

» Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling

Udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase – et tværfagligt selskab med fagområde under Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber



Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase etablerede i 2006 en arbejdsgruppe repræsenterende talrige videnskabelige selskaber med det kommissorium at formulere nationale retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer. Nu er den her i 2. revideret udgave!

Redaktionsgruppen

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen

Enhed for Trombose & Hæmostase,
Hæmatologisk Klinik 4, afsnit 4222
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
E-mail: joeda@rh.regionh.dk

Ledende overlæge, dr.med., Steen Elkjær Husted

Medicinsk Kardiologisk afdeling A, Medicinsk Center
Århus Universitetshospital
Tage-Hansens Gade 2
8000 Århus C
E-mail: steehust@rm.dk

Ledende overlæge, ph.d., Anna-Marie Münster

Klinisk Biokemisk Afdeling, Diagnostisk Center
Århus Universitetshospital/Aalborg afsnit Syd
Hobrovej 18-22
9000 Aalborg
E-mail: a.munster@rn.dk

Kolofon

2. udgave 2011

Retningslinjer for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.

Udgivelse

Udgivet i 2011 af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.

Copyright ©

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.

Om indeholdet

Indholdet af denne behandlingsvejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings-, undervisnings-, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer.

Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af behandlingsvejled-

ningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.

Grafisk layout

Grafiker, Mette Rumpelthiin Bligaard
SOLOMET – Graphic solutions
Telefon: 26110444
www.solomet.dk

Retningslinjerne for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling er sendt i høring hos en række videnskabelige selskaber

Retningslinjerne for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling er sendt i høring hos 20 videnskabelige selskaber. Fra nedenstående selskaber har vi modtaget konstruktive forslag, som er indarbejdet i nærværende reviderende udgave af retningslinjerne. Selskaberne har været repræsenteret ved:

Overlæge Steen Dalby Kristensen	Dansk Cardiologisk Selskab
Afdelingslæge Bo Søndergaard	Dansk Gastroenterologisk Selskab
Overlægerne Karen Elisabeth Bendstrup og Torben Riis Rasmussen	Dansk Lungemedicinsk selskab
1. reservelæge Nikolaj Eldrup	Dansk Karkirurgisk Selskab
Overlægerne Morten Schnack Rasmussen og Astrid Boilesen	Dansk Kirurgisk Selskab
Overlæge J Michael Hasenkam	Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber
Overlæge Mads Nybo	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Overlæge Claus Munk Jensen	Dansk Ortopædisk Selskab
Overlægerne Lars Thorelius og Bjørn Skjoldbye	Dansk Radiologisk Selskab
Overlæge Lars Rasmussen	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Overlægerne Helle V Clausen og Jannie Salvig	Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik
1. reservelæge Thomas D Christensen	Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
Afdelingslæge Tejs Ehlers Klug	Dansk Selskab for Otolaryngologi, hoved og halskirurgi
Overlæge Morten Bischoff-Mikkelsen	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi
Overlægerne Ulla Geertsen, Jesper Rye Andersen og Kåre Mikines	Dansk Urologisk Selskab

Vi vil gerne takke ...

Redaktionsgruppen og DSTH's bestyrelse vil meget gerne også takke de mange medlemmer som med deres kritiske kommentarer har bidraget konstruktivt til denne behandlingsvejledning.

Forkortelser

ACC	American College of Cardiology
ADP	Adenosindifosfat
AF	Atrieflimren/atrieflagren
AK	Antikoagulation
AKS	Akut koronart syndrom
AHA	American Heart Association
APTT	Aktiveret partiel tromboplastintid
ASA	Acetylsalicylsyre
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System til klassifikation af lægemidler
BMS	Bare metal stent
CABG	Koronar bypass operation
DES	Drug eluting stent
DSTH	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
DVT	Dyb venøs trombose
EDTA	Etylen-diamin-tetra-eddikesyre
EF	Ejection fraktion: Uddrivningsfraktion
ERCP	Endoskopisk retrograd cholangiopankreatografi
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Friskfrosset plasma
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
INR	International normaliseret ratio
LMH	Lavmolekylært heparin
NAB	Neuraksial blokade
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence i Storbritannien
NSAID	Non-steriode antiinflammatoriske midler
PCC	Protrombinkomplekskoncentrat
PCI	Perkutan koronar intervention
rFVIIa	Rekombinant, aktiveret factor VII
SE	Standard error
SH	Spinalt hæmatom
TBB	Transbronkial biopsi
TCI	Transitorisk cerebral iskæmi
TE	Tromboemboli
TRALI	Transfusion related acute lung injury
TTP	Trombotisk trombocytopenisk purpura
UFH	Ufraktioneret heparin
VKA	Vitamin K-antagonist
VTE	Venøs tromboemboli
vWF	von Willebrand faktor

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	7
1.1 Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning	7
1.2 Baggrund	7
2. Præoperativ risikovurdering	10
2.1 Tromboserisiko	10
2.1.1 Patientrelateret risiko for tromboemboliske komplikationer	10
2.1.1.1 Aterotrombotiske sygdomme	10
2.1.1.2 Atrieflimren/atrieflagren	12
2.1.1.3 Hjerteklapproteser	14
2.1.1.4 Venøs tromboembolisk sygdom	15
2.1.2 Procedurerelateret risiko for tromboemboliske komplikationer	16
2.2. Blødningsrisiko	16
2.2.1 Patientrelateret risiko for blødningskomplikationer	16
2.2.1.1 Klinisk vurdering af patienten	16
2.2.1.2 Hæmostasescreening og tolkning af resultater	17
2.2.2 Procedurerelateret risiko for blødningskomplikationer	20
2.3 Prognose ved postoperative tromboemboliske og hæmorrhagiske komplikationer	20
3. Generelle retningslinjer for regulering af antitrombotisk behandling ved invasive procedurer	22
3.1 Pausering og neutralisering af antitrombotiske midler inden invasive procedurer	22
3.2 Heparinbridging, hvornår og hvordan	23
3.3 Postoperativ dosering af antitrombotiske midler	27
3.4 Doseringsplan for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling	27
4. Behandling af perioperativ blødning	28
4.1 Akut, ukontrollabel blødning	28
4.2 Vedvarende, kontrollabel blødning	28
4.3 Hæmostatika	30
5. Antitrombotiske midler	32
5.1 Vitamin-K-antagonister (VKA)	33
5.1.1 Risiko for blødningskomplikationer under VKA-behandling	34
5.1.1.1 Indgreb med lav risiko for blødningskomplikationer	38
5.1.1.1.1 Kataraktoperation	38
5.1.1.1.2 Mundhulekirurgi og tandekstraktion	38
5.1.1.1.3 Kutan kirurgi	38
5.1.1.1.4 Pacemakerimplantation	38

Indholdsfortegnelse fortsat ...

5.1.1.1.5 Ledpunktur	39
5.1.1.1.6 Knoglemarvsbiopsi	39
5.1.1.1.7 Prostatabiopsi og -resektion	39
5.1.1.1.8 Endoskopiske lavrisikoprocedurer	39
5.1.1.2 Indgreb med høj risiko for blødningskomplikationer	40
5.1.1.3 Indgreb med intermediaer risiko for blødningskomplikationer	40
5.1.1.4 Præoperativ pausering af AK-behandling med warfarin (Marevan®) ud fra estimeret blødningsrisiko	40
5.1.2 Reversering af VKA-behandling	41
5.2 Ufraktioneret heparin	44
5.3 Lavmolekylære hepariner	45
5.4 Pentasaccharider	46
5.5 Parenterale, direkte trombinhæmmere	47
5.6 Orale, direkte trombinhæmmere	48
5.7 Orale, direkte faktor Xa-hæmmere	49
5.8 Antitrombin	50
5.9 Rekombinant, aktiveret protein C	51
5.10 Cyclooxygenasehæmmere	52
5.11 Fosfodiesterasehæmmere	53
5.12 ADP-receptorhæmmere	54
5.13 Glykoprotein IIb/IIIa-receptor hæmmere	56
5.14 Syntetiske prostacykliner	57
5.15 Fibrinolytika	58
6. Retningslinjer for regulering af antitrombotisk behandling	59
6.1 Elektive invasive procedurer	59
6.2 Akut kirurgi	60
6.3 Forslag til perioperativ dosering af orale, direkte Xa- og trombinhæmmere	61
7. Procedurespecifikke vejledninger	63
7.1 Neuraksial blokade	63
7.2 Gastrointestinal endoskopi med og uden biopsi	67
7.3 Elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi	69
8. Rekommandationer	71
9. Referencer	75

1. Indledning

1.1 Kommissorium og arbejdsgruppens sammensætning

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase etablerede i 2006 en arbejdsgruppe repræsenterende talrige videnskabelige selskaber med det kommissorium at formulere nationale retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer.

Målet med retningslinjerne var:

”At opnå den lavest mulige incidens af letale og invaliderende hæmostaserelaterede komplikationer ved forskellige invasive procedurer på patienter i forskellige typer antitrombotisk behandling for forskellige former for trombose-risiko”.

Retningslinjerne blev publiceret i januar 2007 (1).

Med samme kommissorium besluttede DSTH i 2009 at publicere en revideret udgave. Til dette formål, nedsatte DSTH en redaktionsgruppe bestående af overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, Enheden for Trombose og Hæmostase, Hæmatologisk Klinik 4, Rigshospitalet, ledende overlæge dr.med Steen Elkjær Husted, Medicinsk-kardiologisk afdeling A, Aarhus Universitetshospital og ledende overlæge, ph.d. Anna-Marie Bloch Münster, Klinisk Biokemisk afdeling, Aalborg Sygehus.

Retningslinjerne er efter revision udsendt til høring i de på forsiden angivne videnskabelige selskaber og er gjort tilgængelige på Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase's hjemmeside: www.dsth.dk.

Dansk selskab for Trombose og Hæmostase og redaktionsgruppen takker alle de deltagende selskaber, deres repræsentanter og medlemmerne for et værdifuldt samarbejde omkring udarbejdelsen af disse retningslinjer for varetagelse af den perioperative regulering af antitrombotisk behandling.

1.2 Baggrund

Antallet af patienter i antitrombotisk behandling har gennem de sidste år været stigende. I 2008 var der i Danmark ifølge lægemiddelstyrelsen i primærsektoren næsten 491.000 patienter i behandling med midler mod blodpropper (ATC-gruppe B). Langt de fleste, omkring 411.000 patienter, er i antitrombotisk behandling med trombocythæmmere, medens 80.000 patienter er i antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonister. Sammenlignet med 2007 er dette en stigning på henholdsvis 7% for personer i behandling med trombocythæmmere og 3% i antal personer i behandling vitamin K-antagonister (2).

■ Det betyder, at omkring 8% af den danske befolkning er i antitrombotisk behandling. Der er en høj grad af evidens for effekten af de antitrombotiske midler i forhold til progression af trombose samt primær og sekundær profylakse af tromboembolisk sygdom (Trombokardiologirapporten, tabel 1) (3). Derfor opstår der også ofte et dilemma, når patienter i antitrombotisk behandling skal have foretaget et invasivt eller operativt indgreb, idet pausering eller ændret intensitet kan øge risikoen for udvikling eller progression af trombose og tromboemboliske komplikationer, mens fortsættelse af den antitrombotiske behandling kan medføre en øget risiko for blødning. Forud for ethvert indgreb må den overordnede risiko for blødning således vurderes og balanceres mod risikoen for trombose.

Risikoen for blødning afspejles blandt andet ved:

- » Patientens blødningskarakteristika. Patienter med hæmoragisk diatese (f.eks. hæmofili, von Willebrands sygdom, trombocytopeni/-peni) eller patienter med tidligere blødning, tidligere apopleksi, anæmi, nedsat nyrefunktion eller høj alder, har alle en høj blødningsrisiko.
- » Typen og intensiteten af den antitrombotiske behandling.
- » Det specifikke invasive indgreb/kirurgiske traume.

... fortsat fra side 7

Risikoen for trombose afhænger blandt andet af:

- » Indikationen for den antitrombotiske behandling (f.eks. høj tromboserisiko ved mekanisk mitralklap eller nylig venøs tromboembolisk sygdom).
- » Patientens co-morbiditet.
- » Det specifikke invasive indgreb/kirurgiske traume. Ved større indgreb er der på grund af en kraftigere aktivering af det hæmostatiske system en større risiko for tromboemboliske komplikationer.

Det betyder, at der for den individuelle patient, må risikostratificeres i forhold til patientrelaterede risikofaktorer, den antitrombotiske terapi og det invasive indgreb. Ønskes den antitrombotiske behandling pauseret grundet høj risiko for blødning, skal tidspunktet for pausering og genoptagelse af den antitrombotiske behandling planlægges, og det skal overvejes, om der er behov for at erstatte den antitrombotiske behandling med en alternativ overlappende antikoagulerende behandling. Disse overvejelser vedrørende den perioperative regulering af den antitrombotiske behandling kan være vanskelige og vil ofte kræve et tæt samarbejde mellem kolleger fra forskellige specialer.

Vi har i denne behandlingsvejledning forsøgt at skabe en oversigt over tilgængelig viden på området og angive så klare retningslinjer som muligt, men selv om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling er en daglig og almindelig forekommende udfordring, er evidensen og forskningen på området begrænset.

Der er flere forbehold som bør anføres:

- » Antallet af randomiserede studier er begrænset. De fleste anbefalinger bygger på resultater af observationelle studier med få patienter. Retningslinjerne for perioperative procedurer har oftere baggrund i traditioner end i medicinsk evidens.

- » Den perioperative blødningsrisiko kan være vanskelig at vurdere, da man i de foreliggende studier har defineret blødningskomplikationer på forskellig vis.
- » Der savnes studier, hvor man separat har vurderet betydningen af patientrelaterede, behandlingsrelaterede og procedurerelaterede risikofaktorer.
- » Den tromboemboliske risiko er i høj grad estimeret ud fra den årlige tromboemboliske (TE)-risikorate. Denne kan være overestimeret, idet der er fundet lavere TE-event rater i prospektive studier. Omvendt har TE-risikogrupper været dårligt definerede og mange af høj-risiko patienterne har været ekskluderet.
- » Der forefindes ingen entydig definition af "bridging" terapi. Gennem årene har man i de forskellige studier anvendt forskellig "timing" og forskellige doser af henholdsvis ufraktioneret heparin og LMH (terapidoser versus profylaktisecoser) [4-7].

Generelt set mangler vi altså randomiserede undersøgelser, men også studier som valideret stratificerer patientrisiko og procedurerelateret risiko i forhold til trombose og blødning. Indtil da må vi nøjes med teoretiske overvejelser baseret på kendt og estimeret TE-risiko ved aktuel indikation og procedure vurderet i forhold til estimeret blødningsrisiko relateret til procedure og patient.

På trods af disse forbehold er der mange gode grunde til at udarbejde en behandlingsvejledning som opsummerer og formidler den tilgængelige viden om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling, fordi:

- » Patienterne jævnlige udsættes for unødigt risiko for tromboemboliske komplikationer under pause med antitrombotisk behandling ved indgreb, hvor der kun er ubetydelig blødningsrisiko, og hvor risikoen for trombose ved pause er kritisk høj.

- » Ensartede retningslinjer for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling vil betyde ensartet information vedrørende perioperativ regulering af antitrombotisk behandling inden for alle specialer og større patienttryghed i forhold til behandlingen.
- » Kendskabet til anvendelse af topiske midler til forebyggelse og behandling af blødning i forbindelse med indgreb på patienter i antitrombotisk behandling bør øges.
- » Kendskabet til individuel risikostratifikation bør øges.
- » Konsensus for anvendelse af "bridging" terapi bør opnås. Specielt hvad angår dosering og "timing" af heparinadministrationen, så man undgår, at den tromboseprofylaktiske gevinst fører til en uacceptabel stigning i postoperative blødningskomplikationer.
- » Nye antitrombotiske midler er blevet introduceret og flere er på vej. Fælles for de nye midler er, at der ikke findes specifik antidot, ligesom erfaringer vedrørende monitorering og behandling af overdosering mangler.

Denne behandlingsvejledning bygger i videst muligt omfang på evidensbaseret viden. Der findes dog fortsat en række situationer, hvor "bedste kliniske skøn" må anvendes på grund af inkonsistente undersøgelsesresultater eller utilstrækkelig evidensbaseret praksis. Den kliniske hverdag kan således byde på situationer, hvor den behandlende læge har argumenter for at afvige fra de nærværende rekommandationer, idet enhver patientbehandling og procedure er underlagt en individuel risikovurdering. I behandlingsvejledningen har redaktionen i samarbejde med et stort antal læger fra forskellige specialer søgt at samle den bedst mulige tilgængelige viden integreret med klinikerens ekspertise om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.



I behandlingsvejledningen har redaktionen i samarbejde med et stort antal læger fra forskellige specialer søgt at samle den bedst mulige tilgængelige viden integreret med klinikerens ekspertise om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling ...

2. Præoperativ risikovurdering

2.1 Tromboserisiko

Vurderingen af den tromboemboliske risiko efter pausering af den antitrombotiske behandling afhænger primært af den kliniske indikation og patientens co-morbiditet. Derudover vil omfanget af det kirurgiske traume være korreleret til graden af aktivering af hæmostasesystemet og dermed den tromboemboliske risiko.

2.1.1 Patientrelateret risiko for tromboemboliske komplikationer

De almindeligste indikationer for kronisk antitrombotisk behandling er atherotrombotiske sygdomme, atrieflimren/flagren (AF), hjerte-klapproteser og venøs tromboembolisk sygdom. I det følgende gives en oversigt over risikoen for tromboemboliske komplikationer ved disse tilstande under og uden for antitrombotisk behandling.

2.1.1.1 Aterotrombotiske sygdomme

De aterotrombotiske sygdomme omfatter følgende hovedgrupper:

- » Iskæmiske cerebrovaskulære sygdomme (transitorisk cerebral iskæmi (TCI) og iskæmisk apopleksi).
- » Akut koronart syndrom (ustabil angina pectoris, non-ST-elevations myokardieinfarkt og ST-elevations myokardieinfarkt).
- » Perifer aterotrombose (underkøbenetetsiskæmi).

Som antitrombotisk profylakse ved disse sygdomme anvendes som monoterapi eller i forskellige kombinationer acetylsalicylsyre (ASA), dipyridamol, clopidogrel og prasugrel. I Antithrombotic Trialists metaanalyse omfattende 135.640 patienter i behandling med trombocythæmmere, fandt man en incidens af vaskulære angreb (vaskulær død, non-letalt myokardieinfarkt og non-letalt cerebralt infarkt) på 10,7% hos patienter i trombo-

cythæmmende behandling mod 13,2% blandt placebobehandlede patienter, svarende til en reduktion i odds ratio på 22%± 2 (SE) (figur 1) (8). Risikoreduktionen var til stede i alle patientgrupper, men mindre blandt patienter med akut apopleksi (8,2% versus 9,1%) end i de øvrige patientgrupper.

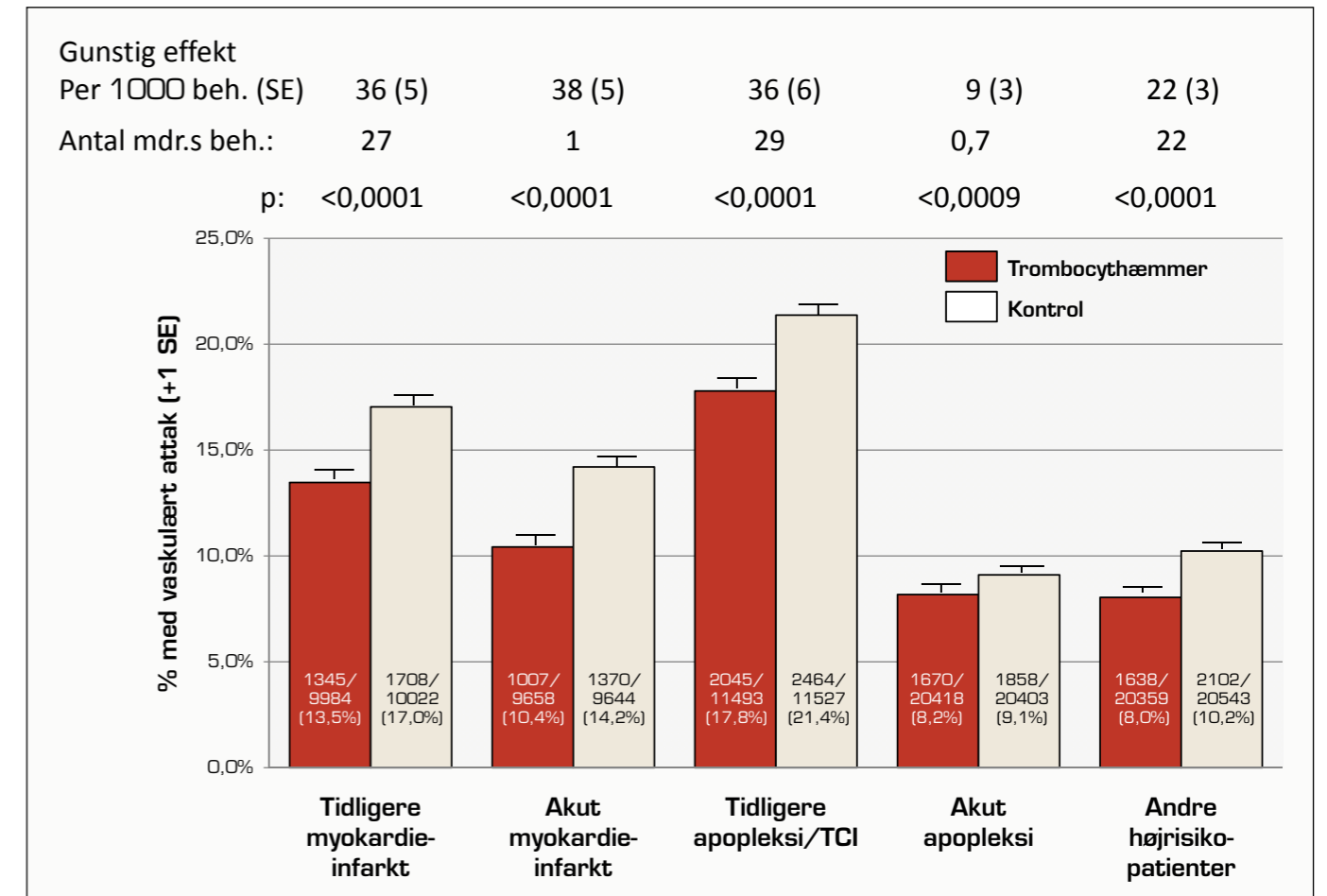
I et andet studie, hvor ASA-behandlingen påbegyndtes 1-4 måneder efter myokardieinfarkt, var der ligeledes signifikant effekt af ASA-behandlingen på vaskulær mortalitet og ikke-letalt myokardieinfarkt (9).

■ Ved akut koronart syndrom (AKS) foretages ofte revaskularisering i form af enten perkutan koronar intervention (PCI) med anlæggelse af stent eller koronar bypass operation (CABG). Ved PCI anvendes forskellige stenttyper: BMS (*bare metal stent*) og DES (*drug-eluting stent*), hvoraf der er flere fabrikater. DES frigør et stof, som modvirker restenose, men derved også hæmmer endotelialisering af stenten. Der anbefales ved anvendelse af PCI med stent altid behandling med både ASA livslangt og et thienopyridinpræparat (clopidogrel eller prasugrel) alternativt ticagrelor, som gives i minimum 3 og 12 måneder for henholdsvis BMS og DES. Ved insufficient behandlingslængde efter stentning er risikoen for stenttrombose meget høj, og mortaliteten ved en sådan komplikation nærmer sig 50% (10). Ved akut koronart syndrom anbefales behandling med ASA livslangt og ADP-receptor hæmmer i 12 måneder.

■ Ved TCI og aterotrombotisk apopleksi er standardbehandlingen enten kombinationen ASA og dipyridamol eller clopidogrel monoterapi. I udvalgte tilfælde med ustabile patienter anbefales en kombination af ASA og clopidogrel i op til 3 måneder.

■ I forbindelse med operationer og procedurer hos patienter i behandling med trombocythæmmere overvejes derfor dels risikoen for blødning ved fortsat behandling og risikoen for aterotrombotiske komplikationer ved kortere eller længere tids pause med behandling før indgrebet. Drejer det sig om elektive indgreb med høj blødningsrisiko, bør man altid overveje udsættelse, indtil tromboserisikoen under pause med den trombocythæmmende behandling er acceptabel.

» **Figur 1: Effekt af trombocythæmmende behandling på incidensen af vaskulære angreb**



Antithrombotic Trialists Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86

“ Vurderingen af den tromboemboliske risiko efter pausering af den antitrombotiske behandling afhænger primært af den kliniske indikation og patientens co-morbiditet ... ”

... fortsat fra side 11

2.1.1.2 Atrieflimren/atrieflagren

Patienter med AF har en øget risiko for systemiske emboliske komplikationer, oftest i form af cerebrale embolier. Atrieflimren er således en uafhængig risikofaktor for apopleksi, og ved atrieflimren er risikoen for apopleksi øget 5 gange.

■ Antitrombotisk behandling med vitamin K-antagonist (VKA) reducerer denne risiko med 2/3 medens trombocyt hæmmende behandling reducerer risikoen for apopleksi med 1/5 (Figur 1) [11;12]. ACTIVE W-studiet [13] og BAFTA-studiet [14] har yderligere dokumenteret, at VKA-behandlingen er trombocyt hæmmende behandlingen overlegen i forhold til reduktion af apopleksi hos patienter med atrieflimren. Men da risikoen for blødning under VKA-behandling i de store studier, blandt andet i ACTIVE W, ligger på mellem 2-2,5% p.a, og mortaliteten ved de større blødninger ligger på omkring 10%, må risikoen ved blødning vurderes i forhold til den tromboemboliske risiko ved atrieflimren.

■ Embolirisikoen ved AF er bl.a. beskrevet i de fælles amerikanske og europæiske guidelines for behandling af patienter med AF og i den danske Trombokardiologirapport [3]. Embolirisikoen ved atrieflimren afhænger af tilstedeværelsen af forskellige risikofaktorer.

Følgende faktorer er kendte risikofaktorer ved atrieflimren og øger embolirisikoen:

- » Tidligere TCI eller iskæmisk apopleksi
- » Hypertension
- » Stigende alder >75 år
- » Klinisk hjertesvigt eller moderat til svær venstre ventrikel dysfunktion ved ekkokardiografi (EF <35%)
- » Diabetes mellitus

For køn og andre patientkarakteristika som prædiktør for apopleksi og tromboemboli ved atrieflimren er evidensen ikke helt konsistent [15]. Flere kliniske studier har dog vist, at kvinder over 75 år, har en meget høj risiko for apopleksi.

■ Baseret på de tilstedeværende risikofaktorer er der anvendt forskellige risiko stratifikationsmodeller for inddeling af atrieflimrenpatienter i:

- » Lavrisiko gruppe, TE-risiko < 3% p.a., hvor ASA anbefales som tromboseprofylakse
- » Intermediær riskogruppe, TE-risiko 3-6 % p.a, hvor man kan vælge mellem behandling med ASA eller VKA (INR 2-3)
- » Højrisiko gruppe, TE-risiko > 6%, hvor VKA-behandling anbefales som tromboseprofylakse.

Der er publiceret talrige risikostratifikationsmodeller (tabel 1) [16], men blandt de mest anvendte hører CHADS₂-score (Cardiac failure: 1 point, Hypertension: 1 point, Age >75 y: 1 point, Diabetes: 1 point, Stroke: 2 point) og AHA/ACC/ESC 2006 guideline kriterierne.

Nyligt blev NICE-kriterierne fra 2006 re-defineret og foreslået som CHA₂DS₂-VASc score (tabel 2). Høj-, intermediær- og lavrisikopatienter prædikteres ud fra CHA₂DS₂-VASc score på henholdsvis >1, 1 og 0. Hvor CHA₂DS₂-VASc score på >1 indikerer VKA-behandling, 1 valgmulighed mellem VKA og ASA, og 0 valgmulighed mellem ASA og ingen behandling [17]. CHA₂DS₂-VASc score er nyligt blevet anbefalet som risikostratifikation i det europæiske og danske cardiologiske selskabs behandlingsvejledning for atrieflimren.



Embolirisikoen ved atrieflimren afhænger af tilstedeværelsen af forskellige risikofaktorer ...

» Tabel 1: Oversigt over stratifikationsskemaer til vurdering af apopleksirisiko ved atrieflimren [16]

Stroke-risk:	High	Intermediate	Low
Atrial Fibrillation Investigators (1994)	Age >65 years; history of hypertension, CAD, or diabetes mellitus		Age <65 years; no high-risk features
SPAF Investigators trial (1995)	Women aged >75 years; Systolic blood pressure >160 mm Hg; LV dysfunction (on echocardiogram or clinically)	History of hypertension; no high-risk features	No history of hypertension; no high-risk features
CHADS₂ scheme (2001)	Score 3–6	Score 1–2	Score 0
Framingham study (2003)	Weighted point scoring system (low risk, 0–7; intermediate risk, 8–13; high risk, 14–31)—points given for following risk factors: old age (max score <10); sex (women=6, men=0); high blood pressure (<4); and diabetes (6). Total score (maximum 31 points) correspond to predicted 5-year stroke risk		
ACCP guidelines (2004)	Previous stroke, TIA, or systemic embolic event; age >75 years; moderately or severely impaired LV function with or without congestive cardiac failure; hypertension or diabetes	Age 65–75 years with no other risk factors	Age <65 years with no risk factors
NICE guidelines (2006)	Previous ischaemic stroke, TIA, or thromboembolic event; age ≥75 years with hypertension, diabetes, or vascular disease; clinical evidence of valve disease or heart failure, or impaired left ventricular function on echocardiography	Age ≥65 years with no high risk factors; age <75 years with hypertension, diabetes, or vascular disease	Age <65 years with no history of embolism, hypertension, diabetes, or other clinical risk factors
ACC/AHA/ESC guidelines (2006)	Previous thromboembolism (stroke, TIA, systemic embolism); valve disease; more than one of following: age ≥75 years, hypertension, heart failure, impaired LV systolic function, or diabetes mellitus	Age ≥75 years, hypertension, heart failure, impaired LV systolic function, or diabetes mellitus	Atrial fibrillation only (no other risk factors)

» Tabel 2: The 2009 Birmingham schema expressed as a point-based scoring system, with the acronym CHA₂DS₂-VASc

Risk Factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 y	2
Diabetes mellitus	1
Apopleksi/TIA/TE	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1
Age 65-74 y	1
Sex category (ie female gender)	1

... fortsat fra side 13

2.1.13 Hjerteklapprotoser

Trombotiske komplikationer ved hjerteklapprotoser omfatter dels systemiske embolier, oftest cerebrale, og dels klaptromboser, som kan medføre akut indsættende hjerteinsufficiens og pludselig død. Hjerteklapprotoser inddeles i mekaniske og biologiske klapper. De mekaniske hjerteklapper kræver livslang antikoagulationsbehandling med VKA, mens de biologiske hjerteklapper kun kræver kortvarig (3 måneder) postoperativ antikoagulation med VKA.

Mekaniske hjerteklapprotoser

Hyppigheden af trombotiske komplikationer afhænger af klappens position og type [18;19]. Embolirisikoen er over dobbelt så høj hos patienter med mitralklapprotese som hos patienter

med aortaklapprotese, men incidensen af tromboemboliske tilfælde varierer betydeligt fra studie til studie [20;21].

Den teknologiske udvikling inden for produktionen af hjerteklapprotoser har medført en væsentlig reduktion af embolirisikoen. Embolirisikoen er over dobbelt så høj hos patienter med ældre mekaniske klapprotoser af typen Starr-Edwards kugleprotese som hos patienter med nyere mekaniske klapprotoser med dobbelt vippeskive (fx St. Jude Medical og Carbomedics). Patienter med mekaniske klapprotoser af typen enkelt vippeskive (fx Björk-Shiley, Omnicarbon og Medtronic Hall) udgør en intermedier risikogruppe [Tabel 3]. Langt de fleste mekaniske hjerteklapper, der implanteres i Danmark, er af den to-fligede type.



» **Figur 2:**
Klap med
enkelt
vippeskive
(Medtronic
Hall)



» **Figur 3:**
Klap med
dobbelt
vippeskive
(St. Jude
Medical)

» **Tabel 3: Incidens af tromboemboliske komplikationer per 100 patient-år [21]**

Klap-position	Klaptype	Tromboembolitifælde under AK-behandling		Klaptrombose	
		Letal	Ikke letal	VKA	Ingen VKA
Aorta	Kugleventil	0,61	2,75	0,03	1,32
	Enkelt vippeskive	0,65	1,64	0,33	3,14
	Dobbelt vippeskive	0,00	0,70	0,00	1,64
Mitral	Kugleventil	1,11	7,59	0,55	-
	Enkelt vippeskive	0,80	3,69	0,70	5,74
	Dobbelt vippeskive	0,00	3,60	0,00	1,64

I en retrospektiv dansk undersøgelse af 694 voksne patienter, der fik foretaget aortaklapprototomisk udskiftning med St. Jude-klappen i årene 1980-1993 var kun 12% af dødsfaldene (0,6%/patientår) relateret til klappen [22]. Incidensen af embolier var 1,18%/patientår, mens klaptrombose sås hos 2 patienter, der var ude af AK-behandling (0,04%/patientår). Antikoagulationsrelateret blødning forekom hos 2,24%/patientår.

■ I et nyere svensk prospektivt studie, hvor man i en observationsperiode på 10 år fulgte 400 patienter med indsat mekanisk aortaklap, fandtes en incidens af TE-tilfælde på 4,8%/patientår og en antikoagulationsbetinget blødningsincidens på 8,5%/patientår [23].

■ Kombinationsterapi med ASA anbefales hos patienter med mekaniske klapprotoser, idet dette har vist sig at medføre en nedsat vaskulær mortalitet uden signifikant øget risiko for livstruende blødning.

Biologiske hjerteklapprotoser

Embolirisikoen efter indsættelse af en biologisk hjerteklapprotese er ca 5% de første 3 måneder efter operationen, højest ved mitralklapprotoser [21]. I denne periode anbefales behandling med VKA. Tre måneder efter operationen erstattes VKA med ASA, medmindre patienten har atrieflimren eller andre indikationer for fortsat AK-behandling. De seneste år har flere hjertekirurger foreslået helt at undlade VKA-behandling efter indsættelse af biologisk hjerteklap i aortaposition hos patienter, som har sinusrytme og ingen andre indikationer for VKA-behandling. Risikoen for blødningskomplikationer som følge af behandlingen anses af nogle for større end risikoen for tromboemboliske komplikationer uden VKA-behandling, og VKA-behandlingen ser ikke ud til at yde en større protektiv effekt end ASA i forhold til klaptrombose eller arteriel tromboembolisme [24;25].

2.1.14 Venøs tromboembolisk sygdom (VTE)

Denne lidelse opstår oftest på grund af en underliggende øget tendens til trombedannelse. Dette kan ses i forbindelse med tilstedeværende cancersygdom, inflammatorisk tarmsygdom, autoimmune sygdomme eller hyppigst som følge af genetiske ændringer i koagulationsfaktorer eller inhibitorer (mangel på antitrombin, protein S eller protein C, faktor V Leiden-mutation, protrombinmutation G20210A, lupus antikoagulans m.m.). Der er dog også en velkendt øget risiko for dyb venøs trombedannelse ved temporære risikofaktorer som lange rejser i bus/fly, ved længerevarende immobilisation, infektioner, anvendelse af p-piller/hormonsubstitutionsbehandling og graviditet. Tromboserisikoen stiger ligeledes med stigende alder. Den alvorligste komplikation til DVT er LE, der kan være letal.

Behandlingsvarigheden har betydning for risikoen for progression/recidiv af VTE ved behandlingsophør. Den absolutte risiko for progression/recidiv er 8% højere ved indstilling af behandlingen efter 6 uger sammenlignet med 6 måneder efter behandlingsstart [26]. Ikke-akutte indgreb, som kræver behandlingspause, bør derfor ikke udføres de første måneder efter opståen af VTE.

Læger, der skal udføre operation eller anden intervention, skal derfor nøje overveje, hvor stor risikoen for blødning i forbindelse med indgrebet er i forhold til risikoen for tromboembolisk komplikation som følge af patientens underliggende sygdom/risiko.

Høj risiko for tromboemboliske komplikationer ses således:

- » I de første tre måneder efter opstået venøs trombose (>10% risiko for ny VTE).
- » Hos patienter med aktuel og tidligere VTE
- » Ved alvorlig trombofili (mangel på antitrombin, protein S eller protein C, FV-Leiden homozygoti, lupusantikoagulans eller kombination af flere risikofaktorer)
- » Høj malign cancer

... fortsat fra side 15

Intermediær risiko for tromboemboliske komplikationer ses ved:

- » Venøs trombose for >3 måneder og <12 måneder siden
- » Mild trombofili (heterozygot FV-Leiden, hetero- og homozygot protrombinmutation G20210A)
- » Lavmalign cancer

Lav risiko for tromboemboliske komplikationer ses ved:

- » Enkeltstående venøs trombose for >12 måneder siden, og ingen supplerende risikofaktorer.

2.1.2 Procedurereleteret risiko for tromboemboliske komplikationer

Som nævnt vil større indgreb medføre en kraftig aktivering af det hæmostatiske system. Høj risiko ses ved svære traumer, frakturer, store ortopædkirurgiske indgreb i pelvis, hofte eller underkstremiteterne og ved store abdominalkirurgiske operationer på grund af cancer.

- Intermediær risiko ses ved større kirurgiske indgreb for ikke-malign sygdom inden for urologi, gynækologi, thoraxkirurgi, karkirurgi, neurokirurgi og ved laparoskopisk kirurgi.
- Lav risiko ses ved mindre kirurgiske indgreb (< 1 times varighed) på mobile patienter [27].

2.2 Blødningsrisiko

2.2.1 Patientrelateret risiko for blødningskomplikationer

2.2.1.1 Klinisk vurdering af patienten

Blødningsrisikoen vurderes bedst ved indhentning af blødningsanamnese og objektiv undersøgelse af patienten. Anamnese og objektiv undersøgelse kan ikke erstattes af screening for blødningstendens ved hjælp af koagulationsanalyser.

- Talrige undersøgelser har vist, at udbyttet ved præoperativ screening for blødningstendens ved

bestemmelse af trombocytaltal, APTT og INR er yderst ringe [28]. Kun få procent af patienterne har abnorme analyseresultater, og afvigelserne fra referenceintervallet er oftest så ringe, at der ikke kan påvises korrelation mellem afvigelserne og hyppigheden af blødningskomplikationer.

- Man kan indvende, at en screening, som kun omfatter trombocytaltal, APTT og INR, er in-sufficient, da den fx. ikke vil kunne påvise blødningstendens, som skyldes nedsat trombocytfunktion. Indtil ca 1990 blev bestemmelse af kapillærblødningstiden anset for en vigtig analyse ved præoperativ screening for blødningstendens. Forlænget kapillærblødningstid var årsag til utallige præoperative trombocyttransfusioner, indtil man i løbet af 1990'erne indså, at effekten af disse transfusioner ikke kunne dokumenteres videnskabeligt [29]. Den manglende korrelation mellem kapillærblødningstid og perioperativ blødning har uberettiget ført til, at man i mange laboratorier er ophørt med at bestemme kapillærblødningstid. Analysen er stadig velegnet til at påvise klinisk betydende trombocyttdysfunktion.

- Det anbefales, at screening med koagulationsanalyser kun foretages på patienter, hvor der anamnestisk eller objektivt findes mistanke om blødningstendens.

Blødningsanamnese:

- » Familiær blødningstendens?
- » Spontane muskel- eller ledblødninger?
- » Abnorm tendens til "blå mærker"?
- » Langvarig blødning fra sår?
- » Næseblod >10 minutter trods kompression?
- » Menoragi førende til blodmangel?
- » Langvarig blødning efter tandekstraktion?
- » Langvarig blødning efter fødsel?
- » Påfaldende blødning efter kirurgi?
- » Forekomst af transfusionskrævende blødning?
- » Kendt lever- eller nyresygdom?
- » Blødning fra mave-tarmkanal?
- » Hæmaturi?
- » Pågående behandling med antitrombotiske midler?

Objektiv undersøgelse:

- » Petekker?
- » Purpura?
- » Tegn på muskel- eller ledblødning?
- » Anæmi eller andre tegn på blødning?
- » Hepatosplenomegali?

2.2.1.2 Hæmostasescreening og tolkning af analyseresultater

Hvis blødningsanamnese eller objektiv undersøgelse giver mistanke om øget blødningstendens, søges denne karakteriseret ved analyser til screening for hæmostaseforstyrrelser. Hæmostasescreening omfatter typisk bestemmelse af nogle eller alle af følgende analyser: trombocytaltal, aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), INR, fibrinogen og D-dimer.

Tolkning af analyseresultater:

- » Svære forstyrrelser med påvirkning af samtlige parametre skyldes sædvanligvis enten fejl, fortynding eller forbrug. Resultatet kan være en fejl på grund af koageldannelse i blodprøveglasset. Fortynding ses hos multitransfunderede og efter ekstrakorporal cirkulation. Ukompenseret højt forbrug af hæmostasekomponenter ses ved dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), herunder svær sepsis. Ved DIC vil der typisk være væsentlig forhøjelse af D-dimer og tegn på multiorgansvigt.
- » Isoleret forlængelse af APTT kan skyldes heparinbehandling, men kan også skyldes mangel på eller antistofdannelse mod én eller flere af koagulationsfaktorerne i det interne koagulationssystem. Antistofdannelse ses sjældent, men kan være årsag til meget vanskeligt traktable blødninger. Ses fortrinsvis ved autoimmun sygdom, cancer og graviditet. Ved mistanke om koagulationsantistoffer udføres inhibitortest. Patienter med positiv inhibitortest bør konfereres med en koagulationseksper. Negativ inhibitortest tyder på faktormangel,

og hvis APTT er mere end 1,5 gange forlænget, bør der tages stilling til eventuel substitutionsbehandling forud for elektiv kirurgi. Det skal bemærkes, at lavmolekylære hepariner, fondaparinux og rivaroxaban kun medfører beskedne forlængelse af APTT. Ved behandling med høje doser af disse farmaka kan anti-Xa aktiviteten i plasma anvendes til vurdering af en eventuel overdosering som årsag til blødning.

- » Forhøjet INR og APTT ses under behandling med VKA. Det samme ses ved leverdysfunktion, hvor der endvidere kan være nedsat antitrombin og eventuelt trombocytopeni.
- » Nedsat fibrinogen og forhøjet D-dimer er tegn på høj fibrinolyseaktivitet, som kan skyldes fibrinolysebehandling, større traume eller kirurgi inden for de seneste timer, placentaløsning eller en plasminogenaktivatorproducerende tumor.
- » Isoleret trombocytopeni kan have talrige årsager. I den akutte fase er det vigtigt at få afklaret, om trombocytopenien er induceret af heparin eller anden medicin, som da straks bør seponeres, samt om trombocytopenien skyldes øget trombocyttaggregation (ses ved DIC og trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)), hvor trombocyttransfusion helst skal undgås. Pseudotrombocytopeni kan ligeledes forekomme. Pseudotrombocytopeni er et in vitro fænomen. Trombocytterne agglutinerer in vitro i det EDTA-stabiliserede blod, men sjældent i citratblod, hvorfor man ved mistanke om pseudotrombocytopeni bør bekræfte dette ved at gentage målingen i citratblod eller påvisning af trombocyttaggregater ved mikroskopi af blodet.

Ovenfor er nævnt de almindeligste årsager til hæmostaseforstyrrelser. Til de sjældne årsager hører de medfødte koagulopater. Her er patienterne i langt de fleste tilfælde bekendt med diagnosen og tilknyttet et af de danske hæmofilicentre (Rigshospitalet eller Skejby Sygehus).

... fortsat fra side 17

Andre sjældne årsager til blødningstendens kan findes i speciallitteraturen, herunder fx oplysninger om patienter med:

Øget blødningstendens trods normal hæmostasescreening

- » Trombocytopenier (Glanzmann, Bernard-Soulier, mv) giver hud- og slimhindeblødninger i form af petekker og ekkymoser. Vi har ingen gode rutineanalyser til påvisning af trombocyttdysfunktion ved normalt trombocytaltal. Kapillærblødningstiden vil typisk være forlænget, men analysen indgår sjældent i screeningsprogrammer, da den er tidsrøvende for laboratoriet, og da den i de fleste tilfælde ikke har nogen terapeutisk værdi. Hvis der er normalt trombocytaltal, og de kliniske symptomer tyder på trombocytopeni, kan forlænget kapillærblødningstid dog bruges til akut at underbygge mistanken om trombocytopeni, indtil man med mere specifikke undersøgelser (blandt andet trombocyttaggregationstest, immunhistokemiske undersøgelser og flowcytometriske undersøgelser) senere kan fastslå arten af trombocytopenien.
- » Ved lette tilfælde af von Willebrand's sygdom er hæmostasescreeningen normal, men kapil-

lærblødningstiden vil være forlænget. I middel-svære og svære tilfælde er APTT forlænget på grund af nedsat faktor VIII. Ved mistanke om vWF-mangel kan specifikke undersøgelser foretages i laboratorier på mange større hospitaler.

- » Vaskulære sygdomme som angiodysplasi og hereditær teleangiektasi kan være ledsaget af blødningstendens. Diagnosen stilles ved objektiv undersøgelse og billeddiagnostiske metoder.
- » Ekstravaskulære sygdomme som Marfan's syndrom, skørbug og primær amyloidose kan forårsage blødningstendens på grund af mangelfuld ekstravaskulær aktivering af hæmostasesystemet eller inaktivering af koagulationsfaktorer.
- » Faktor XIII-mangel afsløres ikke ved hæmostasescreeningen, men er ekstremt sjælden (1 per 3 mio). FXIII-aktiviteten kan analyseres direkte.
- » Mangel på plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1) afsløres heller ikke ved en almindelig hæmostaseudredning og er ligeledes meget sjælden, men ved meget lave koncentrationer af PAI-1 hæmmes fibrinolysen ikke sufficient, hvilket kan medføre blødning.

» **Tabel 4: Forslag til diagnoser efter simpel hæmostasescreening**

Trombocytaltal	Fibrinogen	APTT	INR	D-dimer	Årsager til blødningstendens
↓	N	N	N	N	Trombocytopeni (fx ITP, TTP, pseudotrombocytopeni, leversygdom, cancer)
↓	↓	↑	↑	↑↑	Hyperfibrinolytisk DIC (fx placentalsløsning, M2-leukæmi, akut multitraume)
↓	N	↑	↑	↑	Non-hyperfibrinolytisk DIC (fx induceret af sepsis, hæmolyse, immunreaktion)
N-↓	N-↓	N-↑	N-↑	N-↑	Fortyndingsfænomen (fx efter koronar bypass eller væskebehandlet blodtab)
N	↓	N-↑	N	N-↑	Hypo- eller dysfibrinogenæmi (fx efter trombolisebehandling eller ved cancer)
N	N	↑	N	N	Heparinbehandling. Mangel på eller antistof imod FXII, XI, IX eller VIII.
N	N	↑	↑	N	Von Willebrands sygdom. Lupusantikoagulans.
N	N	N	↑	N	Beh.m. vit. K-antagonist. Mangel på/antistof mod FX eller II. Lupusantikoagulans
N	N	N	↑	N	Beh.m. vit. K-antagonist. Mangel på/antistof mod FVII
N	N	N	N	N	Trombocyttdysfunktion, fx medikamentelt betinget. Bindevævsdysfunktion, fx Ehlers-Danlos, Marfan eller steroid-induceret. Mild von Willebrands sygdom. FXIII-mangel. Angiodysplasi. C-vitaminmangel. "Kirurgisk blødning"

APTT: Aktiveret partiel tromboplastintid. INR: International normalised ratio.

Kommentarer til skemaet

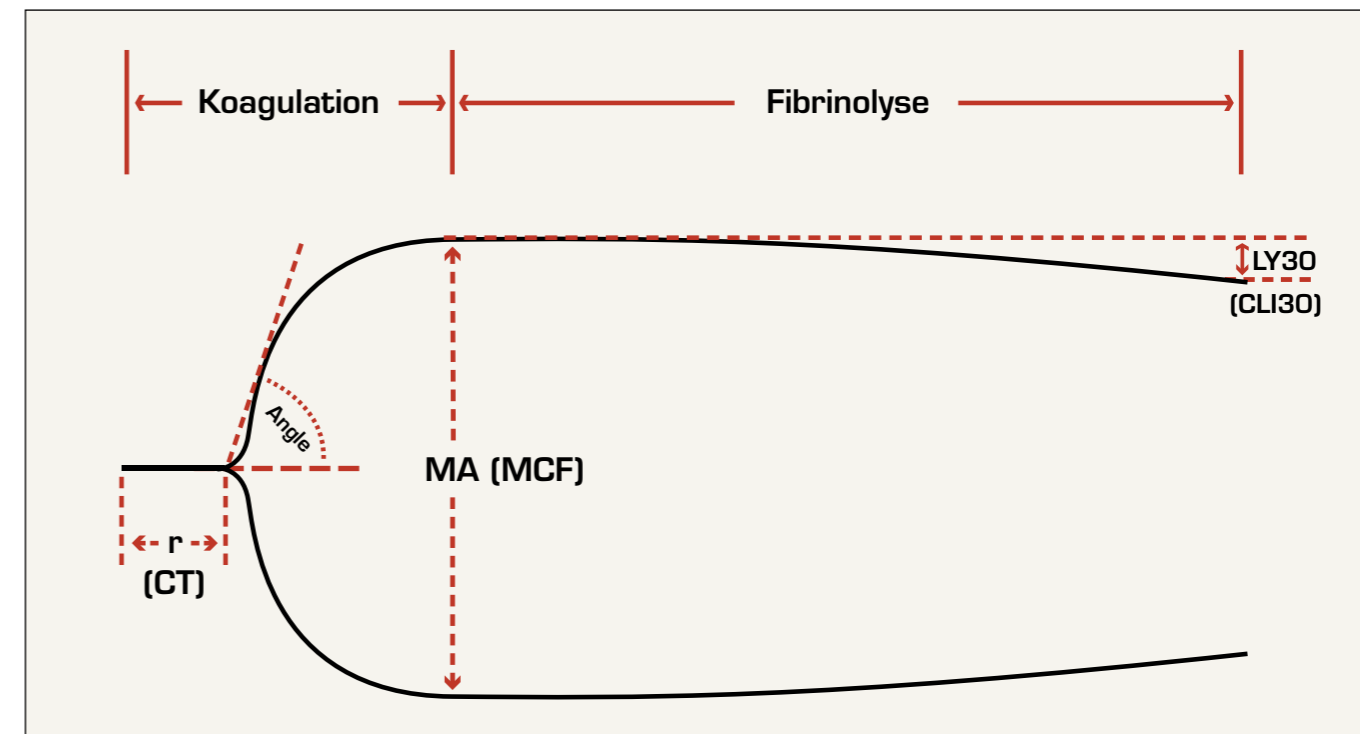
Ved dissemineret intravaskulær koagulation er fibrinogen ofte nedsat, men kan dog være normal. Ved oral AK-behandling vil APTT sædvanligvis være forlænget. Lupus-antikoagulans medfører ofte forlænget APTT, sjældent forhøjet INR og sjældent blødningstendens, hyppigst trombose-tendens [30]. Mild von Willebrand's sygdom giver forlænget kapillærblødningstid, men APTT er normal, hvis FVIII kun er let nedsat. Ved svære tilfælde med lav FVIII er APTT forlænget.

Hæmostasescreening med trombelastografi (TEG) eller trombelastometri (ROTEM)

TEG og ROTEM er navnene på to instrumenter, der benyttes til "viscoelastic hemostatic assays"

(VHA). I begge apparater afpippettes blod og eventuelle reagenser i en lille, opvarmet kop, hvorefter en ophængt metalpind nedsænkes i koppen. Herefter igangsættes en oscillerende bevægelse få grader med og mod uret af koppen (TEG) eller pinden (ROTEM). Når koagulationsprocessen begynder, dannes fibrinstreng, der øger modstanden mellem pind og kop. Med tiltagende fibrindannelse og trombocyttaggregation i koppen øges koaglets fasthed og dermed også modstanden mellem pind og kop. Apparatet registrerer modstanden og udskriver en kurve, der beskriver koageldannelsen (figur 4).

» **Figur 4: Trombelastogram udført med TEG eller ROTEM**



TEG anvender følgende betegnelser: r: Reaktions-tid, Angle: Udtryk for koageldannelseshastigheden, MA: Maksimal amplitude, LY30: Udtryk for koagelopløsning efter 30 minutter.

ROTEM anvender følgende betegnelser: CL: Clotting time, Angle: Udtryk for koageldannelseshastigheden, MCF: Maximum clot firmness, CLI30: Clot lysis index at 30 minutes after CT.

... fortsat fra side 19

Trombelastografi har eksisteret i over 60 år, men fået en renæssance efter, at de tidlige apparaters mange mekaniske dele er blevet erstattet af elektroniske komponenter. VHA kan udføres patientnært eller centralt i laboratorium eller blodbank og har vist sig egnet til markante hæmostaseændringer ved massiv blødning og transfusionsbehandling, hvor hurtigt analysesvar har stor betydning. Metoden er ikke egnet til påvisning af mindre udtalte hæmostaseændringer på grund af højere usikkerhed på de målte variable end ved specifikke koagulationsanalyser. Variationskoefficienterne angives at variere mellem 7-40% for TEG og 7-84% for ROTEM [31;32]. Referenceintervallerne er derfor meget brede og i øvrigt forskellige for de to apparattyper.

■ TEG/ROTEM kan betragtes som en fuldblodkoagulationstid, hvor man endvidere får oplysninger om koagelstyrken. Fuldblodskoagulationstid er på grund af høj analyseusikkerhed i dag erstattet af APTT. Ved TEG/ROTEM-analyse med tilsat koagulationsaktivator er ændringer i r og CT (se figur 4) korreleret til ændringer i APTT. Parametren Angle er korreleret til trombindannelseshastigheden. Langsom trombindannelse fører typisk til dannelse af et svagt koagel. MA og MCF er korreleret til fibrinogenkoncentration og trombocytfunktion. Nedsat MA og MCF kan således enten skyldes lavt P-fibrinogen eller trombocytopeni eller -pati. MA og MCF er i standardudførelse af TEG/ROTEM ikke følsom for trombocyt dysfunktion, der skyldes fx von Willebrands sygdom eller behandling med acetylsalicylsyre eller ADP-receptorhæmmere, men standardanalysen kan suppleres med test, hvor man ved tilsætning af trombocyttagregationsagonister eller -antagonister kan få en vurdering af trombocytfunktionens betydning for MA og MCF. LY30 og CLI30 giver et mål for fibrinolyseaktiviteten og kan anvendes til påvisning af hyperfibrinolyse ved fx obstetriske katastrofer og store traumer.

2.2.2 Procedurerelateret risiko for blødningskomplikationer

Den procedurerelaterede risiko for blødningskomplikationer afhænger af interventionens art. Høj blødningsrisiko må forudses ved akutte operationer, operation i rigt vaskulariseret væv, operation i områder med talrige adhærencer og operation i hypotermi.

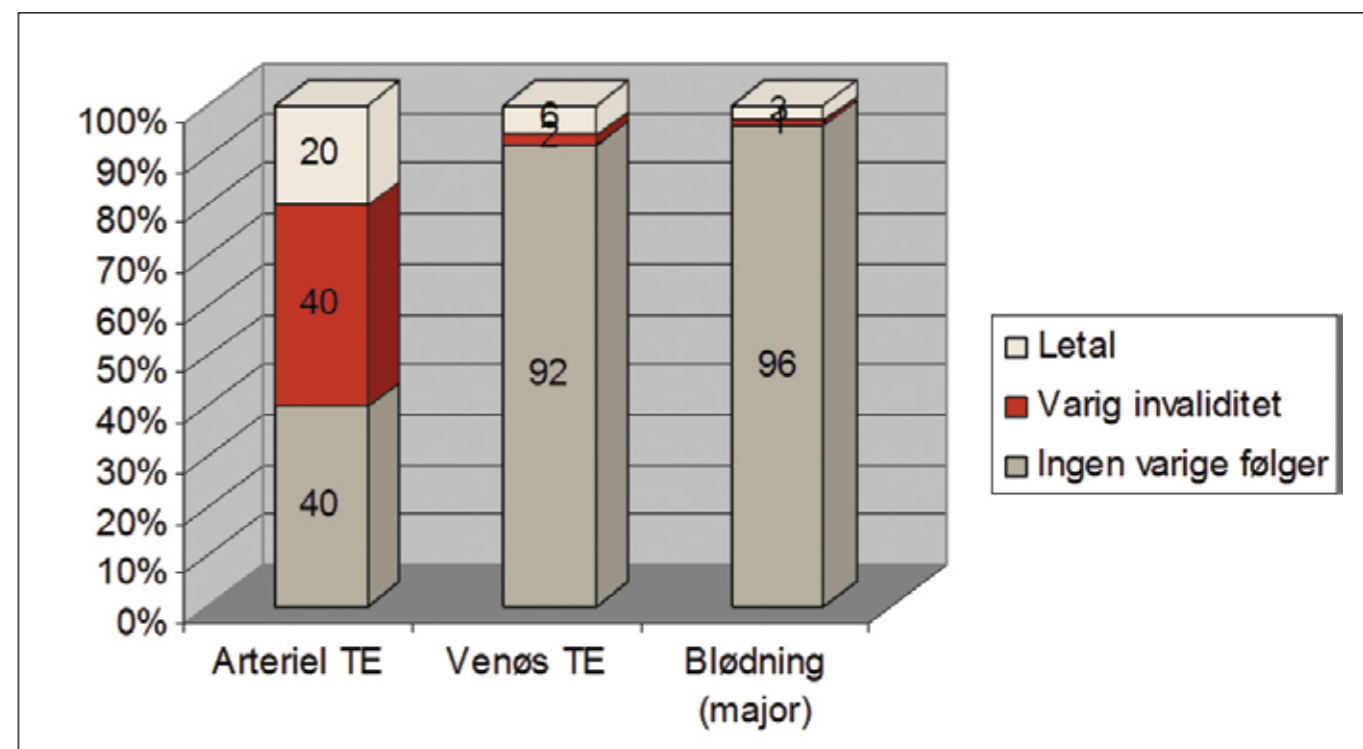
■ De kirurgiske indgreb som er forbundet med en høj blødningsrisiko, er bl.a.: koronar bypass operation, hjerteklapoperationer, intrakranielle og rykirurgiske indgreb, aortakirurgi, perifer arteriel kirurgi, større ortopædkirurgi, rekonstruktiv plastikkirurgi, større cancer operationer samt prostata- og blærekirurgi [27].

■ Perioperativ antitrombotisk behandling skal ligeledes administreres med forsigtighed efter polypektomi i colon (særligt >2 cm sessile polyper) og nyrebiopsi [27].

2.3 Prognose ved postoperative tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer

Prognosen ved hæmostaserelaterede postoperative komplikationer afhænger i væsentlig grad af komplikationens art. Alvorligst er arterielle TE komplikationer, hvor risikoen for død eller varig invaliditet er omkring seks gange højere end ved venøse TE komplikationer [33]. Større blødningskomplikationer kan kræve reoperation og forlænge det postoperative forløb, men fører sjældnere til død og varig invaliditet end TE komplikationer. Den postoperative blødning forsinker dog genoptagelsen af den antitrombotiske terapi, og udsætter derfor patienter for en øget risiko for tromboemboli [4;7]. Dette er især af betydning for patienter med iskæmisk hjertesygdom hvor talrige studier har bekræftet, at patienter med blødningskomplikationer har særlig høj mortalitetsrisiko. Stenttrombose er en alvorlig komplikation, der ofte præsenterer sig som ST-elevationsmyokardieinfarkt og/eller pludselig død [34].

» Figur 5: Skøn over hyppighed af invaliditet og død ved tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer



Modificeret efter Kearon & Hirsh [35].

“ Prognosen ved hæmostaserelaterede postoperative komplikationer afhænger i væsentlig grad af komplikationens art. Alvorligst er arterielle TE komplikationer, hvor risikoen for død eller varig invaliditet er omkring seks gange højere end ved venøse TE komplikationer ...

3. Generelle retningslinjer for regulering af anti-trombotisk behandling ved invasive procedurer

3.1 Pausering og neutralisering af antitrombotiske midler inden invasive procedurer

Princippet for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer er illustreret i **tabel 5a**.

» **Tabel 5a:** Principper for håndtering af anti-trombotisk behandling ved invasive procedurer

		Indgrebs blødningsrisiko	
		Lav	Høj
Pt.s blodproprisiko	Lav	Hold evt. pause med antitrombotisk behandling	Hold pause med antitrombotisk behandling
	Høj	Fortsæt med antitrombotisk behandling	Hold kort pause med antitrombotisk behandling

Selv om principperne er enkle, kan det i praksis være vanskeligt at klassificere en given patient i antitrombotisk behandling, bl. a. fordi indgrebs blødningsrisiko afhænger af typen af antitrombotisk behandling. Trombocythæmmende behandling kan fx medføre store problemer ved neurokirurgiske og plastikkirurgiske indgreb, hvor siveblødning fra sårflader kan være ødelæggende for resultatet, mens behandlingen medfører langt mindre problemer ved fx fjernelse af tarmpolypper. Ved antikoagulant behandling anses intestinal polypektomi derimod for en højrisikoprocedure. Ved transbronkial biopsi er der omvendt kun intermediær blødningsrisiko ved antikoagulant behandling, men særdeles høj blødningsrisiko ved trombocythæmmende behandling med clopidogrel. Disse forhold er beskrevet nærmere sidst i behandlingsvejledningen og nævnes blot her for at påpege, at vurdering af blødningsrisikoen ved indgreb under antitrombotisk behandling kræver kendskab til både den basale blødningsrisiko ved indgrebet og den ændring i blødningsrisikoen, som forskellige antitrombotiske midler kan medføre.

» **Tabel 5b:** Forslag til perioperativ håndtering af patienter i trombocythæmmende behandling med acetylsalicylsyre (ASA) og ADP-receptorhæmmer (ADP-RH)

Tromboembolisk risiko	Blødningsrisiko		
	LAV: Overfladiske indgreb, hvor der sjældent er transfusionsbehov.	INTERMEDIÆR: Større kirurgiske indgreb, hvor der ofte er behov for blodtransfusion.	HØJ: Fx CNS-indgreb, dybe biopsier og indgreb med risiko for vanskeligt tilgængelig blødning.
LAV: >9-12 mdr efter ukompliceret AKS (beh. med PCI/BMS, CABG). >12 mdr efter DES.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Fortsæt ASA. Stop ADP-RH 5 dage præoperativt.	Stop ASA 3 dage. præoperativt. Stop ADP-RH 7 dage præoperativt.
INTERMEDIÆR: Fra 6 uger til 9-12 mdr efter ukompliceret AKS (beh. med PCI/BMS, CABG). 6-12 mdr efter DES. ≥6 mdr efter apopleksi/TCI.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Udsæt elektiv kirurgi. Ved subakut kirurgi: Fortsæt ASA. Stop ADP-RH 5 dage præoperativt.
HØJ: <6 uger efter AKS(beh. med PCI/BMS, CABG). eller <9-12 mdr efter komplikation hertil. <6 mdr efter DES. <6 mdr efter apopleksi/TCI.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Udsæt elektiv kirurgi. Ved vital indikation: Fortsæt ASA. Stop ADP-RH 5 dage præoperativt, overvej LMH bridging.

AKS: akut koronar syndrom, BMS: bare metal stent, DES: drug eluting stent, CABG: coronary artery bypass graft, PCI: percutaneous coronary intervention.

Hos patienter med lav blodproprisiko er den nærliggende løsning blot at holde pause med den antitrombotiske behandling. Pausering af behandlingen vil altid medføre stigning i tromboiserisikoen. Der er derfor behov for, at vi de kommende år skaffer os øget viden om hvilke indgreb, der kan udføres sikkert uden pausering af behandlingen.

Patienter med høj blodproprisiko udgør den største udfordring. Her er det i høj grad vigtigt, at få skabt klarhed over, hvilke indgreb der kan foretages under fortsat antitrombotisk behandling. Et særligt problem er indgreb med relativt høj blødningsrisiko på patienter med meget høj tromboiserisiko. Det kan dreje sig om patienter med recidiverende tromboemboliske tilfælde, nylig tromboemboli eller nyligt indsat koronar stent. Hos disse patienter bør man typisk vælge at fortsætte den antitrombotiske behandling, men den endelige beslutning om nødvendigheden af indgrebet og håndtering af den antitrombotiske behandling bør træffes ved konference mellem lægerne, der skal foretage indgrebet, og lægerne, som er ansvarlig for den antitrombotiske behandling, samt eventuelt en koagulationseksperter. Hvis man beslutter at udføre indgrebet under fortsat behandling, er det vigtigt, at indgrebet foretages så skånsomt som muligt med omhyggelig hæmostase, eventuelt sikret ved anvendelse af topiske hæmostasemidler. Brug af systemiske hæmostasemidler bør undgås, da man herved øger tromboiserisikoen.

Hvis patienter med høj tromboiserisiko skal have foretaget et indgreb, hvor høj blødningsrisiko nødvendiggør pausering af den antitrombotiske behandling, bør pausen være så kort som muligt og kun omfatte de midler, som væsentligt bidrager til blødningsrisikoen. Hos patienter, som får acetylsalicylsyre og en ADP-receptorhæmmer til forebyggelse af arteriel trombose, kan man fx overveje kun at pausere ADP-receptorhæmmeren, da acetylsalicylsyre ofte kun påvirker blødningsrisikoen beskedent. Hos patienter i

behandling med en vitamin K-antagonist er det nødvendigt at holde pause med behandlingen i nogle dage for at få INR nedbragt til acceptabelt niveau. For at modvirke at patienten får en tromboembolisk komplikation under behandlingspausen, kan man i pausen give (lavmolekylært) heparin, som på grund af den kortere halveringstid kan gives til tæt på tidspunktet for indgrebet. Behandlingsprincippet kaldes "heparin bridging".

3.2 Heparin bridging, hvornår og hvordan

Heparin bridging er betegnelsen for heparinbehandling, der anvendes midlertidigt i forbindelse med en invasiv procedure, hvor der holdes pause med anden antitrombotisk behandling. Heparin bridging anvendes ved perioperativ pausering af antitrombotiske midler med lang halveringstid hos patienter med høj tromboiserisiko [4;36-42]. Behandlingsprincippet har på dansk været omtalt som "heparinoverlapning", "heparin-supplement" og "heparinunderstøttelse". I det følgende bruges det internationalt anvendte udtryk: Heparin bridging.

En række invasive procedurer kræver pausering af antitrombotisk behandling i forbindelse med indgrebet. Ved pausering af antitrombotiske midler, der elimineres langsomt (fx VKA), eller hvor effekten forsvinder langsomt (fx clopidogrel og prasugrel), anbefales det hos patienter med høj trombose-risiko at udfylde pausen med et hurtigere eliminerbart antitrombotisk middel som heparin for derved at nedsætte tromboiserisikoen i pausen med det oprindeligt anvendte middel. Princippet for heparin bridging er illustreret i **figur 6** på næste side. Ved heparin bridging hos patienter i VKA-behandling med meget langsom elimination af VKA (d.v.s. behandling med Marcoumar® eller meget lav vedligeholdelsesdosis af Marevar®) kan den præoperative pause forkortes ved indgift af K-vitamin.

... fortsat fra side 23

Indikationer for heparin bridging

Heparin bridging, hvor heparin gives i terapeutisk dosering, bør kun anvendes, når patienter med høj risiko for tromboembolisk komplikation skal have foretaget indgreb. Patienter med lav til moderat tromboserisiko skal blot have heparin i profylaksedoser postoperativt, indtil den primære antitrombotiske behandling er reetableret.

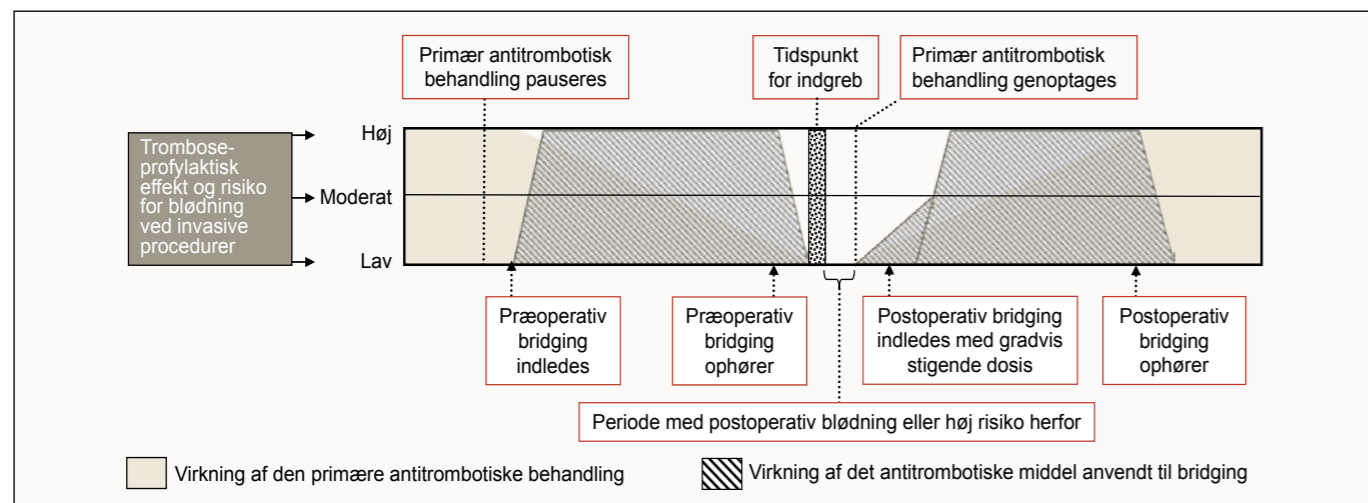
Tabel 6 viser eksempler på risikoscorening for de tre almindeligste indikationer for VKA-behandling, og tabel 7 viser eksempel på risikoscorening ved atrieflimren. Der er her valgt CHADS₂ scoring, da brug af CHA₂DS₂-VASc scoring endnu ikke er evalueret ved perioperativ risikovurdering. For patienter, der falder uden for de nævnte grupper, må risikovurderingen baseres på individuelt skøn, gerne i samråd med indikationsstilleren for den antitrombotiske behandling.

Udførelse af heparin bridging

Til heparin bridging anvendes oftest lavmolekylære hepariner (LMH) frem for ufraktioneret heparin (UFH), selv om LMH har lidt længere halveringstid end UFH. Fordelen ved LMH er, at disse gives i vægtjusteret dosering, mens behandling med UFH kræver monitorering af APTT. ■ Heparinbehandling i fuld terapeutisk dosis er ved invasive procedurer forbundet med en blødningsrisiko, der er lige så høj eller højere end ved VKA-behandling reguleret til INR på 2,0-3,0 [43]. Det er derfor vigtigt, at tidspunkterne for ophør med præoperativ heparinadministration og genoptagelse af heparin postoperativt afpasses nøje i forhold til indgrebet.

■ Terapeutisk dosering af LMH gives indtil 24 timer før planlagt indgreb. Den daglige dosis af LMH fordeles på 2 subkutane injektioner, da dette giver bedre døgndækning end 1 daglig injektion og derfor må foretrækkes til højrisikopatienter, specielt til patienter med høj risiko for arteriel tromboemboli. For at reducere risikoen for blødning i forbindelse med det kirurgiske indgreb anbefales det, at den sidste præoperative døgndosis af LMH reduceres til 50% af den totale døgndosis [27]. LMH genoptages 6-12 timer efter indgrebet, såfremt der er ikke betydende blødning. Behandlingen indledes med profylaksedosis. I løbet af de følgende 1-2 døgn øges dosis til terapeutisk dosering, såfremt der fortsat ikke er betydende blødning. Generelt kan patienter, som har fået foretaget mindre kirurgiske indgreb og hvor hæmostasen er sikret, genoptage LMH-behandling i terapeutisk dosis 24 timer efter det kirurgiske traume, mens genoptagelsen af LMH i terapeutiske doser efter større kirurgiske indgreb med høj blødningsrisiko må udsættes til 48-72 timer efter kirurgi på grund af en uacceptabel høj risiko for blødning [27].

» **Figur 6: Princip for heparin bridging**



» **Tabel 6: Vurdering af tromboserisiko hos patienter i behandling med vitamin K-antagonister. Beregning af CHADS₂-score fremgår af tabel 7.**

Trombose risiko	Indikation for VKA-behandling		
	Mekaniske hjerteklapper	Atrieflimren	Venøs tromboemboli
Høj > 10%	<ul style="list-style-type: none"> Nylig (<6 mdr.) apopleksi eller TCI. Alle mitralklapproteser. Ældre (kugleventil eller enkelt vippeskive). aortaklapproteser. 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-score på 4-6 Nylig (<3 mdr.) apopleksi eller TCI. Reumatisk hjerteklapsygdom. 	<ul style="list-style-type: none"> Nylig (<3 mdr.) VTE. Recidiverende VTE. Trombofili - højrisikofaktorer, fx mangel på antitrombin, protein C eller protein S, homozygot faktor V Leiden, lupusantikoagulans eller Kombination af risikofaktorer. Høj malign cancer.
Moderat 5-10%	<ul style="list-style-type: none"> Dobbelt vippeskive aortaklap + ≥1 af følgende risikofaktorer: atrieflimren, tidligere apopleksi eller TCI, hypertension, diabetes, hjertein-sufficiens, alder ≥ 75 år 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-score på 1-3 	<ul style="list-style-type: none"> VTE for 3-12 mdr. siden. Trombofili - lavrisikofaktorer, fx heterozygoti for faktor V Leiden eller protrombin G20210A. Lav malign cancer.
Lav < 5%	<ul style="list-style-type: none"> Dobbelt vippeskive aortaklap uden supplerende risikofaktorer 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-score på 0. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 tilfælde af VTE for >12 mdr. siden og ingen supplerende risikofaktorer.

» **Tabel 7: CHADS₂-score anvendes til vurdering af tromboserisikoen hos patienter med atrieflimren. Højre side af tabellen viser incidensen af tromboembolisk apopleksi tilfælde pr. 100 patientår (95% konfidensinterval).**

Risikofaktorer ved atrieflimren	Score	Sum af score	Apopleksi-incidens	
- Ingen	0	}	0	1,9 (1,2 - 3,0)
C Cardiel insufficiens	1		1	2,8 (2,0 - 3,8)
H Hypertension	1		2	4,0 (3,1 - 5,1)
A Alder >75 år	1		3	5,9 (4,6 - 7,3)
D Diabetes mellitus	1		4	8,5 (6,3 - 11,1)
S ₂ Stroke/TCI-anamnese	2		5	12,5 (8,2 - 17,5)
Sum af score:		6		18,2 (10,5 - 27,4)

... fortsat fra side 25

» **Tabel 8:** Forslag til heparinbridging hos patienter med høj tromboserisiko

Ptt. med høj trombose-risiko	Præoperativt			Operationsdag	Postoperativt	
	≥3 dg. før	2 dg. før	1 dg. før	Dag 0	1 dg. efter	≥ 2 dg. Efter
INR-kontrol			+	(+)	+	(+)
Marevan	0	0	0	+	+	+
Fragmin	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 1	5.000 IE 6-12 t. postoperativt	100 IE/kg x 1	100 IE/kg x 2 dgl. indtil INR > 2,0
Innohep	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 1	4.500 IE 6-12 t. postoperativt	100 IE/kg x 1	100 IE/kg x 2 dgl. indtil INR > 2,0
Klexane	1 mg/kg x 2	1 mg/kg x 2	1 mg/kg x 1	40 mg 6-12 t. postoperativt	1 mg/kg x 1	1 mg/kg x 2 dgl. indtil INR > 2,0

Tabellen viser forslag til dosering af lavmolekylære hepariner (LMH) under pause med Marevan før et operativt indgreb, der kræver lav INR. Typisk holdes pause med Marevan i 3-4 døgn før indgrebet. Patienter, som får Marcoumar eller meget lav dosis af Marevan (<1 tablet dgl), bør holde pause i 5-7 døgn. Længere pause er påkrævet, hvis INR ved pausens indledning ligger over terapeutisk niveau. Der gives LMH i terapeutisk dosis morgen og aften frem til dagen før indgrebet, hvor der kun gives 100 IE/kg om morgenen. Samme dag kontrolleres INR. Hvis INR ikke er faldet passende gives Konakion® 2-4 mg, og INR gentages inden indgrebet. I operationsdøgnet gives høj profylaksedosis af LMH (4.000-5.000 IE dgl.) 6-12 timer postoperativt, og samtidig genoptages behandling med vitamin K-antagonist, idet patienten får sin normale vedligeholdelsesdosis. Hvis patienten ikke bløder, øges dosis af LMH til 100 IE/kg et døgn senere og til fuld terapeutisk dosis de følgende døgn, indtil INR er > 2,0. INR kontrolleres med 1-3 dages mellemrum den første uge.

» **Tabel 9:** Forslag til heparinbridging hos patienter med lav til moderat tromboserisiko

Ptt. med lav til moderat tromboserisiko	Præoperativt			Operationsdag	Postoperativt	
	≥3 dg. før	2 dg. før	1 dg. før	Dag 0	1 dg. efter	≥ 2 dg. efter
INR-kontrol			+	(+)	+	(+)
Marevan	0	0	0	+	+	+
Fragmin	0	0	0	5.000 IE 6-12 t. postoperativt	5.000 IE	5.000 IE dgl indtil INR > 2,0
Innohep	0	0	0	4.500 IE 6-12 t. postoperativt	4.500 IE	4.500 IE dgl indtil INR > 2,0
Klexane	0	0	0	40 mg 6-12 t. postoperativt	40 mg	40 mg dgl indtil INR > 2,0

Tabellen viser forslag til dosering af lavmolekylære hepariner (LMH) under pause med Marevan før et operativt indgreb, der kræver lav INR. Typisk holdes pause med Marevan i 3-4 døgn før indgrebet. Patienter, som får Marcoumar eller meget lav dosis af Marevan (<1 tablet dgl), bør holde pause i 5-7 døgn. Længere pause er påkrævet, hvis INR ved pausens indledning ligger over terapeutisk niveau. INR kontrolleres dagen før indgrebet. Hvis INR ikke er faldet passende gives Konakion® 2-4 mg, og INR gentages inden indgrebet. I operationsdøgnet gives høj profylaksedosis af LMH (4.000-5.000 IE dgl.) 6-12 timer postoperativt, og samtidig genoptages behandling med vitamin K-antagonist, idet patienten får sin normale vedligeholdelsesdosis. Hvis patienten ikke bløder, fortsættes med høj profylaksedosis af LMH de følgende døgn, indtil INR er > 2,0. INR kontrolleres med 1-3 dages mellemrum den første uge.

3.3 Postoperativ dosering af antitrombotiske midler

Dosering af antitrombotiske midler er særlig kritisk fra operationsdøgnet til 2. postoperative dag, idet det er i denne periode de fleste blødningskomplikationer forekommer [44]. Det er derfor specielt vigtigt i denne periode, at holde øje med dosis og administrationstidspunkter for ordinerede antitrombotiske midler, ligesom det er vigtigt at sikre tilstrækkelige intervaller mellem indgift af antitrombotiske midler og anlæggelse/fjernelse af epiduralkateter.

Pauseret VKA-behandling genoptages i operationsdøgnet i samme dosis, som patienten fik inden pausen. INR vil da typisk nå terapeutisk niveau efter 4-6 dage. Under genoptagelse af VKA-behandlingen gives til patienter med lav til moderat tromboserisiko LMH høj profylaksedosis (4.000-5.000 IE dgl.) for at modvirke den protrombotiske effekt af faldende protein C i opstartfasen af VKA. Til patienter med høj tromboserisiko gives LMH i høj profylaksedosis stigende til terapeutisk dosis som anført i tabel 8. INR kontrolleres i denne periode med et interval på 1-3 dage afhængig af patientens tilstand og ændringerne i INR.

Ved hofte- og knækirurgi, hvor der i stigende omfang anvendes syntetiske hæmmere af faktor Xa eller trombin som tromboseprofylakse, anbefales det, at patienter i VKA-behandling postoperativt behandles med LMH, da der endnu er utilstrækkelige erfaringer med genoptagelse af VKA-behandling under samtidig behandling med disse midler.

De anbefalede doseringer af LMH er baseret på erfaringer fra registerstudier [4;5;42;45;46]. Anvendelse af heparin bridging er konsensusbaseret, idet der ikke findes randomiserede, placebo-kontrollerede studier. Flere nye studier maner til forsigtighed med dosering af LMH postoperativt,

da hurtig genoptagelse af LMH i høj dosering er forbundet med høj risiko for blødningskomplikationer [42;45]. Det gælder især patienter med nedsat nyrefunktion, og specielt ved behandling med enoxaparin (Klexane®), som langt overvejende elimineres renalt. Hos patienter med nyreinsufficiens kan anti-Xa aktivitet måles i plasma ved mistanke om overdosering.

Pauseret trombocyt hæmmerbehandling genoptages postoperativt, når hæmostasen er sikret. Ofte kan den antitrombotiske behandling genoptages om morgenen efter det kirurgiske indgreb. Den antitrombotiske behandling genoptages i vedligeholdelsesdoser. Dette dog afhængig af indikationen for den antitrombotiske behandling. Ved behov for hurtig effekt af specielt ADP-receptor hæmmere kan der anvendes loading dose. (300-600 mg).

3.4 Doseringsplan for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling

For alle patienter i antitrombotisk behandling bør der inden en invasiv procedure udarbejdes en plan for eventuel regulering af den antitrombotiske behandling før og efter indgrebet. Planen indføres i patientens journal.



De anbefalede doseringer af LMH er baseret på erfaringer fra registerstudier ...

4. Behandling af perioperativ blødning

4.1 Akut, ukontrollabel blødning (blødning med kredsløbssvigt)

Behandles med balancerede blodkomponenter i forholdet:

Voksne: Erytrocytter 4 : FFP 4 : Trombocytter 1 pool, fremstillet af 4 donorportioner.

Børn: Erytrocytter 20 ml/kg : FFP 20 ml/kg : Trombocytter 10 ml/kg.

Trombocyterne gives først, mens der anlægges ekstra venekanyler, så FFP og erytrocytter kan infunderes i hver sin venøse adgang (47).

Effekten af behandlingen monitoreres løbende med måling af:

- » B-hæmoglobin
- » B-Trombocytter
- » P-koagulation, vævsfaktor-induceret; rel.tid (INR)
- » P-koagulation, overflade-induceret; tid (APTT)
- » P-Fibrinogen
- » TEG/ROTEM, hvis tilgængelig

Trombelastografi (TEG) og trombelastometri (ROTEM) kan udføres patientnært eller centralt i laboratorium eller blodbank og er egnet til diagnostik og monitorering af hæmostatisk kapacitet ved massiv blødning og transfusionsbehandling. Analyseresultaterne bruges til løbende justering af blodkomponentbehandlingen og stillingtagen til brug af faktorkoncentrater.

4.2 Vedvarende, kontrollabel blødning (blødning uden kredsløbssvigt)

Behandling med krystalloider og blodprodukter
Hos en blødende patient med stabilt kredsløb erstattes blodtabet initialt med krystalloider.

Transfusion med erytrocytter (SAG M):

1. Hæmoglobinkoncentration < 4,5 mmol/l medfø-

- rer oftest behov for behandling med erytrocytter.
2. Hæmoglobinkoncentration < 6,0 mmol/l medfører overvejelse om behandling med erytrocytter til patienter med:
 - a. svær iskæmisk hjertesygdom
 - b. den initiale fase af septisk shock (< 6 timer efter indlæggelse)
 - c. akut, alvorlig blødning (fx tab af mere end 30 % af blodvolumenet inden for 24 timer)

Den videre behandling af kontrollabel blødning omfatter indgift af FFP og trombocyt koncentrat, vejledt af hæmostasemonitorering, se foregående side, eller efter 6-12 princippet, se nedenfor.

Transfusion med Frisk frosset plasma (FFP):

1. Behandling i henhold til hæmostasemonitorering
2. Ved vedvarende blødning hos voksne, hvor svar på hæmostasemonitorering ikke kan afventes, behandles efter eksempelvis seks SAG M (6-princippet) hos voksne og efter cirka 25 ml SAG M per kilo kropsvægt hos børn op til 15 år med:

» FFP og SAG M i forholdet 1:1

Transfusion med Trombocytter:

1. Behandling i henhold til hæmostasemonitorering
2. Ved vedvarende blødning hos voksne behandles, hvor svar på hæmostasemonitorering ikke kan afventes, behandles efter cirka 12 SAG M og FFP transfusioner (12-princippet) med trombocyt koncentrat i forholdet, og indtil hæmostase opnås:

» Trombocyt koncentrat 1 : FFP 5 : SAG M 5

Ved vedvarende blødning hos børn op til 15 år gives trombocyter efter transfusion af cirka 50 ml erytrocytter og FFP per kilo kropsvægt eksempelvis i forholdet, og indtil hæmostase opnås:

» 5 ml trombocyt koncentrat: 20 ml FFP: 20 ml SAG M per kilo kropsvægt

Akut revertering af antitrombotisk behandling bør overvejes forsøgt ved vedvarende, kontrollabel blødning. Afhængig af blødningsmængden vil udskiftning af blodvolumen med blodprodukter medføre at det antitrombotiske lægemiddel elimineres helt eller delvis fra blodbanen.

Blødningens årsag søges afklaret:

1. Præoperativ eksisterende blødningstendens (tidligere problemer med blødning?)
2. Medikamentelt induceret blødning (har patienten fået antitrombotiske midler for nyligt?)
3. Procedurerelateret blødning (blodfortynding, fx ved ekstrakorporal cirkulation?)
4. Traumatisk blødning ("kirurgisk blødning"? Blødning fra kontusioner?)

Ad 1. Mange patienter med mild von Willebrands sygdom, mild hæmofili eller mild trombocytopeni accepterer deres lette blødningstendens og har aldrig søgt læge herfor. Ofte bliver blødningstendensen derfor først et reelt problem i forbindelse med en operation eller fødsel. Ved disse milde blødersygdomme vil behandling med desmopressin ofte kunne bringe blødningen i ro. Udredning og behandling bør konfereres med en koagulationssekspert.

Ad 2. Behandling med antitrombotiske midler er en hyppig årsag til perioperativ blødning. Mistanke om medikamentelt induceret blødning kan som regel afklares ved gennemgang af patientens medicinforbrug de sidste dage. NSAID-midler med lang halveringstid kan dog medføre trombocytthæmning i op til 2 uger. Behandling med ADP-receptor hæmmere kan give svære blødningsproblemer ved akut, uopsættelig kirurgi. Effekten af hæmmerne kan ikke vurderes ved rutinemæssig hæmostasescreening eller trombelastografi, men kan påvises ved ADP-induceret trombocyttaggregationsundersøgelse. Vedvarende blødning som følge af trombocytthæmning kan forsøges behandlet med desmopressin 0,3 µg/kg iv. over 20 minutter og tranexamsyre

30 mg/kg iv. som bolus over 5 minutter (48). Desmopressin kan gives 2 gange daglig, men den antidiuretiske effekt bør have i mente. Ved kritisk blødning kan man supplere med trombocyttransfusion, men effekten er ringe, så længe trombocytthæmmerne og aktive metabolitter findes i blodet (halveringstid for hovedmetabolitter af clopidogrel og prasugrel er ca 8 timer og det samme er den for ticagrelor). Behandling af blødning i forbindelse med brug af antikoagulantia eller fibrinolytika er omtalt under de enkelte midler.

Ad 3. Blødning efter hjertekirurgi i ekstrakorporal cirkulation skyldes ofte fortynding af blodet med trombocytopeni og lav koncentration af koagulationsfaktorer til følge. Tilsvarende situation kan ses, hvis massiv blødning er behandlet med infusion af store mængder krystalloider og kolloider. Hvis standardbehandling med trombocyttransfusion og FFP har utilstrækkelig virkning, bør P-fibrinogen kontrolleres. Ved lavt P-fibrinogen vil infusion af fibrinogenkoncentrat 2-4 g i.v. (Haemocomplettan P anvendelse kræver Lægemiddelstyrelsens tilladelse) ofte kunne bringe blødningen til ophør (49). I resistente tilfælde gives rekombinant faktor VIIa (NovoSeven®) 90-120 µg/kg, men først efter normalisering af fibrinogenkoncentrationen og efter overvejelse af, om det drejer sig om en "kirurgisk blødning".

Ad 4. Ved postoperativ blødning fra flere foci (operationssår, indstiksteder, hudblødninger) er det indlysende, at der er tale om en generel hæmostasedefekt, med mindre der er tale om en multitraumatiseret patient. Multitraumatiserede patienter kan have siveblødning fra læderede kar og normale hæmostaseparametre, eller de kan udvikle forbrugskoagulopati (DIC) med trombocytopeni, koagulopati og høj fibrinolyseaktivitet. Standardbehandling er blodkomponentterapi, suppleret med en enkelt dosis tranexamsyre 1-2 g i.v. i de første timer efter traumat (50). Videre behandling med tranexamsyre bør undgås på grund af risiko for mikrotrombotisk multiorgan-dysfunktion. Ved vedvarende, svær blødning kan det overvejes at give rekombinant faktor VIIa

... fortsat fra side 29

(NovoSeven®). Hos patienter, som postoperativt kun bløder fra operationssåret, kan det være vanskeligt at afgøre, om det drejer sig om en generel hæmostasedefekt eller en "kirurgisk blødning" (løsnet sutur, overset blødende kar etc). Sidstnævnte vil ofte være en eksklusionsdiagnose, som stilles på baggrund af normale hæmostaseparametre og fortsat blødning trods relevant behandling med hæmostatika.

4.3 Hæmostatika

Perioperativ blødning behandles rutinemæssigt med blodkomponenter, som rekvireres fra blodbanken. Multiple transfusioner kan medføre hypocalcæmi og indikation for injektion af calciumpræparat, som bør gives, hvis calciumionkoncentrationen falder til $<0,9$ mmol/l. I det følgende gives en oversigt over lægemidler, som kan anvendes til reduktion af transfusionsbehov og perioperativ blødning.

Midler til topisk anvendelse:

- » Gelatinesvamp (Spongostan®)
- » Kollagenprodukter (TachoSil®)
- » Oxycellulosegaze (Surgicel®)
- » Adrenalongaze (Stryphnon®)
- » Vævsklæber (Tisseel® Duo Quick, Evicel®, Quixil®)

Anvendelse af topiske midler til opnåelse af hæmostase bør altid overvejes hos patienter med kendt blødningstendens.

Desmopressin

Syntetisk vasopressin analog, som via virkning på endotelcellerne øger koncentrationen af von Willebrand faktor og faktor VIII i blodet (51). Herved fremmes koagulation og trombocytfunktion. Bruges perioperativt hos patienter med mild von Willebrands sygdom og ved mild hæmofili. Desmopressin kan også reducere blødningstiden hos patienter med uræmi, levercirrose og trombocytfunktionsdefekter. Da det virker væskeretinerende, bør det ikke anvendes til patienter med hjerteinsufficiens.

Dosering: Desmopressin gives enten parenteralt (0,3 µg/kg iv. over 20-30 minutter) eller som næsespray (150 µg i hvert næsebor) (52). I løbet af 30-60 minutter stiger von Willebrand faktor og faktor VIII til 2-6 gange udgangsniveauet. Effekten holder sig i 8-12 timer. Effekten kan forlænges ved administration hver 12. time, men på grund af væskeretinerende og risiko for hyponatriæmi bør behandlingen højst gives i 2 døgn.

Tranexamsyre

Tranexamsyre (Cyklokapron®) kan ved sin fibrinolysehæmmende virkning bidrage til stabilisering af dannede koagler. Akut behandling med tranexamsyre nedsætter mortaliteten hos traumepatienter med blødning ledsaget af kredsløbssvigt (50). Det er endvidere vist, at tranexamsyre har en transfusionsbesparende effekt ved hjertekirurgi, levertransplantationskirurgi og hofte- og knækirurgi (53;54). Effekten er tydelig ved præoperativ administration af tranexamsyre, men noget tvivlsomt ved behandling af postoperativ blødning. I årevis har der været mistanke om, at tranexamsyre øger risikoen for tromboemboliske komplikationer, men der findes ikke holdepunkter herfor i litteraturen. ■ Tranexamsyre er et vigtigt hæmostatisk middel ved mundkirurgi og tandekstraktion, hvor midlet anvendes til mundskylning (55).

Dosering: Ved blødning gives inj tranexamsyre 10-30 mg/kg som bolus. En enkelt dosis kan være tilstrækkeligt. Halveringstiden er ca 2 timer ved normal nyrefunktion. Hvis behandlingen videreføres, gives 10 mg/kg med 6-8 timers interval. (S-kreatinin 120-250 µmol/l: 12 timers interval. S-kreatinin 250-500 µmol/l: 24 timers interval). Til mundskylning anvendes en 5% opløsning. Munden skylles i 2-3 minutter forsigtigt, så dannede koagler ikke løsnes – enten med en blanding af 5 ml inj. tranexamsyre 100 mg/ml og 5 ml vand eller en brusetablet tranexamsyre 1 g opløst i 20 ml vand 4-6 gange daglig i 2-3 dage (brusetabletter er ikke markedsført i Danmark).

Fibrinogenkoncentrat

Hypofibrinogenæmi ses ofte hos patienter med massiv blødning i forbindelse med svære traumer, kirurgi og post partum. Ofte er høj fibrinolyseaktivitet en medvirkende årsag til den lave fibrinogenkoncentration. Høj plasmakoncentration af fibrinbrydningsproduktet D-dimer (>4 mg/l) tyder på hyperfibrinolyse, og blødning bør da initialt behandles med tranexamsyre. TEG/ROTEM kan anvendes til specifik påvisning af hyperfibrinolyse. Til patienter med moderat blødning og P-fibrinogen >3 µmol/l vil transfusion af friskfrosset plasma 15-30 ml/kg sædvanligvis kunne bringe blødningen til ophør. Ved svær blødning hos patienter med P-fibrinogen lavere end 3-5 µmol/l anbefales infusion af fibrinogenkoncentrat (56). Fibrinogenkoncentrater er aktuelt ikke markedsført i Danmark. Visse hospitalsafdelinger har Lægemedelstyrelsens tilladelse til at anvende fibrinogenkoncentratet Haemocomplettan P fra CSL Behring.

Dosering: Initial dosis 2-4 gram fibrinogen i.v. P-fibrinogen stiger med 2-3 mmol/l ved infusion af 2 g. Videre dosering bør konfereres med en koagulationsekspert.

Protrombinkomplekskoncentrat

Protrombinkomplekskoncentrater (PCC) er plasmaderiverede koncentrater af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer. PCC anvendes til akut reversering af behandling med VKA. Anvendelsen af PCC er beskrevet i afsnit 5.1.2 om reversering af behandling med VKA.

Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa)

Rekombinant faktor VIIa (NovoSeven®) blev oprindeligt lanceret til behandling af hæmofili patienter, der har udviklet antistoffer mod faktor VIII eller IX. Her har behandlingen slående effekt og anvendes i dag rutinemæssigt.

■ Med rFVIIa er det muligt at opnå fibrindannelse uden medvirken af faktorerne i det interne koagulationssystem. Efter intravenøs injektion bindes rFVIIa til aktiverede trombocytter, hvor faktor X aktiveres, hvilket efterfølgende fører til dannelse

af trombin og fibrin. Da aktiverede trombocytter i blodkarrene overvejende findes tæt på karskader, vil trombin- og fibrindannelse være koncentreret i områder med karskader.

■ De senere år er der publiceret en række kasuistiske meddelelser, hvor rFVIIa har været anvendt ved behandling af massiv blødning i forbindelse med svære traumer, kirurgi, post partum blødning, leversvigt mv. Mange har berettet om mirakuløs hæmostatisk virkning, men de få foreliggende randomiserede undersøgelser har overvejende givet skuffende resultater (56). rFVIIa er et potent hæmostatisk middel, men indikationerne for dets anvendelse, ud over de oprindeligt registrerede, er endnu ikke afklarede, og den optimale dosering diskuteres fortsat.

■ Ved akut, ukontrollabel blødning, som ikke responderer på behandling med blodkomponentterapi, kan rFVIIa anvendes i forsøg på at opnå hæmostase under forudsætning af, at P-fibrinogen er >5 µmol/l og B-trombocytter er >50 mia/l. Hvis ikke det er tilfældet, bør disse hæmostasekomponenter substitueres.

Dosering: Initialt gives rFVIIa 90-120 µg/kg. Plasmahalveringstiden er ca 3 timer. Videre dosering bør konfereres med en koagulationsekspert.

Rekombinant faktor VIII, Rekombinant faktor IX og von Willebrand faktor koncentrat

Anvendes i behandlingen af patienter med kendt blødersygdom. Specialistopgave.



Anvendelsen af PCC er beskrevet i afsnit 5.1.2 om reversering af behandling med VKA ...

5. Antitrombotiske midler

Nedenstående tabel viser en oversigt over antitrombotiske midler inddelt efter angrebepunkt i det hæmostatiske system.

På de følgende sider gives en kort beskrivelse af de enkelte midler med fokus på:

- » Blødningsrisiko ved anvendelse af midlerne i forbindelse med invasive procedurer.
- » Naturlig elimination og mulighed for fremskynnet neutralisering af effekten.
- » Rekommandationer for håndtering af behandlingen ved elektive og akutte procedurer.

Antitrombotiske midler	Præparater (ATC-kode)	Handelsnavne
Antikoagulantia		
Vitamin K-antagonister	Warfarin (B01AA03)	Marevan
	Phenprocoumon (B01AA04)	Marcoumar
Ufraktioneret heparin	Heparin (B01AB)	Heparin "Leo" Heparin "SAD"
Lavmolekylære hepariner	Dalteparin (B01AB04)	Fragmin
	Enoxaparin (B01AB05)	Klexane
	Tinzaparin (B01AB10)	Innohep
Pentasaccharider	Fondaparinux (B01AX05)	Arixtra
Antitrombin	Antitrombin (B01AB02)	Antitrombin III "Baxter"
		Atenativ
Rekombinant aktiveret protein C	Drotrecogin alfa, aktiveret (B01AD10)	Xigris
Parenterale, direkte trombinhæmmere	Bivalirudin (B01AE06)	Angiox
	Argatroban (B01AE03)	Novastan
Orale, direkte trombinhæmmere	Dabigatran (B01AE07)	Pradaxa
Orale, direkte faktor Xa-hæmmere	Rivaroxaban (B01AX06)	Xarelto
Trombocythæmmende midler		
Cyklooxygenasehæmmere	Acetylsalicylsyre (B01AC06)	Hjerdyl
		Hjertemagnyl
		Magnyl
Fosfodiesterasehæmmere	Dipyridamol (B01AC07)	Persantin
	Dipyridamol + ASA (B01AC30)	Asasantin
ADP-receptorhæmmere, thienopyridiner	Clopidogrel (B01AC4)	Plavix
	Prasugrel (B01AC22)	Efient
ADP-receptorhæmmere, andre	Ticagrelor (B01AC24)	Brilique
Syntetiske prostacykliner	Epoprostenol (B01AC09)	Flolan
	Iloprost (B01AC11)	Ilomedin
Glykoprotein IIb/IIIa hæmmere	Abciximab (B01AC13)	ReoPro
	Eptifibatid (B01AC16)	Integrilin
Fibrinolytika		
Direkte plasminogenaktivatorer	Alteplase (B01AD02)	Actilyse
	Retepase (B01AD07)	Rapilysin
	Tenecteplase (B01AD11)	Metalyse

5.1 vitamin-K-antagonister

Vitamin K-antagonister (VKA)	Warfarin (B01AA03)	Marevan
	Phenprocoumon (B01AA04)	Marcoumar
Beskrivelse	<p>VKA hæmmer organismens regeneration af vitamin K i vitamin K-cyklus og hæmmer dermed syntesen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt de antikoagulante faktorer protein C og protein S.</p> <p>Under behandling med VKA falder aktiviteten og koncentrationen af de nævnte faktorer i løbet af dage-uger gradvis til samme niveau, men faktorerne falder med forskellig hastighed (halveringstider: FVII og protein C ca 6 timer, FIX, FX og protein S ca 1½ døgn og protrombin ca 3 døgn). Indledning af behandling med VKA kan være ledsaget af øget tromboseisiko på grund af det hurtige fald i protein C. Dette vil være tilfældet hos patienter med forud bestående protein C-mangel og hos patienter med aktiv tromboembolisk sygdom. Hos disse patienter skal der derfor altid gives lavmolekylært eller ufraktioneret heparin, indtil der er opnået passende fald i koncentrationen af samtlige vitamin K-afhængige faktorer. I praksis håndterer man dette ved at give lavmolekylært heparin (LMH) i mindst 5 døgn, og mindst indtil behandlingen med VKA har været i terapeutisk niveau i 2 døgn.</p>	
Dosering	<p>Behandling indledes med forventet vedligeholdelsesdosis, hvorefter dosis reguleres efter effekten på INR. Gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis er for Marevan 5 mg dgl og for Marcoumar 3 mg dgl. Der er store interindividuelle forskelle på vedligeholdelsesdosis, Marevan: 0,5-20 mg dgl., Marcoumar: 0,2-10 mg dgl. Ved genoptagelse af behandling efter pause indledes behandling med patientens tidligere anvendte dosis, og INR kontrolleres efter 5-7 dage.</p>	
Monitorening	<p>Der anvendes den standardiserede protrombintidsratio: INR. Ved de fleste indikationer stiles efter et INR-niveau på 2,0-3,0. Ved høj tromboseisiko, fx mekanisk mitralklap, stiles efter højere niveau: 2,5-3,5.</p>	
Blødningsrisiko	<p>Afhængig af INR. Ved INR <1,5 kan der ikke påvises behandlingsrelateret blødnings-tendens. Indgreb med ringe til moderat blødningsrisiko kan foretages ved INR på 1,5-3,0. Blødningsrisikoen stiger eksponentielt ved INR-værdier >4,5. Se i øvrigt næste side.</p>	
Elimination	<p>Plasmahalveringstiden afhænger af leverfunktionen og er for Marevan 1-2 døgn og for Marcoumar 6-8 døgn, kortest hos patienter, der får høj vedligeholdelsesdosis.</p>	
Antidot	<p>Ved indgift af vitamin K₁ (phytomenadion) genoptager organismen produktionen af de vitamin K-afhængige faktorer, selv under fortsat behandling med VKA. Effekten af phytomenadion indsætter langsomt: begyndende effekt efter ca 6 timer og maks. effekt efter 36 timer.</p> <p>Normalt vil 2-4 mg være tilstrækkeligt til, at man inden for et døgn kan opnå fald i INR fra terapeutisk niveau til <1,5. Højere doser af vitamin K (5-10 mg) kan være indiceret hos patienter med meget høj INR. Til hurtig ophævelse af den antikoagulerende virkning af VKA anvendes frisk-frosset plasma 10-30 ml/kg, som kan gøres ved utilstrækkeligt fald i INR. Ved risiko for overloading kan man i stedet anvende Protrombinkomplekskoncentrat (Octaplex®, se dosering i tabel 14) (57;58) eller evt. rekombinant faktor VIIa (NovoSeven®) 10-30 µg/kg (59;60).</p>	

... fortsat fra side 33

5.1.1 Risiko for blødningskomplikationer under behandling med VKA

Ved vitamin-K-antagonist behandlingen er der et snævert terapeutisk interval mellem den ønskede antitrombotiske effekt og potentiel alvorlig blødningskomplikation (figur 7).

■ Aktivitetsbestemmelser af koagulationsfaktorerne II, VII og X er derfor nødvendig ved kontrol af antitrombotisk behandling med VKA. Virkningen af VKA på blodets koagulation, kan undersøges ved standardiseret protrombintidsbestemmelse (INR). ■ Analyseprincippet blev introduceret i 1930'erne, og baserer sig på en måling af, hvor mange sekunder citratplasma er om at koagulere efter tilsætning af vævstromboplastin og kalcium. I Skandinavien har man benyttet en modifikation af PT metoden beskrevet af Owren [61], hvor PT bestemmes i overskud af faktor V og fibrinogen. Graden af antikoagulation blev målt som forlængelse af koagulationstiden udtrykt i % aktivitet eller fraktion aktivitet. Analysen var ikke standardiseret og resultatet var afhængig af forskellige analyseprincipper og metoder [62]. For at forbedre disse forhold rekommanderede WHO indførelse af en international skala til vurdering af intensiteten af antitrombotisk behandling med VKA, den standardiserede PT-bestemmelse (International Normalized ratio (INR)) [63].

■ INR er defineret som den protrombintids-ratio, man ville få, hvis WHO's referencetromboplastin havde været anvendt til bestemmelse af forholdet mellem patientens og normale personers gennemsnitlige protrombintid udtrykt i sekunder. INR-modellen standardiserer det protrombintidresultat, der opnås ved anvendelse af et lokalt tromboplastin og lokal metodik. INR beregnes således: $INR = (PT(\text{patient})/PT(\text{normal}))^{ISI}$

■ ISI repræsenterer International Sensitivity Index og er et mål for et givet tromboplastins følsomhed for nedsættelse af aktiviteten af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer.

De seneste års undersøgelser tyder på, at risikoen for blødning ved indgreb på patienter i behandling med VKA ikke er så høj, som tidligere antaget. Årsagen hertil er, at indførelse af INR til monitorering af behandlingen, har betydet, at

man har fået et sikrere mål for blødningsrisikoen, og at man for patienter med hjerteklapprotoser og patienter med lupusantikoagulans har nedreguleret det rekommanderede terapeutiske INR-niveau.

■ Selv om AK-behandling har eksisteret i over 60 år, har vi altså først inden for de sidste 10-15 år haft ordentlig mulighed for at vurdere blødningsrisikoen ved forskellige behandlingsintensiteter.

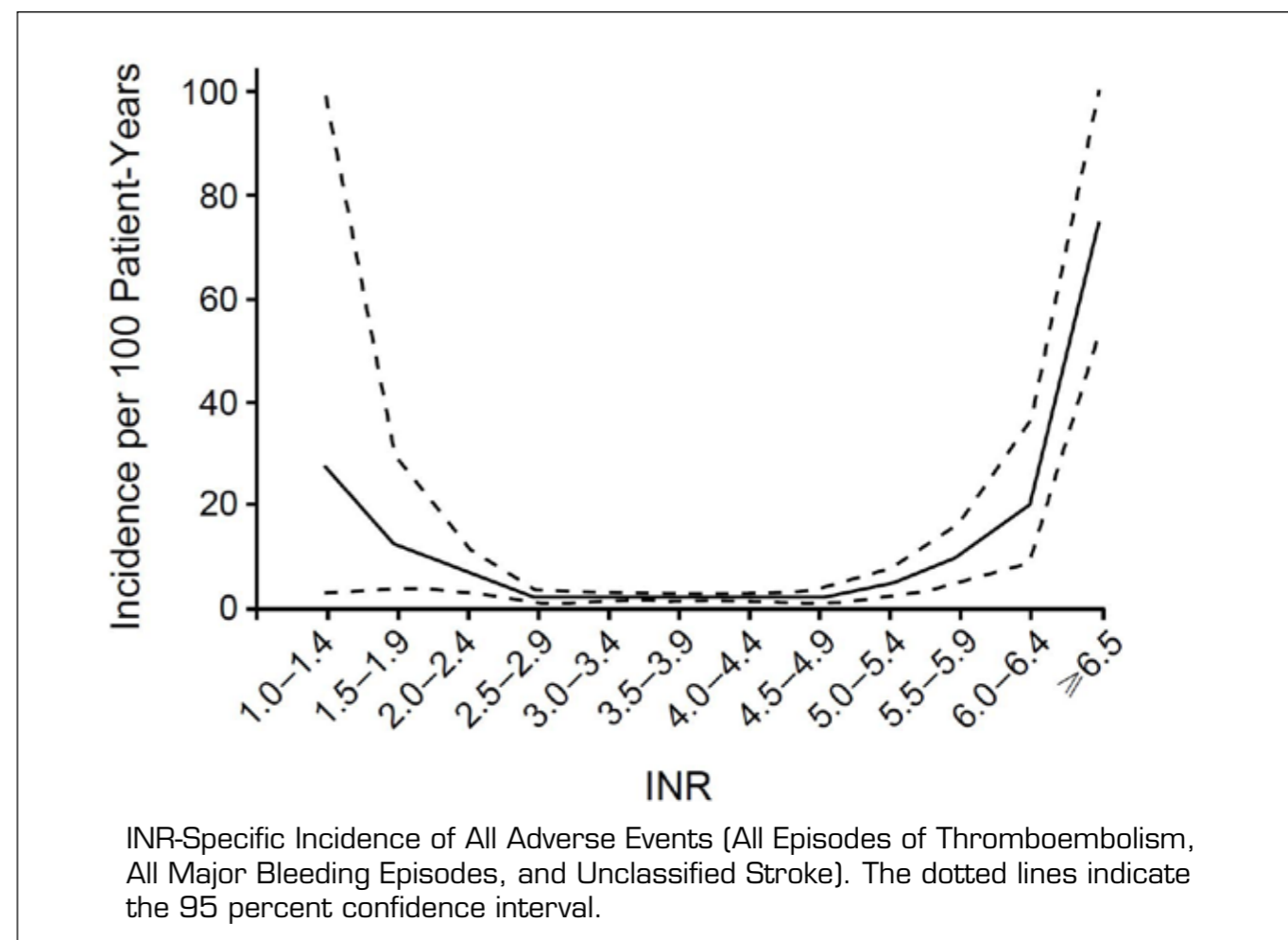
Flere undersøgelser viser, at blødningskomplikationerne ved VKA-behandling i høj grad påvirkes af intensiteten af VKA-behandlingen, tid i terapeutisk INR-niveau, specifikke patientkarakteristika, multfarmaci og interaktioner:

- » INR 2-3 lavest risiko for komplikationer (trombose/blødning)
- » Dramatisk stigning i blødningsrisiko ved INR > 4,5-5
- » Fordoblet stigning i intrakraniell blødning for hver gang INR stiger med 1
- » Variation i INR er associeret med en øget frekvens af blødninger uafhængig af mean INR
- » Patientkarakteristika som øger blødningsrisikoen: Alder ≥ 75 år, tidligere apopleksi og blødning, hypertension, cancer, påvirket nyrefunktion, anæmi.

I et case-control-studie af Hylek et al. blev INR-niveau hos 121 patienter, der fik intrakraniell blødning under warfarinbehandling, sammenlignet med en kontrolgruppe af patienter i AK-behandling uden intrakraniell blødning [65]. INR op til 4,0 var ikke forbundet med øget risiko for intracerebral blødning (odds ratio: 1,2. 95% konfidensinterval: 0,6-2,1) eller subdural blødning (odds ratio: 1,0. 95% konfidensinterval: 0,4-2,3). Ved INR >4,0 var risikoen derimod klart øget: intracerebral blødning (odds ratio: 3,6. 95% konfidensinterval: 1,7-7,5), subdural blødning (odds ratio: 7,4. 95% konfidensinterval: 2,9-18,9).

... fortætter på side 36

» **Figur 7: Association mellem INR hos patienter med mekanisk hjerteklap og incidensen af trombotiske og hæmorrhagiske komplikationer (64).**



Cannegieter et al. NEJM 1995;333:11

“ I et case-control-studie af Hylek et al. blev INR-niveau hos 121 patienter, der fik intrakraniell blødning under warfarinbehandling, sammenlignet med en kontrolgruppe af patienter i AK-behandling uden intrakraniell blødning ...

... fortsat fra side 34

I en anden amerikansk retrospektiv kohorteundersøgelse omfattende 928 patienter med 1332 blødningskomplikationer i løbet af 1950 patientår fandtes tilsvarende øget blødningsrisiko ved PT-ratio $>2,0$ (svarende til INR $>4,0$): odds ratio 3,0. 95% konfidensinterval: 1,9-4,7, men ingen øget blødningsrisiko ved PT-ratio svarende til INR $<4,0$: odds ratio 1,3. 95% konfidensinterval: 0,8-2,1 [66].

I den prospektive italienske kohorteundersøgelse ISCOAT, omfattende 2745 patienter i AK-behandling, blev der registreret 153 blødningskomplikationer: 5 letale (0,25 per 100 patientår), 23 major (1,1 per 100 patientår) og 125 minor (6,2 per 100 patientår) [67]. Opgjort efter INR-niveau fandtes følgende hyppigheder af blødningskomplikationer per 100 patientår: INR $<2,0$: 7,7. INR 2,0-2,9: 4,8. INR 3,0-4,4: 9,5. INR 4,5-6,9: 40,5. INR $>7,0$: 200. Undersøgelsen viser således, at AK-behandling kan medføre betydelig øget blødningsrisiko, men først ved INR $>4,5$.

Cannegieter et al. publicerede i 1995 resultaterne af en opgørelse fra fire hollandske AK-klinikker vedrørende tromboemboliske og hæmorrhagiske komplikationer ved AK-behandling af patienter med mekaniske hjerteklapper [64]. Opgørelsen omfattede 1608 patienter, som var fulgt i 6475 patientår. Intrakranielle og spinale blødninger forekom hos 36 patienter (0,57 per 100 patientår) og større ekstrakranielle blødninger sås hos 128 (2,1 per 100 patientår). Laveste hyppighed af komplikationer sås ved INR-værdier mellem 2,5 og 4,9 (se figur 7). Ved INR mellem 5,0 og 5,5 steg komplikationshyppigheden til 4,8 per 100 patientår, og ved INR $>6,5$ til 75 per 100 patientår.

Segal et al. publicerede i 2000 en meta-analyse af randomiserede studier af effekt og sikkerhed ved brug af antitrombotiske midler hos patienter med atrieflimren [64;68]. Warfarin ($n = 1.204$) var mere effektivt end placebo ($n = 1.211$) til at forhindre cerebrale embolier (Odds ratio: 0,30.

95% konfidensinterval: 0,19-0,48). Warfarin medførte tendens til øget blødning, men ingen signifikant stigning i incidensen af blødningskomplikationer: (Odds ratio: 1,90. 95% konfidensinterval: 0,89-4,24). Odds ratio for blødningskomplikationer varierede fra 1,0 (95% konfidensinterval: 0,25-4,07) i SPAF I undersøgelsen, hvor kun 5% af INR-målingerne lå over terapeutisk niveau, til 5,22 (95% konfidensinterval: 0,60-45) i CAFA studiet, hvor 17% af INR-målingerne var over terapeutisk niveau. Vægtet middeltal for incidens af cerebral emboli var blandt warfarinbehandlede 14 per 1.000 patientår og blandt placebobehandlede 44 per 1.000 patientår. Vægtet middeltal for incidens af blødningskomplikationer var blandt warfarinbehandlede 13 per 1.000 patientår og blandt placebobehandlede 7 per 1.000 patientår.

I Leiden Anticoagulation Clinic registrerede man i perioden 1994-98 57 blødningskomplikationer blandt 603 patienter, der havde fået foretaget invasive procedurer [44]. Man havde inden intervention typisk stilet efter fald i INR til $<2,0$ under pauseret behandling, men mange patienter havde højere INR på interventionsdagen (spændvidde: 1,2-4,9, middel INR 2,2). Patienterne blev i nested case-control design sammenlignet med AK-patienter, som havde fået foretaget samme indgreb uden blødningskomplikation. Der fandtes ingen indflydelse af INR på hyppigheden af blødningskomplikationer hos patienterne, sandsynligvis fordi kun få patienter havde INR $>4,0$.

Flere patientrelaterede forhold som tidligere blødning, tidligere apopleksi, anæmi, nyreinsufficiens, hypertension og høj alder er forbundet med en øget risiko for blødning ved VKA-behandling. I forhold til disse patientkarakteristika er den stærkeste prædikator for større blødning en tidligere blødningskomplikation [69-72].

Litteraturen giver ikke éntydige data om, hvorvidt høj alder er en risikofaktor for blødning ved VKA-behandling. Nogle studier har vist, at høj kvalitets VKA-behandling til ældre patienter ikke medfører

en øget risiko for blødning [73;74], men en nylig meta-analyse omfattende >1900 patienter med AF fandt en fordoblet risiko for større blødning ved alder >75 år (1,8 per 100 patientår <75 år, 3,2 per 100 patientår >75 år). Disse data blev understøttet af resultaterne fra Torn et al fra "Leiden Anticoagulation Clinic" hvor mere end 4200 patienter blev undersøgt, og hvor risikoen for blødning steg fra 1,5/100 patientår hos patienter <60 år til 4,2/100 patientår hos patienter >80 år [44]. Adesuden er der observeret stigende risiko for intrakranielle blødninger med stigende alder [65;75].

Ovennævnte undersøgelser viser, at behandling med VKA først medfører signifikant øget blødningstendens ved supratherapeutiske INR-værdier (INR $>4,0$). Der findes ingen undersøgelser, der viser, at INR i terapeutisk niveau medfører øget blødningstendens. Tværtimod foreligger der efterhånden omfattende dokumentation for, at en række forskellige indgreb kan foretages sikkert med INR i terapeutisk niveau (INR 2-3), fx kataraktoperationer, kutan kirurgi, pacemakerimplantation, mundhulekirurgi, tandekstraktion og ledpunktur.

■ Når man ved de fleste øvrige indgreb kræver subterapeutisk INR, må det skyldes videreførelse af restriktive holdninger fra tiden inden indførelse af INR. Dengang blev patienter i USA og andre steder, hvor man anvendte kaninhjernetromboplastin til bestemmelse af PT-ratio, behandlet til et PT-ratio-niveau på 2 svarende til INR på 4-5, og indgreb under aktiv behandling medførte derfor hyppigt blødningskomplikationer.

Da der ved de fleste invasive procedurer endnu ikke er foretaget undersøgelse af sikkerheden ved udførelse af indgrebet under AK-behandling med INR i terapeutisk niveau, må det indtil videre anbefales, at stile mod subterapeutisk INR-niveau i forbindelse med indgrebet, men i betragtning af den manglende evidens for øget blødningsrisiko ved INR i terapeutisk niveau anses det for acceptabelt at foretage indgreb i terapeutisk INR-niveau, medmindre indgrebet er forbundet med

kendt risiko for invaliderende eller letal blødning. I forhold til akut operation har Torn et al vist, at blødningsrisikoen for patienter med INR-værdi $<3,0$ ikke er større end hos normale [44]. Det er også vigtigt at understrege, at blødning som oftest kan behandles, mens muligheden for ukompliceret udgang efter tromboemboli er betydeligt mindre.

Blødningsrisikoen ved invasive procedurer på patienter i AK-behandling kan inddeles i 3 klasser:

- » *Indgreb med lav risiko for blødningskomplikation.* Herved forstås indgreb, hvor der er evidens for, at AK-behandling med INR i terapeutisk niveau ikke medfører øget blødning.
- » *Indgreb med høj risiko for blødningskomplikation eller med kendt risiko for invaliderende/livstruende blødning.* Klassen omfatter neurak-sial blokade, dybe biopsier med grov kanyle, endoskopiske højrisikoprocedurer og operation i rigt vaskulariseret eller inflammatorisk væv.
- » *Indgreb med intermediær risiko for blødningskomplikation* er indgreb, som ikke falder ind under de to foran nævnte klasser.



Det er vigtigt at understrege, at blødning som oftest kan behandles, mens muligheden for ukompliceret udgang efter tromboemboli er betydeligt mindre ...

... fortsat fra side 37

5.1.1.1 Indgreb med lav risiko for blødningskomplikationer

5.1.1.1.1 Kataraktoperation

Katz et al. registrerede i en prospektiv kohorteundersøgelse alle tilfælde af blødningskomplikationer og tromboemboliske komplikationer i forbindelse med 19.283 kataraktoperationer (44;76). 4% af patienterne var i behandling med warfarin og 24% fik acetylsalicylsyre. 72% af de warfarinbehandlede og 77% af de acetylsalicylsyrebehandlede patienter fik foretaget operation uden pausering af den antitrombotiske behandling. Hyppigheden af blødning var i alle grupperne <1% og uafhængig af om patienterne havde holdt pause med den antitrombotiske behandling.

■ Flere mindre undersøgelser har vist tilsvarende lav risiko for blødning ved kataraktoperation under AK-behandling i terapeutisk niveau (77-79).

5.1.1.1.2 Mundhulekirurgi og tandekstraktion

Der er efterhånden talrige undersøgelser, der viser, at tandekstraktion og mindre mundkirurgiske indgreb kan foretages uden pausering af AK-behandling (55;80-88). Hæmostase kan i næsten alle tilfælde sikres ved brug af topiske midler, herunder brug af tamponer vædet med tranexamsyre eller mundskylning med en 5% tranexamsyreopløsning.

5.1.1.1.3 Kutan kirurgi

I en nyligt publiceret meta-analyse inkluderende 6 studier og 1373 patienter (472 i behandling med ASA, 122 i behandling med warfarin og 779 kontroller) angiver man at der fandtes en øget risiko for alvorlig komplikation (hæmatom, blødning som kompromitterer såret, blødning som kræver intervention) hos patienter i VKA-behandling sammenlignet med aspiringruppen (5,7% VKA-gruppen vs 1,3 % aspirin-gruppen) (89). Hvis man vurderer de enkelte studier og sammenligner blødningskomplikationerne i VKA-gruppen med kontrol gruppen, som ingen antitrombotisk behandling får, ses imidlertid ingen forskel i to studier (90;91), flere blødninger i kontrolgruppen i et studie (92), flere alvorlige blødninger i

et studie (5/21 vs 0/44, [93] og flere mindre blødningskomplikationer (12/47 vs 3/49, [94] i det sidste studie. I dette sidstnævnte studie fandtes 3 ud af 12 blødningskomplikationer ved INR < 3,5 og 9 ud af de 12 blødningskomplikationer ved INR ≥ 3,5. I de øvrige studier er INR-værdierne i forbindelse med det invasive indgreb ikke angivet.

■ Tidligere har Alcalay et al ved en gennemgang af 14 artikler om dermatologisk kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling (95) fundet en øget blødningstendens ved hudkirurgi i en tyrkisk undersøgelse, men i de øvrige studier fandtes ingen øget blødningstendens hos patienter i AK-behandling. Forfatterne så også i deres egen kohorteundersøgelse, som omfattede 68 patienter i warfarinbehandling, ingen signifikant blødning i forbindelse med hudkirurgi.

5.1.1.1.4 Pacemakerimplantation

I en undersøgelse omfattende 1025 konsekutive patienter, som fik implanteret pacemaker eller ICD-enhed, var 470 i aktiv AK-behandling (middel-INR 2,6; spændvidde 1,5-6,9), mens 555 patienter havde INR mellem 0,9 og 1,4 (middel-INR 1,1) (96). Der var ingen forskel på hyppigheden af blødningskomplikationer i de to grupper. Tilsvarende fandt Goldstein et al. blandt 150 patienter, der fik foretaget pacemakerimplantation, ikke højere incidens af blødningskomplikationer hos 37 patienter i aktiv AK-behandling end hos de øvrige patienter (97).

■ I en nyere undersøgelse af 459 konsekutive patienter i warfarin behandling fik 222 implanteret pacemaker eller en defibrillator under kontinuerlig AK-behandling (mean INR 2,57±0,49), 123 patienter fik foretaget implantation efter pause i AK behandlingen 3-5 dage (mean INR 1,33±0,20) og heparin bridging (enoxaparin terapido-ser) og 114 patienter fik foretaget implantation efter 3-5 dages pause i AK-behandling uden alternativ antikoagulerende terapi. Patienterne som fortsatte med AK-behandlingen havde en lavere incidence af hæmatomer i pacemakerlommen og et kortere hospitalsophold end de øvrige to grupper (98).

■ Hos høj-risikopatienter med mekaniske hjerteklapper fandtes dog øget risiko for hæmatomer i pacemakerlommen (99) når AK-behandling blev pauseret mindre end 3 dage før implantationen og blev kombineret med postoperativ anvendelse af LMH. Anvendelsen af "dual therapy" med trombocythæmmere, og kombinationen af warfarin og trombocythæmmer ser ligeledes ud til at øge risikoen for hæmatom efter pacemaker implantation (100).

5.1.1.1.5 Ledpunktur

Ledpunktur på 32 patienter i AK-behandling, hvor middel INR var 2,6 (spændvidde: 1,5-4,3), medførte ingen blødningskomplikationer (101;102).

5.1.1.1.6 Knoglemarvsbiopsi

Der findes ingen undersøgelser af hyppigheden af blødningskomplikationer hos patienter, der får foretaget knoglemarvsbiopsi under aktiv AK-behandling. I Bain's opgørelse af hyppigheden af komplikationer ved 19.332 knoglemarvsbiopsier i UK i 2001 var kun 1 af 14 patienter med blødningskomplikation i AK-behandling, mens man hos de øvrige patienter mistænkte defekt trombocytfunktion som udløsende eller medvirkende årsag til blødningen (103).

■ I en spørgeskemaundersøgelse foretaget af The Australian Society on Thrombosis and Haemostasis og the Hematology Society of

Australia and New Zealand svarede 13%, at de foretog biopsi uafhængig af INR-niveauet, mens 51% krævede, at INR ikke var over terapeutisk niveau (104).

5.1.1.1.7 Prostatabiopsi og -resektion

I en undersøgelse af 1022 patienter, som fik foretaget transrectal ultralydvejledt prostatabiopsi fandt, man ingen øget blødning hos 49 patienter, som var i aktiv warfarinbehandling (105). Transuretral laserablation af prostata blev foretaget på 20 warfarinbehandlede patienter (præoperativ INR, middel: 2,6, spændvidde: 1,19-5,25). Tre patienter fik transfusionskrævende hæmaturi, men man konkluderede, at VKA-behandling kan opretholdes ved laserablation af prostata i modsætning til operativ TUR-P (106).

5.1.1.1.8 Endoskopiske lavrisikoprocedurer

Der foreligger ingen publicerede, prospektive, kontrollerede undersøgelser af blødningsrisikoen ved endoskopiske procedurer på patienter i AK-behandling. Forholdsreglerne er derfor som angivet af Kjeldsen et al (107) i det væsentlige baseret på ekspertvurderinger. Der foreligger retningslinjer fra the American Society for Gastrointestinal Endoscopy og British society of Gastroenterology. I disse skelner man mellem endoskopiske højrisiko- og lavrisikoprocedurer (108-110).

» **Tabel 10: Opdeling af procedurer i højrisiko- og lavrisikoprocedurer**

Højrisikoprocedurer	Lavrisikoprocedurer
<ul style="list-style-type: none"> » Koloskopi med polypektomi » Polypektomi i ventriklen » Sfinkterotomi ved ERCP » Dilatationsbehandling af benigne og maligne strikturer » Perkutan endoskopisk gastrostomi anlæggelse » Procedurer vejledt af endoskopisk ultralyd 	<ul style="list-style-type: none"> » Diagnostisk gastroskopi med og uden biopsi » Diagnostisk koloskopi med og uden biopsi » Diagnostisk sigmoideoskopi med og uden biopsi » Diagnostisk enteroskopi » Diagnostisk ERCP uden sfinkterotomi » Endoskopisk ultralydsundersøgelse

Lavrisikoprocedurer kan foretages ved terapeutisk INR-niveau, mens højrisikoprocedurer kun bør udføres ved subterapeutisk INR-niveau (111;112).

... fortsat fra side 39

5.1.1.2 Indgreb med høj risiko for blødningskomplikationer eller med kendt risiko for invaliderende eller livstruende blødning

Denne gruppe omfatter dels indgreb, hvor der erfaringsmæssigt hyppigt opstår blødning, herunder operationer i rigt vaskulariseret væv (fx thyreoidea, lever, nyre, prostata), større canceroperationer og operationer i inflammatorisk eller cicatricielt væv, og dels indgreb, som sjældent er ledsaget af blødningskomplikationer, men hvor blødning kan få meget alvorlige følger, fx neuraksial blokade og endoskopiske højrisikoprocedurer. I begge tilfælde er der tale om patienter, hvor man må kræve nær normale hæmostaseforhold inden indgrebet.

5.1.1.3 Indgreb med intermediær risiko for blødningskomplikationer

Denne gruppe omfatter patienter, som ikke skønnes at have høj blødningsrisiko, men hvor der på den anden side ikke er evidens for, at blødningsrisikoen er lav.

» **Tabel 11: Blødningsrisiko ved indgreb**

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko
<ul style="list-style-type: none"> » Kataraktoperation » Mindre mundkirurgiske indgreb » Tandekstraktion » Kutan kirurgi » Pacemakerimplantation » Ledpunktur » TUR-P ved laserablation » Transrektal prostatabiopsi » Knoglemarvsbiopsi/aspiration » Endoskopiske lavrisikoprocedurer (tabel 10) 	<ul style="list-style-type: none"> » Indgreb, hvor risikoen hverken er lav eller høj, f.eks.: <ul style="list-style-type: none"> » Anlæggelse af centralt vena-kateter » Angiografi » Bronkoskopi » Laparoskopisk kirurgi 	<ul style="list-style-type: none"> » Neuraksial blokade » Neurokirurgi » Leverbiopsi og andre dybe biopsier med kanyle $\geq 1,2$ mm » Operation i rigt vaskulariseret eller inflammatorisk væv – se i øvr. afnit 5.1.1.2. » Endoskopiske højrisikoprocedurer (tabel 10)
<p>Målværdi for INR: 2,5 Acceptinterval for INR: 2,0-3,0 Marevanpause: 0-1 dag</p>	<p>Målværdi for INR: 2,0 Acceptinterval for INR: 1,5-2,5 Marevanpause: 2-3 dage</p>	<p>Målværdi for INR: <1,5 Acceptinterval for INR: <1,5 Marevanpause: 3-5 dage</p>

Blødningsrisiko ved indgreb stratificeret udfra lav, intermediær og høj blødningsrisiko ved indgreb.

5.1.1.4 Præoperativ pausering af AK-behandling med warfarin (Marevan®) udfra estimeret blødningsrisiko (se tabel 11)

Marevanpausens varighed afhænger af warfarindosis: Kortest pause gives til patienter, der får >5 mg dgl. og længst pause til patienter, der får <5 mg dgl. Hos patienter, der får $<2,5$ mg warfarin dgl., og patienter, som får phenprocoumon (Marcoumar®), kan man vælge enten at holde længere pause (5-7 dage) eller undlade pause og give tabl. Menadion 5-10 mg 36 timer præoperativt.



Blødningsrisiko ved indgreb stratificeret udfra lav, intermediær og høj blødningsrisiko ved indgreb ...

5.1.2 Reversering af behandling med vitamin K-antagonister (VKA)

Der er følgende muligheder for reversering af VKA-behandling:

» **Tabel 12: Metoder til reversering af VKA-behandling**

Reverseringsmetode	Tid til fuld effekt	Bemærkninger
Seponering af VKA	≥ 3 døgn	VKA har lang halveringstid
Vitamin K	1½ døgn	Langsom syntese af koagulationsfaktorer
Friskfrosset plasma	2 timer	Optøning, infusion af stort volumen
Rekombinant faktor VIIa	[partiel effekt]	Stadig mangel på FII, FIX og FX
Protrombinkomplekskoncentrat	10 minutter	Alle manglende faktorer er til stede

1. Seponering/pausering af VKA

Ved planlagte invasive procedurer pauseres VKA-behandling i nogle dage, så INR kan falde til acceptabelt niveau. Af hensyn til patientens tromboserisiko under pausen bør denne være så kort som muligt. Pausens længde afhænger af:

- a. Det anvendte VKA-middel (Marcoumar® kræver 3 gange længere pause end Marevan®)
- b. Dosis af VKA-middel (lav dosis kræver længere pause end høj dosis)
- c. INR ved indledning af pausen
- d. Ønsket INR-niveau efter pausen

Ved INR i terapeutisk niveau og middel dosis af Marevan® (ca. 5 mg dgl.) kræves 3-4 dages pause for at få INR $<1,5$.

2. Indgift af vitamin K

Indgift af milligramdoser af vitamin K vil altid føre til dannelse af funktionsdygtige vitamin K-afhængige faktorer, uanset om behandling med VKA pauseres eller ej [113]. VKA hindrer ikke effekten af vitamin K, men hæmmer resyntesen af vitamin K i vitamin K cyklus. Begyndende effekt af vitamin K ses 4-6 timer efter i.v. injektion og 6-8 timer efter oral administration [114]. Fuld effekt indtræder først ca. 36 timer efter i.v. eller

oral indgift. Til reversering af VKA-behandling i få dage gives 2-5 mg vitamin K. Hvis der ønskes længerevarende neutralisering af behandlingen gives 10 mg. Højere doser af vitamin K giver ikke hurtigere effekt, men vil medføre, at der går over en uge, inden det igen vil være muligt at opnå virkning af VKA.

3. Frisk-frosset plasma (FFP)

FFP indeholder alle de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer og kan således anvendes til relativt hurtig reversering af VKA-behandling. FFP har i mange år været det foretrukne middel til revertering af VKA-behandling ved akut kirurgi, og denne indikation er i USA den almindeligste årsag til brug af FFP [115]. Behandling med FFP er dog forbundet med forskellige problemer:

- a. Reversering af VKA-behandling kræver et stort volumen FFP (20-30 ml/kg)
- b. Behandling kan først gives, når FFP er bestilt og optøet i blodbanken
- c. Kun ABO-kompatibelt FFP kan anvendes
- d. Koncentrationen af vitamin K-afhængige faktorer i FFP kan være lavere end forventet
- e. FFP er ikke virusinaktiveret
- f. FFP kan medføre immunmedierede komplikationer (fx TRALI)

... fortsat fra side 41

FFP har stadig en plads i behandlingen af blødende VKA-patienter med stort blodtab. Disse patienter har brug for både volumen og koagulationsfaktorer. Men til VKA-patienter med kritisk blødning uden stort blodtab, fx intrakraniell blødning, bør behandling med faktorkoncentrater foretrækkes, da brug af disse ikke er forbundet med ovennævnte problemer.

4. Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven®)

Med rFVIIa er det muligt at opnå fibrindannelse uden medvirken af den interne gren af koagulationssystemet og med reducerede koncentrationer af faktorerne i det fælles koagulationssystem. Effekten af rFVIIa er imidlertid kortvarig og kan være utilstrækkelig. Dyreeksperimentelle undersøgelser har vist, at der fortsat kan være øget klinisk blødning trods normalisering af INR med rFVIIa [116].

5. Protrombinkomplekskoncentrater (PCC)

PCC indeholder et koncentrat af alle de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer og kan således principielt betragtes som ideelle midler til reversering af VKA-behandling. Man har tidligere været tilbageholdende med anvendelse af PCC, primært på grund af risiko for overførsel af virusinfektioner, men også på grund af risiko for tromboemboliske komplikationer. Med de seneste årtiers udvikling af virusinaktiveringsmetoder kan brug af PCC nu anses for at være sikrere end brug af FFP, og skånsomme fraktioneringsmetoder har gjort det muligt at fremstille PCC uden måleligt indhold af aktiverede koagulationsfaktorer. En undersøgelse af PCC-midlet Octaplex®, som nyligt er markedsført i Danmark til revertering af VKA-behandling, viste således, at Octaplex® i modsætning til to andre PCC-midler ikke indeholdt målelige mængder af aktiveringspeptidet protrombinfragment 1.2 [117].

Med Octaplex® kan man hurtigt og effektivt neutralisere den antikoagulerende virkning af VKA [118]. Dette kan have afgørende betydning hos fx VKA-patienter med intracerebral blødning eller ved akutte invasive procedurer på patienter med

høj INR. Da prisen for behandling med Octaplex® er i størrelsesordenen 10.000 kr., bør behandlingen reserveres til patienter med alvorlig blødning på grund af mangel på vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer.

Octaplex® leveres i hætteglas med 500 IE faktor IX og omtrent samme indhold af de øvrige vitamin K-afhængige faktorer (det nøjagtige indhold er angivet på pakningen). Indholdet opløses hurtigt i de 20 ml medfølgende solvens og er herefter klar til i.v. injektion. Octaplex® bør som andre plasmaprodukter gives langsomt i.v. (1 ml/min) de første minutter under observation for eventuelle, sjældne overfølsomhedsreaktioner. Injektionshastigheden kan gradvis øges til 5-10 ml/min, hvis der ikke kommer pulsstigning eller andre tegn på intolerans.

Dosis af Octaplex® afhænger af den ønskede stigning i de vitamin K-afhængige faktorer. Ved behandling af livstruende blødning hos VKA-patienter bør man stille efter at øge faktorniveauet til 100 %. Ved akut kirurgi på VKA-patienter vil en øgning af faktorniveauet til >50 % i reglen være tilstrækkeligt. Injektion af 1 IE/kg medfører en ca 2% stigning i plasmakoncentrationen af de vitamin K-afhængige faktorer. Da effekten af VKA-behandling angives INR-enheder, er det ikke umiddelbart indlysende, hvor meget Octaplex®, der skal gives for at reversere VKA-behandlingen. INR kan dog i dag ret præcist omregnes til faktorkoncentrationer, da man ved analysen efterhånden alle steder anvender højsensitivt tromboplastin (ISI-værdi tæt på 1,0).

Tabel 13 på næste side viser den omtrentlige sammenhæng mellem INR og F(II+VII+X) under forudsætning af at der ved analysen er anvendt tromboplastin med ISI på 0,9-1,1:

» **Tabel 13: INR og F(II+VI+X) ved brug af reagens med ISI-værdi på 0,9-1,1**

INR	1,0	1,2	1,5	2,0	3,0	4,5	>4,5
F(II+VII+X)	100%	65%	40%	25%	15%	10%	<10%

6. Doseringseksempel

Laparotomi for akut abdomen på en VKA-patient, der vejer 60 kg og har en INR på 5,5.

Ønsket faktorniveau: ≥65 %.

Aktuelt faktorniveau: skønsmæssigt 5 %.

Octaplex®-dosis = [(Ønsket faktorniveau i %) – [Aktuelt faktorniveau i %]] x Legemsvægt x 0,5

Octaplex®-dosis = (65 – 5) x 60 x 0,5 = 1800 IE
Der gives 4 pakker Octaplex® (2000 IE).

■ Samtidig gives 10 mg fytomenadion i.v. for at undgå rebound-effekt af VKA under eliminationen af Octaplex® [119].

Når VKA-behandlingen genoptages postoperativt bør det ske med patientens vanlige vedligeholdelsesdosis. Man kan da forvente, at INR vil stige til terapeutisk niveau i løbet af ca. 1 uge. Stigningen i INR kan være forsinket nogle dage på grund af den præoperative dosis af vitamin K. Der gives lavmolekylært heparin som tromboseprofylakse, indtil INR er terapeutisk niveau.

Tabel 14 nedenfor viser udregnede eksempler på dosering af Octaplex® ved reversering af VKA-behandling.

» **Tabel 14: Dosering af Octaplex® ved reversering af VKA-behandling**

Ønsket INR	<1,5					1,5-2,5			2,0-3,0	
	1,5-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	3,1-4,0	>4,0
Initial INR										
40-49 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	500 IE	1000 IE	500 IE	500 IE
50-59 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	1500 IE	500 IE	500 IE	1000 IE	500 IE	500 IE
60-69 kg	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	500 IE	1000 IE	1000 IE	500 IE	1000 IE
70-79 kg	1000 IE	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
80-89 kg	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
90-99 kg	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
≥100 kg	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	2500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE

500 IE svarer til 20 ml rekonstitueret Octaplex®.

... fortsat fra side 43

5.2 Ufraktioneret heparin

Ufraktioneret heparin	Heparin (B01AB)	Heparin "Leo"
		Heparin "SAD"
Beskrivelse	Ufraktioneret heparin (UFH) består af en heterogen blanding af polysaccharidkæder i form af stærkt sulfaterede glycosaminoglycaner med en molekylvægt på 3.000-40.000, gennemsnitligt ca. 15.000. UFH øger antitrombins hæmmende virkning på aktive koagulationsfaktorer af typen serinproteaser. UFH bindes til trombin og behandlingen medfører derfor en kraftigere hæmning af trombin end faktor Xa og de øvrige faktorer, som hæmmes af antitrombin. Trombinbindingen er årsagen til, at UFH medfører kraftigere stigning i APTT end lavmolekylære hepariner, og at effekten af UFH kan neutraliseres med protaminsulfat.	
Dosering	Tromboseprofylaktisk dosis er 5.000 IE sc x 2-3 dgl. Terapeutisk dosis er 25.000.-40.000 IE/dgl. givet som kontinuerlig iv infusion (1000-1600 IE/time) eller fordelt på 2-3 sc injektioner. Ved terapeutisk dosering anbefales monitorering med APTT. Ved hjertekirurgi anvendes meget høje doser, som neutraliseres med protaminsulfat ved operationens afslutning.	
Monitorering	APTT bruges til monitorering af heparinbehandling i almindelig terapeutisk dosering (20.000-40.000 IE dgl.), idet der stiles efter 2-3 ganges forlængelse af normal APTT. Ved behandling med meget høje heparindoser, fx i forbindelse med koronar by-pass operation (CABG) eller perkutan koronar intervention (PCI), bliver APTT umålelig lang, og til monitorering anvendes i stedet aktiveret koagulationstid (ACT), hvor der stiles efter forlængelse til >300-400 s.	
Blødningsrisiko	Tromboseprofylaktiske doser øger den perioperative risiko for blødning med få procent. En hollandsk undersøgelse, hvor der blev givet terapeutisk dosis for VTE, opstod "major bleeding" hos 25% af nyopererede mod 9% af medicinske patienter. Øget blødningstendens sås kun hos patienter med anti-Xa >0,8 enh/ml.	
Elimination	T½ 40-150 min., længst efter store doser	
Antidot	Protaminsulfat ophæver den trombinhæmmende virkning af UFH. 1 mg ophæver virkningen af 100 IE heparin. Der gives en dosis svarende til neutralisering af halvdelen af den mængde UFH, der er givet inden for det sidste par timer. Protaminsulfat i overskud kan give blødningstendens, men stoffet har kort halveringstid på ca 5 min. Efter store doser UFH kan gentagne injektioner af protaminsulfat være påkrævet.	
Litteratur	{120-123}	

5.3 Lavmolekylære hepariner

Lavmolekylære hepariner	Dalteparin (B01AB04)	Fragmin
	Enoxaparin (B01AB05)	Klexane
	Tinzaparin (B01AB10)	Innohep
Beskrivelse	Lavmolekylære hepariner (LMH) fremstilles af ufraktioneret heparin ved spaltning og evt. efterfølgende fraktionering. Der anvendes forskellige spaltningemetoder, og præparaterne får derfor ikke helt samme molekylvægtprofil. Sammenlignet med ufraktioneret heparin har LMH-præparater en relativt kraftigere hæmmende virkning på faktor Xa end på trombin. Forskellene i præparaternes molekylvægt betyder, at de har forskellig eliminationshastighed og forskellig anti-Xa aktivitet i forhold til anti-IIa aktivitet. Styrken af dalteparin og enoxaparin angives i internationale enheder (IE), mens enoxaparin doseres i mg, hvor 1 mg svarer til 100 IE.	
Dosering	Lav tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved almen kirurgi: Dalteparin 2.500 IE dgl., enoxaparin 20 mg dgl., tinzaparin 3.500 IE dgl. Høj tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved ortopædkirurgi: Dalteparin 5.000 IE dgl., enoxaparin 40 mg dgl., tinzaparin 4.500 IE dgl. Terapeutisk dosering ved venøs tromboembolisk sygdom: Dalteparin 200 IE/kg x 1 dgl., enoxaparin 1,5 mg x 1 dgl., tinzaparin 175 IE/kg x 1 dgl. Dosering ved ustabil angina pectoris og non-STEMI: Dalteparin 120 IE/kg x 2 dgl., enoxaparin 1 mg/kg x 2 dgl. Dosis reduceres med 25%, hvis trombocytallet er nedsat til 50-100 mia/l. og med 25-50%, hvis kreatininclearance er <30 ml/min.	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig, men kan være indiceret fx ved mistanke om overdosering, ved svær nyreinsufficiens, svært overvægtige og hos gravide. Ved profylaktisk dosering stiles efter anti-Xa på 0,2-0,4 enh/ml 4 timer efter sc injektion. Ved terapeutisk dosering stiles efter anti-Xa på 0,6-1,2 enh/ml 4 timer efter sc injektion.	
Blødningsrisiko	En omfattende meta-analyse har vurderet, at blødningsrisikoen ved anvendelse af LMH som tromboseprofylakse ved kirurgi er af samme størrelsesorden som ved brug af UFH eller lavere, afhængig af om der anvendes høj eller lav profylaksedosis.	
Elimination	T½ for dalteparin: 2 timer T½ for enoxaparin: 4 timer T½ for tinzaparin: 1,5 time	
Antidot	Protaminsulfat ophæver den trombinhæmmende virkning af LMH, men ikke anti-Xa-virkningen. 1 mg ophæver virkningen af 100 IE heparin. Der gives en dosis svarende til neutralisering af halvdelen af den mængde LMH, der er givet inden for det sidste par timer. Protaminsulfat i overskud kan give blødningstendens, men stoffet har kort halveringstid på ca 5 min. Efter store doser LMH kan gentagne injektioner af protaminsulfat være påkrævet.	
Litteratur	{120;121;124-126}	

... fortsat fra side 45

5.4 Pentasaccharider

Pentasaccharider	Fondaparinux (B01AX05)	Arixtra
Beskrivelse	Fondaparinux er et pentasaccharid og en indirekte faktor Xa hæmmer. Anvendes som tromboseprofylakse ved større ortopædkirurgiske operationer og til behandling af patienter med AKS og VTE.	
Dosering	Tromboseprofylakse: 2,5 mg s.c. 6-8 timer efter operationen eller næste morgen, efterfulgt af 2,5 mg s.c 1 gang dgl i 5-9 dage eller som langtidsprofylakse i 28 dage. Ved AKS anvendes 2,5 mg s.c. dagligt og ved VTE 7,5 mg s.c. dagligt	
Monitorering	Den antikoagulerende effekt kan måles ved bestemmelse af anti-Xa, hvis fondaparinux anvendes til kalibrering af analysen. Der stiles efter samme niveau af anti-Xa som ved behandling med LMH. Profylakse doser påvirker ikke APTT, INR eller kapillærblødningstid.	
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, høj D-dimer, nedsat nyrefunktion, stærk nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med fondaparinux er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulationseksperter. Neuraksial blokade: Der skal gå mindst 2 timer fra anlæggelse eller fjernelse af kateteret til påbegyndelse af fondaparinux. Ved igangværende behandling med fondaparinux pauseres behandlingen i 34 timer inden kateterfjernelse. Efter fjernelsen af kateteret anbefales et interval på 4-12 timer inden fondaparinux genoptages.	
Elimination	Lang plasmahalveringstid: ca. 17 timer hos unge og ca. 21 timer hos ældre personer.	
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt. plasmaferese eller rFVIIa.	
Litteratur	[127-129]	

5.5 Parenterale, direkte trombinhæmmere

Syntetiske trombinhæmmere	Bivalirudin (B01AE06)	Angiox
Beskrivelse	Angiox er en direkte, reversibel, specifik hæmmer af både cirkulerende og bundet trombin. Indikationsområdet er antikoagulans ved perkutan koronar intervention (PCI).	
Dosering	0,75 mg/kg legemsvægt som i.v. bolus efterfulgt af 1,75 mg/kg legemsvægt Infusionstiden kan forlænges til max 4 timer efter indgift af bolus. Reduceret dosis ved nedsat nyrefunktion.	
Monitorering	ACT. Det tilstræbes ACT på 365 ± 100 sek.	
Blødningsrisiko	Er øget i forbindelse med behandlingen, men pga den korte halveringstid kan en evt. operation gennemføres få timer efter seponering.	
Elimination	Halveringstiden er 25 min. ved normal nyrefunktion	
Antidot	Ingen antidot	
Litteratur	[129;130]	

Syntetiske trombinhæmmere	Argatroban (B01AE03)	Novastan
Beskrivelse	Argatroban er en specifik trombinhæmmer, der anvendes ved behandling af heparininduceret trombocytopeni og trombose (HITT). Anvendelse af Novastan er en specialisopgave	
Dosering	2 mikrog/kg/min Ved nedsat leverfunktion: 0,5 mikrog/kg/min Steady state opnås efter 1-3 timer Behandlingsvarighed højst 14 dage	
Monitorering	APTT måles 2 timer efter behandlingsstart. Man tilstræber en steady-state APTT på 1.5-3.0 gange større end udgangsværdien, men ikke over 100 sekunder.	
Blødningsrisiko	Der er beskrevet en incidens på 5% af større blødninger og på 39% af mindre blødninger. Invasive procedurer (kirurgi, pleuracentese, epidural anæstesi mv) bør udskydes til 4 timer efter behandlingsophør.	
Elimination	Elimineres via leveren. Halveringstiden er ca. 50 min.	
Antidot	Ingen	
Litteratur	[129;131]	

... fortsat fra side 47

5.6 Orale, direkte trombinhæmmere

Orale, direkte trombinhæmmere	Dabigatran-etexilat (B01AE07)	Pradaxa
Beskrivelse	Prodrug, som efter optagelse fra tarmen hurtigt omdannes til dabigatran, som er den aktive form i plasma. Anvendes som tromboseprofylakse ved elektiv knæ- og hoftealloplastik og forventes i nær fremtid godkendt som alternativ til VKA ved behandling af atrieflimren og venøs tromboembolisk sygdom (VTE).	
Dosering	<p>Elektiv knæ- og hoftealloplastik Alder <75 år og kreatininclearance >50 ml/min: 110 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 220 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi. Alder >75 år og/eller kreatininclearance 30-50 ml/min: 75 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 150 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi.</p> <p>Atrieflimren (RE-LY-studiet) og VTE (RECOVER-studiet): RE-LY: 110 mg x 2 dgl. eller 150 mg x 2 dgl. RECOVER: 150 mg x 2 dgl.</p>	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt måles ved bestemmelse af ecarintid eller trombintid. APTT og INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.	
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, nedsat nyrefunktion, stærk nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med dabigatran er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes, indtil dabigatran kan forventes at være elimineret. Evt. konfereres med koagulationsekspert.	
Elimination	Ca. 85% udskilles gennem nyrerne og ca 6% med fæces. Lang plasmahalveringstid: ca. 13 timer ved normal nyrefunktion og ca. 18 timer ved kreatininclearance på 30-50 ml/min. Kontraindiceret ved kreatininclearance <30 ml/min.	
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt. hæmodialyse, som kan reducere plasmakoncentrationen til en tredjedel i løbet af 2-4 timer.	
Litteratur	[132-134]	

5.7 Orale, direkte faktor Xa-hæmmere

Orale, direkte faktor Xa-hæmmere	Rivaroxaban (B01AX06)	Xarelto
Beskrivelse	Direkte faktor Xa-hæmmer, som efter oral indgift optages med en biotilgængelighed på 80-100% og med Cmax i plasma efter 2-4 timer. Anvendes ved elektiv knæ- og hoftealloplastik og forventes i nær fremtid godkendt som alternativ til VKA ved behandling af venøs tromboembolisk sygdom (VTE).	
Dosering	<p>Elektiv knæ- og hoftealloplastik: 10 mg 6-10 timer efter operationen. Derefter 10 mg x 1 dgl i 2 uger efter knækirurgi og 5 uger efter hoftekirurgi.</p> <p>Venøs tromboembolisk sygdom: 15 mg x 2 dgl. i 3 uger efterfulgt af 20 mg x 1 dgl. i 3-12 mdr.</p>	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt kan måles ved bestemmelse af anti-faktor Xa, hvis rivaroxaban anvendes til kalibrering af analysen. APTT og INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.	
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, høj D-dimer, nedsat nyrefunktion, stærk nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med rivaroxaban er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulationsekspert.	
Elimination	Ca. 2/3 af dosis metaboliseres i leveren til overvejende inaktive metabolitter. Ca. 1/3 udskilles uomdannet i nyrerne. Plasmahalveingstiden er ved normal nyrefunktion ca. 9 timer. Kontraindiceret ved kreatininclearance <15 ml/min.	
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma.	
Litteratur	[135;136]	

... fortsat fra side 49

5.8 Antitrombin

Antitrombin	Antitrombin (BO1AB02)	Antitrombin III Baxter
		Atenativ
Beskrivelse	Antitrombin er et plasmaprotein med serinprotease-hæmmende virkning. Det hæmmer ved inaktivering de fleste koagulationsfaktorer herunder faktor Xa og faktor IIa. Ved samtidig lav heparinindgift øges virkningen af antitrombin. Høj heparinindgift kan medføre øget elimination af antitrombin. Anvendes som profylakse ved arvelig antitrombinmangel i forbindelse med kirurgiske indgreb og andre tilstande, hvor der er øget tromboserisiko. Ved erhvervet antitrombinmangel påbegyndes behandlingen typisk, når antitrombinaktiviteten er nedsat med 50%.	
Dosering	Initialdosis: i IE= (100-målt aktivitet i %) x legemsvægt. 1 IE antitrombin/kg legemsvægt øger plasmakoncentrationen 1 %. Vedligeholdelsesdosis gives 1-2 gange i døgnet. Dosis fastlægges efter antitrombinaktiviteten.	
Monitorering	Bestemmelse af antitrombinaktivitet.	
Blødningsrisiko	Ingen ved fysiologiske koncentrationer af antitrombin	
Elimination	En lang halveringstid på 2,5 døgn Dog kortere ved heparinindgift og DIC	
Antidot	Ingen	
Litteratur	[137]	

5.9 Rekombinant aktiveret protein C

Rekombinant, aktiveret protein C	Drotrecogin alfa (aktiveret) (BO1AD10)	Xigris
Beskrivelse	Rekombinant human aktiveret protein C (rAPC). Serinprotease, som inaktiverer de aktiverede former af koagulationsfaktorerne: V og VIII (Va og VIIIa). Øget fibrinolyseaktivitet via en hæmning af plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1) og reduceret aktivitet af trombinaktivator-fibrinolyseinhibitor (TAFI-1). Antiinflammatorisk effekt. Sepsis udløser et fald i protein C og nedsat dannelse af endogen protein C.	
Dosering	Svær sepsis med multiorgansvigt: 24 mikrogram/kg/time som iv-infusion over 96 timer hos voksen patient. Pulver til infusion – 5 mg eller 20 mg – opløses i henholdsvis 2,5 og 10 ml sterilt vand. Ingen kendt positiv effekt hos patienter under 18 år. Kontraindiceret ved trombocytal <30 x 10 ⁹ /l og andre tilstande med øget blødningsrisiko.	
Monitorering	Som hovedregel ikke nødvendig. Blødningsrisiko er korreleret til stigning i APTT.	
Blødningsrisiko	Øget blødningstendens på grund af antikoagulation og øget fibrinolyse. Forsigtighed ved netop afsluttet trombolysbehandling (< 3 dage) og behandling med antikoagulantia (< 7 dage). Invasive procedurer » Kirurgi: 2 timers pause før indgreb og genopstart af behandling såfremt der ikke er tegn på blødning. » Epiduralkateter: undlad behandling med rAPC eller fjern epiduralkatetret og vent 12 timer før rAPC-behandling. Mindre, invasive procedurer » CVK/Swan-Ganzkateter-anlæggelse » Intubation » Lumbalpunktur » Perkutan drænage » Sinuspunktur For ovennævnte procedurer gælder: rAPC-pause i 2 timer før proceduren. Genopstart behandling 2 timer senere, såfremt der ikke er tegn på blødning. Anlæggelse af invasivt arteriestryk rAPC-pause i 2 timer før proceduren og umiddelbar genopstart af behandling, såfremt der ikke er tegn på blødning.	
Elimination	Halveringstid: 4 – 6 timer. Plasmaclearance nedsat hos patienter med nedsat lever og nyrefunktion. Dosisreduktion dog sjældent nødvendig. Elimineres ikke ved CVVHDF eller HD.	
Antidot	Ingen. Stop af infusion ved mistanke om overdosis.	
Litteratur	[129;138]	

... fortsat fra side 51

5.10 Cyclooxygenasehæmmere

Cyclooxygenasehæmmere	Acetylsalicylsyre (N02BA01)	Hjerdyl
		Hjertemagnyl
		Magnyl
Beskrivelse	Stoffet hæmmer trombocytens cyklooxygenase enzym, hvorved produktionen af tromboksen A_2 hæmmes irreversibelt. Ved ophør med behandlingen elimineres acetylsalicylsyre (ASA) i løbet af få timer, og trombocytter, der frigøres fra knoglemarven herefter, vil have normal funktion. Da trombocytter normalt har en levetid på ca. 10 dage vil der efter ophør med ASA dagligt produceres 10 % nye, fuldt funktionsdygtige trombocytter. Hos en patient med et trombocytantal på $300 \times 10^9/l$ vil der således efter 3 døgns pause med ASA være $90 \times 10^9/l$ funktionsdygtige trombocytter. Normal hæmostase kan forventes ved $>50 \times 10^9/l$ normalt fungerende trombocytter.	
Dosering	Maksimal trombocythæmmende effekt opnås med dosis på 150 mg eller højere inden for ca. 1 time efter oral indtagelse. Effekten kan vedligeholdes med 75 mg daglig.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Litteraturen har vist, at stoffet kan gives sammen med regional anæstesi. Erfaring ved ikke-kardiologiske operative indgreb er sparsom, men ved koronararterie bypass (CABG) operation øges blødningsrisikoen signifikant og derfor tilrådes 3 dages pause inden operation. Pga risiko for graftokklusion tilrådes behandlingen genoptaget få timer efter CABG. Ved karotiskirurgi øger ASA ikke blødningsrisikoen.	
Elimination	Da ASA elimineres hurtigt fra plasma, kan blødning relateret til ASA behandles med infusion af trombocyt koncentrat.	
Antidot	Ingen	
Litteratur	[8;139-149]	

5.11 Fosfodiesterasehæmmere

Fosfodiesterasehæmmere	Dipyridamol (B01AC07)	Persantin
		Asasantin
Beskrivelse	Dipyridamol er en vasodilatator og en svag trombocyt funktionshæmmer, idet stoffet hæmmer trombocytens cyklisk nukleotid fosfodiesterase og adenosinoptagelsen. Der er fundet en additiv effekt ved kombination med ASA hos patienter med transitorisk cerebral iskæmi (TCI) og apopleksi, hvorved risikoen for (ny) apopleksi nedsættes.	
Dosering	Persantin: 100 mg x 4 dgl. Persantin R: 200 mg x 2 dgl.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Dipyridamol har overvejende vasodilaterende effekt. Der er ingen øget blødningsrisiko. Vedr. dipyridamol + ASA: se under acetylsalicylsyre	
Elimination	Halveringstiden er ca. 10 timer	
Antidot	Ingen	
Litteratur	[8;150;151]	

... fortsat fra side 53

5.12 ADP-receptorhæmmere

Thienopyridiner	Clopidogrel (B01AC04)	Plavix
Beskrivelse	Clopidogrel er et prodrug med hepatisk omdannelse til aktiv metabolit, som irreversibelt hæmmer trombocytens P2Y12 receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocyt-aktivering og -aggregation.	
Dosering	Effekten på trombocytten opnås 3-4 timer efter 300-600 mg clopidogrel og vedligeholdes med 75 mg daglig. Der er relativt stor individuel variation i effekten af clopidogrel hos behandlede patienter.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Ved ophør med clopidogrel normaliseres trombocytfunktionen gradvis. Da metabolitten elimineres væsentligt langsommere end ASA, kræves 5-7 dages pause med behandlingen for at opnå god trombocytfunktion. Ved koronar bypass kirurgi uden forudgående pause med clopidogrel er der observeret øget per- og postoperativ blødning, øget transfusionsbehov og en ca 7 gange øget risiko for reoperation på grund af blødning.	
Elimination	Halveringstid for hovedmetabolitten er 8 timer	
Antidot	Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg i.v. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	
Litteratur	[71;82-85]	

Thienopyridiner	Prasugrel (B01AC22)	Efient
Beskrivelse	Prasugrel er et prodrug med hepatisk omdannelse til aktiv metabolit, som irreversibelt hæmmer trombocytens P2Y12 receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocyt-aktivering og -aggregation.	
Dosering	Effekten på trombocytterne opnås 1 time efter 60 mg prasugrel og vedligeholdes med 10 mg daglig, dog kun 5 mg dgl til patienter >75 år eller < 60 kg.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Ved ophør med prasugrel normaliseres trombocytfunktionen gradvis. Da metabolitten elimineres væsentligt langsommere end ASA, kræves 5-7 dages pause med behandlingen for at opnå god trombocytfunktion. Ved koronar bypass kirurgi uden forudgående pause med prasugrel er der observeret øget per- og postoperativ blødning, øget transfusionsbehov.	
Elimination	Halveringstid for hovedmetabolitten er ca 7½ time (2-15 timer)	
Antidot	Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg i.v. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	
Litteratur	[152-154]	

5.12 ADP-receptorhæmmere (fortsat)

Cyklopentyltriazolopyrimidiner	Ticagrelor (B01AC24)	Brilique
Beskrivelse	Ticagrelor er en selektiv, direkte virkende, reversibel hæmmer af trombocytens P2Y12 receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocyt-aktivering og -aggregation.	
Dosering	Effekten på trombocytten opnås 1,5-3 timer efter oral indtagelse. Ved behandling med 90 mg x 2 dgl opnås en hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregation på 70-90% i op til 8 timer, hvorefter effekten langsomt aftager.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Da effekten af ticagrelor er reversibel, normaliseres trombocytfunktionen gradvis i takt med eliminationen af ticagrelor og den aktive hovemetabolit. Øget blødningsrisiko ved nedsat leverfunktion og ved samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir). I PLATO studier indgik 18.624 patienter, hvor af 13.408 patienter blev randomiseret til ticagrelor (bolus 180 mg efterfulgt af 90 mg x 2 dgl) og clopidogrel (bolus 300-600 mg efterfulgt af 75 mg dgl) i forbindelse med invasiv strategi for akut koronart syndrom, var der ingen forskel på hyppigheden af blødningskomplikationer i de to grupper (Ticagrelor: 11,6%. Clopidogrel: 11,5%)	
Elimination	Metaboliseres i leveren med CYP3A4 som det vigtigste enzym. Halveringstiden for ticagrelor er ca 7 timer og for hovedmetabolitten ca. 8,5 timer.	
Antidot	Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg i.v. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	
Litteratur	[155;156]	

... fortsat fra side 55

5.13 Glykoprotein IIb/IIIa-receptor hæmmere

Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere	Abciximab (B01AC13)	ReoPro
	Eptifibatid (B01AC16)	Integrillin
Beskrivelse	Glykoprotein IIb/IIIa receptorer er vigtige for trombocyttaggregationen, idet fibrinogen bindes til receptorerne og danner "bro" mellem trombocytterne. Abciximab er et human-murint antistoffragment, som bindes irreversibelt til receptoren med en hæmmende effekt, som vedvarer i trombocytens levetid. Eptifibatid er et cyklisk heptapeptid, som hæmmer receptoren reversibelt.	
Dosering	Begge midler skal gives intravenøst og indikationen er kortvarig behandling (½-3 dage) hos patienter med akut koronart syndrom, som er behandlingsrefraktære under sædvanlig behandling, og som skal invasivt undersøges og eventuelt behandles.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Efter seponering af eptifibatid vil trombocytfunktionen være normaliseret i løbet af ca. 4 timer, mens der efter ophør med abciximab resterer en ca. 50% hæmning 24 timer efter seponering	
Elimination	Eptifibatid: halveringstiden er 2,5 timer Abciximab: effekten vedvarer hele trombocytens levetid. Ved normal trombocytproduktion restitueres normal trombocytfunktion i løbet af 2-5 dage.	
Antidot	Ingen Trombocyt koncentrat kan anvendes for at forebygge blødningskomplikationer, hvis det er nødvendigt at operere patienter inden for 24 timer efter seponering af abciximab. Ved alvorlig blødning kan overvejes DDAVP 0,3 mikrogram/kg IV, som ved ved kritisk blødning suppleres med trombocyt koncentrat 10-20 ml/kg i.v. Ved livstruende blødning kan overvejes rFVIIa.	
Litteratur	[147;157-159]	

5.14 Syntetiske prostacykliner

Syntetiske prostacykliner	Epoprostenol (B01AC09)	Flolan
Beskrivelse	Prostacyclin (PGI ₂). Syntetisk fremstillet, naturligt forekommende prostacyclin med trombocytfunctions-hæmmende og kardilaterende virkning. Virker via cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Virkningsmekanisme forskellig fra NO. Anvendes bl. a. ved pulmonal hypertension og til forebyggelse af koagulation i hæmodialyseapparater, når heparin er kontraindiceret. Kan gives som inhalation eller infusion	
Dosering	Medicinblanding til inhalation er den samme som til infusion. 0,5 mg flolan-pulver, 50 ml solvens giver en styrke: 10 mikrogram pr. ml. Holdbarhed: 12 timer » startdosis: 2,0 nanogram/kg/minut » dosisområde: 1 – 40 nanogram/kg/minut » sædvanlig dosis: 4 – 6 nanogram/kg/minut » infusion gives via selvstændig iv adgang pga pH-følsomhed/ustabilitet	
Montering	Ingen.	
Blødningsrisiko	Hindrer trombedannelse. Evt. opløses allerede dannede tromber. Forøget blødningsrisiko, men på grund af den meget korte halveringstid svinder blødningstendens hurtigt ved ophør med behandlingen.	
Elimination	Udskilles renalt. T _{1/2} : fra 0,5 – 3 min.	
Antidot	Ingen.	
Litteratur	[160]	

... fortsat fra side 57

5.15 Fibrinolytika

Fibrinolytika	Alteplase (BO1AD02)	Actilyse
	Reteplase (BO1AD07)	Rapilysin
	Alteplase (BO1AD02)	Actilyse
Beskrivelse	Fibrinolytika aktiverer plasminogen til plasmin, der enzymatisk nedbryder fibrin	
Dosering	<p>AMI: Alteplase: 15 mg iv som bolus over 2 min, efterfulgt af 0,75 mg/kg legemsvægt over 30 min og derefter 0,5 mg/kg legemsvægt over 60 min. Behandlingen kombineres med i.v. UFH infusion eller s.c. LMH behandling. Reteplase: 10 IE iv som bolus 2 gange med 30 min. interval. Behandlingen kombineres med i.v. UFH infusion eller s.c. LMH behandling. Tenecteplase: Enkelt i.v. bolus 30-50 mg vægtbaseret dosering. Behandlingen kombineres med i.v. UFH infusion eller s.c. LMH behandling.</p> <p>UFH i.v. bolus på 60 IE/kg (højst 4000 IE) initialt efterfulgt af i.v. vedligeholdelsesinfusion på 12 IE/kg/time (højst 1000 IE/time) i 48 timer. APTT på 1,5 – 2,0 gange udgangsværdien tilstræbes. eller LMH initialt eks. Enoxaparin 30 mg i.v. + 1 mg/kg s.c. efterfulgt af 1 mg/kg (hos ældre 0,75 mg/kg) s.c. x 2 dagligt. i 72 timer.</p> <p>Akut iskæmisk apopleksi Alteplase: 0,9 mg/kg legemsvægt, højst 90 mg iv over 60 min. 10% af dosis gives som bolus</p>	
Monitorering	Ingen Ved samtidig anvendelse af heparin måles APTT	
Blødningsrisiko	Alle ikke-akutte indgreb bør udskydes til 24-36 timer efter behandlingsophør. På grund af blødningsrisiko påbegyndes antitrombotisk behandling efter fibrinolyse i forbindelse med akut iskæmisk apopleksi først efter 24 timer.	
Elimination	Halveringstider: Alteplase: 5 min Reteplase: 18 min Tenecteplase: 25 min.	
Antidot	Tranexamsyre hæmmer aktiveringen af plasminogen og i høje doser ligeledes plasmin direkte. Kan gives i.v. til ophævelse af fibrinolyseaktiviteten. Den behandlingsinducerede mangel på fibrinogen og faktor VIII substitueres derefter ved infusion af friskfrosset plasma og evt. fibrinogenkoncentrat.	
Litteratur	[161;162]	

6. Retningslinjer for regulering af antitrombotisk behandling

6.1 Elektive invasive procedurer

Antitrombotiske midler	Generelt	Neuraksial blokade
Warfarin (Marevan®), ≥2,5 mg dgl.	Kontrollér INR 4-7 dage præoperativt. Der stiles efter INR <2,0 ved 3 dages pause; dog længere pause, hvis INR er over terapeutisk niveau. INR på operationsdagen: >2,9: Operationen udsættes. 1,5-2,9: Indgreb, hvor der ikke er høj blødningsrisiko, kan udføres. Giv FFP ved påfaldende blødning. <1,5: Alle indgreb kan udføres. Warfarin genoptages i patientens sædvanlige dosis om aftenen på operationsdagen. Giv LMH i profylaksedosis eller som overlappende behandling (se nedenfor).	Præoperativ INR skal være <1,5
Warfarin (Marevan®), <2,5 mg dgl. eller Phenprocoumon (Marcoumar®)	Kontrollér INR 10-14 dage præoperativt. Der stiles efter INR <2,0 ENTEN ved 5-7 dages pause, hvor der til patienter med høj tromboseisiko gives overlappende LMH i pausen, ELLER ved neutralisering af VKA-effekten under fortsat VKA-behandling med tabl Menadion 5-10 mg givet 36 timer præoperativt. INR på operationsdagen: Se forholdsregler ovenfor. Giv LMH i profylaksedosis eller som overlappende behandling (se nedenfor).	Præoperativ INR skal være <1,5
Dalteparin (Fragmin®) Enoxaparin (Klexane®) Tinzaparin (Innohep®)	Kirurgi kan udføres umiddelbart efter sc injektion af lav profylaksedosis (2.500-3.500 IE), 12 timer efter høj profylaksedosis (4.000-5.000 IE) og 20-24 timer efter terapeutisk dosering (150-240 IE/kg*døgn). Ved overlappende LMH under VKA-pause gives terapeutisk dosis af LMH fra 2 dage efter påbegyndt VKA-pause og indtil 20-24 timer præoperativt, fordelt på 2 daglige injektioner. I operationsdøgnet og det følgende døgn gives profylaksedosis. Hvis der ikke er betydende blødning, gives herefter terapeutisk dosis, indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst 2 dage.	Neuraksial blokade kan anlægges umiddelbart efter sc injektion af lav profylaksedosis, 12 timer efter høj profylaksedosis og 24 timer efter terapeutisk dosering.
Dabigatran (Pradaxa®) Rivaroxaban (Xarelto®)	Se afsnit 6.3	Se skema side 66
Acetylsalicylsyre	3 dages pause forud for større operationer hos patienter med normalt trombocytal. 7 dages pause ved trombocytopeni.	Ingen særlige forholdsregler.
Clopidogrel (Plavix®) Prasugrel (Efigent®)	5 dages pause forud for invasive procedurer hos patienter med normalt trombocytal. 7 dages pause ved trombocytopeni. 7 dages pause.	7 dages pause.
Ticagrelor (Brilique®)	Pause 24-72 timer inden elektiv kirurgi.	Erfaring savnes
Dipyridamol (Persantin®)	Medfører ikke øget per-/postoperativ blødning.	Ingen særlige forholdsregler

*herunder også andre invasive procedurer med høj risiko for invaliderende eller letal blødning. Forkortelser: FFP: Friskfrosset plasma, INR: International normaliseret ratio, LMH: Lavmolekylært heparin, VKA: Vitamin K-antagonist.

... fortsat fra side 59

6.2 Akut kirurgi

Retningslinjer for regulering af antitrombotisk behandling ved akut kirurgi	
Antitrombotiske midler	Fremgangsmåde
Alle (generelle retningslinjer)	Den antitrombotiske behandling seponeres eller pauseres. Overvej brug af antidot, hvis sådan findes. Tag blodprøver til screening for hæmostasedefekter (trombocytal, APTT, INR, fibrinogen). Operation udføres med mindst mulig traume og omhyggelig kirurgisk hæmostase. Giv FFP ved mistanke om koagulationsdefekt og trombocyttransfusion ved mistanke om trombocyt-dysfunktion. Overvej brug af topiske hæmostasemidler ved lokaliseret blødning. Overvej brug af faktor VIIa (Novoseven®) 30-100 µg/kg iv. ved behandlingsresistent blødning.
Antikoagulantia	
Warfarin (Marevan®) Phenprocoumon (Marcoumar®)	Ved høj INR gives friskfrosset plasma (FFP) 20-30 ml/kg. Ved risiko for overloading kan der i stedet gives PCC 20-30 IE/kg eller faktor VIIa (Novoseven®) 10-20 µg/kg iv. Endvidere gives phytomenadion 2-5 mg iv for at modvirke rebound-effekt af VKA
Dalteparin (Fragmin®) Enoxaparin (Klexane®) Tinzaparin (Innohep®) Ufraktioneret heparin	Kan neutraliseres med protaminsulfat: 1 mg neutraliserer 100 IE heparin. Der gives protaminsulfat svarende til 75%, 50% eller 25% af den givne heparindosis, afhængigt af om der er gået <3 timer, 3-6 timer eller 6-12 timer siden sidste heparininjektion. Overdosering af protaminsulfat kan i sig selv medføre blødningstendens.
Fondaparinux (Arixtra®)	Ingen antidot. Eliminationshalveringstid: 17-21 timer. Den antikoagulerende effekt kan vurderes ved bestemmelse af anti-faktor Xa, men ikke ved almindelig hæmostasescreening. Giv FFP 10-20 ml/kg ved blødning.
Bivalirudin (Angiox®)	Ingen antidot. Giver sjældent væsentlige blødningsproblemer på grund af den relativt korte eliminationshalveringstid (20-40 min.).
Drotrecogin alfa, aktivret (Xigris®)	Ingen antidot. Eliminationshalveringstider: $t_{1/2}$ 13 min, $t_{1/2}$ 1,6 time. Blødningsrisikoen aftager således relativt hurtigt efter behandlingsophør og kan vurderes ved bestemmelse af APTT. Giv FFP 10-20 ml/kg ved påfaldende blødning.
Dabigatran (Pradaxa®) Rivaroxaban (Xarelto®)	Se afsnit 6.3
Trombocyt hæmmere	
Abciximab (ReoPro®)	Ingen antidot. Effektiv trombocyttaggregation opnås gradvis i løbet af 48 timer efter seponering. Hvis kirurgi skal udføres umiddelbart efter ophør, gives terapeutisk trombocyttransfusion (mindst $5,5 \cdot 10^{11}$ trombocytter).
Tirofiban (Aggrastat®) Eptifibatid (Integrilin®)	Som ovenfor, men trombocyttaggregationen normaliseres hurtigere efter ophør (4-6 timer).
Clopidogrel (Plavix®) Prasugrel (Efient®) Ticagrelor (Brilique®)	Ingen antidot. Hvis kirurgi skal udføres umiddelbart efter ophør, gives terapeutisk trombocyttransfusion (mindst $5,5 \cdot 10^{11}$ trombocytter). Evt. supplerende trombocyttransfusion efter elimination af hovedmetabolitten ($t_{1/2}$: ca 8 timer).
Acetylsalicylsyre	Ingen antidot. Trombocyttransfusion er sjældent nødvendigt.
Dipyridamol (Persantin®)	Medfører ikke øget blødning.
Epoprostenol (Flolan®)	Blødningstendens ophører hurtigt ved behandlingsophør, da $T_{1/2}$ er ca 2 min.
Fibrinolysemidler	
Alteplase (Actilyse®) Retepase (Rapilysin®) Streptokinase (Streptase®) Tenecteplase (Metalyse®)	Fibrinogen og faktor VIII er nedsat i ca et døgn efter systemisk trombolysebehandling. Hvis kirurgi skal foretages tidligt efter behandlingsophør gives FFP 10-30 ml/kg eller fibrinogenkoncentrat 2-4 g iv. Hvis kirurgi udføres umiddelbart efter ophør med streptokinase gives endvidere tranexamsyre 1 g i.v. Antifibrinolytisk behandling er sjældent nødvendigt ved kirurgi umiddelbart efter ophør med de øvrige fibrinolytika, da disse har kortere halveringstid.

6.3 Forslag til perioperativ dosering af orale, direkte Xa- og trombin-hæmmere

Erfaringerne med præoperativ nedregulering af dosis af de nye orale, direkte faktor Xa- og trombinhæmmere er endnu begrænsede, da behandling med disse midler i de foreliggende kirurgiske studier er indledt postoperativt. Anbefalingerne er derfor overvejende baseret på viden om midlernes farmakokinetik og analogisering til behandling med andre antikoagulerende midler, specielt LMH. LMH kan gives i lav profylaksedosis (2000-3500 IE) umiddelbart præoperativt, mens høj profylaksedosis (4000-5000 IE) giver uacceptabel høj hyppighed af blødningskomplikationer. Behandling med høj profylaksedosis indledes derfor enten 12 timer præoperativt eller 6-12 timer postoperativt.

Ved terapeutisk dosering af LMH gælder, at elektiv kirurgi med høj blødningsrisiko først bør udføres 20-24 timer efter seneste terapeutiske dosis. Intervallet svarer til ca. 5 gange halveringstiden. Tilsvarende bør elektiv kirurgi med høj blødningsrisiko først udføres efter 5 gange halveringstiden ved terapeutisk dosering af dabigatran og rivaroxaban og efter 4 gange halveringstiden ved anvendelse af midlerne i profylaktisk dosering.

Da en væsentlig del af begge midler elimineres renalt, kræves der længere præoperativ pause hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis kreatininclearance er <30 ml/min, anbefales det, at man præoperativt kontrollerer, at koagulationsanalyser, som er følsomme for de anvendte midler, ligger i referenceintervallet. Effekten af dabigatran kan vurderes ved bestemmelse af ecarintid eller ved hjælp af Hemoclot™ Thrombin Inhibitor kit, mens effekten af rivaroxaban vurderes ved bestemmelse af anti-faktor Xa med en metode, der er kalibreret til rivaroxaban. APTT og INR har ringe følsomhed for dabigatran og rivaroxaban og kan derfor ikke anvendes til sikring af, at midlerne er elimineret præoperativt.

Postoperativt genoptages behandling med dabigatran og rivaroxaban i profylaksedosis. Hos patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosis, øges dosis 2-5 dage postoperativt til terapeutisk dosis, hvis der ikke er tegn på blødning.

Forslag til perioperativ dosering for patienter i behandling med dabigatran (Pradaxa®) kan ses i tabel 15 på næste side.

Forslag til perioperativ dosering for patienter i behandling med rivaroxaban (Xarelto®) kan ses i tabel 16 på næste side.



Ved terapeutisk dosering af LMH gælder, at elektiv kirurgi med høj blødningsrisiko først bør udføres 20-24 timer efter seneste terapeutiske dosis. Intervallet svarer til ca. 5 gange halveringstiden ...

... fortsat fra side 61

Forslag til perioperativ dosering for patienter i behandling med dabigatran (Pradaxa®):

» **Tabel 15:** Opdeling af procedurer i højrisiko- og lavrisikoprocedurer

Dabigatran 150 mg x 2 dgl. *	Kreatinin-clearance	Blødningsrisiko	
		Lav	Høj
Præoperativt	>50 ml/min	1½ døgns pause	3 døgns pause
	30-50 ml/min**	2 døgns pause	4 døgns pause
Postoperativt	>50 ml/min	1-4 t. postop.: 110 mg Derefter 110 mg x 2 dgl. Evt. øgning efter 2-3 dage [§]	6-12 t. postop.: 75 mg Derefter 75 mg x 2 dgl. Evt. øgning efter 4-5 dage [§]
	30-50 ml/min**	1-4 t. postop.: 75 mg Derefter 110 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 2-3 dage [§]	6-12 t. postop.: 75 mg Derefter 75 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 4-5 dage [§]

*Den præoperative pause halveres, hvis patienten præoperativt har fået profylaksedosis af dabigatran.

**Gælder også for patienter over 75 år med normal nyrefunktion.

§Øgning af dosis vedrører patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosering.

Forslag til perioperativ dosering for patienter i behandling med rivaroxaban (Xarelto®):

» **Tabel 16:** Perioperativ regulering af terapeutisk rivaroxabanbehandling

Rivaroxaban 20 mg x 1 dgl. *	Kreatinin-clearance	Blødningsrisiko	
		Lav	Høj
Præoperativt	>50 ml/min	1 døgns pause	2 døgns pause
	30-50 ml/min	1½ døgns pause	3 døgns pause
Postoperativt	>30 ml/min	6-10 t. postop.: 10 mg Derefter 10 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 2-3 dage [§]	8-12 t. postop.: 10 mg Derefter 10 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 4-5 dage [§]

*Den præoperative pause halveres, hvis patienten præoperativt har fået profylaksedosis af rivaroxaban.

§Øgning af dosis vedrører patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosering.

7. Procedurespecifikke vejledninger

I de foregående kapitler er der givet generelle retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer, og retningslinjerne er resumeret i 6.1- 6.3.

Ved visse indgreb kan der foreligge særlige omstændigheder, som gør det ønskeligt, at der udarbejdes specifikke retningslinjer for det pågældende indgreb. Der er foreløbig udarbejdet procedurespecifikke vejledninger for:

- » 7.1 Neuraksial blokade
- » 7.2 Gastrointestinal endoskopi med og uden biopsi
- » 7.3 Elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi

7.1 Neuraksial blokade

Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Neuraksial blokade (NAB) er udbredt, men kan være associeret med spinal hæmatom (SH). Spinal hæmatomdannelse er en frygtet komplikation, da den ofte fører til svær og blivende invaliditet. Tidligere blev incidensen skønnet til at være 1:200.000 ved epidural blokade og 1:320.000 ved spinal ænæstesi (163;164). Nyere undersøgelser har dog fundet en endnu højere incidens (1: 20.000 - 1: 30.000), specielt i forbindelse med epidural blokade, anvendt uden for obstetrikken (165-168). Anvendt i obstetrikken er risikoen for udvikling af SH lavere med en incidens for SH1:168.000 efter epidural blokade (169). De sjældne tilfælde af SH i forbindelse med obstetriske indgreb, er ofte associeret til koagulopati i forbindelse med obstetriske komplikationer (eks. større blødning, pre-eklampsi, påvirket leverfunktion).

I forbindelse med spinalænestesi er udviklingen af SH meget sjælden, men i forbindelse med større ortopedisk kirurgisk indgreb (alloplastikoperationer) hos ældre kvinder, er der rapporteret incidenser på 1:4000 for udvikling af SH (167;168;170).

Andre risikofaktorer for SH er karkirurgiske indgreb, nyre- og leverpåvirkning samt koagulopati (170).

Generelt kan risikofaktorerne for udvikling af post-NAB SH ofte relateres til proceduren eller være patient- eller medicinrelateret, men komplikationen ses også hos patienter uden kendte risikofaktorer (171).

■ Risikoen for SH ved anlæggelse af NAB er ca. 10 gange højere, hvis der er besværligheder ved anlæggelsen (gentagne forsøg), og/eller hvis der opstår blødning i forbindelse med anlæggelsen (167;172;173). Hvis NAB gennemføres, bør det overvejes at øge tidsintervallet til administration/genoptagelse af eventuel antitrombotisk behandling. Et andet kritisk øjeblik for udvikling af SH, er ved fjernelse af det epidurale kateter, da hæmostasen kan være kompromitteret i efterforløbet af det operative indgreb.

Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Over halvdelen af de i litteraturen beskrevne tilfælde af spinalt hæmatom i forbindelse med NAB er opstået hos patienter, der er behandlet med antitrombotiske midler (174). Der er derfor de senere år udarbejdet amerikanske, europæiske og skandinaviske retningslinjer, hvor der ret detaljeret er taget stilling til, hvordan antitrombotisk behandling skal håndteres hos patienter, som får anlagt NAB (166;170;175;176). Generelt gælder, at patienten bør have normale hæmostaseforhold ved anlæggelse og fjernelse af kateter til NAB.

LMH blev introduceret som kirurgisk tromboseprofylakse i 1980'erne, og i de første studier af sikkerheden ved brug af LMH fandt man ingen øget hyppighed af spinalt hæmatom. I USA fandt man i løbet af 18 måneder efter markedsføring af enoxaparin 8 tilfælde af spinalt hæmatom hos patienter, der var opereret i NAB, og det blev sandsynliggjort, at årsagen til den øgede hyppighed var, at man i USA anvendte højere doser af enoxaparin (30 mg x 2 dgl.) end i Europa (20 eller 40 mg dgl) (177). Erfaringerne førte til, at

... fortsat fra side 63

man efterfølgende har defineret minimumsintervaller mellem injektion af LMH og anlæggelse af kateter til NAB: 10 timer efter 4.000 - 5.000 IE og 24 timer efter terapeutiske doser (150 - 200 IE/kg). Intervallernes længde er baseret på ekspertvurderinger og kendskab til eliminationshastigheden for LMH. Man bør imidlertid være opmærksom på, at længere intervaller kan være påkrævet hos patienter med nyreinsufficiens, hvor udskillelsen af LMH er nedsat (178).

■ I forhold til tidsinterval fra anlæggelse af kateter til NAB (eller manipulation med kateteret) og til indgivelse af antitrombotisk behandling, er der defineret et rekommanderet minimumsinterval på 6 timer, og et praktisk anvendt tidsinterval på 2-4 timer i de Skandinaviske retningslinjer for NAB (170).



Det anbefales at man venter 6 timer efter kirurgi, inden infusionen genoptages ...

Efter atraumatisk anlæggelse af NAB medfører tromboseprofylakse med UFH kun ringe blødningsrisiko, men efter traumatisk anlæggelse forøger heparin den relative risiko for blødningskomplikation over 100 gange (163). UFH anvendes i dag næsten ikke længere som tromboseprofylakse, men behandlingen i terapidoser (>5000 U; 70 -100 U/kg) anvendes fortsat til forskellige indikationer. I de tilfælde anbefales det, på baggrund af blødningsrisiko, at afbryde heparininfusionen 4 timer før anlæggelse. Samtidig anbefales det at kontrollere, at APTT er normaliseret, og at trombocytallet er normalt inden anlæggelse. Det anbefales ligeledes, at man venter 6 timer efter kirurgi, inden infusionen genoptages (170).

■ Der findes kasuistiske meddelelser, som rapporterer udvikling af SH efter NAB under fortsat og overdoseret VKA-behandling. Samtidig findes der større undersøgelser (n=1000, n=1030), som ikke påviser udvikling af SH ved NAB under fortsat VKA-behandling (INR 2,0) ved vaskulær kirurgi, og som ikke påviser komplikationer ved fjernelse af katetre ved INR mellem 1,5 - 4,3 (179;180). På grund af usikkerheden omkring blødningsrisikoen kræver man arbitrært, at INR skal være <1,5 (163).

■ Fondaparinux er en faktor Xa-hæmmer med lang halveringstid (ca. 17 timer). Kan være betydeligt forlænget ved patienter med nedsat nyrefunktion. Det anbefales, at tromboseprofylakse med fondaparinux indledes 6-24 timer postoperativt. Behandlingen giver således ingen problemer ved anlæggelse af NAB. Blødningsproblemer kan imidlertid opstå ved kateterfjernelse. Aktuelt anbefales et interval på mindst 36 timer fra seneste injektion af fondaparinux til fjernelse af kateter (181). Længere tid ved nedsat nyrefunktion.



Blødningsproblemer kan imidlertid opstå ved kateterfjernelse. Aktuelt anbefales et interval på mindst 36 timer fra seneste injektion af fondaparinux til fjernelse af kateter ...

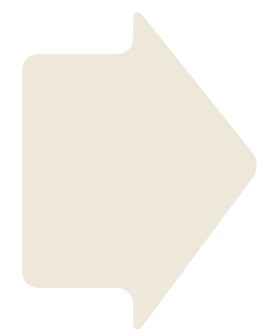
■ For Rivaroxaban og Dabigatran er der ikke rapporteret SH i forbindelse med NAB, men erfaring på området savnes. Anbefalingerne anført i nedenstående tabel tager udgangspunkt i teoretiske overvejelser samt oplysninger fra producenterne.

■ Acetylsalicylsyre anvendt som sekundær profylakse har ringe betydning for blødningsrisikoen i forbindelse med NAB (163). Mere potente trombocyt hæmmende midler som clopidogrel, prasugrel og glykoprotein IIb/IIIa hæmmere kan imidlertid øge blødningsrisikoen, specielt hvis de gives sammen med antikoagulerende midler. Da der ikke findes data vedrørende sikkerheden ved anvendelse af disse midler i forbindelse med NAB, anbefales et interval mellem seneste medicinindgift og anlæggelse/fjernelse af kateter svarende til tiden til reetablering af næsten normal trombocytfunktion, d.v.s. 7 døgn for clopidogrel og prasugrel, 2 døgn for abciximab og 10 timer for eptifibatid (170;182).

■ I forhold til behandling med trombolytika vil trombolyse behandlingen medføre en øget risiko for degradation af organiserede fibrin-clot i den epidurale karvæg, og dermed en øget risiko for hæmatom dannelse. Denne risiko persisterer formentlig i op til 10 dage efter administration af trombolyse behandlingen (166;182). Der er ikke rapporteret om udvikling af SH efter streptokinase, alteplase eller reteplase. En kasuistisk meddelelse beskriver fem tilfælde med SH hos patienter behandlet med urokinase og heparin. Spontane SH er opstået efter behandling med streptase og alteplase behandling. Det vurderes, at man på vital indikation for trombolysebehandlingen kan reducere risikoen for SH ved NAB ved at vente 2 timer efter anlæggelsen af NAB og til indgift af trombolytika. Tidsintervallet fra infusion af trombolytika anbefales for streptokinase og reteplase at være mindst 24 timer. For alteplase 6 timer (170).



Det vurderes, at man på vital indikation for trombolysebehandlingen kan reducere risikoen for SH ved NAB ved at vente 2 timer efter anlæggelsen af NAB og til indgift af trombolytika. Tidsintervallet fra infusion af trombolytika anbefales for streptokinase og reteplase at være mindst 24 timer ...



... fortsat fra side 65

Retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling ved neuraksial blokade		
Generelle retningslinjer	Generelt kræves normale hæmostaseforhold ved anlæggelse og fjernelse af kanyler/kateter. Hvor erfaring savnes kan 5 gange halveringstiden være vejledende for, hvornår lægemidlet er elimineret. Nedenfor er anført krav til mindste interval mellem tidspunkt for administration af antitrombotisk middel og anlæggelse eller fjernelse af kanyler/kateter samt mindste interval fra kanyler/kateterfjernelse til administration af antitrombotisk middel.	
	Medicin » Kanyler/kateteranlæggelse/fjernelse	Kanyler/kateterfjernelse » Medicin
Antikoagulantia		
Warfarin (Marevan®) Phenprocoumon (Marcoumar®)	INR skal være <1,5	INR skal være <1,5
Heparin	IV heparin afbrydes 4 timer inden planlagt kateterfjernelse, og det kontrolleres, at APTT er normaliseret. Tjek Trc	1 time
Dalteparin (Fragmin®) Enoxaparin (Klexane®) Tinzaparin (Innohep®)	Lav profylaksedosis: Ingen pause Høj profylaksedosis: 12 timer Terapeutisk dosis: 24 timer	2-4 timer
Fondaparinux (Arixtra®)	36 timer	6 timer
Bivalirudin (Angiox®)	Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes. 5 x T1/2 (25 min) = 2 timer	4 timer? Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes.
Argatroban (Novastan®)	Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes. 5 x T1/2 (50 min) = 4 timer	4 timer? Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes
Dabigatran etexilat (Pradaxa®)	Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes. 5 x T1/2 (14 t) = 70 timer	4 timer? Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes
Rivaroxaban (Xarelto®)	Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes. 5 x T½ (9 t) = 45 timer	4 timer? Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes
Drotrecogin alfa, aktiveret (Xigris®)	Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes. 5 x T½ (5 t) = 25 timer	12 timer? Forsigtighed tilrådes, da erfaring savnes
Trombocythæmmere		
Abciximab (ReoPro®)	48 timer	2 timer
Eptifibatid (Integrelin®)	10 timer	2 timer
Clopidogrel (Plavix®) Prasugrel (Efient®)	7 dage	6 timer
Ticagrelor (Brilique®)	5 dage	6 timer
Acetylsalicylsyre	Pause kræves ikke	Pause kræves ikke.
Dipyridamol (Persantin®)	Pause kræves ikke	Pause kræves ikke
Epoprostenol (Flolan®)	30 min.? Erfaring savnes	Erfaring savnes
Fibrinolysemidler		
Alteplase (Actilyse®) Reteplase (Rapilysin®) Streptokinase (Streptase®) Tenecteplase (Metalyse®)	6 timer Formentlig mindst 1 døgn, men erfaring savnes.	10 dage

7.2 Gastrointestinal endoskopi med og uden biopsi

Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Blødningsrisikoen vurderes ud fra oplysninger om den patientrelaterede blødningstendens, co-morbiditet og især ud fra det planlagte indgreb.

■ I de i afsnit 5 nævnte retningslinjer har man opdelt de endoskopiske procedurer i lavrisiko og højrisikoprocedurer (se tabel 10) i forhold til blødningsrisiko. Højrisikoprocedurerne er procedurer, hvor risikoen for større blødning (hospitalisering, intervention, transfusion, kirurgi) er > 1%, og lavrisikoprocedurer, hvor risikoen for større blødning er < 1% (tabel 11).

■ Diagnostisk endoskopi med eller uden biopsi regnes generelt set for indgreb med lav risiko for blødning (183).

■ I forhold til endoskopi må også forhold som erfaring hos endoskopitøren og den generelle risiko for læsioner ved biopsi, størrelse, morfologi og lokalisation af polyp, overvejes (184).

■ For de patientrelaterede forhold er især alderen associeret til en øget risiko for post-polypektomi blødning (185), men også cholangitis, koagulopati og hemodialyse kan være risikofaktorer for post-polypektomi blødning (186).

■ Forhold som nedsat nyrefunktion, cirrose, koagulopati (erhvervet eller kongenit) og trombocytopeni anses generelt for at øge blødningsrisikoen.

» Hvis de anamnesticke oplysninger giver mistanke om abnorm blødningstendens suppleres der med relevante blodprøver, eventuelt mere specifikke hæmostaseanalyser, rettet mod den kliniske mistanke.

Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Vurdering af blødningsrisikoen ved endoskopi hos patienter i antitrombotisk behandling baserer sig hovedsagelig for VKA-behandlingens vedkommende på retrospektive undersøgelser. Sammenstemmende viser disse studier, at VKA-behandlingen er en uafhængig risikofaktor for

blødning ved colonoskopisk polypektomi (187-189). Hui et al fandt ingen signifikant forskel på INR-værdierne hos de patienter, som blødte efter polypektomi, og de patienter, som ikke blødte (Middel INR 1,41 (interval: 1,09-1,86) vs 1,38 (interval: 1,08-1,84)). Der fandtes heller ingen forskel på alder, lokalisation eller størrelse af polypen og anvendelse af ASA eller NSAID (187).

■ Det vurderes derfor, at lavrisikoindgreb kan udføres under fortsat VKA-behandling, forudsat at denne er stabil med INR 2-3. Derimod bør der, på grund af blødningsrisiko pauseres med warfarin i 3-4 dage før procedurer ved højrisikoindgreb, hvis indikationen for den antitrombotiske behandling og dermed TE-risikoen tillader dette. For patienter med høj risiko for trombose (se tabel 6) anvendes heparin-bridging med terapidoser af LMH som administreres som beskrevet i kapitlet om heparin bridging.

Behandling med ASA og NSAID (nabumetone) viste i et stort case-control studie (20.636 patienter) ingen forskel i risikoen for en blødning postoperativt efter polypektomi (190). Andre studier har støttet dette fund (187-189). Det anbefales, at ASA og NSAID kan fortsættes uændret uafhængig af indgreb (191).

Behandling med thienopyridiner (clopidogrel og prasugrel) giver typisk mere blødningstendens end ASA og NSAID. Transbronkiale biopsier (TBB) under behandling med clopidogrel er rapporteret at være forbundet med betydelig blødningsrisiko (192). Blandt 604 patienter, der fik foretaget TBB, opstod der blødningskomplikation hos 16 af 18 patienter (89%), der fik clopidogrel, og hos 12 af 12 patienter (100%), der fik clopidogrel i kombination med ASA (192).

■ En retrospektiv undersøgelse af patienter, der fik foretaget polypektomi, tyder på, at clopidogrel-behandling hos disse patienter langt sjældnere er forbundet med blødningskomplikationer (193). Blødning under indgrebet blev observeret hos 3/142 (2,1%) i clopidogrelbehandling og hos 26/1243 (2,1%), som ikke fik clopidogrel. Blødning efter indgrebet sås hos henholdsvis

... fortsat fra side 67

3,5% og 1,0% (p = 0,02). Alle clopidogrelbehandlede patienter, som fik senblødninger, fik også ASA/NSAID. Forfatterne anbefaler, at vel-indiceret clopidogrelbehandling ikke pauseres i forbindelse med polypektomi, men at man undgår dobbelt trombocythæmning, d.v.s. holder pause med ASA/NSAID. Med det begrænsede antal patienter er undersøgelsen dog for lille til, at man kan drage faste konklusioner på området.

Patienter i behandling med prasugrel skal formentlig håndteres på samme måde som patienter i behandling med clopidogrel, men erfaring på området savnes.

■ Erfaring med de nye Xa- og IIa-antitrombotika savnes.

Genoptagelse af den antitrombotiske behandling:

Warfarin kan genoptages i vedligeholdelsesdosis om aftenen efter det invasive indgreb.

■ Pauserede trombocythæmmere kan genoptages dagen efter det invasive indgreb, hvis der ikke er tegn på postoperativ blødning. I de tilfælde hvor den antitrombotiske behandlingspause forlænges, skal det gøres efter nøje overvejelser af risikoen for tromboemboli uden antitrombotisk behandling.



Med det begrænsede antal patienter er undersøgelsen dog for lille til, at man kan drage faste konklusioner på området ...

» **Tabel 17: Blødningsrisiko ved endoskopiske procedurer**

Procedure	Risk of bleeding
Low risk of bleeding (<1%)	
<i>Diagnostic endoscopy with or without biopsy</i>	
EGD*	0.01-0.13% (22)
Double balloon enteroscopy	0.1% (23)
Colonoscopy	0-0.02% (24,25)
Biliary/pancreatic stent without sphincterotomy	0.26% (26)
Endosonography without FNA**	— ^a
Wireless capsule endoscopy	— ^a
High risk of bleeding (≥1%)	
Polypectomy	
Gastric	7.2% (27)
Duodenal/ampullary	
1-3 cm	4.5% (28)
>3 cm	10.3% (28)
Colonic	0.7-3.3%(24,29,30)
Endoscopic mucosal resection	22% ^b (31)
Biliary sphincterotomy	2.0-3.2% (32,33)
Pneumatic/balloon dilatation in achalasia	1.7% ^c (34)
Esophageal stenting	0.5-5.3% (36-38)
PEG***	2.5% (39)
Endosonography with FNA*	1.3-6% ^d (40-42)
Laser ablation and coagulation	1.1% (43)
Variceal sclerotherapy	4-25.4% (44, 45)
Variceal band ligation	2.4-5.7% ^e (45,46)
Thermal ablation and coagulation	5% (47)
*EGD: Esophagogastroduodenoscopy	
** FNA: Fine-needle aspiration	
*** PEG: Percutaneous endoscopic gastrostomy	
^a Limited data, presumed negligible	
^b Majority of bleeding in lesions >2 cm	
^c Minor bleeding is reported commonly with balloon and bougie dilators	
^d Negligible for solid lesions	
^e Less ulceration in band ligation	

Fra Kwok & Faigel (194).

7.3 Elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi

Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Blødningsrisikoen vurderes bedst ud fra anamnesticke oplysninger om blødningstendens og lungesygdommens art. Kun hvis anamnesen giver mistanke om blødningstendens, eller hvis patienten er i antitrombotisk behandling, suppleres den kliniske vurdering med blodprøver til bestemmelse af trombocytal, APTT, INR og eventuelt andre hæmostaseanalyser (144;195). Incidensen af alvorlig blødning efter transbronkial biopsi (TBB) er generelt <1 % (144). Ved diffus lungesygdom og ved respiratorbehandling er risikoen for blødning >50 ml dog noget højere: 1,6-4,4 % (144;196).

Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Vurdering af blødningsrisikoen ved bronkoskopi og TBB på patienter i antitrombotisk behandling er baseret på få kohorteundersøgelser, små patientserier og kasuistiske meddelelser. Dyreeksperimentelle undersøgelser på grise har givet resultater, som næppe kan overføres til den humane klinik. Atten grise, som fik foretaget TBB under AK-behandling, fik ingen blødning i bronkierne trods INR >10 (197). Hos andre atten grise, som blev randomiseret til 1 uges behandling med clopidogrel eller clopidogrel og acetylsalicylsyre forud for TBB, fandtes ikke øget hyppighed af bronkieblødning ved sammenligning med TBB udført inden behandlingen (198).

Hos patienter i AK-behandling bør INR på undersøgelsestidspunktet være <2,5 (196). Nogle kræver lavere INR, men værdien heraf er ikke dokumenteret (195;196;199). Behandling med acetylsalicylsyre synes ikke at øge hyppigheden af blødning ved TBB (144;196). Derimod er TBB under behandling med clopidogrel rapporteret at være forbundet med betydelig blødningsrisiko (192). Blandt 604 patienter, der fik foretaget TBB, opstod der blødningskomplikation hos 16 af 18 patienter (89%), der fik clopidogrel, og hos 12 af 12 patienter (100%), der fik clopidogrel samt acetylsalicylsyre (192).



Vurdering af blødningsrisikoen ved bronkoskopi og TBB på patienter i antitrombotisk behandling er baseret på få kohorteundersøgelser, små patientserier og kasuistiske meddelelser ...



... fortsat fra side 69

Retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling ved elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi	
Warfarin (Marevan®), ≥2,5 mg dgl.	Kontrollér INR 4-7 dage inden undersøgelsen. Der stiles efter INR <2,0 ved 2-3 dages pause; dog længere pause, hvis INR er over terapeutisk niveau. INR på undersøgelsesdagen: ≥2,5: Undersøgelsen udsættes. <2,5: Undersøgelsen udføres. Warfarin genoptages i patientens sædvanlige dosis om aftenen på undersøgelsesdagen.
Warfarin (Marevan®), <2,5 mg dgl. eller Phenprocoumon (Marcoumar®)	Kontrollér INR 7-14 dage inden undersøgelsen. Der stiles efter INR <2,0 ENTEN ved 5-7 dages pause; hvor der gives overlappende LMH i pausen, ELLER ved neutralisering af VKA-effekten under fortsat VKA-behandling med tabl Menadion 5-10 mg givet 36 timer inden undersøgelsen. INR på undersøgelsesdagen: Se forholdsregler ovenfor. Giv LMH i profylaksedosis eller som overlappende behandling (se nedenfor).
Dalteparin (Fragmin®) Enoxaparin (Klexane®) Tinzaparin (Innohep®)	Undersøgelsen kan udføres umiddelbart efter sc injektion af lav profylaksedosis (2.500-3.500 IE), 12 timer efter høj profylaksedosis (4.000-5.000 IE) og 20-24 timer efter terapeutisk dosering (150-240 IE/kg*døgn). Til patienter med høj tromboseisiko (se tabel 6) gives heparin bridging med terapeutisk dosis af LMH, fordelt på 2 daglige injektioner, efter påbegyndt VKA-pause og indtil 20-24 timer inden undersøgelsen. I undersøgelsesdøgn og det følgende døgn gives profylaksedosis. Hvis der ikke er blødning, gives herefter terapeutisk dosis, indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst 2 dage.
Dabigatran (Pradaxa®) Rivaroxaban (Xarelto®)	Erfaring savnes
Acetylsalicylsyre	Ingen pause.
Clopidogrel (Plavix®) Prasugrel (Efient®)	5 - 7 dages pause før bronkoskopi. I pausen gives evt overlappende LMH, afhængigt af indikationen for thienopyridin behandling.
Dipyridamol (Persantin®)	Ingen pause.

8. Rekommandationer

Niveauer for rekommandationer og evidens

Til beskrivelse af dokumentationsniveau for anbefalinger er anvendt samme princip som i The Eight ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (200).

- Grad 1 rekommandationer er anbefalinger, hvor der skønnes at være en sikker nettogevinst ved anvendelse af den beskrevne metode, mens nettogevinsten skønnes usikker ved grad 2 rekommandationer.
- Den metodologiske styrke af de tilgrundliggende studier er angivet ved tilføjelse af et bogstav. Højeste styrke har A, hvor dokumentationen er skaffet ved veltilrettelagte og velgennemførte

randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) med éntydige resultater. Ved styrke B er dokumentationen baseret på RCT med inkonsistente resultater eller metodologiske svagheder. Styrke C repræsenterer resultater af observationelle studier og generaliseringer fra subgrupper af patienter inkluderet i RCT til grupper af patienter med lignende kliniske problemstillinger. Hvis data findes overbevisende, betegnes styrken C+.

- De kliniske implikationer af vurderingerne strækker sig fra 'Stærk anbefaling' (1A, 1B og 1C+) over 'Moderat stærk anbefaling' (1C og 2A) og 'Svag anbefaling' (2B og 2C+) til 'Meget svag anbefaling' (2C).

Grad af rekommandation	Gevinst/risiko Ratio >1	Metodologisk styrke af tilgrundliggende studier	Kliniske implikationer
1A	Sikker	RCT uden begrænsninger	Stærk anbefaling til de fleste patienter uden reservation
1B	Sikker	RCT med metodesvaghed el. inkonsistente resultater	Stærk anbefaling til mange patienter
1C+	Sikker	Ingen RCT, men kraftig evidens fra observationsstudier	Stærk anbefaling til de fleste patienter i de fleste tilfælde
1C	Sikker	Observationsstudier	Moderat stærk anbefaling til de fleste patienter
2A	Usikker	RCT uden begrænsninger	Moderat stærk anbefaling, individuel fortolkning
2B	Usikker	RCT med metodesvaghed el. inkonsistente resultater	Svag anbefaling
2C+	Usikker	Ingen RCT, men kraftig evidens fra observationsstudier	Svag anbefaling, individuel fortolkning
2C	Usikker	Observationsstudier	Meget svag anbefaling, alternativer bør overvejes

... fortsat fra side 71

Generelt

- » Beslutning om præoperativ pause med anti-trombotiske midler bør ikke alene være baseret på en vurdering af patientens risiko for blødningskomplikation i forbindelse med indgrebet, men også inkludere en vurdering af risikoen for tromboemboliske komplikationer under pausen, idet tromboserisikoen i nogle tilfælde kan berettige, at indgrebet foretages trods øget blødningsrisiko **(Grad 1C)**.

Vitamin K-antagonister (VKA)

- » Ved invasive procedurer på patienter i behandling med VKA skal man i forbindelse med proceduren sikre sig, at behandlingsintensiteten er reguleret til passende niveau, idet INR over terapeutisk niveau er forbundet med høj risiko for blødningskomplikationer **(Grad 1A)**.
- » Ved uopsættelige indgreb på patienter, som har INR over terapeutisk niveau, og hvor man ikke kan afvente spontant eller vitamin K-induceret fald i INR, gives frisk-frosset plasma 20-30 ml/kg eller protrombinkomplekskoncentrat (PCC) for at få INR ned i acceptabelt niveau **(Grad 1C)**.
- » Det anbefales, at VKA-behandling nedreguleres til INR <1,5 ved indgreb, hvor blødningskomplikationer erfaringsmæssigt opstår hyppigt eller hvor disse kan få meget alvorlige følger **(Grad 2C)**. Disse *højrisikoprocedurer* omfatter f.eks.:
 - » Neuraksial blokade
 - » Neurokirurgi
 - » Endoskopiske højrisikoprocedurer
 - » Leverbiopsi og andre dybe biopsier med grov kanyler
 - » Operation i rigt vaskulariseret væv (fx thyreoidea, lever, nyre, prostata), større canceroperationer og operationer i inflammæret eller cicatricielt væv
- » Følgende indgreb (*lavrisikoprocedurer*) kan foretages ved INR i terapeutisk niveau:

- » Kataraktoperation **(Grad 1C+)**.
- » Pacemakerimplantation **(Grad 1C+)**.
- » Knoglemarvsbiopsi **(Grad 1C+)**.
- » Mindre mundkirurgiske indgreb og tandekstraktion **(Grad 1C)**.
- » Kutan kirurgi **(Grad 1C)**.
- » Ledpunktur **(Grad 2C)**.
- » Endoskopiske lavrisikoprocedurer **(Grad 2C)**.
- » Transuretral prostataresektion ved laserablation **(Grad 2C)**.
- » Ved indgreb med *intermediær blødningsrisiko* anbefales det at stile efter INR ≤2,0 inden indgrebet **(Grad 2C)**, dog således, at faktisk INR < 2,5 accepteres **(Grad 2C)**.
- » Ved tandekstraktion og mundhulekirurgi anbefales brug af tamponer vædet med tranexamsyre eller mundskylning med en 5% tranexamsyreopløsning til sikring af hæmostase **(Grad 1A)**.
- » Ved pause med VKA før et indgreb bør man tage hensyn til:
 - » At patienter i warfarinbehandling typisk falder til subterapeutisk niveau på 2-4 dage **(Grad 2C)**.
 - » At patienter, som får høj warfarindosis falder hurtigere end dem, der får lav dosis **(Grad 1C)**.
 - » At patienter, som får warfarin falder hurtigere end dem, der får phenprocoumon **(Grad 1A)**.
- » Til patienter med høj risiko for tromboemboli anbefales det, at give overlappende behandling med (lavmolekylært) heparin (*heparin bridging*) i den periode, hvor INR er under terapeutisk niveau **(Grad 1C)**. Heparinbehandlingen bør doseres, så der både tages hensyn til tromboserisiko og blødningsrisiko i forbindelse med indgrebet.
- » Patienter, som har holdt pause med VKA i forbindelse med et indgreb, kan normalt genoptage VKA-behandling med hidtil anvendt ved-

ligeholdelsesdosis straks efter indgrebet, idet der typisk går 4-6 dage, inden INR er tilbage i terapeutisk niveau **(Grad 2C)**.

Lavmolekylært og ufraktioneret heparin (LMH og UFH)

- » LMH medfører en dosisafhængig stigning i risikoen for blødningskomplikationer **(Grad 1A)**. Lave profylaksedoser (2.000 - 3.500 IE sc) kan gives i umiddelbar tilslutning til operative indgreb **(Grad 1A)**.
- » Blødning under behandling med UFH og LMH kan behandles med iv injektion af protaminsulfat. 1 mg protaminsulfat ophæver den trombinhæmmende effekt af 140 IE UFH og LMH, men ikke anti-Xa effekten **(Grad 1A)**.
- » Det anbefales, at neuraksial blokade tidligst anlægges 12 timer efter høj profylaksedosis af LMH (4.000 - 5.000 IE sc) og 24 timer efter terapeutisk dosis (150 - 200 IE/kg sc) **(Grad 2C)**. Efter fjernelse af kateter bør der gå mindst 2 timer inden næste injektion af LMH **(Grad 2C)**.
- » Overlappende behandling med LMH eller UFH (*heparin bridging*) anbefales perioperativt til patienter med høj tromboserisiko i forbindelse med pausering af VKA-behandling. Da *heparin bridging* kun anbefales til patienter med høj tromboserisiko, bør behandlingen gives i terapeutisk dosering præoperativt frem til 24 timer før operationen. Postoperativt gives profylaksedosis indtil hæmostase er sikret, hvorefter terapeutisk dosering genoptages, indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst 2 døgn **(Grad 2C)**.

Trombocythæmmende midler

- » Behandling med clopidogrel eller prasugrel øger risikoen for per- og postoperativ blødning. Ved elektive indgreb bør behandlingen pauses 5-7 dage inden indgrebet **(Grad 1B)**. Hos patienter med særlig høj tromboserisiko, f.eks. patienter med nylig indsat koronar stent, bør

det overvejes om indgrebet kan udsættes eller udføres med kortere eller ingen behandlingspause **(Grad 1C)**.

- » Acetylsalicylsyre kan medføre øget blødnings-tendens ved koronar bypass kirurgi og visse andre operationer. Ved typer af elektiv kirurgi, hvor acetylsalicylsyre erfaringsmæssigt giver øget hyppighed af blødningskomplikationer, anbefales pause med acetylsalicylsyre ≥3 dage før operationen **(Grad 1C)**.
- » Ved neuraksial blokade og karotiskirurgi er der ikke påvist øget hyppighed af blødningskomplikationer ved behandling med acetylsalicylsyre **(Grad 2C)**.
- » Dipyridamol medfører ikke øget blødningstendens ved invasive procedurer **(Grad 1C)**.



Overlappende behandling med LMH eller UFH (heparin bridging) anbefales perioperativt til patienter med høj trombose-risiko i forbindelse med pausering af VKA-behandling ...

9. Referencer

- (1) Nielsen JD, Andersen BS, Nørgaard-Andersen K, Hasenkam JM, Ingerslev J. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. *www.dsth.dk* . 2007.
Ref Type: Internet Communication
- (2) Statistik og analyser. 2010.
Ref Type: Internet Communication
- (3) Godtfredsen J, Lassen JF, Pilegaard HK, Rasmussen LH, Münster AMB, Jespersen J et al. Trombokardiologi. *www.cardio.dk* . 2007.
Ref Type: Internet Communication
- (4) Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized peri-procedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164(12):1319-1326.
- (5) Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163(8):901-908.
- (6) 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(1):63-69.
- (7) Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110(12):1658-1663.
- (8) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
- (9) Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(2):251-269.
- (10) Lakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293(17):2126-2130.
- (11) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):857-867.
- (12) Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118(3):321-333.
- (13) Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526):1903-1912.
- (14) Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9586):493-503.
- (15) Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99(2):295-304.
- (16) Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007; 370(9587):604-618.
- (17) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-272.
- (18) Baudet EM, Oca CC, Roques XF, Laborde MN, Hafez AS, Collot MA et al. A 5 1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. Early and late results of 737 valve replacements in 671 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90(1):137-144.
- (19) Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, Gutterman D. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):600S-608S.
- (20) Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):457S-482S.
- (21) Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):593S-629S.
- (22) Lund O, Nielsen SL, Arildsen H, Ilkjaer LB, Pilegaard HK. [St Jude's bi-leaflet aortic valve prosthesis throughout two decades. Quality profile and risk factors]. *Ugeskr Laeger* 2001; 164(1):55-60.
- (23) Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, Stahle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000; 21(13):1099-1111.
- (24) Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Sacconi S et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004; 110(5):496-500.
- (25) Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(5):1024-1031.
- (26) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of

... referencer fortsat

- Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(25):1661-1665.
- (27) Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):299S-339S.
- (28) Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45(9):1413-1425.
- (29) Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, Jr. et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg* 1998; 133(2):134-139.
- (30) Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8(2):237-242.
- (31) Chitlur M, Lusher J. Standardization of thromboelastography: values and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36(7):707-711.
- (32) Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality assurance and quality control of thrombelastography and rotational Thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36(7):757-763.
- (33) Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12(1):81-87.
- (34) Beinart R, Abu SR, Segev A, Hod H, Guetta V, Shechter M et al. The incidence and clinical predictors of early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2010; 159(1):118-124.
- (35) Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336(21):1506-1511.
- (36) Douketis JD, Woods K, Foster GA, Crowther MA. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. *Thromb Haemost* 2005; 94(3):528-531.
- (37) Kearon C. Management of anticoagulation in patients who require invasive procedures. *Semin Vasc Med* 2003; 3(3):285-294.
- (38) Kearon C, Hirsh J. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. *Arch Intern Med* 2003; 163(20):2532-2533.
- (39) Spyropoulos AC, Jenkins P, Bornikova L. A disease management protocol for outpatient perioperative bridge therapy with enoxaparin in patients requiring temporary interruption of long-term oral anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2004; 24(5):649-658.
- (40) Spyropoulos AC. Perioperative bridging therapy for the at-risk patient on chronic anticoagulation. *Dis Mon* 2005; 51(2-3):183-193.
- (41) Spyropoulos AC, Turpie AG. Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(5):373-379.
- (42) 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(6):1246-1252.
- (43) Caliendo FJ, Halpern VJ, Marini CP, Nathan IM, Patel D, Faust G et al. Warfarin anticoagulation in the perioperative period: is it safe? *Ann Vasc Surg* 1999; 13(1):11-16.
- (44) Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003; 123(4):676-682.
- (45) Daniels PR, McBane RD, Litin SC, Ward SA, Hodge DO, Dowling NF et al. Peri-procedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valve patients. *Thromb Res* 2009; 124(3):300-305.
- (46) Hammerstingl C, Tripp C, Schmidt H, von der RG, Omran H. Peri-procedural bridging therapy with low-molecular-weight heparin in chronically anticoagulated patients with prosthetic mechanical heart valves: experience in 116 patients from the prospective BRAVE registry. *J Heart Valve Dis* 2007; 16(3):285-292.
- (47) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. http://www.sst.dk/publ/publ2007/EFT/BLODTRANSFUSION/vejl_bloodtransfusion.pdf. 2007. Ref Type: Internet Communication
- (48) Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, Galehr E, Jilma-Stohlawetz P, Domanovits H et al. Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 2003; 102(13):4594-4599.
- (49) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008; 101(6):769-773.
- (50) Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9734):23-32.
- (51) Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol* 2007; 82(8):731-735.
- (52) Lethagen S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(1):101-106.
- (53) Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Karevold A, Dale O. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg* 2003; 96(4):923-8, table.
- (54) Pleym H. [Drugs to reduce transfusion needs during surgery]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128(7):829-830.
- (55) Sindet-Pedersen S. Haemostasis in oral surgery – the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. *Dan Med Bull* 1991; 38(6):427-443.
- (56) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Durantau J, Fernandez-Mondejar E et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010; 14(2):R52.
- (57) Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4):622-631.
- (58) Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006; 118(3):313-320.
- (59) Dager WE, King JH, Regalia RC, Williamson D, Gosselin RC, White RH et al. Reversal of Elevated International Normalized Ratios and Bleeding with Low-Dose Recombinant Activated Factor VII in Patients Receiving Warfarin. *Pharmacotherapy* 2006; 26(8):1091-1098.
- (60) Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137(11):884-888.
- (61) OWREN PA, AAS K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. *Scand J Clin Lab Invest* 1951; 3(3):201-208.
- (62) Jespersen J, Hansen MS, Dyerberg J, Ingerslev J, Jensen G, Jorgensen M et al. [Standardized prothrombin time determinations and optimal anticoagulant therapy]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153(5):355-360.
- (63) International Committee for Standardization in Haematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis: ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985; 53(1):155-156.
- (64) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333(1):11-17.
- (65) Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120(11):897-902.
- (66) Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118(7):511-520.
- (67) Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348(9025):423-428.
- (68) Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000; 15(1):56-67.
- (69) Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348(9025):423-428.
- (70) Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322(7):428-432.
- (71) Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105(2):91-99.
- (72) Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 163(8):917-920.
- (73) Cheng HY. Is age a risk factor for warfarin-related major bleeds in elderly patients with atrial fibrillation? *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(7):1155.
- (74) McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Ansell J. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current patterns of use. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7(2):157-163.
- (75) Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(8):1231-1236.
- (76) Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH, Tielsch JM, Petty BG et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1784-1788.
- (77) McCormack P, Simcock PR, Tullo AB. Management of the anticoagulated patient for ophthalmic surgery. *Eye (Lond)* 1993; 7 (Pt 6):749-750.
- (78) Konstantatos A. Anticoagulation and cataract surgery:

... referencer fortsat

- a review of the current literature. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29(1):11-18.
- (79) Hall DL, Steen WH, Jr., Drummond JW, Byrd WA. Anticoagulants and cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1988; 19(3):221-222.
- (80) Weibert RT. Oral anticoagulant therapy in patients undergoing dental surgery. *Clin Pharm* 1992; 11(10):857-864.
- (81) Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000; 131(1):77-81.
- (82) Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(1):27-32.
- (83) Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(2):131-135.
- (84) Todd DW. Anticoagulated patients and oral surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163(10):1242.
- (85) Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash – a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32(5):504-507.
- (86) Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli G, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(1):27-30.
- (87) Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6):518-521.
- (88) Webster K, Wilde J. Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38(2):124-126.
- (89) Lewis KG, Dufresne RG, Jr. A meta-analysis of complications attributed to anticoagulation among patients following cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 2008; 34(2):160-164.
- (90) Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg* 2001; 27(8):756-758.
- (91) Otlej CC, Fewkes JL, Frank W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 1996; 132(2):161-166.
- (92) Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory agents. A prospective study. *Dermatol Surg* 1997; 23(5):381-383.
- (93) Kargi E, Babucco O, Hosnuter M, Babucco B, Altinyazar C. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg* 2002; 26(6):483-485.
- (94) Syed S, Adams BB, Liao W, Pipitone M, Gloster H. A prospective assessment of bleeding and international normalized ratio in warfarin-anticoagulated patients having cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(6):955-957.
- (95) Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004; 30(8):1091-1094.
- (96) Giudici MC, Paul DL, Bontu P, Barold SS. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(3):358-360.
- (97) Goldstein DJ, Losquadro W, Spotnitz HM. Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(9):1730-1734.
- (98) Ahmed I, Gertner E, Nelson WB, House CM, Dahiya R, Anderson CP et al. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *Heart Rhythm* 2010.
- (99) Cheng M, Hua W, Chen K, Pu J, Ren X, Zhao X et al. Perioperative anticoagulation for patients with mechanical heart valve(s) undertaking pacemaker implantation. *Europace* 2009; 11(9):1183-1187.
- (100) Thal S, Moukabary T, Boyella R, Shanmugasundaram M, Pierce MK, Thai H et al. The relationship between warfarin, aspirin, and clopidogrel continuation in the peri-procedural period and the incidence of hematoma formation after device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33(4):385-388.
- (101) Thumboo J, O'Duffy JD. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. *Arthritis Rheum* 1998; 41(4):736-739.
- (102) Salvati G, Punzi L, Pianon M, Valvason C, Schiavon F, Noal N et al. [Frequency of the bleeding risk in patients receiving warfarin submitted to arthrocentesis of the knee]. *Reumatismo* 2003; 55(3):159-163.
- (103) Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol* 2003; 121(6):949-951.
- (104) Eikelboom JW. Bone marrow biopsy in thrombocytopenic or anticoagulated patients. *Br J Haematol* 2005; 129(4):562-563.
- (105) Ihezue CU, Smart J, Dewbury KC, Mehta R, Burgess L. Biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound: relation between warfarin use and incidence of bleeding complications. *Clin Radiol* 2005; 60(4):459-463.
- (106) Kingston TE, Nonnenmacher AK, Crowe H, Costello AJ, Street A. Further evaluation of transurethral laser ablation of the prostate in patients treated with anticoagulant therapy. *Aust N Z J Surg* 1995; 65(1):40-43.
- (107) Kjeldsen J, Pless T, Meisner S, Bytzer P. [Endoscopy in patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy]. *Ugeskr Laeger* 2009; 171(17):1384-1386.
- (108) Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, Davila RE, Jacobson BC, Leighton JA et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and non-aspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(2):189-194.
- (109) Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(7):775-779.
- (110) Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden SM, Tighe R, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57(9):1322-1329.
- (111) Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, Davila RE, Jacobson BC, Leighton JA et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and non-aspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(2):189-194.
- (112) Makar GA, Ginsberg GG. Therapy insight: approaching endoscopy in anticoagulated patients. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(1):43-52.
- (113) Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998; 114(6):1546-1550.
- (114) Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163(20):2469-2473.
- (115) Ozgonenel B, O'Malley B, Krishen P, Eisenbrey AB. Warfarin reversal emerging as the major indication for fresh frozen plasma use at a tertiary care hospital. *Am J Hematol* 2007; 82(12):1091-1094.
- (116) Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 119(5):643-651.
- (117) Lutze G, Heim M. Comparative Investigation of Prothrombin Complex Concentrates: Differences in Levels of Markers Indicating Activation of Coagulation. *J.Thromb.Haemost.* 3[Suppl.1], P1253. 2005. Ref Type: Abstract
- (118) Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 121(1):9-16.
- (119) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2003; 108(1):25-30.
- (120) Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):188S-203S.
- (121) Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001; 102(4):295-309.
- (122) Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991; 78(9):2337-2343.
- (123) Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):311S-337S.
- (124) Cheer SM, Dunn CJ, Foster R. Tinzaparin sodium: a review of its pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 2004; 64(13):1479-1502.
- (125) Dunn CJ, Jarvis B. Dalteparin: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 2000; 60(1):203-237.
- (126) Ibbotson T, Goa KL. Enoxaparin: an update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2002; 62(9):1407-1430.
- (127) Gogarten W. The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(5):545-550.
- (128) Reynolds NA, Perry CM, Scott LJ. Fondaparinux sodium: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism following major orthopaedic surgery. *Drugs* 2004; 64(14):1575-1596.
- (129) Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoglan drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):265S-286S.
- (130) Moen MD, Keating GM, Wellington K. Bivalirudin: a review of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2005; 65(13):1869-1891.
- (131) McKeage K, Plosker GL. Argatroban. *Drugs* 2001; 61(4):515-522.
- (132) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-1151.
- (133) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361(24):2342-2352.
- (134) van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: inter-

... referencer fortsat

- pretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103(6):1116-1127.
- [135] Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009; 29(2):167-181.
- [136] Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, Homering M et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91(5):636-644.
- [137] Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17(7):521-526.
- [138] Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Drotrecogin alfa (activated). *Drugs* 2002; 62(4):617-630.
- [139] Alam M, Goldberg LH. Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg* 2002; 28(11):992-998.
- [140] Connor SE, Wingate JP. Management of patients treated with aspirin or warfarin and evaluation of haemostasis prior to prostatic biopsy: a survey of current practice amongst radiologists and urologists. *Clin Radiol* 1999; 54(9):598-603.
- [141] Enver MK, Hoh I, Chingwundoh FI. The management of aspirin in transurethral prostatectomy: current practice in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88(3):280-283.
- [142] Ferraris VA, Ferraris SP. 1988: Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. Updated in 1995. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(4):1036-1037.
- [143] Gogarten W, Buerkle H, Van Aken H. The use of concomitant antiplatelet drugs during neuraxial anesthesia is contraindicated in Germany. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28(6):585-586.
- [144] Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002; 122(4):1461-1464.
- [145] Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24(8):1125-1128.
- [146] Nielsen JD, Holm-Nielsen A, Jespersen J, Vinther CC, Settgast IW, Gram J. The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy—a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(3):194-198.
- [147] Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):234S-264S.
- [148] Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 1999; 353(9171):2179-2184.
- [149] Tytgat SH, Laman DM, Rijken AM, Klinks R, Voorwinde A, Ultee JM et al. Emboli rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid—a prospective double-blind placebo controlled randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29(2):156-161.
- [150] 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(9523):1665-1673.
- [151] Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, Wong PY, Mee AV, Ivanov J et al. Dipyridamole preserved platelets and reduced blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96(2):332-341.
- [152] Ernest CS, Small DS, Rohatagi S, Salazar DE, Wallentin L, Winters KJ et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2008; 35(6):593-618.
- [153] Jakubowski JA, Payne CD, Brandt JT, Weerakkody GJ, Farid NA, Small DS et al. The platelet inhibitory effects and pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(3):377-384.
- [154] Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30(16):1964-1977.
- [155] Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375(9711):283-293.
- [156] Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(4):259-274.
- [157] Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: A heart surgeon's perspective. *Am Heart J* 1999; 138(4 Pt 2):307-316.
- [158] Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(14):963-981.
- [159] Lecompte T, Hardy JF. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Can J Anaesth* 2006; 53(6 Suppl):S103-S112.
- [160] Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998; 65(4):457-459.
- [161] Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):483S-512S.
- [162] Goodman SG, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington RA. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):708S-775S.
- [163] Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28(3):172-197.
- [164] Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, Davila RE, Jacobson BC, Leighton JA et al. ASGE guide-line: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(2):189-194.
- [165] Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009; 102(2):179-190.
- [166] Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35(1):64-101.
- [167] Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101(4):950-959.
- [168] Moen V, Irestedt L, Dahlgren N. Major complications of central neuraxial block: the Third National Audit Project: some comments and questions. *Br J Anaesth* 2009; 103(1):130-131.
- [169] Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105(2):394-399.
- [170] Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(1):16-41.
- [171] Cullen DJ, Bogdanov E, Htut N. Spinal epidural hematoma occurrence in the absence of known risk factors: a case series. *J Clin Anesth* 2004; 16(5):376-381.
- [172] Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79(6):1165-1177.
- [173] Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996; 43(12):1260-1271.
- [174] Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(5):317-329.
- [175] Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29(2 Suppl 1):1-11.
- [176] Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, Brichant JF, Ickx BE, Gautier P. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; 56(2):139-146.
- [177] Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparin): lessons learned from different dosage regimes in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 111:100-104.
- [178] Ain RJ, Vance MB. Epidural hematoma after epidural steroid injection in a patient withholding enoxaparin per guidelines. *Anesthesiology* 2005; 102(3):701-703.
- [179] Odoom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anaesthesia* 1983; 38(3):254-259.
- [180] Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RR. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res* 2007; 456:133-137.
- [181] Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(12):999-1015.
- [182] Vandermeulen E. Anaesthesia and new antithrombotic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18(3):353-359.
- [183] Yao MD, von Rosenvinge EC, Groden C, Mannon PJ. Multiple endoscopic biopsies in research subjects: safety results from a National Institutes of Health series. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(4):906-910.
- [184] Sorbi D, Norton I, Conio M, Balm R, Zinsmeister A, Gostout CJ. Postpolypectomy lower GI bleed-ing: descriptive analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51(6):690-696.
- [185] DiPrima RE, Barkin JS, Blinder M, Goldberg RI, Phillips RS. Age as a risk factor in colonoscopy: fact versus fiction. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(2):123-125.
- [186] Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19(4):283-287.
- [187] Hui AJ, Wong RM, Ching JY, Hung LC, Chung SC, Sung JJ. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(1):44-48.
- [188] Kim HS, Kim TI, Kim WH, Kim YH, Kim HJ, Yang SK et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(6):1333-1341.

... referencer fortsat

- [189] Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008; 40(2):115-119.
- [190] Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, Hernandez JL, Keate R, Fleischer DE et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9):1785-1789.
- [191] Kwok A, Faigel DD. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(12):3085-3097.
- [192] Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006; 129(3):734-737.
- [193] Singh M, Mehta N, Murthy UK, Kaul V, Arif A, Newman N. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(6):998-1005.
- [194] Kwok A, Faigel DD. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(12):3085-3097.
- [195] Kozak EA, Brath LK. Do "screening" coagulation tests predict bleeding in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy with biopsy? *Chest* 1994; 106(3):703-705.
- [196] British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 Suppl 1:i1-21.
- [197] Brickey DA, Lawlor DP. Transbronchial biopsy in the presence of profound elevation of the international normalized ratio. *Chest* 1999; 115(6):1667-1671.
- [198] Wahidi MM, Garland R, Feller-Kopman D, Herth F, Becker HD, Ernst A. Effect of clopidogrel with and without aspirin on bleeding following transbronchial lung biopsy. *Chest* 2005; 127(3):961-964.
- [199] Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration* 2005; 72(3):285-295.
- [200] Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):123S-131S.



Dansk selskab for Trombose og Hæmostase og redaktionsgruppen takker alle de deltagende selskaber, deres repræsentanter og medlemmerne for et værdifuldt samarbejde omkring udarbejdelsen af disse retningslinjer for varetagelse af den perioperative regulering af antitrombotisk behandling.