

Bloedverdunners stoppen voor een niet-cardiale operatie?

Referentie

Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, et al. A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg* 2017. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002279

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is de kans op bloeding, sterfte, beroerte of hartinfarct wanneer men vóór een niet-cardiale heekundige ingreep een behandeling met antiaggregantia niet stopzet?

Achtergrond

Het verderzetten of onderbreken van een antiaggregerende behandeling tijdens heekunde blijft controversieel wegens een mogelijks verhoogd bloedingsrisico wanneer niet gestopt wordt en een mogelijks verhoogd risico van ischemische complicaties wanneer wel gestopt wordt.

Wetenschappelijke onderbouwing voor het beleid hierover is schaars. Er bestaan aanwijzingen voor een matig verhoogd risico van perioperatieve bloedingen (1) bij continueren van antiaggregantia terwijl andere studies dit risico niet bevestigen (2), zelfs niet wanneer het gaat om een duale antiplaatjetherapie (zoals aspirine + clopidogrel) (3). Gevalideerde Belgische aanbevelingen zijn niet voorhanden. De (huis)arts moet zich behelpen met consensusrapporten (4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Cochrane library, Web of Science, ClinicalTrials.gov (tot september 2016)
- referentielijsten van geïncludeerde studies
- experten
- congresmateriaal van de American Heart Association, de Society for Vascular Surgery, de American College of Surgeons, de American Society of Hematology
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 46 studies (8 RCT's, 13 prospectieve en 25 retrospectieve observationele studies) die het risico van perioperatief bloedverlies tijdens een niet-cardiale heekundige ingreep onderzochten bij patiënten die een orale plaatjesremmer innamen (75-500 mg/d aspirine \leq 48 tot 72 uur preoperatief, 75 mg/d clopidogrel of 10 mg/d prasugrel \leq 7 dagen preoperatief, 2*90 mg/d ticagrelor \leq 5 dagen preoperatief) versus patiënten die placebo of geen plaatjesremmer innamen
- exclusie van studies met hoge dosis (>500 mg) aspirine, intraveneuze antiaggregantia, onderzoeksmedicatie, ticlopidine, vitamine K-antagonisten, directe orale anticoagulantia (DOAC's) en van studies met uitsluitend cardiale, neurochirurgische, oftalmologische, tandheelkundige, dermatologische, percutane of endoscopische ingrepen.

Bestudeerde populatie

- >30 000 (43 tot 13 35 patiënten per studie) patiënten van 18 jaar of ouder
- exclusie van studies met uitsluitend patiënten met een coronaire stent.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal perioperatieve bloedingen, meer specifiek: het aantal noodzakelijke bloedtransfusies en het aantal nieuwe interventies wegens bloeding (heringrepen, angiografische embolisatie, conversie van minimaal invasieve naar open heelkunde)
- secundaire uitkomstmaten: hartinfarct, beroerte, totale sterfte.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - hoger risico van transfusie met aspirine versus controle (RR 1,14 met 95% BI van 1,03 tot 1,26; N=28 studies; I²=18%) en met duale antiplaatjetherapie versus controle (RR 1,33 met 95% BI van 1,15 tot 1,55, N=3 studies; I²=0%)
 - niet meer nieuwe interventies wegens bloeding met aspirine (N=27 studies; I²=0%), clopidogrel (N=7 studies; I²=0%) en duale antiplaatjetherapie (N=5 studies; I²=0%) versus controle
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen verhoogd risico van myocardinfarct, CVA of totale sterfte met aspirine versus controle (N=6 RCT's: I²=0%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van antiaggregantia tijdens niet-cardiale heelkunde leidt tot een minimaal bloedingsrisico, zonder verschil in trombotische complicaties. In vele gevallen is het dus veilig om een behandeling met antiaggregantia verder te zetten bij patiënten voor wie het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

Financiering van de studie

Financiering niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse vertrekt van een degelijke literatuurzoektocht, waarbij ook gezocht werd naar niet-gepubliceerde studies. De selectie, de beoordeling van de methodologische kwaliteit en de data-extractie gebeurde telkens door twee onafhankelijke onderzoekers. De **forest plots** van de primaire uitkomsten laten zien dat het hoofdzakelijk gaat om observationele studies en dan vooral om **retrospectieve cohortstudies**. Gezien de vraagstelling is dat niet echt verwonderlijk. Met een retrospectief observationeel onderzoek kan men immers snel een idee krijgen van de voor- en nadelen van een behandeling (5). Op zich is dat voor een meta-analyse geen onoverkomelijk probleem op voorwaarde dat de kwaliteit van alle geïnccludeerde studies voldoende goed is (6). Op basis van de Cochrane Risk of Bias Tool voor RCT's en de Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) voor observationele studies besluiten de auteurs dat voor de meeste studies het risico van bias laag is. Men stelde wel vast dat in de observationele studies de behandelingsgroep niet altijd vergelijkbaar was met de controlegroep en dat er in vergelijking met de RCT's meer oudere patiënten met meer comorbiditeit geïnccludeerd werden. Sensitiviteitsanalyses toonden aan dat studieopzet en studiebias geen invloed hadden op de resultaten. Tussen de studies bestaat een belangrijke klinische

heterogeniteit op vlak van operaties (heup, prostaat, nier, galblaas, pancreas, liesbreuk...) die op zich het transfusierisico kunnen beïnvloeden. Met subgroepanalyses per type operatie had men dit kunnen uitklaren, maar waarschijnlijk was er hiervoor te weinig **power**. Het valt trouwens op dat de meeste cohortstudies zeer klein waren. In de enkele geïnccludeerde RCT's merken we op dat 'het stopzetten van de aspirinebehandeling' meestal niet de primaire studieopzet was. Veel patiënten namen preoperatief immers geen bloedverdunners. Het is wel positief dat men, om vertekening te vermijden, voor de secundaire uitkomstmaten alleen de RCT's gebruikte.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs besluiten dat het gebruik van antiaggregantia tijdens niet-cardiale heelkunde leidt tot een minimaal bloedingsrisico. Enkele argumenten nopen wel tot voorzichtigheid om dit besluit zomaar over te nemen.

Uit de resultaten van de meta-analyse blijkt dat er wel degelijk een verhoogd bloedingsrisico bestaat wanneer men doorgaat met het nemen van antiaggregantia tijdens een heelkundige ingreep maar dat dit risico zich alleen vertaalt in een verhoogde kans op bloedtransfusie en niet in meer herinterventies of andere ernstige complicaties. Het risico van hematomen, de noodzaak tot het plaatsen van evacuerende drains of transfusie van bloedplaatjes wordt buiten beschouwing gelaten. Alleen de resultaten voor aspirine en duale antiplaatjetherapie zijn enigszins robuust. Voor de andere antitrombotica bestaat er onvoldoende degelijk onderzoek, inclusief voor de directe orale anticoagulantia. Kleine studies doen vermoeden dat er voor bepaalde operaties een belangrijke transfusienood bestaat wanneer aspirine verder ingenomen wordt, bijvoorbeeld in geval van laparoscopische radicale prostatectomie (RR 9,87 met 95% BI van 0,49 tot 200,64) en robotprostatectomie (RR 1,74 met 95% BI van 0,10 tot 30,32). De auteurs van de systematische review gaan er ook van uit dat het antiaggregerende effect van aspirine na meer dan 72 uur verdwenen is. Ze baseren zich hiervoor echter op een recente RCT (1) waarin de mediane stopdatum uiteindelijk toch 7 dagen (range 4 tot 8 dagen) bedroeg. Het is dus niet uitgesloten dat bij de patiënten in de controlegroep nog een zekere trombolytische activiteit aanwezig was, wat de besluiten over de verschillen in bloedingsrisico's tussen beide onderzoekarmen geminimaliseerd kan hebben. In geval van het stoppen van aspirine toont de analyse van 6 RCT's geen verhoogde kans op trombotische complicaties. De observationele studies waarin patiënten met een hogere ASA-score, oudere leeftijd en verhoogde CV-risicoprofielen opgenomen zijn, laten wel een trend tot meer complicaties zien. Door afwezigheid van studies kan in dat verband geen enkel besluit genomen worden over het effect van het stoppen met clopidogrel of duale antiplaatjetherapie op het risico van hartinfarct, beroerte of sterfte.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van hoofdzakelijk observationele studies laat niet toe om besluiten te trekken over het risico van bloeding of trombose wanneer antiaggregantia tijdens niet-cardiale heelkunde verder ingenomen worden. Verder onderzoek naar het risico van bloedingen bij bepaalde operaties met een groter bloedingsrisico en naar het risico van trombotische complicaties bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is noodzakelijk.

Voor de praktijk

Er bestaat een consensus om 7 dagen voor een ingreep te stoppen met aspirine in geval van primaire preventie (waar lage dosissen aspirine eigenlijk niet geïndiceerd zijn) en niet te stoppen wanneer er een belangrijke indicatie voor antitrombotica bestaat en/of de ingreep een laag bloedingsrisico heeft (tandheelkunde, dermatologische heelkunde, endoscopie, cataractoperatie) (4). Aangezien het risico van bloeding met clopidogrel en de nieuwere antiaggregantia hoger is, wordt aangeraden deze behandelingen 7 dagen vóór een heelkundige ingreep te stoppen, behalve in geval van 'majeure indicaties' (<3 maanden na het plaatsen van een coronaire stent wegens myocardinfarct). Indien

mogelijk is het echter beter de ingreep uit te stellen. De resultaten van de huidige systematische review en meta-analyse verandert niets aan deze aanbevelingen.

Referenties

1. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370:1494-1503. DOI: 10.1056/NEJMoa1401105
2. Wolf AM, Pucci MJ, Gabale SD, et al. Safety of perioperative aspirin therapy in pancreatic operations. *Surgery* 2014;155:39-44. DOI: 10.1016/j.surg.2013.05.031
3. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg* S011;54:779-84. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.03.003
4. Wanneer een medicamenteuze behandeling stoppen voor een heelkundige ingreep? *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;6:46-50.
5. Frieden TR. Evidence for health decision making - beyond randomized, controlled trials. *N Eng J Med* 2017;377:465-75. DOI: 10.1056/NEJMra1614394
6. Chevalier P. EBM-begrippen: evaluatie van de kwaliteit van studies. *Minerva* 2008;7(9):144.