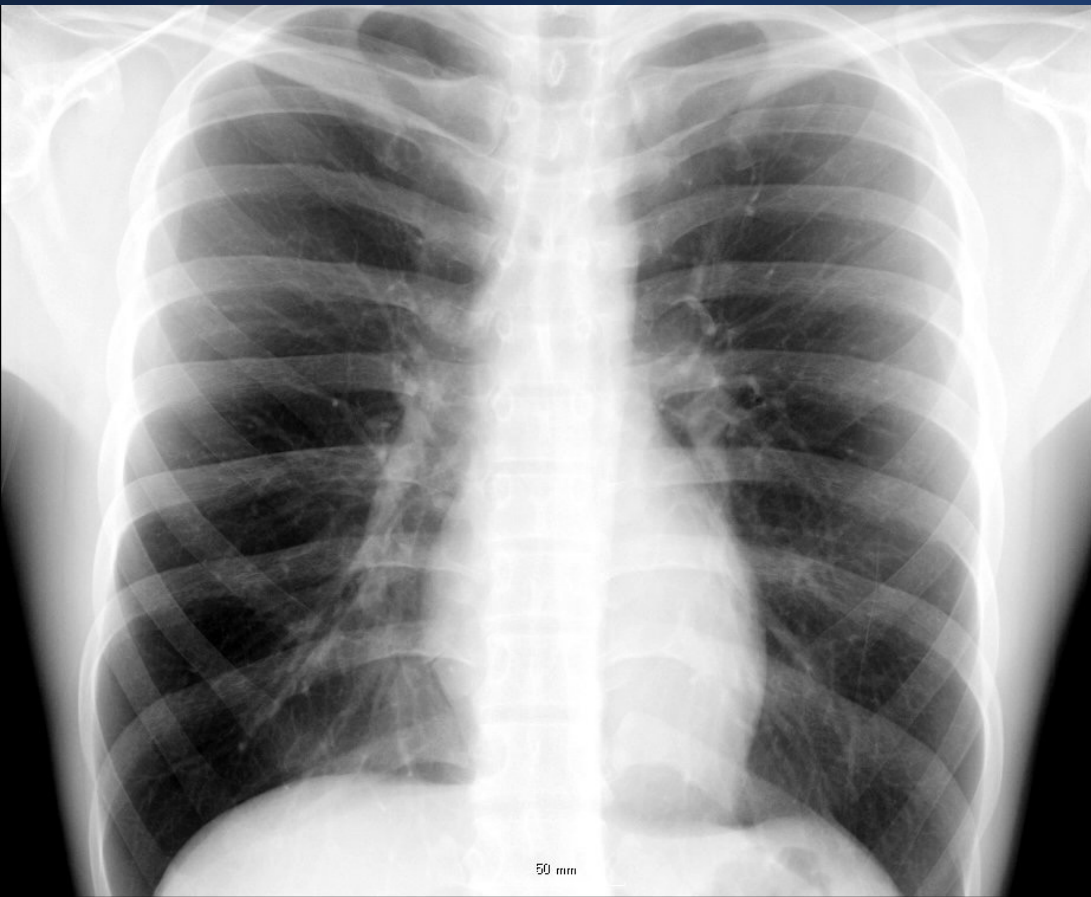
# Labo

- Hb 18 g/dl
- Lage infectieuze parameters, geen leukocytose of CRP
- Ionogram Na<sup>+</sup> 148 mmol/l, K<sup>+</sup> 4 mmol/l, AG 9, Ph 7,3 lactaat 2,3
- Creat 2,2 GFR 40 ml/min
- Stolling APTT, PT verlengd, normaal aantal trombocyten
- Laatst gekende labo?

# ECG



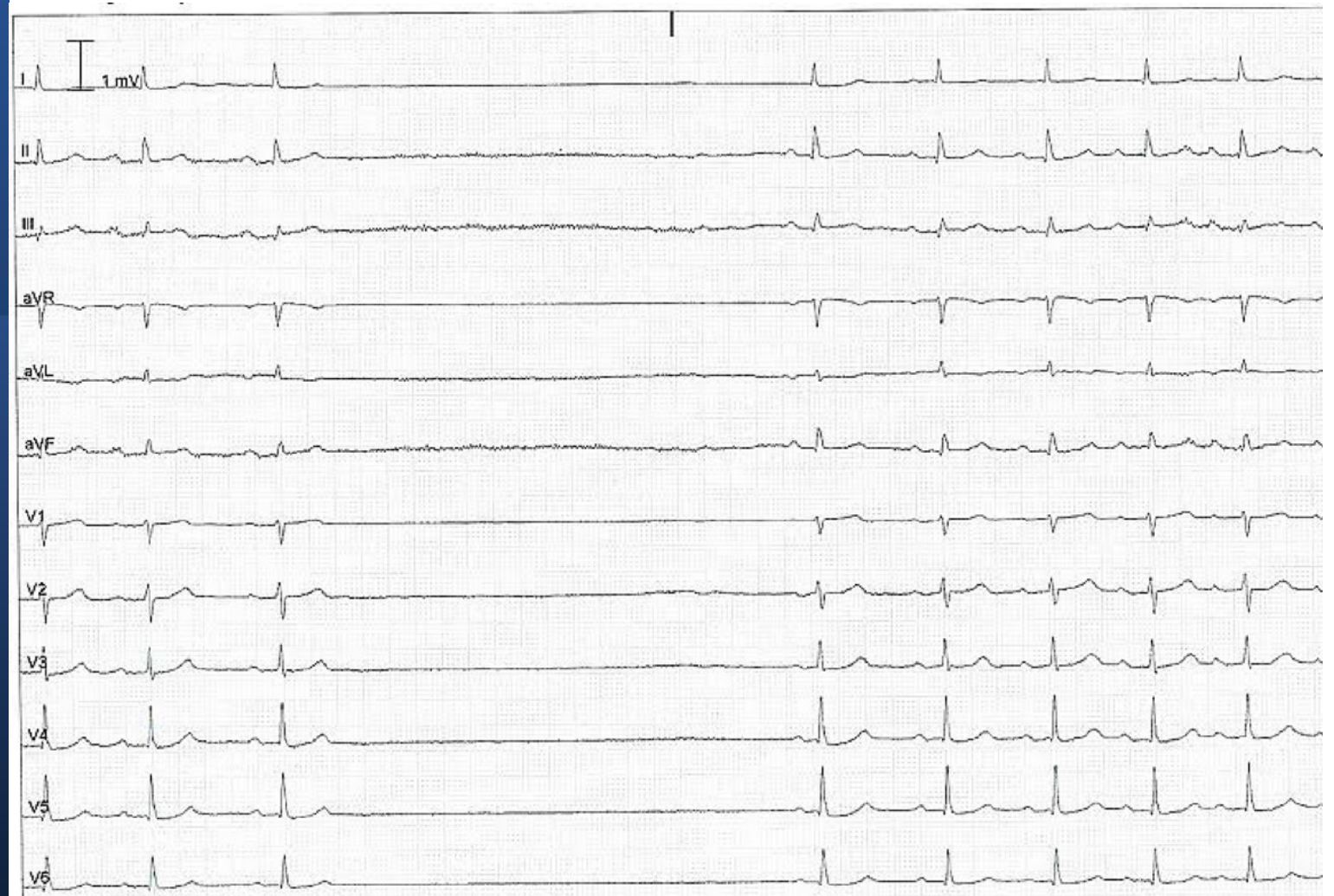
# Radiologie



# vasovagale syncope op dehydratatie

- Opname cardiologie telemetrie
- Adequate vochtresuscitatie.
- Voorlopig Ramipril en Metformine on hold
- Bisoprolol, Pradaxa en clopidogrel verder

# Telemetrie



Sick sinus met pauze > 4sec

Pacemaker indicatie

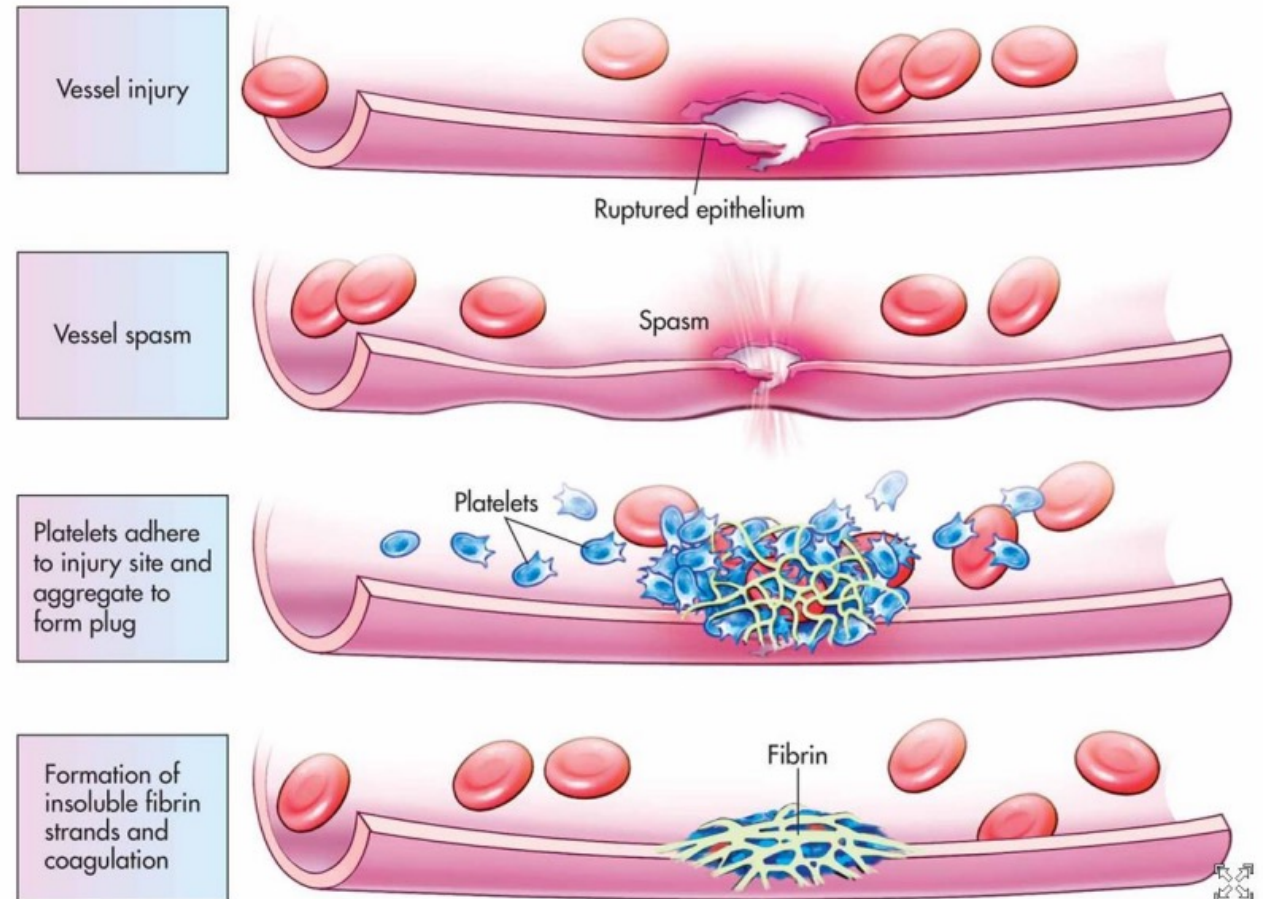
Wat met de stolling?

# Hemostase en anticoagulatie

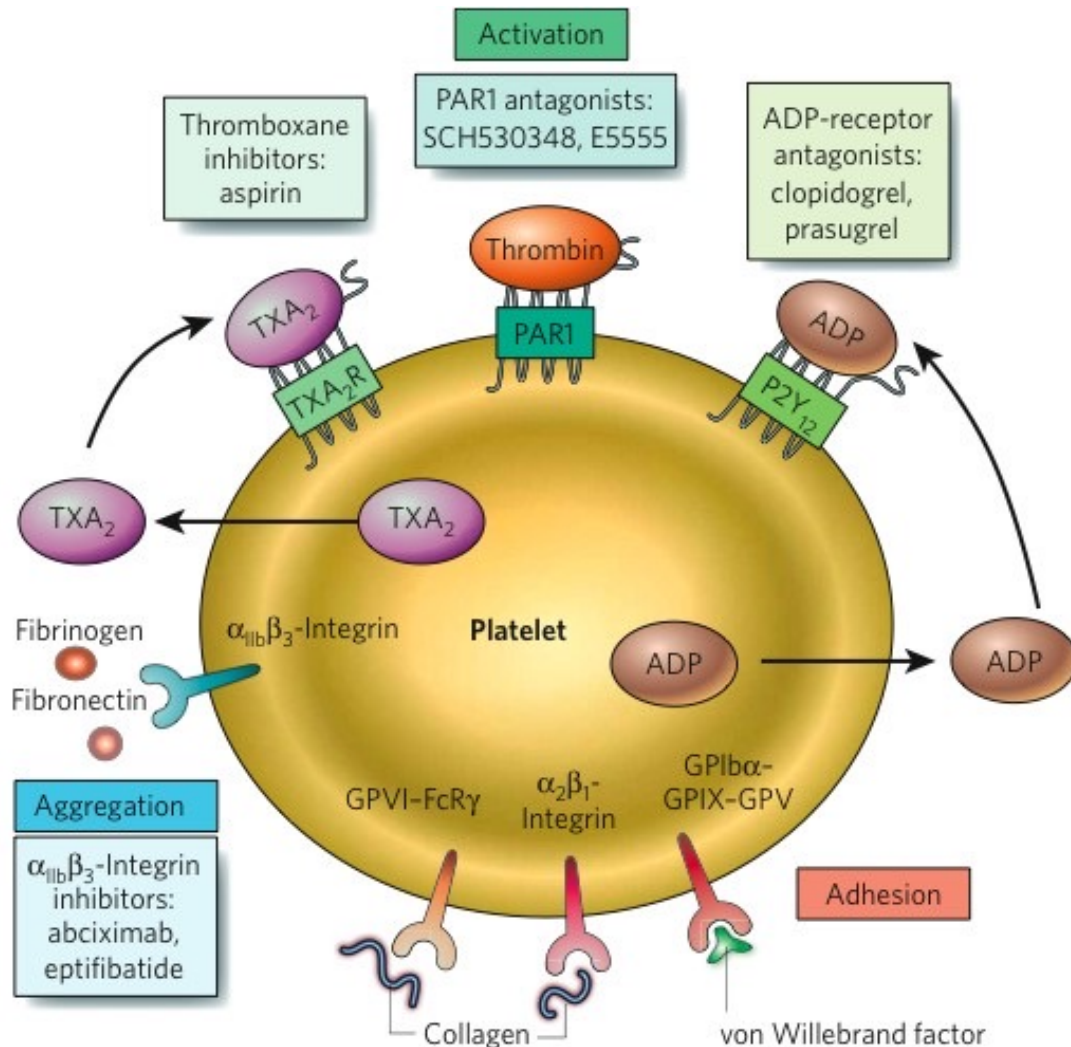
- Fasen van hemostase?
- Waar grijpen anti- aggregantia en anticoagulantia in?
- Indicatie?
- Keuze product?
- Preoperatief beleid?

# 4 Fasen van hemostase

- Weefselschade
- Vasoconstrictie
- Primaire hemostase
- Secundaire hemostase



# Primaire hemostase



1. Adhesie van trombocyten

2. Activatie

fosfolipase C inductie

→ vrijzetting ADP, serotonine, Ca<sup>2+</sup>, factor V

→ COX2

→ TXA<sub>2</sub>

→ exponentiële activatie

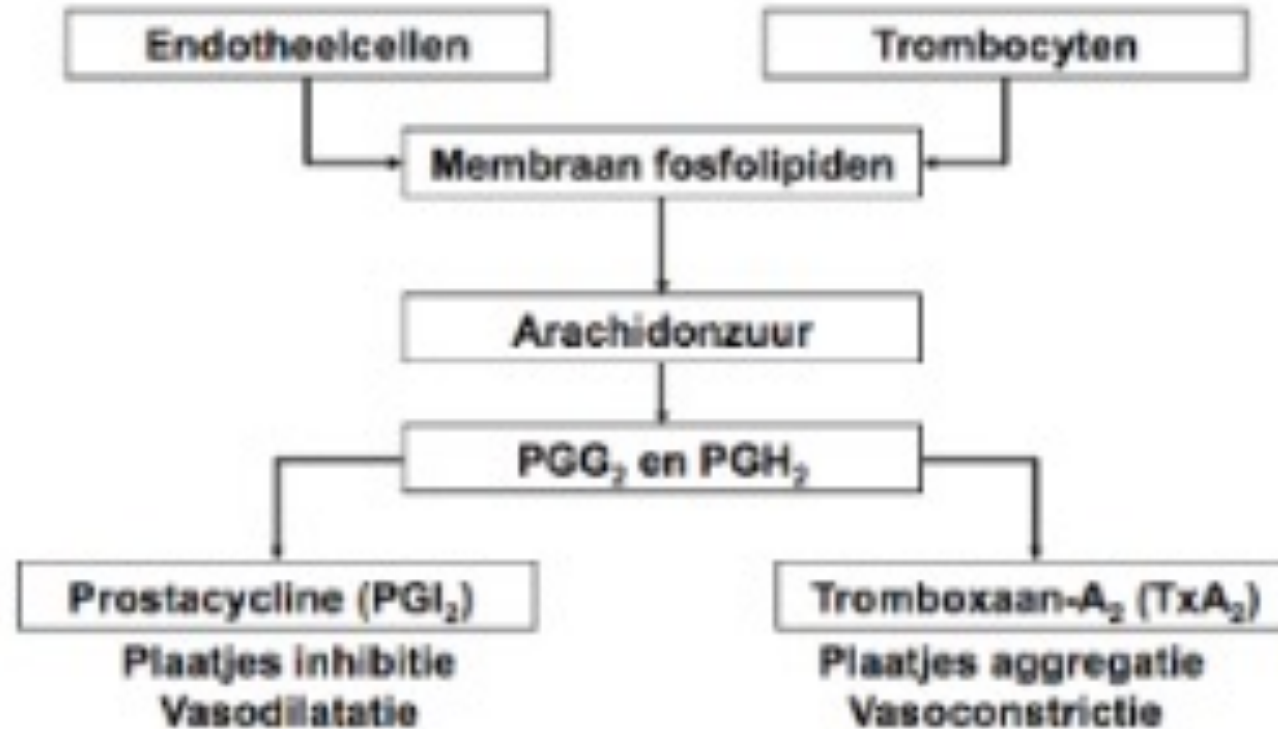
3. Stabilisatie en aggregatie

PLC activeert Fosfokinase C

Expressie GPIIb en GPIIIa

→ crosslinking via vWF en fibrine

# Arachidonzuurcascade



# Anti- aggregantia

- Acetylsalicylzuur

COX2 inhibitor

- Thienopyridines

Ticlopidine – Ticlid  
Clopidogrel – Plavix  
Prasugrel – Efient

ADP-R inhibitor

- Pyrimidines

Ticagrelor- Brilique

- GPIIb/IIIa inhibitoren

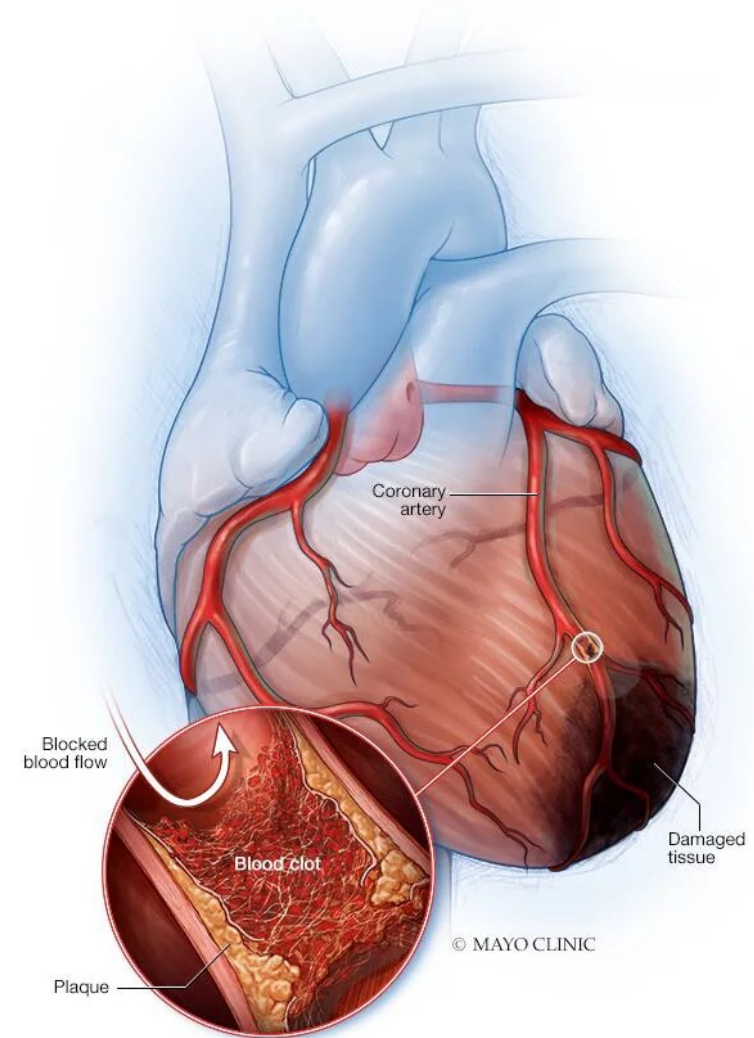
Abciximab (Rheopro)  
Tirofiban (Aggrastat)  
Eptifibatate (Integreline)

Glycoproteine inhibitor

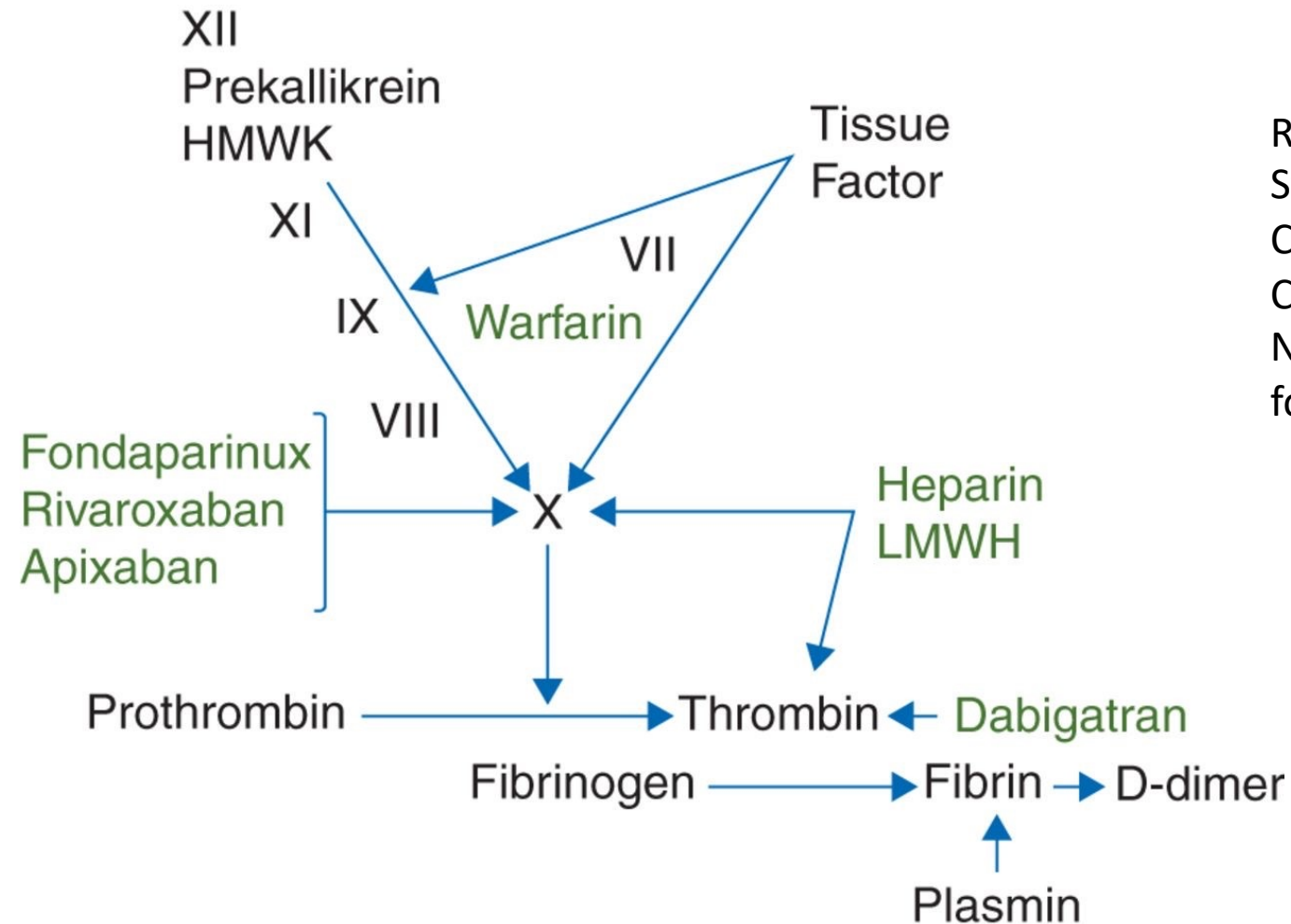
# Indicaties?

# Indicatie

- Acut coronair syndroom
- Primaire preventie hart en vaatziekten
- Clopidogrel als secundaire preventie na TIA/CVA
- Duale antiplaatjes therapie na PCI (P2Y12 inhibitor + ASA)
  - Drug eluting stent: 12 maanden
  - Bare metal stent: 6 weken



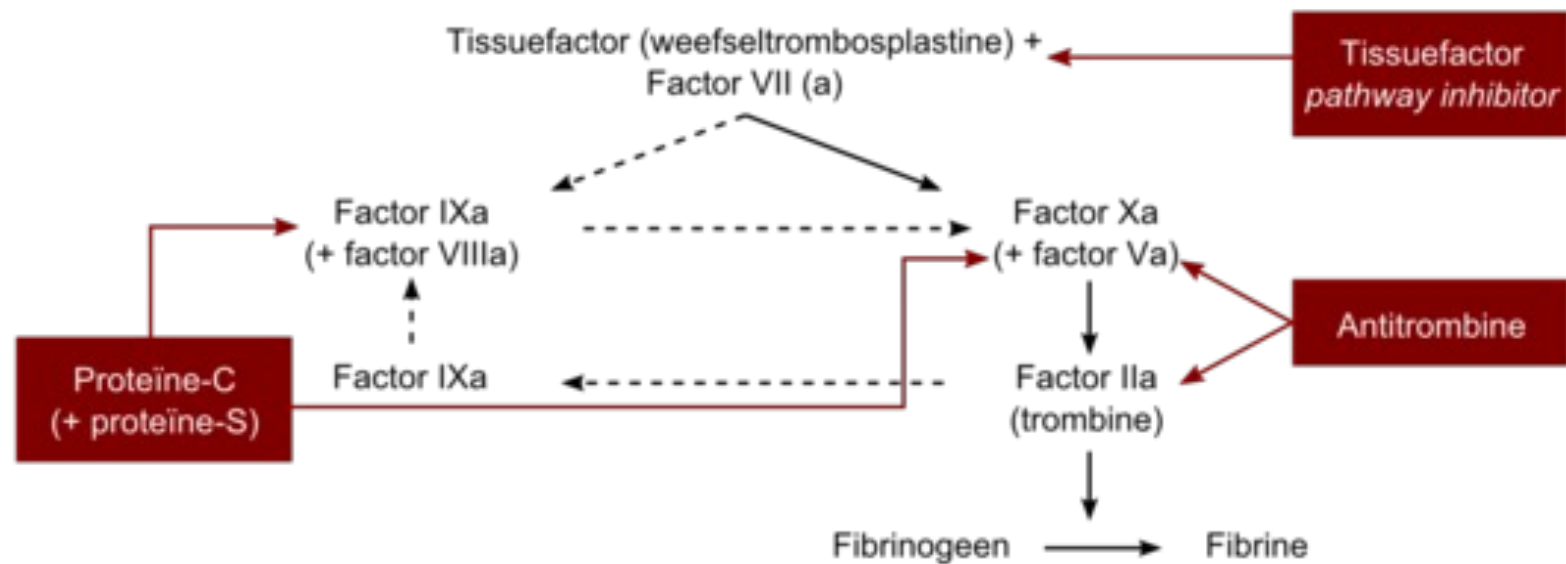
# Secundaire hemostase



Reactiecomplexen:  
Stollingsfactoren  
Co-factoren  
Calcium  
Negatief geladen  
fosfolipidenmembraam

# Inhibitie

## Stollingsremming



# Anti-thrombines

- Vitamine K antagonisten
- Directe orale anticoagulantia
- Low molecular weight heparine
- Heparine

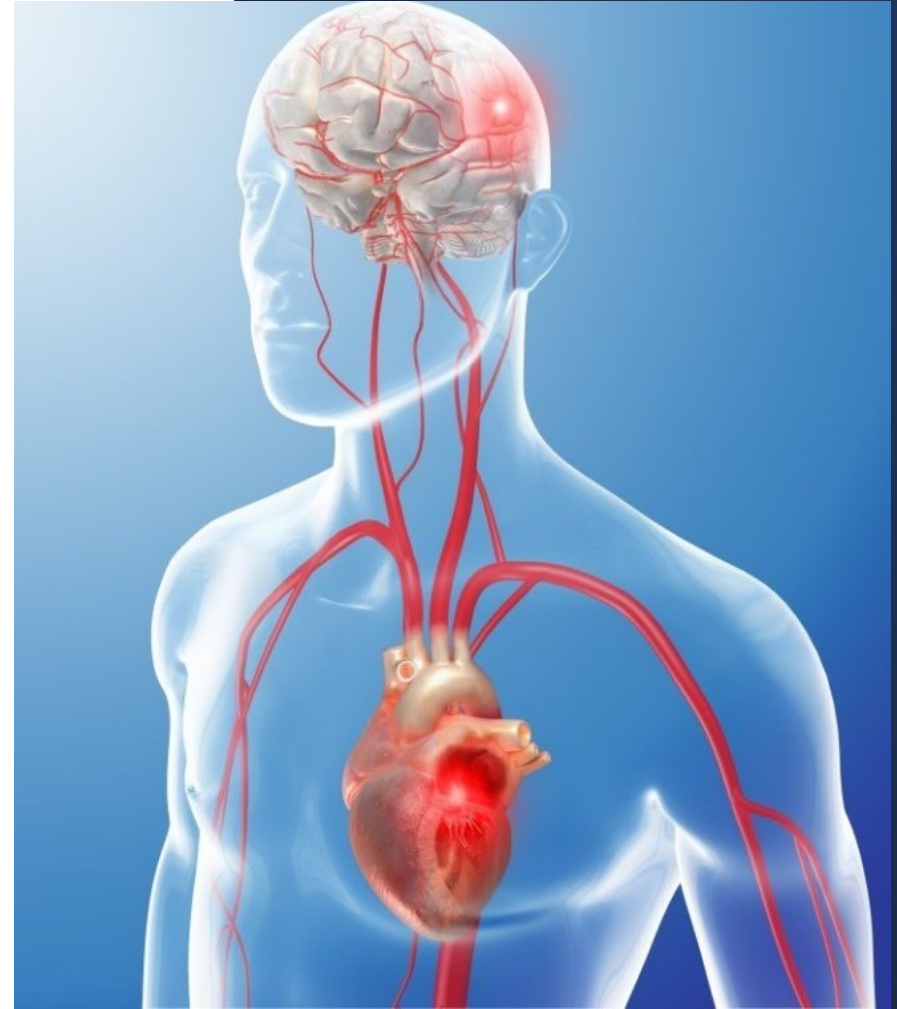
Coumarine derivaten

Dabigatran (Pradaxa)  
Rivaroxaban (Xarelto)  
Epixaban (Eliquis)

# Indicaties?

# Voorkamerfibrillatie

- stase bloed LA → embolus linker harttoortje
- 5x hoger risico op CVA
- Wie? Tromboserisico? CHADS-VASC score  
→ Bijna iedereen!
- Anticoagulatie gunstig effect mortaliteit in vergelijking anti aggregantia



# Tromboserisiko?

| Letter   | Characteristic                  | Points (if yes) |
|----------|---------------------------------|-----------------|
| <b>C</b> | congestive heart failure*       | 1               |
| <b>H</b> | hypertension                    | 1               |
| <b>A</b> | age $\geq 75$ years old         | 2               |
| <b>D</b> | diabetes                        | 1               |
| <b>S</b> | stroke, TIA, or thromboembolism | 2               |
| <b>V</b> | vascular disease**              | 1               |
| <b>A</b> | age 65-74 years                 | 1               |
| <b>S</b> | sex: female                     | 1               |

**Maximum 9 points**

\* **Congestive heart failure:** left ventricle ejection fraction  $\leq 40$

\*\* **Vascular disease:** myocardial infarction, peripheral vascular disease, or aortic plaque

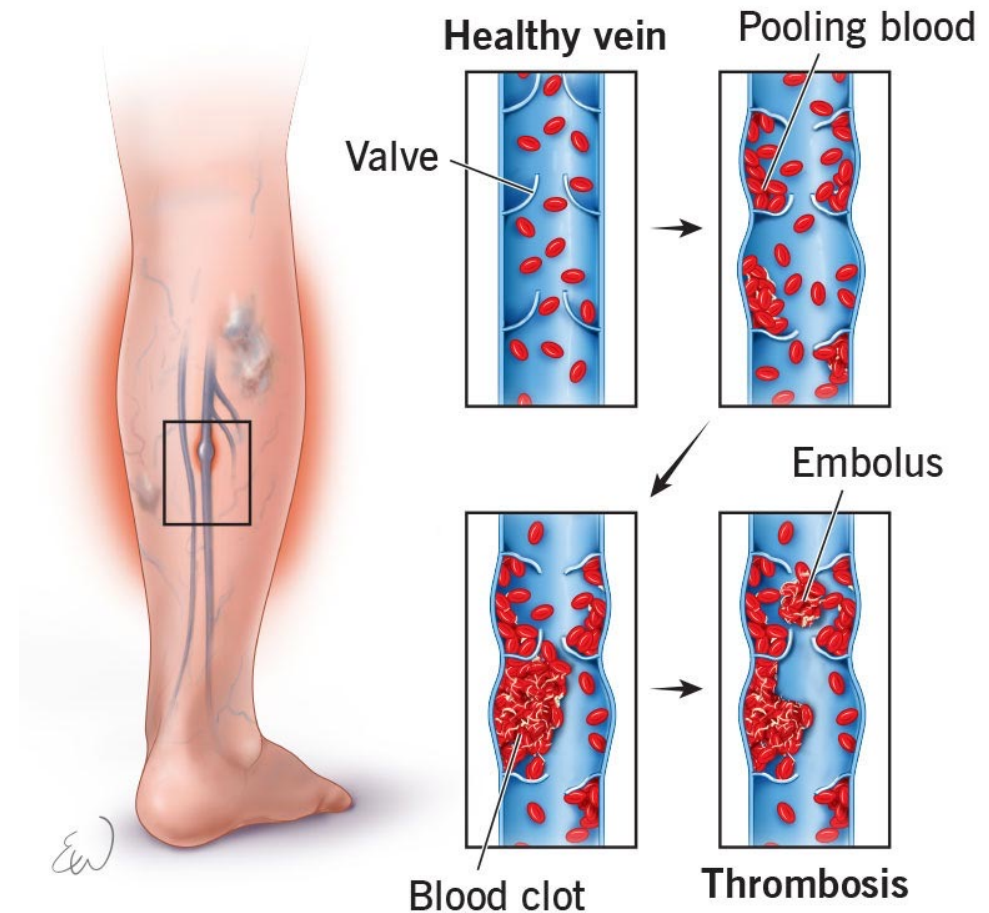
**$> 1 \rightarrow$  DOAC**

# DVT - longembolie

## ■ Veneuze trombo-embolie

|                                  |                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hoog risico<br/>(&gt;10%)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Recente (&lt; 3 maanden) DVT/LE</li><li>▪ Antifosfolipidensyndroom</li></ul>                                                     |
| <b>Matig risico<br/>(5-10%)</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ DVT of LE tussen 3-12 maanden geleden</li><li>▪ Recidiverende DVT of LE</li><li>▪ Actieve kanker</li><li>▪ Trombofilie</li></ul> |
| <b>Laag risico<br/>(2-5%)</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eenmalig DVT of LE &gt; 12 maanden geleden en geen trombofilie</li></ul>                                                         |

- Trombofilie: Antitrombine deficiëntie, factor V Leiden, protrombine genvariant G20210A, antifosfolipidensyndroom, Proteïne C of S deficiëntie, hoge factor VIII

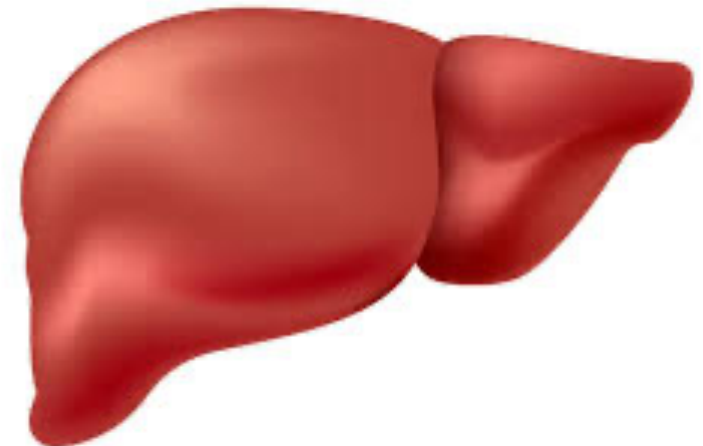


# Low molecular weight heparine

- Gefractioneerd heparine
- Efficiënter en voorspelbaarder antitrombine en anti Xa activiteit dan Heparine
- Profylactische of therapeutische anticoagulatie
- Aangepast aan nierfunctie en gewicht. GFR < 30 ml/min halveren dosis

# Vitamine K antagonisten

- Inhibitie synthese factor I, II, VII, IX, X
- Synthese in de lever, vitamine K nodig voor structuurverandering naar werkzame stollingsfactor.
- Smal therapeutisch venster → frequente controle INR 2,5-3
- Bridging LMWH bij opstart of preoperatief stoppen.
- Talloze interacties met voeding en medicatie



# Bridging LMWH's?

## Overbruggingsschema VKA ↔ LMWH

|                                   | HOOG<br>trombo-embolisch<br>risico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MATIG en LAAG**<br>trombo-embolisch<br>risico                      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Stop VKA                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcoumar® 7-10 dagen vóór de ingreep</li> <li>• Marevan® 5-7 dagen vóór de ingreep</li> <li>• Sintrom® 3-4 dagen vóór de ingreep</li> </ul>                                                                                                                                                                 |                                                                    |
| Pre-operatief                     | LMWH starten als INR < 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                    |
| Dosis LMWH                        | <b>Therapeutisch</b><br>enoxaparine<br>(Clexane®)<br>1 mg/kg 2x/dag                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Intermediair</b><br>enoxaparine<br>(Clexane®)<br>1 mg/kg 1x/dag |
| Laatste pre-operatieve dosis LMWH | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24u vóór de ingreep indien therapeutische of intermediaire dosis LMWH</li> <li>• 12u vóór de ingreep indien profylactische dosis LMWH**</li> </ul> <p>** Bij patiënten met laag trombo-embolisch risico of verhoogd bloedingsrisico is een profylactische dosis te overwegen (Clexane® 0.5 mg/kg 1x/dag)</p> |                                                                    |

Controle INR dag vóór de ingreep

Indien INR > 1.5 dan ≥ 5 mg Konakion® per os toedienen

### Post-operatief herstarten LMWH

### Uitgesteld in geval van hemostase-problemen

- Profylactische dosis mag 6-8u na de ingreep herstart worden.
- Vanaf 24u na de ingreep kan, indien nodig, de dosis LMWH verhoogd worden tot intermediaire dosis (zo geen PCEA).
- Vanaf 48-72u na de ingreep kan, indien nodig, de dosis LMWH verhoogd worden tot therapeutische dosis.

### Post-operatief herstarten VKA

- In functie van type ingreep, algemene toestand, bloedingsrisico, risico op heringreep, aanwezigheid van drainagesysteem: 12-24u na de ingreep
- LMWH overbruggingstherapie aanhouden tot therapeutische INR onder VKA



# DOAC (directe orale anticoagulantia)

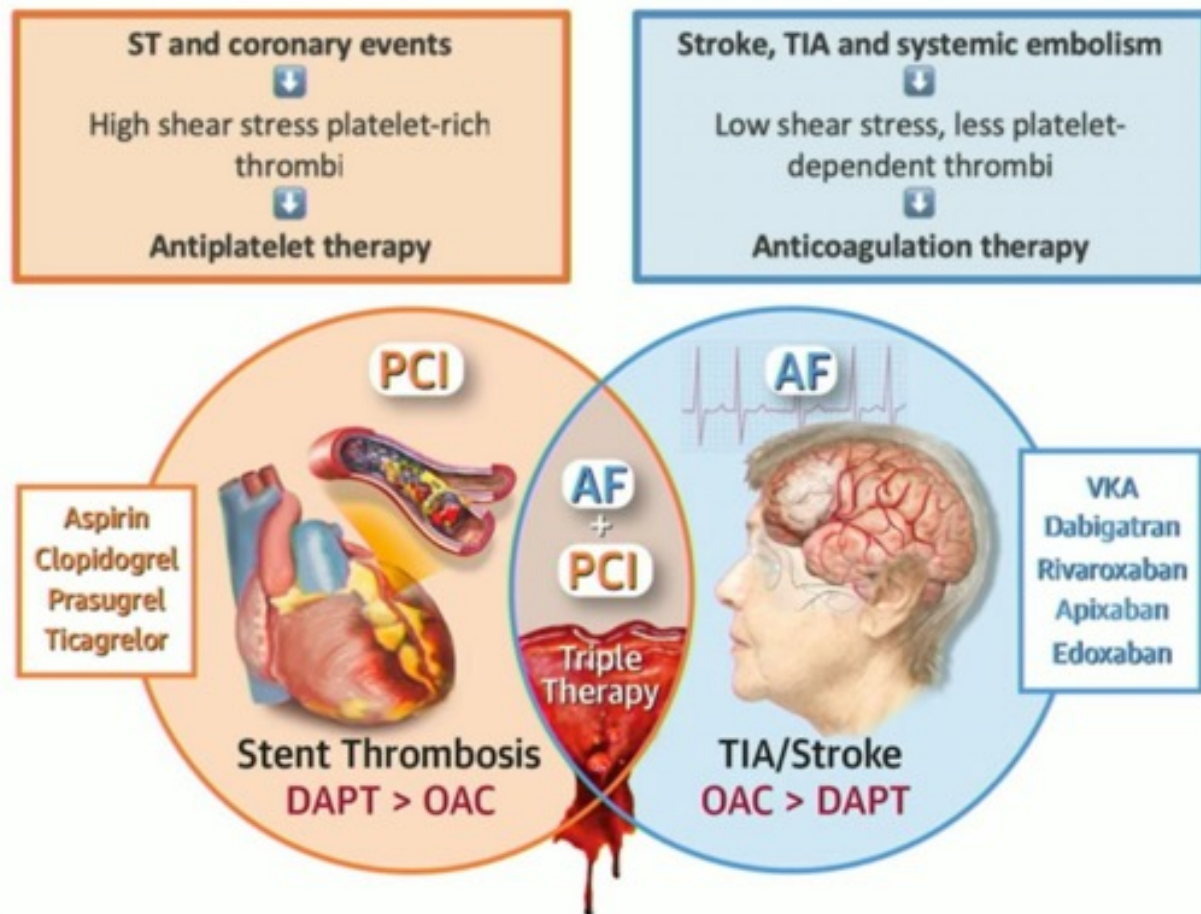
- Minder bleedingsrisico
- 
- Even effectief als vitamine K antagonisten
- 
- |                 |                                           |                    |
|-----------------|-------------------------------------------|--------------------|
| Farmacokinetiek | snelle werking (2u)<br>Minder interacties | korte werkingsduur |
|-----------------|-------------------------------------------|--------------------|
- 
- |                             |                                         |
|-----------------------------|-----------------------------------------|
| Breed therapeutisch venster | Geen monitoring<br>Gebruiksvriendelijk! |
|-----------------------------|-----------------------------------------|
- 
- |             |                                        |
|-------------|----------------------------------------|
| • 2 vragen! | Nierfunctie<br>Bloedingsrisico ingreep |
|-------------|----------------------------------------|

# DOAC steeds voorkeur tenzij

- Mechanische kunstklep
- Matig of ernstig mitraliskleplijden
- Slechte nierfunctie  $GFR < 15 \text{ ml/min}$

→ Vit K antagonisten

# PCI bij VKF?



DOAC veiliger dan VKA

Clopidogrel + DOAC veiliger dan triple therapie

Significant minder bloedingen zonder duidelijk meer thrombotisch risico

Triple therapie pas na een zorgvuldige afweging bloedings en ischemisch risico

Sick sinus met pauze > 4sec

Pacemaker indicatie

Wat met de stolling?

# Peroperatief management?

## TROMBO-EMBOLISCH RISICO

### ▪ Hartklepprothese

|                              |                                                                                                                                           |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hoog risico (&gt;10%)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mitralisklepprothese</li> <li>Oude aortaklepprothese (monoleafllet of bal-klepprothese)</li> </ul> |
| <b>Matig risico (5-10%)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bileafllet aortaklepprothese</li> </ul>                                                            |

### ▪ Voorkamerfibrillatie

|                              |                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hoog risico (&gt;10%)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Voorgeschiedenis CVA/TIA</li> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score &gt; 5</li> <li>Reumatisch kleplijden</li> </ul> |
| <b>Matig risico (5-10%)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score 4-5</li> </ul>                                                                     |
| <b>Laag risico (2-5%)</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score ≤ 3</li> </ul>                                                                     |

### ▪ Veneuze trombo-embolie

|                              |                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hoog risico (&gt;10%)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recente (&lt; 3 maanden) DVT/LE</li> <li>Antifosfolipidensyndroom</li> </ul>                                                   |
| <b>Matig risico (5-10%)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>DVT of LE tussen 3-12 maanden geleden</li> <li>Recidiverende DVT of LE</li> <li>Actieve kanker</li> <li>Trombofilie</li> </ul> |
| <b>Laag risico (2-5%)</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Eenmalig DVT of LE &gt; 12 maanden geleden en geen trombofilie</li> </ul>                                                      |

- Trombofilie: Antitrombine deficiëntie, factor V Leiden, protrombine genvariant G20210A, antifosfolipidensyndroom, Proteïne C of S deficiëntie, hoge factor VIII
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC: C=Congestief hartfalen, H=Hypertensie, A<sub>2</sub>=Age ≥ 75, D=Diabetes, S<sub>2</sub>=Stroke, V=Vasculaire aandoeningen (MI, PAD), A=Age 65-75, Sc= vrouwelijk geslacht

## Bloedingsrisico

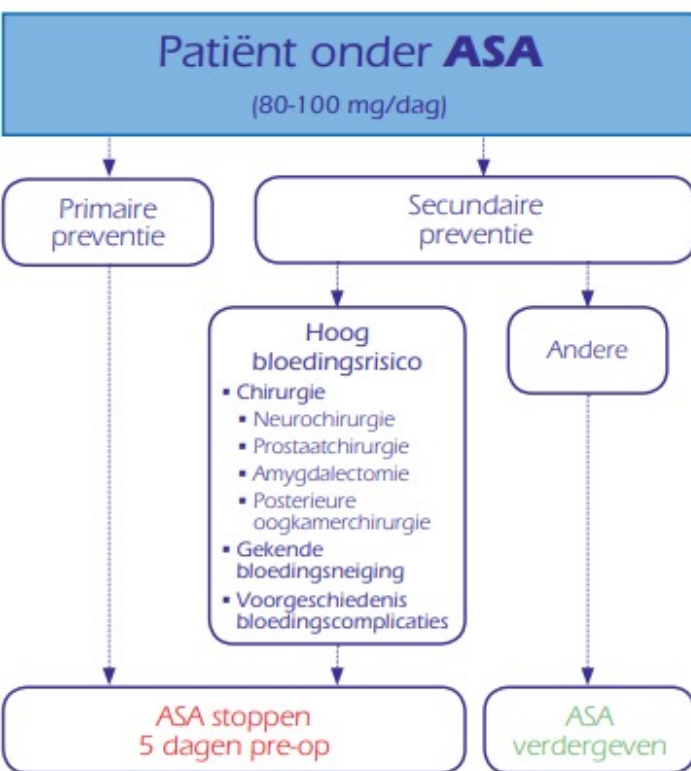
| Risk Factor                   | Score  |
|-------------------------------|--------|
| Hypertension                  | 1      |
| Abnormal renal/liver function | 1 or 2 |
| Stroke                        | 1      |
| Bleeding tendency             | 1      |
| Labile INR                    | 1      |
| Age >65                       | 1      |

A score of 0-2 indicates low risk of bleeding; ≥3 indicates high risk of bleeding

Hypertension is defined as a systolic blood pressure > 160 mmHg

1 point is awarded for each of abnormal renal or liver function, and drugs or alcohol.

# MONOTHERAPIE PLAATJESREMMERS



Deze aanbeveling geldt eveneens voor patiënten onder ASA + Dipyridamole

## Patiënt zonder stent onder P2Y12-inhibitor

ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor  
(Ticlid®, Plavix®, Efient®, Brilique®)



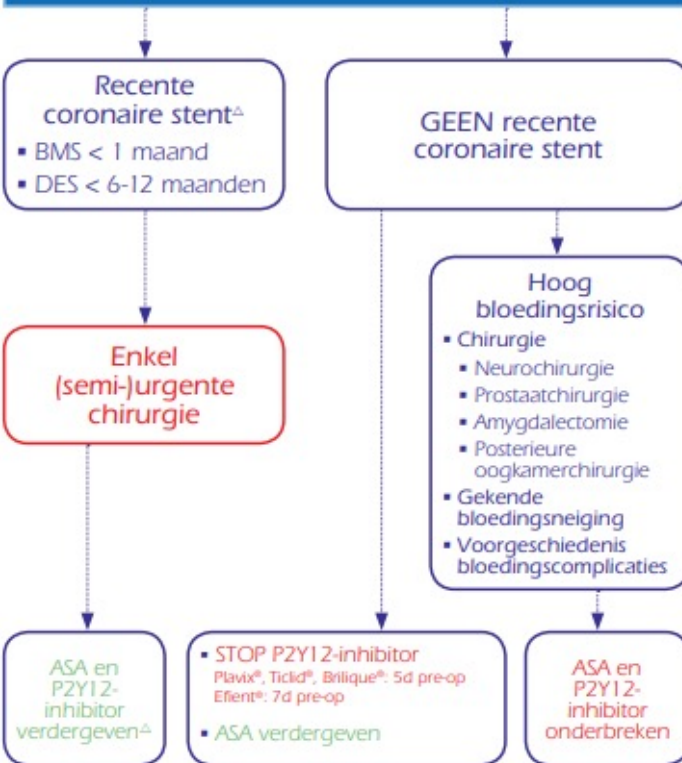
\*\* Het routine gebruik van LMWH voor perioperatieve bridging van plaatjesremmers is niet aanbevolen  
\* Ook beschikbaar in generische vormen

## Peri-operatieve overbruggingstherapie bij patiënten onder anti-aggregantia

# COMBI-THERAPIE PLAATJESREMMERS

## ASA + P2Y12-inhibitor

clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine  
(Plavix®, Efient®, Brilique®, Ticlid®)



<sup>Δ</sup> Na overleg met behandelende cardioloog

Indien combinatie van P2Y12-inhibitor en orale anticoagulantia: raadpleeg behandelende cardioloog

## Na de ingreep of invasieve procedure:

Herstart plaatjesremmers zodra de haemostase bereikt is, meestal ≤ 24u na de ingreep.

# Overleg Cardioloog

# Overleg Cardioloog

- Initiële indicatie voor DES stent? → instabiele angor of Acuut coronair syndroom?
- PM implantatie laag bloedingsrisico + Hoog in stent trombose risico  
→ Clopidogrel continueren
- In stent thrombose risico het hoogst in de eerste 3 maanden.

Wat met de NOAC?

## Overbruggingsschema NOACs

Bloedingsrisico  
ingreep of patiënt

Ambulante  
beperkte  
procedure

Ingreep EN patiënt  
**LAAG**  
Bloedingsrisico

Ingreep OF patiënt  
**HOOG**  
bloedingsrisico

Laatste pre-operatieve  
dosis NOAC

Geen pre-operatieve  
LMWH

### STOP NOAC

**Xarelto®** (Rivaroxaban) **of Eliquis®** (Apixaban)  
≥ 24u vóór de ingreep zo CrCl > 30 ml/min  
≥ 48u vóór de ingreep zo CrCl 15-30 ml/min  
**Pradaxa®** (Dabigatran)  
≥ 24u vóór de ingreep zo CrCl > 50 ml/min  
≥ 48u vóór de ingreep zo CrCl 30-50 ml/min

### STOP NOAC

**Xarelto® of Eliquis®**  
≥ 48u vóór de ingreep  
**Pradaxa®**  
≥ 48u zo CrCl > 50 ml/min  
≥ 96u zo CrCl 30- 50 ml/min

# Stop DOAC

- een ingreep met laag bloedingsrisico en GFR van 40 ml/ min

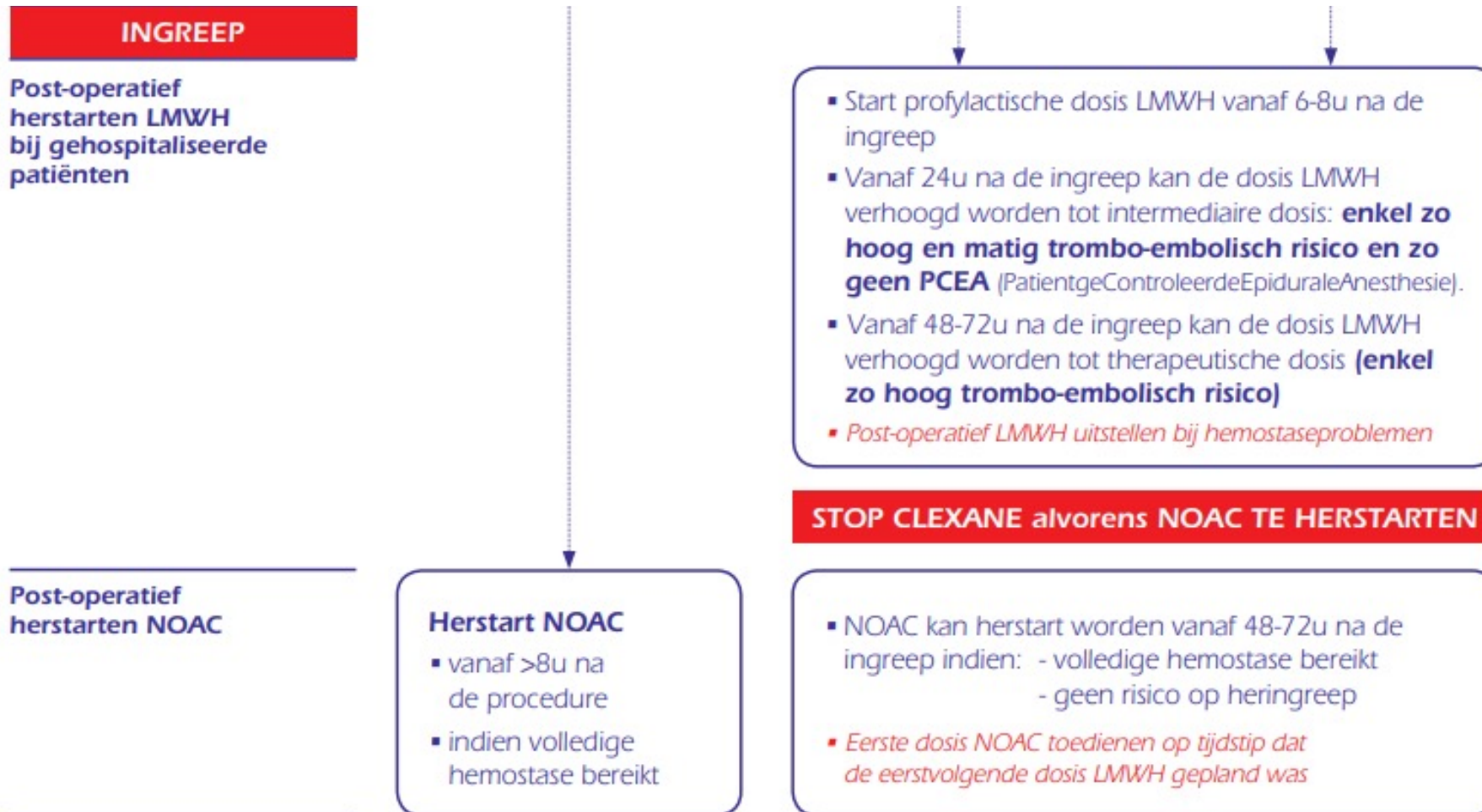
- CHADSVASC = 3                      Intermediair risico

STOP 48u preoperatief.

## STOP NOAC

**Xarelto®** (Rivaroxaban) **of Eliquis®** (Apixaban)  
≥ 24u vóór de ingreep zo CrCl > 30 ml/min  
≥ 48u vóór de ingreep zo CrCl 15-30 ml/min  
**Pradaxa®** (Dabigatran)  
≥ 24u vóór de ingreep zo CrCl > 50 ml/min  
≥ 48u vóór de ingreep zo CrCl 30-50 ml/min

# Postoperatief?



# Postoperatief?

- Gunstig verloop
- Adequate hemostase
- Na 6u start profylactisch clexane
- Na 24u opgehoogd tot intermediaire dosis
- Na 72u Therapeutisch of herstart DOAC (bij hoog thrombo embolisch risico)
- GEEN clexane en DOAC combineren!

Wat bij urgente heelkunde?



# Thrombocyten

- Vervangen geïnactiveerde plaatjes?
- Studies zijn inconclusief
- Niet voldoende bewijs voor routine gebruik in de klinische praktijk



# Antidota

- Idarucizumab (PRAXBIND)
- Andexanet  
Recombinant geïnactiveerd FXa-molecuul

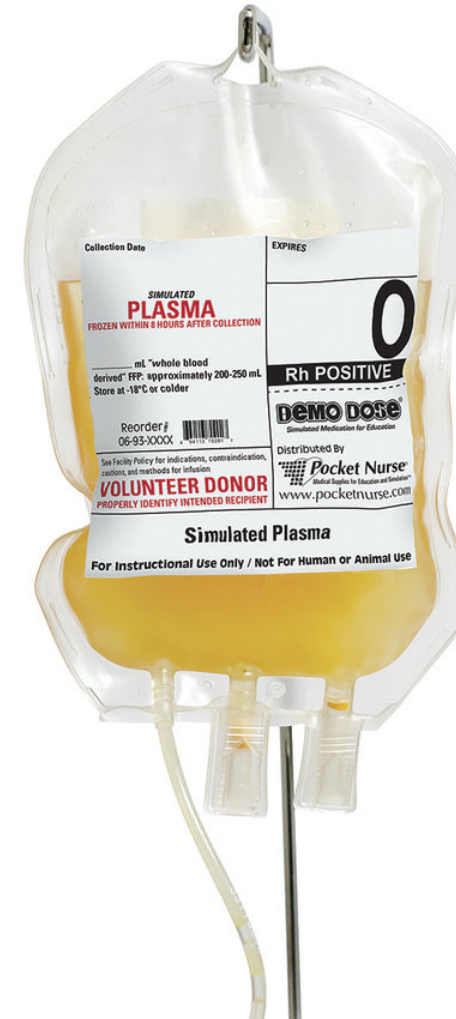
Beschikbaarheid?

Duur!!



# Fresh frozen plasma

- Alle stollingsfactoren aanwezig
- Lage concentratie → hoge volumes voor effect INR ( tot 30 ml/kg)
- Relatief goedkoop
- Moet ontdooid worden, niet onmiddellijk beschikbaar



# Stollingsfactor concentraten

- Beperkte selectie stollingsfactoren
- II VII IX X
- DUUR
- Weinig evidence
- Snelle correctie stolling zonder kruisproef
- DOAC hoge dosis nodig!



Pradaxa

Dialyse



Bedankt voor uw aandacht!