

Regionale richtlijn Trombocytenaggregatie remmers (TARs)

Update: November 2024

Radboudumc



maasziekenhuis
Pant&in

Inhoud

1	INLEIDING	4
2	WERKINGSMECHANISMEN, ROUTE VAN TOEDIENING, FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN, GEBRUIKELIJKE DOSERINGEN	5
3	INDICATIESTELLING	6
3.1	CORONAIR LIJDEN ZONDER ATRIUMFIBRILLEREN	6
3.1.1	<i>Stabiel coronairlijden zonder atriumfibrilleren</i>	6
3.1.2	<i>Acuut coronair syndroom zonder atriumfibrilleren</i>	7
3.2	ATRIUMFIBRILLEREN MET CORONAIR LIJDEN (COMBINATIE TAR EN DOAC/VKA)	9
3.2.1	<i>Algemeen</i>	9
3.2.2	<i>Orale anticoagulantia en dubbele-antiplateettherapie (Triple Therapie; OAC en DAPT)</i>	10
3.2.3	<i>Orale anticoagulantia en mono-antiplateettherapie (OAC + MAPT)</i>	14
3.2.4	<i>Atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom langer dan 1 jaar geleden</i>	17
3.3	BELEID VOOR PATIËNTEN DIE EEN NIET-CHIRURGISCHE TAVI ONDERGAAN (PERCUTANE TAVI OF CUT-DOWN FEMORALIS / SUBCLAVIA)	18
3.3.1	<i>Aortaklepstenose (zonder atriumfibrilleren en/of een recente PCI):</i>	18
3.3.2	<i>Aortaklepstenose en een recent PCI:</i>	18
3.3.3	<i>Aortaklepstenose en atriumfibrilleren zonder recente PCI of acuut coronair syndroom:</i>	18
3.3.4	<i>Aortaklepstenose, atriumfibrilleren en een recente PCI en/of acuut coronair syndroom, waarvoor triple therapie:</i>	18
3.3.5	<i>Aortaklepstenose en een alternatieve indicatie voor VKA of NOAC</i>	19
3.4	NEUROLOGISCHE INDICATIES	20
3.4.1	<i>TIA/ herseninfarct</i>	20
3.5	VAATCHIRURGISCHE EN RADIOLOGISCHE INDICATIES	21
3.5.1	<i>TAR bij perifere arterieel vaatlijden (PAV)</i>	21
3.5.2	<i>Endovasculaire therapie (stentplaatsing) bij PAV van de onderste extremiteiten</i>	21
3.5.3	<i>Perifere bypass-chirurgie</i>	21
3.5.4	<i>Chronic limb threatening ischemia (CLTI)</i>	22
3.5.5	<i>Acute limb ischemia</i>	22
3.5.6	<i>Carotis-endarteriëctomie (CEA)</i>	22
3.5.7	<i>Carotis-stenting (CAS)</i>	22
3.6	TAR BIJ INTERVENTIERADIOLOGIE	25
3.6.1	<i>Stent bij nierarteriestenose door atherosclerose</i>	25
3.6.2	<i>Stent bij nierarteriestenose door fibromusculaire dysplasie (FMD)</i>	25
3.7	GYNAECOLOGISCHE INDICATIE: PREVENTIE VAN PRE-ECLAMPSIE MET/ZONDER FOETALE GROEIBEPERKING	26
3.8	GENOTYPERING	27
3.8.1	<i>Cardiologie</i>	27
3.8.2	<i>Neurologie</i>	27
3.8.3	<i>Vaatchirurgie</i>	27
4	CONTRA-INDICATIES, ZWANGERSCHAP EN LACTATIE	28
4.1	BLOEDINGSNEIGING/ACTIEVE BLOEDING	28
4.2	TAR BIJ PATIËNTEN MET TROMBOCYTOPENIE	28
4.2.1	<i>Trombocytopenie stabiel</i>	28
4.2.2	<i>Trombocytopenie waarbij stijging te verwachten is op basis van hematologische diagnose</i>	28
4.2.3	<i>Trombocytopenie en mogelijke daling</i>	28
4.2.4	<i>Trombocytopenie en overige indicaties voor een TAR</i>	29
4.2.5	<i>Kortdurende trombocytopenie t.g.v. chemotherapie bij TAR monotherapie of DAPT</i>	29
4.2.6	<i>Liquorpunctie en/of intrathecale therapie onder TAR i.c.m. een trombocytopenie</i>	29
4.3	ZWANGERSCHAP	29
4.4	LACTATIE	29
4.5	ALLERGIE	30
5	INTERACTIES	31

6	LABORATORIUMTESTEN	33
7	BELEID BIJ INGREPEN	34
7.1	ALGEMEEN	34
7.2	BELEID PER TAR	35
7.2.1	<i>Acetylsalicylzuur monotherapie</i>	35
7.2.2	<i>Clopidogrel monotherapie</i>	35
7.2.3	<i>Acetylsalicylzuur-dipyridamol</i>	35
7.2.4	<i>Dual antiplatelet therapie (DAPT)</i>	35
7.3	PROFYLACTISCH BLOEDPLAATJESTRANSFUSIE BIJ SPOEDINGREPEN MET HOOG BLOEDINGSRISICO.....	36
7.4	BELEID NA TIA/HERSENINFARCT	37
7.5	POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN TAR'S	37
7.6	TAR EN ANESTHESIE	38
7.6.1	<i>Neuraxisblokkade</i>	38
7.6.2	<i>Liquorpunctie en/of intrathecale therapie bij patiënt met TAR en trombocytopenie</i>	38
7.6.3	<i>Perifere zenuwblokkades</i>	39
7.7	TAR EN TANDHEELKUNDIGE INGREPEN	41
8	BELEID BIJ BLOEDINGEN	42
9	VERANTWOORDING	43
10	VERKLARENDE WOORDENLIJST	45
11	BIJLAGEN	46
11.1	TABELLEN	46
11.1.1	<i>Tabel Risico trombo-embolie bij staken TAR</i>	46
11.1.2	<i>Tabel Bloedingsrisico ingrepen</i>	47
11.1.3	<i>Tabel Ingrepen waarbij kleine bloeding ernstig gevolg kan hebben</i>	50
11.1.4	<i>Toelichting bij hoofdstuk 7.3 en 8</i>	50
11.1.5	<i>Tabel bloedingsrisico bij radiologische ingrepen</i>	51
11.1.6	<i>Peri-operatieve schema's TAR/DAPT</i>	52
11.1.7	<i>Beleid bij bloedingen bij patiënten die TAR/DAPT gebruiken</i>	56
12	REFERENTIES	58

1 INLEIDING

Bloedplaatjesaggregatieremmers worden veelvuldig voorgeschreven aan patiënten met vaatlijden omdat deze middelen trombusvorming tegengaan in geval van endotheelschade. Naar schatting gebruikt 25% van de bevolking een bloedplaatjesaggregatieremmer. Onder de bloedplaatjesaggregatieremmers vallen de irreversibele remmers: acetylsalicylzuur (ASA; Ascal, Aspirine, Carbasalaatcalcium) en de P2Y12 receptor inhibitors, clopidogrel, (ticlopidine) en prasugrel. Onder de reversibele remmers vallen dipyridamol, de P2Y12 receptor inhibitor(s) ticagrelor en (cangrelor) en de IIb-IIIa antagonisten (abciximab, eptifibatide, tirofiban) en niet-selective (COX1/COX2) remmers, NSAID's die worden gebruikt als pijnstiller. Er worden ook combinatiepreparaten gebruikt zoals clopidogrel/acetylsalicylzuur(duoplavin) en acetylsalicylzuur dipyridamol (asantin). In deze richtlijn zal worden ingegaan op werkingsmechanismen, farmacokinetische eigenschappen, interacties, gebruikelijke doseringen en de juiste indicaties van de verschillende bloedplaatjes aggregatieremmers (in mono- en/of combinatietherapie).

2 WERKINGSMECHANISMEN, ROUTE VAN TOEDIENING, FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN, GEBRUIKELIJKE DOSERINGEN

	Acetylsalicylzuur (ASA)	Dipyridamol	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Merknaam	Aspirine, carbasalaatcalcium, ascal, (aspégic)	Persantin	Plavix, grepid, iscover	Efient	Brilique
Chemische klasse	COX-remmer	Remmer fosfodiesterase/ ENT-remming	ADP-receptor/P2Y1 2 blokker	ADP-receptor/P2Y1 2 blokker	ADP-receptor/P2Y1 2 remmer
Toediening	Oraal	Oraal	Oraal	Oraal	Oraal
Dosering oplaad	240-300 mg po/ 500 mg iv	-	300-600 mg po	60mg po	180mg po
Dosering onderhoud	80-100mg	150-200mg 2dd	75 mg	10mg	60mg 2dd ^a
Nierfunctie stadium 5 (MDRD <15 mL/min)	Geen aanpassing	Geen aanpassing	Alleen iom nefroloog	Alleen iom nefroloog	Alleen iom nefroloog
Reversibiliteit binding	Irreversibel	Reversibel	Irreversibel	Irreversibel	Reversibel
Activatie			Prodrug, variabel lever metabolisme	Prodrug, niet variabel lever metabolisme	Zowel zelf als metaboliet actief
Tijd vanaf toediening medicament waarin plaatjestransfusie minder effect heeft^b	2 uur	5-7 uur	12 uur	16-18 uur	18-26 uur ^c
Duur effect	5-7 dagen	24 uur	5-7 dagen	5-7 dagen	3-5 dagen

^a Bij sommige infarcten eerste jaar 2x90mg.

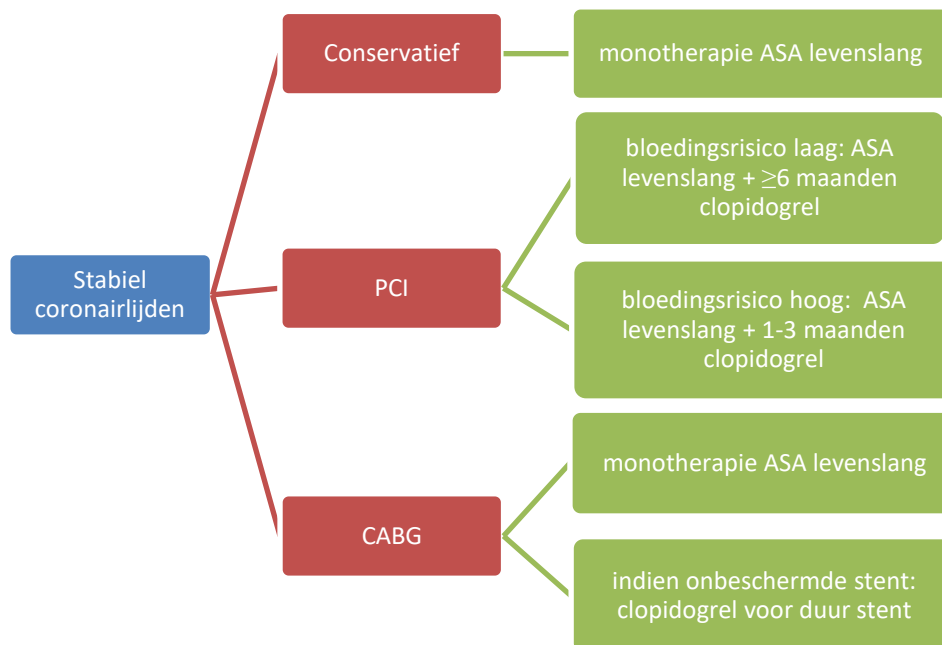
^b Medicament of actieve metaboliet is nog >25% van pieklevel aanwezig in plasma

^c <24 uur na inname bloedplaatjestransfusie niet effectief

3 INDICATIESTELLING

3.1 Coronair lijden zonder atriumfibrilleren

3.1.1 Stabiel coronairlijden zonder atriumfibrilleren



Figuur 1. Stroomdiagram bij stabiel coronairlijden zonder atriumfibrilleren, zie de tekst hieronder voor overwegingen.

Indicatie aspirine:

Op grond van de huidige literatuur dienen alle patiënten met coronairlijden of een sterke verdenking op coronairlijden te worden behandeld met acetylsalicylzuur (ESC richtlijn, klasse IA). Behandeling hiermee is onafhankelijk of een patiënt behandeling krijgt voor stabiel coronairlijden of een acuut coronair syndroom heeft doorgemaakt.

Indicatie P2Y12 remming:

P2Y12 remming bij electieve PCI in kader van stabiele angina pectoris

In het kader van een electieve percutane coronaire interventie (PCI) bij een patiënt met stabiele angina pectoris, dient clopidogrel te worden toegevoegd aan de behandeling met acetylsalicylzuur.

Indien een interventie heeft plaatsgevonden (implantatie van drug eluting stent of bare metal stent; of alleen ballondilatatie), dient clopidogrel 1dd75mg voor de duur van 6 maanden te worden toegevoegd aan de behandeling met acetylsalicylzuur (ESC richtlijn, klasse IA).

De updated European guidelines zijn in het algemeen bij stabiele angina pectoris soepeler geworden met betrekking tot de duur van de duale antiplaatjestherapie. In het algemeen geldt 6 maanden, verkort naar 3 maanden heeft een klasse IIa advies, verlengen tot 30 maanden een klasse IIb advies. Indien een hoog bloedingsrisico bestaat (bijvoorbeeld PRECISE-DAPT >25), kan 3 maanden clopidogrel 1dd75mg naast de acetylsalicylzuur worden overwogen (ESC richtlijn, klasse IIaB). Indien een hoog bloedingsrisico bestaat bij een laag trombotisch risico, kan worden gekozen voor slechts 1 maand clopidogrel 1dd75mg naast de acetylsalicylzuur (ESC richtlijn, klasse IIbC).

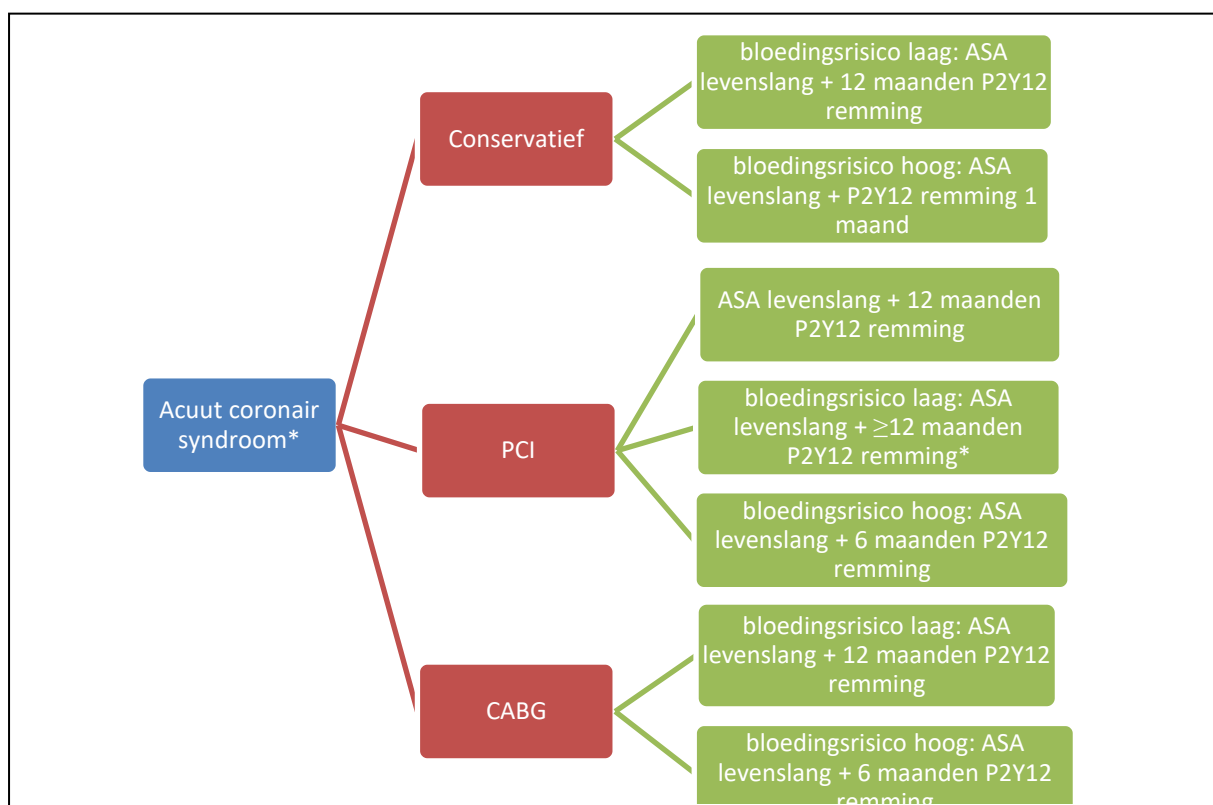
Bij laag bloedingsrisico en een hoog trombotisch risico kan worden gekozen de behandeling met clopidogrel voort te zetten na 6 maanden tot maximaal 30 maanden (ESC richtlijn, klasse IIbA).

Voor ticagrelor of prasugrel is **geen** plaats in de behandeling van patiënten die een electieve PCI hebben ondergaan.

TAR bij electieve CABG in kader van stabiel coronairlijden

Patiënten komen in aanmerking voor levenslange behandeling met monotherapie acetylsalicylzuur. Indien voorafgaande aan de CABG recent een stent is geïmplant, dient te worden geëvalueerd of de stent nog een indicatie heeft voor aanvullende trombocytenaggregatieremmer en of de stent is beschermd door een adequate distale anastomose. Indien dit het geval is kan overwogen worden de aanvullende trombocytenaggregatieremming te staken en op monotherapie acetylsalicylzuur door te gaan.

3.1.2 Acut coronair syndroom zonder atriumfibrilleren



Figuur 2. Stroomdiagram bij een acut coronair syndroom zonder atriumfibrilleren, zie de tekst hieronder voor overwegingen. P2Y12 remming: clopidogrel, prasugrel of ticagrelor.

P2Y12 remming bij acut coronair syndroom met PCI

Indien een patiënt een PCI heeft ondergaan vanwege een acut coronair syndroom (instabiele angina pectoris, non-ST elevatie myocardinfarct of ST elevatie myocardinfarct) dient, naast ASA, P2Y12 remming gedurende 12 maanden te worden voorgeschreven, indien er geen excessief bloedingsrisico bestaat (ESC richtlijn, klasse IA).

Uit twee fase III studies blijkt dat Ticagrelor en Prasugrel superieur zijn bij acuut coronair syndroom ten opzichte van clopidogrel. In de regio Nijmegen is de eerste keus bij acuut coronair syndroom behandeling met Ticagrelor.

Indien patiënten op basis van de CRUSADE bloedingsscore (<http://www.crusadebleedingscore.org/>) een hoog bloedingsrisico hebben (≥ 40), wordt ticagrelor vervangen door clopidogrel. Bij patiënten met een hoog ingeschat bloedingsrisico moet daarnaast worden overwogen om de behandeling met P2Y12 remming te staken na 6 maanden (ESC richtlijn, IIaC).

Eerste keus bij acuut coronair syndroom is ticagrelor (ESC richtlijn, klasse IA)

Te overwegen is prasugrel (ESC richtlijn, klasse IA), CAVE voorgeschiedenis met TIA/CVA, leeftijd >75jaar en gewicht <60kg.

Clopidogrel is te overwegen indien de patiënt een hoog bloedingsrisico heeft.

Clopidogrel is te overwegen indien ticagrelor of prasugrel niet beschikbaar is.

Clopidogrel is te overwegen indien er contra-indicaties bestaan voor ticagrelor of prasugrel.

Bij patiënten die 12 maanden behandeling met acetylsalicylzuur+ P2Y12 hebben gehad en dit goed hebben verdragen en daarnaast in de voorgeschiedenis een eerder doorgemaakt myocardinfarct hebben gehad kan worden gekozen om de behandeling te verlengen met ticagrelor 2dd60mg als P2Y12 remming naast de acetylsalicylzuur (zowel na PCI als CABG)(ESC richtlijn, klasse IIbB).

P2Y12 remming bij acuut coronair syndroom zonder PCI

In het geval van een acuut coronair syndroom zonder PCI bestaat er een harde indicatie voor behandeling met P2Y12 remming naast acetylsalicylzuur. P2Y12 remming dient gedurende 12 maanden te worden voorgeschreven, indien er geen excessief bloedingsrisico bestaat (ESC richtlijn, klasse IA). Bij een hoog bloedingsrisico moet worden overwogen de behandeling met P2Y12 remming tenminste 1 maand te laten duren (ESC richtlijn IIaC). Verder gelden dezelfde overwegingen als bij patiënten die wel een PCI hebben ondergaan.

P2Y12 remming na CABG in kader van acuut coronair syndroom

Patiënten komen in aanmerking voor levenslange behandeling met monotherapie acetylsalicylzuur. In principe geldt ook voor CABG patiënten dat een behandeling met 12 maanden duale trombocytenaggregatieremming wordt geadviseerd (ESC richtlijn klasse IC). Voorafgaand aan de CABG is behandeling met DAPT toegestaan, echter dient dit dan de combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel te zijn. Preoperatief onderbreken is niet noodzakelijk. Bij gebruik van prasugrel of ticagrelor is preoperatief staken danwel omzetten in clopidogrel belangrijk. Postoperatief, kan indien het bloedingsrisico te hoog is, worden overwogen om behandeling met P2Y12 remming te staken na 6 maanden (ESC richtlijn IIaC). Het wel of niet (her)starten van P2Y12 remming en het optimale moment voor een eventuele (her)start na een CABG is niet goed onderzocht in gerandomiseerde trials. Indien besloten wordt tot het toevoegen van P2Y12 remming naast de acetylsalicylzuur post CABG dient dit te worden gedaan wanneer het bloedingsrisico in overleg met de cardiothoracaal chirurg acceptabel wordt geacht.

3.2 Atriumfibrilleren met coronair lijden (combinatie TAR en DOAC/VKA)

3.2.1 Algemeen

Patiënten met atriumfibrilleren in combinatie met coronairlijden hebben een indicatie voor een (tijdelijke) behandeling van (dubbele) TAR met (D)OAC. Algemeen geldt dat de voorschrijver van de combinatie TAR met (D)OAC (meestal de interventiecardioloog na PCI met stent) dient te bepalen wat de intensiteit en duur behoort te zijn van de TAR. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het trombose- en bloedingsrisico.

Factoren die dit onder andere beïnvloeden, en die dus moeten worden meegenomen in de besluitvorming rondom het antitrombotisch beleid, zijn:

- stentkarakteristieken (locatie, lengte, approximatie en type stent)
- geschatte risico op terugkerend trombotisch event
- geschatte bloedingsrisico
- voorgeschiedenis
- comorbiditeit
- comedicaatie

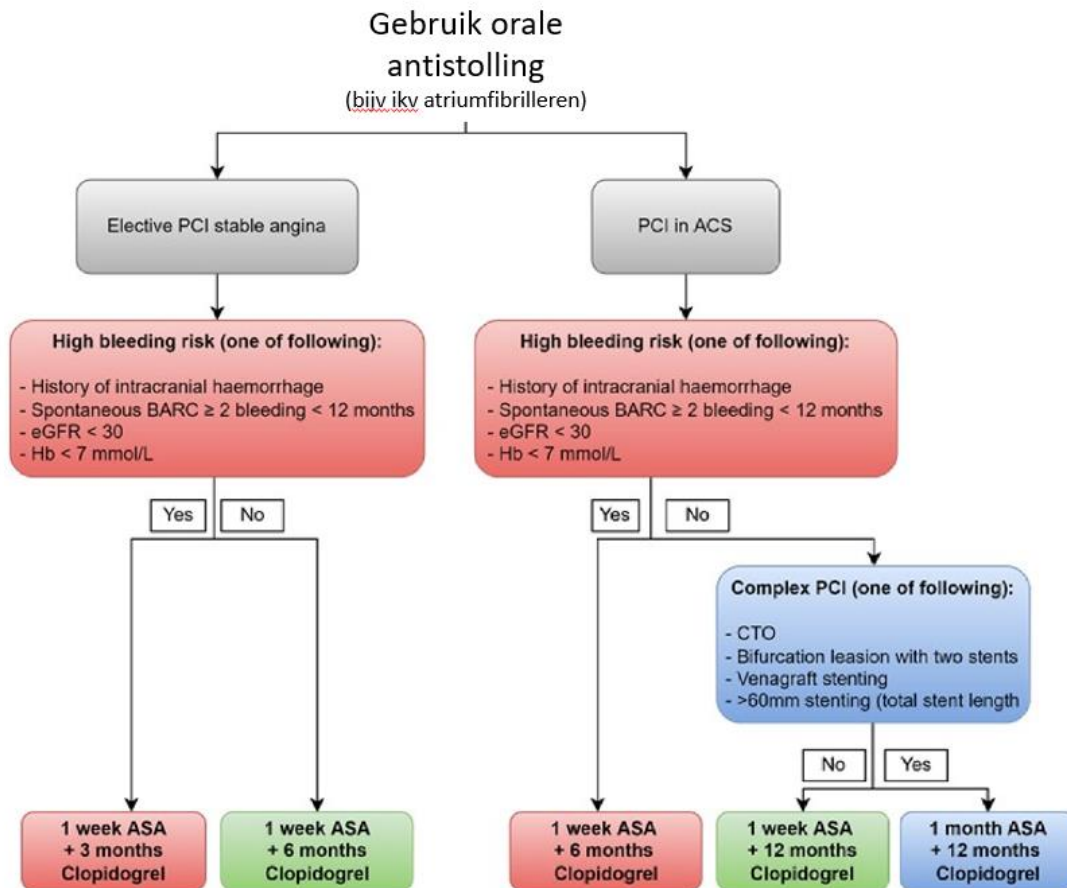
De vigerende richtlijnen adviseren triple therapie voor deze patiëntencategorie, d.w.z. anticoagulantia (OAC) gecombineerd met duale antiplaatjes therapie (DAPT), zolang het ischemisch risico meer op de voorgrond staat dan het bloedingsrisico.

Dit is het uitgangspunt, in een tijdperk waarin er steeds meer data beschikbaar komt over de uitkomsten na OAC met mono-antiplaatjestherapie (MAPT). Belangrijk is te benadrukken dat de studies over OAC met MAPT wel gepowered waren op het eindpunt bloeden, maar niet op de trombotische eindpunten.

Onderstaand overzicht bevat globale handvatten gebaseerd op de internationale richtlijnen waarbij er in het samenwerkingsoverleg Zuid-Oost Nederland waar nodig gekozen is voor een concrete behandelduur. Per patiënt kan op basis van specifieke kenmerken natuurlijk worden afgeweken. **Let op! De duur + indicatie van alle antistollingsmedicatie hoort op het recept vermeld te worden! De duur van DAPT naast de OAC wordt bepaald door de behandelend cardioloog.**

Gezien de complexiteit van de materie gaarne altijd overleg met de voorschrijvende cardioloog indien overwogen wordt medicatie aan te passen, dan wel tijdelijk te stoppen.

NB. Het geven van een oplaaddosering TAR kan overwogen worden bij het opstarten van een TAR in het acute moment, maar ook bij switchen van TAR (zeker ingeval van een relatief hoog trombose risico en de switch van een sterke (P2Y12 remmer (prasugrel, ticaegrelor) naar een zwakkere remmer (clopidogrel)).



3.2.2 Orale anticoagulantia en dubbele-antiplatelettherapie (Triple Therapie; OAC en DAPT)

Triple therapie

Triple therapie is geïndiceerd bij patiënten met een indicatie voor antistolling (bijv atriumfibrilleren en CHADS-VASC2 > 2) die daarnaast een PCI ondergaan. Het beleid is samengevat in bovenstaand schema gebaseerd op de internationale richtlijnen waarbij er in het samenwerkingsoverleg Zuid-Oost Nederland waar nodig gekozen is voor een concrete behandelduur. In geselecteerde gevallen kan kortdurende triple therapie worden overwogen (1 maand) bij patiënten met atriumfibrilleren en CHADS-VASC2 > 2 en een acuut coronair syndroom zonder mogelijkheid voor PCI, maar dit gebeurt niet routinematig. In de grote fase 3 studies zaten wel een aantal van deze patiënten maar werd triple therapie nooit langer dan 1 maand gegeven. De onderbouwing voor soort antistolling staat samengevat in de onderstaande figuur.

Stroke protectie na PCI

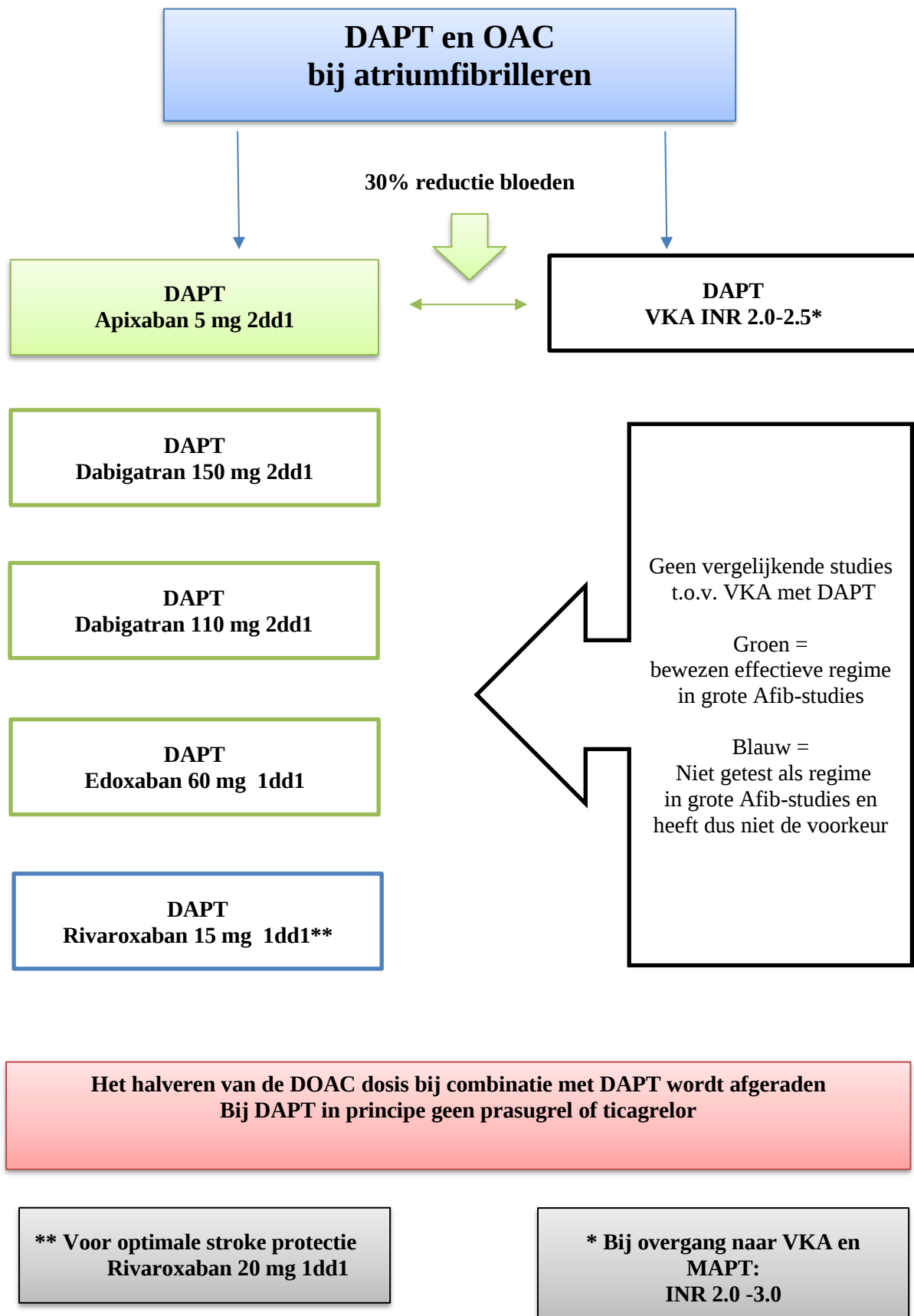
Bij de keuze voor triple therapie bestaan de volgende opties in volgorde van de hoeveelheid beschikbaar bewijs:

1. VKA plus DAPT
2. Apixaban plus DAPT
3. Andere DOACs plus DAPT

Met betrekking tot DAPT bij OAC geldt: vermijd ticagrelor en prasugrel zoveel mogelijk.

Er is slechts zeer beperkte informatie over DAPT bij OAC met deze middelen waarbij apixaban de enige DOAC is waarbij een strategie met adjunctief DAPT gebruik is vergeleken met VKA en DAPT: dit resulteerde in 30% minder majeure bloedingen. De dosering apixaban is 5 mg 2dd1, de bewezen dosering bij atriumfibrilleren. Dosis aanpassing naar 2 dd 2.5 mg volgens de vaste criteria, d.w.z. bij 2 of meer van de volgende criteria: 1. Gewicht < 60 kg 2. Leeftijd > 80 jr 3. Kreatinine > 131, ofwel praktischer GFR < 50..

Figuur 3



Ad1)

Zolang er DAPT wordt gegeven icm VKA heeft het de voorkeur als streef INR 2.0-2.5 te hanteren, na overgang op MAPT en OAC weer INR 2.0-3.0 hanteren.

Ad2) Bij gebrek aan gerandomiseerde studies met de overige DOACs en DAPT, wordt in de praktijk nogal eens DAPT gegeven met pragmatisch halvering van de DOAC-dosering zoals getest in de grote trials voor atriumfibrilleren zonder interventie. Dit wordt TEN ZEERSTE afgeraden. Verlaag de dosering van de DOAC niet vanwege concomitante antiplaatjestherapie. Gebruik de DOACs zoals getest in de studies voor atriumfibrilleren, omdat op deze manier de protectie voor stroke gewaarborgd is.

Dit is de reden dat de guidelines een expliciete uitspraak doen bij rivaroxaban. In de dotterstudies werd rivaroxaban 15 mg, dan wel 10 mg, gegeven (afhankelijk van nierfunctie), een strategie die niet getest is voor atriumfibrilleren. Vandaar dat de guidelines expliciet stellen dat ook het regime 20 mg/15 mg gegeven gehanteerd kan worden.

Ad 3. Overige triple regimes

Voor DOACs in een andere dosering dan bewezen effectief voor atriumfibrilleren, bestaat in de PIONEER-AF een strategie waarbij rivaroxaban 2 dd 5 mg wordt gegeven samen met DAPT. Deze dosering rivaroxaban is nimmer getest tegen VKA m.b.t. de effectiviteit om stroke te voorkomen bij atriumfibrilleren. Gegeven dat de dagdosis in de atriumfibrilleren studies 20 mg (aangepast 15 mg) was, is het effect op stroke onzeker.

Wel is deze strategie goed onderzocht bij patienten met sinusritme: rivaroxaban 5 mg 2dd1 met DAPT reduceert de mortaliteit en stent trombose, ten koste van een hoger bloedingsrisico ten opzichte van DAPT alleen. Met deze informatie in het achterhoofd kan dit regime gekozen worden. Hierbij valt te denken aan patienten met atriumfibrilleren zonder absolute indicatie voor antistolling (man met CHADSVASC 1 of lager, vrouw CHADSVASC 2 of lager)

3.2.3 Orale anticoagulantia en mono-antiplaatjetherapie (OAC + MAPT)

Wanneer gekozen wordt om OAC te combineren met MAPT, bestaan er de volgende opties in volgorde van de hoeveelheid beschikbaar bewijs:

1. VKA plus MAPT
2. DOAC plus MAPT

Met betrekking tot MAPT geldt: bij voorkeur niet combineren met prasugrel en ticagrelor.

Ad1)

Indien VKA wordt gecombineerd met MAPT, dan bestaat er een lichte voorkeur voor de combinatie met clopidogrel t.o.v. aspirine. Dit hangt samen met de lagere kans op gastro-intestinale bloedingen wanneer aspirine en clopidogrel 1 op 1 worden vergeleken, en de krachtigere plaatjesremming op clopidogrel t.o.v. aspirine. De streef INR bedraagt 2.0-3.0.

Ad 2)

- Apixaban (n=2306)

De meeste gerandomiseerde data voor DOAC plus MAPT bestaat voor apixaban. De dosering betreft 5 mg 2dd1. De dosis dient verlaagd te worden naar 2.5 mg 2dd1 volgens vaste criteria, d.w.z. bij 2 of meer van de volgende criteria: 1. Gewicht < 60 kg 2. Leeftijd > 80 jaar 3. Kreatinine > 131 ofwel praktisch GFR < 50

- Dabigatran(n=1744)

De dosering 150 mg 2 dd 1 heeft de voorkeur. Dabigatran 110 mg 2 dd 1 is de geadviseerde dosis voor a) ouderen (> 80 jaar bij PCI, Aziaten > 70 jaar) en b) patiënten met verminderde nierfunctie (GFR 30-50).

- Edoxaban(n=751)

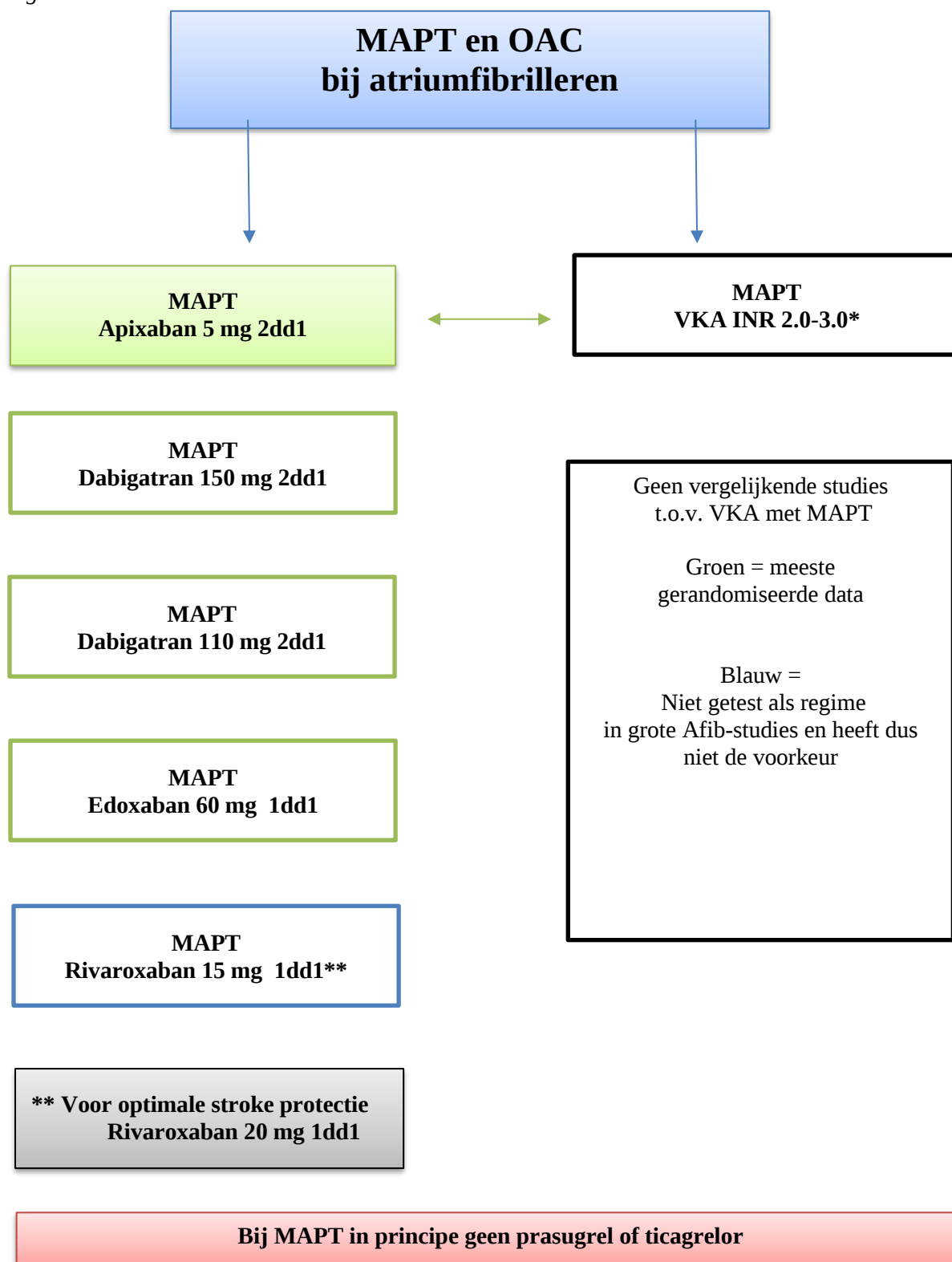
De dosering is 60 mg 1dd1. Er wordt een dosisverlaging geadviseerd naar 30 mg 1dd1 voor patiënten met een gewicht < 60 kg, en ook voor patiënten met een GFR < 50. Dit DOAC plus MAPT regime is slechts in een beperkte serie patiënten getest met een lager gewicht, dan wel verminderde nierfunctie. Gezien de hoog trombotische status na PCI bij patiënten met atriumfibrilleren, en het feit dat DAPT en DOAC de goudstandaard is: CAVE bij patiënten < 60 kg en/of GFR < 50. Er dient goed overwogen te worden of een halvering van de dosis DOAC gewenst is, terwijl er slechts 1 concomitant antiplaatjes medicijn gebruikt wordt. Er kan ook een switch naar een andere DOAC worden overwogen: er kan geswitched worden naar een DOAC waarbij geen dosisverlaging is geïndiceerd, waarmee zo de intensiteit van de antistolling meer geborgd blijft.

- Rivaroxaban(n=709)

In het geval van rivaroxaban was de standaard dosering 15 mg gecombineerd met clopidogrel, met dosisverlaging naar 10 mg in geval van een GFR < 50. Dit staat in contrast met het bewezen regime bij atriumfibrilleren zonder PCI: dat regime (20 mg 1dd1 standaard; 15 mg 1dd1 bij GFR < 50) is even effectief gebleken in de preventie van stroke en systemische embolie als VKA. Zeker in dit geval is het belangrijk te benadrukken dat alle studies over OAC met MAPT niet gepowered waren voor trombo-embolische eindpunten, en primair gericht waren op

bloeding. De guidelines maken expliciet melding van het feit dat het regime van rivaroxaban 20 mg (met evt verlaging naar 15 mg bij GFR < 50) ook bij PCI toegepast kan worden. Met name wanneer niet gekozen wordt voor triple therapie, maar voor DOAC en MAPT, kan dit beleid gekozen worden.

Figuur 4.



3.2.4 Atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom langer dan 1 jaar geleden

Vanaf 1 jaar kan volstaan worden met VKA monotherapie bij de meerderheid van de patiënten. Indien er een hoog trombotisch risico bestaat kan worden overwogen VKA ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

In het geval van het gebruik van een DOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor DOAC monotherapie. De COMPASS studie heeft aannemelijk gemaakt dat DOAC monotherapie ook geschikt is bij stabiel coronairlijden. Een dergelijke strategie is alleen met rivaroxaban onderzocht in een gerandomiseerde studie. Echter, in lijn met de aanbeveling van de ESC kan monotherapie met apixaban, dabigatran of edoxaban worden verdedigd ter antitrombotische preventie bij stabiel coronairlijden. Indien een hoog trombotisch risico bestaat kan worden overwogen de DOAC ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

3.3 Beleid voor patiënten die een niet-chirurgische TAVI ondergaan (percutane TAVI of cut-down femoralis / subclavia)

Trans apicale TAVI's vallen niet onder het huidige protocol. Deze worden behandeld conform het chirurgische anti-stollings protocol. Het antistollingsbeleid wordt voorafgaand aan de TAVI in het TAVI MDO besproken en genoteerd in het MDO bespreekverslag.

Na afloop van de TAVI wordt in het verslag door de operators het antistollings beleid bevestigd (of aangepast in het geval van onvoorziene omstandigheden).

Met de publicatie van de POPULAR-TAVI artikelen kan naar ons idee het protocol antistolling na TAVI verder vereenvoudigd worden.

3.3.1 Aortaklepstenose (zonder atriumfibrilleren en/of een recente PCI):

- Single anti-platelet therapy (SAPT) levenslang (acetylsalicylzuur; ASA)
- Indien iCVA in de voorgeschiedenis clopidogrel monotherapie levenslang

3.3.2 Aortaklepstenose en een recent PCI:

- DAPT minstens 3 maanden, eventueel langer indien voorgeschreven op moment van de PCI door de operator, bijvoorbeeld o.b.v. stent / complexiteit PCI / recent ACS; levenslang ASA
- Indien iCVA in de voorgeschiedenis dan clopidogrel monotherapie levenslang

3.3.3 Aortaklepstenose en atriumfibrilleren zonder recente PCI of acuut coronair syndroom:

- Ingesteld op VKA: bij CHADS2VASC ≥ 8 in principe VKA doorgeven op INR 2-2.5 of bridgen met LMWH
- Ingesteld op VKA en CHADS2VASC < 8 : VKA onderbreken zonder bridging; acenocoumarol 2 dagen stoppen, fenprocoumon 5 dagen stoppen volgens protocol
- Ingesteld op NOAC: NOAC onderbreken 24h voor ingreep, herstarten 24-48h na ingreep, bij CHADS2VASC ≥ 8 overweeg NOAC door te geven

3.3.4 Aortaklepstenose, atriumfibrilleren en een recente PCI en/of acuut coronair syndroom, waarvoor triple therapie:

- Bij voorkeur uitstellen TAVI totdat triple therapie niet meer noodzakelijk wordt geacht (indicatie en duur van triple therapie gesteld door PCI operator)
- DAPT doorgeven en VKA onderbreken /of laag gedoseerd (INR 2.0) doorgeven bij CHADS2VASC ≥ 8
- DAPT doorgeven, NOAC onderbreken

3.3.5 Aortaklepstenose en een alternatieve indicatie voor VKA of NOAC

- Beleid m.b.t. NOAC of VKA (DVT, longembolie): iom hoofdbehandelaar voorafgaand aan procedure (accorderen in TAVI MDO)
- Beleid m.b.t. VKA in kader van mechanische klep: iom hoofdbehandelaar voorafgaand aan procedure (accorderen in TAVI MDO)
- Indien trans apicale TAVI: volg het protocol van de chirurgische aortaklepverving d.m.v. een bio klep in overleg met de hoofdbehandelaar (accorderen in TAVI MDO)

3.4 Neurologische indicaties

3.4.1 TIA/ herseninfarct

1^e keus: start clopidogrel 1 dd 300 mg eenmalig en nadien 1dd 75mg; na intraveneuze thrombolysen start clopidogrel na 24uur (indien reeds acetylsalicylzuur gebruikt wordt is geen oplaaddosering nodig van clopidogrel)

2^e keus: acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg (oplaaddosis 160-300mg) + dipyridamol retard 1 dd 200mg, gedurende 7 dagen, daarna 2 dd 200 mg

3^e keus: acetylsalicylzuur monotherapie (+ oplaaddosering 160-300mg)

Overweeg bij patiënten na een TIA met een hoog recidiefrisico (ABCD2-score 4 of meer) of een niet-invaliderend herseninfarct (MRS 3 of lager) zo snel mogelijk te starten met clopidogrel en aspirine; ga na uiterlijk 3 weken over op monotherapie met clopidogrel

Duur:

in principe levenslang, behalve bij:

- Dissectie, stoppen na 6 maanden (behalve als er sprake is van veel atherosclerose)
- Cryptogene young stroke (TIA/ herseninfarct 18-50 jaar oud) zonder conventionele cardiovasculaire risicofactoren of dissectie , overwegen stoppen na 3 jaar

Atriumfibrilleren en TIA/herseninfarct

Voorkeur voor NOAC boven vitamine K antagonist (mits voldaan aan voorwaarden (zie lokale richtlijn NOAC).

Hemodynamisch significante stenose carotis aan de symptomatische zijde

Indicatie voor TAR conform eerder beschreven (3.3.1). Carotis endarteriectomie (CEA) wordt onder monotherapie TAR verricht.

AF en hemodynamisch significante carotis stenose aan de symptomatische zijde

Bridgen met clopidogrel tot aan CEA, daarna voorkeur voor NOAC boven vitamine K antagonist en geen TAR.

AF en carotis stentplaatsing

Zie **Error! Reference source not found.** (Carotis-stenting)

TIA/herseninfarct bij een patiënt die reeds acetylsalicylzuur gebruikt

(vanwege andere indicatie)

- Eerste keuze: ASA wordt omgezet in clopidogrel
- Tweede keuze: er wordt dipyridamol toegevoegd aan de ASA

(Recidief) herseninfarct onder clopidogrel of acetylsalicylzuur/dipyridamol

Dubbeltherapie met clopidogrel 1 dd 75 mg en ASA 1 dd 80 mg. Na 3 weken terug naar monotherapie clopidogrel. Voor adviezen ten aanzien van genotypering: zie 3.7.2.

Ingrepen na een TIA/herseninfarct

Zie **paragraaf 7.4** en **tabel 11.1.1**

3.5 Vaatchirurgische en radiologische indicaties

3.5.1 TAR bij perifeer arterieel vaatlijden (PAV)

Algemeen

1e keus: Clopidogrel 1 dd 75 mg (+ oplaaddosering van 300 mg indien eerder nog geen behandeling met TAR)

2e keus: Acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg

NB. Natuurlijk dient er bij perifeer arterieel vaatlijden ook aandacht te zijn voor de overige cardiovasculaire risicofactoren (CVRM!)

NB: bij eventuele ingrepen voor het perifeer arterieel vaatlijden dient ook aandacht te zijn voor de indicatie voor tromboseprofylaxe. Indiceer postprocedureel een profylactische dosering LMWH gedurende opnameduur. Bij dagopname is dat één dosering, bij een klinische opname maximaal 3 dagen (of zolang de patiënt immobiel is).

3.5.2 Endovasculaire therapie (stentplaatsing) bij PAV van de onderste extremiteiten

De ESC richtlijn adviseert om na percutane revascularisatie dubbeltherapie met clopidogrel en acetylsalicylzuur te geven gedurende minimaal 1 maand, ongeacht het type stent (bare metal vs drug eluting), alvorens over te gaan op monotherapie clopidogrel of acetylsalicylzuur.

Bij stentplaatsing onder de knie kan een langere periode van DAPT overwogen worden.

Bij lange gecoverde stent (viabahn of cerab): overweeg 3 maanden DAPT.

Het beleid ten aanzien van gebruik van TAR bij patiënten die reeds orale anticoagulantia gebruiken, is een individuele inschatting:

- Indien de behandelend arts het risico op een bloeding hoger inschat dan het risico op stentocclusie, kan monotherapie met orale anticoagulantia gecontinueerd worden. Met andere woorden: indien het bleedingsrisico als te hoog wordt ingeschat, hoeft geen TAR te worden toegevoegd.
- De ESC richtlijn geeft tevens de mogelijkheid om dubbele therapie te geven (indien de behandelend arts het risico op stentocclusie hoger inschat dan het bleedingsrisico) met orale anticoagulantia en 1 TAR gedurende (minimaal) 1 maand na interventie, waarna weer terug over te gaan naar monotherapie met orale anticoagulantia.

3.5.3 Perifere bypass-chirurgie

Bij synthetisch materiaal:

1^e keus: clopidogrel 1 dd 75 mg (bij bypass distaal van de knie clopidogrel + acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg)

2^e keus: acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg

Bij chronic limb threatening ischemia (CLTI): overweeg behandeling met een combinatie van acetylsalicylzuur en rivaroxaban (zie 1.1.4)

Perifere bypass van autologe vene: vitamine K antagonist gedurende 2 jaar. Daarna kan patiënt omgezet worden op TAR (zie 1.1.1).

Indien patiënten reeds orale anticoagulantia gebruiken, kan monotherapie hiermee gecontinueerd worden. De ESC richtlijn geeft tevens de mogelijkheid om bij patiënten met een hoog ischemisch risico (eerdere stent trombose, acute limb ischemia onder orale anticoagulantia en gelijktijdig coronairlijden (recent acuut coronair syndroom, stent van de laatste doorgankelijke coronaire arterie, meervats coronair lijden bij patiënten met diabetes en incomplete revascularisatie)) dubbele therapie met orale anticoagulantia en 1 TAR te overwegen.

3.5.4 Chronic limb threatening ischemia (CLTI)

Behandeling met een TAR is geïndiceerd bij alle patiënten met CLTI. Eerste keus is behandeling met clopidogrel.

In plaats daarvan kan behandeling met een combinatie van acetylsalicylzuur (1 dd 100 mg) + rivaroxaban (2 dd 2.5 mg) overwogen worden.

3.5.5 Acute limb ischemia

Indiceer vitamine K antagonist na behandeling van met re-interventie/trombolysen voor een bedreigd been (Rutherford I-IIb) verkregen secundaire patency voor een periode van 3 maanden na de arteriële trombose, daarna switch naar TAR.

3.5.6 Carotis-endarteriëctomie (CEA)

Carotis-endarteriëctomie wordt (vooralsnog) alleen verricht bij een symptomatische carotisstenose > 50%.

Bij eerste TIA/herseninfarct: Clopidogrel starten voor carotis-endarteriëctomie en daarna levenslang handhaven.

Indien recidief TIA/herseninfarct onder trombocytenaggregatieremming: Dubbeltherapie met clopidogrel 1 dd 75 mg en ASA 1 dd 80 mg. Na 3 weken terug naar monotherapie clopidogrel. Voor adviezen ten aanzien van genotypering: zie 3.7.2.

Indien patiënt reeds behandeld wordt met een vitamine K antagonist of DOAC: vitamine K antagonist of DOAC volgens het gebruikelijke pre-operatieve protocol tijdig staken, afhankelijk van de indicatie bridgen en 48 uur voor de ingreep starten met clopidogrel 1 dd 75 mg met een oplaaddosering van 300 mg. Clopidogrel wordt postoperatief na 48 uur gestaakt (of nadat de normale antistolling is hervat).

3.5.7 Carotis-stenting (CAS)

- Clopidogrel 1 dd 75 mg + acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg gedurende 1 maand, gevolgd door monotherapie clopidogrel.
- Start clopidogrel minimaal 3 dagen voorafgaand aan de stentplaatsing (met oplaaddosering eenmalig 300 mg).
- Bij spoedingrepen: direct aansluitend aan de stentplaatsing oplaaddosering clopidogrel 300 mg en nadien 1 dd 75 mg
- Indien patiënt atriumfibrilleren heeft en reeds vitamine K antagonist of DOAC gebruikt: starten met clopidogrel 1 dd 75 mg direct aansluitend aan de stentplaatsing. Clopidogrel stoppen na 3 maanden. Overweeg vitamine K antagonist om te zetten in DOAC

- Indien patiënt atriumfibrilleren de novo heeft, direct oplaaddosering clopidogrel 300 mg aansluitend aan de stentplaatsing en nadien 1 dd 75 mg. Na 2 weken starten DOAC en staken clopidogrel na 3 maanden

3.6 TAR bij interventieradiologie

3.6.1 Stent bij nierarteriestenose door atherosclerose

Indien de patiënt nog geen TAR gebruikt: opladen met clopidogrel 300mg waarna clopidogrel 1 dd 75 mg levenslang gecontinueerd zal worden.

3.6.2 Stent bij nierarteriestenose door fibromusculaire dysplasie (FMD)

Indien de patiënt nog geen TAR gebruikt: opladen met clopidogrel 300mg waarna clopidogrel 1dd75 mg in principe gedurende 3 maanden.

3.7 Gynaecologische indicatie: Preventie van pre-eclampsie met/zonder foetale groeibeperking

Indicatie

Diverse studies en meta-analyses hebben een gunstig effect aangetoond van acetylsalicylzuur op het voorkomen van pre-eclampsie met of zonder foetale groeibeperking (FGR).

Het gebruik van acetylsalicylzuur wordt geadviseerd aan zwangere vrouwen met ≥ 1 hoge risicofactor op het ontwikkelen van pre-eclampsie:

Risico	Risicofactor
HOOG	Algemene voorgeschiedenis: ○ Chronische nierziekten ○ Auto-immuun aandoeningen, zoals APS of SLE, RA en morbus Crohn ○ Diabetes mellitus type I of II ○ Pre-existente hypertensie (chronische hypertensie) Obstetrische voorgeschiedenis: ● Pre-eclampsie in een eerdere zwangerschap

Bij zwangere vrouwen met ≥ 2 matige risicofactoren voor pre-eclampsie kan de mogelijkheid om acetylsalicylzuur te gebruiken overwogen worden:

Risico	Risicofactor
MATIG	Algemene voorgeschiedenis: ● Obesitas (BMI ≥ 35 kg/m²) ● Pre-eclampsie in de familie (moeder of zuster) Obstetrische voorgeschiedenis: ● Bewezen placentaire insufficiëntie in de voorgeschiedenis: - eerder kind met laag geboortegewicht (FGR in de voorgeschiedenis) - perinatale sterfte (IUVD in de voorgeschiedenis) - abruptio placentae ● Onverklaarde perinatale sterfte (IUVD) Huidige zwangerschap: ● Nullipariteit ● Maternale leeftijd ≥ 40 jaar ● Interval tussen zwangerschappen > 10 jaar ● Meerlingzwangerschap ● Zwangerschap na eiceldonatie

Overige indicaties:

Bij cardiovasculaire aandoeningen waarvoor reeds **preconceptioneel** acetylsalicylzuur voorgeschreven is, dient de acetylsalicylzuur tijdens en na de zwangerschap niet gedisccontinueerd te worden.

Therapie:

Start acetylsalicylzuur (160 mg per dag ante noctum) vanaf 12 weken amenorroe en bij voorkeur vóór het voltooien van de 16e week. Gebruik acetylsalicylzuur tot 36 weken, staak de behandeling minimaal een week voorafgaand aan de partus of een sectio (tenzij er een indicatie bestaat tot niet-staken zoals bij bepaalde cardiovasculaire aandoeningen, dan continueren tijdens partus en kraambed).

Bij patiënten die voor hun zwangerschap al carbasalaatcalcium 1 dd 100 mg gebruikten, is het advies om dit tijdelijk om te zetten naar acetylsalicylzuur 1 dd 160 mg. Bij patiënten die voor hun zwangerschap al clopidogrel gebruikten, is het advies om dit ook tijdelijk om te zetten naar acetylsalicylzuur (in verband met contra-indicatie voor clopidogrel gedurende de zwangerschap).

3.8 Genotypering

3.8.1 Cardiologie

Bij recidief symptomatisch coronair vaatlijden onder clopidogrel: overweeg switch naar ticagrelor of prasugrel. Geen indicatie voor genotypering.

3.8.2 Neurologie

Bij recidief herseninfarct onder clopidogrel blijft het advies gedurende 3 weken acetylsalicylzuur + clopidogrel. Bij recidief eerst alternatieve oorzaak uitsluiten (zoals atriumfibrilleren of non-compliance). Als een alternatieve verklaring is uitgesloten, dan kan CYP2C19 genotypering overwogen worden. Afhankelijk van de uitslag van de CYP2C19 genotypering kan het volgende beleid overwogen worden:

- Poor metabolizer: over op acetylsalicylzuur + dipyridamol
- Intermediate metabolizer: over op acetylsalicylzuur + dipyridamol (van dubbele dosering clopidogrel namelijk geen gegevens over de klinische effecten op zowel het voorkomen van herseninfarcten als het bloedingsrisico).
- Extensive (normal) metabolizer: door met clopidogrel (na 3 weken combinatie met acetylsalicylzuur)
- Ticagrelor is geen goed alternatief gezien even effectief als acetylsalicylzuur (geen studies verricht waarin vergeleken wordt met clopidogrel) en hoger bloedingsrisico.

3.8.3 Vaatchirurgie

Bij patiënten die bekend zijn met perifeer arterieel vaatlijden die tijdens behandeling met clopidogrel snel (<6 maanden) na het laatste event opnieuw loss-of-patency van een bypass of stent hebben of patiënten met recidiverende loss-of-patency van een bypass of stent, kan worden overwogen om een CYP2C19 genotypering te laten doen. Afhankelijk van de uitslag van de CYP2C19 genotypering kan het volgende beleid overwogen worden:

- Poor metabolizer: over op acetylsalicylzuur (1 dd 100 mg) + low dose rivaroxaban (2 dd 2.5 mg)
- Intermediate metabolizer: dubbele dosering clopidogrel
- Extensive (normal) metabolizer: door met clopidogrel of tijdelijk over op vitamine K-antagonist

Indien er een afwijkende genotypering wordt gevonden, dan moet dit doorgegeven worden aan de huisarts en apotheek van patiënt.

4 CONTRA-INDICATIES, ZWANGERSCHAP EN LACTATIE

4.1 Bloedingsneiging/actieve bloeding

Bij patiënt met een klinische belangrijke bloeding dient TAR tijdelijk te worden gestaakt.

Bij (her) starten zal het bloedingsrisico opnieuw afgewogen moeten worden tegen indicatie van TAR monotherapie of DAPT.

4.2 TAR bij patiënten met trombocytopenie

Naast cardiale, neurologische en vaatchirurgische indicatie wordt de handelswijze bij voorschrijven van een TAR en keuze type stent bij patiënten met een trombocytopenie beïnvloed door aantal bloedplaatjes, hematologische diagnose (stabiel aantal bloedplaatjes, stijging of daling te verwachten in de nabije toekomst).

Toelichting: het gaat hier in het algemeen om zeldzame situaties, waarbij keuze op maat de voorkeur verdient boven algemene richtlijn. Bij hoog risico trombose patiënten zonder bloedingsneiging zou daarbij als uitgangspunt kunnen gelden:

- DAPT: staak P2Y12 indien trombo's $< 50 \times 10^9 /L$ en Ascal indien trombo's $< 20 \times 10^9 /L$.
- Staak acetylsalicylzuur of P2Y12 monotherapie indien trombo's $< 50 \times 10^9 /L$.
- Indien acetylsalicylzuur of P2Y12 monotherapie of (uitzondering) DAPT niet kan worden gestaakt transfundeer in hoog bloedingsrisico situatie (waaronder chemotherapie) profylactisch bloedplaatjes indien bloedplaatjes $< 20 \times 10^9 /L$ en geef TAR direct na bloedplaatjes transfusie.

4.2.1 Trombocytopenie stabiel

(Geen daling of stijging te verwachten in nabije toekomst (zoals bij levercirrose))

- Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9 /L$: indicatie stelling zoals gebruikelijk.
- Bloedplaatjes $50-100 \times 10^9 /L$, indicatie BMS en CABG zoals gebruikelijk, bij voorkeur BMS of stent met minimale duur DAPT.
- Bloedplaatjes $< 50 \times 10^9 /L$, behandeling indien mogelijk conservatief, PCI zonder stent plaatsing, BMS of stent met minimale duur DAPT alleen indien bloedplaatjes $> 30 \times 10^9 /L$ en strikt cardiologische indicatie.

4.2.2 Trombocytopenie waarbij stijging te verwachten is op basis van hematologische diagnose

(Zoals immuun trombocytopenie, vitamine deficiëntie).

- Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9 /L$: indicatiestelling zoals gebruikelijk.
- Bloedplaatjes $< 100 \times 10^9 /L$: hematologische work-up en indicatiestelling op basis van hematologische diagnose en urgentie cardiale interventie (overleg hematoloog).

4.2.3 Trombocytopenie en mogelijke daling

(Zoals MDS)

- $\geq 100 \times 10^9 /L$: gebruikelijk beleid
- $80-100 \times 10^9 /L$: indicatie BMS en CABG zoals gebruikelijk, indien indicatie DES is meer precieze hematologische prognose op korte termijn wenselijk en wordt beleid vastgesteld in overleg hematoloog en cardioloog waarbij bij voorkeur stent met minimale duur DAPT.

- $< 80 \times 10^9/L$: hematologische diagnostiek en beoordelen therapeutische mogelijkheden en prognose over beloop toekomst. Afhankelijk hiervan beleid.
- Bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$ bij voorkeur BMS of stent met minimale duur DAPT

4.2.4 Trombocytopenie en overige indicaties voor een TAR

In principe geen DAPT indien bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$, of TAR monotherapie indien bloedplaatjes $< 20 \times 10^9/L$. Indien absolute indicatie en herstel bloedplaatjes te verwachten spontaan of door actief therapeutisch beleid overweeg ASA monotherapie i.c.m. profylactische bloedplaatjestransfusie in hoog bloedingsrisico situatie en bloedplaatjes $< 20 \times 10^9/L$.

4.2.5 Kortdurende trombocytopenie t.g.v. chemotherapie bij TAR monotherapie of DAPT

Bij DAPT beleid in overleg voorschrijvend specialist/consulent.

Bij TAR monotherapie, indien indicatie primaire preventie: TAR staken bij bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/L$. In overige situaties beleid i.o.m. voorschrijvend specialist/consulent.

4.2.6 Liquorpunctie en/of intrathecale therapie onder TAR i.c.m. een trombocytopenie

Zie paragraaf 7.6.2.

4.3 Zwangerschap

Er zijn van acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium in een lage dosering geen nadelige effecten gezien bij de behandeling met een lage dosering op moeder, foetus of neonat.

Er is beperkte ervaring met het gebruik van dipyridamol tijdens de zwangerschap. Het betreft zowel gebruik tijdens de gehele zwangerschap (vaak in combinatie met acetylsalicylzuur) als gebruik dat in het tweede of derde trimester is gestart. Tot nu toe worden er bij de foetus of neonat geen nadelige effecten gezien van de behandeling.

Er is één case-report van maternale hematomen en verlengde stollingstijd postpartum na gebruik van acetylsalicylzuur (lage dosis) en dipyridamol tijdens de zwangerschap. Echter, de gegevens van meerdere trials (enkele honderden zwangerschappen) laten geen verhoogd risico op bloedingen of andere nadelige effecten zien. Over de gevolgen van het gebruik rondom de partus is geen duidelijkheid.

Er is vrijwel geen gedocumenteerde ervaring (slechts enkele case-reports) met het gebruik van andere TARs tijdens de zwangerschap. Hierdoor is het niet mogelijk een inschatting te maken van de mogelijke risico's voor de zwangerschap, foetus of neonat. Het gebruik wordt dan ook in eerste instantie afgeraden, maar dit verbod is niet absoluut.

4.4 Lactatie

Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Beide middelen kunnen tijdens de borstvoeding in lage doseringen (30–100 mg per dag) worden gebruikt. Dipyridamol gaat waarschijnlijk ook in geringe mate over in de moedermelk. Er zijn tot nu toe geen nadelige gevolgen voor de zuigeling gerapporteerd.

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van de overige TARs tijdens de borstvoeding. Het geven van borstvoeding wordt dan ook (in 1^e instantie) afgeraden.

4.5 Allergie

Patiënten met astma en chronische rhinosinusitis met nasale polyposis die acute benauwdheid op acetylsalicylzuur hebben gehad mogen slechts acetylsalicylzuur gebruiken na desensitisatie.

Patiënten die een anafylactische/allergische reactie op (andere) TAR's hebben gehad mogen deze medicatie pas gebruiken na overleg met de allergoloog/immunoloog.

5 INTERACTIES

Het voorschrijven van een TAR vergt maatwerk. De verschillende TARs worden door verschillende CYP-enzymen gemetaboliseerd en kunnen zelf ook een effect hebben op deze CYP-enzymen. Deze farmacokinetische interacties kunnen zorgen voor een toe- of afname van de plasmaconcentratie van de TAR. Daarnaast bestaan er farmacodynamische interacties met een toegenomen bloedingsrisico voor TAR met andere stollingsbeïnvloedende medicatie. Alleen de klinisch relevante interacties worden in onderstaande tabel genoemd.

Clopidogrel:	Substraat voor CYP2C19, en ook voor CYP3A4, CYP1A2 en CYP2B6.
Ticagrelor:	Substraat voor CYP-3A4 en P-gp en remmer van CYP3A4 en P-gp
Prasugrel:	Substraat voor CYP3A4 en CYP2B6, en ook voor CYP2C9 en CYP2C19. Een zwakke remmer van CYP2B6
Acetylsalicylzuur:	Metabolisme onafhankelijk van CYP-enzymen
Dipyridamol:	Metabolisme onafhankelijk van CYP-enzymen

Tabel 2: interacties

TAR	Interactie met:	Effect	Mechanisme	Afhandeling
Clopidogrel	Omeprazol/esomeprazol	Afname bloedplaatjes-aggregatieremming	Mogelijke CYP-2C19 remming door omeprazol/esomeprazol	Vermijd zo mogelijk combinatie. Indien PPI geïndiceerd kies voor pantoprazol*
Prasugrel	-			
Ticagrelor	Dabigatran	Toename bloedingsrisico	Farmacokinetisch: remming P-gp door ticagrelor, waardoor stijging dabigatranspiegel. Farmacodynamisch: Beide middelen effect op stolling	Deze combinatie wordt in praktijk niet samen gegeven.
	Simvastatine	Toename risico op myopathie	CYP-3A4 remming door ticagrelor	Simvastatine maximaal 40mg/dag.
	Digoxine	Stijging spiegel digoxine	Remming P-gp door ticagrelor, waardoor stijging digoxinespiegel met ongeveer 30%.	Monitor digoxinespiegel na start of stop ticagrelor.
	CYP-3A4 remmers (claritromycine, erytromycine, ritonavir, cobicistat, dasabuvir, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)	Toename bloedingsrisico	CYP-3A4 remming	Vermijd combinatie
	CYP-3A4 inductoren (bosentan, carbamazepine, fenytoïne, hypericum, primidon, rifampicine, barbituraten)	Afname bloedplaatjesaggregatie remming	CYP-3A4 inductie	Vermijd combinatie

Vervolg tabel 2: interacties

TAR	Interactie met:	Effect	Mechanisme	Afhandeling
Acetylsalicyl zuur	Ibuprofen	Afname bloedplaatjesaggregatie remming	Farmacodynamisch	Vermijd combinatie. Kies een ander NSAID
	NSAIDs	Toename risico maagbloeding	Farmacodynamisch	Start een PPI gedurende gebruik van de combinatie conform richtlijn maagprotectie .
	Coumarines	Toename bloedingsrisico	Farmacodynamisch	Combinatie alleen bij stricte indicatie (zie hoofdstuk 3). Start PPI conform richtlijn maagprotectie .

Dipyridamol wordt bewust niet in deze tabel besproken. Het effect op bloedingen is op zijn best zeer beperkt, er is geen evidence ten aanzien van eventuele interacties en er valt dan ook geen advies te formuleren.

*: gezien de conflicterende gegevens raadt de TAR werkgroep niet aan om actief over te zetten op pantoprazol.

6 LABORATORIUMTESTEN

Voor het vaststellen van het aggregatieremmen van P2Y₁₂ receptor remmers (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) kan gebruik worden gemaakt van testen die het effect van genoemde middelen op de bloedplaatjesaggregatie meten. In ons ziekenhuis kan dat m.b.v. de Multiplate, echter deze test is nog niet 24/7 beschikbaar. De PFA is onvoldoende gevoelig voor P2Y₁₂ receptor remmers en wordt ontraden. Uit studies blijkt dat, in de cardiochirurgische setting, een op de Multiplate gemeten ADP geactiveerde reactiviteit < 40% geassocieerd met een 3.5 x hoger PCI bloedingsrisico. Gezien het pleiotroop effect van ticagrelor is minder bekend in hoeverre het ADP remmend effect het bloedingsrisico voorspelt. In de beperkt beschikbare literatuur bij niet cardiochirurgische ingrepen lijkt er eveneens een associatie tussen het bovengenoemd aggregatieremmend effect en bloedingsrisico.

Indicatie:

Vooralsnog wordt buiten de cardiochirurgie het routine matig meten van COX-1 en P2Y₁₂ remmers niet aanbevolen. Binnen het Radboudumc wordt voor het advies rond cardiochirurgische ingrepen verwezen naar het CTC protocol (alleen geldig in het Radboudumc):

<http://umcicweb02.umcn.nl/protocolen/protocolen/Medische%20protocolen%20volwassenen/Bloedingsprotocol%20CTC/2%20SCHEMA%20Rotem%20v091.pdf>

Metten van het effect is in principe niet nodig, maar kan bijdragend zijn aan beslissingen bij trombose onder therapie, ernstige, onverwachte bloedingen, en het vaststellen beleid bij perioperatief bij gebruik van clopidogrel (eventueel prasugrel en ticagrelor) in spoedsituaties. Neem in dat geval contact op met dd. stollingsarts Radboudumc volwassenen (*81 2962 of 06-22313018). Voor CWZ, Sint Maartenskliniek en Pantein pas raadplegen na overleg met de supervisor.

Op dit moment bestaat er onvoldoende bewijs voor het aanpassen van de individuele TAR dosering op basis van het, in vitro gemeten, remmend effect op de bloedplaatjes.

7 BELEID BIJ INGREPEN

7.1 Algemeen

De voor- en nadelen van al dan niet onderbreken van de TAR moet per patiënt en per ingreep worden afgewogen. Allereerst moet worden vastgesteld of staken noodzakelijk is, rekening houdend met het bloedingsrisico van de ingreep, de gevolgen van een bloeding (zie **tabel 11.1.2 en 11.1.3**) en het tromboserisico bij staken van de betreffende TAR/DAPT (zie **tabel 11.1.1**).

- ASA verhoogt het perioperatief bloedingsrisico met 50% en kans op majeure bloedingen met 20% maar heeft geen invloed op perioperatieve mortaliteit en transfusie van bloedproducten.
- Over niet-cardiochirurgische operaties onder clopidogrel monotherapie is de literatuur niet eenduidig. Bij het gebruik van P2Y12 receptor inhibitors mn clopidogrel (i.h.a. in combinatie met ASA) liet een recente metanalyse een 2x zo hoog (95% CI 1.13-3.73) bloedingsrisico zien (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943554>).
- DAPT wordt veelal gebruikt na stentimplantatie voor cardiale indicatie (coronairstent). Geschat wordt dat ~ 5% van de patiënten enige vorm van chirurgie hebben binnen 12 maanden. Patiënten (zonder chirurgie) waarbij DAPT gedurende een jaar wordt gecontinueerd hebben een trombose risico van 0.7% (1^e 30 dagen) en 0.4% (tot een jaar). Patiënten waarbij DAPT tijdelijk wordt gestaakt een risico van 4-5%.

Afwegingen die hierbij meegenomen dienen te worden:

1. **Hoe groot is het trombo-embolie risico** bij onderbreken van de TAR (zie bijlage **tabel 11.1.1** *risico trombo-embolie bij staken TAR*).
2. Is er bij staken een **indicatie voor overbrugging perioperatief** (zelden, bijvoorbeeld bij electieve ingrepen en absolute indicatie voor DAPT)
3. **Hoe groot is het bloedingsrisico:**
 - Patiëntgebonden risicofactoren zoals bloeding bij eerdere ingrepen, gestoorde lever- of nierfunctie, alcohol misbruik en gebruik van relevante co-medicatie (bijv NSAID's, SSRI's of combinatie van meerdere antitrombotica).
 - Het ingreepgerelateerde bloedingsrisico (zie **tabel 11.1.2** *bloedingsrisico bij ingrepen*, **tabel 0** *bloedingsrisico en beleid radiologische ingrepen*). In het algemeen geldt dat acute ingrepen een hoger bloedingsrisico hebben dan electieve ingrepen.
 - Of er sprake is van een ingreep waarbij een kleine bloeding al ernstige gevolgen kan hebben (zie **tabel 11.1.3** *ingrepen waarbij kleine bloeding al ernstige gevolgen kan hebben*)

Nb. Bij DAPT dient altijd overleg met de voorschrijver (meestal behandelend cardioloog) plaats te vinden.

7.2 Beleid per TAR

7.2.1 Acetylsalicylzuur monotherapie

Bij primaire preventie: stop. Er is in principe geen indicatie voor ASA in het kader van primaire preventie.

Bij secundaire preventie:

- Continueer acetylsalicylzuur bij cardiale chirurgie
- Continueer acetylsalicylzuur bij vaatchirurgische ingrepen (bijvoorbeeld carotis end-arteriectomie, perifere bypass, endovasculaire aneurysma reparatie en open herstel AAA en overige centrale vaatchirurgie).
- Stop acetylsalicylzuur 7-10 dagen voorafgaand aan (chirurgische) ingreep met potentieel belangrijke negatieve gevolgen bij bloeding zie **tabel 11.1.3**.
- Stop acetylsalicylzuur bij overige chirurgische ingrepen *alleen* als het risico op cardiovasculaire complicaties laag is (primaire interventie) en of bij patiënten met een hoog bloedingsrisico op basis van bijkomende factoren (overlegsituatie en risico inschatting op individuele basis)

7.2.2 Clopidogrel monotherapie

- Continueer clopidogrel bij cardiochirurgische en vaatchirurgische ingrepen (bijvoorbeeld CABG, hartklepoperaties, carotis end-arteriectomie, perifere bypass, endovasculaire aneurysma reparatie en open herstel AAA).
- Stop clopidogrel 7-10 dagen voorafgaand aan (chirurgische) ingreep met potentieel belangrijke negatieve gevolgen bij bloeding zie **tabel 11.1.3**.
- Stop clopidogrel bij electieve ingrepen met een hoog bloedingsrisico minimaal 5 dagen tevoren. Bij hoog tromboserisico overweeg clopidogrel 7-10 dagen preoperatief te staken en tijdelijk te vervangen door ASA 80-100mg. (Motivatie: mogelijkheid tot meer effectieve correctie d.m.v. bloedplaatjestransfusie bij bloedingen)
- Stop clopidogrel bij overige chirurgische ingrepen bij patiënten met een hoog bloedingsrisico op basis van bijkomende factoren (overlegsituatie en risico inschatting op individuele basis)

7.2.3 Acetylsalicylzuur-dipyridamol

Voer het beleid zoals geformuleerd voor ASA monotherapie. Stop dipyridamol 24 uur voor de ingreep. Mocht dipyridamol (als monotherapie of in combinatie met ASA) per ongeluk gecontinueerd zijn dan kan de ingreep onder dipyridamol uitgevoerd worden.

7.2.4 Dual antiplatelet therapie (DAPT)

Acetylsalicylzuur in combinatie met een P2Y₁₂ receptor inhibitor.

In het algemeen kunnen ingrepen met een laag bloedingsrisico onder DAPT zonder problemen worden verricht. (voor inschatting bloedingsrisico: zie tabel 11.1.2 voor heelkundige ingrepen, 11.1.5 voor radiologische ingrepen, tabel 3 (paragraaf 7.6.1) voor neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade)

Bij DAPT met cardiale indicatie altijd overleg met cardioloog.

Electieve niet-cardiochirurgische ingreep:

- Stel ingreep indien mogelijk uit tot minimaal 1 maand, bij voorkeur 3 maanden na BMS
- Stel ingreep indien mogelijk uit tot minimaal 3, bij voorkeur 6 maanden na drug eluting stent (DES) afhankelijk van minimale duur DAPT voor betreffende DES

- Stel ingreep indien mogelijk uit tot minimaal 12 maanden na acuut coronairsyndroom +/- interventie.

Cardiochirurgische ingreep:

Zie antistollingsprotocol CTC:

<http://qportaal.umcn.nl/iProva/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?documentid=3212aad1-be25-48d3-a8db-f2b5b6c94d4c&NavigationHistoryID=8596495&customcss=&HyperlinkID=a8687471-b01f-4c8d-a99c-1ce78c9cce19&PortalID=104>

In het algemeen kunnen vaatchirurgische ingrepen bij ontbreken andere bloedingsrisico factoren ook onder DAPT zonder problemen worden verricht.

Semispoed ingrepen (als ingreep > 5-7 dagen uitgesteld kan worden):

- Acetylsalicylzuur continueren
- clopidogrel/ticagrelor 5 dagen stop
- prasugrel 7-10 dagen stop
- zorg voor optimale hemostase

Spoedoperatie (als ingreep niet enkele dagen uitgesteld kan worden):

- Continueer DAPT
- Zorg voor optimale hemostase
- Bestel bij hoog bloedingsrisico ingrepen, afhankelijk van lokale situatie en beschikbaarheid van bloedplaatjesconcentraten, bloedplaatjes *in reserve*.
- Overweeg profylactische transfusie met bloedplaatjes bij ingrepen waarbij een kleine bloeding al ernstige gevolgen kan hebben (**Tabel 11.1.3** en **paragraaf 7.3.**)

7.3 Profylactisch bloedplaatjestransfusie bij spoedingrepen met hoog bloedingsrisico

Er bestaat onvoldoende evidence over de effectiviteit van een profylactische, potentieel protrombotische, bloedplaatjestransfusie in dit soort situaties.

Conform de recente NIV richtlijn adviseren wij het transfunderen van bloedplaatjes alléén bij levensbedreigend bloedverlies, of bloedingen waarvoor geen lokaal (chirurgische) hemostase mogelijkheid bestaat (**zie hoofdstuk 8**). Lokaal (niet gesteund door bewijs) is vanwege de eveneens aanwezige morbiditeit en mortaliteit van een bloeding ± reoperatie dit advies uitgebreid met de volgende aanbeveling:

- Spoedingrepen onder clopidogrel monotherapie of DAPT: bestel 2 bloedplaatjes-concentraten *in reserve*.
- Spoedingrepen waarbij een minimale bloeding al ernstige gevolgen heeft (**Tabel 11.1.3**) overweeg < 2 uur voor ingreep een profylactische bloedplaatjestransfusie. Transfundeer bij het gebruik van: Acetylsalicylzuur: 1 concentraat (~300 x 10⁹ bloedplaatjes), P2Y12 inhibitors: maximaal 2 concentraten, DAPT: maximaal 2 concentraten.

Houd rekening met het gegeven dat bij clopidogrel < 6 uur na inname laatste gift en bij ticagrelor < 24 uur na inname laatste gift het effect van een profylactische bloedplaatjestransfusie in het geval van

clopidogrel en prasugrel beperkt kan zijn en in het geval van ticagrelor afwezig is vanwege de aanwezigheid van de actieve component of metaboliet. Zie ook **Toelichting bij hoofdstuk 7.3 en 8.**

7.4 Beleid na TIA/herseninfarct

- Bij alle ingrepen wordt geadviseerd TAR te continueren, met uitzondering van de ingrepen met hoog risico op ernstige gevolgen van een bloeding (zie bijlage **Tabel 11.1.3**).
- CEA wordt verricht onder monotherapie TAR.
- Electieve, niet-urgente ingrepen die op medische gronden uitgesteld kunnen worden, worden bij voorkeur pas verricht na 9 maanden (minimaal na 3 maanden) na TIA/herseninfarct (Zuurbier 2013). In geval van een spoedindicatie moet individuele afweging worden gemaakt.
- Als clopidogrel gestaakt moet worden is bridging met acetylsalicylzuur 7-10 dagen pre-operatief te overwegen. Acetylsalicylzuur met persantin heeft mogelijk een (klinisch niet relevant) verhoogd bloedingsrisico ten opzichte van acetylsalicylzuur als monotherapie; zonodig kan dipyridamol 24 uur preoperatief gestaakt worden.

7.5 Postoperatief herstarten van TAR's

Gebaseerd op expert opinion doet de NIV de volgende aanbeveling:

- Hervat bij laag bloedingsrisico acetylsalicylzuur, dipyridamol of clopidogrel monotherapie 24 uur na de ingreep, mits adequate hemostase is bereikt
- Hervat bij hoog bloedingsrisico acetylsalicylzuur, dipyridamol of clopidogrel monotherapie 48 uur na de ingreep, mits adequate hemostase is bereikt.
- Hervat DAPT binnen 48 uur na operatie.

Hervat acetylsalicylzuur/clopidogrel/ticagrelor/prasugrel of andere bloedplaatjesremmer met een adequate oplaaddosis die past bij het voorgeschreven middel.

Voor schematische samenvattingen van het peri-operatieve beleid bij TAR/DAPT gebruik zie 11.1.6

7.6 TAR en anesthesie

7.6.1 Neuraxisblokkade

Voor de handelswijze bij een neuraxisblokkade wordt verwezen naar de Richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling Inclusief: perifere zenuw en interventionele pijntechnieken uit 2014

Tabel 3. Neuraxisblokkade

Middel	Tijdsinterval laatste gift en neuraxisblokkade	Tijdsinterval neuraxisblokkade en volgende gift	Tijdsinterval laatste gift en verwijderen neuraxiscatheter	Tijdsinterval verwijderen neuraxis-catheter en volgende gift	Toediening met neuraxiscatheter in situ
Acetylsalicylzuur	Continueren	Continueren	Continueren	Continueren	Continueren
Clopidogrel	5-7 dagen stop	7 uur stop	Niet aanbevolen bij catheter in situ	7 uur stop	Niet aanbevolen bij catheter in situ
Acetylsalicylzuur + Dipyridamol	Continueren	Continueren	Continueren	Continueren	Continueren
Acetylsalicylzuur + clopidogrel	Acetylsalicylzuur continueren Clopidogrel 5-7dg stop	Acetylsalicylzuur continueren Clopidogrel 7 uur stop	Niet aanbevolen bij catheter in situ	Acetylsalicylzuur continueren Clopidogrel 7 uur stop	Niet aanbevolen bij catheter in situ
Acetylsalicylzuur + ticagrelor	Acetylsalicylzuur continueren Ticagrelor 5 dg stop	Acetylsalicylzuur continueren Ticagrelor 7 uur stop	Niet aanbevolen bij catheter in situ	Acetylsalicylzuur continueren Ticagrelor 7 uur stop	Niet aanbevolen bij catheter in situ

7.6.2 Liquorpunctie en/of intrathecale therapie bij patiënt met TAR en trombocytopenie

Bloedplaatjes > 80 x 10⁹/l

- Monotherapie acetylsalicylzuur, monotherapie clopidogrel, of combinatie acetylsalicylzuur /dipyridamol: geen specifieke maatregelen
- Ticagrelor of Prasugrel maak een individuele risico-afweging voor de indicatie en maak een beoordeling op basis van additionele bloedingsrisico's. Indien mogelijk stop P2Y12 inhibitor 5-7 dagen en waar nodig bridge met acetylsalicylzuur. Indien harde indicatie voor LP voer procedure uit onder gebruik P2Y12 inhibitor

Bloedplaatjes 50-80 x 10⁹/l

- Indien acetylsalicylzuur /P2Y12 inhibitor niet gestaakt kan worden maak bij een aantal ≥ 50 tot 80 x 10⁹/L een individuele risico-inschatting op basis van additionele risicofactoren (procedure, comorbiditeit, medicatie, te verwachten stijging op korte termijn).
- Indien spoed indicatie overweeg transfusie 1 bloedplaatjesconcentraat voor LP

Bloedplaatjes < 50 x 10⁹/l

- Voer procedure uit na transfusie 1 bloedplaatjesconcentraat

Bloedplaatjes < 20 x 10⁹/l

- Herevaluatie indicatie lumbaalpunctie en overweeg eventueel empirisch te behandelen en af te zien van een lumbaalpunctie
- Indien spoedindicatie transfundeer maximaal 2 bloedplaatjesconcentraten en voer procedure uit.

7.6.3 Perifere zenuwblokkades

De meest ernstige complicatie die zou kunnen optreden bij uitvoering van een perifere zenuwblokkade in combinatie met antistollingsmiddelen, is het optreden van ernstige bloeding met transfusie behoefte. Dit lijkt op te treden bij perifere zenuwblokkades die kunnen resulteren in een retroperitoneaal hematoom (psoas-compartiment, lumbale 4 paravertebraal blok). Neurologische schade als gevolg van een bloeding treedt slechts incidenteel op en heeft een gunstige prognose (herstel binnen 12 maanden).

Het advies wat betreft TAR en perifere zenuwblokkades is afhankelijk van de indeling naar potentieel nadelige gevolgen (**Tabel 11.1.3**):

- Voer perifere zenuwblokkades (met name in categorie 'ernstig') preferentieel uit middels echografie (of röntgen doorlichting) om eventuele vaatstructuren te identificeren.
- Voer perifere zenuwblokkades in de categorie 'bepaalde nadelige gevolgen' van een bloedingscomplicatie' uit zonder staken van de trombocytenaggregatieremmers.
- Voer perifere zenuwblokkades in de categorie 'intermediair nadelige gevolgen' van een bloedingscomplicatie' uit met volgende voorzorgsmaatregelen:
 - o Bij gebruik van 1 TAR, TAR continueren
 - o Bij gebruik NSAID, geen consequenties
 - o Bij gebruik 1 TAR icm NSAID, geen consequenties
 - o Bij gebruik van een combinatie van TAR's tijdsduur respecteren:
 - Aanbevolen tijdsinterval tussen laatste gift antistollingsmiddelen en uitvoeren perifeer blok: acetylsalicylzuur geen, ADP-receptorantagonist 7 dagen ^(a)
 - Aanbevolen tijdsinterval tussen uitvoering perifeer zenuwblok en volgende gift antistollingsmiddelen: acetylsalicylzuur geen, ADP-receptorantagonist 8 uur
 - Aanbevolen tijdsinterval tussen laatste gift antistollingsmiddelen en verwijderen perifere catheter: acetylsalicylzuur geen, ADP-receptorantagonist 7 dagen ^(a)
 - Aanbevolen tijdsinterval tussen verwijderen perifere catheter en volgende gift antistollingsmiddelen: acetylsalicylzuur geen, ADP-receptorantagonist 8 uur
 - Toediening met perifere zenuwblokkade catheter in situ niet aanbevolen bij combinatie acetylsalicylzuur/ADP-receptor antagonist ^(a)
 - o Volg bij perifere zenuwblokkades in de categorie "Ernstig" in alle gevallen de aanbevelingen voor neuraxisblokkade (**tabel 3** op blz 38).

(a) Een uitzondering is duale therapie acetylsalicylzuur en ADP-receptorantagonist, wegens een cardiale indicatie waarbij beide middelen niet gestaakt dienen te worden wegens het hoge risico op een stenttrombose en een indicatie bestaat voor perifere zenuwblokkade

Tabel 4. Perifere zenuwblokkades: Indeling naar de potentieel nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie (categorie)

Beperkt		Intermediair		Ernstig	
Superficiële blokkaden	Plexus cervicalis superficialis en intermediair	Diepe perivasculaire blokkaden	Interscaleen	Wortel blokkade	Diepe pl. Cervicalis blok Cervicaal
	Distale zenuwen vanaf de proximale humerus		Infraclaviculair		
	N. saphenus		N(n).intercostalis	Paravertebraal blok	Cervicaal
	N. suralis		n. ischiadicus		Lumbaal
	N. tibialis		n. pudendus		Psoas
Fascie-blok	Ilio-inguinalis			Sympathicus	Ggl stellatum
	Transeversus abdominis blok				
	Fascia lata	Paravertebraal blok	Thoracaal		
Superficieel perivasculair blokkaden	Supraclaviculair				
	Axillair				
	N. femoralis				
	N. obturatorius				
	N. poplitea				

7.7 TAR en tandheelkundige ingrepen

In het algemeen hebben dento-alveolaire ingrepen een laag bloedingsrisico. Monotherapie met acetylsalicylzuur, dipiridamol, clopidogrel en de combinatie acetylsalicylzuur en dipiridamol, hoeft NIET gestaakt te worden bij (een van de) onderstaande (chirurgische) ingrepen, mits er deugdelijke hemostase bereikt wordt.

- Tand en kiesextracties
- Verwijderen van een verstandskies
- Apexresectie
- Parodontale behandelingen
- Abcesincisie
- Plaatsen van maximaal 3 implantaten

Als pijnstiller heeft paracetamol de voorkeur en dienen NSAID's te worden vermeden.

Bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur en clopidogrel moet één van beide of het combinatiepreparaat in overleg met de indicierend specialist (meestal cardioloog of neuroloog) tijdelijk gestaakt worden. Is dit niet toegestaan of zijn uitgebreidere ingrepen noodzakelijk dan volgt verwijzing naar een mond- kaak- aangezichtschirurg. In dat geval zal de ingreep klinisch plaatsvinden. Zo nodig vindt overleg plaats met de stollingsarts hematologie.

In geval van gebruik TAR of DAPT worden onderstaande maatregelen geadviseerd:

- Atraumatisch opereren en de (extractie)wond hechten
- Zo nodig hemostatische middelen gebruiken (Willospan®, Spongostan®, Surgicel®, bonewax etc.)
- Bij voorkeur verdoven via infiltratie of ligamentaire anesthesie in plaats van gebruik van een mandibulair blok (risico op hematoomvorming)
- Zorg dat schriftelijke en mondelinge instructies over nabloeding zijn gegeven
- Laat de patiënt de praktijk/kliniek pas verlaten als de bloeding is gestopt

Bij een nabloeding 4dd 2 minuten spoelen met tranexaminezuur 5% mondspoeling 10ml (niet doorslikken). Eventueel een in tranexaminezuur gedrenkt gaasje 2 minuten op de wond houden.

8 BELEID BIJ BLOEDINGEN

Het gebruik van TAR's gaat gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Resultaten over in welke mate pre-existent TAR gebruik de uitkomst van een ernstige bloeding beïnvloedt zijn niet eenduidig. Een specifiek antidotum voor TAR's is (nog) niet beschikbaar. Potentiële behandelopties bij een ernstige bloeding onder TAR gebruik zijn:

- primair lokale hemostase maatregelen in combinatie met het optimaliseren van het hematocriet (> 0.25)
- bloedplaatjestransfusie en medicijnen die de primaire hemostase (DDAVP) beïnvloeden of de fibrinolyse (tranexaminezuur) remmen.

Bloedplaatjestransfusies

Bij bloedingen onder TAR gebruik is er op dit moment onvoldoende bewijs dat deze effectief zijn in het verbeteren van de uitkomst. Bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding is er **geén** indicatie voor een bloedplaatjes transfusie. Het ontvangen van een bloedplaatjestransfusie blijkt geassocieerd met een slechtere uitkomst en een slechtere prognose dan de standaardbehandeling zonder bloedplaatjestransfusie. Ook bij patiënten met een gastro-intestinale bloeding zijn er aanwijzingen uit een observationele studie dat een bloedplaatjes-transfusie is geassocieerd met een slechtere uitkomst.

Op basis van expert opinion (NIV richtlijn 2015) wordt aanbevolen alléén dan bloedplaatjes te transfunderen als bij ernstige en levensbedreigende bloedingen onder TAR alternatieven (zoals lokale chirurgische, endoscopische of radiologische hemostase) (op dat moment) ontbreken.

DDAVP

Overweeg DDAVP 0.3 ug/kg*: bij persisterend diffuus bloedverlies na transfusie van 2 bloedplaatjes concentraten, correctie fibrinogeen en overige stollingsparameters. Contra-indicaties hiervoor zijn instabiele angina pectoris en decompensatio cordis. Zie ook Qportaal protocol DDAVP (desmopressine, minrin®), behandeling volwassenen

<http://qportaal.umcn.nl/iProva/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?documentid=99a06267-e285-4195-86c6-841d3e5cda63&NavigationHistoryID=5978767&customcss=&HyperlinkID=00000000-0000-0000-0000-000000000000&SearchQuery=desmopressine>.

** Hierbij wordt bewust afgeweken van de NIV richtlijn. De werkgroep is van mening dat DDAVP te overwegen valt bij levensbedreigende situaties, waarbij eerdere interventies onvoldoende effect hadden.*

Dosering bloedplaatjesconcentraat bij levensbedreigende bloedingen

- ASA : 1 concentraat
- P2Y₁₂ remmers (prasugrel, ticagrelor en clopidogrel): maximaal 2 concentraten.
- DAPT: max 2 concentraten

Zie ook **Toelichting bij hoofdstuk 7.3 en 8** en samenvatting in schematische vorm **11.1.7**

9 VERANTWOORDING

In juni 2015 is een werkgroep samengesteld met diverse leden vanuit verschillende specialismen en ondersteunende specialismen en vanuit verschillende ziekenhuizen (Radboudumc, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Sint Maartenskliniek, Maasziekenhuis Pantein). Doel was te komen tot een gezamenlijk protocol met optimalisatie van eenheid en beleid in de regio Nijmegen. Vanaf 2021 is het Bernhoven ziekenhuis ook aangesloten bij de regionale besprekingen.

Evaluatie van deze richtlijn zal plaatsvinden door de werkgroep, die hiervoor 3-4x/jaar bijeenkomt.

Leden werkgroep:

Radboudumc

Dr. J. Leentjens, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Prof. Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog
Prof. Dr. G. Rongen, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Dr. E. Klappe, internist-vasculair geneeskundige
Dr. B. Laros, internist-hematoloog
Dr. Marlijn Hoeks, internist-hematoloog
Dr. C. Camaro, cardioloog
Dr. M. Brouwer, cardioloog
Dr. HJ. Dieker, cardioloog
Prof. Dr. RJ van Geuns, cardioloog
Dr. E. van Dijk, neuroloog
Dr. A. Tuladhar, neuroloog
Dr. S. Renes, anesthesioloog
Dr. M. Warlé, vaatchirurg
Drs. M. Arntz, interventieradioloog
Dr. W. Hagmolen of ten Haven, longarts
Dr. O. van der Heijden, gynaecoloog
Dr. D. Jansen, geriater
Dr. J. de Rijks-Engwegen, ziekenhuis apotheker

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Dr. A. Rolink, cardioloog
Drs. W. Barendregt, vaatchirurg
Drs. J. Bos, ziekenhuisapotheker
Drs. M. Snoeck, anesthesioloog
Drs. A. Esselink, internist-vasculair geneeskundige
Drs. M. Schouten, vigilantiearts antistolling en arts INR trombosedienst
Drs. G. van Dijk, neuroloog

Meelezende specialisten CWZ:

Dr. Justus Jansen, orthopeed
Dr. Adriaan Tan, MDL-arts
Dr. Sibrand Houtman, anesthesioloog-intensivist
Drs. Joris van de Leur, internist-intensivist
Dr. Bart Boll, chirurg

Sint Maartenskliniek

Dr. B. van de Bemt, apotheker

Maasziekenhuis Pantein Boxmeer

Drs. C.F. Schaars, internist

Drs. M. van Soest, ziekenhuis apotheker

Drs. F. Willems, neuroloog

Bernhoven Ziekenhuis Uden

Drs. M. Maas, internist

Drs. Tamara Jagmont, ziekenhuis apotheker

Dr Perry Jaspers, orthopedisch chirurg

Arko Scheepmaker, cardioloog

Joy Lion, neuroloog

Bart van de Langerijt, neuroloog

Andre van Petersen, vaatchirurg

Overig

Dr. M.van Herwaarden, openbaar apotheker

Drs. M. ter Berg, kaderhuisarts hart- en vaatziekten

Drs. B. van der Steeg, apotheker

Drs. W.J. Kluter, tandarts

Drs. P Moriarty, trombosedienst

10 VERKLARENDE WOORDENLIJST

AAA	Abdominaal aorta aneurysma
ADP	Adenosine diphosphate
AF	Atriumfibrilleren
AMI	Acuut myocardinfarct
ASA	Acetylsalicylzuur (Ascal)
BMS	Bare metal stent
CABG	Coronary artery bypass grafting
CAS	Carotis artery stent
CEA	Carotis endarteriectomie
COX	Cyclo-oxygenase
CVRM	Cardiovasculair risicomanagement
DAPT	Dual antiplatelet therapy
DDAVP	Desamino D arginine vasopressine
DES	Drug eluting stent
ICD	Inplanteerbare cardioverter defibrillator
MDS	Myelodysplastisch syndroom
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PAV	Perifeer arterieel vaatlijden
PCI	Percutane coronaire interventie
PTA	Percutane transluminele angioplastie
TAR	Trombocytenaggregatieremmer(s)
TIA	Transient ischemic attack
VKA	Vitamine K antagonist (bijvoorbeeld acenocoumarol, fenprocoumon)

11 BIJLAGEN

11.1Tabellen

11.1.1 Tabel Risico trombo-embolie bij staken TAR

Laag	Middelgroot	Hoog
Primaire preventie*	Secundaire preventie** • >12 weken na AMI, herseninfarct, PCI zonder stenting, BMS, TIA • > 12 mnd na DES of hoog risico stent(s)	• < 12 weken na AMI, herseninfarct, BMS, PCI, TIA met ABCD2 score > 4 • < 12 mnd na DES plaatsing • hoog risico stent(s) • cardiale ingreep (CABG, PCI), carotis endarteriectomie, vasculaire bypass chirurgie
		als hoog risico stents gelden • lange stents (>36 mm) • proximale of overlappende stents • multiële stents • stents in chronische totale occlusie • stents in kleine vaten of bifurcatieafwijkingen

* Primaire preventie is in de geneeskunde de naam van maatregelen die ten doel hebben een eerste ziekte-episode te voorkomen, waarbij dus in principe gezonde mensen, vaak zelfs zonder klachten, worden behandeld

** Bij secundaire preventie worden ziekten of afwijkingen in een vroeg stadium opgespoord bij personen. De ziekte kan daardoor eerder worden behandeld, zodat deze eerder geneest of niet erger wordt. Patiënten hebben dus al een event doorgemaakt, zoals myocardinfarct, herseninfarct, perifeer vaatlijden.

11.1.2 Tabel Bloedingsrisico ingrepen

Laag bloedingsrisico	Intermediair bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
Cardiologie - Hartkatheterisatie - Ritme-ablaties	Longziekten/cardiologie - Bronchoscopie met bipten - Thoraxdrain - Pericardioscentesis - Pacemaker/ICD plaatsing	Thoraxchirurgie/cardiologie - Longoperatie - Mediastinoscopie - Hartoperatie
	Heelkunde - Open cholecystectomie - Adrenalectomie - Mamma amputatie - Onco/trauma amputatie - Laparoscopische chirurgie	Heelkunde - Bekkenchirurgie - Heup/femur chirurgie - Vaatchirurgie (inclusief carotis) - Niertransplantatie - Halschirurgie - Open resecties van slokdarm/maag/darm/lever/pancreas/milt. - Microscopische chirurgie
	Neurochirurgie ³ - Perifere zenuw ingrepen	Neurochirurgie overig
		Urologie - Open nefrectomie - Blaaschirurgie - Prostatectomie ¹ - percutane nefrolitholapaxie
	Plastische chirurgie - Alle grote reconstructies - Vaatmalformaties	
	Orthopedie - Schouderchirurgie - Standaard gewrichtspuncties	Orthopedie - Open wervelchirurgie - Heupchirurgie (incl THP) - Kniechirurgie (incl TKP)
Tandheelkunde - Kiesextracties tot 3 kiezen - operatieve verstandskies verwijdering - parodontale behandelingen - operatieve wortelkanaalbehandelingen - abcesincisie - plaatsen van implantaten	KNO/kaakchirurgie - Mond(bodem) chirurgie - Osteotomieën - Septumcorrectie - (Adeno) tonsillectomie - Kiesextractie > 3 kiezen	KNO/kaakchirurgie - Orbita/oorchirurgie - Kaakreconstructie
	Gynaecologie - Laparotomie - Reconstructies - Bekkenbodemchirurgie - Voor-/achterwand plastiek	Gynaecologie - Sectio ceasarea - Abortuscurettagage - Partus
Oogheelkunde - Cataract- en glaucoom-operatie - Netvlieschirurgie (exclusief tractionele netvliesloslating bij proliferatieve diabetische retinopathie of maculabloeding)	Oogheelkunde - Netvlieschirurgie in geval van tractionele netvliesloslating bij proliferatieve diabetische retinopathie of maculabloeding	Oogheelkunde ² - orbitachirurgie

- Strabismuschirurgie (exclusief doornemen musculus obliquus inferior) - Ooglidingrepen zonder openen van het septum orbitale	- Strabismuschirurgie in geval van doornemen musculus obliquus inferior - Ooglidingrepen met doornemen van het septum orbitale	
Anesthesiologie - Perifere zenuwblokkade categorie beperkte nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie (zie ook tabel 3) Pijneneeskunde - Interventionele pijntechnieken conform perifere zenuwblokkade met laag geschat potentieel risico op een ernstige bloeding (zie ook tabel 7)	Anesthesiologie - Neuraxis blokkade (spinaal/epiduraal) – bij gebruik TAR/LMWH/UFH/VKA - Perifere zenuwblokkade met intermediaire nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie bij gebruik TAR/LMWH/UFH/VKA (zie ook tabel 3) Pijngeneeskunde - Interventionele pijntechnieken conform perifere zenuwblokkade met intermediaire nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie bij gebruik TAR/LMWH/UFH/VKA (zie ook tabel 7)	Anesthesiologie - Neuraxis blokkade (spinaal/epiduraal) – bij gebruik DOAC - Perifere zenuwblokkade met relatief hoog risico bloedingscomplicaties bij gebruik DOAC (zie ook tabel 3) Pijngeneeskunde - Interventionele pijntechnieken conform Perifere zenuwblokkade met relatief hoog risico bloedingscomplicaties bij gebruik DOAC (zie ook tabel 7)
MDL/interne geneeskunde - Diagnostische endoscopie (gastro-/colonoscopie incl bipten) - Diagnostische ballongeassisteerde enteroscopie - Video capsule endoscopie - Endo-echografie zonder FNA - Beenmerg biopsie	Interne Geneeskunde/MDL - Blinde ascites/pleura-punctie - ERCP met endoprothese zonder papillotomie	Interne Geneeskunde/MDL⁴ - Poliepectomie - Papillotomie bij ERCP (bilair of pancreas) - Therapeutische ballongeassisteerde enteroscopie - Dilataties hol orgaan van de GE tract - PEG/PEJ-plaatsing^b - Endo-echografie met FNA - Endoscopische coagulatie/hemostase - Ablatie technieken - Therapeutische EUS (WON, PD, CBD, galblaas en maag-drainage, rendez-vous technieken) - Endoscopische mucosale resectie (EMR) - Endoscopische submucosale dissectie (ESD) - Rubberbandligatie bij slokdarmvarices en hemorrhoiden Argon plasma coagulatie - Barrett's ablatie

		- Stentplaatsing zonder dilatatie - Endoscopische Zenkerbehandeling
Neurologie - spierbiopsie - EMG	Neurologie - Lumbaalpunctie ⁵	
Dermatologie - Kleine dermatologische excisies		
Algemeen: - Vena- of arteriepuncties met goede hemostase mogelijkheden - Intra musculaire injecties en vaccinaties (< 1ml)	Algemeen - Intra musculaire injecties en vaccinaties (> 1ml)	

Laag/intermediair/hoog risico komt overeen met klinisch niet significant/laag/hoog risico van de NIV richtlijn

1. Voor transurethrale prostaatrectomie, open prostatectomie (Hryntschak) en percutane nefrolitholapaxie (PNL) zie 11.1.3
2. Voor ingrepen in achterste oogkamer zie 11.1.3
3. Voor neurochirurgie/intracraniele en intrathecale ingrepen zie 11.1.3
4. Voor lever-, milt- en nierbiopsie zie 11.1.3
5. Voor een lumbaalpunctie mag clopidogrel in principe gecontinueerd worden, verder geldt het beleid zoals voor andere ingrepen met een intermediair bloedingsrisico

11.1.3 Tabel Ingrepen waarbij kleine bloeding ernstig gevolg kan hebben

Ingrepen waarbij een minimale bloeding al ernstige gevolgen kan hebben en waarbij TAR (ook Ascal) moet worden gestaakt
• Intracranieële en intrathecale ingrepen* • Extradurale wervelkolomchirurgie* • Trabeculectomie, perforerende corneatransplantatie en DALK*Nier- milt, of leverbiopsie • Nefrostomiecatheter (NSK) • TIPS • Radiofrequente ablatietherapie lever/pancreas/nier/long/milt • Transurethrale prostaatrectomie, open prostatectomie (Hryntschak) en percutane nefrolitholapaxie (PNL) • Ingrepen bij patiënten met niet-farmacologische hemostasestoornis waardoor zij verhoogd risico hebben op bloedingen (bv hemofilie en van Willebrand). • Ter overweging: patiënten met een hoog ziekenhuis-opname bloedingsrisico op basis van het crusade scoring systeem (score van >40 is hoog en geassocieerd met een ziekenhuis bloedingsrisico van > 9,4%). Zie http://jaha.ahajournals.org/content/4/12/e002524.full.pdf+html)

* Bij intracranieële en intrathecale ingrepen, bij extradurale wervelkolomchirurgie en bij ingrepen in achterste oogkamer moet volgens de richtlijn 7-10 dagen gestopt worden met acetylsalicylzuur. Overige ingrepen moet acetylsalicylzuur 5-7 dagen gestopt worden voor de ingreep.

11.1.4 Toelichting bij hoofdstuk 7.3 en 8

Toelichting dosering bloedplaatjesconcentraten:

In voorkomende gevallen is het bloedplaatjesremmend effect van acetylsalicylzuur met ~ 1 bloedplaatjesconcentraat blijvend te corrigeren (~300 x 10⁹ bloedplaatjes = 20-30% niet geremde bloedplaatjes). Vanwege de T_{1/2} van het medicament en de actieve metabooliet is een bloedplaatjestransfusie < 6 uur na inname clopidogrel en prasugrel weinig effectief en variabel en zijn ~2-3 concentraten nodig (op basis van in vitro experimenten herstel ADP aggregatie response na > 40%-60% niet geremde bloedplaatjes). Bloedplaatjes transfusie < 24 uur na inname ticagrelor is ineffectief en zal alleen het vaak bijkomend ASA effect corrigeren. Daar zowel de washout na staken als het effect van een bloedplaatjes transfusie sterk variabel is kan bij gebruik clopidogrel/pasugrel (eventueel ticagrelor) in (spoed)situaties met een hoog bloedingsrisico of levensbedreigende bloedingen het meten van de “resterende” trombocytenfunctie bijdragend zijn bij het vaststellen van het transfusiebeleid (zie Hoofdstuk 6 laboratoriumtesten). Neem in dat geval contact op met dd. stollingsarts Radboudumc volwassenen. Voor CWZ, Sint Maartenskliniek en Pantein pas raadplegen na overleg met de supervisor.

11.1.5 Tabel bleedingsrisico bij radiologische ingrepen

Indien de ingreep in het bleedingsrisico tabel niet staat, neem dan contact op met de interventieradioloog

Verrichtings-categorie	Laag bleedingsrisico	Intermediair bleedingsrisico	Hoog bleedingsrisico
Biopsie	- Ascitesvocht - Barbotage - Extra-abdominale/ thoracale biopsies - Gewrichtbiopsie - Oppervlakkige lymfeklieren/weke delen (afdrukken wel mogelijk) - Schildklier puncties - Diagnostische pleurapunctie - mammabiopsie	- Bot biopsie - Intra-abdominale/ intrathoracale/ retroperitoneale biopsies - Transjugulair leverbiopsie - Prostaat	
Drainage	- Absces extra-abdominaal - Ascitesvocht - Drainwissel	- Pleuradrainage, pleuradrain plaatsing - Absces drainage intra-abdominaal/intrathoracaal/ retroperitoneaal	- Galblaas - Galwegen (<i>PTCD plaatsing</i>) - Lever
Overige puncties	- Gewrichtspuncties		- Myelografie
Vasculaire interventies	- Ongetunnelde centrale lijn plaatsing - Vena cava filter plaatsing/verwijderen - Veneuze sampling - Diagnostische angio veneus/arterieel zonder interventie - Arteriële of veneuze punctie inclusief PICC-plaatsing - Flebografie	- Plaatsing getunnelde centrale lijn (<i>Perma-cath/PAC/Hickman</i>) - (<i>poging tot</i>) Vasculaire interventies <7Fr (<i>met goede hemostase-mogelijkheid na ingreep</i>)* - Veneuze interventies (<i>exclusief Vena Cava filter plaatsing/verwijdering, v. porta embolisatie en TIPS</i>) - PTA shunt	- (Vasculaire interventies >7Fr (<i>OF <7Fr zonder mogelijkheid tot goede hemostase-mogelijkheid na ingreep</i>)) - Alle interventies ism Vaatchirurgie - Vv. porta embolisatie
Non vasculaire interventies		- JJ-catheter plaatsen - Scleroseren cyste - RFA bot - Cryo prostaat - Uterus embolisatie - radioembolisatie - echo-geleide lumbaalpunctie	- Gastrostomie (<i>PEG</i>) - Emboliseren ABC

PAC: porth-a-cath; RFA: radio frequente ablatie; TACE, trans arteriële chemo-embolisatie.

Angiografie tot 7 Fr sheat betreft bijvoorbeeld: angiografie bekken-benen, CTAP, embolisatie vm, embolisatie tumor, trombolyse, trombolyse voor arteriële occlusie extremititeit, trombosuctie, ballon occlusie carotis, cerebrale diagnostisch angiografie, embolisatie aneurysma cerebri (coiling), embolisatie avm cerebri, spinaal angiografie,

Angiografie 7Fr sheat en groter: CERAB procedure, stroke (intra arteriële trombolyse/-suctie).

Voor lever-, milt- of nierbiopsie, TIPS plaatsing, radiofrequente ablatietherapie lever/ pancreas/nier/long/milt of NSK-plaatsing zie 11.1.3!

11.1.6 Peri-operatieve schema's TAR/DAPT

Beleid bij electieve ingrepen

Middel	Ingreep met laag bloedingsrisico*	Ingreep met intermediair/hog bloedingsrisico*	Ingreep waarbij kleine bloeding ernstige gevolgen kan hebben	Cardiale chirurgie/ vaatchirurgie
Acetylsalicylzuur (ASA) - Primaire preventie - Secundaire preventie	Stop 7-10 dagen Continueer	Stop 7-10 dagen Continueer	Stop 7-10 dagen Stop 5-7 dagen**	Continueer Continueer
Clopidogrel *** - Laag trombose risico - Hoog trombose risico	Continueer Continueer	Stop 5-7 dagen Vervang door ASA 7-10 dagen tevoren	Stop 5-7 dagen** Stop 5-7 dagen**	Continueer Continueer
ASA + Dipyridamol	Continueer	Continueer	ASA stop 5-7 dagen tevoren**; Dypiridamol stop 24u tevoren.	Continueer
DAPT (dubbele antiplaatjes remming) ASA +/- Clopidogrel +/- Ticagrelor/Prasugrel	Continueer	Overleg altijd (met cardioloog)! Stel de ingreep zo mogelijk uit - Bare Metal Stent (BMS): minimaal 1 maand, voorkeur > 3 maanden - Drug Eluting Stent (DES): minimaal 3 maanden, voorkeur > 6 maanden - Acuut coronair syndroom: >12 maanden		

* Voor inschatting bloedingsrisico zie [tabel 11.1.2](#) voor heelkundige ingrepen, 11.1.5 voor radiologische ingrepen, [tabel 3 \(paragraaf 7.6.1\)](#) voor neuraxis-blokkade en hoog risico perifere zenuw-blokkade

** Zie [11.1.3](#). voor inschatten van bloedingsrisico bij ingrepen waarbij kleine bloeding al ernstige gevolgen kan hebben. Let op: Bij intracraniele en intrathecale ingrepen, bij extradurale wervelkolomchirurgie en bij ingrepen in achterste oogkamer moet volgens de richtlijn 7-10 dagen gestopt worden met acetylsalicylzuur.

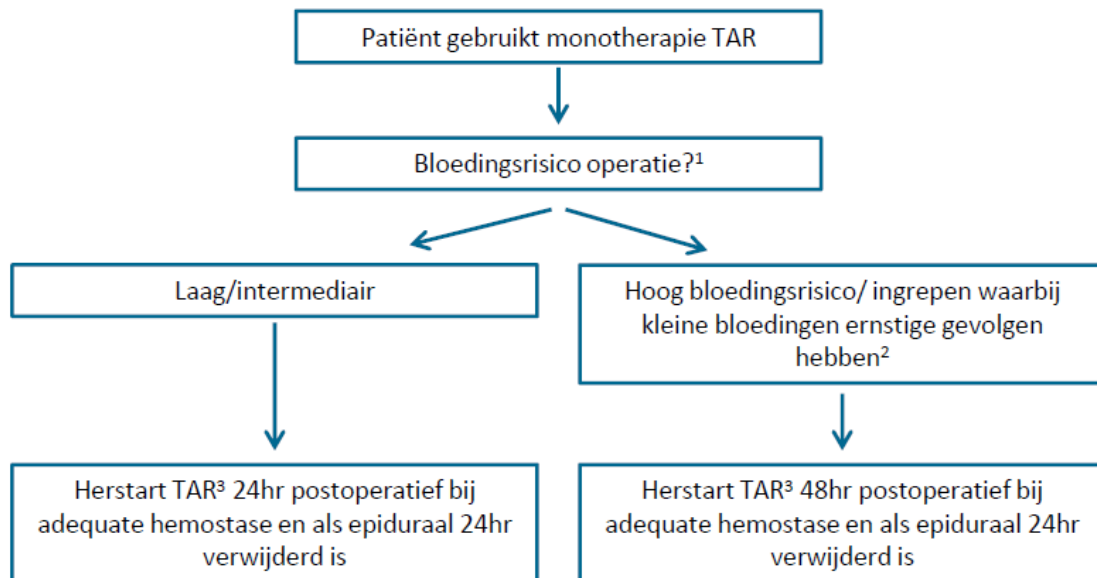
*** voor inschatting trombose risico bij gebruik clopidogrel overleg met behandelend arts, overleg altijd met de neuroloog igv TIA/CVA < 9 maanden geleden.

Beleid bij niet-electieve ingrepen

Middel	Semi-spoed	Spoed
Algemeen	- Optimale hemostase	- Optimale hemostase - Bij hoog bloedingsrisico ¹ bloedplaatjes in reserve ² - Overweeg bij ingrepen waarbij een kleine bloeding al ernstige gevolgen kan hebben profylactische bloedplaatjes transfusie ^{3,4}
Acetylsalicylzuur (ASA)	- Continueer	- Continueer
Clopidogrel/ ticagrelor	- Stop 5 dagen tevoren	- Continueer
Prasugrel	- Stop 7-10 dagen tevoren	- Continueer

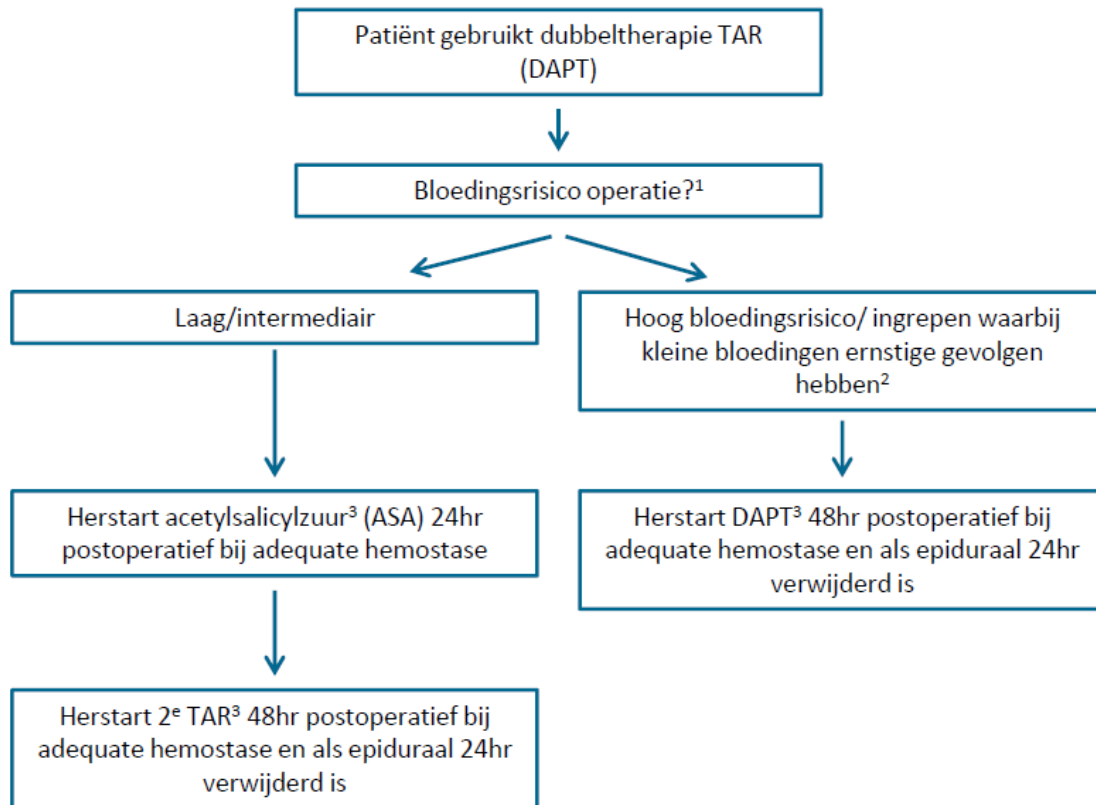
1. Voor inschatting bloedingsrisico zie tabel 11.1.2 en 11.1.5
2. Transfunderen van bloedplaatjes alleen bij levensbedreigend bloedverlies of onmogelijkheid tot lokale hemostase.
3. Voor ingrepen met potentieel ernstige gevolgen bij een kleine bloeding zie tabel 11.1.3.
4. <2 uur voor de ingreep transfusie; bij ASA: 1 concentraat; clopidogrel/ticagrelor/prasugrel/dubbele TAR (DAPT) max 2 concentraten

Postoperatief beleid



1. Voor inschatten bloedingsrisico zie tabel 11.1.2 en 11.1.5
2. Voor ingrepen met potentieel ernstige gevolgen bij een kleine bloeding zie tabel 11.1.3
3. Herstarten met adequate oplaaddosis van TAR

Postoperatief beleid

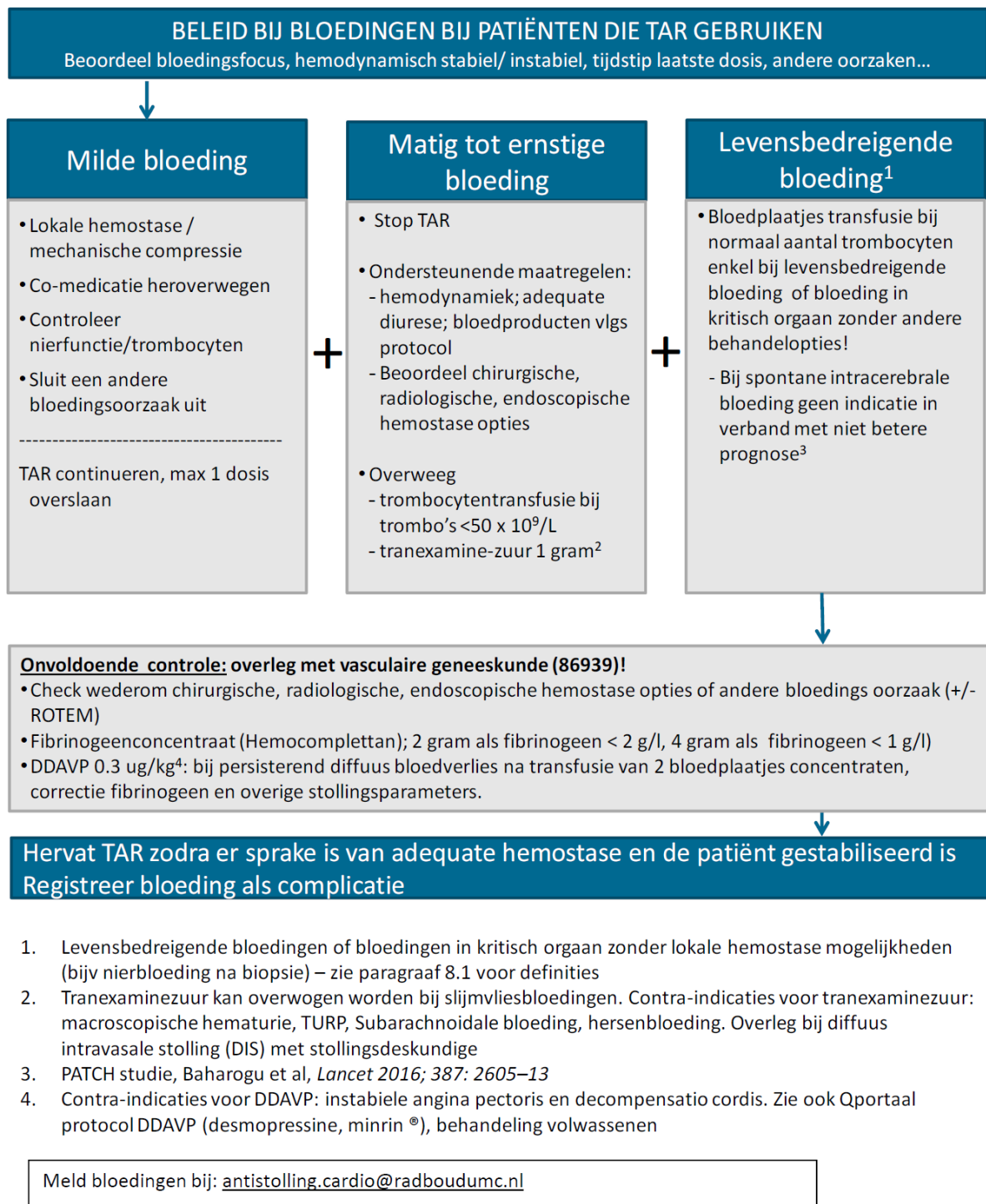


1. Voor inschatten bloedingsrisico zie tabel 11.1.2 en 11.1.5

2. Voor ingrepen met potentieel ernstige gevolgen bij een kleine bloeding zie tabel 11.1.3

3. Herstarten met adequate oplaaddosis van TAR

11.1.7 Beleid bij bloedingen bij patiënten die TAR/DAPT gebruiken



Bloeding onder DAPT

Gezien het inherent verhoogde trombotische risico bij patiënten die DAPT gebruiken, zijn er voor patiënten met een bloeding onder DAPT enkele overwegingen in aanvulling op bovenstaand schema. Bij gebrek aan gerandomiseerde studies zijn deze overwegingen vooral gebaseerd op expert opinion^{1,2}. Belangrijk om te realiseren is dat bij een bloeding staken van een TAR weinig effect heeft als acute behandeling van de bloeding gezien de werkingsduur van een TAR.

Milde bloeding: continueer DAPT. Afhankelijk van trombotisch en bloedingsrisico: overweeg om de behandelduur met DAPT te verkorten of over te stappen naar een minder krachtige P2Y12 remmer (bv. clopidogrel).

Matig-ernstige bloeding: overweeg om DAPT tijdelijk te staken en patiënt tijdelijk te behandelen met monotherapie met een TAR (bij voorkeur een P2Y12 remmer). Hervat DAPT zodra dit veilig is, maak hierbij per patiënt een individuele afweging waarbij het trombotisch risico en bloedingsrisico meegenomen worden. Overweeg om de behandelduur met DAPT te verkorten of over te stappen naar een minder krachtige P2Y12 remmer (bv. clopidogrel).

Levensbedreigende bloeding: stop DAPT. Na stabiliseren van patiënt en adequate hemostase: heroverweeg op basis van trombotisch risico en bloedingsrisico de indicatie voor DAPT of monotherapie met een TAR (bij voorkeur P2Y12 remmer)

Bij aanpassingen van DAPT dient altijd overleg met de behandelend cardioloog plaats te vinden.

¹ Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018; 39(3): 213 – 260.

² Alnima T et al. Behandeling van bloedingen onder duale antiplaatjetherapie. FocusVasculair 2021; jaargang 6, editie 4

12 REFERENTIES

[1-87]

1. Lareb.
2. Richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling Inclusief: perifere zenuw en interventionele pijntechnieken. 2014.
3. Richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden. 2016.
4. Conceptrichtlijn Herseninfarct en hersenbloeding. 2016.
5. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2016.
6. Aboyans, V., et al., 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2017.
7. Agarwal, S., Platelet function testing in cardiac surgery. *Transfus Med*, 2016. **26**(5): p. 319-329.
8. Allemang, M.T., et al., Prescribing patterns of antiplatelet agents are highly variable after lower extremity endovascular procedures. *Ann Vasc Surg*, 2013. **27**(1): p. 62-7.
9. Authors/Task Force, m., et al., 2014 ESC/EACTS 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014. **35**(37): p. 2541-619.
10. Baharoglu, M.I., et al., Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2016. **387**(10038): p. 2605-13.
11. Batchelder, A., et al., Dual Antiplatelet Therapy Prior to Expedited Carotid Surgery Reduces Recurrent Events Prior to Surgery without Significantly Increasing Peri-operative Bleeding Complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015. **50**(4): p. 412-9.
12. Bath, P.M., et al., Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROFESS subgroup analysis. *Stroke*, 2010. **41**(4): p. 732-8.
13. Bedenis, R., et al., Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(2): p. CD000535.
14. Bonaca, M.P., et al., Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015. **372**(19): p. 1791-800.
15. Bonhomme, F., et al., Impact of non-inhibited platelet supplementation on platelet reactivity in patients treated with prasugrel or ticagrelor for an acute coronary syndrome: An ex vivo study. *Platelets*, 2015. **26**(4): p. 324-30.
16. Bonhomme, F., P. Fontana, and J.L. Reny, How to manage prasugrel and ticagrelor in daily practice. *Eur J Intern Med*, 2014. **25**(3): p. 213-20.
17. Cannon, C.P., et al., Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017. **377**(16): p. 1513-1524.
18. Cayla, G., et al., Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*, 2016. **388**(10055): p. 2015-2022.
19. Collet, J.P., et al., Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012. **367**(22): p. 2100-9.
20. Columbo, J.A., et al., A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery. *Ann Surg*, 2017.

21. Committee, A.S.o.P., et al., The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2016. **83**(1): p. 3-16.
22. Committee, C.S., A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
23. Darvish-Kazem, S., et al., Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need noncardiac surgery: a systematic review of clinical practice guidelines. *Chest*, 2013. **144**(6): p. 1848-56.
24. Devereaux, P.J., et al., Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 2014. **370**(16): p. 1494-503.
25. Dewilde, W.J., et al., Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013. **381**(9872): p. 1107-15.
26. Diener, H.C., et al., Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(10): p. 875-84.
27. Dobesh, P.P. and J.H. Oestreich, Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*, 2014. **34**(10): p. 1077-90.
28. Eikelboom, J.W., et al., Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017. **377**(14): p. 1319-1330.
29. Erlinge, D., The first specific antiplatelet antidote. *Blood*, 2015. **125**(22): p. 3372-4.
30. Estcourt, L.J., et al., Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*, 2017. **176**(3): p. 365-394.
31. Farid, N.A., A. Kurihara, and S.A. Wrighton, Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*, 2010. **50**(2): p. 126-42.
32. Floyd, C.N., G. Passacquale, and A. Ferro, Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of platelet adenosine diphosphate receptor antagonists and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 2012. **51**(7): p. 429-42.
33. Gibson, C.M., et al., Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016. **375**(25): p. 2423-2434.
34. Godier, A., G. Taylor, and P. Gaussem, Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med*, 2015. **372**(2): p. 196-7.
35. Greenhalgh, J., et al., Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*, 2011. **15**(31): p. 1-178.
36. Grobe, A., et al., Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued clopidogrel antiplatelet therapy. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 823651.
37. Grove, E.L., R. Hossain, and R.F. Storey, Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thromb Haemost*, 2013. **109**(5): p. 817-24.
38. Gurbel, P.A., et al., Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009. **120**(25): p. 2577-85.
39. Gurbel, P.A., et al., State of the art: Oral antiplatelet therapy. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2016. **5**: p. 2048004016652514.
40. Hansson, E.C., et al., Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*, 2014. **112**(3): p. 570-5.
41. Hiatt, W.R., et al., Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017. **376**(1): p. 32-40.

42. Holmberg, M.T., et al., Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther*, 2014. **95**(3): p. 307-13.
43. Jakubowski, J.A., et al., A comparison of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device and light transmission aggregometry to monitor platelet function with prasugrel and clopidogrel: an integrated analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010. **56**(1): p. 29-37.
44. Jones, D.W., et al., Perioperative clopidogrel is associated with increased bleeding and blood transfusion at the time of lower extremity bypass. *J Vasc Surg*, 2017. **65**(6): p. 1719-1728 e1.
45. Jones, W.S., et al., Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients With Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 2017. **135**(3): p. 241-250.
46. Katsanos, K., et al., Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015. **10**(8): p. e0135692.
47. Keeling, D., et al., Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*, 2016. **175**(4): p. 602-613.
48. Kernan, W.N., et al., Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014. **45**(7): p. 2160-236.
49. Korte, W., et al., Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*, 2011. **105**(5): p. 743-9.
50. Kristensen, S.D., et al., 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). *Eur Heart J*, 2014. **35**(35): p. 2383-431.
51. Le Manach, Y., et al., Impact of aspirin and clopidogrel interruption on platelet function in patients undergoing major vascular surgery. *PLoS One*, 2014. **9**(8): p. e104491.
52. Magoon, R., et al., Pharmacological update: New drugs in cardiac practice: A critical appraisal. *Ann Card Anaesth*, 2017. **20**(Supplement): p. S49-S56.
53. Mahla, E., R. Raggam, and W. Toller, Platelet function testing to time surgery in patients on dual antiplatelet therapy? *Hamostaseologie*, 2014. **34**(1): p. 40-5.
54. Mahla, E., et al., Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012. **5**(2): p. 261-9.
55. Makris, M., W. Harrop-Griffiths, and T. Cook, A reply. *Anaesthesia*, 2013. **68**(12): p. 1287.
56. Maufus, M. and G. Pernod, Antithrombotic therapy after infrainguinal bypass. *J Vasc Surg*, 2014. **60**(5): p. 1367-75.
57. Mauri, L., et al., Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2155-66.
58. Mega, J.L., et al., Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012. **366**(1): p. 9-19.
59. Mega, J.L. and T. Simon, Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*, 2015. **386**(9990): p. 281-91.
60. Michelson, A.D. and D.L. Bhatt, How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood*, 2017. **130**(6): p. 713-721.
61. Montalescot, G., et al., Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(7): p. 832-47.

62. Morici, N., S. Cantoni, and S. Savonitto, Antiplatelet therapy for patients with stable ischemic heart disease and baseline thrombocytopenia: ask the hematologist. *Platelets*, 2014. **25**(6): p. 455-60.
63. Padhi, S., et al., Blood transfusion: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2015. **351**: p. h5832.
64. Parker, W.A. and R.F. Storey, Ticagrelor: agonising over its mechanisms of action. *Blood*, 2016. **128**(23): p. 2595-2597.
65. Patrono, C., et al., Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 2004. **25**(2): p. 166-81.
66. Riksen, N.P., et al., Oral therapy with dipyridamole limits ischemia-reperfusion injury in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 2005. **78**(1): p. 52-9.
67. Riksen, N.P., et al., In vivo evidence against a role for adenosine in the exercise pressor reflex in humans. *J Appl Physiol* (1985), 2005. **99**(2): p. 522-7.
68. Robertson, L., M.A. Ghouri, and F. Kovacs, Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(8): p. CD002071.
69. Roffi, M., et al., 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016. **37**(3): p. 267-315.
70. Rossaint, R., et al., The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*, 2016. **20**: p. 100.
71. Saadeh, C. and J. Sfeir, Discontinuation of preoperative clopidogrel is unnecessary in peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg*, 2013. **58**(6): p. 1586-92.
72. Sacco, R.L., et al., Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*, 2008. **359**(12): p. 1238-51.
73. Safouris, A., et al., Protecting the brain and the heart: antithrombotic treatment in nonvalvular atrial fibrillation. *Angiology*, 2014. **65**(5): p. 372-8.
74. Schlitt, A., et al., The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(31-32): p. 525-32.
75. Sibbing, D. and S. Massberg, Antiplatelet strategies in elderly people: still a long way to go. *Lancet*, 2016. **388**(10055): p. 1962-1964.
76. Siller-Matula, J.M., et al., Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015.
77. Stone, D.H., et al., Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg*, 2011. **54**(3): p. 779-84.
78. Task Force on the management of, S.T.s.e.a.m.i.o.t.E.S.o.C., et al., ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2569-619.
79. Teng, R., Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet*, 2015. **54**(11): p. 1125-38.
80. Thachil, J., Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. *Clin Med (Lond)*, 2016. **16**(2): p. 152-60.
81. Valgimigli, M., et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017.
82. van den Berg, T.N., et al., Ticagrelor Does Not Inhibit Adenosine Transport at Relevant Concentrations: A Randomized Cross-Over Study in Healthy Subjects In Vivo. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0137560.

83. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
84. Wang, Z.Y., et al., Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag*, 2015. **11**: p. 449-67.
85. Wiviott, S.D., et al., Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*, 2006. **152**(4): p. 627-35.
86. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
87. Zakko, L., et al., No Benefit From Platelet Transfusion for Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelet Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. **15**(1): p. 46-52.