

Nederlandse Richtlijn

Beleid antitrombotische therapie rondom endoscopische procedures

Door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen in samenwerking met leden van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie en Nederlandse Internisten Vereniging

Financiering: *Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten*

Colofon: NVMDL, 2016

Regio: Landelijk

Datum goedkeuring: 15 mei 2016

Geautoriseerd door: NVMDL, NVVC

Samenstelling van de werkgroep:

Dr. M.A. Brouwer, cardioloog Radboudumc Nijmegen

Dr. J.E. van Hooft, MDL-arts AMC

Prof. dr. K. Meijer, internist-hematoloog UMC Groningen

Dr. M.W. Mundt, MDL-arts Flevoziekenhuis

Dr. F.T.M. Peters, MDL-arts UMC Groningen

Drs. A.J.R. Prins, apotheker Apotheek Poeldijk

Dr. M.E. Tushuizen, MDL-arts Ziekenhuis Amstelland, voorzitter

Adviseur:

Drs. S.A.P. Simons, CMC, SACHA - advies in organisatie

INHOUDSOPGAVE

1. Algemene inleiding	
1.1. Aanleiding voor het maken van de richtlijn	1
1.2. Definitie en doelstelling van de richtlijn	1
1.3. Probleemomschrijving en afbakening	1
1.4. Methode richtlijnontwikkeling	2
1.5. Knelpuntenanalyse	2
1.6. Proces samenstelling werkgroep, belangen	2
1.7. Werkwijze werkgroep	2
1.8. Patiëntenparticipatie	4
1.9. Implementatie en indicatorontwikkeling	4
1.10. Juridische betekenis van richtlijnen	4
1.11. Herziening	4
2. Antitrombotische therapieën en endoscopische procedures	5
2.1. Inleiding	5
2.2. Hoog vs laag risico op bloedingen bij endoscopische procedures	6
2.3. Hoog vs laag risico op trombose/trombo-embolie bij staken antitrombotische therapie	6
2.4. Samenvatting van de literatuur	7
2.5. Conclusies	8
2.6. Aanbevelingen	8
2.7. Literatuur	9
3. Electieve endoscopische procedures bij patiënten met antitrombotische therapie	11
3.1. Electieve ingrepen	11
3.2. Het risico van staken antitrombotische therapie voorafgaand aan electieve endoscopie	13
3.3. Overbruggingstherapie bij endoscopie	14
3.4. Herstart antitrombotische therapie na endoscopische procedure	15
3.5. Conclusies	16
3.6. Aanbevelingen	17
3.7. Literatuur	18
4. Endoscopische procedures bij de patient met antitrombotische therapie en acute tractus digestivusbloeding	23
4.1. Inleiding	23
4.2. Effectiviteit van endoscopische therapie bij patiënten met antitrombotische therapie	23

4.3. Herstart antitrombotische therapie na endoscopische behandeling van tractus digestivusbloedingen	24
4.4. Conclusies	24
4.5. Aanbevelingen	25
4.6. Literatuur	26
5. Endoscopische procedures bij de patiënt met een coronaire stent, na acuut coronair syndroom of cerebrovasculair accident (CVA) onder antitrombotische therapie	27
5.1. Inleiding	27
5.2. Electieve endoscopie bij de patiënt met een vasculaire stent	27
5.3. Urgente endoscopie bij patiënten met ACS of recent geplaatste vasculaire stent	28
5.4. Conclusies	29
5.5. Aanbevelingen	29
5.6. Literatuur	30
6. Implementatiehoofdstuk	31
6.1. Inleiding	31
6.2. Doelstellingen project	31
6.3. Betrekken van de doelgroep in formuleren van te bereiken veranderingen	32
6.4. Analyse van bevorderende en belemmerende factoren	32
6.5. Analyse doelgroep/setting	32
6.6. Indicatoren	32
7. Bijlagen	33
A. Afkortingenlijst	33
B. Tabellen	34
C. Addenda	38

HOOFDSTUK 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Bij endoscopische procedures krijgt men regelmatig te maken met patiënten die orale antistolling (acenocoumarol, fenprocoumon, dabigatran, etc) of bloedplaatjes- of trombocyten-aggregatieremmers (acetylsalicylzuur, clopidogrel, etc) gebruiken (Tabel 1). Om het risico op complicaties (m.n. bloedingen) te reduceren zal het veelal nodig zijn deze medicatie bij therapeutische ingrepen (bijv. poliepectomie) tijdelijk te onderbreken.

1.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn

In deze richtlijn wordt een handvat gegeven

- 1) hoe te handelen bij een patiënt met antitrombotische medicatie die een therapeutische endoscopie moet ondergaan
- 2) wat de risico's zijn op bloedingen gerelateerd aan endoscopische interventies
- 3) wat de risico's zijn op tromboembolische complicaties door het onderbreken van antitrombotische therapie
- 4) hoe te handelen bij een uit de tractus digestivus bloedende patiënt tijdens gebruik van antitrombotische therapie.

1.3 Probleemomschrijving en afbakening: definitie, patiëntenpopulatie, etiologie, incidentie NL, relevante uitkomstmaten

Er zijn in Nederland ca. 400.000 patiënten die vitamine K antagonisten (coumarinederivaten) en ca. 2.000.000 patiënten die trombocytenaggregatieremmers (TAR) gebruiken en vaak een combinatie van deze (combi, triple therapie). Per jaar ondergaat ongeveer 10% van deze patiënten een procedure (waaronder endoscopieën) waarbij deze medicatie de kans op bloedingen tijdens deze ingreep doet verhogen. Met het bevolkingsonderzoek naar darmkanker is het aannemelijk dat dit aantal zal toenemen.

Het is dagelijkse praktijk voor artsen die endoscopische verrichtingen uitvoeren om rekening te houden met antitrombotische therapie bij patiënten. Het voorkómen van complicaties zoals bloedingen bij therapeutische endoscopieën draagt bij aan de gezondheidswinst voor de patiënt. Daarnaast kan worden verwacht dat deze richtlijn bijdraagt aan het voorkomen van onnodig staken van medicatie, bijvoorbeeld voorafgaand aan een diagnostische endoscopie, waardoor de patiënt minder risico heeft op een tromboembolische gebeurtenis.

1.4 Methode richtlijnontwikkeling:

Deze richtlijn is een revisie van de huidige uit 2005 en is gebaseerd op recente richtlijnen uit Europa en de VS, aangevuld met zeer recente literatuur en/of gegevens uit binnen- en buitenland.

1.5 Knelpuntenanalyse:

Er is geen methodische knelpuntenanalyse uitgevoerd. De urgentie van revisie van de richtlijn is zeer hoog omdat

- 1) de huidige richtlijn sterk verouderd is. Er zijn sindsdien verschillende nieuwe antitrombotica op de markt verschenen, zoals de nieuwe orale anticoagulantia (NOACs) en trombocytenuitremmers (prasugrel, ticagrelor). Er zijn nieuwe indicaties voor therapieën gesteld en er is veel nieuwe literatuur over dit onderwerp verschenen.
- 2) het bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker dat in februari 2014 van start is gegaan zal leiden tot een extra instroom van mensen die naar aanleiding van een positieve FIT-test een therapeutische coloscopie moeten ondergaan.

1.6 Proces samenstelling werkgroep, belangen

De werkgroep is geformeerd vanuit de Commissie Kwaliteit van de NVMDL. De leden zijn uitgezocht op hun expertise en deelname aan werkgroepen van andere wetenschappelijke verenigingen op het gebied van antitrombotische therapie. Tevens is de werkgroep van Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) die zich bezighoudt met hetzelfde onderwerp in een later stadium betrokken bij deze richtlijn.

1.7 Werkwijze werkgroep

Er is begonnen met het verzamelen van recente internationale richtlijnen op het gebied van antitrombotische therapieën en endoscopische verrichtingen. Deze richtlijnen zijn aangepast aan de Nederlandse situatie en aangevuld met adviezen uit meer recente literatuur. Er is veel aandacht besteed aan de achtergrond van de indicaties voor antitrombotische therapie en hiermee samenhangende risico's van het onderbreken ervan. Pubmed en de Cochrane Library werden gebruikt voor een elektronische systematische zoekopdracht. Artikelen gepubliceerd in de Engelse en Nederlandse taal na 1 januari 2005 werden geanalyseerd. Een selectie werd gemaakt op basis van de inhoud van het abstract. Literatuurlijsten van de geïncludeerde studies evenals reviews werden doorzocht op relevante artikelen die waren gemist tijdens initiële zoekopdracht. Artikelen werden als relevant beschouwd als deze informatie bevatte over de kans op complicaties en gebruik van antitrombotische therapie.

De volgende woorden in verschillende combinaties werden gebruikt voor de zoekopdracht: endoscopy, antitrombotic therapy, anticoagulants, guidelines, complications, pulmonary embolism, cerebrovascular accident, ERCP, PEG, EMR, polypectomy, dilatation.

Uit de literatuur en de diverse richtlijnen blijkt dat het bewijs voor de conclusies het niveau van 2 (hoge kwaliteit systemische reviews of case-control onderzoeken) en de aanbevelingen graad B (bewijs uit 2, direct toepasbaar op de populatie) niet overstijgt.

Tabel: Niveau van de conclusie op basis van de literatuuranalyse

1	gebaseerd op minimaal één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	gebaseerd op ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of B, of op onderzoek(en) van niveau C
4	gebaseerd op (gepubliceerde) mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht, voor aanbevelingen

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) en van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

1.8 Patiëntenparticipatie: beschrijving methode

Patiëntparticipatie is ons inziens niet noodzakelijk. Het betreft een multidisciplinaire richtlijn waarbij het gaat hoe te handelen rondom endoscopische procedures waarbij patiënten antitrombotische therapie gebruiken. De belangen zijn helder: het voorkomen van ernstige complicaties (met name bloedingen) en het voorkomen van onnodig staken van therapie waardoor patiënten worden blootgesteld aan een risico op trombo-embolie.

1.9 Implementatie en indicatorontwikkeling

Implementatie van deze richtlijn is zeer belangrijk en deze zullen we ook beschrijven. Indicatoren willen we ontwikkelen zodra de kwaliteitsregistratiesystemen (aanvraag ligt bij SKMS) klaar zijn, omdat deze dan pas betrouwbaar geregistreerd kunnen worden. We hebben geleerd dat het kiezen van indicatoren niet moeilijk is, maar het implementeren ervan in de praktijk wel en dat een goed geautomatiseerd systeem een belangrijke succesfactor is.

1.10 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

1.11 Herziening: Afspraken benoemen over herziening.

De werkgroep 'Richtlijn antitrombotische therapie rondom endoscopische procedures' wordt in zijn huidige vorm gehandhaafd en zal bij wegvallen van een van de werkgroepleden aangevuld worden met een lid met vergelijkbare achtergrond. Om de actualiteit van deze richtlijn te waarborgen, zal de werkgroep iedere twee jaar evalueren of er belangrijke nieuwe informatie met betrekking tot antitrombotische therapie en endoscopische procedures gepubliceerd is. De richtlijn wordt in ieder geval eens per vijf jaar geactualiseerd.

HOOFDSTUK 2 Antithrombotische therapieën en endoscopische procedures

2.1 Inleiding

Antitrombotische middelen kunnen worden onderverdeeld in : 1. anticoagulantia, zoals ongefractioneerde heparine, laag molecuair heparine (LMWH) en vitamine K antagonisten (VKA, bijv. fenprocoumon en acenocoumarol) en in 2. trombocyten aggregatieremmers (TAR), zoals COX-1 remmers (acetylsalicylzuur), thienopyridines (clopidogrel en ticlopidine) en de glycoproteïne IIb/IIIa receptor blokkers (tirofiban, abciximab).^{1,2} Recent zijn hier de non-VKA orale anticoagulantia (NOACs) of directe orale anticoagulantia (DOACs) zoals dabigatran, rivaroxaban en apixaban bijgekomen.^{3,4} Nieuwe TARs zijn prasugrel en ticagrelor (Tabel 1).^{3,5,6} Antitrombotische therapie wordt gebruikt om het risico van tromboembolische gebeurtenissen te reduceren bij patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen en risicofactoren (zoals status na hartklepprothese, atriumfibrilleren en acuut coronair syndroom), ischemisch cerebrovasculair accident (ICVA) en transient ischemic attack (TIA), diep veneuze trombose (DVT) en longembolie, hypercoagulabiliteit en vasculaire endoprothesen.⁷⁻⁹

Voor aanvang van een endoscopische ingreep bij patiënten met antitrombotische therapie moet men het volgende overwegen: de noodzaak van de procedure en het risico op: 1. bloedingen gerelateerd aan de endoscopische interventie in samenhang met de antitrombotische middelen en 2. tromboembolische gebeurtenissen bij het onderbreken van de antitrombotische therapie. Daarnaast moeten alternatieven voor diagnostiek (zoals videocapsule of radiologie) worden overwogen als ook het gebruik van overbruggende medicatie in de vorm van subcutane of intraveneuze antitrombotische therapie en laboratoriumtesten om antitrombotische therapie te monitoren. Het is belangrijk om in ogenschouw te nemen dat potentiële tromboembolische gebeurtenissen die plaatsvinden na het onderbreken van de therapie (zoals een CVA of coronaire stenttrombose) ernstige consequenties hebben terwijl bloedingen na hoog-risico procedures, hoewel vaker voorkomend, zelden leiden tot hoge morbiditeit of mortaliteit. Overleg met de patiënt en eventueel zijn antitrombotische therapie voorschrijvende arts voorafgaand aan de procedure is dan ook noodzakelijk om te beoordelen of de medicatie kan worden onderbroken of worden overbrugd.

Deze richtlijn is een herziening van de eerder verschenen NVMDL richtlijn¹⁰ en beschrijft hoe om te gaan met patiënten met antitrombotische middelen die een endoscopische procedure moeten ondergaan en/of een bloeding in de tractus digestivus hebben.

2.2 Hoog vs laag risico op bloeding bij endoscopische procedure

Endoscopische procedures verschillen in potentiële risico's op het ontstaan van ernstige (oncontroleerbare) bloedingen (Tabel 2). Laag-risico procedures zijn alle diagnostische procedures (inclusief mucosale biopsie)^{11,12} en endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) zonder papillotomie,^{13,14} diagnostische ballon-geassisteerde enteroscopie¹⁵ en endo-echo (EUS) zonder 'fine-needle aspiration' (FNA).¹⁶

Endoscopische procedures met een verhoogde kans op bloedingen zijn endoscopische poliepectomie,^{17,18} therapeutische ballon-geassisteerde enteroscopie,^{15,19} papillotomie²⁰ en de procedures die een bloeding kunnen veroorzaken die niet direct endoscopisch verholpen kunnen worden zoals dilatatie van benigne of maligne stricturen,²¹⁻²³ percutane endoscopische gastrostomie (PEG)²⁴, rubberbandligatie en EUS-geleide FNA.²⁵ Daarnaast moeten patiënten die vanwege een bloeding een interventie om hemostase te bereiken hebben ondergaan, worden beschouwd als een verhoogd risico op recidief bloeding ondanks dat een initiële procedure een laag-risico procedure was.

2.3 Hoog vs laag risico op trombose voor onderbreken antitrombotische therapie

De waarschijnlijkheid van een tromboembolische gebeurtenis gerelateerd aan het onderbreken van antitrombotische therapie voor een endoscopische procedure hangt af van de preexistente indicatie voor antitrombotische therapie. Deze omstandigheden kunnen worden onderscheiden in hoog- en laagrisico condities gebaseerd op overeenkomstig verhoogde kans op tromboembolische gebeurtenissen. Het is van belang om van de achtergrond van deze risico's op de hoogte te zijn om in het geval van onduidelijkheid met de patiënt te kunnen bespreken wat de risico's kunnen zijn van het onderbreken van de antitrombotische therapie.

Laagrisico condities zijn een (eenmalige) DVT > 3 maanden geleden, non-valvulair atriumfibrilleren met een CHA₂DS₂-VASc score (zie addendum I) lager dan en gelijk 7 (in afwezigheid van recent TIA of CVA), bioprothese hartkleppen en patiënten zonder myocardinfarct met stabiele angina pectoris, die in het afgelopen jaar niet gedotterd zijn (Tabel 3). Voor deze lage risico condities wordt het acceptabel gevonden de antitrombotische therapie tijdelijk te onderbreken vanwege een hoog risico endoscopische procedure.

Hoogrisico condities zijn o.a. patiënten met mechanische hartkleppen en patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met een CHA₂DS₂-VASc score boven 7 (Tabel 3).

Met betrekking tot hartinfarct patiënten dient iedere patiënt tot een jaar na het infarct dubbele TAR te gebruiken.⁷ Dit verhoogde risico tot een jaar na dato geldt onafhankelijk van het feit of patiënt een coronaire stent heeft of niet. Met betrekking tot patiënten bij wie de indicatie voor de dotter met coronaire stent geen myocardinfarct/acuut coronair syndroom (ACS) was, gelden andere criteria voor de duur van de dubbele TAR. Voor patiënten met drug eluting stents (DES) in de kransslagaderen geldt een termijn van dubbele TAR van 1 jaar, voor patiënten met een bare

metal stent (BMS) geldt een minimale duur van 4 weken. De huidige internationale richtlijn van de cardiologen adviseert dubbele trombocytenaggregatieremmers na DES-plaatsing de eerste 6 maanden niet te onderbreken.⁷

Het risico op ernstige tromboembolische gebeurtenissen (met als gevolg overlijden, blijvende neurologische schade of perifere ischemie waarvoor chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is) is bij patiënten met mechanische hartkleppen bij afwezigheid van antitrombotische therapie 4 per 100 patiënten-jaren.²⁶ Dit risico wordt verlaagd naar 2,2 per 100 patiënten-jaren bij gebruik van trombocytenaggregatieremmers en naar 1 per 100 patiënten-jaren door VKA.²⁷

Uit een meta-analyse van 5 gerandomiseerde trials blijkt dat bij patiënten met boezemfibrilleren zonder antitrombotische therapie het jaarlijkse risico op een ischemisch CVA 4,5% is.²⁸ Bij patiënten met boezemfibrilleren in combinatie met gedilateerde cardiomyopathie, hartkleplijden of recente tromboembolische gebeurtenis is het risico hoger.²⁹ Een belangrijke formule om het risico op trombo-embolische complicaties bij boezemfibrilleren in te schatten is de zogenaamde CHA₂DS₂-VASc-score (addendum I).^{29,30} Voor de vraag of overbruggingstherapie geïndiceerd is, vormt de CHA₂DS₂-VASc -score een criterium waarover meer literatuur beschikbaar is, hoewel deze vooral gebruik maakt van de beperktere CHADS₂-score. Het gebruik van VKA of NOACs is geassocieerd met een 60-70% reductie op trombo-embolische complicaties ten opzichte van het niet gebruiken van antitrombotische therapie.

Het gebruik van acetylsalicylzuur na een myocardinfarct is geassocieerd met een 25% reductie in het eindpunt sterfte, infarct, CVA, en toevoeging van een tweede TAR resulteert in een additionele risicoreductie van minstens 20%. Met betrekking tot stenttrombose geeft toevoegen van de nieuwere TARs (prasugrel, ticagrelor) ongeveer 30-50% risico reductie ten opzichte van het toevoegen van clopidogrel.⁷

Bij deze hoog risico patiënten is het onderbreken van antitrombotische therapie geassocieerd met een hoge kans op trombose. Een vervangende therapie zoals monotherapie acetylsalicylzuur of LMWH vermindert dit risico en is als tijdelijke behandeling in het algemeen dan geïndiceerd. Overleg bij twijfel met de voorschrijvende specialist zoals cardioloog of neuroloog.

2.4 Samenvatting van de literatuur

Endoscopische procedures met een laag risico op een bloeding zijn alle diagnostische procedures inclusief die met mucosale biopsies, ERCP zonder papillotomie en EUS zonder FNA. Hoog-risico procedures zijn endoscopische poliepectomie, therapeutische ballon-geassisteerde enteroscopie, endoscopische papillotomie en de procedures die een bloeding kunnen veroorzaken die niet direct endoscopisch verholpen kunnen worden zoals dilatatie van benigne of maligne stricturen, percutane endoscopische gastrostomie (PEG) en EUS-geleide FNA. Een belangrijke indicator van het risico op tromboembolie bij atriumfibrilleren is de CHA₂DS₂-VASc -score.

2.5 Conclusies

Endoscopische procedures verschillen in potentiële risico's op het ontstaan van ernstige (oncontroleerbare) bloedingen

De waarschijnlijkheid van een tromboembolische gebeurtenis gerelateerd aan het onderbreken van antitrombotische therapie voor een endoscopische procedure hangt af van preexistente indicatie voor antitrombotische therapie/onderliggend trombotisch risico.

2.6 Aanbevelingen

- 1) Voor aanvang van een endoscopische ingreep bij patiënten met antitrombotische therapie moet men het volgende overwegen: de noodzaak van de procedure en het risico op:
 1. bloedingen gerelateerd aan de endoscopische interventie in samenhang met de antitrombotische middelen en
 2. tromboembolische gebeurtenissen bij het onderbreken van de antitrombotische therapie.

2.7 Literatuur

1. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Management of antitrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
2. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antitrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
3. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78:227-39.
4. Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 2012
5. Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy* 2011;43:445-461
6. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. New anticoagulant and antiplatelet agents: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastro Hepatol* 2014;12:187-195
7. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011;32:2999-3054
8. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
9. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
10. Ten Cate H, Van Heukelem HA. Richtlijn NGMDL: Endoscopische ingrepen bij patiënten met antistolling en plaatjesaggregatieremming. 2005.
11. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001;53:620-7.
12. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, et al. Hemoclippping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000;51:37-41.
13. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39:793-801.
14. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56:652-6.

15. Mensink PB, Haringsma J, Kucharzik T, et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* 2007;39:613-5.
16. Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005;37:146-53.
17. Waye J. Colonoscopy. *CA Cancer J Clin* 1992;42:350-65.
18. Remine SG, Hughes RW, Weiland LH. Endoscopic gastric polypectomy. *Mayo Clin Proc* 1981;56:371-5.
19. May A, Nachbar L, Pohl J, et al. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007;102:527-35.
20. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93.
21. Singh VV, Draganov P, Valentine J. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic upper and lower gastrointestinal Crohn's disease strictures. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:284-90.
22. Solt J, Bajor J, Szabo M, et al. Long-term results of balloon catheter dilation for benign gastric outlet stenosis. *Endoscopy* 2003;35:490-5.
23. DiSario JA, Fennerty MB, Tietze CC, et al. Endoscopic balloon dilation for ulcer-induced gastric outlet obstruction. *Am J Gastroenterol* 1994;89:868-71.
24. Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N, et al. Prospective randomized trial comparing the direct method using a 24 Fr bumper-button-type device with the pull method for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Endoscopy* 2008;40:722-6.
25. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 2008;40:204-8.
26. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Circulation* 1994;89:635-41.
27. Stein RD, Alpert IS, Copeland J, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1992;102:445s-55s.
28. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154:2254]. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
29. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429.
30. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870

HOOFDSTUK 3 Electieve endoscopische procedures bij patiënten met antitrombotische therapie

Uitgangsvraag: wat is het risico op een bloeding door specifieke procedures onder antitrombotische therapie?

3.1 Electieve ingrepen

Diagnostische endoscopie. Er zijn geen onderzoeken die een verhoogde incidentie van bloedingen laten zien bij patiënten die een endoscopie van de tractus digestivus met en zonder bipten ondergaan tijdens het gebruik acetylsalicylzuur of clopidogrel.³¹⁻³⁴ Ook bij het doorgebruiken van VKA rondom dergelijke procedures is er bewijs dat dit niet leidt tot een verhoogde kans op bloedingen bij dergelijke laag-risico procedures.^{34,35} Bij retrospectief onderzoek door Gerson et al bij 104 patiënten die 171 laag-risico endoscopische procedures (gastroscoopie en coloscopie inclusief biopsie) ondergingen terwijl zij therapeutische dosering VKA continueerden, werden geen evidente bloedingen gezien.³⁵ Derhalve hoeven deze therapieën niet onderbroken te worden voor het verrichten van een diagnostische endoscopie. Met betrekking tot het verrichten van een diagnostische scopie met mucosale bipten bij patiënten tijdens het gebruik van NOACs blijft discussie bestaan. Het risico van een bloeding is te vergelijken met de kans op een bloeding tijdens het gebruik van VKA en therapeutisch gedoseerd heparine. Het advies in verschillende internationale richtlijnen om NOACs kortdurend te onderbreken voorafgaand aan een diagnostische endoscopie hangt samen met het ontbreken van duidelijke adviezen om een bloeding te couperen.^{3,6} Gebaseerd op de meest recente literatuur en de mogelijkheid de bloeding direct te verhelpen middels bijvoorbeeld het plaatsen van een clip, kan echter het advies worden gegeven NOACs bij diagnostische endoscopie inclusief bipten te continueren.¹

Poliepectomie in het colon. Er zijn verschillende onderzoeken die het risico op bloedingen na poliepectomie tijdens gebruik van antitrombotische therapie hebben onderzocht.^{32,33,35-50} Hoewel 1 prospectief onderzoek bij 694 patiënten die acetylsalicylzuur of NSAIDs gebruikten een klein (<1%) verhoogd risico op bloedingen na poliepectomie zag,³³ werden dergelijke associaties door grotere retrospectieve onderzoeken niet gevonden. Omdat het absolute risico op bloedingen na poliepectomie klein is, zelfs tijdens acetylsalicylzuur en NSAIDs gebruik, zouden alleen zeer grote onderzoeken een dergelijk verhoogd risico kunnen aantonen (als die er al zou zijn). Het gebruik van acetylsalicylzuur verhoogd wel de kans op een bloeding, hoewel niet ernstig, na poliepectomie middels de 'koude'-listechniek (zoals bij poliepen kleiner dan 10 mm).³⁸ Het verrichten van een poliepectomie tijdens het gebruik van clopidogrel geeft een hogere kans op een bloeding, zeker wanneer dit wordt gecombineerd met een acetylsalicylzuur of NSAIDs.⁴⁸⁻⁵⁰ Het risico op bloeding na poliepectomie lijkt tijdens het gebruik van VKA³⁹⁻⁴⁵ of herstart van VKA

of heparine binnen 1 week na poliepectomie,⁴¹ verhoogd. Hierbij lijkt juist het gebruik van cauterisatie bij poliepectomie het risico van een late bloeding te verhogen. Het koud lissen van kleine poliepen (<5 mm) tijdens het gebruik van VKA lijkt in een recent onderzoek de voorkeur boven cauterisatie, echter de kans op een directe bloeding is hoger (23% versus 6%, $P < 0,05$).⁴² Kleine onderzoeken ('case-series') laten zien dat profylactisch aanbrengen van een clip na poliepectomie van kleine (<1 cm) poliepen bij patiënten onder antitrombotische therapie een laag risico (0-3,3%) op bloedingen geven.⁴⁵⁻⁴⁷ Een recent kosten-effectiviteit onderzoek heeft berekend dat het profylactisch plaatsen van een clip na poliepectomie bij patiënten met antitrombotische therapie kosten-effectief zou zijn.⁴⁷ Het is voorsnog onbekend wat het risico op bloedingen na poliepectomie is tijdens het gebruik van NOACs, zoals eerder genoemd ligt in de lijn der verwachtingen dat dit vergelijkbaar is met het gebruik van VKA en therapeutisch LMWH. Voorsnog is derhalve het advies deze medicatie tijdelijk te onderbreken (tabel 4).

Endoscopische submucosale dissectie. Het risico op een ernstige bloeding na endoscopische submucosale dissectie (ESD) van tumoren in de maag is ca. 5%.⁵¹⁻⁵³ ESD bij patiënten met antitrombotische therapie geeft ondanks het onderbreken hiervan (7 dagen voor TAR, 5 dagen voor VKA) een sterk verhoogde kans tot 23%.^{51,52} Het risico hiervan kan verlaagd worden door het toedienen van een PPI (40 mg intraveneus) na de ingreep.⁵¹ Er zijn gegevens dat het verrichten van ESD in de maag tijdens het gebruik van lage dosis acetylsalicylzuur niet tot een verhoogde kans op ernstige bloedingen leidt.⁵³

Papillotomie. Het risico op een bloeding na papillotomie is 0,3 tot 2,0%.⁵⁴⁻⁵⁸ Staken van acetylsalicylzuur of NSAIDs, zelfs 7 dagen voor de ingreep, geeft geen reductie op dit risico.⁵⁷ Er zijn geen data bekend over het risico van een bloeding na papillotomie tijdens het gebruik van thienopyridines (zoals clopidogrel) en de nieuwe TARs, het is echter te verwachten dat deze een verhoogd risico geven t.o.v. het gebruik van acetylsalicylzuur. Het gebruik van VKA en intraveneus heparine tot 3 dagen na papillotomie geeft een verhoogde kans op een bloeding.⁵⁸ Een meta-analyse waarin 7 gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 790 patiënten onderzocht het verschil tussen sfincteromie en ballondilatatie van de papil op verschillende complicaties.⁵⁹ Hoewel geen verschil in kans op post ERCP-pancreatitis en succes van concrementextractie, bleek er een significant verschil in kans op bloedingen (OR 0,15, 95% CI 0,04-0,50, $P = 0,002$). Bij patiënten met antitrombotische therapie waarbij een papillotomie niet uit te stellen is, is (naast tijdelijke plaatsing van een endoprothese) te overwegen deze te verrichten middels ballondilatatie in plaats van door sfincteromie.

Radiofrequency ablation. 'Radiofrequency ablation' (RFA) van Barrett's oesofagus kan worden beschouwd als een endoscopische procedure met laag bloedingsrisico (<2%).⁶⁰ Bij intraductale behandeling middels RFA van bijv. cholangiocarcinoom echter is een verhoogd risico op bloedingen beschreven en derhalve, mede vanwege de bereikbaarheid, zou deze behandeling als een hoog bloedingsrisico procedure moeten worden beschouwd.⁶¹

PEG-plaatsing. PEG-plaatsing heeft ongeveer 2,5% kans op een bloedingscomplicatie.⁶²⁻⁶⁶ De reden om PEG-plaatsing te beschouwen als een hoog-risico procedure hangt samen met de moeilijkheid een eventuele ernstige bloeding te stelpen dan het verhoogde bloedingsrisico. Over het risico op bloedingen na PEG-plaatsing tijdens het gebruik van antitrombotische therapie is weinig bekend. Een recent onderzoek bij 187 patiënten toonde dat het onderbreken van antitrombotische therapie 1 dag voorafgaand en 2 dagen na PEG-plaatsing bij 1 patiënt (0,5%) leidde tot een kleine bloeding.⁶⁴ Het plaatsen van een PEG tijdens het gebruik van acetylsalicylzuur lijkt veilig.⁶⁶ De combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur is geassocieerd met een verhoogde kans op bloedingen. Diverse retrospectieve onderzoeken laten zien dat de kans op bloedingen tijdens PEG-plaatsing onder het gebruik van alleen clopidogrel niet verhoogd lijkt.⁶⁶ Het 2 dagen voorafgaand en 1 dag postprocedure staken van clopidogrel is niet geassocieerd met een verhoogde kans op bloedingen. Dit laatste is van belang gezien het gebruik van clopidogrel monotherapie als secundaire preventie na een CVA en TIA door neurologen in Nederland aan populariteit wint en dit vooral de groep patiënten betreft die in aanmerking komen voor PEG-plaatsing.⁶⁷

Het plaatsen van een PEG tijdens gebruik van therapeutische dosering heparine en VKA geeft een verhoogde kans op een bloeding.⁶⁴

Proctoscopie met rubberbandligatie. De kans op ernstige bloedingen na rubberbandligatie van hemorroïden is minstens 1,7%.⁶⁸⁻⁷⁴ Hoewel er weinig gegevens bekend zijn over het risico van bloedingen na proctoscopie met rubberbandligatie van hemorroïden bij patiënten die antitrombotische therapie gebruiken, lijkt dit wel verhoogd te zijn, namelijk tussen de 7 en 25%. In sommige literatuur wordt het advies gegeven om antitrombotische therapie 7 tot 10 dagen voorafgaand en 7 tot 10 dagen na de procedure te staken.⁷¹⁻⁷⁴ De kans op een bloeding is het hoogst 5 tot 10 dagen na de interventie. Een 'single-center' onderzoek bij 364 patiënten waarin 605 rubberbandjes werden geplaatst beschrijft dat er een kans is van 3,7% op een bloeding wanneer de patiënten alleen na de procedure 7 dagen VKA en 10 dagen aspirine of clopidogrel staakten. De meeste bloedingen traden op bij de patiënten die clopidogrel gebruikten.⁷⁴

3.2 Het risico van staken antitrombotische therapie voorafgaand aan electieve endoscopie

Electieve therapeutische endoscopie wordt zo mogelijk uitgesteld tot na het afronden van een tijdelijke behandeling met antitrombotica (zoals bij diep veneuze trombose (DVT)) of tijdelijke behandeling met dubbele trombocytenuitremming (zoals bij coronaire stents). Als de beslissing is genomen een endoscopie te verrichten bij een patiënt onder antitrombotische therapie, is de noodzaak deze te onderbreken of couperen afhankelijk van de situatie. Het risico op een trombo-embolische complicatie na het couperen/onderbreken van anticoagulantia, is sterk afhankelijk van de indicatie en het uitgangrisico van de patiënt. Mede op basis hiervan zijn verschillende indelingen bekend, op grond waarvan geadviseerd wordt al dan niet te bridgen,

d.w.z. 'overbruggende therapie' te geven met therapeutische doseringen van (korter werkende) anticoagulantia (zie Tabel 4). Het onderbreken van VKA dient in overleg te gaan met de trombosedienst, voor adviezen omtrent het onderbreken van VKA wordt verwezen naar "Kunst van het doseren".⁷⁵

Het absolute risico op een tromboembolische gebeurtenis bij endoscopische procedures waarbij de anticoagulantia voor 4 tot 7 dagen worden onderbroken, ligt in verschillende series rond de 1%.^{76,77} Er zijn data beschikbaar van een groot prospectief multicentrum onderzoek waar bij 1300 gevallen (in 1024 patiënten) het onderbreken van VKA werd onderzocht.⁷⁶ De meest voorkomende indicatie voor antitrombotische therapie was atriumfibrilleren (43%), veneuze trombose (11%) en mechanische hartkleppen (10%). Bij 73 patiënten werd een verhoogde kans op tromboembolie verondersteld, bij 93% een laag risico. Slechts 7 (0,7%) patiënten hadden een tromboembolische gebeurtenis binnen 30 dagen na de procedure, ondanks dat bij ruim 80% van de gehele onderzoekspopulatie de antitrombotische therapie minder dan 5 dagen was onderbroken. Geen van de 7 patiënten met een tromboembolie ontvingen overbrugging middels kortwerkende antitrombotische therapie, ondanks dat 2 van hen een verhoogd risico op trombose hadden zoals een maligniteit en recente DVT. Van de 23 patiënten met een periprocedurele bloeding ontving 61% overbruggingstherapie met heparine. De indicaties en achtergrond van overbruggingstherapie of 'bridging' wordt in de volgende paragraaf besproken.

3.3 Overbruggingstherapie bij endoscopie

Om het risico op tromboembolische gebeurtenissen te reduceren kunnen patiënten die VKA gebruiken tijdelijk worden omgezet op kortwerkende antitrombotische therapie rondom de endoscopische procedure. In het algemeen kan gesteld worden dat het nut van 'bridgen' ter discussie staat, waarbij wordt aangegeven dat onzeker is in hoeverre het risico op trombose/trombo-embolie verlaagd wordt, terwijl er wel aanwijzingen zijn dat de kans op bloeden wordt verhoogd.^{2,78} Ten tijde van het schrijven van dit document, wordt bridgen door de CBO richtlijnen ondersteund voor patiënten met een hoog tromboserisico. De commissie verwacht dat binnen afzienbare tijd deze adviezen worden gereviseerd en deze zullen dan worden aangepast in de volgende versie van deze richtlijn.

Vitamine K antagonisten. Rondom endoscopische procedures is het onderzoek naar het gebruik van ongefractioneerde heparine (UFH) en laag moleculair gewicht heparine (LMWH) als overbruggingstherapie bij patiënten met VKA beperkt.^{79,80} Een onderzoek bij 98 patiënten die bemiparine (een tweede generatie LMWH) als overbruggingstherapie ontvingen toonde geen tromboembolische gebeurtenissen en 2 ernstige bloedingen die niet gerelateerd leken aan de endoscopie.⁷⁹ Gegevens over het gebruik van LMWH in therapeutische dosering bij patiënten met mechanische hartkleppen ter preventie van trombo-embolie zijn slechts afkomstig van observationele onderzoeken waarbij kortdurend gebruik veilig lijkt.⁸¹ Het kortdurend gebruik van

LMWH heeft de voorkeur boven UFH omdat bekend is dat juist in de eerste dagen de APTT hiermee lastig instelbaar is.

NOACs. Hoewel dit niet geldt voor een diagnostische procedure inclusief mucosale bipten is voor een therapeutische procedure het onderbreken van de NOAC of DOAC noodzakelijk om het bloedingsrisico te reduceren. Gezien de halfwaardetijd van 'door de bank genomen' 12-15 uur leidt het staken 48 uur voor de procedure in geval van goede nierfunctie tot een subtherapeutische situatie.^{3,4} Het is van belang de stoptijd te communiceren als: "laatste inname op xx uur voor de procedure". (zie tabel flowcharts, plus bijgevoegde tekst). Voor de herstart van NOACs na de procedure bij patiënten met een indicatie tot 'bridging' is van belang geen adjuvante heparine te starten, aangezien de NOAC direct tot een therapeutisch anticoagulerend effect leidt.

Risicogroepen. Op grond van het duidelijk verhoogde risico op trombo-embolie kan als algemene stelregel worden gehanteerd dat de meeste patiënten met mechanische hartkleppen in aanmerking komen voor 'bridging'.⁸¹ Het zij benadrukt dat bij patiënten met "niet-eigen" hartkleppen andere risicofactoren gelden voor de risicostratificatie op trombo-embolie, ook wanneer er sprake is van atriumfibrilleren. Een tweede groep patiënten bij wie 'bridging' is te adviseren vormt de groep patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren, met een CHA₂DS₂-VASc score van hoger dan zeven. Tenslotte is bij patiënten met een recent TIA/CVA (< 3 maanden) extra aandacht vereist. Indien dit TIA/CVA in het kader was van atriumfibrilleren, bestaat er indicatie tot 'bridging', ook als de CHA₂DS₂-VASc-score 7 of lager is (Tabel 3 + addendum).^{78,81-84} Zwangere patiënten met mechanische hartkleppen lopen een hoog risico op een trombotische complicaties. Vandaar dat geadviseerd wordt endoscopische procedures zo veel mogelijk uit te stellen tot na de bevalling.^{85,86} Is dit niet mogelijk dan is overbruggingstherapie middels UFH of LMWH aangewezen, overleg dit vooraf met de behandelend cardioloog en gynaecoloog.

Uitzonderlijke situaties van 'overbruggingstherapie'. Indien er niet gewacht kan worden tot de duur van dubbele TAR is verstreken en het trombotische risico van een procedure onder monotherapie TAR te hoog wordt geacht kunnen alternatieve vormen van overbruggingstherapie worden overwogen. Het huidige primaire uitgangspunt in de cardiologie is dat dubbele plaatjetherapie superieur is aan monotherapie TAR en anticoagulantia.⁸⁷⁻⁸⁹ Daarom heeft het de voorkeur om in deze situaties acetylsalicylzuur door te gebruiken en te combineren met een GPIIb/IIIa blokker welke kort voor de procedure gestaakt kan worden.⁹⁰ Het overbruggen van dubbele TAR middels alleen LMWH is niet veilig.

3.4 Herstart antitrombotische therapie na endoscopische procedure

Er is geen consensus wanneer antitrombotische therapie het beste herstart kan worden. Het voordeel van direct herstarten om het risico op tromboembolie te reduceren moet worden

afgewogen tegen het nadeel van kans op een bloeding en is afhankelijk van procedure-specifieke omstandigheden (zoals papillotomie, poliepectomie en endoscopische mucosale resectie).

Anticoagulantia. Als algemene stelregel kan worden aangehouden dat er in de eerste 6 uur na de procedure geen antitrombotica worden gegeven. In de periode van 6-24 uur kan een profylactische dosering van LMWH gegeven worden (bijv. nadroparine 1 dd 0,3 ml) zonder noemenswaardige consequenties met betrekking tot bloedingen.⁷⁸ Afhankelijk van de balans tussen het bloedingsrisico en het trombotische risico kan eventueel in de periode van 6-24 uur na de procedure LMWH eenmalig worden toegediend in een hogere dosering. Er is een onderzoek waarbij 94 patiënten die 109 coloscopieën ondergingen (inclusief 'hot biopsy' en poliepectomie bij 47%) de dag na de procedure het gebruik van VKA herstartte.⁹¹ Hierbij was 1 incident (0,92%) van een procedure-gerelateerde bloeding na 7 dagen VKA-gebruik waarbij de patiënt moest worden opgenomen en getransfundeerd. Geen van de patiënten die een diagnostische coloscopie ondergingen kregen een bloeding.

Vanwege het verhoogde risico op tromboembolische complicaties bij patiënten met kunstkleppen, dient in deze patiëntencategorie overwogen te worden reeds binnen 24 uur na de procedure te starten met therapeutische anticoagulantia, zodra "het bloedingsvlak dit toelaat" en te continueren totdat de international normalized ratio (INR) het therapeutische niveau heeft bereikt.⁸¹

Hierbij dient bij herstart van de VKA de dagdosering van patiënt te worden voorgeschreven en geen 'oplaadschema' (dus geen 6-4-2 of 4-4-2 schema's). De LMWH mag gestaakt worden zodra de INR eenmaal in het streefgebied ligt.

Indien er geen indicatie tot bridging bestaat kan de VKA 24 uur na de procedure hervat worden, zonder adjuvante toediening van heparine. De INR zal meestal in 3-5 dagen na de procedure weer in het streefgebied zijn. Het is van belang de trombosedienst op de hoogte te (laten) brengen en bij electieve ingrepen bovenstaande (indien mogelijk) te coördineren.

Voor patiënten op NOACs geldt dat deze medicatie direct werkt en er derhalve geen adjuvante heparine is vereist bij een indicatie tot bridging. Er dient in dat geval 24 uur na de procedure gestart te worden. Indien er geen hoog risico indicatie (conform indicatie tot bridging bij VKA) is kan bij een hoog-risico procedure op bloeden, eventueel 48 uur na de procedure gestart worden.

Trombocytenaggregatieremming. In het algemeen is het verrichten van een procedure onder gebruik van acetylsalicylzuur mogelijk. Bij patiënten die op duale TAR stonden dient herstart van de clopidogrel 24 uur na de procedure te geschieden, en ook de nieuwere TARs (prasugrel, ticagrelor) dienen een dag na de ingreep herstart te worden.

3.5 Conclusies

4

Het is vooralsnog onbekend wat het risico op bloedingen na poliepectomie is tijdens het gebruik van NOACs, het ligt in de lijn der verwachtingen dat dit vergelijkbaar is met het gebruik van VKA en dat een diagnostische endoscopie inclusief bipten veilig lijkt.

2

Het gebruik van VKA en intraveneus heparine in de 3 dagen na papillotomie geeft een verhoogde kans op een bloeding.

3

Bij zwangere patiënten met mechanische hartkleppen die een endoscopische procedure moeten ondergaan is het advies deze uit te stellen tot na de bevalling omdat er nog weinig bewijs is voor een optimale therapie. Is dit niet mogelijk dan is overbruggingstherapie middels LMWH noodzakelijk, in overleg met de behandelend cardioloog en gynaecoloog.

3.6 Aanbevelingen

Diagnostische endoscopie inclusief bipten kan worden verricht met acceptabele veiligheid zonder discontinuatie van antitrombotische therapie (incl. NOACs).	B
In principe kan elke therapeutische endoscopische procedure met acceptabele veiligheid worden verricht onder monotherapie met acetylsalicylzuur.	B
Bij de keuze trombocytenuitremmers te onderbreken bij patiënten met duale therapie (zoals clopidogrel en acetylsalicylzuur), heeft het continueren van acetylsalicylzuur de voorkeur.	C
In uitzonderlijke situaties, kan bij patiënten met noodzaak tot duale trombocytenuitremmers, besloten worden om de procedure te verrichten onder Acetylsalicylzuur met GP IIb/IIIa receptor blokker tot kort voor de procedure.	C
Trombocytenuitremmers kunnen 24 uur na de procedure herstart worden.	B
Bij patiënten met orale anticoagulatie, zonder indicatie tot bridging, kan de vitamine K antagonist een aantal dagen (afhankelijk van gebruikte preparaat) van te voren worden onderbroken, gecoördineerd door de Trombosedienst, streef INR < 1.5-1.8. Voor patiënten met een NOAC geldt een stoptijd die afhankelijk is van vooral de nierfunctie (zie Tabel 4).	B
Onder tijdelijke antitrombotische therapie, zoals bij diepe veneuze trombose (DVT), zou een electieve therapeutische endoscopie bij voorkeur moeten worden uitgesteld tot na de vastgestelde behandelperiode (3 tot 6 maanden), een diagnostische endoscopie met bipten kan uiteraard wel worden verricht.	C
Bij patiënten met antitrombotische therapie waarbij een papillotomie niet uit te stellen is, is (naast tijdelijke plaatsing van een endoprothese) te overwegen deze te verrichten middels ballondilatatie (dan door sfincteromie).	D
Het kortdurend gebruik van LMWH ter profylaxe bij patiënten met mechanische hartkleppen is veilig en heeft de voorkeur als overbruggingstherapie boven ongefractioneerde heparine.	C
Als vuistregel kan gesteld worden dat er binnen 6 uur na een therapeutische endoscopische procedure geen antitrombotische therapie wordt gegeven.	D
Bij indicatie tot bridging, dient zeker bij mitralis mechanokleppen zo vroeg mogelijk herstart te worden met therapeutische anticoagulantia.	C
Vanwege het verhoogde risico op tromboembolische complicaties, zouden patiënten met hartkleplijden en een laag risico op tromboembolie binnen 24 uur na de procedure met VKA moeten starten en patiënten met een hoog risico op tromboembolie na 6 uur of zodra "het bloedingsvlak dit toelaat" met UFH of LMWH starten en te continueren totdat de international normalized ratio (INR) therapeutische concentraties heeft bereikt. ⁶⁹	D

3.7 Literatuur

31. Basson MD, Panzini L, Palmer RH. Effect of nabumetone and aspirin on colonic mucosal bleeding time. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:539-42.
32. Nakajima H, Takami H, Yamagata K, et al. Aspirin effects on colonic mucosal bleeding: implications for colonic biopsy and polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1484-8.
33. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994;40:458-6230.
34. Fujita M, Shiotani A, Murao T, et al. Safety on gastrointestinal endoscopic biopsy in patients taking antithrombotics. *Dig Endosc* 2015;27:25-9
35. Gerson LB, Gage BF, Owens DK, et al. Effect and outcomes of the ASGE guidelines on the periendoscopic management of patients who take anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1717-24.
36. Gorospe EC and Oxentenko AS. Preprocedural considerations in gastrointestinal endoscopy. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1010-1016.
37. Manocha D, Singh M, Mehta N, et al. Bleeding risk after invasive procedures in aspirin/NSAID users: polypectomy study in veterans. *Am J Med* 2012;125:1222-7.
38. Repici A, Hassan C, Vitetta E, et al. Safety of cold polypectomy for <10 mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2012;44:27-31.
39. Gerson LB, Michaels L, Ullah N, et al. Adverse events associated with anticoagulation therapy in the periendoscopic period. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1211-7.
40. Hui AJ, Wong RM, Ching JY, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:44-8.
41. Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, et al. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008;40:115-9.
42. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, et al. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients : a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014;79:417-423.
43. Witt DM, Delate T, McCool KH, et al. Incidence and predictors of bleeding or thrombosis after polypectomy in patients receiving and not receiving anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7:1982-9
44. Friedland S, Sedehi D, Soetikno R. Colonoscopic polypectomy in anticoagulated patients. *World J Gastroenterol* 2009;15:1973-6.
45. Howell DA, Eswaran SL, Loew BJ, et al. Use of hemostatic clips in patients undergoing colonoscopy in the setting of Coumadin antithrombotic therapy [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB98.
46. Sobrino-Faya M, Marti ´ nez S, Go ´ mez Balado M, et al. Clips for the prevention and treatment of postpolypectomy bleeding (hemoclips in polypectomy). *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:457-62.

47. Parikh ND, Zanoocco K, Keswani RN, Gawron AJ. A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clin Gastro Hepatol* 2013;11:1319-24.
48. Singh M, Mehta N, Murthy UK, et al. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010;71:998-1005
49. Gandhi S, Narula N, Mosleh W, Marshall JK, Farkouh M. Meta-analysis: colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:947-52
50. Feagins LA, Igbal R, Harford WV, et al. Low rate of postpolypectomy bleeding among patients who continue thienopyridine therapy during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1325-32.
51. Takeuchi T, Ota K, Harada S, et al. The postoperative bleeding rate and its risk factors in patients on antitrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2013;13:136-144.
52. Matsumura T, Arai M, Maruoka D, et al. Risk factors for early and delayed post-operative bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms, including patients with continued use of antithrombotic agents. *BMC Gastroenterol* 2014;14:172
53. Sanomura Y, Oka S, Tanaka S, et al. Continued use of low-dose aspirin does not increase the risk of bleeding during or after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17:489-96.
54. Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-23.
55. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
56. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70:80-8.
57. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, et al. Does with holding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:929-36.
58. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:579-84.
59. Feng Y, Zhu H, Chen X, et al. Comparison of endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for retrieval of choledocholithiasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol* 2012;47:655-63.
60. Ben-Menachen T, Decker GA, Early DS, et al. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 2012;76:707-18.
61. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M, et al. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:13-9.

62. Luman W, Kwek KR, Loi KL, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications and outcome of our experience at the Singapore General Hospital. *Singapore Med J* 2001;42:460-5.
63. Schapiro GD, Edmundowicz SA. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:409-22.
64. Barton CA, McMillian WD, Osler T, et al. Anticoagulation management around percutaneous bedside procedures: Is adjustment required? *J Trauma* 2012;72:815-20
65. Lee C, Im JP, Kim JW, et al. Risk factors for complications and mortality of percutaneous endoscopic gastrostomy : a multicenter, retrospective study. *Surg Endosc* 2013 ;27:3806-15.
66. Singh D, Laya AS, Vaidya OU, et al. Risk of bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Dig Dis Sci* 2012;57:973-80.
67. Verheugt FW, Geersing GJ, Kappelle LJ. Toegevoegde waarde van clopidogrel in cardiologie en neurologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A7609.
68. Bat L, Melzer E, Koler M, Dreznick Z, Shemesh E. Complications of rubber band ligation of symptomatic internal haemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 1993;36:287-290.
69. Iyer VS, Shrier I, Gordon PH. Long term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1367-1370.
70. Lau WY, Chow HP, Poon GP, Wong SH. Rubber band ligation of three primary hemorrhoids in a single session. *Dis Colon Rectum* 1982 ; 4 : 336-339.
71. Mattana C, Maria G, Pescatori M. Rubber band ligation of hemorrhoids and rectal mucosal prolapse in constipated patients. *Dis Colon Rectum* 1989;32:372-375.
72. Chew SS, Marshall L, Kalish L, et al. Short-term and long-term results of combined sclerotherapy and rubber band ligation of hemorrhoids and mucosal prolapse. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1232-1237.
73. Marshman D, Huber PJ, Timmerman W, et al. Hemorrhoidal ligation. A review of efficacy. *Dis Colon Rectum* 1989;32:369-377
74. Nelson RS, Thorson AG. Risk of bleeding following hemorrhoidal banding in patients on antithrombotic therapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:463-5
75. Ten Cate-Hoek AJ, Van Dolder BD, Kroon C, et al. De kunst van het doseren. *Federatie van Nederlandse Trombosediensten*, 3^e druk, februari 2014. www.fnt.nl
76. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.
77. Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003;61:964-8.
78. Wysokinski WE, McBane RD. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation* 2012;126:486-490.
79. Constans M, Santamaria A, Mateo J, et al. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. *Int J Clin Pract* 2007;61:212-7.

80. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-63.
81. Seshadri N, Goldhaber SZ, Elkayam U, et al. The clinical challenge of bridging antithrombotic with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on antithrombotic options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart J* 2005;150:27-34.
82. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons [published erratum appears in *Circulation* 2007;115:e409]. *Circulation* 2006;114:e84-e231.
83. Fuster V, Ryde ´en LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [published erratum appears in *Circulation* 2007;116:e138]. *Circulation* 2006;114:e257-354.
84. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661.
85. Elkayam UR. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: a double jeopardy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1704-6.
86. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, et al. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2003;163:694-8.
87. Williams DO, Abbott JD, Kip KE. DEScover Investigators. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation* 2006;114:2154-62.

88. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
89. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
90. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285-91.
91. Timothy SK, Hicks TC, Opelka FG, et al. Colonoscopy in the patient requiring anticoagulation. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1845-8.

HOOFDSTUK 4 Endoscopische procedures bij de patient met antitrombotische therapie en acute bloeding

Uitgangsvraag: wat is de beste manier om antitrombotische therapie te couperen in geval van een electieve procedure en een urgente procedure?

4.1 Inleiding

De beslissing om antitrombotische therapie te staken, te doseren en/of te couperen met de kans op tromboembolie moet worden afgewogen tegen het risico op niet te stelpen bloedingen bij het continueren hiervan.

Bij ernstige bloedingen tijdens het gebruik van VKA adviseert de richtlijn van de ACCP om VKA te staken en vierstollingsfactorenconcentraat (protrombine-complex concentraat) te geven, in combinatie met 5-10 mg vitamine K langzaam i.v..^{92,93} De richtlijn van de NVvC adviseert geen hoge dosis (10 mg) vitamine K te geven bij patiënten met mechanische hartkleppen, het infunderen van protrombine complex concentraat heeft ook hier de voorkeur.

Ernstige bloedingen tijdens het gebruik van NOACs kunnen worden gecoupeerd door toediening van vierstollingsfactorenconcentraat.^{4,94} Daarnaast lijkt er een plaats voor tranexaminezuur (1 g iv of oraal, zo nodig na 8 uur herhalen). Als de NOAC minder dan 2 uur geleden is ingenomen kan actieve kool worden gegeven. Recent is voor dabigatran een specifiek antidotum ontwikkeld, idarucizumab, waarmee een ernstige bloeding kan worden gecoupeerd.⁹⁵ De verwachting is dat voor de andere NOACs ook op korte termijn specifieke antidota worden ontwikkeld. Het toedienen van plasma en vitamine K heeft geen plaats in de behandeling van ernstige bloedingen tijdens het gebruik van NOACs.

Bij patiënten die trombocytenaggregatieremmers gebruiken met levensbedreigende bloedingen is het advies om zowel deze middelen te staken als trombocyten toe te dienen. Het beleid rondom het staken van antitrombotische therapie bij patiënten met een DES en een acute bloeding wordt hieronder besproken. Tevens wordt verwezen naar de richtlijn bloedingen tractus digestivus.⁹⁶

4.2 Effectiviteit van endoscopische therapie bij patiënten met antitrombotische therapie

Endoscopische beoordeling en therapie bij patiënten met een acute tractus digestivusbloeding onder antitrombotische therapie is te rechtvaardigen en veilig.⁹⁷

De meest voorkomende oorzaken van bovenste tractus digestivusbloedingen bij deze patiënten zijn ulcus ventriculi en erosieve lesies in de slokdarm, maag en duodenum,^{97,98} waar divertikelbloedingen de voornaamste oorzaak zijn van lage tractus digestivusbloedingen.^{99,100} Retrospectief onderzoek bij 52 patiënten toonde aan dat het corrigeren van de INR naar 1,5 tot 2,5 leidde tot succesvolle endoscopische diagnostiek en therapie, vergelijkbaar met patiënten

zonder antitrombotische therapie.⁵ In een groot onderzoek waarbij 95% van de patiënten een INR tussen de 1,3 en 2,7 had, was endoscopische behandeling (inclusief injectie, goldprobe en hemoclips) van een bloeding bij 94,7% (233/246) succesvol.¹⁰¹ Hoewel het bloedingsrecidief 23% was, bleek dit niet afhankelijk van de hoogte van de INR voorafgaand aan de procedure. Bij een ander retrospectief onderzoek was het percentage bloedingsrecidieven van patiënten met een supratherapeutische INR ($\geq 4,0$) niet significant anders dan bij patiënten met een INR binnen de therapeutische range (2,0-3,9).¹⁰⁰ Er zijn geen prospectieve gegevens beschikbaar over de hoogte van de INR waarbij endoscopische therapie veilig en effectief is. Mechanische hemostase (zoals bij gebruik van hemoclips) lijkt een voordeel te hebben bij patiënten die hun antitrombotische therapie kort na endoscopie moet hervatten, hoewel dit niet goed onderzocht is.

4.3 Herstart antitrombotische therapie na endoscopische behandeling van bloedingen

De meeste patiënten zullen hun antitrombotische therapie hervatten na het stelpen van de acute bloeding. Het is echter aan te bevelen na een (recidiverende) ernstige bloeding onder antitrombotische therapie met de voorschrijver de indicatie voor deze therapie te heroverwegen. Er zijn weinig gegevens bekend over het beste tijdstip van het hervatten van deze therapie. Bij patiënten die onder gebruik van acetylsalicylzuur een bloedend ulcus ventriculi ontwikkelden is aangetoond dat het herstarten van acetylsalicylzuur in combinatie met een protonpompremmer (PPI) te verkiezen is boven het wisselen naar clopidogrel ter preventie van een recidief bloeding.^{102,103} Hoewel het onderbreken van acetylsalicylzuur gedurende 30 dagen in vergelijking met 3 tot 5 dagen minder kans gaf op een recidief bloeding (11% versus 19%, $P=0,25$), was de mortaliteit in deze groep na 2 maanden hoger (14,5% versus 1,7%, $P=0,012$).¹⁰⁴ Er zijn geen gegevens bekend die het beste moment om de andere trombocytenuitremmers te herstarten, ondersteunen. Gezien de duur van de werking op trombocyten en de consequenties van het niet herstarten is het te overwegen in ieder geval acetylsalicylzuur bij een hoge tractus digestivus bloeding niet te staken. Het is van belang te realiseren dat een ingreep onder acetylsalicylzuur te prefereren valt boven andere TARs. In geval van een bloeding zullen toegediende trombocyten niet opnieuw onwerkzaam worden gemaakt (kinetiek gerelateerd), terwijl van andere TARs opnieuw effect op de trombocyten te verwachten valt. Voor patiënten die een bloeding doormaakten bij gebruik van anticoagulantia, en met een dringende indicatie tot herstart, dient ongefractioneerde heparine te worden overwogen, vanwege de korte halfwaardetijd. In andere gevallen kan de VKA herstart worden, waarbij in het merendeel van de gevallen geen 'oplaadschema' vereist is. De kans op een tromboembolische gebeurtenis is laag in 2 kleine onderzoeken waarbij VKA gedurende 4 tot 15 dagen werd onderbroken vanwege een tractus digestivusbloeding (1/27 en 0/28 patiënten).^{105,106}

4.4 Conclusies

2	Endoscopische beoordeling en therapie bij patiënten met een acute tractus digestivusbloeding onder antitrombotische therapie is te rechtvaardigen en veilig.
2	Bij patiënten die onder gebruik van aspirine een bloedende ulcus ventriculi ontwikkelde is aangetoond dat het herstarten van aspirine in combinatie met een protonpompremmer (PPI) te verkiezen is boven het wisselen naar clopidogrel ter preventie van een recidief bloeding.

4.5 Aanbevelingen

In geval van een bloeding tijdens (duale) trombocytenuitremmers is het streven de acetylsalicylzuur te continueren. Bij een ernstige bloeding is discontinueren noodzakelijk en dient toediening van trombocytenuitremmers te worden overwogen.	C
In geval van een (subacute) bloeding bij gebruik van een VKA is toediening van vitamine K een optie. In geval van een ernstige bloeding vormt additioneel protrombine complex concentraat de belangrijkste therapeutische optie.	C
Bij patiënten met mechanokleppen en een bloeding dient behoudendheid betracht te worden met het toedienen van vitamine K.	D
Voor bloedingen tijdens gebruik van NOACs kan protrombine complex concentraat (50 ^E /kg) en tranexaminezuur worden gebruikt, naast de gebruikelijke lokale hemostatische maatregelen. Voor dabigatran is idarucizumab als specifiek antidotum beschikbaar.	C
Over het herstarten van antitrombotische therapie na een tractus digestivusbloeding bestaan weinig data: vroeg herstarten van acetylsalicylzuur bij hoog risico patiënten met coronairlijden/myocardinfarct/stents wordt aanbevolen.	D
Het herstarten van anticoagulantia dient bij patiënten met een indicatie tot bridging te geschieden direct wanneer het bloedingsvlak dit toelaat.	C

4.6 Literatuur

92. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy : antitrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-88S.
93. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest* 2008;133:299S-339S.
94. Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:229-31
95. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: the antidote for reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015;132:2412-22.
96. Van Delden OM, Van der Hulst RW, Van Leerdam ME, et al. Richtlijn: bloedingen tractus digestivus. NVMDL 2010.
97. Tabibian N. Acute gastrointestinal bleeding in anticoagulated patients: a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1989;84:10-2.
98. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, et al. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complicating low-dose aspirin and antithrombotic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:489-95.
99. Hashash JG, Shamseddeen W, Skoury A, et al. Gross lower gastrointestinal bleeding in patients on anticoagulant and/or antiplatelet therapy: endoscopic findings, management, and clinical outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:36-42.
100. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2008;58:369-73.
101. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007;102:290-6.
102. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcerbleeding. *N Engl JMed* 2005;352:238-44.
103. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-5.
104. Sung J, Lau J, Ching J, et al. Can aspirin be reintroduced with proton pump inhibitor infusion after endoscopic hemostasis? A double blinded randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl 2):A134.
105. Kuwada SK, Balm R, Gostout CJ. The role of withdrawing chronic antithrombotic because of acute GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1116-9.
106. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, et al. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001;119:478-84.

HOOFDSTUK 5 Endoscopische procedures bij de patient met een recent vasculaire stent, na acuut coronair syndroom of cerebrovasculair accident (CVA) onder antitrombotische therapie

Uitgangsvraag: hoe te handelen bij een patiënt met een recent geplaatste vasculaire stent, na recent acuut coronair syndroom of CVA die een endoscopische procedure moet ondergaan?

5.1 Inleiding

ENDOSCOPISCHE PROCEDURES BIJ DE PATIENT MET EEN VASCULAIRE STENT, NA ACUUT CORONAIR SYNDROOM OF CVA ONDER ANTITROMBOTISCHE THERAPIE

Het combineren van trombocytenuitremmers zoals acetylsalicylzuur (o.a. aspirine) en clopidogrel (Plavix) bij patiënten met een coronaire stent en acuut coronair syndroom (ACS) is de hoeksteen van de behandeling,⁷ en ook in geval van een ICVA wordt regelmatig duale TAR of tenminste clopidogrel voorgeschreven.^{107,108} Het gebruik van clopidogrel met en zonder acetylsalicylzuur als secundaire preventie na ICVA en/of TIA staat nog ter discussie.⁶⁶ Er zijn derhalve geen gegevens bekend vanaf wanneer clopidogrel veilig kan worden onderbroken voor een therapeutische endoscopie. Gezien deze veilig onder gebruik van acetylsalicylzuur kan worden verricht en het verschil in effectiviteit nog ter discussie staat bij ICVA en/of TIA (dus niet bij vasculaire stents, zie onder) zou tijdelijk de clopidogrel kunnen worden onderbroken/vervangen voor alleen acetylsalicylzuur (zie Tabel 4).

5.2 Electieve endoscopie bij de patiënt met een vasculaire stent

Volgens de richtlijnen is 12 maanden duale TAR geïndiceerd bij iedere patiënt die in het afgelopen jaar een myocardinfarct heeft doorgemaakt, *onafhankelijk* van het feit of patiënt een dotter met stent heeft gehad. Bij patiënten zonder myocardinfarct in het afgelopen jaar is duale TAR geïndiceerd voor tenminste 1 maand na plaatsing van een metale coronaire stent ('bare metal stent', BMS) en 12 maanden na plaatsing van een 'drug eluting stent' (DES).^{7,87} Het gebruik van dergelijke combinaties leidt vaker tot gastrointestinale bloedingen dan enkelvoudige therapie.¹⁰⁹ Ondanks dit verhoogde risico is het risico op stentocclusie (vooral bij DES) en de klinische consequenties hiervan zo groot is, dat vroegtijdig staken van dergelijke therapie moet worden vermeden.⁸⁷ Hoewel in de praktijk bij deze endoscopische procedures vaak 1 van de 2 middelen wordt gestaakt (m.n. clopidogrel), zijn er geen data voorhanden die een voorkeur voor een van de twee met betrekking tot het bloedingsrisico rechtvaardigen. Wel zijn er beperkte gegevens beschikbaar die suggereren dat clopidogrel als monotherapie minder kans geeft op ICVA, myocard infarct (MI) en vasculaire sterfte dan acetylsalicylzuur monotherapie.^{67,108,110} Zoals eerder vermeld valt, op farmacologische gronden, te verwachten dat een bloeding tijdens een

procedure onder acetylsalicylzuur beter te reguleren is dan bij gebruik van een andere TAR. Naast de langere historie van het gebruik van acetylsalicylzuur is dit een tweede argument waarom er veel meer gegevens bekend over het veilig verrichten van een poliepectomie tijdens gebruik van acetylsalicylzuur dan clopidogrel.^{32-35,37,39-43}

5.3 Urgente endoscopie bij patiënten met ACS of recent geplaatste vasculaire stent

Combinaties van diverse antitrombotische therapie wordt vooral gebruikt bij het behandelen van het ACS en vasculaire stents. Naar schatting leidt de behandeling van het ACS bij 1 tot 3% van de patiënten tot een gastro-intestinale bloeding bij de start dan wel tijdens opname.¹⁰⁹⁻¹¹³ Dergelijke patiënten hebben 4 tot 7-voudige kans te overlijden tijdens opname ten opzichte van patiënten met ACS zonder gastro-intestinale bloeding.^{112,113} Dit kan leiden tot twijfel over het verrichten van endoscopie bij een patiënt met een verhoogde kans op complicaties.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Hoewel de kans op complicaties zoals ritmestoornissen bij patiënten op de dag van het ACS door endoscopische procedures 12% is,¹¹⁷ is het totale risico van een gastroscopie in deze omstandigheden 1 tot 2%,^{115,117} en van coloscopie 1%.¹¹⁶ Ondanks de klinische relevantie van gastro-intestinale bloedingen in deze setting zijn er weinig gegevens over de origine en behandeling van dergelijke bloedingen. Er is een retrospectief case-control onderzoek van 200 patiënten die binnen 30 dagen (gemiddeld $9,1 \pm 8,9$ dagen, mediaan 7 dagen) na myocardinfarct een endoscopie ondergingen. Hierbij waren 2 ernstige complicaties namelijk een fatale ventriculaire tachycardie en een respiratoire insufficiëntie. De meest voorkomende endoscopische diagnoses waren gastritis (n=32), ulcus duodeni (n=29), ulcus ventriculi (n=28) en Mallory-Weiss lesies (n=7). Patiënten die zich presenteren met een acuut myocardinfarct na een acute tractus digestivusbloeding lijken het meeste voordeel te hebben van endoscopische beoordeling. Dit bleek uit een retrospectief onderzoek waarbij patiënten die zich presenteerden met een acuut myocardinfarct gerelateerd aan een bovenste tractus digestivusbloeding vaker endoscopische interventies nodig hadden dan patiënten die een bloeding kregen na behandeling voor een acuut myocardinfarct (odds ratio 3,9; 95% CI, 1,8-8,5).¹¹⁴ Ander factoren met een noodzaak voor endoscopie waren hemodynamische instabiliteit en hematemesis bij presentatie. Het voordeel van endoscopie bij patiënten met duidelijke tractus digestivusbloeding rondom een acuut myocardinfarct blijkt ook uit een klinische beslissing analyse waaruit bleek dat gastroscopie verricht voorafgaand aan hartcatherisatie bij deze patiënten de mortaliteit verlaagde van 600 naar 97 per 10.000 patiënten, maar niet bij patiënten met occult bloedverlies en acuut myocardinfarct.¹¹⁸ Samenvattend zijn er aanwijzingen dat het veilig is om endoscopische procedures te verrichten bij patiënten met ACS en/of recente plaatsing van vasculaire stents onder antitrombotische therapie en combinaties hiervan.

5.4 Conclusies

3	Patiënten die zich presenteren met een acuut myocardinfarct na een acute tractus digestivusbloeding lijken het meeste voordeel te hebben van endoscopische beoordeling.
---	---

5.5 Aanbevelingen

Diagnostische endoscopie kan verricht worden met acceptabele veiligheid zonder discontinuatie van antitrombotische therapie.	B
Het advies is om alle electieve en semi-electieve (zoals poliepectomie) hoog risico endoscopische procedures bij patiënten met een vasculaire stent (zowel DES als BMS) uit te stellen tot na het minimaal aantal maanden behandeling (DES < 12 mnd, BMS < 4 mnd).	C

5.6 Literatuur

109. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:870-947
110. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19
111. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
112. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
113. Moscucci M, Fox KA, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-23.
114. Al-Mallah M, Bazari RN, Jankowski M, et al. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:51-5.
115. Abbas AE, Brodie B, Dixon S, et al. Incidence and prognostic impact of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:173-6.
116. Lin S, Konstance R, Jollis J, et al. The utility of upper endoscopy in patients with concomitant upper gastrointestinal bleeding and acute myocardial infarction. *Dig Dis Sci* 2006;51:2377-83.
117. Cappell MS, Iacovone FM Jr. Safety and efficacy of esophagogastroduodenoscopy after myocardial infarction. *Am J Med* 1999;106:29-35.
118. Cappell MS. Safety and efficacy of colonoscopy after myocardial infarction: an analysis of 100 study patients and 100 control patients at two tertiary cardiac referral hospitals. *Gastrointest Endosc* 2004;60:901-9.
119. Spier BJ, Said A, Moncher K, Pfau PR. Safety of endoscopy after myocardial infarction based on cardiovascular risk categories: a retrospective analysis of 135 patients at a tertiary referral medical center. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:462-7.
120. Yachimski P, Hur C. Upper endoscopy in patients with acute myocardial infarction and upper gastrointestinal bleeding: results of a decision analysis. *Dig Dis Sci* 2009;54:701-11.

HOOFDSTUK 6 Implementatiehoofdstuk

6.1 Inleiding

Het aantal jaarlijks uitgevoerde endoscopische procedures in Nederland is de afgelopen jaren fors toegenomen. Een aanzienlijk deel van deze endoscopische procedures betreffen therapeutische procedures waarop de kans op complicaties zoals een bloeding verhoogd is, zeker wanneer de patiënt ook antitrombotische therapie gebruikt. Om het risico op bloedingen te reduceren zal het veelal nodig zijn deze medicatie bij therapeutische ingrepen (bijv. poliepectomie) tijdelijk te onderbreken, dit kan echter ook leiden tot een verhoogd risico op tromboembolische complicaties zoals een ICVA of een geocludeerde coronairstent. De richtlijn is derhalve ook om te voorkomen dat medicatie onnodig wordt onderbroken, bijvoorbeeld voorafgaand aan een diagnostische endoscopie, waardoor de patiënt minder risico heeft op een tromboembolische gebeurtenis.

De huidige richtlijn omtrent het onderbreken van deze therapieën is gedateerd en het is daarom van groot belang om deze surveillance coloscopie zo efficiënt mogelijk in te zetten. Deze richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van de NVMDL in een werkgroep van MDL-artsen, een internist-hematoloog, een cardioloog en een apotheker.

6.2 Doelstellingen project

In deze richtlijn wordt een handvat gegeven

- 1) hoe te handelen bij een patiënt met antitrombotische medicatie die een therapeutische endoscopie moet ondergaan
- 2) wat de risico's zijn op bloedingen gerelateerd aan endoscopische interventies
- 3) wat de risico's zijn op tromboembolische complicaties door het onderbreken van antitrombotische therapie
- 4) hoe te handelen bij een uit de tractus digestivus bloedende patiënt tijdens gebruik van antitrombotische therapie.

De richtlijn beleid antitrombotische therapie rondom endoscopische procedures richt zich naast MDL-artsen ook op andere disciplines die endoscopieën van de tractus digestivus verrichten zoals internisten, chirurgen en MDL-verpleegkundigen. De werkgroep stelt dan ook voor om deze nieuwe richtlijn niet alleen te verspreiden aan de leden van de NVMDL maar ook in dialoog te treden met de beroepsverenigingen van internisten, cardiologen, neurologen, chirurgen, MDL-verpleegkundigen, apothekers, stollingsartsen en huisartsen om hun leden aan te schrijven over onderhavige richtlijn.

6.3 Betrekken van de doelgroep in formuleren van te bereiken veranderingen

Voor een goede implementatie van de richtlijn is het van groot belang dat de hierboven omschreven doelgroepen bekend zijn met de richtlijn en deze begrijpen en onderschrijven. Om de bekendheid en acceptatie van de richtlijn te vergroten werd het voorstel van de richtlijn als concept ter becommentariëring naar alle leden van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) gestuurd. Daarnaast werd tijdens de bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie (NVGE) een symposium gewijd aan de conceptrichtlijn. Deze beide platforms hebben MDL-artsen de mogelijkheid geboden tot discussie en het geven van constructieve feedback op de nieuwe richtlijn om zo consensus met betrekking tot de richtlijn te bereiken. Om de definitieve richtlijn breder bekend te maken zal de werkgroep deze na vaststelling door de NVMDL ook voor publicatie in het MAGMA (het tijdschrift voor leden van de NVMDL) aanbieden, compleet met wetenschappelijke onderbouwing.

6.4 Analyse van bevorderende en belemmerende factoren

Doordat de huidige richtlijn in diverse stadia van ontwikkeling is aangeboden ter beoordeling aan vertegenwoordigers van diverse wetenschappelijke verenigingen is niet de verwachting dat er belemmerende factoren zijn voor implementatie van de richtlijn. Vanwege de gedateerdheid van de huidige richtlijn (2005) is de verwachting dat de richtlijn direct toepasbaar is en het gebruik door diverse wetenschappelijke verenigingen kan worden bevorderd.

De richtlijn zal online en vrij toegankelijk gepubliceerd worden op de website van de NVMDL.

6.5 Analyse doelgroep/setting

De invoering van de hier voorgestelde richtlijn zal naar verwachting leiden tot een substantiële reductie in het aantal met tromboembolische complicaties doordat patiënten "onnodig" hun antitrombotische therapie onderbreken, m.n. bij diagnostische en sommige therapeutische endoscopieën. Daarnaast zal het aantal bloedingen gerelateerd aan therapeutische endoscopieën worden gereduceerd. Wij verwachten dat deze meer gedifferentieerde richtlijn beter aansluit bij de inschattingen van MDL-artsen en dus tot minder dilemma's leidt.

6.6 Indicatoren

Deze richtlijn probeert vooral een praktische onderbouwing te geven hoe om te gaan met antitrombotische therapie rondom endoscopische procedures en is derhalve niet geschikt voor het formuleren van indicatoren, anders dan het toetsen dat deze richtlijn wel of niet gebruikt wordt.

HOOFDSTUK 7 Bijlagen

Bijlage A Afkortingenlijst

ACS, acuut coronair syndroom

BMS, bare metal stent

DES, drug eluting stent

DVT, diep veneuze trombose

ERCP, endoscopische retrograde cholangiopancreaticografie

EUS, endoscopic ultrasound / endo-echo

FNA, fine-needle aspiration

ICVA, ischemisch cerebrovasculair accident

INR, international normalized ratio

LMWH, low molecular weight heparin / laag moleculair heparine

NOACs, nieuwe orale anticoagulantia / non-VKA orale anticoagulantia

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

PEG, percutane endoscopische gastrostomie

TAR, trombocytenuitremmers

TIA, transient ischemic attack

UHF, ongefractioneerde heparine

VKA, vitamine K antagonisten

Bijlage B Tabellen

Tabel 1. Antitrombotische medicatie

ANTICOAGULANTIA		TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS	
<u>VITAMINE K ANTAGONISTEN</u>		<i>Abciximab</i>	Reopro
<i>Acenocoumarol</i>	Sintrom	<i>Acetylsalicylzuur</i>	Aspirine
<i>Fenprocoumon</i>	Marcoumar		Alka-Seltzer
			Aspro
			Axanum
			Migrafin
			Chefarine
<u>NOACs</u>			Excedrin
<i>Apixaban</i>	Eliquis		Ascal
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa	<i>Carbasalaatcalcium</i>	Duoplavin (<i>combi-preparaat</i>)
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto	<i>Clopidogrel</i>	Grepid
<i>Edoxaban</i>	Lixiana		Iscover
			Plavix
			Vatoud
		<i>Dipyridamol</i>	Asasantin (<i>combi-preparaat</i>)
<u>THROMBINE REMMERS</u>			Persantin
<i>Argatroban</i>	Arganova	<i>Eptifibatide</i>	Integrilin
<i>Bivalirudine</i>	Angiox		
<i>Dalteparine</i>	Fragmin	<i>Prasugrel</i>	Efient
<i>Danaparoide</i>	Orgaran	<i>Ticagrelor</i>	Brilique
		<i>Ticlopidine</i>	Ticlid
<i>Enoxaparine</i>	Clexane	<i>Tirofiban</i>	Aggrastat
<i>Fondaparinux</i>	Arixtra		
<i>Heparine</i>	Heparine Leo		
<i>Nadroparine</i>	Fraxiparine		
	Fraxodi		
<i>Tinzaparine</i>	Inohep		

Tabel 2. Risico op bloeding per type ingreep

Laag-risico	Hoog-risico
Diagnostische endoscopie (gastroscopie, sigmoïdoscopie, coloscopie, ballon-geassisteerde enteroscopie) inclusief bipten	Poliepectomie
ERCP met endoprothese zonder papillotomie	Papillotomie (bilair of pancreas)
EUS zonder FNA	Dilatatie (pneumo- en Savary bougies)
Video capsule endoscopie	PEG plaatsing
Stentplaatsing (zonder dilatatie)	EUS met FNA
RFA Barrett's oesofagus	Endoscopische coagulatie
	Intraductale RFA
	Rubberbandligatie bij slokdarmvarices en hemorroïden

ERCP = Endoscopische Retrograde Cholangiopancreaticografie

EUS = Endo-echografie

FNA = Fine-needle aspiratie

PEG = Percutane endoscopische gastrostomie

RFA = Radiofrequency ablation

Tabel 3. Risico op trombo-embolische gebeurtenissen

Laag-risico	Hoog-risico
Veneuze trombose	ICVA \leq 3 maanden
Eenmalig veneuze trombose > 3 maanden geleden	<i>Veneuze trombose</i>
Erfelijke stollingsstoornis	Veneuze trombose \leq 3 maanden geleden
<i>Kleplijden</i>	Recidiverende veneuze trombose
Biokleprothesen	<i>Kleplijden</i>
Laag risico mechano aortakleprothese (add. II) zonder atriumfibrilleren of overige patiënt gerelateerde risicofactoren	Elk type mitralisklep mechanoprothese
<i>Non valvulair atriumfibrilleren</i>	Intermediair tot hoog risico mechano aortakleprothese (add. II)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score \leq 7, in afwezigheid van TIA/ICVA < 6 maanden	Laag risico mechano aortakleprothese met atriumfibrilleren of andere patiënt gerelateerde risicofactoren (add. II)
<i>Coronairlijden</i>	<i>Non valvulair Atriumfibrilleren</i>
Patiënt met stabiele angina pectoris, zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis die geen PCI heeft ondergaan in de afgelopen 12 maanden	Atriumfibrilleren met recent (<6 maanden) ICVA of TIA
Myocardinfarct > 12 maanden	CHA ₂ DS ₂ -VASc score > 7
	<i>Valvulair Atriumfibrilleren</i>
	<i>Coronairlijden</i>
	Myocardinfarct \leq 12 maanden
	PCI met DES \leq 12 maanden
	PCI met BMS \leq 4 maanden

TIA = transient ischemic attack

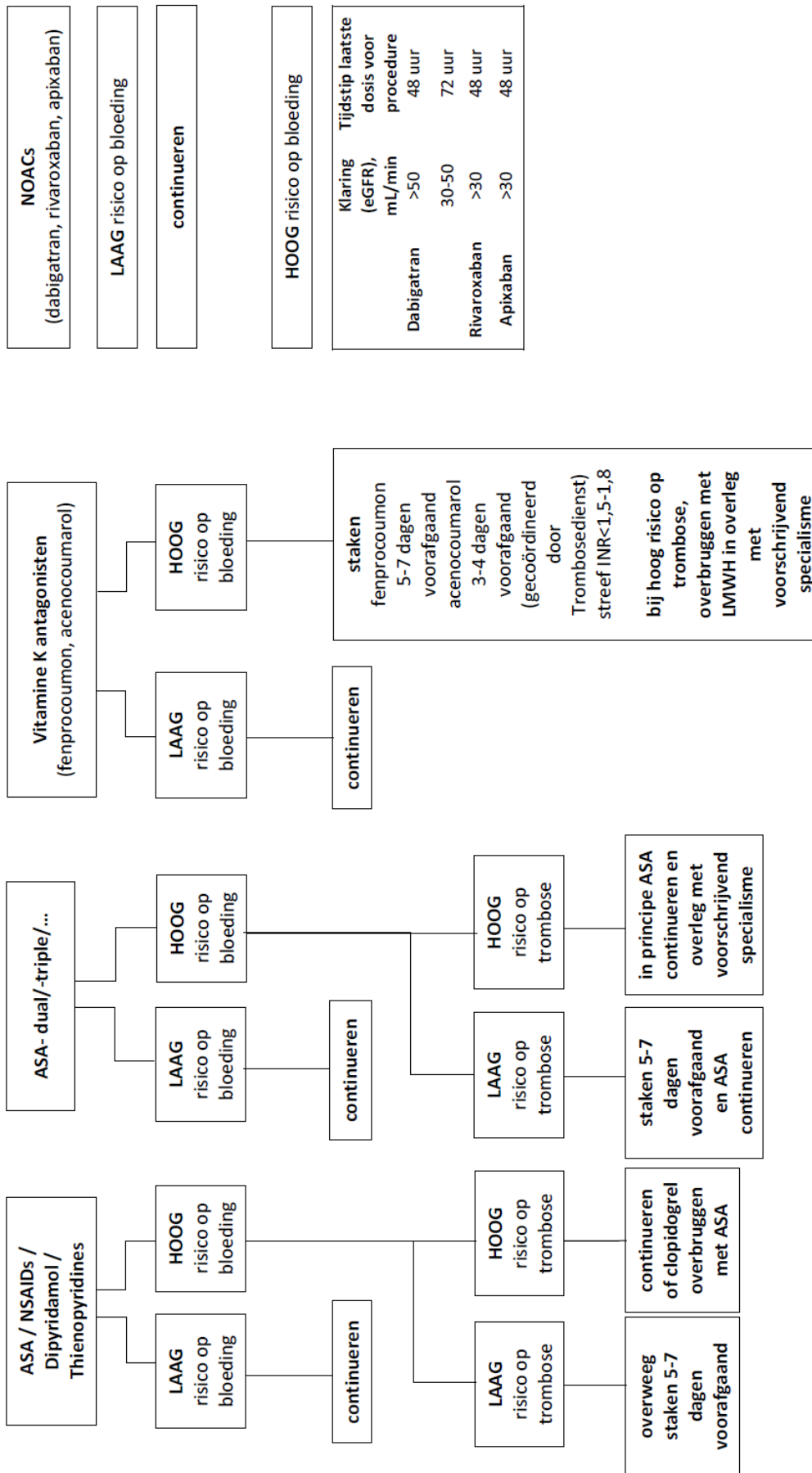
ICVA = ischemisch cerebrovasculair accident

PCI = percutane coronaire interventie

DES = drug eluting stent

BMS = bare metal stent

Tabel 4. Management electieve ingrepen



ASA: acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium; LMWH: laagmoleculair heparine

Bijlage C Addenda

Addendum I. CHA₂DS₂-VASc score

	Conditie	Punten
C	Is er een geschiedenis van hartfalen?	1
H	Is er sprake van hoge bloeddruk?	1
A₂	Is de patiënt 75 jaar of ouder?	2
D	Heeft de patiënt diabetes mellitus?	1
S₂	Heeft de patiënt eerder een ICVA of TIA gehad?	2
V	Is er sprake van vaatlijden in de voorgeschiedenis?	1
A	Is de patiënt tussen 65 en 74 jaar oud?	1
Sc	Is de patient van het vrouwelijke geslacht?	1

Risico op een beroerte (TIA of herseninfarct)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	%/jaar
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Addendum II. Risicofactoren voor trombo-embolie bij mechanokleppen

Streefwaarde voor de INR bij mechanoprotheses - obv ingeschatte risico op trombo-embolie -		
Trombogeniciteit klepprothese*	Patiënt gerelateerde factoren #	
	Geen Risico Factoren	Risico Factoren ≥ 1
Laag	2.5	3.0
Intermediair	3.0	3.5
Hoog	3.5	4.0

* *Trombogeniciteit van de prothese :*

Laag = Carbomedics, Medtronic Hall, St Jude Medical, ON-X

Intermediair = Andere 'bileaflet' kleppen

Hoog = Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley en andere 'tilting disc' kleppen

Patiënt-gerelateerde factoren :

Mitralis- of tricuspidalisklep vervanging

Trombo-embolie in voorgeschiedenis (ICVA, TIA, perifere embolie)

Atriumfibrilleren (nb. CHA₂DS₂-VASc score hier niet van belang)

Elke vorm van mitralisklepstenose

Linker ventrikel ejectiefractie < 35%