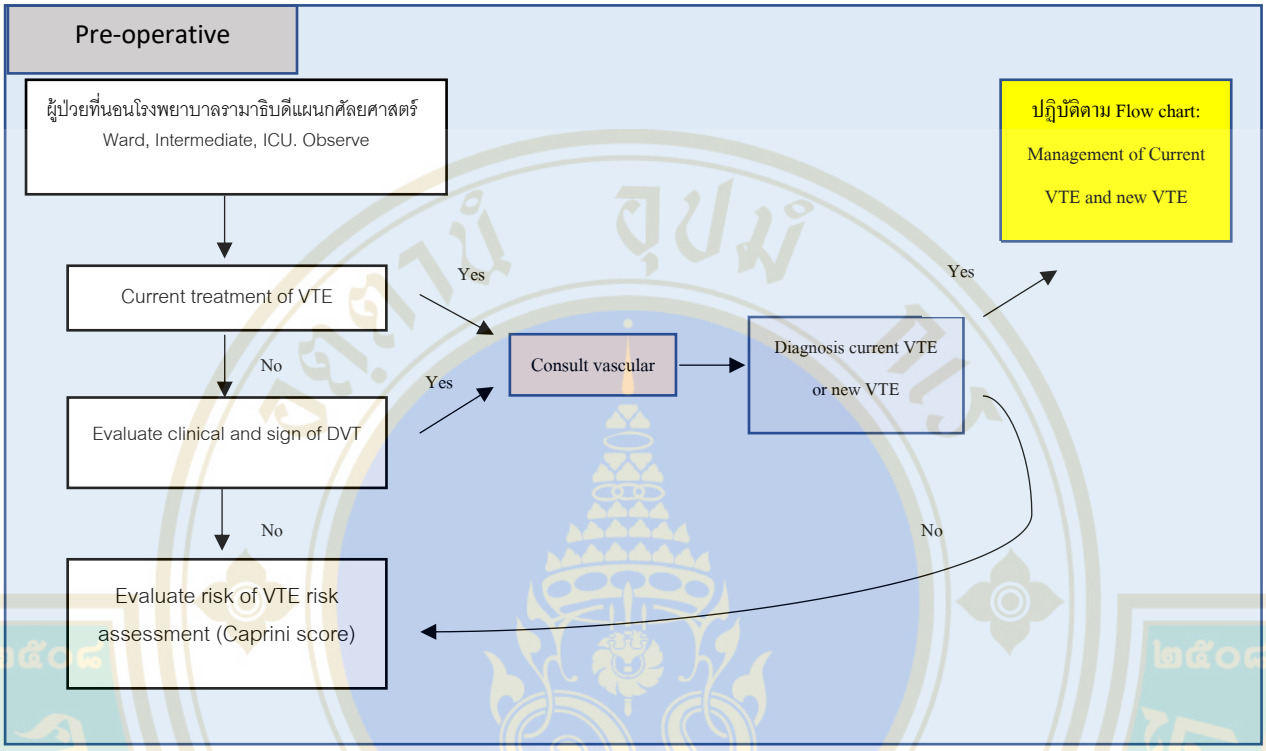
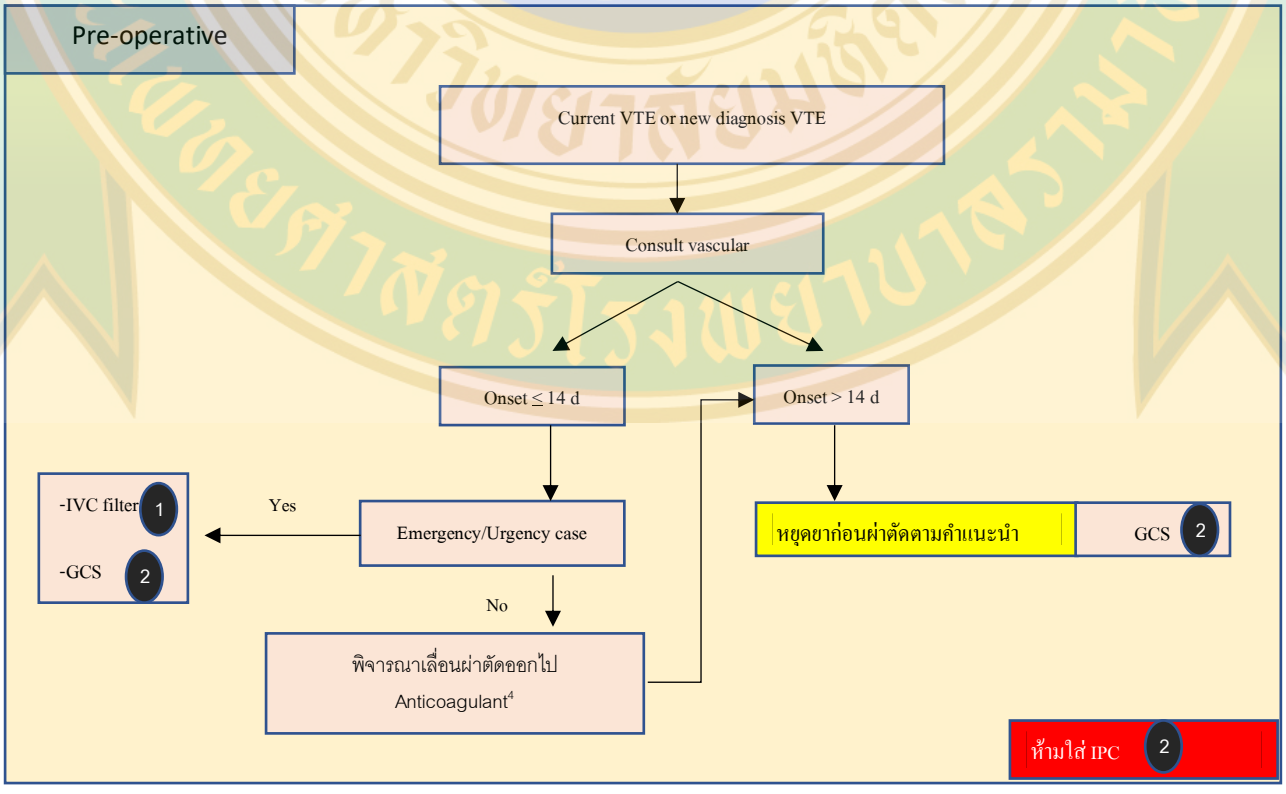
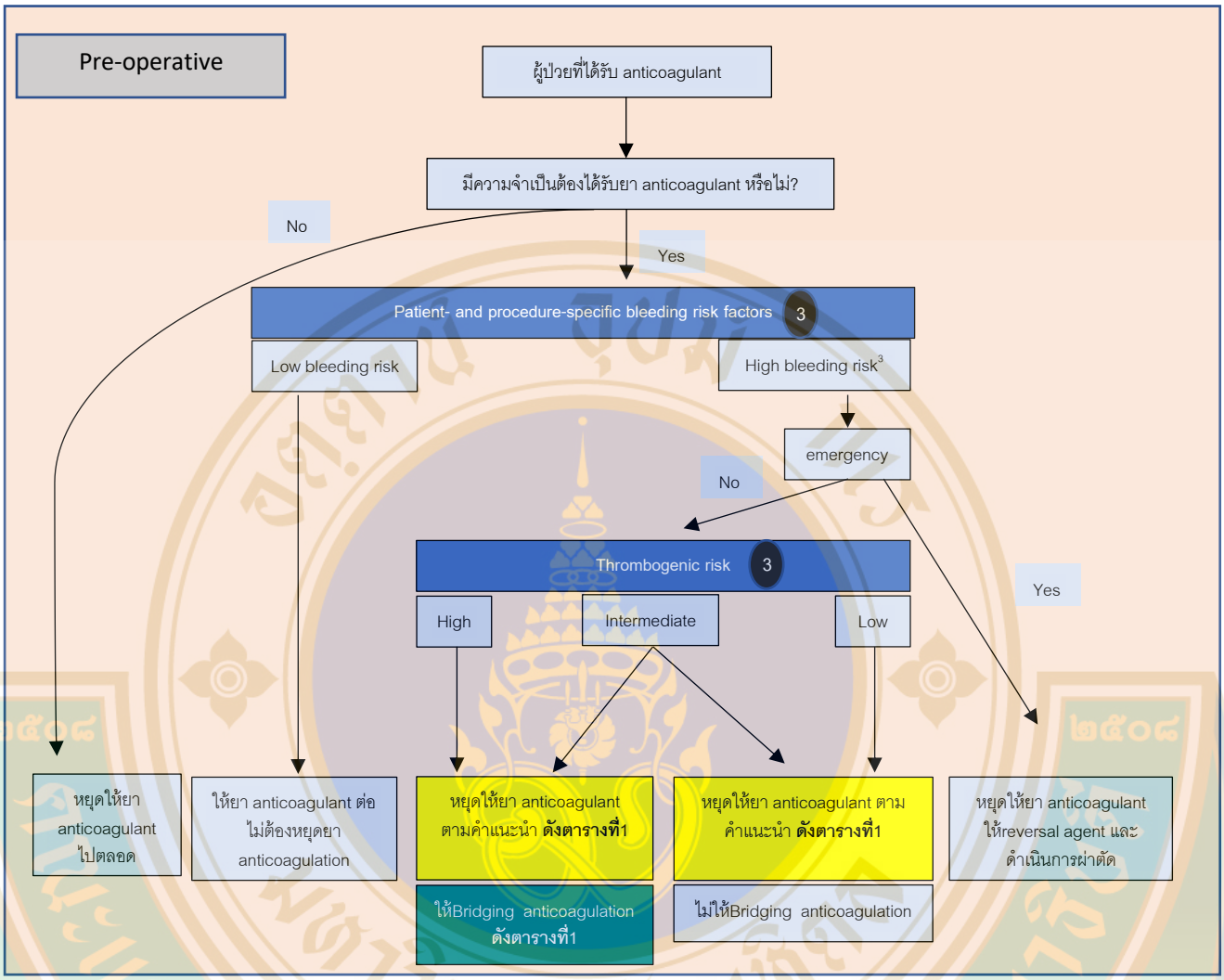
Flow chart: Management of Current VTE and new VTE

ณัฐสิริ กิตติถิระพงษ์

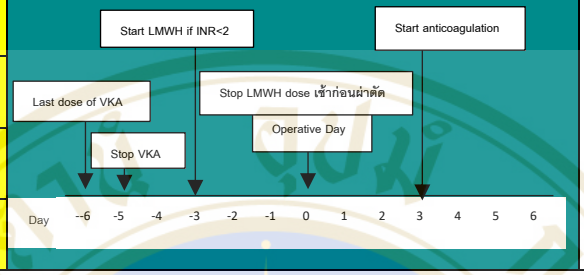




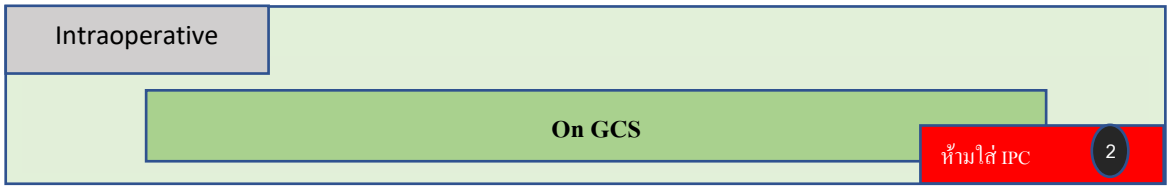
การพิจารณาหยุดยาและการให้ bridging therapy

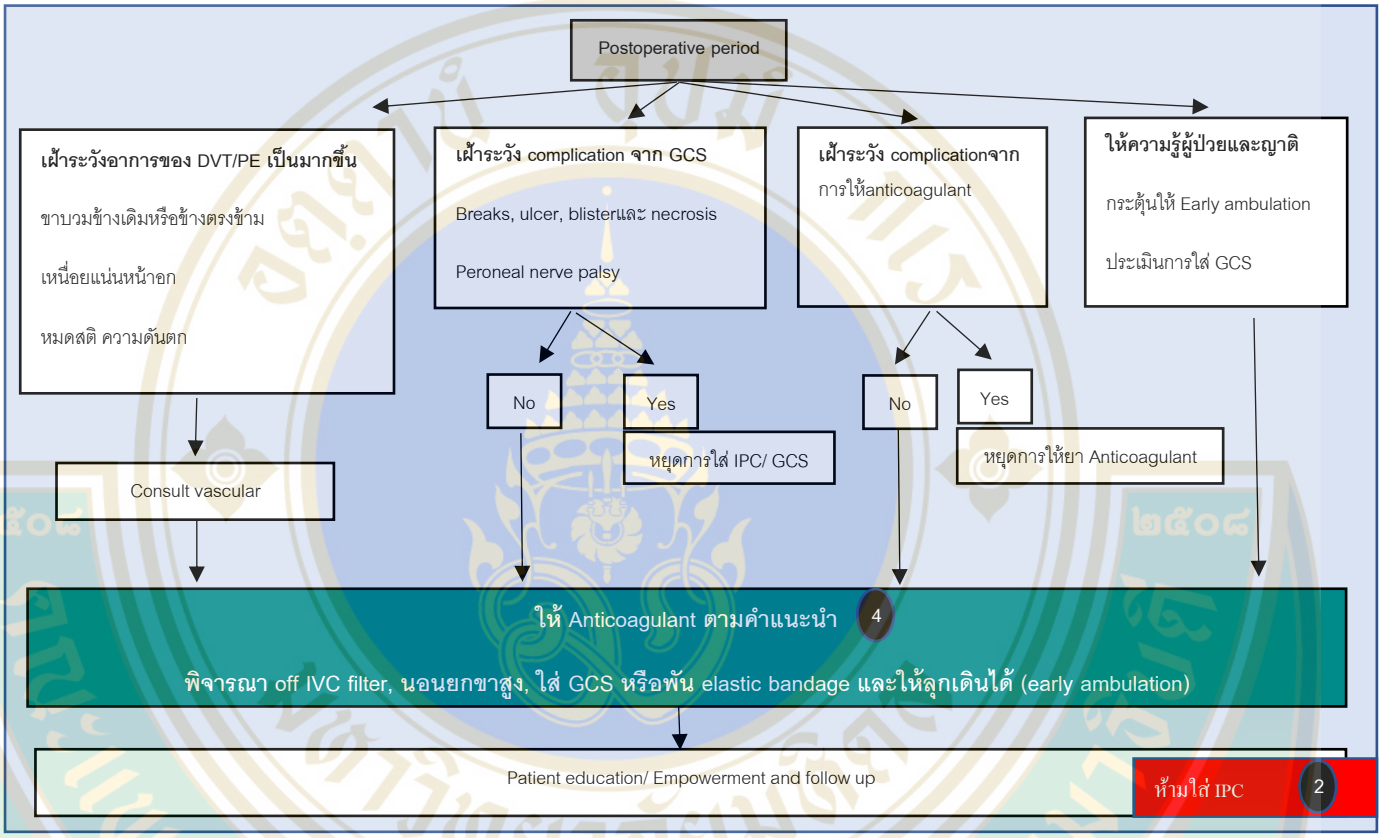


ตารางที่ 1 การหยุดยา Anticoagulant, bridging therapy และ postoperative management

Anticoagulant ที่จะหยุด	วันที่เริ่มหยุดยา	Bridging	Post op management ถ้ามี risk ของ bleeding อยู่หรือยังมีความจำเป็นต้องผ่าตัดอีก แนะนำให้ LMWH หรือ Heparinไปก่อน เมื่อ bleeding risk น้อยลงค่อยเปลี่ยนยาเป็น oral anticoagulantได้	
			High risk bleeding	Low risk bleeding
Warfarin (VKA)	5 วันก่อนผ่าตัด		ให้ยา anticoagulant 48-72 ชม. หลังผ่าตัด (postoperative D 2- 3)	ให้ยา anticoagulant 24ชม. หลังผ่าตัด (postoperative D 1)
LMWH	Therapeutic dose 24 ชม. ก่อนผ่าตัด			
	Prophylaxis dose 12 ชม. ก่อนผ่าตัด			
Heparin	2 ชม. ก่อนผ่าตัด			

Anticoagulant ที่จะหยุด DOAC	Renal function and dose	วันที่เริ่มหยุดยา		Bridging	Post op management ถ้ามี risk ของ bleeding อยู่หรือยังมีความจำเป็นต้องผ่าตัดอีก แนะนำให้ LMWH หรือ Heparinไปก่อน เมื่อ bleeding risk น้อยลงค่อยเปลี่ยนยาเป็น oral anticoagulantได้	
		High risk bleeding	Low risk bleeding		High risk bleeding	Low risk bleeding
Dabigatran	CrCl >50 mL/min Dose 150 mg bid	ให้ยาครั้งสุดท้าย 3 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 2 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ยาครั้งสุดท้าย 2 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 1 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ Therapeutic-dose LMWH หลังหยุด Dabigatran 12 ชม. และหยุด LMWH ก่อนผ่าตัด 24 ชม.	ให้ยา anticoagulant 48-72 ชม. หลังผ่าตัด (postoperative D 2- 3)	ให้ยา anticoagulant 24ชม. หลังผ่าตัด (postoperative D 1)
	CrCl 30-50 mL/min Dose 150 mg bid	ให้ยาครั้งสุดท้าย 5 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 4 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ยาครั้งสุดท้าย 3 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 2 วันก่อนผ่าตัด)			
Rivaroxaban	CrCl >50 mL/min Dose 20 mg OD	ให้ยาครั้งสุดท้าย 3 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 2 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ยาครั้งสุดท้าย 2 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 1 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ Therapeutic-dose LMWH หลังหยุด Rivaroxaban24 ชม. และหยุด LMWH ก่อนผ่าตัด 24 ชม.		
	CrCl 30-50 mL/min Dose 15 mg OD					
Apixaban	CrCl >50 mL/min Dose 5 mg bid	ให้ยาครั้งสุดท้าย 3 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 2 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ยาครั้งสุดท้าย 2 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 1 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ Therapeutic-dose LMWH หลังหยุด Apixaban 12 ชม. และหยุด LMWH ก่อนผ่าตัด 24ชม.		
	CrCl ≤50 mL/min Dose 2.5 mg bid					
Edoxaban	CrCl 51-95 mL/min Dose 60 mg OD	ให้ยาครั้งสุดท้าย 3 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 2 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ยาครั้งสุดท้าย 2 วันก่อนผ่าตัด (หยุดยา 1 วันก่อนผ่าตัด)	ให้ Therapeutic-dose LMWH หลังหยุด Edoxaban 24 ชม. และหยุด LMWH ก่อนผ่าตัด 24 ชม.		
	CrCl ≤50 mL/min Dose 30 mg OD					


Intraoperative
On GCS
ห้ามใส่ IPC
2


Postoperative period
เฝ้าระวังอาการของ DVT/PE เป็นมากขึ้น
ขาบวมข้างเดิมหรือข้างตรงข้าม
เหนื่อยแน่นหน้าอก
หมดสติ ความดันตก
เฝ้าระวัง complication จาก GCS
Breaks, ulcer, blisterและ necrosis
Peroneal nerve palsy
เฝ้าระวัง complicationจาก
การให้anticoagulant
ให้ความรู้ผู้ป่วยและญาติ
กระตุ้นให้ Early ambulation
ประเมินการใส่ GCS
No
Yes
หยุดการใส่ IPC/ GCS
No
Yes
หยุดการให้ยา Anticoagulant
Consult vascular
ให้ Anticoagulant ตามคำแนะนำ
4
พิจารณา off IVC filter, นอนยกขาสูง, ใส่ GCS หรือพัน elastic bandage และให้ลุกเดินได้ (early ambulation)
Patient education/ Empowerment and follow up
ห้ามใส่ IPC
2

เอกสารประกอบ Flow chart

Management of Current VTE and new VTE

1 IVC filter ข้อบ่งชี้สำหรับการใส่ IVC filter[1,2] ได้แก่

- Documented VTE with contraindication to anticoagulation
- Documented VTE with complications of anticoagulation
- Recurrent PE despite therapeutic anticoagulation
- Documented VTE with inability to achieve therapeutic anticoagulation

ข้อควรระวังในการใส่ IVC filer

1. การใส่ IVC filter จะช่วยลด PE แต่เพิ่ม DVT และไม่มีผลต่อ mortality[3]
2. ควรเอา IVC filter ออกเมื่อสามารถให้ anticoagulation โดยไม่มีปัญหาหรือไม่ต้องผ่าตัดใหม่แล้ว

2 Mechanical prophylaxis (GCS)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DVT เป็นข้อห้ามในการใส่ intermittent pneumatic compression (IPC) เนื่องจากทำให้เกิด pulmonary embolism (PE) ได้สูง

Contraindication

1. PAD (คลำ foot pulse ไม่ได้ หรือABI<0.8)
2. Severe leg edema from congestive heart failure
3. Dermatitis and skin infection
4. DVT (for IPC)

Complication

1. Breaks, ulcer, blisterและ necrosis
2. Peroneal nerve palsy (foot drop, numbness in the foot or leg)

3 Pharmacologic treatment

การหยุดยาก่อนผ่าตัด[4,5,6] เป็นการประเมินความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic event เปรียบเทียบกับ bleeding risk

ตารางที่ 2 : Assessing thromboembolic risk

	High (>10% annual thromboembolic risk)	Intermediate (5–10% annual thromboembolism risk)	Low (<5% annual thromboembolic risk)
Venous Thromboembolism	• Recent VTE (<3 months) • Severe thrombophilia (e.g. protein C or S deficiency, antithrombin deficiency, antiphospholipid antibody syndrome)	• VTE within past 3–12 months • Non-severe thrombophilia (e.g. heterozygous Factor V Leiden, prothrombin gene mutation) • Recurrent VTE • Cancer-associated VTE (cancer treatment within 6 months)	• Remote VTE (>12 months)
Atrial Fibrillation	• CHA_2DS_2-VASc of 7+ • Recent stroke (≤3 months) • Rheumatic valvular disease	• CHA_2DS_2-VASc of 5–6 • Remote stroke (N3 months)	• CHA_2DS_2-VASc of 0–4
Mechanical Heart Valve	• Any mitral valve • Any caged-ball or tilting disc prosthesis • Recent (<6 months) associated stroke	• Bileaflet aortic valve prosthesis AND 1+ thromboembolic risk factor	• Bileaflet aortic valve prosthesis without any thromboembolic risk factors

Mechanical valve thromboembolic risk factors: atrial fibrillation, congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes.

ตารางที่ 3 : Assessing bleeding risk : Patient- and procedure-specific bleeding risk factors.

Patient-specific High Bleeding Risk Factors	High Bleeding Risk Procedures	หัตถการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา anticoagulant[6]
Recent (<3 months) major bleeding event (including intracranial hemorrhage) Thrombocytopenia Concurrent anti-platelet medication use (e.g. aspirin) Elevated INR (>1.7) Prior peri-procedural bleeding HAS-BLED score of 3+ 1 point for each of the following: • Hypertension • Abnormal renal function • Abnormal liver function • Prior stroke • History of (or predisposition to) major bleeding (e.g. anemia) • Labile INR (for warfarin-treated patients) • Older age (N65)	**Urologic surgery** and procedures consisting of transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation; nephrectomy; or kidney biopsy in part due to untreated tissue damage (after prostatectomy) and endogenous urokinase release **Pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator dev**ice implantation in which separation of infraclavicular fascial layers and lack of suturing of unopposed tissues within the device pocket may predispose to hematoma development **Colonic polyp resection**, typically of large (>1-2 cm long) sessile polyps, in which bleeding may occur at the transected stalk fol- lowing hemostatic plug release **Surgery and procedures in highly vascular organs**, such as the kidney, liver, and spleen	Endoscope Biopsy Endovascular intervention Percutaneous intervention Cardiac electrophysiology studies and ablation Cardiac device implantation (pacemaker, defibrillators, loop recorders) Cataract surgery Dermatologic surgery Dental extraction

• Concurrent anti-platelet medication use • Alcohol or drug use (≥8 drinks per week)	**Bowel resection** in which bleeding may occur at the bowel anastomosis site **Major surgery with extensive tissue injury** (eg, cancer surgery, joint arthroplasty, reconstructive plastic surgery **Cardiac, intracranial, or spinal surgery**, especially as small pericardial, intracerebral, or epidural bleeds can have serious clinical consequences	Minor noncardiac surgery Total knee arthroplasty Arthroscopic surgery

4 **การให้ยา Anticoagulant** ในช่วง postoperative period ในกรณีมีที่ bleeding risk สูง ยังมีโอกาสต้องผ่าตัดซ้ำหรือยังรับประทานทางปากไม่ได้ พิจารณาการให้ LMWH หรือ UFH ก่อนในช่วงแรก ถ้า bleeding riskลดลง ไม่มีความจำเป็นต้องผ่าตัดซ้ำและรับประทานทางปากได้แล้วสามารถ switch เป็น oral anticoagulant ได้ดังตารางที่ 4 หรือในกรณีที่มี bleeding risk สูงมาก สามารถให้ low dose หรือ prophylaxis dose ไปก่อนได้ เมื่อ bleeding risk น้อยลง ควรปรับเป็น therapeutic dose[4,6] และก่อนให้ยาต้องดูก่อนว่าผู้ป่วยมีข้อห้ามในการให้ยาหรือไม่

Contraindication

Absolute

1. Active hemorrhage
2. Severe trauma to head or spinal cord with hemorrhage in the last 4 weeks

Relative

1. Intracranial hemorrhage within last year
2. Craniotomy within 2 weeks
3. Intraocular surgery within 2 weeks
4. GI, GU hemorrhage within last month
5. Thrombocytopenia (platelet <70,000) or coagulopathy
6. End stage liver failure
7. Active intracranial lesion/neoplasms
8. Hypertensive urgency/emergency
9. Postoperative bleeding concerns
10. Concurrent use of anticoagulant known to increase the risk of bleeding

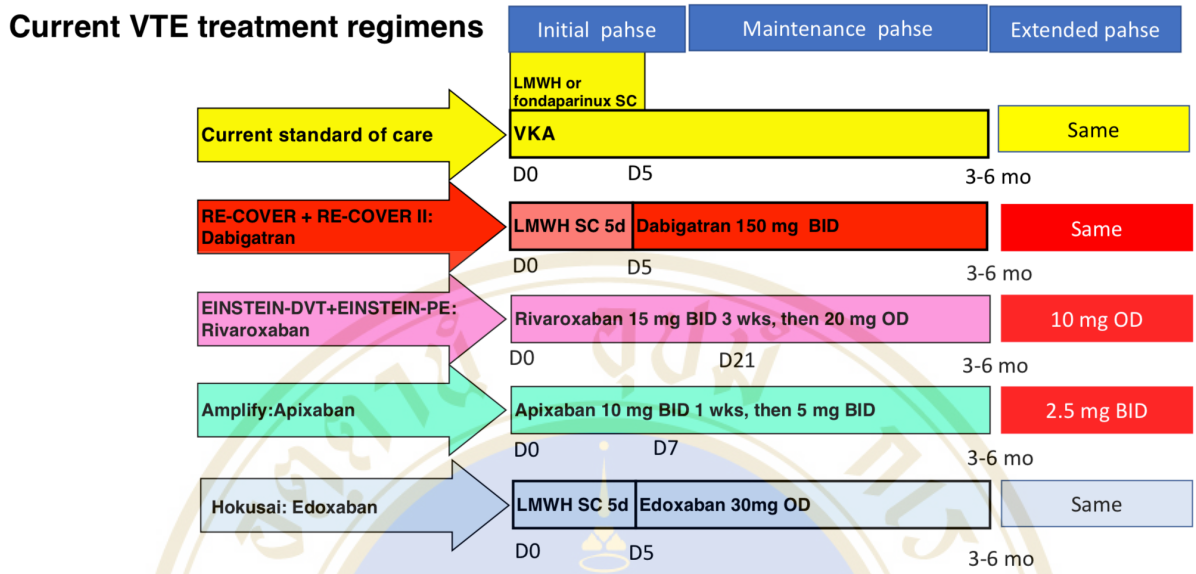
Other condition

1. Immune mediated heparin induced thrombocytopenia
2. Epidural analgesia with spinal catheter (current or planned)

Complication

1. Minor bleeding: wound hematoma, drain site bleeding, hematuria
2. Major bleeding: intervention, PRC >2 Unit

ขนาดยา anticoagulant และวิธีการบริหารยา ในการรักษา acute VTE

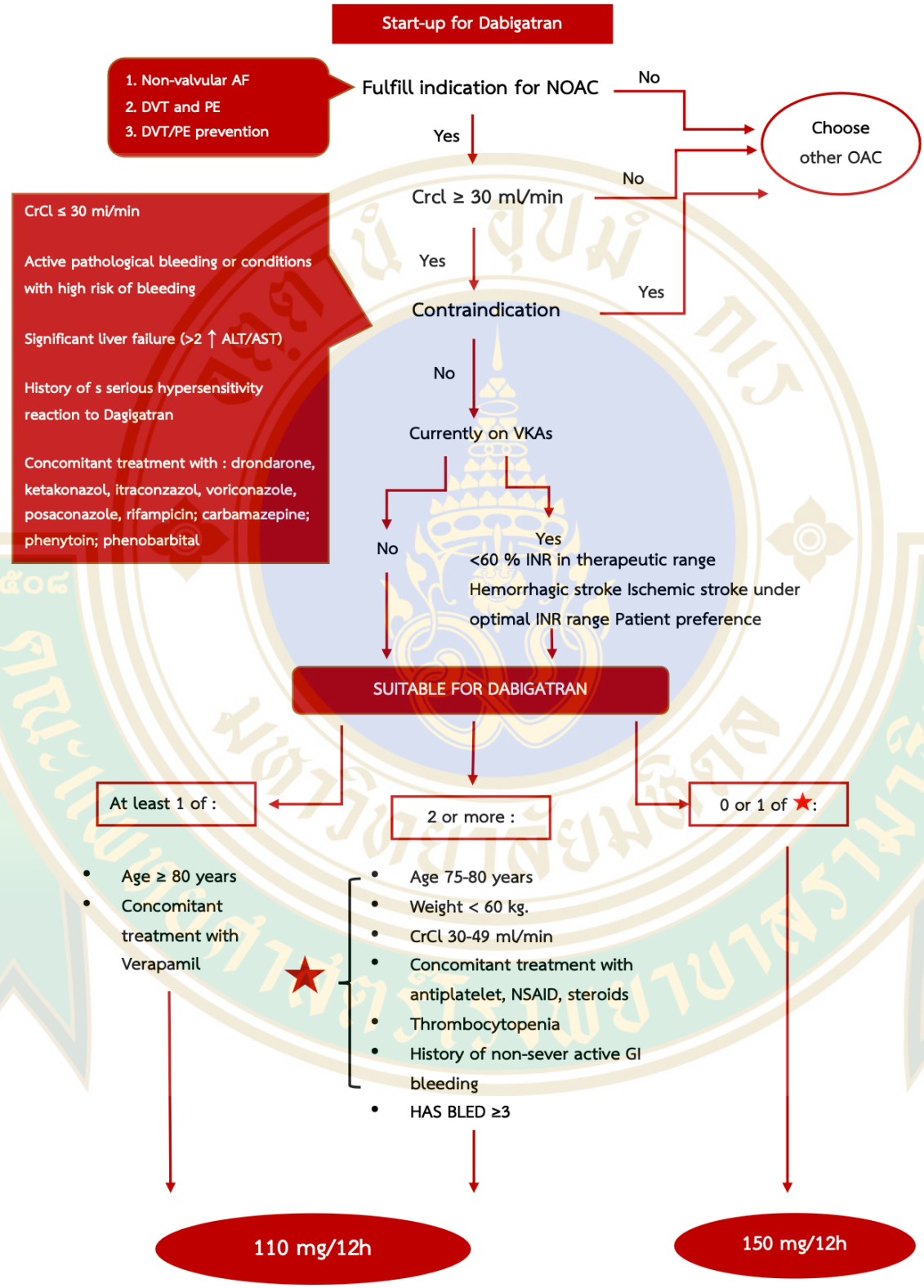


ตารางที่ 4 : การเปลี่ยนยา anticoagulation[7]

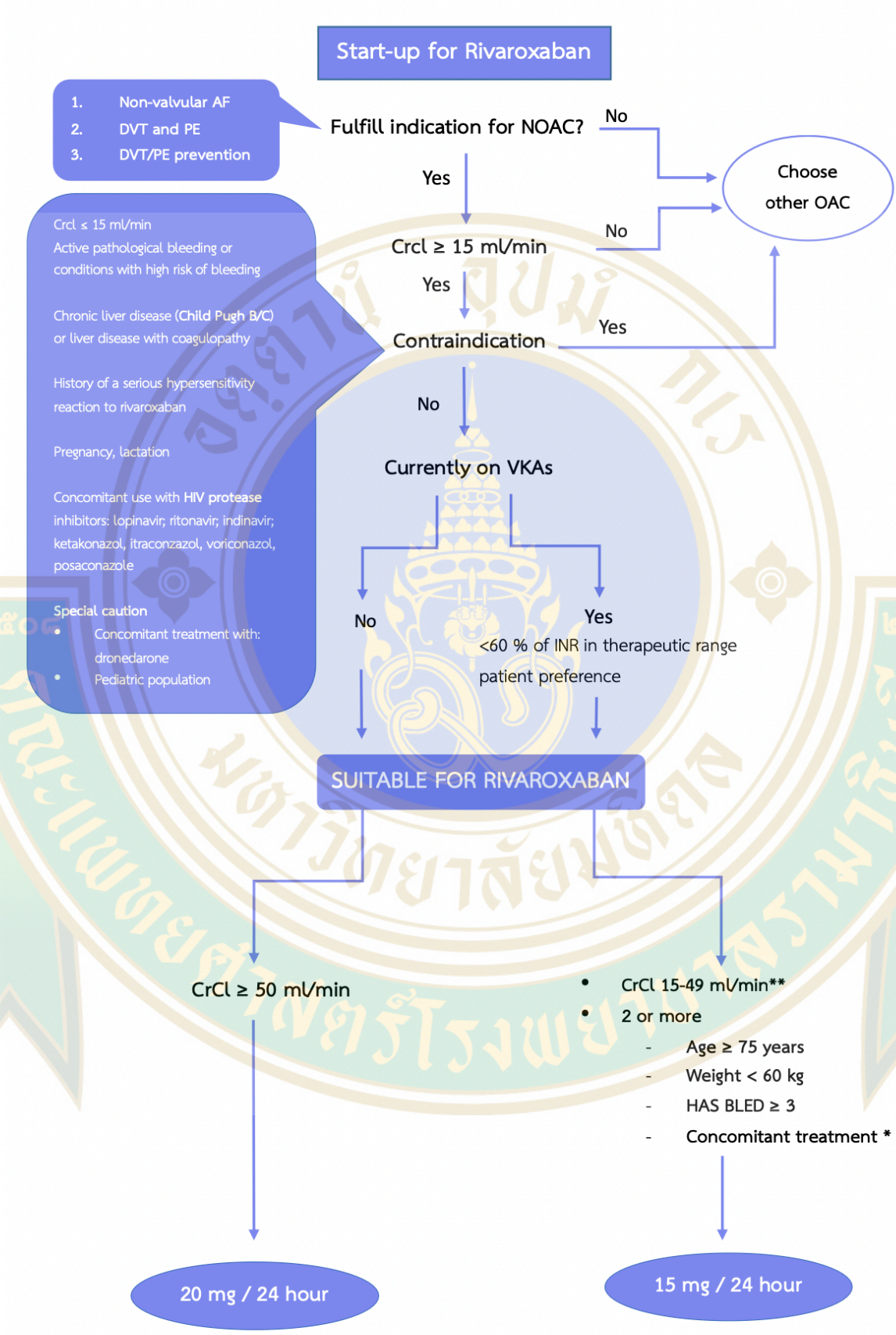
Switch from	Switch to	How
VKA	NOAC	เมื่อ INR < 2
Intravenous Heparin (UFH)	NOAC	เมื่อหยุด UFH ครบ 2ชม.
LMWH	NOAC	ให้ NOAC ตรงกับเวลาของ LMWH ครั้งถัดไป
NOAC	VKA	ให้ NOAC ต่อจนกระทั่ง INRได้ 2-3
NOAC	Parenteral anticoagulant (UFH, LMWH)	ให้ UFH หรือ LMWH ตรงกับเวลาของการให้ NOACครั้งถัดไป
NOAC	Other NOAC	ให้ตรงกับเวลาของการให้ NOACครั้งถัดไป

การบริหารในกลุ่ม DOAC[7]

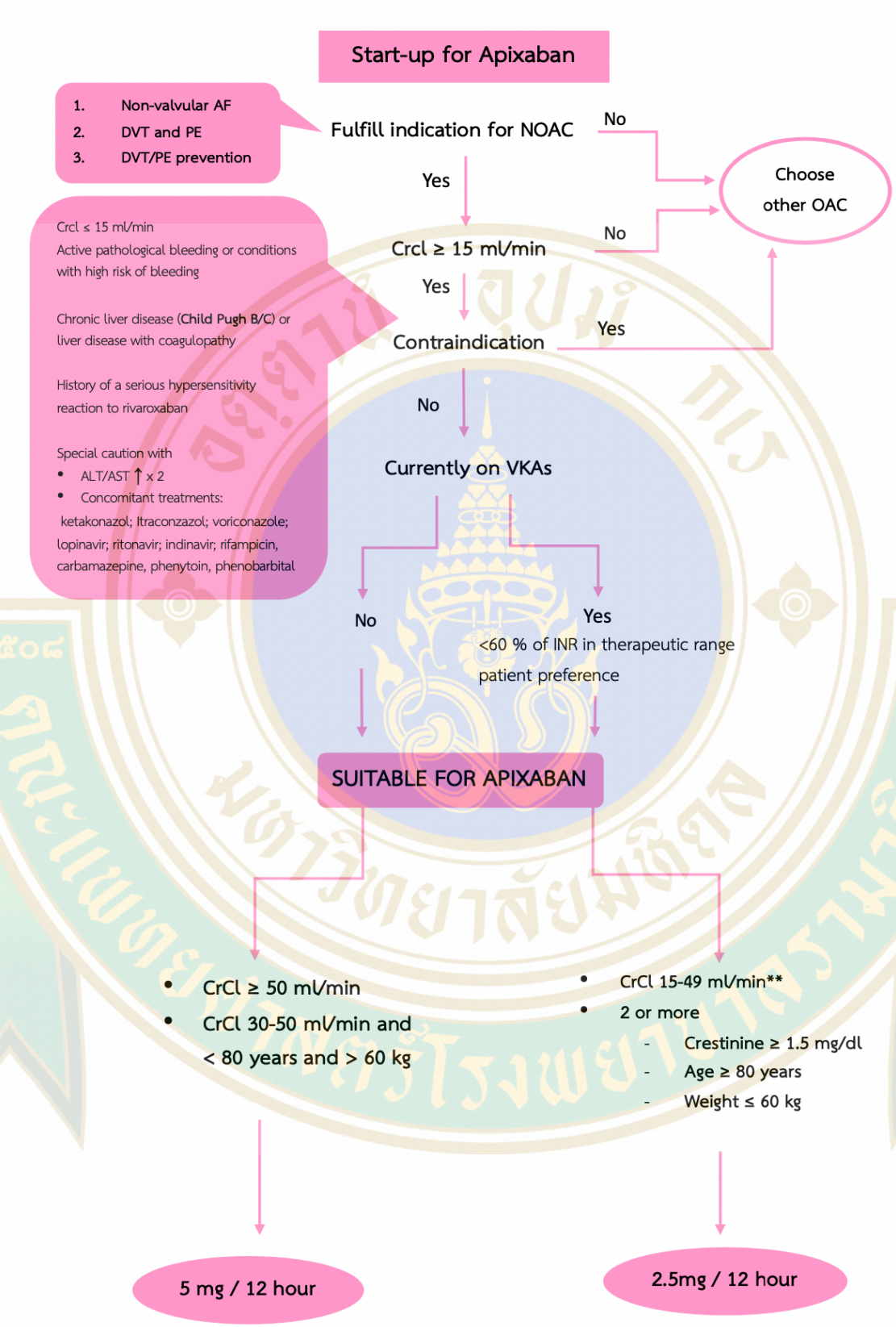
Dabigatran



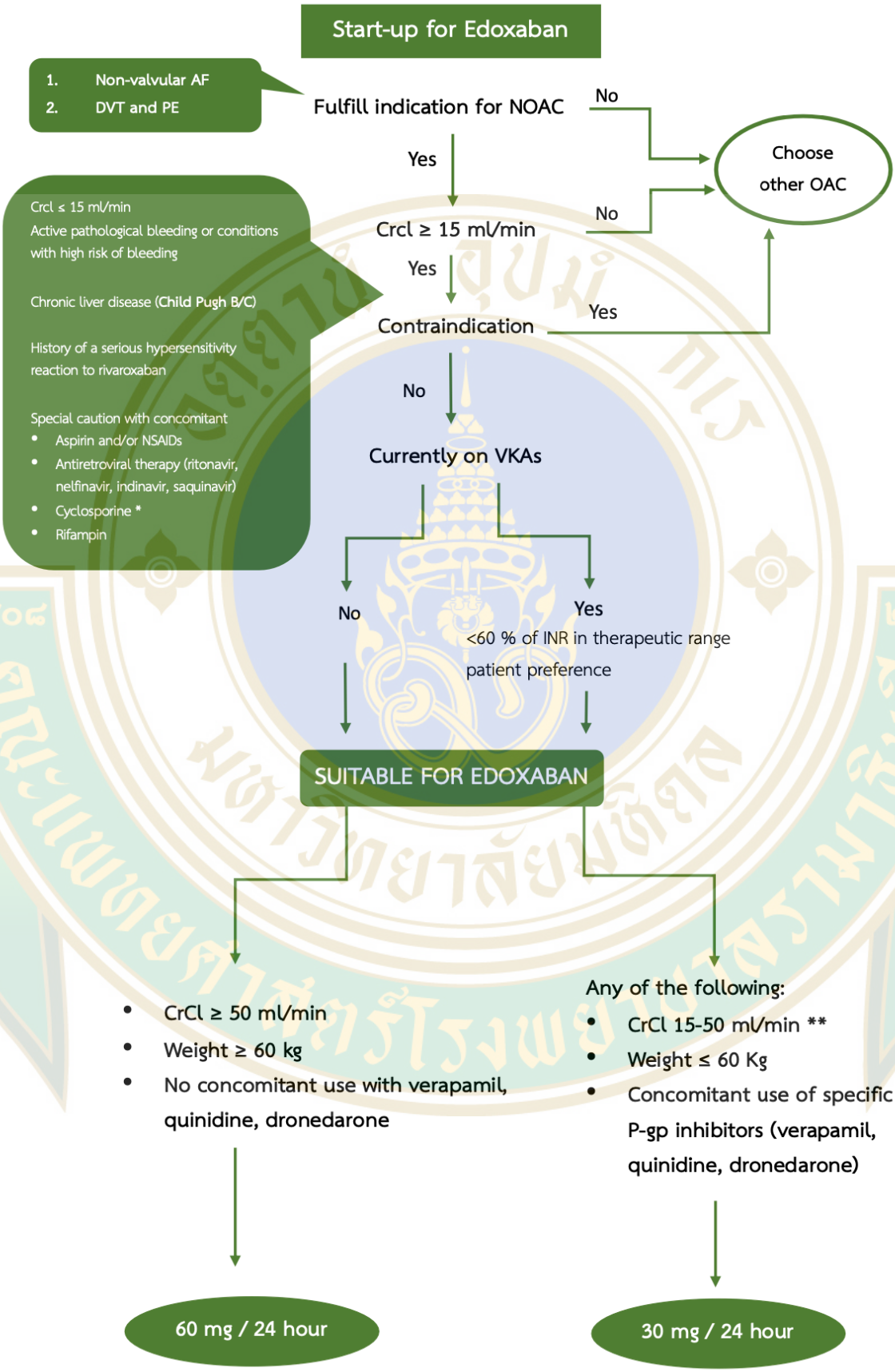
Rivaroxaban



Apixaban


Start-up for Apixaban
1. Non-valvular AF
2. DVT and PE
3. DVT/PE prevention
Fulfill indication for NOAC
No
Yes
Choose other OAC
Crcl ≤ 15 ml/min
Active pathological bleeding or conditions with high risk of bleeding
Chronic liver disease (Child Pugh B/C) or liver disease with coagulopathy
History of a serious hypersensitivity reaction to rivaroxaban
Special caution with
• ALT/AST ↑ x 2
• Concomitant treatments:
ketakonazol; Itraconzazol; voriconazole; lopinavir; ritonavir; indinavir; rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
Crcl ≥ 15 ml/min
No
Yes
Contraindication
Yes
No
Currently on VKAs
No
Yes
<60 % of INR in therapeutic range
patient preference
SUITABLE FOR APIXABAN
• CrCl ≥ 50 ml/min
• CrCl 30-50 ml/min and < 80 years and > 60 kg
• CrCl 15-49 ml/min**
• 2 or more
- Crestinine ≥ 1.5 mg/dl
- Age ≥ 80 years
- Weight ≤ 60 kg
5 mg / 12 hour
2.5mg / 12 hour

Edoxaban


Start-up for Edoxaban
1. Non-valvular AF
2. DVT and PE
Fulfill indication for NOAC
No
Yes
Choose other OAC
Crcl ≤ 15 ml/min
Active pathological bleeding or conditions with high risk of bleeding
Chronic liver disease (Child Pugh B/C)
History of a serious hypersensitivity reaction to rivaroxaban
Special caution with concomitant
• Aspirin and/or NSAIDs
• Antiretroviral therapy (ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir)
• Cyclosporine *
• Rifampin
Crcl ≥ 15 ml/min
No
Yes
Contraindication
Yes
No
Currently on VKAs
No
Yes
<60 % of INR in therapeutic range
patient preference
SUITABLE FOR EDOXABAN
• CrCl ≥ 50 ml/min
• Weight ≥ 60 kg
• No concomitant use with verapamil, quinidine, dronedarone
Any of the following:
• CrCl 15-50 ml/min **
• Weight ≤ 60 Kg
• Concomitant use of specific P-gp inhibitors (verapamil, quinidine, dronedarone)
60 mg / 24 hour
30 mg / 24 hour

References

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.

2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52.

3. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-15.

4. Douketis JD, Spyropoulo AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et all. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e326S–e350S

5. Barnes GD, Mouland E. Peri-Procedural Management of Oral Anticoagulants in the DOAC Era. Progress in Cardiovascular Diseases 60 (2018) 600–606

6. Stephen J. Rechenmacher, MD, James C. Fang. Bridging Anticoagulation Primum Non Nocere. J Am Coll Cardiol 2015;66:1392–403.

7. Hinojar R, Jose Julio Jime nez-Natcher, Covadonga Ferna ndez-Golf ın, Jose Luis Zamorano. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy (2015) 1, 134–145