

Perioperatief staken van anti-trombotica; laveren tussen Scylla en Charybdis zonder wetenschappelijk bewijs

J.C.M. Dielemans, P.J.A.M. Brouwers, L.J. Kappelle, C.J.M. Frijns

De noodzaak om antitrombotica te stoppen in de perioperatieve fase is niet in gecontroleerde wetenschappelijke studies onderzocht. In dit artikel worden risico's van het staken of continueren van deze therapie tijdens invasieve ingrepen tegen elkaar afgewogen. Bloedingscomplicaties tijdens voortzetting van antitrombotica veroorzaken, op bepaalde uitzonderingen na, geen ernstige gevolgen, terwijl ischemische complicaties na staken vaak gepaard gaan met een aanzienlijke morbiditeit. Met neurochirurgische ingrepen en prostaatbiopsieën als uitzonderingen is het continueren van plaatjesaggregatieremmers tijdens een operatie waarschijnlijk verantwoord. Het staken van coumarinederivaten kan soms ook meer risico opleveren dan het continueren ervan, met name voorafgaand aan een kleinere ingreep. Bij patiënten met een hoog risico op een (cardiale) embolie is het verstandig om de coumarinederivaten te vervangen door kortwerkende heparine, die kortdurend gestopt kan worden rondom de operatie. Uiteraard dient de keuze voor staken, voortzetten, dosisaanpassing of een alternatieve strategie per patiënt in gezamenlijk overleg tussen de behandelaars gemaakt te worden.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009;110:231-7)

Inleiding

In Nederland zijn er ruim anderhalf miljoen gebruikers van antitrombotica (trombocytenaggregatieremmers of coumarinederivaten). Deze middelen worden meestal voorgeschreven ter preventie van cardiovasculaire complicaties, waaronder een herseninfarct.¹

Weinig is bekend over de vraag of antitrombotica gestaakt of gecontinueerd moeten worden tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen die gepaard gaan met een kans op bloedingscomplicaties. Vaak wordt geadviseerd de secundaire preventie tijdelijk te staken, maar het is de vraag of dit terecht is.^{2,3}

In dit overzicht zetten wij het risico van voortzetting van antitrombotica af tegen de kans op het ontstaan

van een herseninfarct na staken van deze middelen.

Perioperatieve herseninfarcten

De incidentie van perioperatieve herseninfarcten hangt samen met de aard en de complexiteit van de ingreep en met het risicoprofiel van de patiënt. Perioperatieve herseninfarcten zijn overwegend het gevolg van een trombo-embolische oorzaak.^{4,5} Cardiale en vasculaire operaties hebben het hoogste risico, met een incidentie van 5 tot 10%.^{4,6} Risicofactoren voor het ontstaan van een perioperatief herseninfarct zijn hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht, herseninfarct of 'transient ischaemic attack'(TIA) in de voorge-

Auteurs: mw. drs. J.C.M. Dielemans en dhr. dr. P.J.A.M. Brouwers, afdeling Neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede, dhr. prof. dr. L.J. Kappelle en mw. dr. C.J.M. Frijns, afdeling Neurologie en Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. J.C.M. Dielemans, AIOS Neurologie, Medisch Spectrum Twente, afdeling Neurologie, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede, tel: 31 (0)53 487 28 50, e-mailadres: j.dielemans@ziekenhuis-mst.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: antitrombotica, complicaties, coumarinederivaten, perioperatief gebruik, trombocytenaggregatieremmers.

Ontvangen 6 maart 2009, geaccepteerd 8 juli 2009.

schiedenis, cardiovasculaire afwijkingen, hypertensie, diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, chronisch obstructief longlijden en roken.^{4,5} Mogelijke oorzaken zijn embolievorming ten gevolge van manipulatie van het hart of de grote bloedvaten, trombusvorming in de hart-longmachine, een postoperatieve protrombotische toestand in het kader van de wondgenezing, hypotensie, bloedverlies en dehydratie. Atherosclerotische afwijkingen van de aorta verhogen het risico op perioperatieve herseninfarcten, met name bij cardiale operaties.⁷ Daarnaast ontstaat na een cardiale ingreep bij 30 tot 50% van de patiënten atriumfibrilleren, dat meestal ontstaat tussen de tweede en vierde dag postoperatief, en in de meeste gevallen na 4 tot 6 weken weer verdwijnt.^{4,8}

Perioperatieve vasculaire complicaties na het stoppen van plaatjesaggregatiemmers

Bij beschadiging van de vaatwand is de hechting van bloedplaatjes aan de beschadigde vaatwand en aan elkaar het eerste verdedigingsmechanisme tegen het bloeden. Aspirine, de meest voorgeschreven plaatjesremmer, remt de plaatjesaggregatie door irreversibele remming van cyclo-oxygenase in het bloedplaatje. Het cyclo-oxygenase in het endotheel, dat een antitrombogene werking heeft, wordt ook geremd door aspirine. De invloed op het bloedplaatje is echter belangrijker dan de invloed op het endotheel, zodat het netto effect remming van plaatjesaggregatie is.¹ Vijf dagen na het stoppen van aspirine is 50% van de plaatjes vervangen; zeer waarschijnlijk bestaat er een protrombotische fase ('rebound') na het stoppen.⁹ Bloedplaatjes die worden gevormd na het staken van aspirine bevatten meer arachidonzuur en cyclo-oxygenase dan normaal en produceren daardoor meer tromboxaan A₂. Dit nieuwgevormde tromboxaan A₂ kan ook de oude plaatjes laten aggregeren. Een andere oorzaak van het protrombotische effect na het staken van aspirine is de relatief langere aanwezigheid van lage concentraties aspirine in het endotheel, waardoor het cyclo-oxygenase – dat hier een antitrombogene effect heeft – langer geremd blijft. Na langdurig gebruik van aspirine blijft het protrombotische effect na het stoppen nog 3 weken aantoonbaar.^{1,9}

In een meta-analyse van 41 bruikbare studies varieerde het bloedingrisico tijdens het gebruik van aspirine van 0% voor sommige dermatologische en oogheel-

kundige ingrepen tot 75% voor een transrectale prostaatbiopsie.¹⁰ In deze meta-analyse was de kans op een bloedingscomplicatie bij een operatie 1,5 keer hoger met aspirine dan zonder. Alleen bij intracranieële neurochirurgische ingrepen en prostaatbiopsieën zijn patiënten beschreven die zijn overleden door bloedingscomplicaties.^{11,12} In een serie van 6.668 neurochirurgische operaties ontstonden 71 postoperatieve hematomen; aspirinegebruik (43%) en niet-geantagoneerde antistolling (16%) waren de belangrijkste risicofactoren, met name bij ingrepen in verband met een intracranieel meningeoom of een arterioveneuze malformatie.¹² Van de patiënten met een postoperatief hematoom was 55% na 6 maanden overleden of ernstig geïnvalideerd. In deze studie werden geen hemorragische complicaties gezien na wervelkolomchirurgie.

In 2 studies werden neuroanesthesisten en neurochirurgen gevraagd naar hun mening omtrent perioperatief gebruik van aspirine bij intracranieële ingrepen. Van de chirurgen verwachtte 77,5% en van de anesthesisten 44% een hoger risico op hemorragische complicaties.^{13,14}

In een vergelijkbare studie bij neurochirurgische wervelkolomoperaties verwachtte 66,2% van de chirurgen een hoger risico op een hemorragische complicatie.¹⁵ In 2 retrospectieve studies bij 416 en 244 patiënten die wervelkolomchirurgie hadden ondergaan, bleek preoperatief gebruik van aspirine echter geen risicofactor voor een postoperatief epiduraal hematoom of voor de noodzaak van een bloedtransfusie. Risicofactoren bleken hier een preoperatieve coagulopathie, een operatie op meerdere niveaus of operatie vanwege een tumor.^{16,17}

Bij algemeen chirurgische ingrepen is wel meer bloedverlies tijdens de ingrepen onder aspirinegebruik gemeld, maar dit kon met normale chirurgische maatregelen opgevangen worden en was zonder blijvende schade.¹⁰ Het is overigens opvallend dat chirurgen tijdens de operatie niet altijd betrouwbaar kunnen voorspellen of een patiënt wel of geen aspirine gebruikt.¹⁸

In een serie van 289 patiënten met een herseninfarct werd het infarct bij 13 patiënten (4,5%) voorafgegaan door het stoppen van aspirine.¹⁹ In een case-control studie uit 2005 werden 309 patiënten met een beroerte of een TIA, die aspirine gebruikten als secundaire preventie na een vasculaire gebeurtenis (waaronder een herseninfarct), vergeleken met 309 controlepatiënten die aspirine gebruikten wegens

een doorgemaakte TIA of een herseninfarct, maar die geen beroerte kregen in het voorafgaande halfjaar.²⁰ Aspirine bleek in de voorafgaande maand gestopt te zijn bij 13 patiënten met een beroerte en bij 4 controlepatiënten (oddsratio 3,4 [95% betrouwbaarheidsinterval 1,1-10,6]). Er zijn vergelijkbare observationele studies en casusbeschrijvingen over patiënten die een myocardinfarct of perifere arteriële vaatafsluiting kregen na het staken van aspirine.²¹

De incidentie van vasculaire complicaties na het staken van aspirine is onbekend. Bij patiënten die een vasculaire aandoening hebben doorgemaakt, maar geen aspirine gebruiken, is de frequentie van een nieuwe, ernstige vasculaire complicatie ongeveer 1,4 per 1.000 patiënten per week; met aspirine wordt dit verlaagd tot ongeveer 1,1 per 1.000 patiënten per week.²² Dit zou betekenen dat het onthouden van aspirine gedurende 7 dagen bij 3.333 patiënten één extra vasculaire complicatie veroorzaakt, maar dit risico is waarschijnlijk groter door het eerder genoemde protrombotische effect. De exacte hoogte van dit risico is onbekend.

Weinig is bekend over de perioperatieve risico's bij stoppen of continueren van andere plaatjesaggregatiemremmers, zoals thiënoprydinderivaten (clopidogrel, ticlopidine) en fosfodiësteraseremmers (dipyridamol). Recent werd het gebruik van dipyridamol geassocieerd met een hogere kans op ernstige bloedingen,²³ maar in andere onderzoeken werd geen verhoogd risico op bloeding complicaties gezien.²⁴ Eerder werd in een aantal case reports een verhoogd risico besproken op trombotische complicaties na het staken van clopidogrel ondanks continueren van aspirine, waaronder een coronaire stenttrombose kort na het staken van clopidogrel.²⁵ Daarnaast werd een verhoogd aantal sterfgevallen en myocardinfarcten beschreven gedurende de eerste 90 dagen na het stoppen van clopidogrel.²⁶

Perioperatieve vasculaire complicaties na het stoppen van orale antistolling

Coumarinderivaten blokkeren de synthese van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (factoren II, VII, IX en X) en stollingsremmers (proteïne S en proteïne C) in de lever. De mate van bloedverdunding wordt uitgedrukt in de 'international normalised ratio' (INR). De streefwaarden van deze ratio variëren van 2,0 tot 4,5, afhankelijk van de indicatie. Bloed-

verdunding door coumarinderivaten kan geantagoniseerd worden met vierfactorenconcentraat, 'fresh frozen plasma' of vitamine K.

De discussie of er een tijdelijk verhoogde stollingsneiging is direct na het staken van orale antistolling (OAS) is nog niet gesloten. Enkele publicaties vermelden een toename van stollingsproducten in het bloed in de eerste maand na het staken.²⁷ Daarnaast zijn er aanwijzingen voor een toename van arteriële vasculaire complicaties in de periode na het staken van OAS. In een serie van 141 patiënten bij wie de OAS tijdelijk werd gestaakt (mediaan 10 dagen) vanwege een intracranieële bloeding, ontstonden 3 herseninfarcten binnen 30 dagen na het staken.²⁸ Alle patiënten werden ontsteld vanwege een mechanische hartklepprothese of vanwege voorafgaande cardio-embolische TIA's of herseninfarcten. Met behulp van een kaplan-meieroverlevingsanalyse werd het risico op een herseninfarct binnen 30 dagen na staken van de antistolling geschat op ten minste 2,5%.²⁸

Gerandomiseerde studies waarin de uitkomsten na staken van OAS of na overbruggingsstrategieën tijdens invasieve procedures met elkaar werden vergeleken, zijn niet gedaan. Wel zijn er observationele retrospectieve studies waarin diverse strategieën rondom ingrepen worden beschreven.^{3,29-31} In een serie van 197 patiënten met een herseninfarct van cardio-embolische origine kregen 14 patiënten (7,1%) een herseninfarct in de periode van 3 tot 8 dagen na staken van warfarine vanwege een geplande operatieve ingreep.³² Zij hadden na onderbreking van de OAS geen vervangende vorm van bloedverdunding gekregen. In een Nederlands observationeel onderzoek over 603 interventies bij patiënten bij wie de OAS voor cardiale indicaties werd gestaakt voorafgaand aan een invasieve ingreep, ontstonden 15 trombo-embolische complicaties (2,5%), waaronder 5 herseninfarcten en 1 TIA.³⁰ Van intraveneus toegediende heparine werd geen gebruik gemaakt, maar de toepassing van andere substitutiestrategieën werd niet geïnventariseerd. In een recent onderzoek bij 1.024 patiënten met cardiale (67%) en veneuze (33%) indicaties voor OAS – bij wie 1.293 keer de OAS werd onderbroken vanwege relatief kleine ingrepen als coloscopie en orale of oftalmologische ingrepen – deden zich 7 trombo-embolische complicaties voor, uitsluitend bij patiënten die geen overbruggingstherapie hadden gekregen.³³ Naarmate de OAS langer gestaakt was, nam het risico op deze complicaties toe van 0,4% bij een onderbreking korter

Tabel 1. Cardiovasculaire complicaties bij discontinueren van orale antistolling in verband met invasieve ingrepen.

Bron	Aantal patiënten	Extra interventie naast staken OAS	Complicatie	
			ischemisch	hemorragisch
Dunn ²⁹	260	overbruggingsperiode met enoxaparine	2 TIA's 2 perifere embolieën	9 major* 108 minor* 1 longembolie
Tom ³⁰	603	overbruggingstherapie niet vermeld	8 myocardinfarcten 6 ischemische beroertes 1 perifere embolie	57** waarvan 4 fataal
Spyropoulos ³¹	901 721(668) [†]	overbruggingsperiode met LMGH	2 ischemische beroertes 2 TIA's	22 major 80 minor
	180(164)	overbruggingsperiode met ongefractioneerde heparine	1 hartkleptrombose 1 ischemische beroerte 1 TIA 1 perifere embolie	9 major 15 minor
Garcia ³³	1293 108	overbruggingsperiode met LMGH	0	4 major 10 minor
	1185	zonder overbrugging	3 ischemische beroertes 1 ischemisch colon 1 diepe veneuze trombose 1 longembolie	2 major 7 minor
Wahl ³⁴	2014 [‡] 542	zonder overbrugging	1 myocardinfarct 2 cerebrale embolieën 1 cerebrale trombose 1 fatale embolie	

OAS=orale antistolling, *=‘major’ bloeding werd gedefinieerd als een bloeding met noodzaak tot bloedtransfusie, Hb-daling meer dan 3 g/dl, bloeding op een kritische plaats of leidend tot verlengde opnameduur, **=van alle bloedingen traden er 31 (54%) op bij thoraxchirurgie, †=aantal patiënten dat daadwerkelijk postoperatief minstens eenmaal heparine heeft gekregen, LMGH=laagmoleculairgewichtheparine, ‡=aantal tandheelkundige ingrepen, waarbij in 542 gevallen OAS werd gestaakt.

dan 5 dagen tot 2,2% bij een onderbreking langer dan 7 dagen. Drie van deze 7 complicaties waren herseninfarcten bij patiënten met chronisch atriumfibrilleren (n=550). In een overzichtsartikel uit 2003 werden bij 1.868 patiënten na staken van de antistolling 29 trombo-embolische complicaties gevonden (1,6%), waarvan 7 herseninfarcten.³ De indicaties voor OAS werden niet gespecificeerd. Na staken van OAS bij 542 tandheelkundige ingrepen waren er 5 trombo-embolische complicaties (0,9%), waarvan er 4 fataal waren (zie ook *Tabel 1*).³⁴ Het risico op ernstige bloedingen tijdens voortzetting van OAS bij 2.014 tandheelkundige ingrepen was

0,6% (deels bij doorgeschoten INR).³⁴ Evenredig lage percentages van ernstige bloedingen tijdens voortzetting van de OAS werden gevonden bij cataractoperaties (0 van 203) en gewrichtspuncties (0 van 32). Deze lage percentages werden ook gezien bij coloscopieën en andere gastro-intestinale ingrepen met of zonder biopsie (0 van 111).³ Het risico op bloedingen was groter (5 tot 15%) tijdens voortzetting van OAS of overbruggingstherapie met intraveneus toegediende heparine bij operaties aan de huid, pacemakerimplantaties, hartkatheterisaties en urogenitale ingrepen.²⁹ In het eerder geciteerde Nederlandse observationele

onderzoek over 603 interventies bij patiënten bij wie de OAS voor cardiale indicaties werd gestaakt voorafgaand aan een invasieve ingreep zonder dat hierbij gebruik gemaakt werd van intraveneus toegediende heparine, ontstonden 57 bloedingen (9,5%).³⁰ De meeste bloedingen deden zich voor tijdens thoracale ingrepen (31 van 104), abdominale operaties (4 van 36) en 'overige grote operaties' (8 van 76). Het aantal bloedingscomplicaties was 0 bij 17 orthopedische ingrepen evenals bij 53 oogheelkundige ingrepen. In het onderzoek bij 1.024 patiënten met cardiale (67%) en veneuze indicaties (33%) voor OAS, bij wie 1.293 keer de OAS werd onderbroken vanwege relatief kleine ingrepen, was het aantal bloedingen met klinische consequenties 9 van 1.185 (8‰) na staken van de OAS en 14 van 108 (13%) tijdens overbruggingstherapie.³³

Patiënten met atriumfibrilleren zonder additionele risicofactoren (decompensatio cordis, hypertensie, leeftijd boven de 75 jaar, diabetes mellitus, herseninfarct of TIA in de voorgeschiedenis) hebben onbehandeld een risico van ongeveer 1% per jaar op een herseninfarct. Bij de aanwezigheid van risicofactoren kan het jaarlijkse risico op een herseninfarct oplopen naar 8 tot 12%.³⁵ Voor patiënten met een mechanische hartklepprothese is dat gemiddeld 4% per jaar.³⁶ Door middel van OAS wordt bij atriumfibrilleren een relatieve risicoreductie bereikt van 60 tot 70% (het absolute risicoreductie is 2,7% per jaar in primaire preventiestudies en 8,4% per jaar in de enige secundaire preventiestudie).³⁵ Een vergelijkbare relatieve risicoreductie wordt bereikt bij mechanische hartklepprothesen (met een absoluut risicoreductie van 3% per jaar).³⁶

Uitgaande van een risico op een herseninfarct van 4 tot 8% per jaar zonder preventieve OAS is er omgerekend een risico van 1,5 herseninfarcten per 1.000 patiënten per week. Met OAS wordt dit risico verlaagd tot 1,0 per 1.000 patiënten per week. Het onthouden van adequate OAS gedurende 7 dagen bij 2.000 patiënten veroorzaakt dus 1 extra herseninfarct. Wellicht is door de postoperatieve protrombotische toestand het werkelijke risico op een herseninfarct bij perioperatief staken van de OAS hoger, zoals ook wordt gesuggereerd door de resultaten van de besproken observationele studies.

Conclusie

Opereren onder aspirine geeft ongeveer 50% meer kans op bloedingscomplicaties. Deze complicaties zijn

echter bij de meeste patiënten goed op te vangen, zijn meestal niet ernstig en veroorzaken geen blijvend letsel. Preoperatief stoppen met plaatjesaggregatiemmers verhoogt de kans op het krijgen van ischemische complicaties, waaronder een herseninfarct. Deze complicatie is niet zeldzaam, vaak ernstig en kan blijvende invaliditeit tot gevolg hebben.

Duidelijke richtlijnen die zijn gebaseerd op goed uitgevoerde klinische onderzoeken zijn er niet. Toch tekent zich een beeld af waarbij het stoppen met aspirine voor een operatie gepaard gaat met een hoger risico op het krijgen van een invaliderende complicatie dan het geval is bij het continueren ervan. Uitzonderingen zijn intracranieële neurochirurgische ingrepen en mogelijk prostaatbiopsieën,¹⁰ of operaties waarbij ook minimaal bloedverlies gevaarlijk kan zijn.² Het automatisme om aspirine preoperatief te staken, blijkt dus vaak meer risico op te leveren dan het te continueren. Onzes inziens dient deze beslissing zorgvuldig overwogen te worden en moeten bij elke patiënt de voor- en nadelen van het staken van aspirine op individuele basis worden bepaald. Deze overwegingen dienen met de betreffende patiënt besproken te worden en gedetailleerd te worden vastgelegd in het dossier.

Voor het beleid voor het perioperatief onderbreken van OAS bij mechanische hartklepprothesen bestaan Europese en Amerikaanse richtlijnen. Het advies komt neer op het preoperatief vervangen van de OAS door intraveneuze heparine bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolieën. Het hervatten van de heparine dient 6 tot 12 uur na de operatie plaats te vinden, of zodra het postoperatieve bloedingsrisico voldoende laag wordt geacht. De intraveneuze heparine wordt vervolgens voortgezet totdat de OAS goed is ingesteld. Vanwege de noodzaak om dit beleid klinisch uit te voeren en vanwege de daaraan verbonden kosten zijn er enkele observationele, prospectieve, niet-gerandomiseerde studies uitgevoerd, waarin de waarde van alternatieve overbruggingsstrategieën met subcutane toediening van laagmoleculairgewicht-heparine (LMWH) werd aangetoond.²⁹ Wij adviseren daarom in het algemeen om de OAS te staken en deze te vervangen door overbrugging met LMWH of intraveneuze heparine.

Concluderend is er geen wetenschappelijk bewijs voor het beste beleid rondom antitrombotica per indicatiegebied en per ingreep. Protocolaire geneeskunde op dit gebied is daarom onhaalbaar. Een overleg tussen de verschillende behandelaars waarin de verschillende risico's per patiënt worden afgewogen,

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Er is geen wetenschappelijk bewijs of richtlijn met betrekking tot het perioperatief staken of continueren van aspirine.
- 2.** Het geschatte risico op een herseninfarct na het staken van trombocytenaggregatieremmers bedraagt minimaal 3 per 10.000 per week en na staken van orale anticoagulantia 5 per 10.000 per week.
- 3.** Wij adviseren het perioperatieve beleid met betrekking tot het staken of continueren van aspirine per patiënt af te wegen. Wanneer er geen specifiek verhoogd bleedingsrisico is, lijkt stoppen een hoger risico te hebben op invaliderende complicaties dan continueren. Deze overweging is ook van belang bij neurochirurgische wervelkolomchirurgie zonder andere risicofactoren.
- 4.** Uitzonderingen zijn intracranieële neurochirurgische ingrepen en mogelijk prostaatbiopsieën, omdat de gevolgen van hemorrhagische complicaties bij deze ingrepen fataal of ernstig invaliderend kunnen zijn.
- 5.** Met betrekking tot het gebruik van orale antistolling wordt geadviseerd conform Europese en Amerikaanse richtlijnen de antistolling preoperatief te vervangen door intraveneuze heparine bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolieën.
- 6.** Gezien de mogelijke juridische consequenties adviseren wij de individuele afwegingen met betrekking tot het staken of continueren van antitrombotica zorgvuldig met de patiënt te bespreken en gedetailleerd vast te leggen in het dossier.

is daarom noodzakelijk. Indien besloten wordt de antitrombotica te staken, verdient het aanbeveling dit zo kort mogelijk te doen.

Referenties

1. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
2. Fijnheer R, Urbanus RT, Nieuwenhuis HK. Staken van gebruik van acetylsalicylzuur vóór een operatie meestal niet nodig. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:21-5.
3. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:901-8.
4. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:472-8.
5. Limburg M, Wijdicks EF, Li H. Ischemic stroke after surgical procedures: clinical features, neuroimaging, and risk factors. *Neurology* 1998;50:895-901.
6. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al.; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2007;370:1432-42.
7. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007;356:706-13.
8. Lahtinen J, Biancari F, Salmela S, Mosorin M, Satta J, Rainio P, et al. Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1241-4.
9. Doutremepuich C, Aguejoui O, Eizayaga FX, Desplat V. Reverse effect of aspirin: is the prothrombotic effect after aspirin discontinuation mediated by cyclooxygenase 2 inhibition? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36:40-4.
10. Burger W, Chemnitz J-M, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
11. Thurston AV, Briant SL. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage. *Br J Urol* 1993;71:574-6.
12. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994;35: 1061-4.
13. James DN, Fernandes JR, Calder I, Smith M. Low dose aspirin and intracranial surgery. A survey of the opinions of consultant neuroanaesthetists. *Anaesthesia* 1997;52:169-78.
14. Korinth MC. Low-dose aspirin before intracranial surgery – results of a survey among neurosurgeons in Germany. *Acta neurochir (Wien)* 2006;148: 1189-96.
15. Korinth MC, Gilsbach JM, Weinzierl MR. Low-dose aspirin before spinal surgery: results of a survey among neurosurgeons in Germany. *Eur Spine J* 2007;16:365-72.
16. Kou J, Fischgrund J, Biddinger A, Herkowitz H. Risk factors for spinal

- epidural hematoma after spinal surgery. *Spine* 2002;27:1670-3.
17. Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, Oliver WC Jr, Dekutoski MB, Bryant S. Predictors of blood transfusion in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine* 2000;25:596-601.
 18. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993;24:1125-8.
 19. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004;62:1187-9.
 20. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogouslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:1217-20.
 21. Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? *Ann Neurol* 2002;51:137-8.
 22. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
 23. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;59:1238-51.
 24. ESPRIT Study Group, Halkes PH, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
 25. Van Werkum W, Heestermans AA, Jaarsma W, Hautvast RW, De Boer MJ, Ten Berg JM. Trombose van een coronaire stent na het staken van behandeling met clopidogrel. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:863-8.
 26. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-9.
 27. Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Br J Haematol* 1996;92:479-85.
 28. Phan TG, Koh M, Wijidicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000;57:1710-3.
 29. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007;5:2211-8.
 30. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
 31. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006;4:1246-52.
 32. Akopov SE, Suzuki S, Fredieu A, Kidwell CS, Saver JL, Cohen SN. Withdrawal of warfarin prior to a surgical procedure: time to follow the guidelines? *Cerebrovasc Dis* 2005;19:337-42.
 33. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.
 34. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998;158:1610-6.
 35. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007;6:981-93.
 36. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41.