

Perioperatiivne sildamine.

Marianne Laheäär

01.04.2015

Kes on antikoagulantravi patsient?

- Antikoagulatsioonravil olevate haigete grupi moodustavad:
 - Kodade virvendus- ja laperdusarütmiaga patsiendid
 - Mehhaanilise südameklapiproteesiga patsiendid
 - Venosse trombemboolia patsiendid
- Ameerikas >2,5 milj. inimest on püsival antikoagulantravil. Igal aastal ~10% nendest vajab antikoagulantravi katkestamist erinevate invasiivsete protseduuride või OP-i tõttu
- Aasta-aastalt suureneb püsival antikogulantravil (Warfarini või NOAC) olevate patsientide arv!

Erinevat statistikat

- USA-s igal aastal 500,000 hospitaliseerimist seotud VTE- ga.
- Tromboprofülaktilikat rakendamata op-i järgselt SVT-i esinemissagedus:
 - üldkirurgilistel patsientidel 22 %
 - ortopeedilistel patsientidel 47 %
- Enne 40 eluaastat SVT postoperatiivselt harva

Mida nimetatakse sildamiseks?

- ... s.o. lühitoimeliste antikoagulantide manustamine 10-12 päeva jooksul, kui antitikoagulantravi (varfariin, NOAC) on katkestatud ja tema antikoagulantne toime on väljaspool terapeutilist vahemikku.
 - s.c. madalmolekulaarne hepariin
 - fraktsioneerimata hepariin

Sildamise eesmärgiks on ...?

- ... vähendada patsientide riski:
 - Arteriaalse tromboosi (insult) ja süsteemse embolismi tekkeks AF ja klapiiriketega patsientidel
 - Korduvate SVT tekkeks eelneva VTE-ga patsientidel

Mis on põhiline küsimus?

- Millal on antikogulatsioonravil oleval patsiendil operatsiooni läbiviimine ohutu, et ei suureneks veritsusrisk ning ei tõuseks trombirisk antikoagulantravi katkestamise järgselt
- Ei tohi unustada, et sildamisega võime oluliselt tõsta patsientide riski saada tõsine verejooks peale operatsiooni või operatsiooniaegselt.
- Tekkinud veritsus võib hiljem oluliselt tõsta pt.-i trombiriski ehk saame vastupidise efekti, kui sildamisega eeldasime saavat.

Kes vajab sildamist?

- Esialgu vastamata küsimus, kuna ei ole lõpetatud randomiseeritud, kontrollgrupiga kliinilisi uuringuid, mis ütleks, kellele viia läbi sildamine.
- Tänapäeval on kliinilised eksperdid välja töötanud riski hindamise tabelid aitamaks identifitseerida patsiente, kes vajavad sildamist ja kes mitte.
- Momendil käimas järgmised uuringud:
 - PERIOP-2
 - BRIDGE
 - BRUISECONTROL

Mida hinnata?

- Milline on veritsusrisk?
- Milline on tromboosirisk?
- Hinnata tromboosi ja veritsusriski suhet.
- Kas ja millal tuleb antikoagulantravi lõpetada ning millal uuesti alustada?
- Millal vajalik sildamine LMWH-ga?
- Millises doosis manustada LMWH?
- Antiagregant- ja kolmikravil olevad patsiendid?

Veritsusriski tõstavad

- Vanus >65 a.
- Ravile allumatu hüpertensioon
- Seedetrakti hemorraagia
- Maksa- ja neerupuudulikkus
- Aneemia, trombotsütopeenia
- Läbipõetud ajuinfarkt
- Kaasuv NSAID-ravi
- Alkoholi kuritarvitamine, suitsetamine

Veritsusriski hindamine FA haigetel - HASBLED skoor

/ Guidelines for management of atrial fibrillation, Camm AJ et al 2010, WWW.escardio.org/guidelines-surveys

Täht	Kliiniline leid	Punktid
H	Hüpertensioon	1
A	Neeru ja/või maksafunktsioonihäired	1 või 2 (kumbki 1 punkt)
S	Insult	1
B	Veritsus	1
L	Ebastabiilne INR	1
E	Vanus >65	1
D	Ravimid või alkohol	1 või 2 (kumbki 1 punkt)
		Max. 9 punkti <2 madal veritsusrisk >3 kõrge veritsusrisk

Veritsusrisk

- **Madala veritsusrisi korral**
 - Üldiselt antikoagulantravi lõpetada pole vaja (v.a. eriolukorrad)
 - LMWH lõpetada OP-i eelse päeva hommikul, uuesti alustada 24 h peale op-i kui hemostaas kontrollitud.
- **Kõrge veritsusriki korral**
 - ACCP IX soovib oodata ravidosis LMWH-i alustamisega 48-72 h peale OP-i, kuni on garanteeritud täielik hemostaas.
 - Pole kindlat reeglit, kas kasutada LMWH-i raviannuses või alandatud doosis – eesmärgiks on vältida veritsust!
- Kui verejooksu risk ületab tromboosi tekkeriski, siis kasutada tromboosi mittemedikamentooset profülaktikat.

Protseduurid/operatsioonid vastavalt veritsusriskile

Madal veritsusrisk

- Endoskoopia biopsiga
- Katarrakti operatsioon
- Suuõõne kirurgia/
hamba ekstraktsioon
- Artrotsentees
- Nahakirurgia
- Songaoperatsioon
- Angiograafia
- Eesnäärme- või põie biopsia

Kõrge veritsusrisk

- Rindkere- ja kõhusisene kirurgia, onkokirurgia
- Vaskulaarkirurgia
- Ortopeediline kirurgia
- Prostataktoomia ja põiekirurgia
- Intrakraniaalne ja -spinaalne kirurgia
- Klapikirurgia ja AKŠ
- Maksa-, neerubiopsia

Kirurgilise haige tromboosirisk: Caprini riskihindamise tabel

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age ≥ 75 y	Stroke (< 1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI > 25 kg/m ²	Major open surgery (> 45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (> 45 min)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (< 1 mo)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (> 72 h)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (< 1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (< 1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (< 1 mo)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

- Väga madal: 0-1 punkt
- Madal: 2 punkti
- Keskmine: 3-4 punkti
- Kõrge: ≥ 5 punkti

CHA₂DS₂VASc – tromboosiriski hindamine AF korral

RISKIFAKTORID	PUNKTE
C Südamepuudulikkus/VV düsfunktsioon	1
H Hüpertensioon	1
A Vanus ≥ 75 a.	2
D Diabeet	1
S Insult, TIA	2
V Vaskulaarne haigus	1
A Vanus 64-74 a.1	1
S Naissugu	1
Maksimum skoor	9 1-2 - madal risk 3-4 - keskmise risk ≥ 5 - kõrge risk

Millise CHADS-VASc skooriga patsienti peab sildama, millal võib lihtsalt antikoagulantravis pausi teha? (koostas H.Kaljusaar)

Tromb-emboolia risk	Varfariinravi näidustus			ACCP9 soovitus sildamiseks
	Klapiprotees	Kodade virvendus*	VTE	
Kõrge (> 10 % a.)	<p>Mehhaaniline mitraalklapi protees</p> <p>Aordiklapi kuul- või diskprotees</p> <p>Hiljuti (kuni 6 k jooksul) läbipõetud ajuinfarkt või TIA</p>	<p>CHA₂DS₂-VASc ≥5</p> <p>Läbipõetud ajuinfarkt, TIA või süsteemne emboolia (3 k jooksul)</p> <p>Reumaatiline klapihaigus</p>	<p>Hiljutine VTE (3 kuu jooksul)</p> <p>Raske trombofiilia (sh proteiin S ja C või antirombiini puudus, antifosfolipiidsündroom, homotsügootne faktor V Leideni mutatsioon, mitu mutatsiooni)</p>	<p>LMWH ravidosis</p> <p>Viimane süste 24 t enne op-i (½ päevadoosist)</p> <p>Peale op-i alustada 48-72 t.</p>
Möödukas (5-10 % a.)	<p>Kahehõlmane aordiklapi protees ja üks järgnevatest riskifaktoritest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kodade virvendus - läbipõetud ajuinfarkt või TIA - hüpertensioon - diabeet - südamepuudulikkus - vanus > 75 aastat 	<p>CHA₂DS₂-VASc 3-4</p>	<p>VTE viimase 3-12 kuu jooksul</p> <p>Trombofiilia kergemad vormid (heterotsügootne faktor V Leideni, protrombiini geenimutatsioon)</p> <p>Korduv VTE</p> <p>Aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravil)</p>	<p>Ebaselge</p> <p>Välidi veritsust</p>
Madal (alla 5% a.)	<p>Kahehõlmane aordiklapi protees ilma AF ja kaasuvate riskifaktoriteta</p> <p>Bioprotees > 3 k paigaldamisest</p>	<p>CHA₂DS₂-VASc 1-2</p>	<p>VTE episood üle 12 kuu tagasi ilma kaasuvate riskifaktoriteta</p>	<p>Ei vaja sildamist ja LMWH profülaktikat</p>

Sildamise üldine skeem

Tabel 4. Kõrge trombemboolia riskiga patsiendi perioperatiivne sildamine (2).

Operatsioonieelne periood			Operatsioon	Operatsioonijärgne periood				
5. päev	3. päev	1. päev		24 tundi või op-i järgne hommik ²	2. päev	3. päev	4. päev	5. päev
Lõpeta varfariin		Kontrolli INR-i ¹		Alusta varfariini tavaannuses		Kontrolli INR-i iga päev alates 3. varfariini manustamise päevast. INR-i järgi varfariini annuse korrigeerimine.		
	Alusta LMWH-i ravidoosis s.c.	24 h enne op-i viimane doos LMWH-i s.c. ½ päevadoosist		Alusta LMWH-i ravidoosis ³	Alusta LMWH-iga 48–72 h pärast op-i, kui op-i järgselt on kõrge veritsusrisk ja pole tagatud hemostaas. Vajadusel alustada profülaktilises doosis.		Lõpeta LMWH, kui INR on jõudnud terapeutilise vahemikku, INR 2,0–3,0.	
Lõpeta klopido-greel, kui võimalik*				Alusta klopido-greeliga**				
Lõpeta aspiriin 7–10 p enne op-i, kui ravim esmaseks preventsooniks või madal kardiovaskulaarne risk*				Alusta aspiriiniga				

¹ kui INR > 1,5, siis anda K-vitamiini 1–2 mg p.o.; kui INR > 2,0, siis konsulteerida spetsialistiga, võimalusel kaaluda operatsiooni edasi lükkamist

² ravimitega taasalustamine tavaliselt 24 h pärast operatsiooni või operatsioonijärgsel hommikul, kui on tagatud adekvaatne hemostaas ja puudub kõrge veritsusrisk

³ LMWH-i andmine ravidoosis tavaliselt alates 1.–3. päevast pärast operatsiooni, sõltuvalt hemostaasist ja veritsusriskist.

• Esimene operatsioonijärgne süste teha 24 h pärast operatsiooni, kui on tagatud adekvaatne hemostaas. LMWH-iga soovitatakse jätkata vähemalt 5 päeva.

• Kõrge veritsusriski puhul ravidoosi alustamine 48–72 h pärast operatsiooni, kui on tagatud adekvaatne hemostaas.

• Kõrge veritsusriski puhul võib kasutada profülaktilist doosi, kui veritsuse tunnused puuduvad.

* Konsulteerige spetsialistiga enne aspiriini ja klopido-greeli perioperatiivset kasutust. Aspiriini ja klopido-greeli perioperatiivne katkestamine või mittekatkestamine sõltub iga patsiendi individuaalsest kardiovaskulaarsest riskist ja operatsiooniga seotud veritsusriskist.

** Kõrge kardiovaskulaarse riskiga (infarkt < 3 kuud tagasi ja/või stendi paigaldusest 3–6 kuud) patsientidel soovitatav taasalustada klopido-greeli löökdoosiga 300 mg kiirema toime tagamiseks.

Perioperatiivne antikoagulantide kasutamine

RAVIM	Ravimite annused		Profülaktilised doosid	
	Katkestamine	Uuesti määrata	Katkestamine	Uuesti määrata
Warfarin	5 päeva (Grade 1C)	12-24 h peale Op-i (õhtul või järgmine hommik)(Grade 2C)	5 päeva	12-24 h peale op-i
UFH	4-6 h (Grade 2C)	Madal veritsus-risk: 12-24h Kõrge veritsus-risk: 48-72 h	4-6 h	≥ 12 tundi
LMWH	24 h* (Grade 2C)	Madal risk: 24 h Kõrge risk: 48-72 h	30 mg BID: 12 h 40 mg päevas: 24 h	≥ 12 h
Fondaparinux	72-96 h	Kasuta LMWH kuni pt seisund lubab kasutada antikoagulanti	≥ 24 h	≥ 12 h

Millal lõpetada uute antikoagulantide võtmine enne planeeritud operatsiooni

Viimane ravimdoos enne planeeritud operatsiooni

	Dabigatraan		Apiksabaan		Edoksabaan *		Rivaroksabaan	
	Ei ole olulist veritsemise ohtu ja/või kohalik hemostaas on võimalik: teostage min.plasmakontsentratsiooni seisus (st ≥ 12 h või 24 h pärast viimast annustamist)							
	Väike risk	Kõrge risk	Väike risk	Kõrge risk	Väike risk	Kõrge risk	Väike risk	Kõrge risk
CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min §	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min §	ei ole näidustatud	ei ole näidustatud	≥ 36 h	≥ 48 h ≥72 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 36 h	≥ 48 h ≥72 h
CrCl <15 ml/min	ametlikud näidustused puuduvad							

*EMA heakskiitu ei ole veel.; madala riskiga lõikused väikese veritsemise ohuga. Kõrge riskiga lõikused suure veritsemise ohuga.
 § paljud nendest patsientidest võivad olla madalama dabigatraani (st 2 x 110 mg/d) või apiksabaani (st 2 x 2,5 mg/d) annuse peal, või nad peavad võtma madalamat rivaroksabaani annust (15 mg/d).

Millal alustada NOAC-te võtmist pärast planeeritud operatsiooni

<ul style="list-style-type: none">➤ Kohese ja täieliku hemostaasiga protseduurid:➤ Mittetaumaatiline spinaal/epiduraalanesteesia.➤ Lumbaalpunktsioon	<p>Alustage uuesti 6–8 tundi pärast operatsiooni</p>
<ul style="list-style-type: none">➤ Immobilisatsiooniga seostatavad protseduurid:➤ Protseduurid, mille järgselt on veritsemise oht:	<p>Alustage vähendatud või vahepealse LMWH annusega 6–8 tundi pärast operatsiooni, kui hemostaas on saavutatud.</p> <p>Alustage NOAC-i võtmist 48–72 tundi pärast operatsiooni, kui on täielik hemostaas</p> <p>Tromboprofülaktilikat (nt LMWH-ga) võib alustada 6–8 tundi pärast operatsiooni</p>

Sildamine antiagregantravi korral

- Aspirin jätta ära 7-10 päeva enne kirurgilist operatsiooni
 - Ärajätmisel taastub trombotsüütide funktsioon iga päevaga 10-14%
 - Hiljem ravi alustades taastub trombotsüütide inhibitsioon 7-10 päevaga
- Väikeste operatsioonide korral ei jäeta ASH-d ära
- Kõrge KV riskiga patsientidel jäetakse ASH ära op.-i päeval
- Koronaarstentide paigaldamise järgselt
 - Soovitatakse kirurgiline op edasi lükata ravimkaetud stendi korral > 6 kuud metallstendi korral > 6 nädalat
 - Kui op-i ei ole võimalik edasi lükata, siis lõpetatakse kahene antiagregantravi 5-7 päeva enne op-i, hiljem jätkatakse
 - Erakorralisel juhul tehakse op. antiagregantravi foonil

Kolmikravigil olev patsient

- Madal veritsus- ja kõrge trombirisk
jätka ASH + klopidogrel, Varfariniga
sildamine
- Keskmine trombi- ja veritsusrisk
lõpeta klopidogrel, jätka ASH,
varfariiniga sildamine või ajutine
katkestamine
- Madal trombi- ja kõrge veritsusrisk
katkesta ajutiselt ASH ja klopidogrel ning
varfariin.

Perioperatiivne tromboprofülakтика

Riski-aste	Patoloogia	SVT esin. sagedus ilma tromboprof.	Soovitatud meetodid tromboprof.
Madal	Väikekirurgia liikoval patsiendil	< 10%	Varane liikumine
Mõõdukas	Üldkirurgilise, lahtise günekoloogilise ja uroloogilise op.-ga patsiendid	10–40%	LMWH UH Fondapariinuks
Kõrge	Puusa- ja põlveliigese endoproteesimine Reieluukaela murd Ulatuslik trauma Seljaaju vigastus	40–80%	LMWH UH Fondapariinuks VKA, INR 2-3 Uued p/o AK

Üldkirurgilised ja günekoloogilised operatsioonid

- VTE tekkerisk on suurim 1.-2. operatsioonijärgsel nädalal, seejärel tõuseb uuesti 3.-4. nädalal peale operatsiooni
- Laparoskoopilise operatsiooni puhul on tromboosi tekkerisk väike, kuid tuleb arvestada kaasuvaid haigusi ja protseduurist lähtuvat riski
- Laparotoomia, laparoskoopia, torakotoomia, torakoskoopia, mille kestvus < 30min - varane mobiliseerimine.
- Profülakika kasutamine vähendab nii sümptomaatilise kui asümptomaatilise SVT tekke riski > 70 %
- NB! Plaanilise op-i korral lõpetada 1 kuu enne hormonaalsed kontratseptiivid ja hormoonasendusravi

Uroloogilised operatsioonid

- Transuretraalsed operatsioonid on madala tromboosiriskiga ning profülaktika rakendamine võib suurendada veritsust.
- Tromboosi rutiinne profülaktika on soovitatav suurematel operatsioonidel, nagu radikaalne prostatektoomia, tsüstektoomia ja nefrektoomia.

VTE perioperatiivne profülaktika

- Mõõduka ja kõrge kirurgilise riskiga haigetele

LMWH 3400-5000 RÜ x 1 ö/p

(Clexane 4000 RÜ 1 x päevas)

6-14 päeva post.op

+ vahelduva rõhuga kompressioon

(*Intermittent pneumatic compression*) (I,A)

+ varajane mobilisatsioon

VTE perioperatiivne profülaktika

- Laparatomia, laparaskopia, thoracotomia, thoracoscopia >30min
LMWH 10 päeva post.op
- Suuremahuline kasvajaahaige (kõhu- / väiksevaagna) operatsioon. - tromboosi profülaktika:
LMWH - 1 kuu jooksul peale operatsiooni (I,A)

Ortopeedilised operatsioonid

- Operatsioonijärgseks tromboprofülaktilikaks näidustatud uued suukaudsed antikoagulandid
 - puusa proteesimine - 30 päeva pärast op.-i
 - põlve proteesimine - 10 päeva pärast op.-i
 - dabigatraan (Pradaxa) - 220mg x 1
 - rivaroksabaan (Xarelto) - 10mg x 1

NOAC ja erakorraline OP

- NOAC-te võtmine lõpetada.
- Võimalusel oodata 12 (ideaalis 24) tundi pärast viimase annuse võtmist.
- Erakorralised operatsioonid alati suurema veritsusriskiga kui plaanilised operatsioonid
- NOAC korral on veritsusrisk madalam, kui Varfariiniga ravitavatel patsientidel.
- Samas ei ole NOAC korral analüüsi, mille alusel saaks tema toimet hinnata.

Varfariin ja erakorraline OP

- Kasuta paar doosi VKP (eelista K-vitamiinile toime kiirema alguse tõttu)
- Vajadusel paralleelselt K-vitamiini (Konakion) 2,5-5 mg i.v. või p.o.
- K-vitamiini mitte anda klapiproteesiga pt.-le, kuna peale K-vitamiini on varfariini terapeutilise toime saavutamine raskendatud.

Antikoagulantide metabolism/eliminatsioon

- Varfariin 100% maksas
- Dabigatraan 80% neerudes
 20% maksas
- Apixabaan 25% neerudes
 75% soolestikus
- Rivaroxabaan 1/3 neerudes
 2/3 maksas

Adapted from Poulsen et al.(2012),Lip. Et al (2012)and Perez et al (2013)

Kokkuvõtteks

- Arvestades statistilisi numbreid VTE osas vajalik kindlasti perioperatiivse profülaktika ning sildamise läbiviimine
- Kindlasti hinnata veritsus- ning tromboosiriski suhet
- Postoperatiivne profülaktika võiks olla pikem ka paljudel üldkirurgilistel patsientidel, kuna 1-l ja 2-l nädalal peale OP-i VTE risk suurem
- Vähihaigetel postoperatiivne VTE risk suurem kuni 4 nädalat
- NOAC korral ei ole head analüüsi, mis võimaldaks nende toimet hinnata.
- NOAC - puudub antidoot.
- Ei maksa ka Marevani unustada!

Aluseks võetud

- Circulation. 2012;126: 486- 49
Periprocedural Bridging Management of Anticoagulation
- American College of Chest Physicians – ACCP Guidelines and Consensus Statements 2012. Antithrombotic Therapy for VTE Disease.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. American College of Chest Physicians. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.) Chest 2008; 133 (6 Suppl): 299S–339S.
- H.Kaljusaar ,K.Sukles „Tromboosi käsiraamat „ 2010
- ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2012
- Velu Nair, Rajan Kapoor, Pune
Thromboprophylaxis in perioperative setting (Medicine Update 2012 Vol. 22)
- Robert W. Harrison, Thomas L.Ortel, Richard C. Becker
To bridge or not to bridge: These are the question.
J Thromb Thrombolysis. 2012 Jul;34(1):31-5.



TÄNAN!