



Antistolling en huidchirurgie

B.A.R. Boone

Huidchirurgie heeft doorgaans een gunstig veiligheidsprofiel. Het bleedingsrisico in de pre- en postoperatieve periode schommelt rond 1%. Bleeding is evenwel een gevreesde complicatie gezien het leidt tot de vorming van een hematoom wat op zijn beurt kan leiden tot ernstige chirurgische complicaties als wondinfectie, dehiscentie, necrose en suboptimale littekenvorming. Dit bleedingsrisico is het hoogst bij patiënten onder behandeling met anticoagulantia en anti-aggregantia. Patiënten met een voorgeschiedenis van voorkamerfibrillatie, longembolie, myocardinfarct, cerebrovasculair incident, diepe veneuze thrombose alsook na het plaatsen van stents, worden langdurig behandeld met antithrombotische middelen en zij vertegenwoordigen een groot aandeel van de dermatoloog zijn patiëntenpopulatie.

WERKINGSMECHANISME ANTITHROMBOTICA

De aanpak van antithrombotische middelen in kader van huidchirurgie is de laatste jaren complexer geworden door de introductie van nieuwe klassen antithrombotica. Om een beter inzicht te krijgen in hun werking is het zinvol de hemostatische cascade bij weefselbeschadiging voor ogen te houden. Bij beschadiging van een bloedvat treedt een gelokaliseerde klonter op om bloedverlies tegen te gaan en herstel toe te laten. Eens het endotheel beschadigd wordt, treedt adhesie en activatie van bloedplaatjes op. De von Willebrandfactor bindt de bloedplaatjes via hun GPIb receptor aan het subendotheliaal collageen. De bloedplaatjes secreteren thromboxane A₂, ADP en thrombine wat leidt tot de expressie van GPIIb-IIIa receptoren op het oppervlak van de bloedplaatjes. Deze binden fibrinogeen en zorgen zo voor een verbinding met de nabije bloedplaatjes. Dit proces van aggregatie kan worden geïnhibeerd op verschillende manieren. Zo vermindert acetylsalicylzuur (bv Asaflow[®], Cardioaspirine[®]) de synthese van thromboxane terwijl thiënoprydines (bv Plavix[®], Ticlid[®], Brilique[®]) ADP-binding verhinderen via de blokkade van P₂Y₁₂-receptoren. Dipyridamol (Persantine[®]) veroorzaakt dan weer een stijging van cAMP in bloedplaatjes wat de aggregatie tegengaat. Antagonisten van GPIIb-IIIa receptoren worden intraveneus toegediend in acute situaties. Het proces van plaatsjesaggregatie kan gemonitord worden a.d.h.v. de bleedingstijd. Naast het proces van aggregatie vindt ook coagulatie plaats. De stollingscascade is een sequentie van enzymatische reacties die uiteindelijk leidt tot omzetting van fibrinogeen tot fibrine met versteviging van de plaatjesplug tot een klonter. De stollingsfactoren circuleren als inactieve pro-enzymen en worden tijdens de stolling geactiveerd door reeds geactiveerde factoren welke hoger in de cascade zitten. Factor X speelt een cruciale rol door omzetting van prothrombine tot thrombine. Thrombine zet op zijn beurt fibrinogeen om tot fibrine. Antithrombine III heeft een controlerende rol via neutralisatie van thrombine waardoor de omzetting tot fibrine wordt geïnhibeerd. Anticoagulantia remmen de stollingsca-

cade en dit via verschillende mechanismen. Zo binden heparines (bv Clexane[®], Fraxiparine[®]) aan antithrombine III met een versnelde neutralisatie van de stollingscascade tot gevolg. Heparines hebben zeer snel effect en dit binnen de 20 à 60 minuten na subcutane toediening. Vitamine K-antagonisten (bv Marevan[®], Sintrom[®], Marcoumar[®]) interfereren met de hepatische synthese van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren. Het effect stelt zich in over verloop van 4 tot 14 dagen en wordt gemonitord adhv de prothrombinetijd. Deze wordt uitgedrukt als INR (international normalized ratio). Men streeft doorgaans naar een INR van 2 à 3. De halfwaardetijd van vitamine K-antagonisten varieert tussen 10 en 140 uur. In tegenstelling tot vitamine K-antagonisten, hebben de directe orale anticoagulantia of DOAC's waaronder thrombine inhibitoren (Pradaxa[®]) en factor Xa inhibitoren (bv Xarelto[®], Eliquis[®], Lixiana[®]) een snel antistollingseffect dat zich instelt binnen de 12 uur.

WANNEER ANTITHROMBOTICA ONDERBREKEN

De richtlijnen en adviezen inzake het stoppen en herstarten van anticoagulantia en anti-aggregantia bij heelkunde worden gestuurd door het chirurgisch bleedingsrisico, het risico op thrombo-embolische complicaties en de klasse van het antithromboticum.

Bloedingsrisico

Als algemene regel mag worden gesteld dat het risico op bleeding tijdens een dermatologische ingreep laag is. Dit risico is verhoogd wanneer de verwachte defectgrootte groter dan 4-5 cm zal zijn, bij een ingreep in de periorbitale, nasale of periorale regio, bij sluiten d.m.v. een ent of flapreconstructie, bij geplande sluiting door de plastisch chirurg en bij Mohs' chirurgie.

Thrombo-embolisch risico

Het risico op een thrombo-embolisch incident is hoog bij een patiënt met een kunstklep, voorkamerfibrillatie, een

MD, PhD, Dermatologie, UZ Gent

Tabel 1. Overzicht van antithrombotica

Klasse	Merknaam	Werkingsmechanisme	T ^{1/2}
Anti-aggregantia			
Acetylsalicylzuur	Asaflow	Irreversibele inhibitie van COX in bloedplaatjes	3u
	Cardioaspirine	waardoor verminderde vorming van tromboxane A2	
P2Y12 receptorantagonisten			
Irreversibel (Thiënoprydines)		Blokkade van P2Y12-receptoren en remming van ADP	
Clopidogrel	Plavix		6u
Ticlopidine	Ticlid		
Prasugel	Efient		2-15u
Reversibel			
Ticagrelor	Brilique		6-8u
Dipyridamol			
	Persantine	Inhibitie van fosfodiësterase met verminderde afbraak van cAMP in bloedplaatjes en vasodilatatie	10u
+ Acetylsalicylzuur	Aggrenox		3u
Antagonisten GPIIb-IIIa R			
Eptifibatide	Integrilin	Blokkade van GP IIb-IIIa receptoren	
Tirofiban	Aggrastat		
Anticoagulantia			
Heparine			
Niet gefractioneerd	Heparine Leo	Binding aan ATIII met activatie tot gevolg	40-90min
LMW heparines			240min
Nadroparine	Fraxiparine		
Enoxaparine	Clexane		
Vit K antagonisten			
Warfarine	Marevan	Inhibitie van vitamine K reductase waardoor stollingsfactoren II, X, IX en VII niet worden geactiveerd	40u
Acenocoumarol	Sintrom		10-24u
Fenprocumon	Marcoumar		140u
DOAC			
Thrombine inhibitoren		Selectieve inhibitie van thrombine	
Dabigatran	Pradaxa		12-14u
Factor Xa inhibitoren		Selectieve inhibitie van geactiveerde factor Xa	
Rivaroxaban	Xarelto		9-11u
Apixaban	Eliquis		12u
Edoxaban	Lixiana		10-14u

voorgeschiedenis van een cardiaal of systemisch embool, een recente diepe veneuze thrombose of longembol (<3 maanden geleden) en een perifere bypass met voorgeschiedenis van thrombose.

Klasse antithromboticum

Acetylsalicylzuur

De meeste studies tonen aan dat de inname van aspirine geen onafhankelijke risicofactor is voor het optreden van bloeding tijdens een dermatologische ingreep. Echter, het risico op het

optreden van een thrombo-embolisch insult bij hoog-risicopatiënten is reëel wanneer de behandeling wordt onderbroken. Doorgaans wordt dus aanbevolen de inname van aspirine niet te onderbreken tenzij het wordt gebruikt als primaire preventie.

P2Y12 receptorantagonisten

Het bloedingsrisico tijdens dermatologische interventies is aangetoond hoger te zijn bij inname van Clopidogrel (Plavix®), zeker indien het wordt gecombineerd met acetylsalicylzuur of warfarine.

In geval de medicatie wordt ingenomen omwille van een recent acuut coronair syndroom (< 6 maanden), een recente percutane transluminale coronaire angioplastiek met plaatsing van een bare metal stent (< 3 maanden) of een recente percutane transluminale coronaire angioplastiek met plaatsing van een drug eluting stent (< 6 maanden), wordt geadviseerd de ingreep uit te stellen tot 12 maanden na het incident, tenzij ze levensnoodzakelijk is. In dat geval wordt de medicatie niet onderbroken tijdens chirurgie. Bij inname van P2Y12 receptorantagonisten omwille van andere indicaties dan hierboven beschreven, kan overwogen worden de medicatie tijdelijk te onderbreken. Doorgaans wordt de inname van P2Y12 receptorantagonisten niet onderbroken bij dermatologische ingrepen.

Dipyridamol

Het effect op het bloedingsrisico bij dermatologische ingrepen is niet bestudeerd.

Vitamine K antagonist

De inname van vitamine K antagonist doet het risico op per- en postoperatieve bloeding bij huidchirurgie toenemen. Dit risico is afhankelijk van de INR. Doorgaans wordt gestreefd naar een preoperatieve INR tussen 2 en 2.5 met een bovengrens van 3.5. Er wordt geadviseerd de INR te controleren 2 à 3 dagen voor de ingreep. In geval deze te hoog is, wordt aangeraden de ingreep uit te stellen, de medicatie enkele dagen te staken en een hercontrole uit te voeren. In geval het bloedingsrisico hoog wordt ingeschat, kan een tijdelijke onderbreking van de medicatie worden overwogen. Echter doorgaans is dit binnen het gebied van huidchirurgie niet nodig.

DOAC

Het gebruik van deze klasse anticoagulantia in de perioperatieve periode van dermatologische ingrepen is nog niet uitgebreid bestudeerd. Retrospectieve studies suggereren geen toename van het bloedingsrisico tenzij ze worden gecombineerd met acetylsalicylzuur. Het thromboserisico bij onderbreking zou verwaarloosbaar zijn. Voorlopig zijn nog geen concrete richtlijnen voorhanden voor het al dan niet onderbreken van deze medicatie bij een dermatologische ingreep.

HOE ANTITHROMBOTICA ONDERBREKEN

Acetylsalicylzuur

Er wordt geadviseerd de inname van aspirine te onderbreken 7 tot 10 dagen voor de ingreep en opnieuw te herstarten 12 tot 24 uur postoperatief. Er is geen nood aan overbrugging d.m.v. heparine.

P2Y12 receptorantagonisten

Deze medicatie wordt gestaakt 3 tot 7 dagen voor de ingreep en herstart 12 tot 24 uur na chirurgie. Indien ze worden gecombineerd met acetylsalicylzuur, wordt geadviseerd de inname van acetylsalicylzuur te continueren. Er is geen nood aan overbrugging d.m.v. heparine.

Dipyridamol

Voor dipyridamol gelden dezelfde regels als voor acetylsalicylzuur.

Vitamine K antagonist

Bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico worden vitamine K antagonist onderbroken 4 tot 7 dagen voor de ingreep. Afhankelijk van het thrombo-embolisch risico worden vanaf 3 dagen voor de ingreep laag moleculair gewichtsheparines toegediend via subcutane weg in profylactische (laag thrombo-embolisch risico) of therapeutische (hoog thrombo-embolisch risico) dosissen. De laatste dosis wordt toegediend 12 tot 24 uur vóór heilkunde. Het effect van laag moleculair gewichtsheparines kan gemonitord worden adhv de geactiveerde thromboplastine tijd (aPTT) of anti-Xa activiteit, echter dit is slechts in heel specifieke situaties geïndiceerd. Vanaf 12 uur na de ingreep worden de laag moleculair gewichtsheparines opnieuw gestart. De vitamine K antagonist wordt herstart 1 dag na de ingreep en dit aan het gebruikelijk schema (geen oplaaddosis). Een INR-controle dient 4 tot 6 dagen later te worden verricht en eens de INR ≥ 2 is gedurende minstens 2 dagen mogen de laag moleculair gewichtsheparines worden gestaakt.

DOAC

Bij het onderbreken in het kader van een chirurgische ingreep zijn het bloedingsrisico alsook de nierfunctie bepalend in het tijdstip waarop men de medicatie dient te staken en dit varieert tussen 1 tot 5 dagen. Er is geen nood aan overbrug-

SAMENVATTING

Dermatologen voeren frequent heelkundige ingrepen uit. Hierbij dient steeds het bloedingsrisico in acht genomen te worden. Dit bloedingsrisico is aanzienlijk verhoogd bij patiënten die behandeld worden met antithrombotica. De klassen antithrombotica waarmee de dermatochirurg voornamelijk in aanraking komt zijn acetylsalicylzuur, P2Y12 receptorantagonisten, vitamine K-antagonisten en DOAC's. Op basis van het bloedings- en thromboserisico van de individuele patiënt alsook de specifieke kenmerken van het product dient te worden beslist of onderbreking bij een geplande dermatochirurgische ingreep wenselijk is. Doorgaans is dit niet het geval al zijn er specifieke situaties waarin het toch eerder aangewezen is dit wel te doen. Op dat ogenblik is overleg met de huisarts of behandelend specialist aangewezen gezien de complexiteit van de richtlijnen.

TREFWOORDEN

anti-aggregantia – anticoagulantia - huidchirurgie

KEYWORDS

Antiplatelets – anticoagulants - dermatologic surgery

gingsbehandelingen. De medicatie kan opnieuw herstart worden eens complete hemostase is bekomen, doorgaans 24 tot 48 uur na de ingreep. Indien orale therapie niet mogelijk is onmiddellijk postoperatief worden tijdelijk laag moleculaire gewichtsheparines toegediend in profylactische of therapeutische dosissen, afhankelijk van het bloedings- en thrombose-risico.

CONCLUSIE

Antistollingsmedicatie wordt doorgaans niet onderbroken bij dermatologische ingrepen gezien het optreden van een thrombo-embolisch incident een veel ernstigere complicatie is dan het optreden van een oppervlakkige bloeding. Wanneer wordt besloten dat de medicatie toch dient onderbroken te worden, is het raadzaam de patiënt hiervoor te verwijzen naar zijn huisarts of cardioloog gezien het voortdurend evoluerende landschap van de beschikbare preparaten en de complexiteit van de richtlijnen.

LITERATUUR

1. Iyengar S, Yeager DG, Cohen JL, Ozog DM. Update and review of bleeding considerations in dermatologic surgery: anticoagulants and antiplatelets; *Dermatolog Surg.* 2020;46:192-201.
2. Siscos SM, Neill BC, Hocker Singh A, Hocker TLH. Thrombotic complications with interruption of direct oral anticoagulants in dermatologic surgery; *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:425-31.
3. Buninck CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery; *Dermatol Ther.* 2011;24(6):537-550.
4. *Praktische aanbevelingen voor het gebruik van antiplaatjes-middelen en anticoagulantia. Universitair Ziekenhuis Gent, januari 2018.*

CORRESPONDENTIEADRES

Barbara Boone

E-mail: barbara.boone@ugent.be