

Regionale richtlijn Trombocytenaggregatie remmers (TARs)

Update: Januari 2020

Radboudumc



maasziekenhuis
Pant&in

INHOUDSOPGAVE

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	Stabiel coronairlijden zonder atriumfibrilleren.....	6
3.1.2	Acuut coronair syndroom zonder atriumfibrilleren.....	7
3.2	CORONAIRLIJDEN MÉT ATRIUMFIBRILLEREN (COMBINATIE TAR EN NOAC/VKA):.....	8
3.2.1	Algemene overwegingen.....	8
3.2.2	Atriumfibrilleren en stabiel coronairlijden.....	10
3.2.3	Nieuw atriumfibrilleren en ACS.....	12
3.2.4	Atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom langer dan 1 jaar geleden.....	13
3.3	NEUROLOGISCHE INDICATIES.....	14
3.3.1	TIA/ herseninfarct.....	14
3.4	VAATCHIRURGISCHE INDICATIES.....	15
3.4.1	TAR bij perifere arterieel vaatlijden (PAV).....	15
3.4.2	Carotis-endarteriëctomie.....	15
3.4.3	Carotis-stenting.....	15
3.4.4	Centrale vaatreconstructies.....	15
3.4.5	Perifere bypass met ePTFE/polyester en REA-procedure (incl. endolining):.....	15
3.5	TAR BIJ INTERVENTIERADIOLOGIE.....	17
3.5.1	Stent bij nierarteriestenose door atherosclerose.....	17
3.5.2	Stent bij nierarteriestenose door fibromusculaire dysplasie (FMD).....	17
4	CONTRA-INDICATIES, ZWANGERSCHAP EN LACTATIE.....	18
4.1	BLOEDINGSNEIGING/ACTIEVE BLOEDING.....	18
4.2	TAR BIJ PATIËNTEN MET TROMBOCYTOPENIE.....	18
4.2.1	Trombocytopenie stabiel.....	18
4.2.2	Trombocytopenie waarbij stijging te verwachten is op basis van hematologische diagnose.....	18
4.2.3	Trombocytopenie en mogelijke daling.....	18
4.2.4	Trombocytopenie en overige indicaties voor een TAR.....	19
4.2.5	Kortdurende trombocytopenie t.g.v. chemotherapie bij TAR monotherapie of DAPT.....	19
4.2.6	Liquorpunctie en/of intrathecale therapie onder TAR i.c.m. een trombocytopenie.....	19
4.3	ZWANGERSCHAP.....	19
4.4	LACTATIE.....	19
4.5	ALLERGIE.....	20
5	INTERACTIES.....	21
6	LABORATORIUMTESTEN.....	23
7	BELEID BIJ INGREPEN.....	24
7.1	ALGEMEEN.....	24
7.2	BELEID PER TAR.....	25
7.2.1	Acetylsalicylzuur monotherapie.....	25
7.2.2	Clopidogrel monotherapie.....	25
7.2.3	Acetylsalicylzuur-dipyridamol.....	25
7.2.4	Dual antiplatelet therapie (DAPT).....	25
7.3	PROFYLACTISCH BLOEDPLAATJESTRANSFUSIE BIJ SPOEDINGREPEN MET HOOG BLOEDINGSRISICO.....	26
7.4	BELEID NA TIA/HERSENFARCT.....	27
7.5	POSTOPERATIEF HERSTARTEN VAN TAR'S.....	27
7.6	TAR EN ANESTHESIE.....	28
7.6.1	Neuraxisblokkade.....	28

7.6.2	<i>Liquorpunctie en/of intrathecale therapie bij patient met TAR en trombocytopenie</i>	28
7.6.3	<i>Perifere zenuwblokkades</i>	29
7.7	TAR EN TANDHEELKUNDIGE INGREPEN	31
8	BELEID BIJ BLOEDINGEN	32
9	VERANTWOORDING	33
10	VERKLARENDE WOORDENLIJST	34
11	BIJLAGEN	35
11.1	TABELLEN	35
11.1.1	<i>Tabel Risico trombo-embolie bij staken TAR</i>	35
11.1.2	<i>Tabel Bloedingsrisico ingrepen</i>	36
11.1.3	<i>Tabel Ingrepen waarbij kleine bloeding ernstig gevolg kan hebben</i>	39
11.1.4	<i>Toelichting bij hoofdstuk 7.3 en 8</i>	39
11.1.5	<i>Tabel bloedingsrisico en beleid bij radiologische ingrepen</i>	40
11.1.6	<i>Peri-operatieve schema's TAR/DAPT</i>	41
11.1.7	<i>Beleid bij bloedingen bij patiënten die TAR/DAPT gebruiken</i>	45
12	REFERENTIES	46

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 pijnstillers. 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.

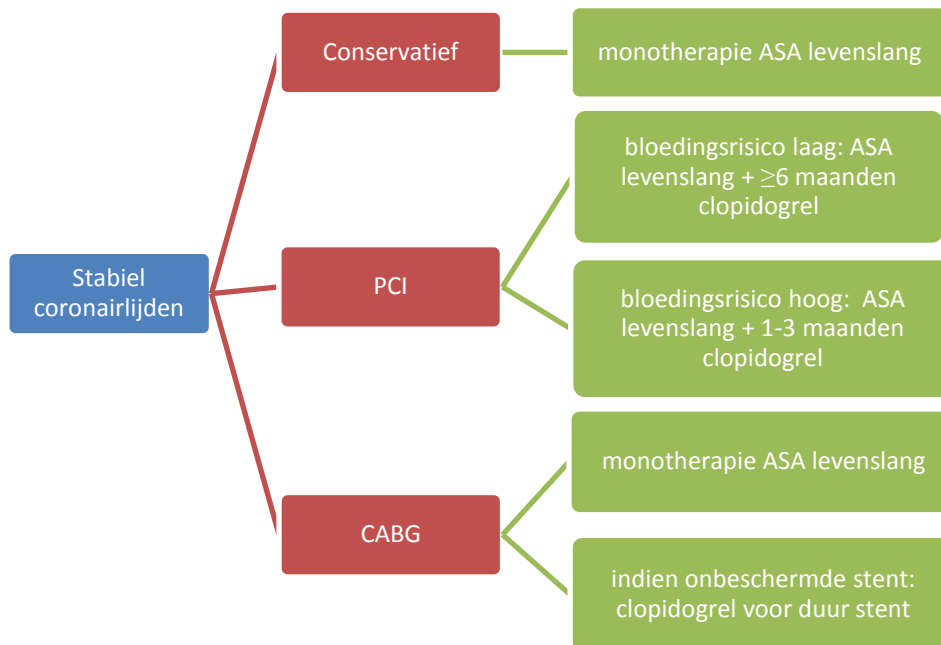
^b Medicament of actieve metaboliet is nog >25% van pieklevel aanwezig in plasma

^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 antiplaatjesterapie. 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).

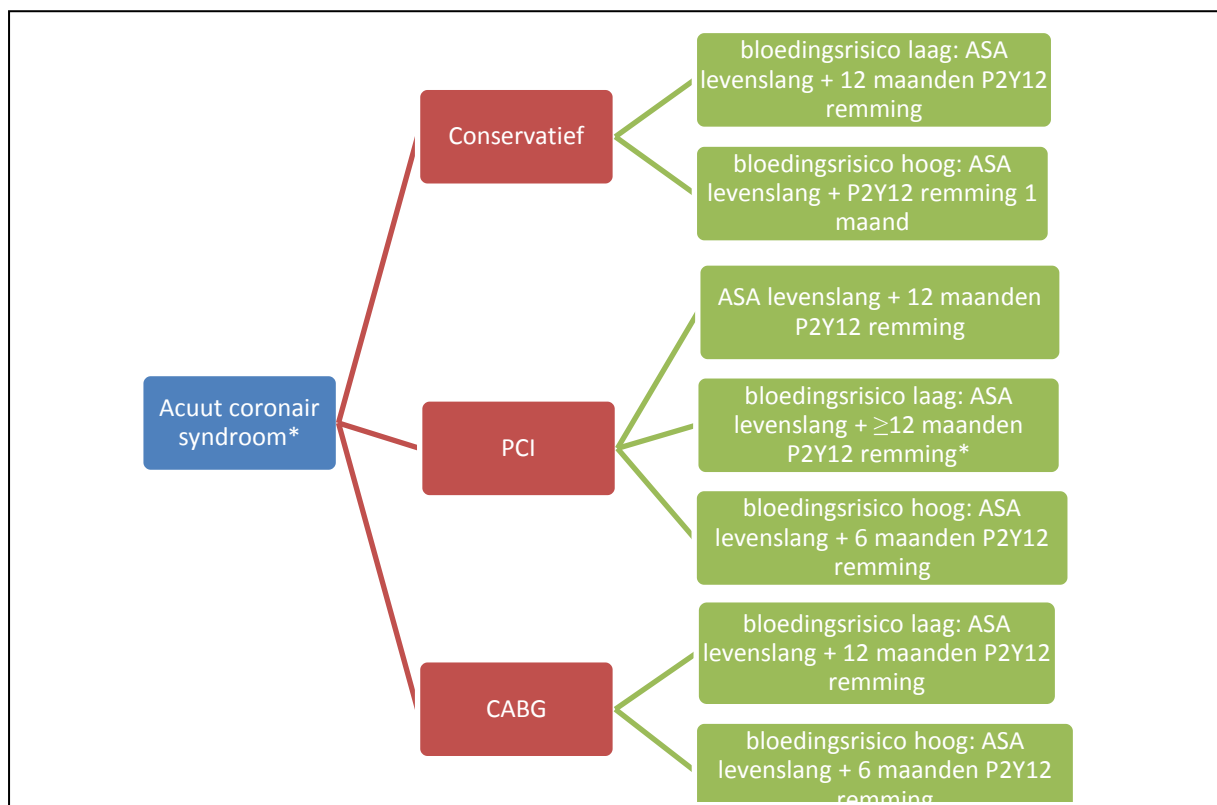
Bij laag bloedingsrisico en een hoog trombotisch risico kan worden gekozen de behandeling met clopidogrel voort te zetten na 6 maanden tot maximaal 30 maanden (ESC richtlijn, klasse IIbA).

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 trombocytenuitremmer en of de stent is beschermd door een adequate distale anastomose. Indien dit het geval is kan overwogen worden de aanvullende trombocytenuitremming te staken en op monotherapie acetylsalicylzuur door te gaan.

3.1.2 Acuut coronair syndroom zonder atriumfibrilleren



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

P2Y12 remming bij acuut coronair syndroom met PCI

Indien een patiënt een PCI heeft ondergaan vanwege een acuut 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 bloedingscore (<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 >75 jaar en gewicht <60 kg.

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 trombocytenuitremming 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 dan wel 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 Coronairlijden mét atriumfibrilleren (combinatie TAR en NOAC/VKA):

3.2.1 Algemene overwegingen

Patiënten met atriumfibrilleren in combinatie met coronairlijden hebben een indicatie voor een (tijdelijke) behandeling van (dubbele) TAR met (N)OAC. Algemeen geldt dat de voorschrijver van de combinatie TAR met (N)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 en
- comedicaatie.

Indien er een indicatie bestaat voor orale anticoagulantia en dubbele TAR is er sprake van “triple therapie”. Algemeen kan worden gesteld dat een combinatie van (N)OAC's met de potentere TARs (ticagrelor en prasugrel), niet goed is onderzocht in klinische gerandomiseerde studies. Ons advies is om in het geval van triple therapie geen ticagrelor of prasugrel te gebruiken als P2Y12 remmer, maar clopidogrel. Gezien de ruimere ervaring met de combinatie vitamine K antagonist (VKA), acetylsalicylzuur en clopidogrel, geniet dit de voorkeur. Bij triple therapie met een NOAC wordt duale antiplaatjetherapie met een NOAC in de hoogste dosering voor atriumfibrilleren (dabigatran 150 mg, apixaban 5 mg, rivaroxaban 20 mg, edoxaban 60 mg) ten zeerste afgeraden.

Gezien de veelheid aan combinaties, is het van eminent belang het risico op een CVA in te schatten (door middel van de CHA₂DS₂-VASc score) en dit af te zetten tegen het risico op een coronair event of bloeding, alvorens een keuze te maken voor een van de behandelopties.

Gezien de veelheid aan combinaties, is het van eminent belang het risico op een CVA in te schatten (door middel van de CHA₂DS₂-VASc score) en dit af te zetten tegen het risico op een coronair event of bloeding, alvorens een keuze te maken voor een van de behandelopties. Zo kan bijvoorbeeld bij een hoge CHA₂DS₂-VASc score het CVA risico dusdanig hoog zijn dat een strategie wordt gekozen waarbij een NOAC wordt gebruikt in de dosering die aangetoond is bij atriumfibrilleren; in dat geval wordt afgeraden een mini-dosis NOAC (rivaroxaban 2 dd 2.5 mg) in te zetten. Aan de andere kant is bij een relatief hoog risico op een nieuw coronair event ten opzichte van het CVA risico een strategie met DAPT in sommige gevallen gewenst. In die gevallen kan het triple therapie met rivaroxaban 2.5 mg 2dd1 gekozen worden, zeker als er sprake is van een lage CHA₂DS₂-VASc score (en dus het risico op een CVA beperkt is). **Bovenstaande invloeden dienen bij elke afzonderlijke patiënt te worden bekeken en de keuze dient adequaat te worden gedocumenteerd en gecommuniceerd.**

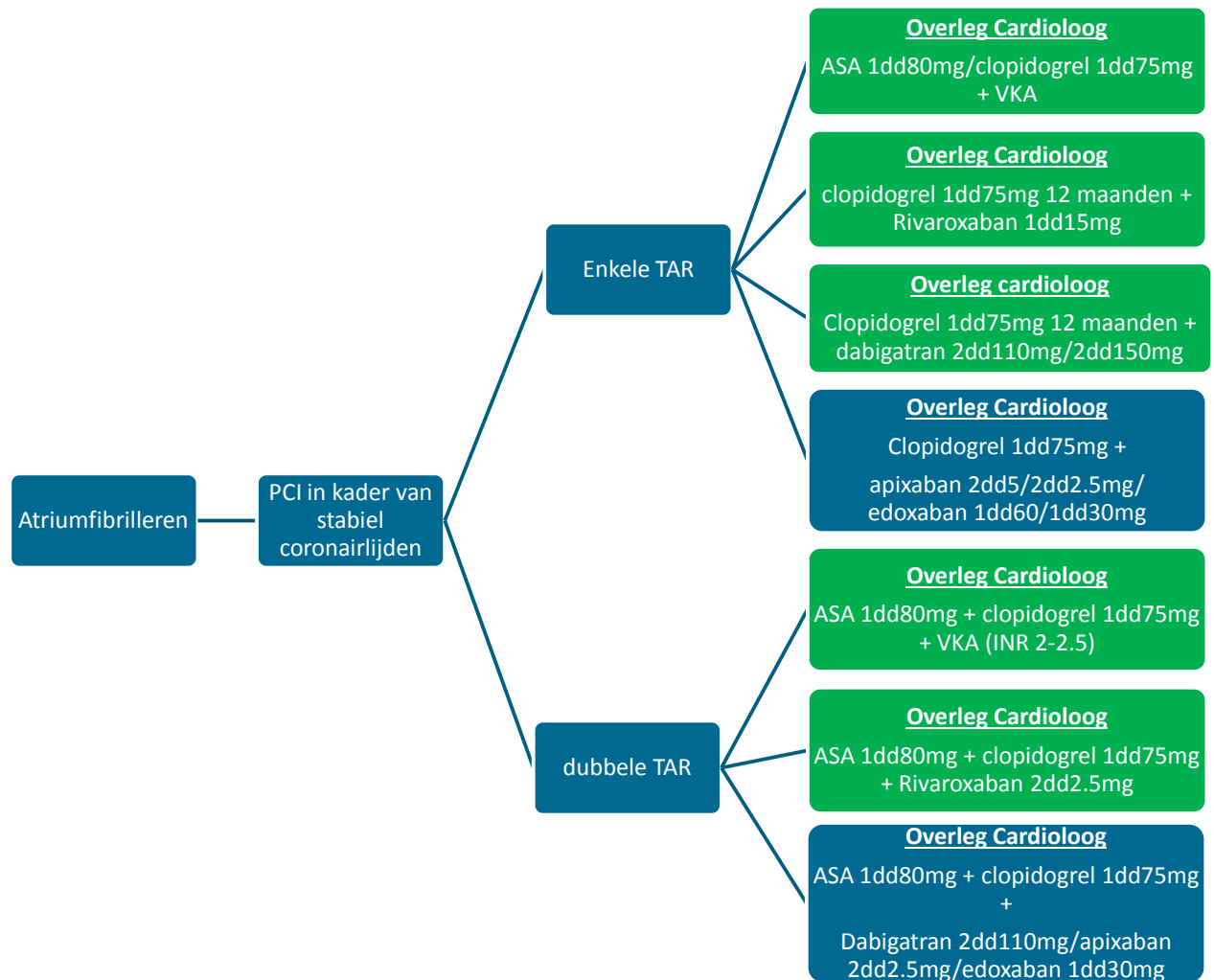
Gedurende de behandeling met triple therapie valt op basis van de balans tussen het trombotisch- en bloedingsrisico te overwegen, bij het gebruik van VKA, de streef INR te verlagen naar 2.0-2.5.

Naar aanleiding van de WOEST trial is het qua bloedingsrisico aantrekkelijk om de acetylsalicylzuur zo vlot mogelijk te staken bij gelijktijdig gebruik van VKA en clopidogrel (18). Gezien het lage à priori risico op trombotische events bij patiënten met stabiele angina pectoris, dient deze strategie laagdrempelig te worden toegepast bij PCI's voor stabiel coronairlijden.

Voorts geldt ook bij patiënten met een ACS dat de duur van de triple therapie kritisch geëvalueerd dient te worden, op basis van de balans tussen het trombotische- en het bloedingsrisico.

Nota bene: Komende jaren volgen meerdere klinische trials naar effectiviteit en veiligheid van de combinatie NOAC met TAR.

3.2.2 Atriumfibrilleren en stabiel coronairlijden



Figuur 3. Stroomdiagram bij stabiel coronairlijden met atriumfibrilleren, zie de tekst hieronder voor overwegingen. Groene kaders bevatten strategieën die zijn onderzocht in gerandomiseerde studies. PCI: percutane coronair interventie. TAR: trombocyten aggregatie remmer. ASA: acetylsalicylzuur. VKA: vitamine K antagonist.

Bij patiënten met atriumfibrilleren met een indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia die een PCI hebben ondergaan in het kader van stabiele angina pectoris, is behandeling met TAR geïndiceerd.

Triple therapie. Als gekozen wordt voor triple therapie, dan heeft dubbele TAR met VKA (INR 2.0-2.5) de voorkeur. Een alternatief is dubbele TAR met een coronairlijden-dosering van rivaroxaban (2 dd 2.5 mg), vooral bij patiënten met een lage CHADSVASC score (immers, rivaroxaban 2 dd 2.5 mg is niet bewezen bij atriumfibrilleren).

Het wordt bij stabiele angina pectoris ten zeerste ontraden om dubbele TAR te combineren met een atriumfibrilleren dosis NOAC. Triple therapie met een NOAC in atriumfibrillerendosering wordt niet geadviseerd aangezien de beschikbare onderzoeken op gebied van dubbele TAR in combinatie met een NOAC vroegtijdig zijn gestaakt in verband met een verhoogd bloedingsrisico. De optie dubbele TAR met NOAC in atriumfibrilleren dosering dient alleen overwogen te worden indien er een absolute indicatie is voor dubbele TAR en absolute contra-indicatie voor VKA. De NOAC dient dan

voorgeschreven te worden in de laagste atriumfibrilleren dosering (dabigatran 2dd110mg, Rivaroxaban 1dd15mg, Apixaban 2dd2.5mg of Edoxaban 1dd30mg).

In het geval van triple therapie met dubbele TAR en VKA is het advies om bij een BMS implantatie tenminste 1 maand triple therapie voor te schrijven en in het geval van een DES 2 maanden. Na deze periode kan de acetylsalicylzuur gestaakt worden, mede afhankelijk van het ingeschatte risico op stent trombose (cave: slechte approximatie stent, lange stent, eerdere stent trombose).

Indien de patiënt met rivaroxaban wordt behandeld, kan worden gekozen voor een combinatie van dubbele TAR (ASA en clopidogrel) en rivaroxaban 2dd2.5mg. De duur van deze vorm van triple therapie is afhankelijk van de verhouding tussen het bloedingsrisico en het trombotisch risico. Na het staken van clopidogrel wordt het regime omgezet in rivaroxaban 1dd15mg in combinatie met acetylsalicylzuur 1dd80mg tot 12 maanden na de PCI (op basis van PIONEER-AF studie). Let op dat het atriumfibrilleren hier mogelijk onderbehandeld is gezien de behandeling met een dosering rivaroxaban die niet is onderzocht in een atriumfibrilleren populatie.

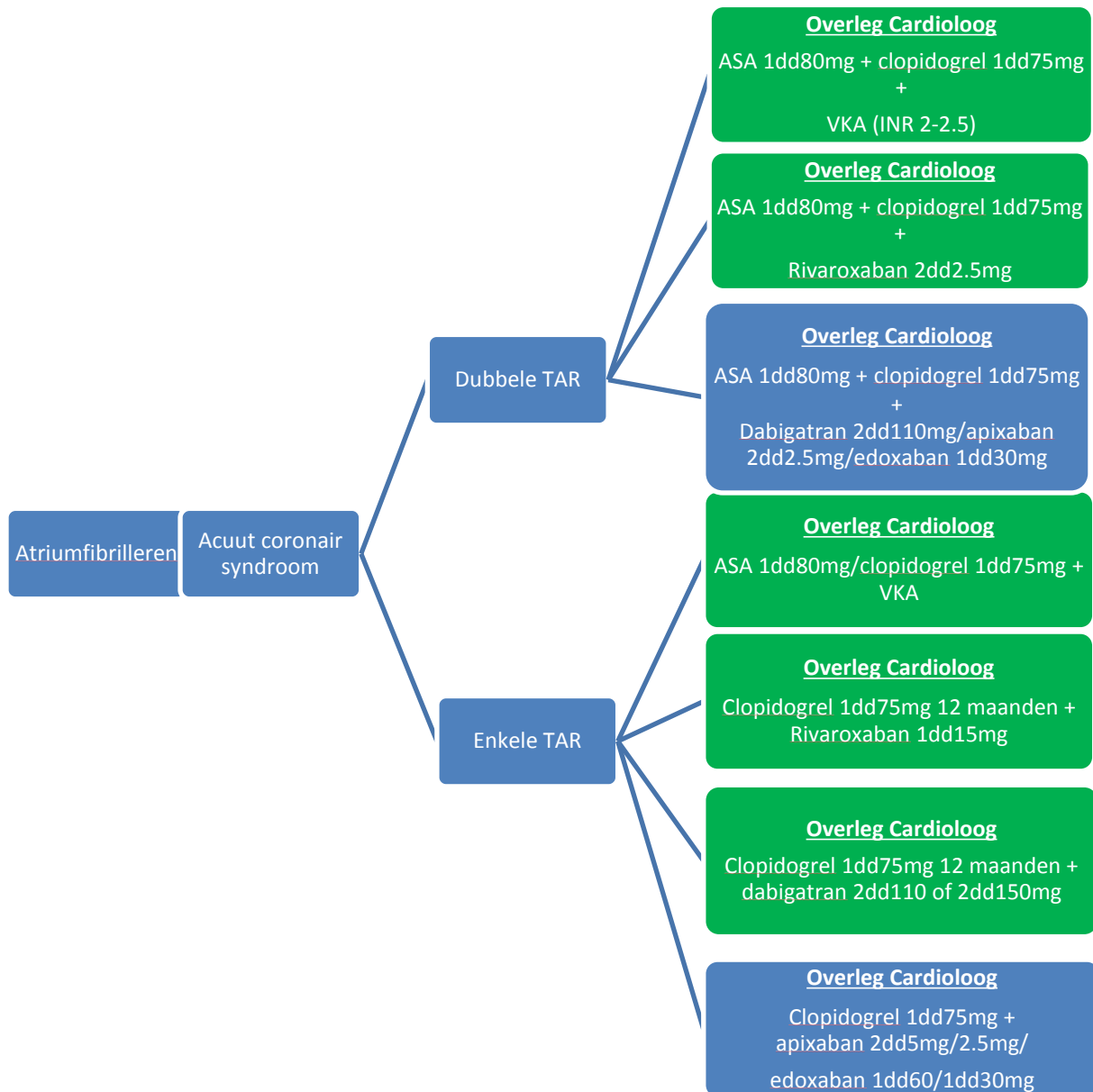
Naast triple therapie zijn er na het verschijnen van de PIONEER-AF en RE-DUAL studie nog een aantal behandelmodaliteiten te overwegen:

- Indien de patiënt met rivaroxaban wordt behandeld, kan worden gekozen voor rivaroxaban 1dd15mg gecombineerd met clopidogrel 1dd75mg gedurende 12 maanden, indien dubbele TAR niet noodzakelijk wordt geacht in verband met laag risico op trombotische events (op basis van PIONEER-AF studie).
- Indien de patiënt met dabigatran wordt behandeld, kan worden gekozen voor dabigatran 2dd110mg of 2dd150mg gecombineerd met clopidogrel 1dd75mg gedurende 12 maanden (op basis van RE-DUAL studie).
- Indien de patiënt met apixaban of edoxaban wordt behandeld, kan worden overwogen dit te combineren met clopidogrel 1dd75mg indien dubbele TAR niet noodzakelijk wordt geacht in verband met laag risico op trombotische events. Deze opties zijn echter nog niet onderzocht in gerandomiseerd onderzoek.

→ Wanneer de indicatie voor de behandeling met TAR is vervallen (doorgaans na 1 jaar), is een behandeling met monotherapie VKA afdoende als antitrombotische behandeling van het coronairlijden.

→ In het geval van het gebruik van een NOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor NOAC monotherapie. De COMPASS studie heeft aannemelijk gemaakt dat NOAC 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 NOAC ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

3.2.3 Nieuw atriumfibrilleren en ACS



Figuur 4. Stroomdiagram acuut coronair syndroom met nieuw atriumfibrilleren, zie de tekst hieronder voor overwegingen. Groene kaders bevatten strategieën die zijn onderzocht in gerandomiseerde studies. PCI: percutane coronair interventie. TAR: trombocytten aggregatie remmer. ASA: acetylsalicylzuur. VKA: vitamine K antagonist.

Bij nieuw ontstaan atriumfibrilleren met een indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia en status na een recent doorgemaakt ACS waarbij dubbele TAR wordt gegeven, wordt een VKA geadviseerd (eventueel met aangepaste target INR 2.0-2.5). Afhankelijk van patiënt- en stentkarakteristieken, alsmede het klinisch beloop, zal gedurende follow-up de acetylsalicylzuur na enige tijd worden gestaakt. Vanaf het staken van de acetylsalicylzuur gebruikt patiënt dan clopidogrel en VKA tot aan 12 maanden na het ACS. Vanaf 1 jaar kan volstaan worden met VKA monotherapie bij de meerderheid van de patiënten.

In de studies over NOACs bij atriumfibrilleren zijn geen patiënten geïnccludeerd met een acuut of semirecent myocardiinfarct, en de NOAC studies met dubbele TAR en een NOAC in de atriumfibrilleren dosering na ACS zijn vroegtijdig gestaakt. Derhalve heeft behandeling met NOACs in de acute fase van het infarct niet de voorkeur bij patiënten met nieuw atriumfibrilleren. De acute fase kan ook overbrugd worden met LMWH, waarna bij ontslag een NOAC strategie gekozen kan worden.

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 NOAC kan na het vervallen van de indicatie voor TAR (doorgaans na 1 jaar) gekozen worden voor NOAC monotherapie. De COMPASS studie heeft aannemelijk gemaakt dat NOAC 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 NOAC ook na 1 jaar te combineren met een TAR.

3.3 Neurologische indicaties

3.3.1 TIA/ herseninfarct

1^e keus: start clopidogrel 1 dd 300 mg eenmalig en nadien 1dd 75mg; na intraveneuze thrombolyse 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)

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 3.4.3 (Carotis-stenting)

TIA/herseninfarct bij een patient 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.

Ingrepen na een TIA/herseninfarct

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

3.4 Vaatchirurgische indicaties

3.4.1 TAR bij perifeer arterieel vaatlijden (PAV)

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

2e keus: Acetylsalicylzuur 1 dd 80mg +/- dipyridamol 2 dd 200mg

Indiceer postprocedureel een profylactische dosering LMWH gedurende opnameduur. Bij dagopname is dat één dosering, bij een klinische opname maximaal 3 dagen (of zolang de patient immobiel is).

Overweeg na een percutane interventie het geven van clopidogrel en acetylsalicylzuur gedurende 1 maand, alvorens over te gaan op monotherapie clopidogrel.

Indien patiënten reeds orale anticoagulantia gebruiken kan monotherapie hiermee gecontinueerd worden. De ESC richtlijn geeft tevens als mogelijkheid om dubbele therapie te geven (orale anticoagulantia + 1 TAR gedurende 1 maand na percutane interventie, waarna terug naar monotherapie orale anticoagulantia).

Indiceer vitamine K antagonisten na behandeling van met reinterventie/trombolysie verkregen secundaire patency (voor een periode van 3 mnd na de arteriële trombose, daarna switch naar TAR (zie 3.4.1)

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

3.4.2 Carotis-endarteriëctomie

Clopidogrel starten voor carotis-endarteriëctomie en daarna levenslang handhaven.

3.4.3 Carotis-stenting

- Bij stent plaatsing tijdens de endovasculaire procedure: oplaaddosering clopidogrel 300 mg en nadien 1 dd 75 mg
- Indien patiënt AF heeft en reeds vitamine K antagonist of NOAC gebruikt: direct starten met clopidogrel 1 dd 75 mg direct aansluitend aan de stentplaatsing. Clopidogrel stoppen na 3 maanden. Overweeg vitamine K antagonist omzetten in NOAC
- Indien patiënt AF de novo heeft, direct oplaaddosering clopidogrel 300 mg aansluitend aan de stentplaatsing en nadien 1 dd 75 mg. Na 2 weken starten NOAC en staken clopidogrel na 3 maanden

3.4.4 Centrale vaatreconstructies

Alle centrale (endovasculaire- en conventionele-) vaatreconstructies krijgen clopidogrel (3 maanden tot 1 jaar. In de praktijk krijgen patiënten in het kader van de secundaire preventie atherosclerose deze TAR levenslang). In andere gevallen overleggen met interventieradioloog.

3.4.5 Perifere bypass met ePTFE/polyester en REA-procedure (incl. endolining):

Bij synthetisch materiaal:

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

2^e keus: acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg + dipyridamol 2 dd 200 mg)

Perifere bypass van autologe vene: vitamine K antagonist gedurende 2 jaar. Daarna kan patiënt omgezet worden op TAR (zie bovenstaand 3.4.1.)

3.5 TAR bij interventieradiologie

3.5.1 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.

3.5.2 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.

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 levercirrhose))

- 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 (clarityromycine, 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 bloedplaatjesaggregatieremming	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/protocollen/protocollen/Medische%20protocollen%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 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 meta-analyse 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.

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 bloedplaatjesconcentraten *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 metabooliet. Zie ook **Toelichting bij hoofdstuk 7.3 en 8.**

7.4 Beleid na TIA/herseneninfarct

- 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/herseneninfarct (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 handswijze 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 patient 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 $80 \times 10^9/L$ 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 'beperkte nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie' uit zonder staken van de trombocytenuwremmers.
- 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 28).

(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 **géén** 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
- P2Y₁₂remmers (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. Evaluatie van deze richtlijn zal plaatsvinden door de werkgroep, die hiervoor ieder kwartaal bijeenkomen.

Leden werkgroep:

Radboudumc

Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog
Drs. A. Janssen, internist-vasculair geneeskundige in opleiding
Dr. J. Leentjens, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Prof. Dr. G. Rongen, internist, klinisch farmacoloog
Dr. B. Laros, internist-hematoloog
Dr. A. Rennings, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog
Dr. C. Camaro, cardioloog
Dr. M. Brouwer, cardioloog
Drs. S. van Vugt, cardioloog in opleiding
Dr. E. van Dijk, neuroloog
Dr. A. Tuladhar, neuroloog
Dr. S. Renes, anesthesioloog
Dr. M. Warlé, vaatchirurg
Drs. M. Arntz, interventieradioloog
Dr. T. Schuijt, klinisch chemicus
Dr. W. Hagmolen of ten Haven, longarts

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

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

Sint Maartenskliniek

Dr. B. van de Bemt, apotheker
M. Gijzels, apotheker

Maasziekenhuis Pantein Boxmeer

Drs. C.F. Schaars, internist

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

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 risicomangement
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

11.1 Tabellen

11.1.1 Tabel Risico trombo-embolie bij staken TAR

Laag	Middelgroot	Hoog
Primaire preventie*	Secundaire preventie** <ul style="list-style-type: none">• >12 weken na AMI, herseninfarct, PCI zonder stenting, BMS, TIA• > 12 mnd na DES of hoog risico stent(s)	<ul style="list-style-type: none">• < 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
		<p>als hoog risico stents gelden</p> <ul style="list-style-type: none">• lange stents (>36 mm)• proximale of overlappende stents• multipele 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, perifere 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	-
		Urologie - Open nefrectomie - Blaaschirurgie - Prostatectomie ¹ -
	Plastische chirurgie - Alle grote reconstructies - Vaatmalformaties	
	Orthopedie - Kniechirurgie (incl TKP) - Schouderchirurgie - Standaard gewrichtspuncties	Orthopedie - Open wervelchirurgie - Heupchirurgie (incl THP)
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 cesarea - Abortuscurettagie - Partus
Oogheelkunde - Cataract- en glaucoom-operatie - Netvlieschirurgie (exclusief tractionele netvliesloslating bij proliferatieve diabetische retinopathie of maculabloeding) - Strabismuschirurgie (exclusief	Oogheelkunde - Netvlieschirurgie in geval van tractionele netvliesloslating bij proliferatieve diabetische retinopathie of maculabloeding - Strabismuschirurgie in geval van doornemen musculus	Oogheelkunde ² - orbitachirurgie

<p>doornemen musculus obliquus inferior)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ooglidingrepen zonder openen van het septum orbitale 	<p>obliquus inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ooglidingrepen met doornemen van het septum orbitale 	
<p>Anesthesiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perifere zenuwblokkade categorie beperkte nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie (zie ook tabel 3) <p>Pijneneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionele pijntechnieken conform perifere zenuwblokkade met laag geschat potentieel risico op een ernstige bloeding (zie ook tabel 7) 	<p>Anesthesiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Pijngeneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionele pijntechnieken conform perifere zenuwblokkade met intermediaire nadelige gevolgen van een bloedingscomplicatie bij gebruik TAR/LMWH/UFH/VKA (zie ook tabel 7) 	<p>Anesthesiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuraxis blokkade (spinaal/epiduraal) – bij gebruik DOAC - Perifere zenuwblokkade met relatief hoog risico bloedingscomplicaties bij gebruik DOAC (zie ook tabel 3) <p>Pijngeneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionele pijntechnieken conform Perifere zenuwblokkade met relatief hoog risico bloedingscomplicaties bij gebruik DOAC (zie ook tabel 7)
<p>MDL/interne geneeskunde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostische endoscopie (gastro-/colonoscopie incl biopten) - Diagnostische ballongeassisteerde enteroscopie - Video capsule endoscopie - Endo-echografie zonder FNA - Beenmerg biopsie 	<p>Interne Geneeskunde/MDL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blinde ascites/pleura-punctie - Spierbiopsie en EMG - ERCP met endoprothese zonder papillotomie 	<p>Interne Geneeskunde/MDL⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poliepectomie - Papillotomie bij ERCP (bilair of pancreas) - Therapeutische ballongeassisteerde enteroscopie - Dilatatie 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	Algemeen - Intra musculaire injecties en vaccinaties	

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/intracraniale 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
<ul style="list-style-type: none">• 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 T1/2 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	<ul style="list-style-type: none"> - Ascitesvocht - Barbotage - Extra-abdominale/ thoracale biopsies - Gewrichtbiopsie - Oppervlakkige lymfeklieren/weke delen (afdrukken wel mogelijk) - Schildklier puncties - Diagnostische pleurapunctie - mammabiopsie 	<ul style="list-style-type: none"> - Bot biopsie - Intra-abdominale/ intrathoracale/ retroperitoneale biopsies - Transjugulair leverbiopt - Prostaat 	
Drainage	<ul style="list-style-type: none"> - Abces extra-abdominaal - Ascitesvocht - Drainwissel 	<ul style="list-style-type: none"> - Pleuradrainage, pleuradrain plaatsing - Abces drainage intra-abdominaal/intrathoracaal/ retroperitoneaal 	<ul style="list-style-type: none"> - Galblaas - Galwegen (<i>PTCD plaatsing</i>) - Lever
Overige puncties	<ul style="list-style-type: none"> - Gewrichtspuncties 		<ul style="list-style-type: none"> - Myeografie
Vasculaire interventies	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - (Vasculaire interventies >7Fr (<i>OF</i> <7Fr <i>zonder mogelijkheid tot goede hemostase-mogelijkheid na ingreep</i>)) - Alle interventies ism Vaatchirurgie - Vv. porta embolisatie
Non vasculaire interventies		<ul style="list-style-type: none"> - JJ-catheter plaatsen - Scleroseren cyste - RFA bot - Cryo prostaat - Uterus embolisatie - radioembolisatie - echo-geleide lumbaalpunctie 	<ul style="list-style-type: none"> - 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, trombolysen, trombolysen voor arteriële occlusie extremiteit, 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 trombolysen/-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	<u>Overleg altijd (met cardioloog)!</u> <u>Stel de ingreep zo mogelijk uit</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 intracranieële en intrathecale ingrepen, bij extradurale wervelkolomchirurgie en bij ingrepen in achterste oogkamer moet volgens de richtlijn 7-10 dagen gestopt worden met acetylsalicylzuur.

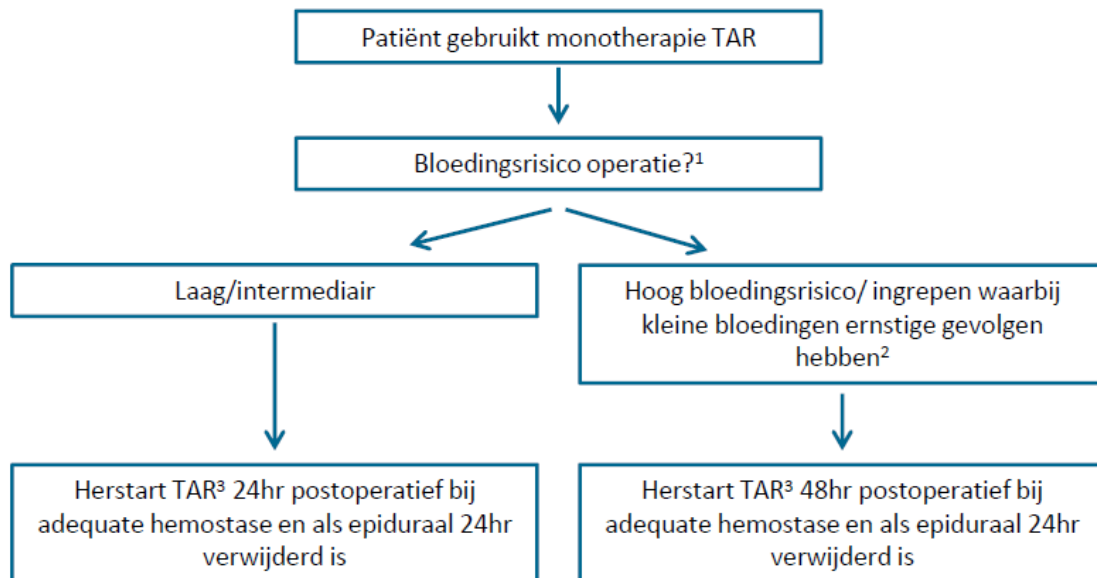
*** voor inschatting trombose risico bij gebruik clopidogrel overleg met behandelend arts, overleg altijd met de neuroloog igv TIA/CVA < 9 maanden geleden.

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

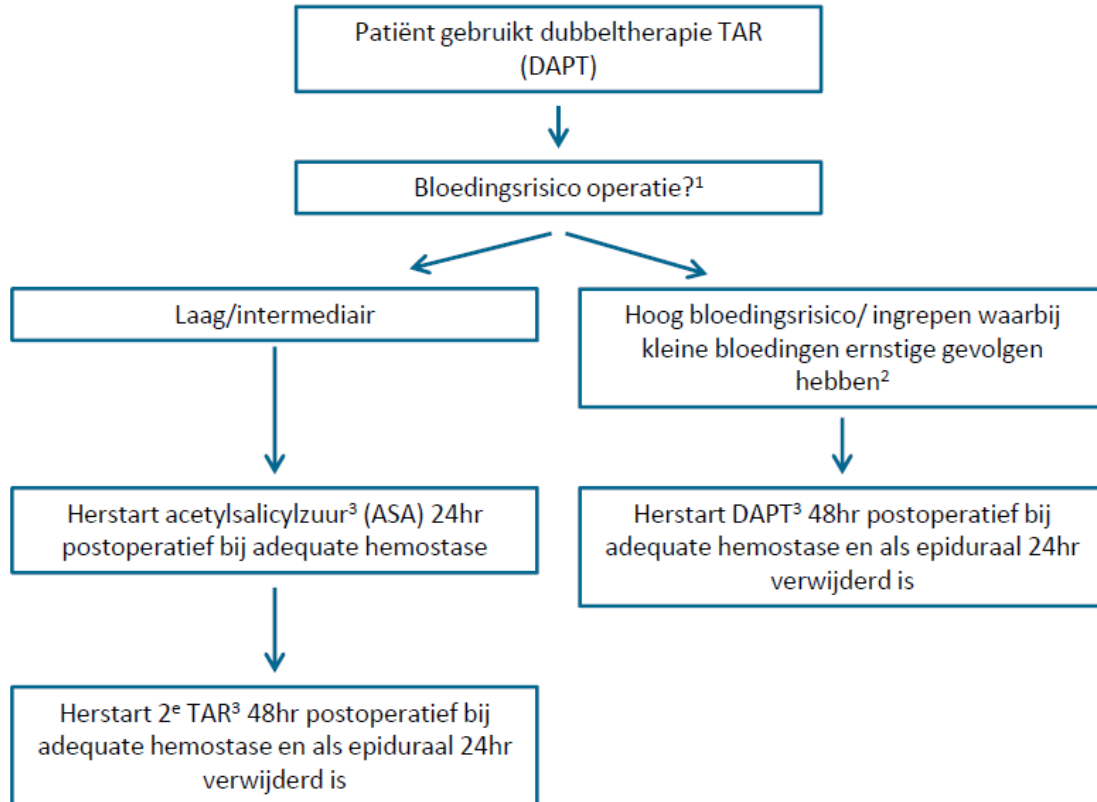
1. Voor inschatting bloedingsrisico zie tabel 11.1.2 en 11.1.5
2. Transfunderen van bloedplaatjes alleen bij levensbedreigend bloedverlies of onmogelijkheid tot lokale hemostase.
3. Voor ingrepen met potentieel ernstige gevolgen bij een kleine bloeding zie tabel 11.1.3.
4. <2 uur voor de ingreep transfusie;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

Postoperatief beleid



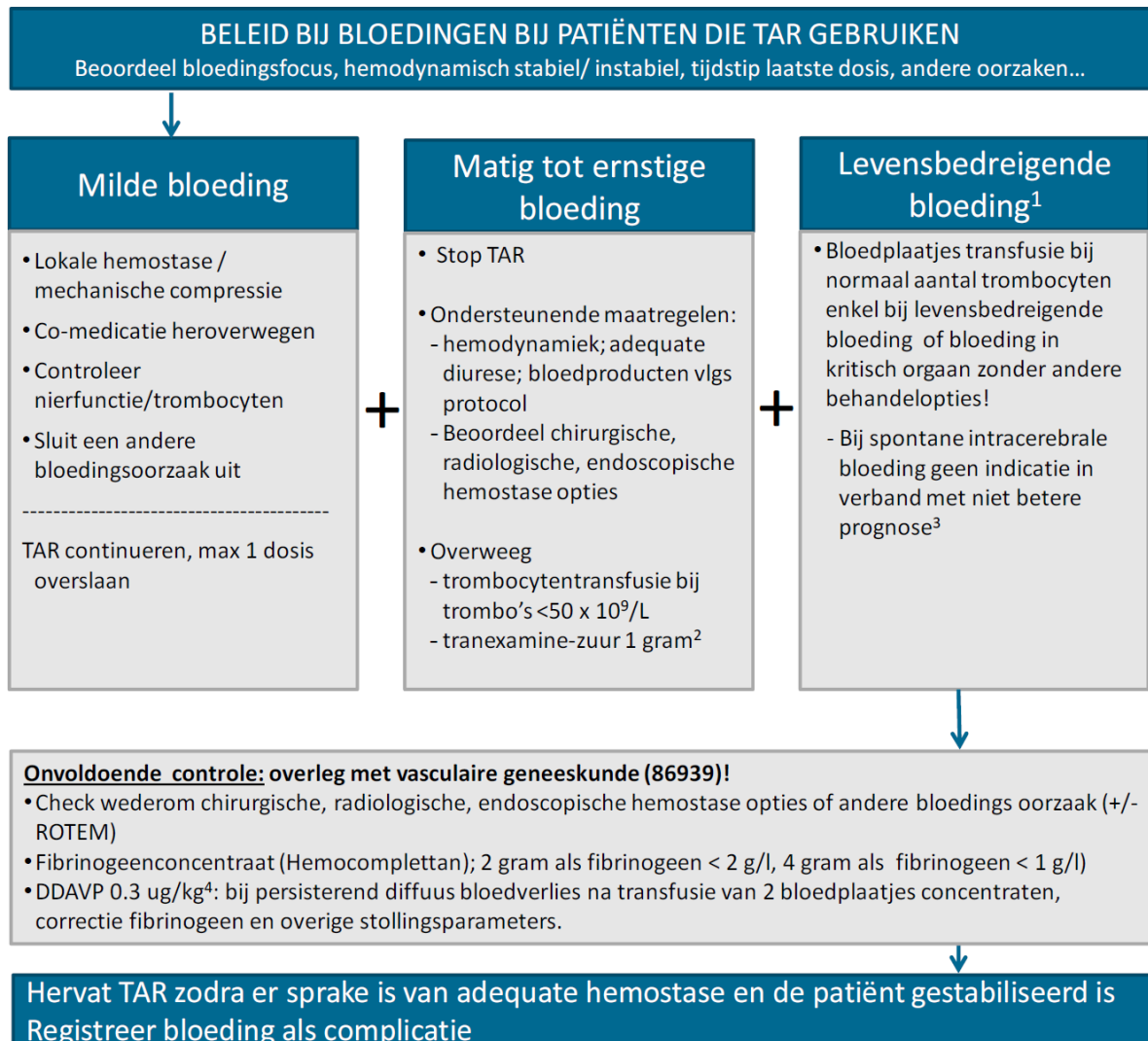
1. Voor inschatten bloedingsrisico zie tabel 11.1.2 en 11.1.5
2. Voor ingrepen met potentieel ernstige gevolgen bij een kleine bloeding zie tabel 11.1.3
3. Herstarten met adequate oplaaddosis van TAR

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



1. Levensbedreigende bloedingen of bloedingen in kritisch orgaan zonder lokale hemostase mogelijkheden (bijv nierbloeding na biopsie) – zie paragraaf 8.1 voor definities
2. Tranexaminezuur kan overwogen worden bij slijmvliesbloedingen. Contra-indicaties voor tranexaminezuur: macroscopische hematurie, TURP, Subarachnoidale bloeding, hersenbloeding. Overleg bij diffuus intravasale stolling (DIS) met stollingsdeskundige
3. PATCH studie, Baharogu et al, *Lancet* 2016; 387: 2605–13
4. Contra-indicaties voor DDAVP: instabiele angina pectoris en decompensatio cordis. Zie ook Qportaal protocol DDAVP (desmopressine, minrin[®]), behandeling volwassenen

Meld bloedingen bij: antistolling.cardio@radboudumc.nl

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 Antirombotisch 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. Passacuale, 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.