



Redaktionsgruppe:

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen

Videncenter for Antikoagulant Behandling

Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

E-mail: joern.dalsgaard.nielsen.01@regionh.dk

Ledende overlæge, dr.med., Steen Elkjær Husted

Medicinsk afdeling Hospitalsenheden Vest

Gl. Landevej 61, 7400 Herning

Lægaardsvej 12, 7500 Holstebro

E-mail: steehust@rm.dk

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

Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest

Gl. Landevej 61, 7400 Herning

Lægaardsvej 12, 7500 Holstebro

E-mail: anmuns@rm.dk

Behandlingsvejledningen er sendt i høring hos 20 videnskabelige selskaber. Fra nederstående selskaber har vi modtaget konstruktive forslag, som er indarbejdet i denne 3. reviderede udgave af vejledningen. Selskaberne har været repræsenteret ved:

Dansk Cardiologisk Selskab

Axel Brandes

Dansk Gastroenterologisk Selskab

Bo Søndergaard

Dansk Karkirurgisk Selskab

Nikolaj Eldrup

Dansk Kirurgisk Selskab

Hans B Rahr

Dansk Lungemedicinsk selskab

Elisabeth Bendstrup

Dansk Neurokirurgisk Selskab

Morten Ziebell

Dansk Ortopædisk Selskab

Ole Ovesen og Henrik Palm

Dansk Radiologisk Selskab

Bo Nyhuus, Søren Torp Pedersen og Hans Henrik Torp Madsen

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin

Jakob Stensballe

Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik

Helle Vibeke Clausen og Jannie Dalby Salvig

Dansk Thoraxkirurgisk Selskab

Thomas Decker Christensen

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Sisse Rye Ostrowski

Dansk Selskab for Otolaryngologi, hoved og halskirurgi

Tejs Ehlers Klug

Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi

Liselotte Ebbesen

Dansk Urologisk Selskab

Bettina Nørby og Claus Dahl

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Anne-Mette Hvas

Forkortelser

ABC	Airway – Breathing – Circulation. Grundlæggende princip ved førstehjælp
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
GFR	Glomerulær filtrationshastighed
H-B	Heparin-bridging
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
INR	International normaliseret ratio
LMH	Lavmolekylært heparin

NAB	Neuroaksial blokade
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence i Storbritannien
NOAK	non-VKA-orale antikoagulantia
NSAID	Non-steriode antiinflammatoriske midler
PCC	Protrombinkomplekskoncentrat
PCI	Perkutan koronar intervention
rFVIIa	Rekombinant, aktiveret factor VII
ROTEM	Tromboelastometri
SE	Standard error
SH	Spinalt hæmatom
STEMI	ST-elevationsmyokardieinfarkt
TBB	Transbronkial biopsi
TCI	Transitorisk cerebral iskæmi
TE	Tromboemboli
TEG	Tromboelastrografi
TRALI	Transfusion related acute lung injury
TTI	Tid i terapeutisk interval
TTP	Trombotisk trombocytopenisk purpura
UFH	Ufraktioneret heparin
VKA	Vitamin K-antagonist
VTE	Venøs tromboemboli
vWF	von Willebrand faktor

Indholdsfortegnelse

	Side
1. Indledning.....	8
1.1. Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning	
1.2. Ændringer siden sidste version	
1.3. Baggrund	
2. Præoperativ risikovurdering	14
2.1. Hæmostatisk balance	
2.1.1. Patientrelateret risiko for tromboemboliske komplikationer	
2.1.1.1. Aterosklerotisk og -trombotiske sygdomme	
2.1.1.2. Atrieflimren/atrieflagren	
2.1.1.3. Hjerteklappoteser	
2.1.1.4. Venøs tromboembolisk sygdom	
2.1.2. Procedurerelateret risiko for tromboemboliske komplikationer	
2.2. Blødningsrisiko	28
2.2.1. Patientrelateret risiko for blødningskomplikationer	
2.2.1.1. Klinisk vurdering af patienten	
2.2.1.2. Hæmostasescreening og tolkning af resultater	
2.2.2. Procedurerelateret risiko for blødningskomplikationer	
2.3. Prognose ved postoperative tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer	
3. Generelle retningslinier for regulering af antitrombotisk behandling ved invasive procedurer	36
3.1. Pausering og neutralisering af antitrombotiske midler inden invasive procedurer	
3.2. Pausering af trombocythæmmere ved invasive procedurer	
3.3. Pausering af VKA ved invasive procedurer med og uden heparin-bridging	
3.4. Pausering af NOAK-behandling ved invasive procedurer	
3.5. Postoperativ dosering af antitrombotiske midler	
3.6. Doseringsplan for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling	
4. Behandling af perioperativ blødning	44
4.1. Akut, ukontrollabel blødning	
4.2. Kontrollabel blødning (blødning uden kredsløbssvigt)	
4.3. Blødningens årsag	
4.4. Hæmostasemonitorering	
4.5. Hæmostatika	
5. Antitrombotiske midler	52

- 5.1. Vitamin-K-antagonister (VKA)
 - 5.1.1. Risiko for blødningskomplikationer under VKA-behandling
 - 5.1.1.1. Indgreb med lav risiko for blødningskomplikationer
 - 5.1.1.1.1. Kataraktoperation
 - 5.1.1.1.2. Mundhulekirurgi og tandekstration
 - 5.1.1.1.3. Kutan kirurgi
 - 5.1.1.1.4. Pacemakerimplantation
 - 5.1.1.1.5. Ledpunktur
 - 5.1.1.1.6. Knoglemarvsbiopsi
 - 5.1.1.1.7. Prostatabiopsi og -resektion
 - 5.1.1.1.8. Endoskopiske lavrisikoprocedurer
 - 5.1.1.1.9. Knæalloplastik i generel anæstesi
 - 5.1.1.1.10. Andre indgreb
 - 5.1.1.2. Indgreb med høj risiko for blødningskomplikationer
 - 5.1.1.3. Indgreb med intermediær risiko for blødningskomplikationer
 - 5.1.1.4. Præoperativ pausering af AK-behandling med warfarin (Marevan[®]) ud fra estimeret blødningsrisiko
 - 5.1.2. Reversering af VKA-behandling
 - 5.1.3. Heparin-bridging, hvornår og hvordan
 - 5.2. Ufraktioneret heparin
 - 5.3. Lavmolekylære hepariner
 - 5.4. Pentasaccharider
 - 5.5. Parenterale, direkte trombinhæmmere
 - 5.6. Orale, direkte trombinhæmmere
 - 5.7. Orale, direkte faktor Xa-hæmmere
 - 5.8. Antitrombin
 - 5.9. Cyclooxygenasehæmmere
 - 5.10. Fosfodiesterasehæmmere
 - 5.11. ADP-receptorhæmmere
 - 5.12. Glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere
 - 5.13. Syntetiske prostacykliner
 - 5.14. Fibrinolytika
6. Retningslinier for regulering af antitrombotisk behandling 97
- 6.1. Elektive invasive procedurer
 - 6.2. Akutte invasive procedurer

	Side
6.3. Perioperativ dosering af NOAK	
6.4. Reversering af NOAK	
6.4.1. Reversering af dabigatran	
6.4.2. Reversering af orale faktor Xa-hæmmere	
7. Procedurespecifikke vejledninger	104
7.1. Neuroaksial blokade	
7.2. Gastrointestinal endoskopi med og uden biopsi	
7.3. Elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi	
7.4. Billeddiagnostiske interventioner	
7.5. Neurokirurgiske indgreb	
8. Rekommandationer	135
9. Litteratur	142

1. Indledning

1.1. Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase etablerede i 2006 en arbejdsgruppe repræsenterende talrige videnskabelige selskaber med det kommissorium at formulere nationale retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer. Målet med retningslinierne 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 tromboserisiko"*. Retningslinjerne blev publiceret i januar 2007(1;1), revideret første gang i 2011, og nu med samme kommissorium, en 3. udgave. DSTH's bestyrelse har udpeget den tidligere redaktionsgruppe bestående af overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, Videnscenter for Anti-koagulant Behandling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler, ledende overlæge, dr. med. Steen Husted, Medicinsk afdeling, Hospitalsenheden Vest samt ledende overlæge, ph.d., Anna-Marie Münster, Klinisk Biokemisk afdeling, Hospitalsenheden Vest.

Redaktionsgruppen har også denne gang besluttet at indbyde og involvere interesserede videnskabelige selskaber, og revisionen har været udsendt til høring i de på forsiden angivne videnskabelige selskaber og er gjort tilgængelig 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 Ændringer siden sidste version

Nye retningslinjer for heparin-bridging. H-B medfører øget blødningsrisiko og ingen reduktion i incidensen af tromboemboliske komplikationer hos patienter med ikke-høj tromboserisiko.

Revideret afsnit om præoperativ vurdering af risiko for perioperativ blødning og tromboemboli.

Revideret afsnit om forholdsregler ved neuroaksial blokade.

Ændringer i oversigt over antitrombotiske midler. *Udgået*: Drotrecogin alfa (aktiveret), Xigris[®]. Tirofiban, Aggrestat[®]. *Nye*: Apixaban, Eliquis[®]. Edoxaban, Lixiana[®]. Idaricizumab, Praxbind[®]. Cangrelor, Kengreal[®].

Nye erfaringer med indgreb under opretholdt eller let nedreguleret VKA-behandling. Perioperativ håndtering af apixaban og edoxaban.

Brug af idarucizumab til ophævelse af den antikoagulerende virkning af dabigatran.

Brug af CHA₂DS₂-VASC-score til vurdering af embolirisiko ved atrieflimren.

1.3 Baggrund

Antallet af patienter i antitrombotisk behandling har gennem de sidste år været stigende. I 2014 var der i Danmark ifølge Sundhedsdatastyrelsen i primærsektoren 526.147 patienter i behandling med midler mod blodpropper (ATC-gruppe B). Langt de fleste, 424.568 patienter, er i antitrombotisk behandling med trombocythæmmere, mens 89.959 patienter er i antikoagulant behandling med vitamin K-antagonister (VKA) og 45.672 patienter i non-VKA orale antikoagulantia (NOAK). Sammenlignet med 2008 er dette en stigning på 9% i antal personer i behandling med antitrombotiske lægemidler. Stigningen ses gennem de sidste 4 år hovedsagelig på forbruget af NOAK, hvorimod forbruget af trombocythæmmere er faldet og VKA stagneret (personlig kommunikation, Sundhedsdatastyrelsen 2015).

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 (Trombo-kardiologirapporten, tabel 1) (2). 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) eller patienter med tidligere

blødning, 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

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, og ved cancerkirurgi, er der på grund af en kraftigere aktivering af det hæmostatiske system en større risiko for tromboemboliske komplikationer (3;4).

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 ved høj risiko for trombose 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 vejledning forsøgt at skabe en oversigt over tilgængelig viden på området og angive så klare retningslinier som muligt, men selv om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling er en daglig og almindelig forekommende udfordring, er evidensen på området under udvikling, men stadig begrænset. Der er flere forbehold, som bør anføres:

Antallet af randomiserede studier er stadig begrænset. De fleste anbefalinger bygger på resultater af observationelle studier med få patienter. Der er dog nyligt tilkommet et vigtigt randomiseret heparin-bridging studie på patienter med relativt lav risiko for trombose (5), der ligesom observationelle studier viser en øget hyppighed af blødning ved anvendelse af "bridging" til patienter med ikke-høj tromboserisiko

(6). Det understreger vigtigheden af individuel risikostratificering, og selekteret indsats i forhold til høj-risiko patienter for trombose, da nødvendigheden af "bridging" intervention under warfarinpause hos disse patienter stadig er uafklaret. Retningslinjerne for perioperative procedurer har derfor, med undtagelser i forhold til specifikke indgreb under opretholdt warfarinbehandling, stadig mere baggrund i traditioner end medicinsk evidens.

Den perioperative blødningsrisiko kan være vanskelig at vurdere, da man i de foreliggende studier har defineret blødningskomplikationer på forskellig vis. En større grad af harmonisering nationalt og internationalt, til gavn for tolkning af data i klinisk praksis, er dog fremkommet i litteraturen gennem de sidste 4-5 år.

Der savnes studier, hvor man separat har vurderet betydningen af patientrelaterede, behandlingsrelaterede og procedurerelaterede risikofaktorer. Studier er undervejs. Inden for kardiologien er den patientrelaterede blødningsrisiko evalueret præoperativt via HAS-BLED score i et mindre kardiologisk studie blandt patienter i længerevarende oral antikoagulationsbehandling, hvor der tilbydes bridging-terapi under invasive indgreb (hertekaterisation, pacemaker implantation, kirurgi). En HAS-BLED score ≥ 3 fandtes forbundet med en signifikant øget risiko for blødning hos disse patienter (7).

Den tromboemboliske risiko er typisk estimeret ud fra den årlige tromboemboliske (TE)-risikorate. Denne kan være overestimeret, idet der er fundet lavere TE-event rater i prospektive observationelle studier. Omvendt har TE-risikogrupper været dårligt defineret, og mange af højrisiko-patienterne har været ekskluderet.

Tidligere har der i litteraturen ikke været en éntydig 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 profylaksedoser) (8-11). Efter den sidste opdatering af perioperativ håndtering af antitrombotisk behandling i ACCP guideline (12), er der fremkommet en større grad af ensartethed vedrørende de anvendte bridging-regimer både internationalt og nationalt, i særlig grad i kraft af DSTH's bridging applikation.

Siden sidste version af PRAB er der tilkommet nye og lærerige data specielt i forhold til patienter med ikke-høj risiko for trombose, men generelt mangler vi stadig randomiserede

undersøgelser, samt 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 vejledning som opsummerer og formidler den tilgængelige viden om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling, fordi

 Patienter med høj risiko for trombose jævnligt udsættes for unødigt risiko for tromboemboliske komplikationer under pause med antitrombotiske behandling ved indgreb, hvor der kun er ubetydelig blødningsrisiko.

 Patienter med lav risiko for trombose udsættes for "overbehandling" med bridging terapi og øget risiko for blødning, under pause med oral antitrombotisk behandling, ved indgreb hvor der kun er ubetydelig trombooserisiko.

 Ensartede retningslinier 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, således at patienter med høj trombooserisiko erkendes og behandles perioperativt med antikoagulerende behandling.

 Konsensus for anvendelse af "bridging" terapi bør opnås. Specielt hvad angår patientgruppe (høj trombooserisiko), 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. På nuværende tidspunkt findes kun antidot (idarucizumab) for den direkte trombinhæmmer dabigatran etexilat (Pradaxa®). Antidot for Xa-hæmmerne er under udvikling, men endnu ikke tilgængelig. Fælles for de nye orale antikoagulantia (dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) er, at erfaringer vedrørende monitorering og behandling af overdosering er mangelfuld.

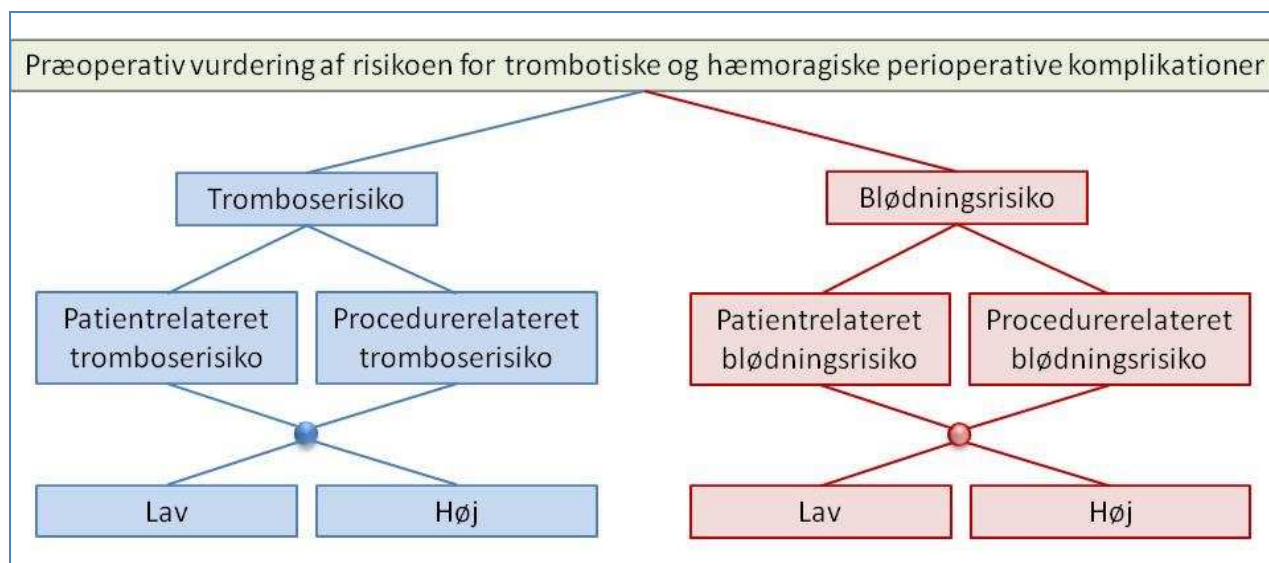
Denne vejledning bygger i videst muligt omfang på evidensbaseret viden. Der findes dog fortsat en række situationer, hvor "bedste kliniske skøn" må anvendes på grund af inkonsistente undersøgelsesresultater eller utilstrækkelig evidensbaseret praksis. Den kliniske hverdag kan således byde på situationer, hvor den behandlende læge har argumenter for at afvige fra de nærværende rekommandationer, idet enhver patientbehandling og procedure er underlagt en individuel risikovurdering. I vejledningen 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. Hæmostatisk balance

Ved hæmostatisk balance forstås ligevægten mellem pro- og antitrombotiske mekanismer i kredsløbet hos raske personer. Hvis der opstår trombose, gives antitrombotisk behandling for at standse den trombotiske proces. Mens de naturlige antitrombotiske mekanismer afspiller deres virkning *lokalt*, hvor trombedannelse finder sted, har antitrombotisk behandling en *systemisk* virkning, som derfor ikke blot stopper trombedannelsen, men også medfører øget blødningstendens. Afvejningen mellem tromboserisiko og blødningsrisiko udgør en central del ved stillingtagen til, om et lægemiddel, som medfører øget blødningsrisiko, bør seponeres før en planlagt invasiv procedure.

Ved enhver invasiv procedure er der en risiko for blødningskomplikationer. Risikoen afhænger dels af procedurens art og dels af patientrelaterede faktorer, dvs. medfødt eller erhvervet blødningstendens, herunder antitrombotisk behandling. Tilsvarende afhænger tromboserisikoen ved invasive procedurer også af indgrebets art og patientrelaterede faktorer (fig. 1).



Figur 1.

Den præoperative vurdering af risikoen for vaskulære komplikationer ved en invasiv procedure består i en samlet vurdering af patientrelaterede og procedurerelaterede risici for henholdsvis trombose og blødning. Hos patienter i antitrombotisk behandling vil seponering af den antitrombotiske behandling inden indgrebet resultere i øget tromboserisiko, men omvendt kan opretholdelse af behandling indebære øget blødningsrisiko. Hvis den

antitrombotiske behandling seponeres inden et indgreb kan der være indikation for tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin i forbindelse med indgrebet. I nogle tilfælde kan indgreb foretages under opretholdt eller kortvarig nedregulering af antitrombotisk behandling. I kapitel 3 findes en oversigt over situationer, hvor dette er muligt.

2.1.1 Patientrelateret risiko for tromboemboliske komplikationer

De almindeligste indikationer for kronisk antitrombotisk behandling er aterotrombotisk sygdom (ATE), atrieflimren/flagren (AF), hjerteklapprotoser og venøs tromboembolisk sygdom (VTE). I det følgende gives en oversigt over risikoen for tromboemboliske komplikationer ved disse tilstande under og uden for antitrombotisk behandling.

2.1.1.1 Aterosklerotiske og -trombotiske sygdomme

De aterotrombotiske sygdomme omfatter følgende hovedgrupper:

- ❖ Iskæmiske cerebrovaskulære sygdomme
 - Transitorisk cerebral iskæmi (TCI)
 - Iskæmisk apopleksi
- ❖ Iskæmiske hjertesygdomme
 - Akut koronart syndrom
 - ST-elevations myokardieinfarkt
 - Non-ST-elevations myokardieinfarkt
 - Ustabil angina pectoris
 - Kronisk iskæmisk hjertesygdom
- ❖ Perifer aterotrombose
 - Claudicatio intermittens
 - Underekstremitetsiskæmi med hvilesmerter
 - Akut svær underekstremitetsiskæmi

Som antitrombotisk profylakse ved disse sygdomme anvendes som monoterapi eller i forskellige kombinationer acetylsalicylsyre (ASA), dipyridamol, clopidogrel, prasugrel og ticagrelor. I Antithrombotic Trialists metaanalyse omfattende 135.640 patienter i behandling

med trombocythæmmere fortrinsvis ASA, fandt man en incidens af vaskulære attakker (vaskulær død, non-letalt myokardieinfarkt og non-letalt cerebralt infarkt) på 10,7% hos patienter i trombocythæmmende behandling mod 13,2% blandt placebobehandlede patienter, svarende til en reduktion i odds ratio på $22\% \pm 4$ (SE) (figur 2) (13). Risikoreduktionen var til stede i alle patientgrupper, men mindre blandt patienter med akut apopleksi (8,2% versus 9,1%) end i de øvrige patientgrupper.

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) eller ticagrelor, som gives i minimum 1 og 3-6 måneder for henholdsvis BMS og DES (afhængig af DES type, blødningsrisiko, stabil CAD eller AKS) (14-16). Ved insufficient behandlingslængde efter stentning er risikoen for stenttrombose meget høj, og mortaliteten ved en sådan komplikation nærmer sig 50% (17). Ved akut koronart syndrom anbefales behandling med ASA livslangt og 12 måneder for ADP-receptor blokkerende stof, hvoraf ticagrelor primært anbefales,

Behandling ud over 12 måneder med kombination af ASA og ticagrelor kan anbefales til visse høj trombogene patienter (18).

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

Patienter med perifer aterosklerose behandles med ASA eller clopidogrel: der er præference for clopidogrel, som har vist større effektivitet end ASA (19).

På grund af den betydeligt øgede risiko for blødning anvendes kun undtagelsesvis kombinationsbehandling med flere antitrombotika. I korte perioder kan der være behov for både dual trombocythæmning og oral antikoagulation, men hos den stabiliserede patient kan monoterapi med oral antikoagulation være den optimale langtidsbehandling (19;20).

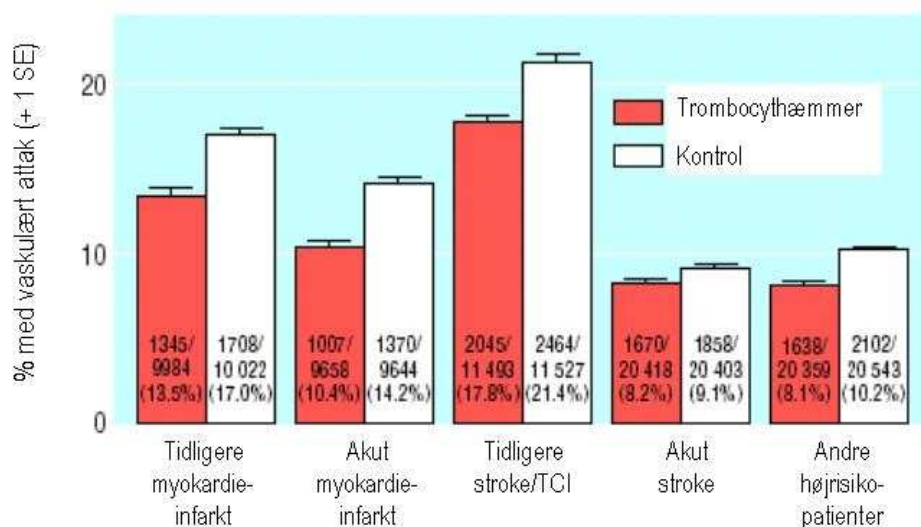
I forbindelse med operationer og procedurer hos patienter i behandling med trombocythæmmere overvejes dels risikoen for blødning ved fortsat behandling og risikoen for

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.

Kortvarig pause (<14 dage) i behandling med dual trombocythæmmer undtagelsesvis inden for 30 dage hos patienter behandlet med perkutan koronar intervention (PCI) har ikke vist øget tromboembolirisiko i en større prospektiv observationel undersøgelse (21).

Eisenberg et al. har analyseret 161 tilfælde af stenttrombose opstået >30 dage efter PCI og implantation af DES (22). Patienter, som ophørte med både ASA og ADP-receptorhæmmer fik stenttrombose efter gennemsnitlig 7 dage, mens patienter, som fortsatte med ASA udviklede trombose efter gennemsnitlig 122 dage, heraf 6% inden for de første 10 dage. Forfatterne konkluderede, at kortvarig pausering af en ADP-receptorhæmmer mere end 30 dage efter PCI og DES-implantation i forbindelse med et uopsætteligt kirurgisk indgreb er relativt sikkert, såfremt patienten fortsætter med ASA.

Gunstig effekt per 1000 beh. (SE):	36 (5)	38 (5)	36 (6)	9 (3)	22 (3)
Antal mdr.s behandling:	27	1	29	0.7	22
P:	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0009	<0.0001



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

Figur 2.

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 gennemsnitlig øget 5 gange.

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 (23;24).

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

Vaskulær sygdom

Alder 65-74 år

Kvinder

Flere kliniske studier har vist, at kvindeligt køn medfører en let øget risiko for tromboemboli. Hvis kvindeligt køn er eneste risikofaktor undlades antitrombotisk behandling (23).

Baseret på de tilstedeværende risikofaktorer er der anvendt forskellige risikostratifikationsmodeller for inddeling af atrieflimrenpatienter i:

Højrisikogruppe, TE-risiko $\geq 10\%$ p.a.

Lavrisikogruppe, TE-risiko $< 1\%$ p.a.

Der er publiceret flere risikostratifikationsmodeller, men til de mest anvendte hører CHADS₂-score (**C**ardiac failure: 1 point, **H**ypertension: 1 point, **A**ge ≥ 75 y: 1 point, **D**iabetes: 1 point, **S**troke: 2 point) og CHA₂DS₂-VASc, som mere sikkert definerer patienter med lav TE-risiko. Tabel 1 viser de to scoringssystemer og TE-risiko ved score 0-2.

	Risikofaktorer	CHADS ₂ score	CHA ₂ DS ₂ -VASc score
C	Congestive heart failure/LV dysfunction [Hjertesvigt/nedsat ve. ventrikelfunktion]	1	1
H	Hypertension	1	1
A	Alder ≥75 år	1	2
D	Diabetes mellitus	1	1
S	Stroke/TIA/Systemic embolism [Apopleksi/TCI/perifer emboli]	2	2
V	Vaskulær sygdom (Tidligere AMI, perifer arteriel insufficiens, komplekse plaques i aorta)		1
A	Alder 65-74 år		1
Sc	Sex category (female) [Kvindeligt køn]		1
Maksimal score		6	9

Score	Tromboemboli (% pr år)	
0	1,9	<0,3
1	2,8	1,3
≥2	>4,0	>2,2

Tabel 1.

Embolirisiko vurderes ud fra CHA₂DS₂-VASc score på henholdsvis >1, 1 og 0, hvor CHA₂DS₂-VASc score på ≥1 hos mænd og >1 hos kvinder indikerer antikoagulans behandling. En CHA₂DS₂-VASc score på 0 og 1 for kvinder medfører ingen antikoagulansbehandling (23).

Antikoagulant behandling ved atrieflimren:

Talrige undersøgelser har dokumenteret at velreguleret antikoagulansbehandling med VKA (TTI ≥70%) eller NOAK markant reducerer risikoen for apopleksi og systemisk tromboemboli uden at risikoen for blødning overstiger den tromboemboliske gevinst (25). Be-

handling med ASA er ikke længere en accepteret behandling, idet både VKA- og NOAK-behandling er ASA overlegen i forhold til reduktion af apopleksi, og der kan forventes samme blødningsrisiko med ASA (23;26).

2.1.1.3. 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, gerne som selvstyret AK-behandling (27). Ved mekaniske hjerteklapprotese i mitralposition suppleres VKA med ASA-behandling, hvilket også suppleres til VKA ved mekanisk aortaprotese hos patienter med tidligere emboli, atrieflimren eller anden øget embolirisiko (28). De biologiske hjerteklapper behandles med ASA, men VKA-behandling kan dog anvendes ved biologisk mitralprotese eller mitralplastik i 3 måneder. Perkutan aortaklapimplantation (TAVI) overvejes ved klinisk signifikant nativ aortastenose eller degenereret biologisk aortaklapprotese, og behandles med både ASA og clopidogrel i 3 måneder, hvorefter der fortsættes med monoterapi, oftest ASA. Alternativt til clopidogrel kan prasugrel eller ticagrelor anvendes. Ved anvendelse af Stentless biologisk klap (freestyle) er der ikke behov for antitrombotisk behandling.

Mekaniske hjerteklapprotoser

Hyppigheden af trombotiske komplikationer afhænger af klappens position og type (29;30). 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 (31;32).

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 intermediær risikogruppe (Tabel 2). Langt de fleste mekaniske hjerteklapper, der implanteres i Danmark, er af den to-fligede type.

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

Tabel 2. Incidens af tromboemboliske komplikationer per 100 patient-år (21).

I en retrospektiv dansk undersøgelse af 694 voksne patienter, der fik foretaget aortaklapudskiftning med St Jude-kappen i årene 1980-1993 var kun 12% af dødsfaldene (0,6%/patientår) relateret til kappen (33). Incidensen af embolier var 1,18%/patientår, mens klaptrombose sås hos 2 patienter, der var ude af AK-behandling (0,04%/patientår). Antikoagulansrelateret 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 (34). Kombinationsterapi med ASA anbefales hos patienter med mekaniske mitralklapproteser, idet dette har vist sig at medføre en nedsat vaskulær mortalitet uden signifikant øget risiko for livstruende blødning. Hvis kombinationsbehandling med ASA og VKA skal anvendes til patienter med mekanisk aortaklapprotese, skal indikationen nøje overvejes i forhold til blødningsrisikoen.

I et randomiseret studie (RE-ALIGN) om mekanisk klapptotese er dabigatran-etexilat undersøgt over for warfarin, og der blev fundet en højere blødnings- og tromboserisiko for dabigatran-etexilat, hvorfor studiet blev afbrudt (35).

Biologiske hjerteklapprotoser

Embolirisikoen efter indsættelse af en biologisk hjerteklapprotese, særligt i aortaposition, er lav (36;37). Dette er vigtigt i forhold til risikoen for blødning ved eventuel antitrombotisk behandling. Ofte vælges biologiske hjerteklapper netop til patienter, som har kontraindikationer for antikoagulerende behandling, eller hvor god kvalitet af VKA-behandlingen ikke kan forventes opnået, samt til ældre patienter (≥ 65 år) (38).

Aortaposition: Embolirisikoen er lavest i aortaposition, og derfor kræver den biologiske aortaprotese, aorta-homograft og rørprotese ingen VKA-behandling, men blot antitrombotisk behandling med ASA 75 mg x 1 dagligt i 3 måneder, såfremt ingen anden indikation for VKA-behandling foreligger.

Mitralposition: Embolirisikoen er højst ved mitralklapposition (mitralprotese, mitralplastik), ca 5%, og højst de første 3 måneder efter operationen (32). I denne periode anbefales behandling med VKA (38). Tre måneder efter operationen ophører VKA-behandlingen, medmindre patienten har atrieflimren eller andre indikationer for fortsat VKA-behandling. Alternativt kan 3 måneders behandling med ASA 75 mg x 1 dagligt anvendes, såfremt der er kontraindikationer for VKA-behandling, eller patientens ikke ønsker VKA-behandling. De nye *stentless biologiske klapper (Freestyle)* kræver ingen opfølgende antitrombotisk behandling.

Stentklapper.

Kateterbaseret klap (TAVI), som indsættes i aortaostiet ved svær stenose uden sternotomi og tilbydes patienter, som findes uegnet til konventionel operation på grund af betydende komorbiditet, glasaorta, høj alder eller tidligere hjertekirurgi (27).

Den antitrombotiske behandling er omdiskuteret, men undersøges aktuelt. Der anbefales livslang ASA og i periode på 3-12 måneder clopidogrel eller alternativt prasugrel eller ticagrelor.

2.1.1.4 Venøs tromboembolisk sygdom (VTE)

Dyb venetrombose (DVT) opstår oftest i underekstremiteterne som følge af øget koagulationsaktivitet og langsomt venøst flow. Begge dele optræder i den per- og postoperative

periode, og større kirurgi er da også en velkendt årsag til DVT og eventuel ledsagende lungeemboli (LE). Mindre venøse trombedannelser er ofte asymptomatiske og selvlimiterende. Almindeligvis giver venetromboser først symptomer, når de okkluderer venen. Der er derfor betydelig forskel på incidensen af symptomatisk DVT og billeddiagnostisk påvist DVT, der typisk ses ca 10 gange hyppigere. Tilsvarende er små LE ofte asymptomatiske og selvlimiterende.

Risikoen for postoperativ VTE er faldet gradvis i løbet af de seneste årtier i takt med indførelse af mere skånsom anæstesi og kirurgi og hurtigere mobilisering af patienterne (39;40). Da tromboseprofylakse i sin tid blev introduceret, var effektmålet at reducere forekomsten af DVT, som kunne påvises ved flebografi eller øget optagelse af radioaktivt fibrinogen. Erkendelsen af, at mange partielt okkluderende tromber svinder spontant, har ændret fokus til at begrænse brugen og varigheden af tromboseprofylakse til overvejende kun at omfatte patienter, hvor der skønnes at være en ikke ubetydelig risiko for symptomatisk VTE.

Tidligere VTE øger i betydelig grad risikoen for postoperativ VTE, især hvis det drejer sig om VTE inden for de seneste måneder. Risikoen for spontant recidiv af DVT ved ophør med antikoagulansbehandling efter 12 uger eller mere er ca. 15% pr.år (41). Ved ophør med behandling efter 6 uger er den initiale recidivrisiko ca. dobbelt så høj. Mangelfuld rekanalisering af tromboserede dybe vener i underekstremiteterne under antikoagulansbehandling er forbundet med øget risiko for recidiv ved behandlingsophør og øget risiko for udvikling af posttrombotisk syndrom (42). Patientens alder er en anden vigtig faktor, idet incidensen af VTE fordobles for hvert 10. leveår (40).

Cancer er ledsaget af øget risiko for VTE. Det gælder især højmaligne former af pancreas- og ventrikelcancer samt maligne gliomer. VTE-risikoen er yderligere forøget i forbindelse med kemoterapi (43).

Ved trombofili forstås medfødte eller erhvervede hæmostaseforstyrrelser, der medfører øget koagulationsaktivitet og dermed øget risiko for tromboembolisk sygdom. De hyppigst forekommende af disse trombosedisponerende faktorer er forbundet med en så beskedent øget tromboserisiko, at de er uden praktisk betydning for vurderingen af postoperativ

tromboserisiko. Det drejer sig om heterozygot faktor V Leiden mutation, protrombinvariant G20210A og blodtype non-0 (A, B eller AB).

Trombofili, som skyldes mangel på de naturlige antikoagulantia antitrombin, protein C og protein S, er generelt forbundet med en højere VTE-risiko, men der er for hver af nævnte antikoagulantia beskrevet talrige mutationer, som har vidt forskellig indflydelse på den antikoagulerende funktion. I de fleste tilfælde kan niveauet af den målte plasmaaktivitet af det defekte antikoagulant brugt ved vurdering af tromboserisikoen. En vigtig undtagelse er den type antitrombinmutationer, der medfører nedsat heparinbindingsevne. Det er den hyppigste form for antitrombinmangel, og disse mutationer har i modsætning til en række andre mutationer i antitrombin kun ringe betydning for VTE-risikoen. Ved arvelig trombofili bør oplysning om familiær forekomst af VTE bør indgå i vurderingen af patientens tromboserisiko.

Antifosfolipidantistoffer (APA) er fosfolipidbindende autoantistoffer, som ved kompleksdannelse med membranproteiner kan forårsage trombocyttaggregation og endotelskade og derved forårsage trombose eller abort (antifosfolipidsyndrom: APS). APA kan påvises som lupusantikoagulant (LA), anticardiolipinantistoffer (ACA, IgG og IgM) og anti- β_2 -glykoprotein-1 (anti-B2GP1, IgG og IgM). Af de tre analyser er LA bedst korreleret til tromboserisiko. Højest risiko ses ved positivt udfald af alle tre analyser (triple-positiv APA) (44).

D-dimer er en biomarkør for fibrindannelse og -nedbrydning. Normal D-dimer bruges ofte til at afkræfte mistanke om VTE. Forhøjet D-dimer kan have mange årsager, fx kirurgi/traume, VTE, cancer, infektion og høj alder (45). Flere undersøgelser tyder på, at forhøjet D-dimer kan anvendes prognostisk til vurdering af risikoen for postoperativ VTE (45-47). Et væsentligt problem er imidlertid, at D-dimer kan bestemmes med mange forskellige metoder, der giver vidt forskellige resultater.

Scoringssystemer

Der er udviklet en række scoringssystemer til vurdering af VTE-risiko hos patienter med akut medicinsk sygdom og onkologiske patienter i kemoterapi. Scoringssystemerne har

ikke været anvendt på patienter, som får foretaget kirurgisk indgreb, men algoritmerne kan anvendes til at give et skøn over patienternes præoperative VTE-risiko.

På baggrund af data vedrørende 15.156 medicinske patienter i det amerikansk-canadiske registerstudie International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) har man udarbejdet et scoringssystem til vurdering af VTE-risiko (48). Scoringssystemet er siden blevet valideret i en anden stor undersøgelse (VTE-VALOURR), hvor der ved 41.486 indlæggelser af 28.744 patienter påvistes 1240 tilfælde af VTE (49). Scoringssystemet betegnes IMPROVE-VTE eller med det mnemotekniske akronym ImPACT-ILL (Im-mobilisation, Previous VTE, Age >60 years, Cancer, known Thrombophilia, ICU/CCU stay, and Lower Limb paralysis) og omfatter følgende patientkarakteristika:

ImPACT-ILL scoring	
VTE risikofaktorer	Point
Tidligere VTE	3
Kendt trombofili	2
Paralytisk ben	2
Aktiv cancer	2
Immobilisering ≥7 dage	1
Indlagt i intensiv afd.	1
Alder over 60 år	1
Samlet score	sum

Tabel 3.

Scoring for VTE-risiko hos akut syge medicinske patienter	Lav risiko (Score 0-1)	Moderat risiko (Score 2-3)	Høj risiko (Score ≥4)
IMPROVE			
Andel af patienter	68,6 %	24,8 %	6,5 %
Patienter med VTE	0,5 %	1,3 %	4,7 %
VTE-VALOURR			
Andel af patienter	63,3 %	31,1 %	5,5 %
Patienter med VTE	0,2 %	1,0 %	4,2 %
IMPROVE+VTE-VALOURR			
Andel af patienter	65,6 %	28,4 %	6,0 %
Patienter med VTE	0,3 %	1,1 %	4,4 %

Tabel 4.

Med det betydelige antal undersøgte patienter og den gode overensstemmelse mellem resultaterne af IMPROVE og VTE-VALOURR må scoringssystemet betragtes som et vigtigt værktøj til at identificere patienter med høj VTE-risiko.

Hos cancerpatienter spiller typen af cancer og celletal i blodet en væsentlig rolle for VTE-risikoen. Khorana et al. har på baggrund af data fra 4.066 cancerpatienter, hvoraf 2,2% udviklede VTE, udarbejdet en algoritme til vurdering af patienternes tromboserisiko (50). Algoritmen blev udarbejdet på data fra 2/3 af patienterne og valideret på den sidste tredjedel. De opstillede følgende scoringssystem:

Khorana-score	Po- int
VTE risikofaktorer	
Cancer med meget høj VTE-risiko (pancreas, ventrikel)	2
Cancer med høj VTE-risiko (lunger, lymfom, blære, testis, gyn. cancer)	1
Trombocytal over 350 mia/l inden kemo	1
Leukocytal over 11 mia/l inden kemo	1
Hgb. under 6,2 mmol/l	1
BMI 35 kg/m² eller højere	1
Samlet score	sum

Tabel 5.

Der fandtes god overensstemmelse mellem resultaterne i deriveringskohorten og valideringskohorten:

Incidens af VTE hos cancerpatienter i kemoterapi	Antal patienter (N)	Lav risiko (Score 0)	Moderat risiko (Score 1-2)	Høj risiko (Score ≥3)
Khorana, oprindelig kohorte (2008)	2701	0,8 %	1,8 %	7,1 %
Khorana, valideringskohorte (2008)	1365	0,3 %	2,0 %	6,7 %

Tabel 6.

Andre har i senere undersøgelser foreslået, at maligne gliomer skal medregnes til cancer-typer med meget høj VTE-risiko, og det er endvidere foreslået, at behandling med cis-platin eller gemcitabin skal give et ekstra point (51-53). Nogle har anbefalet at D-dimer indgår i vurderingen (46;51).

Høj risiko for postoperativ VTE findes hos:

- Patienter med tidligere VTE, hvor
 - VTE er opstået inden for de sidste 3 måneder eller
 - der har været gentagne tilfælde af VTE eller
 - patienten har symptomer på posttrombotisk syndrom eller
 - patienten har pulmonal hypertension eller
 - der er forhøjet D-dimer
- Patienter med akut medicinsk sygdom og ImPACT-ILL score ≥ 4
- Onkologiske patienter med Khorana score ≥ 3
- Patienter med antifosfolipidantistoffer, hvor der foreligger:
 - antifosfolipidsyndrom (APS) eller
 - triple-positiv APA (pos. Lupustest, pos. ACA og pos. anti- β_2 GP1)
- Patienter med alvorlig, arvelig trombofili
 - homozygot faktor V Leiden mutation eller mangel på antitrombin, protein C eller protein S eller kombination af flere risikofaktorer.

Tabel 7.

2.1.2 Procedurerelateret risiko for tromboemboliske komplikationer

Som nævnt vil større indgreb medføre en kraftig aktivering af det hæmostatiske system. Kirurgi, hvor man anbefaler tromboseprofylakse anses for at være **høj risiko** (eks. abdominalcancerkirurgi, ortopædkirurgiske indgreb på især hofte, pelvis eller underekstremiteter), mens **Lav risiko** er indgreb, hvor tromboseprofylakse normalt ikke anvendes (eks. ambulante 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.

Blødningsanamnese

Spørg om:

- 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

Undersøg for:

- Petekkier
- Purpura
- Tegn på muskel- eller ledblødning
- Anæmi eller andre tegn på blødning
- Hepatosplenomegali

Talrige undersøgelser har vist, at udbyttet ved præoperativ screening for blødningstendens ved bestemmelse af trombocytal, APTT og INR er yderst ringe (54). 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 trombocytal, APTT og INR, er insufficient, 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 (55). Der er manglende korrelation mellem kapillærblødningstid og perioperativ blødning. Det anbefales, at screening med koagulationsanalyser kun foretages på patienter, hvor der anamnestisk eller objektivt findes mistanke om blødningstendens.

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: B-Trombocytter, aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), INR, P-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 me-

get 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 koagulationsekspert. Negativ inhibitortest tyder på faktormangel, i så fald udføres enkeltfaktor bestemmelse, og hvis APTT er mere end 1,5 gange forlænget, bør der tages stilling til eventuel substitutionsbehandling forud for kirurgi eller udsættelse af indgrebet. Det skal bemærkes, at terapeutiske doser af lavmolekylære hepariner, fondaparinux og NOAK oftest kun medfører let forlængelse af APTT.

- **Forhøjet INR og APTT** ses under behandling med VKA. Det samme ses ved leverdysfunktion, hvor der endvidere kan være nedsat antitrombin og eventuelt trombocytopeni. Dette kan også forekomme hos patienter i behandling med NOAK.
- **Nedsat fibrinogen og forhøjet D-dimér** kan være tegn på høj fibrinolyseaktivitet, som kan skyldes fibrinolysebehandling, større traume eller kirurgi inden for de seneste timer, dissekerende aortaaneurisme, placentalsøstning eller en plasminogenaktivatorproducerende tumor. TEG/ROTEM kan anvendes til kvantitering af fibrinolyseaktiviteten.
- **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, eller 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 trombocyttagregater ved mikroskopi af blodet.

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

Som nævnt i indledningen af afsnittet er blødningsanamnese vigtig, da normal hæmostasescreening ikke udelukker væsentlig blødningstendens. Påvisning af disse blødningstilstande kræver specialanalyser og /eller anvendelse af billeddiagnostiske metoder.

Øget blødningstendens trods normal hæmostasescreening

- **Trombocytopatier** (Glanzmann, Bernard-Soulier, mv) giver hud- og slimhindeblødninger i form af petekkier og ekkymoser. De medfødte trombocytopatier er sjældne. Ved svær uræmi ses ofte trombocyttdysfunktion, som svinder efter dialyse. Langt de fleste tilfælde af trombocyttopati skyldes behandling med trombocytffunktionshæmmende midler. Hvis der er normalt trombocytaltal, og de kliniske symptomer tyder på trombocyttopati, kan specifikke undersøgelser (bl.a. trombocyttaggregationstest, TEG/ROTEM, immunhistokemiske undersøgelser og flowcytometriske undersøgelser) fastslå arten af trombocyttopatien.
- **Mild von Willebrand's sygdom** kan medføre blødningstendens, selv om almindelig hæmostasescreening er normal. I middelsvære 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, og evt. behandling konfereres med de danske hæmofilcentre (Rigshospitalet eller Århus Universitetshospital, Skejby) Bemærk, at patienter med blodtype 0 gennemsnitlig har lavere vWF end patienter med blodtype A, B og AB.
- **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.

Differentialdiagnoser efter simpel hæmostasescreening

HÆMOSTASESCREENING				DIAGNOSEFORSLAG
Trc.	Fgn	APTT	INR	
↓	N	N	N	Trombocytopeni (fx ITP, TTP, psedotrombocytopeni)
↓	↓	N - ↑	N	Trombocytopeni+hyperfibrinolyse (fx placentaløsning, M2-leukæmi), Fortyndingskoagulopati
↓	↓	N - ↑	↑	Dissemineret intravaskulær koagulation
N	↓	N - ↑	N	Hyperfibrinolyse, lavt fibrinogen eller dysfibrinogenæmi
N	N	↑	N	Heparinbehandling. Mangel på/Antistof mod FXII, XI, IX, VIII el. V. von Willebrands (vW) sygdom. Lupusinhibitor
N	N	↑	↑	Oral AK-behandling. Mangel på/Antistof mod FX eller II. Lupusinhibitor
N	N	N	↑	Oral AK-behandling. Mangel på/Antistof mod FVII
N	N	N	N	"Kirurgisk blødning". Trombocytopeni. FXIII-mangel. Mild vW. C-vitaminmangel. Angiodysplasi. Visse bindevævssygdomme

Tabel 8. Trc.: B-Trombocytter. Fgn: P-Fibrinogen. APTT: Aktiveret partiel tromboplastintid. INR: International normalised ratio. N: Normal. ↓: Nedsat. ↑: Øget.

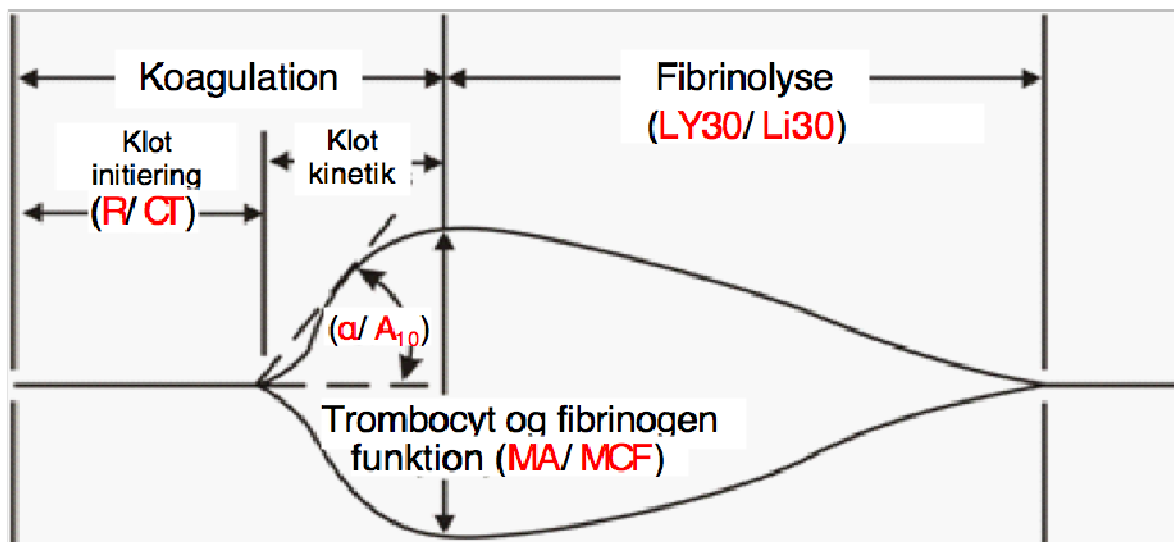
Kommentarer til skemaet

Ved dissemineret intravaskulær koagulation er fibrinogen ofte nedsat, men kan dog være normal. Ved VKA-behandling vil både APTT og INR sædvanligvis være øget. Ved behandling med NOAK kan APTT og INR være øget eller normale. Lupusantikoagulans medfører ofte forlænget APTT, sjældent forhøjet INR og ikke blødningstendens, men derimod trombosetendens (44). APTT ikke forlænget ved mild von Willebrand's sygdom, hvor FVIII kun er lidt nedsat. Ved sværere tilfælde med lav FVIII er APTT forlænget.

Hæmostasescreening med trombelastografi (TEG) eller trombolastometri (ROTEM)

TEG og ROTEM er navnene på to instrumenter, der benyttes som viskoelastiske hæmostase analyser (VHA). TEG/ROTEM er på mange måder ens og overensstemmende selvom normal værdier er forskellige, men i klinisk praksis anvendes oftest den ene eller den anden. Analyserne gennemføres på fuldblod, giver resultater inden for 10-15 min og er de foretrukne hæmostatiske analyser til transfusionsmedicinske behandling af blødende patienter. 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 måler de fysiske/viskoelastiske egenskaber, og resultatet registreres både som værdier og grafisk som en kurve, der beskriver koageldannelse og nebyrning (figur 3).



Figur 3. Grafisk fremstilling af TEG og ROTEM værdierne.

Koagulationsinitieringen (tiden til et koagel begynder at dannes målt ved de første fibrinstreng) vurderes ved variabelen R i TEG® (reaktionstid) henholdsvis CT i ROTEM® (clotting tid), koagelstyrkens hastighed ved Angle(α) henholdsvis A_{10} , den maksimale koagelstyrke ved MA (maximum amplitude) henholdsvis MCF (maximum clot firmness), samt hvor hurtig koaglet opløses (LY30/Li30; hyperfibrinolyse efter 30 min).

VHA kan udføres patientnært, centralt i laboratorium eller blodbank eller decentralt med central overvågning, og har vist sig egnet ved blødning og transfusionsbehandling, hvor hurtigt analysesvar har stor betydning, og hvor anvendelse af plasma eller trombocyt-koncentrat overvejes. TEG/ROTEM har vist at kunne reducere blødning, transfusionsbehov, komplikationer samt muligvis mortalitet i forskellige perioperative patienter. Derudover har VHA den fordel at de ved heparinase-analysen kan fjerne hepariner og vurdere fuld-blodshæmostasen derunder. VHA metoden bør anvendes efter standardiserede protokoller og validerede algoritmer.

TEG/ROTEM kan betragtes som en fuldblodkoagulationstid, hvor man endvidere får oplysninger om koagelstyrken. Fuldblodskoagulationstid er på grund af høj analyseusikker-

hed i dag erstattet af APTT. Ved TEG/ROTEM-analyse med tilsat koagulationsaktivator er ændringer i R og CT korreleret til ændringer i APTT. Parameteren 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 fibrinogen-niveau/funktion eller lavt trombocytantal/-funktion, og hvilken af de to kan bestemmes ved at supplere med fibrinogenanalyse (funktionel fibrinogen i TEG, FIBTEM i ROTEM) som blokerer trombocytternes funktion i koageldannelsen. LY30 og Li30 giver et mål for fibrinolyseaktiviteten og kan anvendes til påvisning af hyperfibrinolyse ved fx obstetriske katastrofer, hypo-/reperfusionsiskæmi og store traumer m.v.

Trombocytfunktionshæmmende lægemidler og TEG/ROTEM

MA og MCF er i standardudførelse af TEG/ROTEM ikke følsom for trombocyttdysfunktion, der skyldes fx von Willebrands sygdom eller behandling med trombocythæmmende lægemidler (fx acetylsalicylsyre eller ADP-receptorhæmmere (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)). TEG/ROTEM standardanalysen kan suppleres med en Platelet Mapping test, hvor man ved tilsætning af trombocyttaggregationsagonister kan få en vurdering af trombocytfunktionen. Følsomheden for ADP-receptorhæmmere er dog relativt beskedne. Alternativt kan trombocyttaggregationsmetoderne Multiplate Analyser eller VerifyNow P2Y12 Assay anvendes (56).

Koagulationshæmmende lægemidler og TEG/ROTEM

R og CT tid er følsom for de fleste koagulationshæmmende lægemidler og medfører forlængelse, dog således at de ikke sikkert detekterer VKA-effekt (hvor INR er den bedste analyse). NOAK kan også detekteres med TEG/ROTEM, således at dabigatran påvirker R og CT tid med forlængelse (57), og de orale faktor Xa-hæmmere påvirker ACT med forlængelse i rapid TEG analysen (58).

2.2.2 Procedurerelateret risiko for blødningskomplikationer

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

Som eksempler på kirurgiske indgreb, hvor der må forventes høj blødningsrisiko, kan nævnes større canceroperationer, prostata- og blærekirurgi, rekonstruktiv plastikkirurgi, koronar bypass operation, hjerteklapoperationer, intrakranielle og ryggkirurgiske indgreb, aortakirurgi, perifer arteriel kirurgi og større ortopædkirurgi. Her skal perioperativ antitrombotisk behandling skal administreres med forsigtighed. Det gælder også ved polypektomi i colon (særligt bredbaserede polypper) og nyrebiopsi.

2.3 Prognose ved postoperative tromboemboliske og hæmorrhagiske 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 (59). 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 patienterne for en øget risiko for tromboemboli (6;11). 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 STEMI og/eller pludselig død (60).

3. Generelle retningslinier for regulering af antitrombotisk behandling ved invasive procedurer

3.1 Pausering og neutralisering af antitrombotiske midler inden invasive procedurer

Principperne for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer er illustreret i tabel 9.

		Indgrebets blødningsrisiko	
		Lav	Høj
Pt.s blodprop- risiko	Lav	Hold <u>evt.</u> pause med antitrombotisk behandling	Hold pause med antitrombotisk behandling
	Høj	Fortsæt med antitrombotisk behandling	Hold <u>kort</u> pause med antitrombotisk behandling

Tabel 9. Principper for håndtering af antitrombotisk behandling ved invasive procedurer

Selv om principperne er enkle, kan det i praksis være vanskeligt at klassificere en given patient i antitrombotisk behandling, bl. a. fordi indgrebets 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 antikoagulansbehandling anses intestinal polypektomi derimod for en højrisikoprocedure. Ved transbronkial biopsi er der omvendt kun intermedier blødningsrisiko ved antikoagulansbehandling, men særdeles høj blødningsrisiko ved trombocythæmmende behandling med clopidogrel, ticagrelor og presugrel. Disse forhold er beskrevet nærmere sidst i vejledningen 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.

Hos patienter med lav blodpropriorisiko er den nærliggende løsning blot at holde pause med den antitrombotiske behandling. Pausering af behandlingen vil altid medføre stigning i tromboserisikoen. 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 blodpropriorisiko 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 tromboserisiko. 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 koagulationsekspert. 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 tromboserisikoen.

Hvis patienter med høj tromboserisiko 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 (ASA) og en ADP-receptorhæmmer til forebyggelse af arteriel trombose, kan man fx overveje kun at pausere ADP-receptorhæmmeren, da ASA ofte kun påvirker blødningsrisikoen beskedent (Tabel 10).

3.2 Pausering af trombocythæmmere ved invasive procedurer

Ved pausering i behandling med trombocythæmmere kan anvendes vanlig tromboseprofylakse i relation til det operative indlæg og fortsætte indtil hæmostasen er tilfredsstillende og behandlingen med trombocythæmmere kan genoptages (start vedligeholdelsesdosis). Pausen med trombocythæmmere forud for indgrebet varierer fra 3 dage for ASA til 7 dage for prasugrel (i relation til særlig høj blødningsrisiko) (Tabel 10). Hos patienter med særlig

høj tromboserisiko kan i udvalgte tilfælde (CABG) overveje at anvende cangrelor eller GPI i pausen med ADP-receptorhæmmeren, men effekt og sikkerhed heraf er endnu utilstrækkelig dokumenteret (61;62). Anvendelse af lavmolekylært heparin (LMH) til bridging ved pause med trombocythæmmere er ikke indiceret (63).

PERIOPERATIV REGULERING AF TROMBOCYTHÆMMENDE BEHANDLING	LAV blødningsrisiko ved indgrebet	HØJ blødningsrisiko ved indgrebet
PATIENTER MED HØJ TROMBOEMBOLISK RISIKO		
<6 uger efter ukompliceret AKS med eller uden revaskularisering (PCI/BMS, CABG)		Udsæt elektiv kirurgi
<3 måneder efter ukompliceret AKS med revaskularisering (PCI/DES)	Fortsæt ASA	Ved vital indikation: Fortsæt ASA
<9-12 måneder efter kompliceret AKS (F.eks. reinfarkt, stenttrombose)	Fortsæt ADP-receptorhæmmer	Stop ADP-RH 5 dage præoperativt (kan reduceres til 3 dage for ticagrelor ved CABG)
<1 måned hos stabil CAD med revaskularisering (PCI/BMS eller CABG)		Bridging kan evt. overvejes (cangrelor eller GPI ved CABG)
<3 måneder hos stabil CAD med revaskularisering (PCI/DES)		
<3 måneder efter apopleksi eller TCI		
PATIENTER MED IKKE-HØJ TROMBOEMBOLISK RISIKO		
	Fortsæt ASA	Stop ASA 3 dage præoperativt
Patienter, som ikke er omfattet af ovennævnte	Fortsæt ADP-receptorhæmmer	Stop ADP-receptorhæmmer 5 dage præoperativt (overvej 7 dage for prasugrel ved særlig høj blødningsrisiko og/eller risiko for blødningsrelateret skade)

Tabel 10. Perioperativ håndtering af patienter i trombocythæmmende behandling med acetylsalicylsyre (ASA) og ADP-receptorhæmmere. AKS: akut koronart syndrom; PCI: "percutaneous coronary intervention"; BMS: "bare metal stent", DES: "drug eluting stent"; CABG: "coronary artery bypass graft"; CAD: "coronary artery disease"; TCI: transitorisk cerebral iskæmi; GPI: glycoprotein IIb/IIIa inhibitor.

3.3 Pausering af VKA ved invasive procedurer med og uden heparin-bridging

Når VKA-behandling afbrydes forud for et indgreb, stiger patientens risiko for tromboemboli (TE) gradvis til ubehandlet niveau i takt med, at den antikoagulante effekt svinder. I sid-

ste halvdel af 1900-tallet var VKA eneste form for oral AK-behandling, og monitorering af behandlingen var langt mere usikker end i dag, hvor alle bruger INR. På grund af den usikre monitorering var det almindelig praksis at holde pause med VKA i fem dage eller mere inden kirurgi for at sikre god hæmostase ved indgrebet. Under den lange pause udviklede nogle patienter tromboemboliske komplikationer. Nogle steder begyndte man derfor at udfylde VKA-pausen med heparin, da det har en hurtigt indsættende virkning og også elimineres relativt hurtigt. I 1997 publicerede Kearon & Hirsh en statusartikel, hvor de ud fra beregnede risici for postoperativ TE og blødning anbefalede brug af heparin iv. eller sc. som 'heparin bridging' (H-B) perioperativt under VKA-pause til patienter med høj trombooserisiko (64).

Idéen med H-B syntes indlysende rigtig, og heparin bridging er siden taget i brug i afdelinger verden over. Dette er sket, uden at der har foreligget randomiserede undersøgelser til belysning af effekt og sikkerhed ved H-B. Der er siden 2001 publiceret en række kohortundersøgelser, og i 2012 publicerede Siegal et al. en meta-analyse af disse i alt 34 studier. Meta-analysen tydede på, at H-B medfører hyppigere blødningskomplikationer (65). Odds ratio for alle typer blødningskomplikationer ved H-B var 5,4 (95% CI 3,00-9,74) og for større blødningskomplikationer 3,6 (95% CI 1,27-4,08). TE forekom blandt bridgede patienter hos 0,9% (95% CI 0,0-3,45) og hos 0,6% (95% CI 0,0-1,2%) af ikke-bridgede patienter. Forfatterne konkluderede, at undersøgelserne ikke gav holdepunkt for, at en i forvejen lav risiko for TE blev yderligere reduceret ved anvendelse af H-B. Da H-B syntes at medføre en signifikant stigning i risikoen for perioperativ blødning, advarede forfatterne mod brug af H-B til patienter uden høj trombooserisiko, specielt H-B i terapeutisk dosering ved procedurer med høj blødningsrisiko. Siden meta-analysen er der publiceret resultater af andre observationelle studier, der støtter meta-analysens resultater.

I et retrospektivt kohortestudie sammenlignede Clark et al. incidensen af blødning og recidiv af venøs tromboemboli (VTE) hos 1178 VTE-patienter, der holdt pause med warfarin-behandling i forbindelse med invasive procedurer udført med og uden anvendelse af H-B (66). Dosering af heparin ved H-B er ikke specificeret. Klinisk relevant blødning inden for 30 dage efter indgrebet opstod hos 15/555 (2,7%) bridgede patienter og hos 2/1257 (0,2%) ikke-bridgede patienter (hazard ratio 17,2; 95%CI 3,9-75,1). Der var ingen signifikant forskel på incidensen af recidiv af VTE (0% vs. 0,2%).

I det prospektive amerikanske registerstudie The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) har man undersøgt incidensen af TE og blødning hos 2200 patienter, som fik afbrudt warfarin-behandling i forbindelse med forskellige kirurgiske indgreb, bl.a. hjertekaterisation, ablation, endoskopi, hjertekirurgi, kirurgi, implantationer og tandindgreb (67). H-B i warfarin pausen blev givet i form af lavmolekylært heparin (73%), ufraktioneret heparin (15%) eller fondaparinux (1,1%) før, under eller efter den anvendte procedure. H-B blev foretaget hos 24% af patienterne. Hos bridgede patienter forekom der signifikant hyppigere blødning (5,0% versus 1,3%; justeret OR 3,84, 95% CI 2,07-7,14) og nominelt hyppigere tromboemboliske tilfælde (4,6% versus 2,5%; justeret OR 1,62, 95% CI 0,95-2,78).

I RE-LY-studiet, hvor man i en prospektiv, randomiseret, åben undersøgelse sammenlignede effekten af warfarin og dabigatranetexilat ved non-valvulær atrieflimren, har man i en subgruppeanalyse opgjort hyppigheden af tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer hos 1415 warfarinbehandlede patienter, der fik pauseret deres behandling i forbindelse med invasive procedurer (68). H-B blev foretaget hos 27% af patienterne med terapeutisk, intermediær eller profylaktisk dosis af LMH. Middel CHA₂DS₂-VASc score var i begge grupper 3,6. Middel HAS-BLED score var 1,4 i H-B-gruppen og 1,3 i gruppen, som ikke fik H-B. Patienterne, som fik H-B, havde både signifikant flere større blødningskomplikationer (Odds ratio 4,62, 95% CI 2,45-8,72) og flere TE tilfælde (Odds ratio 6,39, 95% CI 1,64-24,8).

Efter talrige observationelle studier kom så omsider i august 2015 resultaterne af den første randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde undersøgelse af effekt og sikkerhed ved H-B i forbindelse med perioperativ pause med warfarin: BRIDGE-studiet (5). 1884 patienter i VKA-behandling for atrieflimren blev ved perioperativ pausering af behandlingen randomiseret til bridging med dalteparin 100 IE/kg eller placebo givet subkutan 2 gange dgl. fra 3 dage før proceduren til 24 timer før proceduren og derefter i 5-10 dage efter proceduren. Patienter med mekanisk hjerteklapprotese eller tidligere apopleksi indgik ikke i studiet. Warfarin blev stoppet 5 dage før proceduren og genoptaget inden for 24 timer efter proceduren. Dalteparin eller placebo blev genoptaget inden for 24 timer efter indgreb med lav blødningsrisiko og 48-72 timer efter indgreb med høj blødningsrisiko. 69% af patienterne blev vurderet til at have lav risiko for blødning. Middel CHADS₂-score var blandt bridgede patienter $2,4 \pm 1,07$ (SD) og blandt ikke-bridgede patienter $2,3 \pm 1,03$

(SD). De almindeligste indgreb var gastrointestinal (44%), cardiothorakal (17%) og ortopædisk (9%) kirurgi. Patienterne blev fulgt i 30-37 dage postoperativt. Resultaterne fremgår af tabel 11.

	Bridging (N = 895)	Ingen bridging (N = 918)	Odds ratio (95% CI)
Tromboemboliske komplikationer	19 (2,1%)	11 (1,2%)	1,7 (0,8-3,8)
Arterielle	17 (1,9%)	11 (1,2%)	1,6 (0,7-3,4)
Apopleksi	3 (0,3%)	2 (0,2%)	1,5 (0,2-9,2)
Transitorisk cerebral iskæmi	0	2 (0,2%)	-
Systemisk emboli	0	0	-
Myokardieinfarkt	14 (1,6%)	7 (0,8%)	2,1 (0,8-5,1)
Venøse	2 (0,2%)	0	-
Dyb venetrombose	1 (0,1%)	0	-
Lungeemboli	1 (0,1%)	0	-
Blødningskomplikationer 'Major bleeding'	29 (3,2%)	12 (1,3%)	2,5 (1,3-5,0)

Tabel 11. Resultater af BRIDGE-studiet.

BRIDGE-studiet viser som de tidligere ikke-randomiserede undersøgelser, at H-B medfører en signifikant stigning i incidensen af blødningskomplikationer, uden at der opnås et fald i incidensen af tromboemboliske komplikationer. Der er derfor grund til at revurdere rationalet for H-B. Den øgede hyppighed af blødningskomplikationer kan være årsagen til, at der ikke opnår et fald i hyppigheden af tromboemboliske komplikationer, men tværtimod en tendens til øget forekomst af TE, idet blødning ofte vil føre til, at al antikoagulant behandling afbrydes.

Risikoen for postoperative tromboemboliske komplikationer er faldet betydeligt i løbet af de sidste årtier. Det skyldes mange forhold, bl.a. bedre præoperativ forberedelse af patienten, mere skånsom anæstesi og kirurgi, anvendelse af tromboseprofylakse og hurtig mobilisering. Patienter i antikoagulansbehandling har ved seponering af deres behandling en højere risiko for TE end andre, og kirurgi kan øge risikoen yderligere. De foreliggende studier af H-B viser imidlertid, at TE-risikoen oftest kun er omkring 1% og dermed betydeligt lavere end risikoen for større blødningskomplikationer, hvis der anvendes H-B med terapeutisk

dosering af ufraktioneret eller lavmolekylært heparin. H-B i terapeutisk dosering bør kun overvejes ved kirurgi på patienter med særlig høj risiko for TE, fx patienter med mitralklap-protese. Det er dog fortsat uvist, om man her vil opnå reduktion af TE-risikoen. Det igangværende randomiserede, placebokontrollerede studie PERIOP-2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00432796), som forventes afsluttet i 2017, vil forhåbentlig kunne give oplysninger herom. Indtil da må man mane til forsigtighed med anvendelse af H-B i terapeutisk dosering. Specielt er det vigtigt at undgå høj plasmakoncentration af heparin tæt på tidspunktet for indgrebet, dvs. sidste præoperative dosis gives mindst 18-24 timer præoperativt, og postoperativt genoptages behandling tidligst 6-12 timer efter indgrebet og da med profylaksedosis. Først når der 2 eller flere dage postoperativt findes god hæmostase, optrappes dosis gradvis til terapeutisk dosering.

H-B i terapeutisk dosering er de senere år anvendt i alt for stort omfang. Patienter med let til moderat øget risiko for TE bør kun have H-B i profylaksedosis postoperativt. Alternativt kan H-B helt undgås, hvis indgrebet foretages under opretholdt eller kortvarigt nedreguleret VKA-behandling. Et stigende antal undersøgelser viser, at selv større operationer kan foretages under opretholdt VKA-behandling, såfremt man sikrer, at INR ligger i passende niveau.

I kapitel 5 præsenteres retningslinjer for regulering af VKA-behandling ved forskellige indgreb og aktuelle retningslinjer for anvendelse af heparin-bridging.

3.4 Pausering af NOAK-behandling ved invasive procedurer

NOAK-behandling pauseres efter samme principper som for VKA med vurdering af tromboembolirisiko og blødningsrisiko ved indgreb, men der anvendes ikke "heparin-bridging" på grund af den relativt hurtige elimination af NOAK og hurtigt indsættende effekt ved genoptagelse af behandlingen.

3.5 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 (69). 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.

3.6 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.

4. Behandling af perioperativ blødning

4.1 Akut, ukontrollabel blødning (blødning med kredsløbssvigt)

Antitrombotisk behandling pauseres. Symptomatisk behandling i henhold til ABC-princippet. Ved hypovolæmi erstattes det tabte blodvolumen med balancerede blodkomponenter. Behandlingen iværksættes tidligst muligt (70;71).

Voksne:

- o Erythrocytter : plasma : trombocytter i forholdet 3:3:1.

Børn op til 40 kg:

- o 20 ml erythrocytter : 20 ml plasma : 10 ml trombocytter per kilo kropsvægt.

Find årsagen til blødningen (se afsnit 4.3) og stop blødningen, hvilket ofte vil kræve kirurgisk intervention. Søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulationsekspertise, men uden at forsinke den livreddende transfusionsbehandling. Monitorér hæmoglobin og hæmostaseparametre (se afsnit 4.4).

4.2. Kontrollabel blødning (blødning uden kredsløbssvigt)

Den antitrombotiske behandling pauseres under hensyntagen til den oprindelige indikation, og dennes tyngde. Ved alvorlig blødning overvejes muligheder for revertering.

Find årsagen til blødningen og stop blødningen ved kompression, kirurgisk intervention eller evt. med reverterende midler eller topisk eller universelt virkende hæmostatika (se afsnit 4.5)

En eventuel transfusionstrategi afhænger af patientens kliniske tilstands samt hæmostasemonitoreringen. Anvend TEG/ROTEM som beskrevet ovenfor til monitoreringen af hæmostasen når transfusion af trombocytter og plasma overvejes.

Følg op på interventionen og genovervej behandlingsstrategien i forhold til patientens kliniske tilstand og hæmostasemonitoreringen.

Behandling med SAG M (erythrocytkoncentrat) 1 portion overvejes ved individuel klinisk vurdering og/eller ved kliniske symptomer på anæmi hos indlagte kredsløbsstabile patienter når:

1. Hæmoglobinkoncentration < 4,3 mmol/l hos patienter uden hjertesygdom
2. Hæmoglobinkoncentration < 5,0 mmol/l hos patienter med kronisk hjertesygdom
3. Hæmoglobinkoncentration < 5,6 mmol/l hos patienter med akut koronart syndrom eller livstruende blødning.

Transfusion med plasma

Behandling i henhold til hæmostasemonitorering (se afsnit 4.4)

Ved vedvarende blødning hos voksne, hvor svar på hæmostasemonitorering ikke kan afventes, og hvor der klinisk vurderes at være en koagulationsdefekt, behandles voksne efter eksempelvis 4 SAGM med erythrocytter og plasma i forholdet 1:1. Ved vedvarende blødning hos børn op til 40 kg behandles efter ca. 20 ml erythrocytter per kilo kropsvægt med erythrocytter og plasma i forholdet 1:1.

Transfusion med trombocyt koncentrat (fra 4 donorer)

Behandling i henhold til hæmostasemonitorering (se afsnit 4.4)

Ved vedvarende blødning hos voksne, hvor svar på hæmostasemonitorering ikke kan afventes, og hvor der klinisk vurderes at være en trombocyt funktionsdefekt, behandles voksne efter cirka 10 SAGM og plasma transfusioner med trombocyt koncentrat i forholdet, erythrocytter:plasma:trombocytter 5:5:1, indtil hæmostase opnås. Ved vedvarende blødning hos børn op til 40 kg gives efter ca. 40 ml erythrocytter og plasma per kilo kropsvægt blodkomponenter i forholdet erythrocytter og plasma i forholdet 1:1. Ved trombocyt tal <50 mia/l behandles vedvarende blødning hos både børn og voksne med 5 ml trombocyt koncentrat per kilo kropsvægt.

4.3 Blødningens årsag

1. Præoperativt eksisterende blødningstendens (tidligere problemer med blødning?)
2. Medikamentelt induceret blødning (har patienten nyligt fået antitrombotisk middel?)
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 koagulationsekspert.

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. Enkelte NSAID-midler med lang halveringstid kan medføre trombocythæmning i op til 2 uger. Behandling med ADP-receptorhæmmerne clopidogrel, prasugrel og ticagrelor 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. Den kliniske værdi af trombocyttaggregationsundersøgelser er dog uafklaret (72;73).

Livstruende blødning som følge af trombocythæmning kan forsøges behandlet med trombocyt koncentrat (2-4 stk hos voksne), desmopressin 0,3 µg/kg iv. over 20 minutter og tranexamsyre 30 mg/kg iv. som bolus over 5 minutter (74). Desmopressin kan gives 2 gange daglig, men den antidiuretiske effekt bør have i mente, og hæmostatiske effekt består kun i få døgn. Ved alvorlig blødning kan man supplere med trombocyt koncentrat, men effekten er ringe, så længe trombocythæmmerne og aktive metabolitter findes i blodet (halveringstid for hovedmetabolitter af clopidogrel, prasugrel og ticagrelor: ca 8 timer).

Behandling af blødning i forbindelse med brug af antikoagulantia eller fibrinolytika er omtalt under de enkelte midler.

Ad 3. Blødning på grund af fortyndingskoagulopati kan ses ved ekstrakorporal cirkulation, eller hvis massiv blødning er behandlet med infusion af store mængder krystalloider og kolloider. Hvis standardbehandling med SAG M, FFP og trombocyt koncentrat har utilstrækkelig virkning på blødningen, bør der foretages hæmostasemonitorering med TEG/ROTEM eller konventionelle koagulationsanalyser, inklusive P-fibrinogen. Ved lavt P-fibrinogen gives fibrinogenkoncentrat eller cryopræcipitat (se afsnit 4.4).

Ad 4. Ved postoperativ blødning bør overvejes om der er tale om en generel hæmostase-defekt, eller en fortsat kirurgisk blødning. Der udføres hæmostasemonitorering (konventio-

nelle laboratorieanalyser og/eller TEG/ROTEM) med henblik på målstyret behandling med blodkomponenter og hæmostatika med henblik på at normalisere hæmostasen og reducere blødning, samt støtte og fremskynde den kirurgiske kontrol af blødning. Blødning fra flere foci (operationssår, indstiksteder, hudblødninger el lign) taler for en generel hæmostasedefekt. Ved blødning isoleret fra et sted (fx operationssår) taler normal hæmostasescreening for, at det drejer sig om en kirurgisk blødning.

4.4 Hæmostasemonitorering

TEG/ROTEM benyttes efterhånden mange steder til hæmostasemonitorering ved kirurgisk eller traumeinduceret blødning (se afsnit 2.2.1.2). Den oplagte fordel ved TEG/ROTEM er, at man hurtigt får et resultat, da analysen kan udføres patientnært og på fuldblod. Analysen kan give god vejledning i valg af blodkomponenter til patienter med stort transfusionsbehov på grund af svært blodtab. Ulemperne ved TEG/ROTEM er større analyseusikkerhed og lavere specificitet end plasmaanalyser i situationer, hvor det ikke blot drejer sig om blodtab eller -fortynding.

Til kvantitering af effekten af forskellige antikoagulantia anvendes én eller flere af følgende koagulationsanalyser:

- International normaliseret ratio (INR) ved VKA-behandling

- Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) ved heparindrop

- Aktiveret koagulationstid (ACT), anvendes ved høje heparinkoncentrationer

- Anti-faktor Xa ved behandling med faktor Xa-hæmmere

- Ecarin koagulationstid (ECT) ved behandling med dabigatran-etexilat

- Trombintid (TT) ved behandling med dabigatran-etexilat, meget følsom for heparin.

Tabel 12 viser en oversigt over analysernes følsomhed for forskellige antikoagulantia.

	Antikoagulantia			Laboratorieanalyser						
	Gruppe	Generisk navn	Handelsnavn	INR	APTT	ACT	aXa*	ECT*	TT*	TEG/ROTEM
Parenterale	Hepariner	Ufraktioneret heparin	Heparin	-	++	+	++	-	++	++
	Lavmolekylære hepariner	Dalteparin	Fragmin	-	+	+	++	-	+	+
		Enoxaparin	Klexane							
		Tinzaparin	Innohep							
Pentasaccharider	Fondaparinux	Arixtra	-	-	-	++	-	-	+	
Perorale	Vitamin K-antagonister	Warfarin	Marevan	++	+	-	+	-	-	-
			Waran							
			Warfarin							
		Phenprocoumon	Marcoumar							
	Direkte trombinhæmmer	Dabigatran-etexilat	Pradaxa	+	+	-	-	++	++	+
	Direkte faktor Xa-hæmmere	Apixaban	Eliquis	+	+	-	++	-	-	+
		Rivaroxaban	Xarelto	+	+	-	++	-	-	+
Edoxaban		Lixiana	+	+	-	++	-	-	+	

Tabel 12. Analysens følsomhed for lægemidlet: ++ god, + moderat, - ingen eller kun ringe følsomhed.

For korrekt kvantitering af plasmakoncentrationen skal analysen kalibreres med det anvendte lægemiddel. INR: International normaliseret ratio. APTT: Aktiveret partiel koagulationstid. ACT: Aktiveret koagulationstid. aXa: Anti-faktor Xa-aktivitet. ECT*: Ecarin koagulationstid. TT*: Trombintid. TEG/ROTEM: Trombelastografi/Trombelastometri.

4.5 Hæmostatika

Flere randomiserende studier samt metanalyse af studier har vist, at liberal transfusionsstrategi i modsætningen til en restriktiv strategi ikke har nogen gavnlige effekt, men tværtimod er forbundet med en øget risiko for blandt andet infektioner og en øget dødelighed (75-78). Der er derfor god patientsikkerhed i, at tænke sig godt om i forhold til patientens kliniske situation og afstemme transfusionstrategien for den individuelle patient i forhold til det aktuelle behov. At tænke langsigtet, og ikke kun på en her og nu situation i forhold til

patientbehandlingen. I det følgende gives en supplerende oversigt over lægemidler, som også kan anvendes til reduktion af transfusionsbehov og den 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 vasopressinanalogue, som via virkning på endotelcellerne øger koncentrationen af von Willebrand faktor og faktor VIII i blodet (79). 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 samt hos patienter i behandling med trombocythæmmende lægemidler. Da det virker væskeretinerende, bør det ikke anvendes til patienter med hjerteinsufficiens.

Dosering: Desmopressin gives enten parenteralt (0,3 µg/kg i.v) eller som næsespray (150 µg i hvert næsebor) (80), ofte forudgået af behandling med fibrinolysehæmmer (tranexamsyre). 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 væskeretining og risiko for hyponatriæmi bør behandlingen højst gives i 2 døgn medmindre diuretika behandling iværksættes.

Tranexamsyre

Tranexamsyre (Cyklokapron[®]) kan ved sin fibrinolysehæmmende virkning bidrage til stabilisering af dannede koagler. Akut behandling tranexamsyre nedsætter mortaliteten hos traumepatienter med blødning ledsaget af kredsløbssvigt (81). Det er endvidere vist, at tranexamsyre har en transfusionsbesparende effekt ved hjertekirurgi, levertransplantati-

onskirurgi og hofte- og knækirurgi (82;83). Effekten er tydelig ved præoperativ administration af tranexamsyre, men noget tvivlsom 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 (84).

Dosering: Ved blødning gives inj tranexamsyre 10-30 mg/kg i.v. som bolus. En enkelt dosis kan være tilstrækkeligt, dog ses effekt af gentagen dosis eller infusion under indgreb som leverresektion og stor ryggkirurgi 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 – med en blanding af 5 ml inj. tranexamsyre 100 mg/ml og 5 ml vand 4- 6 gange daglig i 2- 3 dage.

Fibrinogenkoncentrat

Hypofibrinogenæmi kan ses hos patienter med livstruende 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 (Riastap) (85).

Dosis af fibrinogen kan udregnes efter følgende formel:

Dosis (mg) = [Målniveau (µmol/l) - Målt konc. (µmol/l)] x Legemsvægt (kg) x 20

Almindelig initialdosis til voksne er 2-4 gram fibrinogen i.v. Videre dosering bør konfereres med en koagulations-/blødningsekspert. Cryopræcipitat pool 2,5-5 ml/kg kan overvejes som erstatning for fibrinogenkoncentrat.

Protrombinkomplekskoncentrat

Protrombinkomplekskoncentrater (PCC) er plasmaderiverede koncentratere af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer. PCC anvendes til akut revertering af behandling med VKA. Anvendelsen af PCC er beskrevet i afsnit 5.1.2 om revertering af behandling med VKA. I Danmark anvendes Octaplex, som indeholder koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt protein C og S i en ikke-aktiveret form.

Infusion af PCC i en dosis på 25-50 IE/kg kan i nogen grad reducere den antikoagulerende virkning af de orale faktor Xa-hæmmere (86;87). Der foreligger dog endnu ikke studier, der dokumenterer den kliniske effekt heraf (88).

Aktiveret protrombinkomplekskoncentrat

Det aktiverede protrombinkomplekspræparat FEIBA[®] er et plasmaderiveret koncentrat af aktiverede vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer. Den registrerede indikation er forebyggelse og behandling af blødning hos patienter med faktor VIII-inhibitor. Den anbefalede dosering er her 50-100 enh/kg legemsvægt med 12 timers interval. FEIBA[®] har været foreslået som antidot ved ukontrolleret NOAK-relateret blødning (89). Selv ved den foreslåede lavere dosis på 30-50 enh/kg må man dog forvente en uacceptabel høj tromboserisiko, når midlet anvendes til patienter med en i forvejen øget tromboserisiko. FEIBA[®] bør derfor ikke anvendes til behandling af NOAK-relateret blødning, før der foreligger flere undersøgelser af sikkerheden ved anvendelsen.

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 (90). 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 livstruende blødning, som ikke responderer på behandling med blodkomponentterapi, kan rFVIIa i særlige tilfælde (bør konfereres med en koagulationsekspert) anvendes i forsøg på at opnå hæmostase under forudsætning af, at P-fibrinogen er $>5 \mu\text{mol/l}$ og B-trombocytter er $>50 \text{ mia/l}$. Hvis ikke det er tilfældet, bør disse hæmostasekomponenter substitueres. Denne behandling er en uden for produktets indikationsområde.

Dosering: Initialt gives rFVIIa 90-120 $\mu\text{g/kg}$. Plasmahalveringstiden er ca 3 timer. Doseringen og anvendelsen bør altid konfereres med en koagulationsekspert.

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

Anvendes i behandlingen af patienter med kendt blødersygdom. Specialistopgave.

5. Antitrombotiske midler

Tabel 13 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 fremskyndet neutralisering af effekten
- > Rekommandationer for håndtering af behandling ved elektive og akutte procedurer

Antitrombotiske midler	Præparater (ATC-kode)	Handelsnavne
Antikoagulantia		
Vitamin K-antagonister	Warfarin (B01AA03)	Marevan, Waran, Warfarin "Orion"
	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
Parenterale, direkte trombinhæmmere	Bivalirudin (B01AE06)	Angiox
	Argatroban (B01AE03)	Novastan
Orale, direkte trombinhæmmere	Dabigatran etexilat (B01AE07)	Pradaxa
Orale, direkte faktor Xa-hæmmere	Rivaroxaban (B01AX06)	Xarelto
	Apixaban (B01AF02)	Eliquis
	Edoxaban (B01AF03)	Lixiana
Trombocythæmmende midler		
Cyklooxygenasehæmmere	Acetylsalicylsyre (B01AC06)	Hjerdyl, Hjertemagnyl, m.fl.
Fosfodiesterasehæmmere	Dipyridamol (B01AC07)	Persantin
	Dipyridamol + ASA (B01AC30)	Asasantin
Thienopyridiner	Clopidogrel (B01AC4)	Plavix
	Prasugrel (B01AC22)	Efient
	Ticagrelor (B01AC24)	Brilique
	Cangrelor (B01AC25)	Kengrexal
Syntetiske prostacykliner	Epoprostenol (B01AC09)	Flolan
	Iloprost (B01AC11)	Ilomedin
Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere	Abciximab (B01AC13)	ReoPro
	Eptifibatid (B01AC16)	Integrilin
Fibrinolytika		
Direkte plasminogenaktivatorer	Alteplase (B01AD02)	Actilyse
	Reteplase (B01AD07)	Rapilysin
	Tenecteplase (B01AD11)	Metalyse

Tabel 13.

5.1 vitamin-K-antagonister

Vitamin K-antagonister (VKA)	Warfarin (B01AA03)	Marevan, Waran
	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 tromboiserisiko 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>	
Monitorering	<p>Der anvendes den standardiserede protrombintidsratio: INR. Ved de fleste indikationer stiles efter et INR-niveau på 2,0-3,0. Ved høj tromboiserisiko, 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 blødningstendens. 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	Plasmahalveringstiden afhænger af leverfunktionen og er for Marevan 1-2 døgn og for Marcoumar 6-8 døgn, kortest hos patienter, der får høj vedligeholdelsesdosis.
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 gentages ved utilstrækkeligt fald i INR. Ved risiko for overloading kan man i stedet anvende Protrombinkomplekskoncentrat (Octaplex[®], se dosering i tabel 14) (91;92).</p>

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 4).

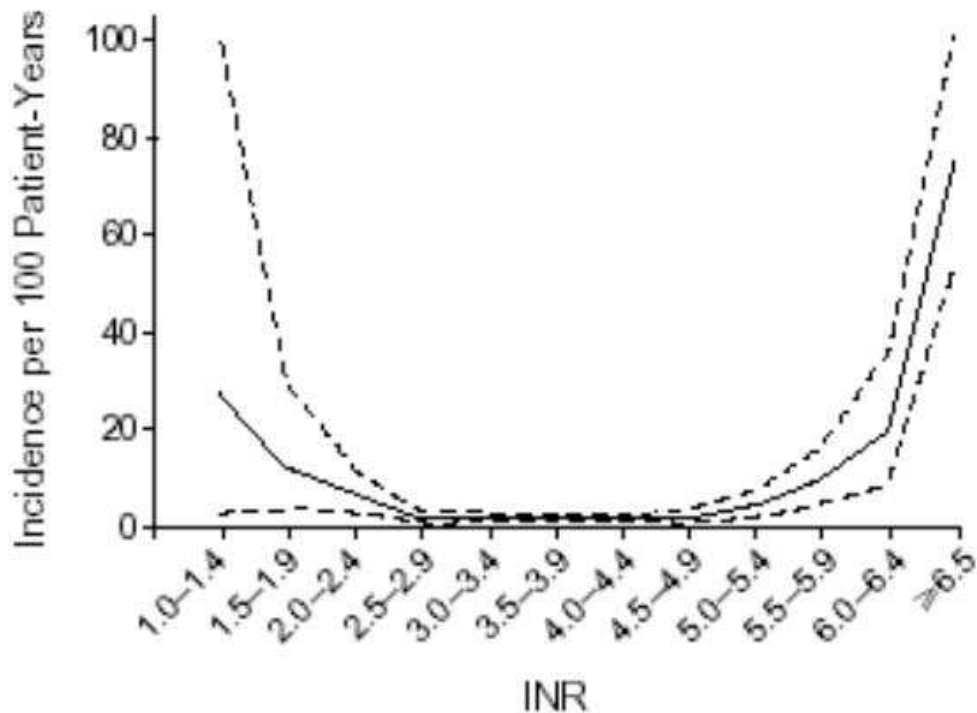
Aktivitetsbestemmelser af koagulationsfaktorerne II, VII og X er derfor nødvendig ved kontrol af antitrombotisk behandling med VKA. Virkningen af VKA på blodets koagulation, kan undersøges ved standardiseret protrombintidsbestemmelse (INR).

Analysen protrombintid (PT) 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 (93), hvor PT bestemmes i overskud af faktor V og fibrinogen, sådan at analysen kun er følsom for ændringer faktorerne II, VII og X. 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 (94). 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)) (95).

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:

$$\text{INR} = (\text{PT}(\text{patient}) / \text{PT}(\text{normal}))^{\text{ISI}}$$

ISI repræsenterer International Sensitivity Index og er et mål for et givet tromboplastins følsomhed for nedsættelse af aktiviteten af de K-vitamin-afhængige 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 god mulighed for at vurdere blødningsrisikoen ved forskellige behandlingsintensiteter.



INR-Specific Incidence of All Adverse Events (All Episodes of Thromboembolism, All Major Bleeding Episodes, and Unclassified Stroke). The dotted lines indicate the 95 percent confidence interval.

Cannegieter et al. NEJM 1995;333:11)

Figur 4. Association mellem INR hos patienter med mekanisk hjerteklap og incidensen af trombotiske og hæmorrhagiske komplikationer (96).

Flere undersøgelser viser, at blødningskomplikationerne ved VKA-behandling i høj grad påvirkes af intensiteten af VKA-behandlingen, tid i terapeutisk INR-niveau, specifikke patientkarakteristika, multifarmaci 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 (97). 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).

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 (98).

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) (99). 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 hæmoragiske komplikationer ved AK-behandling af patienter med mekaniske hjerteklapper (96). 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 (100). 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 placebo-behandlede 44 per 1.000 patientår. Vægtet middeltal for incidens af blødningskomplikationer var blandt warfarinbehandlede 13 per 1.000 patientår og blandt placebo-behandlede 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 (69). 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 prediktor for større blødning en tidligere blødningskomplikation (99;101-103).

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 (104;105), 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 (69). Antallet af intrakranielle blødninger ser derudover også til at stige med stigende alder (97;106).

Der foreligger efterhånden omfattende dokumentation for, at en række forskellige indgreb kan foretages sikkert med INR i terapeutisk niveau (INR 2-3) (se tabel 11).

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 stille 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 øget 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 patienter, som ikke er i VKA-behandling (69). 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 øget risiko for invaliderende/ livstruende blødning. Klassen omfatter neuraksial blokade, dybe biopsier med grov kanyle, endoskopiske højrisikoprocudurer og operation i rigt vaskulariseret eller inflammmeret væv.

Indgreb med intermediær risiko for blødningskomplikation er indgreb, som ikke falder ind under de to foran nævnte klasser.

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 (107). 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 (108-110), og en nyere større undersøgelse på 203 patienter fandt en risiko for blødning på 0% (0 ud af 203 patienter i terapeutisk VKA-behandling) (9).

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 (84;111-120). 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

En mindre, prospektiv undersøgelse omhandlende kutan kirurgi på 32 patienter i trombo-cythæmmende og/eller antikoagulerende behandling med warfarin, fandt at der ikke var

signifikant forskel i komplikationshyppigheden hos de patienter, som var i behandling med antitrombotika, og de patienter som ikke var i behandling (121). I en tidligere publiceret meta-analyse inkluderende 6 studier og 1373 patienter (472 i behandling med ASA, 122 i behandling med warfarin og 779 kontroller) blev det anført, 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) (122). Hvis man vurderer de enkelte studier og sammenligner blødningskomplikationerne i VKA-gruppen med kontrolgruppen, som ingen antitrombotisk behandling fik, ses imidlertid ingen forskel i to studier (123;124), flere blødninger i kontrolgruppen i et studie (125), flere alvorlige blødninger i et studie (5/21 vs 0/44 (126), og flere mindre blødningskomplikationer (12/47 vs 3/49) (127), 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 $INR \geq 3,5$. 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 (128) 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.

Bunick et al har i en nylig publiceret oversigt vedrørende blødningskomplikationer i dermatologisk kirurgi (129). På baggrund af den tilgrundliggende evidens, og risiko-benefit ratioen i forhold til kutan kirurgi, anbefaler de generelt, at såvel trombocythæmmere og VKA-behandling fortsættes i forbindelse med kutan kirurgi. De peger på, at behandling kun pauseres i de tilfælde, hvor ASA administreres som primær profylakse, NSAID som smertestillende og hos patienter, som er i VKA-behandling, hvor det kirurgiske indgreb er stort og komplekst. I sidstnævnte tilfælde dog primært for at sikre sig, at der ikke er tale om supratherapeutiske INR-værdier.

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) (130). 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 (131).

I en nyere undersøgelse af 459 konsekutive patienter i warfarin behandling fik 222 implanteret pacemaker eller en defibrillator under kontinuerlig AK-behandling (mean INR $2,57 \pm 0,49$), 123 patienter fik foretaget implantation efter pause i AK behandlingen 3-5 dage (mean INR $1,33 \pm 0,20$) og heparin-bridging (enoxaparin terapidoser) 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 incidens af hæmatomer i pacemakerlommen og et kortere hospitalsophold end de øvrige to grupper (132).

Hos høj-risikopatienter med mekaniske hjerteklapper fandtes øget risiko for hæmatomer i pacemakerlommen (130), 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 (133).

Et nyligt større studie af Birnie et al. inkluderede 681 patienter med en årlig TE-risiko $\geq 5\%$, og randomiserede til enten fortsat VKA-behandling eller heparin-bridging. Det primære endepunkt var signifikant hæmatom og fandtes i 3,5% (12 ud af 343) af patienterne i VKA-behandling og 16% (54 ud af 338) af patienterne i heparin-bridging ($p < 0.001$). Ingen forskel fandtes i TE-komplikationer (134). De lidt ældre internationale ACCP retningslinier anbefalede tilbage i 2008 at pausere VKA-behandlingen kortvarigt før proceduren, men de nye studier (134-136) lægger op til at anbefale en fortsættelse af VKA-behandlingen hos patienter med årlig TE-risiko på $\geq 5\%$. Hos patienter med TE-risiko $< 5\%$ kan en kortvarig pause (3-4 dage uden heparin-bridging) før kirurgi overvejes, hvis man ikke ønsker at fortsætte VKA-behandlingen under proceduren (137).

5.1.1.1.5. Ledpunktur

De første prospektive studier af ledpunktur på 32 patienter i AK-behandling, hvor middel INR var 2,6 (spændvidde: 1,5-4,3), medførte ingen blødningskomplikationer (138;139). Det

samme fandt Dunn og Turpie, da de undersøgte blødningskomplikationerne hos patienter i VKA-behandling i forbindelse med artroskopi (0 ud af 32 patienter) (9). Disse fund understøttes også af et nyligt retrospektivt studie på 514 antikoagulerede patienter. I alt blev der gennemført 640 artrocenteser og ledinjektioner, 456 procedurer ved INR 2,0 eller højere, og 184 procedurer ved INR < 2.0. Både tidlige og sene blødningskomplikationer blev registreret. Der forekom kun ét tilfælde af tidlig signifikant klinisk blødning i den antikoagulerede gruppe (140).

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 2002 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 (141). Tre år senere blev resultaterne konfirmeret af Bain i et prospektivt studie (142). 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 (143).

5.1.1.1.7. Prostatabiopsi

Chowdhury et al. har i en nylig prospektiv undersøgelse af patienter til prostatabiopsi (8-10 biopsier per patient) på mistanke om prostatakrcæft inkluderet 902 konsekutive patienter (144). Otte-og-tres patienter var i warfarin behandling, 216 i lav-dosis ASA og een patient var i kombinations behandling med ASA og warfarin behandling. De resterende 617 patienter fik ingen antitrombotisk behandling. Der blev ikke konstateret alvorlige blødningskomplikationer i nogen af grupperne 10 dage efter interventionen, vurderet ud fra tilbageleverede spørgeskemaer. Der fandtes en lidt øget risiko for mindre blødninger i ASA-gruppen sammenlignet med de to andre grupper, men ingen øget blødningsrisiko under warfarin behandling sammenlignet med ingen antikoagulerende behandling. Kingston et al havde i 1995 udført en tilsvarende undersøgelse af 1022 patienter, som fik foretaget transrectal ultralydvejledt prostatabiopsi, og man fandt ingen øget blødning hos

49 patienter, som var i aktiv warfarinbehandling (145). 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 (145).

Svaghederne ved de ovennævnte studier er ikke-randomiseret design, og at alvorlige og livstruende blødninger underkendes på grund af for få patienter i antikoagulerende behandling i studierne og underestimering af alvorlighedsgraden hos patienterne, måske særligt i warfaringruppen, som er vant til at leve med en lidt øget blødningstendens.

På baggrund af svaghederne ved de foreliggende studier anbefaler det Canadiske selskab for urologi i 2010, at antikoagulerende behandling pauseres i forbindelse med prostatabiopsi. VKA 4-5 dage før indgreb og ASA, clopidogrel og ticlodipin 7-14 dage før biopsi (146). Chowdhury's nyligt publicerede undersøgelse, som inkluderer mange biopsier per patient, understøtter dog de tidligere studier, og derfor finder vi, at der på nuværende tidspunkt er konsistente data, til fordel for prostatabiopsi under fortsat VKA-behandling. I forhold til ASA viser også seneste undersøgelse en let øget risiko for mindre blødning, og derfor kan 3 dages pause overvejes for de patienter hvor den TE-risiko er lav (<5%). Erfaringer med clopidogrel, ticagrelor og prasugrel savnes, men de generelle erfaringer understøtter forventningerne om øget risiko for blødning, og derfor anbefales 5 dages pause forud for proceduren. For patienter med absolut indikation for trombocyt hæmmende behandling (bl.a. nyligt coronar-stentede patienter) anbefales fortsat behandling.

5.1.1.1.8. Endoskopiske lavrisikoprocedurer

Der foreligger få, mindre, prospektive, kontrollerede undersøgelser af blødningsrisikoen ved endoskopiske procedurer på patienter i antikoagulationsbehandling, som viser at fortsættelse af VKA behandling periendoskopisk er forbundet med lav blødningsrisiko (147), og at patienter i fortsat VKA-behandling havde en øget risiko for blødning ved polypectomy og sfinkterotomi (148;149). Forholdsreglerne er dog stadig i det væsentlige baseret på ekspertvurderinger (150). Der foreligger retningslinier fra the American Society for Gastrointestinal Endoscopy og British society of Gastroenterology. I disse skelner man mellem endoskopiske højrisiko- og lavrisikoprocedurer (151;152).

Højrisikoprocedurer	Lavrisikoprocedurer
Koloskopi med polypektomi Polypektomi i ventriklen Sfinkterotomi ved ERCP Dilatationsbehandling af benigne og maligne strikturer Perkutan endoskopisk gastrotomi anlæggelse Procedurer vejledt af endoskopisk ultralyd Endoskopisk mucosa resektion Varicebehandling Endoskopisk hemostase Endoskopisk UL med finnålsbiopsi	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 uden biopsi Kapsel endoskopi Argon laser behandling Barrett's ablation

Tabel 14. Procedurerisiko for blødning opdelt i højrisiko- og lavrisikoprocedurer

Lavrisikoprocedurer kan foretages ved terapeutisk INR-niveau, mens højrisikoprocedurer kun bør udføres ved subterapeutisk INR-niveau.

5.1.1.1.9 Knæalloplastik i generel anæstesi

Flere studier har vist, at knæalloplastik kan udføres under opretholdt VKA-behandling med acceptabel blødningsrisiko (153-155). Simpson et al. fandt i en retrospektiv undersøgelse øget hyppighed af blødningskomplikationer ved knæalloplastik under opretholdt VKA-behandling, men en del af patienterne havde INR over terapeutisk niveau og nogle fik heparin-bridging (156). Hos patienter med patientrelateret øget blødningsrisiko bør knæalloplastik i generel anæstesi udføres ved subterapeutisk INR, men hos patienter med høj tromboserisiko og ingen blødningstilbøjelighed bør opretholdt VKA-behandling foretrækkes.

5.1.1.1.10 Andre indgreb

Patienter med AF blev i forbindelse med radiofrekvensablation randomiseret til heparin-bridging og pause med warfarin (N: 790) eller fortsat warfarinbehandling (N:794) (157). Der forekom 39 tromboemboliske tilfælde hos patienter, som pauserede warfarin, mod 2 tilfælde hos patienter i fortsat warfarinbehandling (odds ratio, 13; 95% CI: 3.1–55.6; P<0.001).

Wallace et al. udførte 55 håndkirurgiske indgreb på patienter i VKA-behandling med INR <3,0 (158). To patienter fik mindre blødningskomplikationer uden sequelae.

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, milt, nyre, prostata), større canceroperationer (fx åben rectumkirurgi og operationer i inflammert eller cikatrielt væv, reoperationer) 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.

5.1.1.4 Præoperativ pausering af AK-behandling med warfarin (Marevan®) ud fra estimeret blødningsrisiko

Tabel 15 giver en oversigt over retningslinjer for målværdi af INR ved forskellige invasive procedurer, hvor blødningsrisikoen ved indgrebene skønnes henholdsvis lav, intermediær og høj.

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.

Det skal bemærkes, at den præsenterede opdeling i lav, intermediær og høj blødningsrisiko i tabel 15 kun gælder for indgreb foretaget i forbindelse med VKA-behandling. De nævnte indgreb kan have højere eller lavere blødningsrisiko, når de foretages i forbindelse med behandling med trombocythæmmere eller anden antitrombotisk behandling.

Blødningsrisiko ved indgreb

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko
Kataraktoperation Mindre mundkirurgiske indgreb Tandekstraktion Kutan kirurgi Pacemakerimplantation Radiofrekvensablation Ledpunktur TUR-P ved laserablation Transrektal prostatabiopsi Knoglemarvsbiopsi/aspiration Endoskopiske lavrisikoprocedurer Knæalloplastik i generel anæstesi Håndkirurgi	Indgreb, hvor risikoen hverken er lav eller høj, f.eks.: Anlæggelse af centralt venekateter Angiografi Laparoskopisk kirurgi Åben colonkirurgi	Neuraksial blokade Neurokirurgi Leverbiopsi og andre dybe biopsier med kanyle $\geq 1,2$ mm Bronkoskopi og transbronkial biopsi Operation i rigt vaskulariseret eller inflammæret væv – se i øvr. afnit 5.1.1.2. Reoperation Endoskopiske højrisikoprocedurer Åben rectumkirurgi
Målværdi for INR: 2,5 Acceptinterval for INR: 2,0-3,0 Marevanpause: 0-1 dag	Målværdi for INR: 2,0 Acceptinterval for INR: 1,5-2,5 Marevanpause: 2-3 dage	Målværdi for INR: <1,5 Acceptinterval for INR: <1,5 Marevanpause: 3-5 dage

Tabel 15. Blødningsrisiko ved indgreb stratificeret ud fra 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:

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
Protrombinkomplekskoncentrat	10 minutter	Alle manglende faktorer er til stede

Tabel 16. Metoder til reversering af VKA-behandling

1. Seponering/pausering af VKA

Ved planlagte invasive procedurer med høj blødningsrisiko 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 ca. 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 (159). 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 (160). 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 reversering af VKA-behandling ved akut kirurgi, og denne indikation er i USA den almindeligste årsag til brug af FFP (161). 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)

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 faktorkoncentrat foretrækkes, da brug heraf ikke er forbundet med ovennævnte problemer.

4. 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 er markedsført i Danmark til reversering af VKA-behandling, viste således, at Octaplex[®] i modsætning til to andre PCC-midler ikke indeholdt målelige mængder af aktiveringspeptidet protrombinfragment 1.2 (162).

Med Octaplex[®] kan man hurtigt og effektivt neutralisere den antikoagulerende virkning af VKA (163). 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).

Tabellen nedenfor 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:

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%

Tabel 17. INR og F(II+VI+X) ved brug af reagens med ISI-værdi på 0,9-1,1

5. 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 5-10 mg fytomenadion i.v. for at undgå rebound-effekt af VKA under eliminationen af Octaplex[®] (164).

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 18 viser udregnede eksempler på 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	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
40-49 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	500IE	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®.

Tabel 18. Dosering af Octaplex® ved reversering af VKA-behandling

5.1.3 Heparin-bridging, hvornår og hvordan

Principperne for heparin-bridging er gennemgået i afsnit 3.3, hvor det bl.a. fremgår, at de senere års udbredte brug af heparin-bridging har ført til en stigende hyppighed af perioperative blødninger, uden at man samtidig har set et fald i tromboemboliske komplikationer. De foreliggende undersøgelser har overvejende inkluderet patienter med ikke-høj trombo-

serisiko, og et fald i en i forvejen lav incidens af tromboemboliske komplikationer har derfor heller ikke kunnet forventes. Det må stadig forventes, at der er en nettogevinst ved brug heparin-bridging til patienter med høj tromboserisiko, men de hyppige blødningskomplikationer viser, at der bør udvises stor forsigtighed med heparindosering tæt på tidspunktet for indgreb. Specielt er det vigtigt med en lang, individualiseret "trap-op"-periode efter indgrebet, hvor heparindosis ikke øges, før der er god sikkerhed for, at der er opnået holdbar hæmostase.

Tabel 19 viser en oversigt over anvendelse af heparin-bridging perioperativt hos patienter i VKA-behandling. Heparin-bridging anvendes kun i de tilfælde, hvor det af hensyn til blødningsrisikoen er nødvendigt at ophæve virkningen af VKA-behandlingen.

Heparin-bridging med LMH i 75-100% terapeutisk dosering give kun til patienter med høj tromboserisiko. Præoperativ behandling med LMH stoppes 18-24 timer præoperativt, ved indgreb i neuraksial blokade dog mindst 24 timer præoperativt. Postoperativt genoptages behandlingen tidligst 6 timer efter indgrebet med LMH i profylaksedosis. Der fortsættes med profylaksedosis i mindst 2 dage, hvorefter dosis optrappes gradvist til terapeutisk niveau under iagttagelse af tegn på blødningskomplikationer.

Patienter med ikke-høj tromboserisiko skal kun have LMH i profylaksedosis postoperativt, hvis tromboserisikoen ved indgrebet indicerer dette. For begge grupper gælder, at VKA kan genoptages i operationsdøgnet med patientens sædvanlige dosis.

<p>PERIOPERATIV REGULERING AF ANTIKOAGULANT BEHANDLING MED VITAMIN K-ANTAGONISTER</p>	<p>Lav blødningsrisiko ved indgrebet</p> <p>Kataraktoperation Mindre mundkirurgiske indgreb Tandekstraktion Kutan kirurgi Pacemakerimplantation Radiofrekvensablation Ledpunktur TUR-P ved laserablation Transrektal prostatabiopsi Knoglemarvsbiopsi/aspiration Endoskopiske lavrisikoprocedurer Knæalloplastik i generel anæstesi Håndkirurgi</p>	<p>Intermediær blødningsrisiko ved indgrebet</p> <p>Indgreb, hvor risikoen hverken er lav eller høj, f.eks.: Anlægelse af centralt venekateter Angiografi Laparoskopisk kirurgi Åben colonkirurgi</p>	<p>Høj blødningsrisiko ved indgrebet</p> <p>Neuraksial blokade Neurokirurgi Leverbiopsi og andre dybe biopsier med kanyle $\geq 1,2$ mm Bronkoskopi og transbronkial biopsi Operation i rigt vaskulariseret eller inflammæret væv Endoskopiske højrisikoprocedurer Åben rektumkirurgi</p>
<p>PATIENTER MED STÆRKT ØGET BLODPROPRISIKO</p> <p>Mekaniske hjerteklapper: Klapprotese + apopleksi eller systemisk emboli for <6 mdr. siden Mitralklapprotese Ældre aortaklapprotese (kugleventil eller enkelt vippekive) Atriefimren: CHA2DS2-VASc-score 7-9 Nylig apopleksi eller TCI (<3 mdr.) Venøs tromboemboli (VTE): Nylig VTE (<3 mdr.) Recidiverende VTE</p>	<p>Indgrebet udføres med INR i terapeutisk niveau. Ingen heparin-bridging</p>	<p>Indgrebet udføres ved nedreguleret INR uden heparin-bridging (H-B): Målværdi for INR: 2,0. INR op til 2,5 accepteres. Alternativt udføres indgrebet ved subterapeutisk INR og anvendelse af H-B som anført →</p>	<p>Pause med VKA, så INR falder til <1,5. LMWH fra 1 dag efter ophør med VKA og indtil 18-24 timer før indgrebet: Klexane 0,75-1 mg/kg x 2 dgl. eller Fragmin el. Innohep 75-100 IE/kg x 2 dgl. LMWH genoptages 6-12 timer efter indgrebet i profylaktisk dosering: Klexane 40 mg x 1 dgl eller Fragmin 5000 IE x 1 dgl eller Innohep 4500 IE x 1 dgl. Når der efter 2 eller flere dage er god hæmostase, gives LMWH i præoperativ dosering. VKA kan genoptages i operationsdøgnet.</p>
<p>PATIENTER MED LET TIL MODERAT ØGET BLODPROPRISIKO</p> <p>Øvrige patienter i VKA-behandling</p>	<p>Indgrebet udføres med INR i terapeutisk niveau. Ingen heparin-bridging</p>	<p>Indgrebet udføres ved nedreguleret INR uden H-B: Målværdi for INR: 2,0. INR op til 2,5 accepteres.</p>	<p>Pause med VKA, så INR falder til <1,5. Der gives LMWH i profylaksedosis startende 6-12 timer postoperativt, hvis tromboiserisikoen ved indgrebet indikerer dette. VKA kan genoptages i operationsdøgnet.</p>
<p>PRÆOPERATIVT INR-NIVEAU</p>	<p>Acceptinterval for INR: 2,0-3,0 Marevanpause: 0-1 dag</p>	<p>Acceptinterval for INR: 1,5-2,5 Marevanpause: 2-3 dage</p>	<p>Acceptinterval for INR: <1,5 Marevanpause: 3-5 dage</p>

Tabel 19.

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 140 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	(165-168)

5.3 Lavmolekykære hepariner

Lavmolekylære hepariner	Dalteparin (B01AB04)	Fragmin
	Enoxaparin (B01AB05)	Klexane
	Tinzaparin (B01AB10)	Innohep
Beskrivelse	<p>Lavmolekylære hepariner (LMH) fremstilles af ufraktioneret heparin ved spaltning og evt. efterfølgende fraktionering. Der anvendes forskellige spaltningsmetoder, og præparaterne får derfor ikke helt samme molekylvægtprofil. Sammenlignet med ufraktioneret heparin har LMH-præparater en relativt kraftigere hæmmende virkning på faktor X_a end på trombin. Forskellene i præparaternes molekylvægt betyder, at de har forskellig eliminationshastighed og forskellig anti-Xa aktivitet i forhold til anti-IIa aktivitet.</p> <p>Styrken af dalteparin og enoxaparin angives i internationale enheder (IE), mens enoxaparin doseres i mg, hvor 1 mg svarer til 100 IE.</p>	
Dosering	<p>Lav tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved almen kirurgi: dalteparin 2.500 IE dgl., enoxaparin 20 mg dgl., tinzaparin 3.500 IE dgl.</p> <p>Høj tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved ortopædkirurgi: dalteparin 5.000 IE dgl., enoxaparin 40 mg dgl., tinzaparin 4.500 IE dgl.</p> <p>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.</p> <p>Dosering ved ustabil angina pectoris og non-STEMI: dalteparin 120 IE/kg x 2 dgl., enoxaparin 1 mg/kg x 2 dgl.</p> <p>Dosis reduceres med 25%, hvis trombocytallet er nedsat til 50-100 mia/l. og med 25-50%, hvis kreatininclearance er <30 ml/min.</p>	
Monitorering	<p>Monitorering er normalt ikke nødvendig, men kan være indiceret fx ved mistanke om overdosering, ved svær nyreinsufficiens, svært overvægtige og hos gravide.</p> <p>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.</p>	

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 140 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	(165;166;169-171)

5.4 Pentasaccharider

Pentasaccharider	Fondaparinux (BO1AX05)	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	(172-174)	

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	(174;175)	

Syntetiske trombinhæmmere	Argatroban (B01AE03)	Novastan
Beskrivelse	Argotroban er en specifik trombinhæmmer, der anvendes ved behandling af heparininduceret trombocytopeni og trombose (HITT). Anvendelse af Novastan er en specialistopgave	
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	(174;176)	

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 ved behandling af non-valvulær atrieflimren og venøs tromboembolisk sygdom (VTE).	
Dosering	<p>Elektiv knæ- og hoftealloplastik</p> <p><i>Alder <75 år og GFR >50 ml/min:</i> 110 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 220 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi.</p> <p><i>Alder >75 år og/eller GFR 30-50 ml/min:</i> 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>Non-valvulær atrieflimren</p> <p><i>GFR >50 ml/min:</i> 150 mg x 2 dgl. <i>GFR 30-50 ml/min:</i> 110 mg x 2 dgl.</p> <p>Venøs tromboembolisk sygdom</p> <p><i>GFR >50 ml/min:</i> 150 mg x 2 dgl.+ LMH i terapeutisk dosis dag 1-5. <i>GFR 30-50 ml/min:</i> 110 mg x 2 dgl. + LMH i terapeutisk dosis dag 1-5.</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 og ved samtidig behandling med amiodaron eller verapamil. 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 plas-mahalveringstid: ca. 13 timer ved normal nyrefunktion og ca. 18 timer ved kreatininclearance på 30-50 ml/min. Kontraindiceret ved kreati-	

	ninclearance <30 ml/min.
Antidot	Idarucizumab (Praxbind [®]) ved livstruende eller ukontrolleret blødning under akut operation af patienter af patienter i Pradaxabehandling. Der gives 5 g i.v. som 2 på hinanden følgende infusioner á 2,5 g, indgivet over 5-10 minutter.
Litteratur	(177-180)

5.7 Orale, direkte faktor Xa-hæmmere

Orale, direkte faktor Xa-hæmmere	Rivaroxaban (B01AX06)	Xarelto
	Apixaban (B01AF02)	Eliquis
	Edoxaban (B01AF03)	Lixiana
Beskrivelse	Direkte faktor Xa-hæmmere, som efter oral indgift optages med en biotilgængelighed på 50-100% (Rivaroxaban ≥80%, apixaban 50%, edoxaban 62%) og med C _{max} i plasma efter ca. 2 timer.	
Dosering	<p><u>Rivaroxaban</u></p> <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>Non-valvulær atrieflimren GFR >50 ml/min: 20 mg x 1 dgl. GFR 15-50 ml/min: 15 mg x 1 dgl.</p> <p>Akut koronart syndrom 2,5 mg x 2 dgl. (kontraindiceret ved tidligere TCI/apopleksi)</p> <p>Venøs tromboembolisk sygdom 15 mg x 2 dgl. i 3 uger efterfulgt af GFR >50 ml/min: 20 mg x 1 dgl. GFR 15-50 ml/min: 15 mg x 1 dgl.</p> <p><u>Apixaban</u></p> <p>Elektiv knæ- og hoftealloplastik 2,5 mg 12-24 timer efter operationen. Derefter 2,5 mg x 2 dgl. i 2 uger efter knækirurgi og 5 uger efter hoftekirurgi.</p> <p>Non-valvulær atrieflimren* GFR >50 ml/min: 5 mg x 2 dgl. GFR 15-50 ml/min: 2,5 mg x 2 dgl.</p> <p>Venøs tromboembolisk sygdom 10 mg x 2 dgl. i 7 dage efterfulgt af 5 mg x 2 dgl. Forebyggelse af recidiv af VTE: 2,5 mg x 2 dgl.</p> <p><u>Edoxaban</u></p> <p>Non-valvulær atrieflimren* GFR >50 ml/min: 60 mg x 1 dgl. GFR 15-50 ml/min: 30 mg x 1 dgl.</p> <p>Venøs tromboembolisk sygdom* GFR >50 ml/min: 60 mg x 1 dgl.+ LMH i terapeutisk dosis dag 1-5. GFR 15-50 ml/min: 30 mg x 1 dgl. + LMH i terapeutisk dosis dag 1-5. <i>*Vælg lav dosering ved vægt under 60 kg eller samtidig behandling med azol-antimykotika eller HIV-proteaseinhibitorer.</i></p>	

Monitorering	<p>Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt kan måles ved bestemmelse af anti-faktor Xa, kalibreret med den anvendte faktor Xa-hæmmer.</p> <p>APTT og INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.</p>
Blødningsrisiko	<p>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 og ved samtidig behandling med azol-antimykotika eller HIV-proteaseinhibitorer.</p> <p>Operative indgreb under igangværende behandling med orale faktor Xa-hæmmere er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulationsekspert.</p>
Elimination	<p>Plasmahalveingstiden er 10-12 timer ved normal nyrefunktion. Renal elimination: Rivaroxaban 33%, apixaban 25%, edoxaban 50%. Brug af orale faktor Xa-hæmmere er kontraindiceret ved kreatininclearance <15 ml/min.</p>
Antidot	<p>Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt PCC.</p>
Litteratur	<p>(181-183)</p>

5.8 Antitrombin

Antitrombin	Antitrombin (BO1AB02)	Antitrombin III Baxter
		Atenativ
Beskrivelse	<p>Antitrombin er et plasmaproteinder hæmer aktiverede koagulationsfaktorer af typen serinproteaser, herunder faktor Xa og faktor IIa.</p> <p>Ved samtidig lav heparinindgift øges virkningen af antitrombin kraftigt. Høje doser af heparin kan medføre øget elimination af antitrombin.</p> <p>Anvendes ved arvelig antitrombinmangel som tromboseprofylakse i forbindelse med kirurgiske indgreb og i andre situationer, hvor der er øget tromboserisiko.</p> <p>Ved erhvervet antitrombinmangel bør substitutionsbehandling overvejes ved kirurgi eller DIC, hvis antitrombinaktiviteten er nedsat med $\geq 50\%$.</p>	
Dosering	<p>Initialdosis: i IE= (100-målt aktivitet i %) x legemsvægt.</p> <p>1 IE antitrombin/kg legemsvægt øger plasmakoncentrationen 1 %.</p> <p>Vedligeholdelsesdosis gives 1-2 gange i døgnet. Dosis fastlægges efter antitrombinaktiviteten.</p>	
Monitorering	Bestemmelse af antitrombinaktivitet.	
Blødningsrisiko	Ingen ved fysiologiske koncentrationer af antitrombin	
Elimination	<p>En lang halveringstid på 2,5 døgn</p> <p>Dog kortere ved heparinindgift og DIC</p>	
Antidot	Ingen	
Litteratur	(184)	

5.9 Cyclooxygenasehæmmere

Cyclooxygenasehæmmere	Acetylsalicylsyre (N02BA01)	Hjerdyl, Hjertemagnyl, Magnyl, Hjer-tealbyl, Hjer-temin
Beskrivelse	Acetylsalicylsyre (ASA) hæmmer trombocytens cyklooxygenase enzym, hvorved produktionen af tromboksan A ₂ hæmmes irreversibelt. Ved ophør med behandlingen elimineres 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 trombocytaltal på 300 x 10 ⁹ /l vil der således efter 3 døgn pause med ASA være 90 x 10 ⁹ /l funktionsdygtige trombocytter. Normal hæmostase kan forventes ved >50 x 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 trombocyttaggregation-sundersøgelse.	
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	(13;185-195)	

5.10 Fosfodiesterasehæmmere

Fosfodiesterasehæmmere	Dipyridamol (B01AC07)	Persantin
		Asasantin
Beskrivelse	<p>Dipyridamol er en vasodilatator og en svag trombocyt-funktionshæmmer, idet stoffet hæmmer trombocytens cyklisk nukleotid fosfodiesterase og adenosinoptagelsen.</p> <p>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.</p>	
Dosering	<p>Persantin: 100 mg x 4 dgl.</p> <p>Persantin R: 200 mg x 2 dgl.</p>	
Monitorering	<p>Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregation-sundersøgelse.</p>	
Blødningsrisiko	<p>Dipyridamol har overvejende vasodilaterende effekt. Der er ingen øget blødningsrisiko.</p> <p>Vedr. dipyridamol + ASA: se under acetylsalicylsyre</p>	
Elimination	<p>Halveringstiden er ca. 10 timer</p>	
Antidot	<p>Ingen</p>	
Litteratur	<p>(13;196;197)</p>	

5.11 ADP-receptorhæmmere

Thienopyridiner	Clopidogrel (B01AC04)	Plavix
	Prasugrel (B01AC22)	Efient
Beskrivelse	Clopidogrel og prasugrel er prodrugs med hepatisk omdannelse til aktiv metabolitter, som irreversibelt hæmmer trombocytternes P2Y ₁₂ receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocytaktivering 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. Med prasugrel opnås effekten 1 time efter indtagelse af 60 mg og vedligeholdes med 10 mg dgl, dog kun 5 mg dgl til patienter >75 år eller < 60 kg.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregation-sundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Ved ophør med clopidogrel/ prasugrel normaliseres trombocytfunktionen gradvis. Da de aktive metabolitter 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/ prasugrel 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 iv og tranexamsyre 1 g iv. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	
Litteratur	(198)	

Cyklopentyltriazolopyrimidiner	Ticagrelor (B01AC24)	Brilique
Beskrivelse	Ticagrelor er en selektiv, direkte virkende, reversibel hæmmer af trombocytens P2Y ₁₂ 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 trombocyttaggregation-sundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Da effekten af ticagrelor er reversibel, normaliseres trombocyt-funktionen 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, ritonavir og atazanavir). I PLATO-studiet, hvor 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 iv og tranexamsyre 1 g iv. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	
Litteratur	(198-200)	

Parenterale ADP-receptorhæmmere	Cangrelor (B01AC25)	Kengrexal
Beskrivelse	Cangrelor er en ATP-analog, der hæmmer af trombocytternes P2Y12 receptor reversibelt. Herved hæmmes trombocytaktivering og -aggregation. I kombination med acetylsalicylsyre (ASA) til reduktion af trombotiske kardiovaskulære komplikationer hos voksne med akut koronar hjertesygdom, som gennemgår perkutan koronar intervention (PCI), og som ikke har fået en oral P2Y12-hæmmere før PCI-proceduren, og hvor oral behandling med P2Y12hæmmere ikke er mulig eller ønskelig.	
Dosering	Efter i.v. injektion af bolus (30 µg/kg) opnås ca 80% hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregation. Hæmningen opretholdes ved i.v. infusion af 4 µg/kg/min. og svinder gradvis i løbet af en time efter seponering af infusionen	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregation-sundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Studier, hvor cangrelor er anvendt i forbindelse med PCI, har vist, at cangrelor øger risikoen for intrakraniell blødning, og cangrelor er derfor kontraindiceret til patienter med tidligere TCI/apopleksi. Cangrelor kan forårsage nyrepåvirkning, og ved nedsat nyrefunktion forekommer blødning hyppigere blandt patienter behandlet med cangrelor (6,7%) end blandt patienter behandlet med clopidogrel (1,4%).	
Elimination	Inaktiveres i plasma ved defosforylering med en halveringstid på 3-6 min. Ca. 58% udskilles gennem nyrerne. Trombocytfunktionen normaliseres i løbet af en time.	
Antidot	Ingen.	
Litteratur	(61;201;202)	

5.12 Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere

Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere	Abciximab (B01AC13)	ReoPro
	Eptifibatid (B01AC16)	Integrillin
Beskrivelse	<p>Glykoprotein IIb/IIIa receptorer er vigtige for trombocyttaggregationen, idet fibrinogen bindes til receptorerne og danner "bro" mellem trombocytterne.</p> <p>Abciximab er et humaniseret murint antistoffragment, som bindes irreversibelt til receptoren med en hæmmende effekt, som vedvarer i trombocytens levetid.</p> <p>Eptifibatid er et cyklisk heptapeptid, som hæmmer receptoren reversibelt.</p>	
Dosering	<p>Begge stoffer skal gives intravenøst og indikationen er kortvarig behandling (½-3 dage) hos patienter med akut koronart syndrom, som er behandlingsrefraktær under sædvanlig behandling, og som skal invasivt undersøges og eventuelt behandles.</p>	
Monitorering	<p>Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.</p>	
Blødningsrisiko	<p>Efter seponering af eptifibatid vil trombocytfunktionen være normaliseret i løbet af ca. 4 timer, mens der efter ophør med abciximab resterer ca. 50% hæmning 24 timer efter seponering</p>	
Elimination	<p>Eptifibatid: halveringstiden er 2,5 timer</p> <p>Abciximab: effekten vedvarer hele trombocytens levetid. Ved normal trombocytproduktion restitueres normal trombocytfunktion i løbet af 2-5 dage.</p>	
Antidot	<p>Ingen</p> <p>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 desmopressin 0,3 µg/kg ivog tranexamsyre 1 g iv. som ved ved kritisk blødning suppleres med trombocyt koncentrat 10-20 ml/kg i.v. Ved livstruende blødning kan rFVIIa overvejes.</p>	
Litteratur	<p>(193;203-205)</p>	

5.13 Syntetiske prostacykliner

Syntetiske prostacykliner	Epoprostenol (B01AC09)	Flolan
Beskrivelse	<p>Prostacyclin (PGI₂). Syntetisk fremstillet, naturligt forekommende prostacyclin med trombocytfunctions-hæmmende og kardilaterende virkning. Virker via cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Virkningsmekanisme forskellig fra NO. Kan anvendes til forebyggelse af koagulation i hæmodialyseapparater, når heparin er kontraindiceret.</p> <p>For anvendelse af prostanoider ved behandling af pulmonal hypertension: Se speciallitteratur.</p>	
Dosering	<p><i>Forud for dialyse.</i> 4 nanogram/kg/min. som i.v.-infusion i 15 min startdosis: 2,0 nanogram/kg/min.</p> <p><i>Under dialyse.</i> 4 nanogram/kg/min. i dialyseapparatets arterielle til-løb. Infusionen bør ophøre ved dialysens afslutning.</p>	
Montering	Ingen.	
Blødningsrisiko	<p>Hindrer trombedannelse. Evt. opløses allerede dannede tromber. Forøget blødningsrisiko, men på grund af den meget korte halveringstid svinder blødningstendens hurtigt ved ophør med behandlingen.</p>	
Elimination	Udskilles renalt. T _{1/2} : fra 0,5 – 3 min.	
Antidot	Ingen.	
Litteratur	(206)	

5.14 Fibrinolytika

Fibrinolytika	Alteplase (B01AD02)	Actilyse
	Reteplase (B01AD07)	Rapilysin
	Tenecteplase (B01AD11)	Metalyse
	Streptokinase (B01AD01)	Streptase
Beskrivelse	Fibrinolytika aktiverer plasminogen til plasmin, der enzymatisk nedbryder fibrin. Streptokinase anvendes i dag sjældent, da effekten er nedsat hos patienter med streptokokantistoffer (se speciallitteratur).	

<p>Dosering</p>	<p><u>STEMI-patienter, som ikke kan tilbydes direkte infarkt PCI</u></p> <p>Alteplase: <i>Ved symptomvarighed < 6 timer:</i> 15 mg iv som bolus over 2 min, efterfulgt af 50 mg iv over 30 min og derefter 35 mg over 60 min. Ved vægt <65 kg gives 15 mg, 0,75 mg/kg og 0,5 mg/kg. <i>Ved symptomvarighed 6-12 timer:</i> 15 mg iv som bolus over 2 min, efterfulgt af 50 mg iv over 60 min og derefter 10 mg over 30 min. til maksimalt 100 mg over 3 timer. Ved vægt <65 kg må totaldosis ikke overstige 0,5 mg/kg legemsvægt.</p> <p>Retepase: 10 Enh. iv som bolus 2 gange med 30 min. interval.</p> <p>Tenecteplase: Enkelt i.v. bolus. <60 kg 30 mg. 60-100 kg: 0,5 mg/kg. >100 kg: 50 mg.</p> <p>Ved al fibrinolysebehandling af STEMI skal der gives supplerende behandling med ASA (150-300 mg straks, efterfulgt af 75 mg dgl.), clopidogrel (600 mg straks, efterfulgt af 75 mg dgl.) og 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><u>Lungeemboli hos hæmodynamisk påvirkede patienter</u></p> <p>Alteplase: 10 mg iv som bolus efterfulgt af 90 mg som infusion over 2 timer. Ved vægt <65 kg må totaldosis ikke overstige 1,5 mg/kg. Efter infusionen give UFH eller LMH i terapeutisk dosering.</p> <p><u>Akut iskæmisk apopleksi</u></p> <p>Alteplase: 0,9 mg/kg legemsvægt, højst 90 mg iv over 60 min. 10% af dosis gives som bolus. Behandlingen skal påbegyndes <4,5 timer fra symptomdebut. Administration af acetylsalicylsyre og heparin skal undgås i de første 24 timer efter behandlingen.</p> <p><u>Tromboserede intravenøse katetre og AV-shunts</u></p> <p>Alteplase: Instillation af 2 mg Retepase: Instillation af 0,4 Enh. Rekanalisation kræver undertiden 2-3 instillationer med 30 min. interval.</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. 1 gram 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	(207;208)

6. Retningslinier for regulering af antitrombotisk behandling.

6.1. Elektive invasive procedurer

Antitrombotiske midler	Fremgangsmåde
Antikoagulantia	
<p>Warfarin (Marevan[®]) Dosis $\geq 2,5$ mg dgl.</p>	<p>Kontrollér INR 4-7 dage præoperativt og vurder blødningsrisikoen ved det planlagte indgreb (se tabel 11).</p> <p>Hvis indgrebet kan foretages med INR i terapeutisk niveau, fortsætter patienten med uændret marevandos. Hvis INR ligger over det acceptable niveau for indgrebet, planlægges pause med Marevan, hvor det forventes, at INR falder med ca. 15% for hver dags pause.</p> <p>INR på operationsdagen: $>3,0$: Operationen udsættes.</p> <p>INR 1,5-2,5: Indgreb, hvor der ikke er høj blødningsrisiko, kan udføres. Giv FFP (10-30 ml/kg) ved alvorlig blødning.</p> <p>INR $<1,5$: Alle indgreb kan udføres.</p> <p>Warfarin genoptages i patientens sædvanlige dosis om aftenen på operationsdagen.</p> <p>Ved høj tromboserisiko giv LMH som overlappende behandling indtil terapeutisk INR niveau opnås igen.</p>
<p>Warfarin (Marevan[®]), Dosis $<2,5$ mg dgl.</p> <p>eller</p> <p>Phenprocoumon (Marcoumar)</p>	<p>Kontrollér INR 10-14 dage præoperativt. Hvis INR ligger over det acceptable niveau for indgrebet, holdes pause med VKA, hvor det forventes, at faldes i INR er mindre end 15% for hver dags pause. Vælg mellem:</p> <p>ENTEN 5-7 dages pause, hvor der til patienter med høj tromboserisiko gives overlappende LMH i pausen,</p> <p>ELLER neutralisering af VKA-effekten under fortsat VKA-behandling med tabl Menadion 5-10 mg givet 36 timer præoperativt.</p> <p>INR på operationsdagen: Se forholdsregler ovenfor.</p> <p>Ved høj tromboserisiko giv LMH som overlappende behandling indtil terapeutisk INR niveau opnås igen.</p>
<p>Dalteparin (Fragmin[®]) Enoxaparin (Klexane[®]) Tinzaparin (Innohep[®])</p>	<p>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 18-24 timer efter terapeutisk dosis (150-240 IE/kg).</p> <p>Ved høj risiko for trombose gives overlappende LMH under VKA-pause (se tabel 19).</p>

Dabigatran (Pradaxa [®]) Rivaroxaban (Xarelto [®]) Apixaban (Eliquis [®]) Edoxaban (Lixiana [®])	Indgreb med høj blødningsrisiko kan udføres efter pause svarende til 5 halveringstider og ved skønnet lav blødningsrisiko efter 2-3 halveringstider (se tabel [NOAK]).
Trombocythæmmere	
Acetylsalicylsyre	3 dages pause forud for større operationer hos patienter med normalt trombocytal. 7 dages pause ved trombocytopeni.
Clopidogrel (Plavix [®]) Prasugrel (Efigent [®])	5 dages pause forud for invasive procedurer hos patienter med normalt trombocytal. 7 dages pause ved trombocytopeni.
Ticagrelor (Brilique [®])	Mindst 3 dages pause forud for CABG 5 dages pause forud for andre invasive procedurer
Dipyridamol (Persantin [®])	Medfører ikke øget per-/postoperativ blødning.
Epoprostenol (Flolan [®])	Blødningstendens ophører hurtigt ved behandlingsophør, da T _{1/2} er ca 2 min.
Fibrinolysemidler	
Alteplase (Actilyse [®]) Reteplase (Rapilysin [®]) Streptokinase (Streptase [®]) Tenecteplase (Metalyse [®])	Fibrinogen og faktor VIII er nedsat i ca et døgn efter systemisk trombololysebehandling. Hvis kirurgi skal foretages tidligt efter behandlingsophør gives FFP 10-30 ml/kg eller fibrinogenkoncentrat 2-4 g iv. Hvis kirurgi udføres få timer efter ophør gives endvidere tranexamsyre 1 g i.v.

6.2. Akutte invasive procedurer

Antitrombotiske midler	Fremgangsmåde
Alle (generelle retningslinier)	<p>Den antitrombotiske behandling seponeres eller pauseres.</p> <p>Overvej brug af antidot, hvis sådan findes.</p> <p>Tag blodprøver til standard hæmostasemonitorering (trombocytal, APTT, INR, fibrinogen).</p> <p>Operation udføres med mindst mulig traume og omhyggelig kirurgisk hæmostase.</p> <p>Overvej brug af topiske hæmostasemidler ved lokaliseret blødning.</p> <p>Giv FFP ved mistanke om koagulationsdefekt og trombocyttransfusion ved mistanke om trombocytdysfunktion.</p> <p>Ved alvorlig/livstruende blødning kan TEG[®]/ROTEM[®] samt trombocytfunktionsundersøgelser anvendes vejledende for fortsat transfusionsstrategi.</p>
Antikoagulantia	
Warfarin (Marevan [®]) Phenprocoumon (Marcoumar)	Ved høj INR gives friskfrosset plasma (FFP) 10-25 ml/kg. Ved risiko for <i>overloading</i> kan der i stedet gives PCC 10-25 IE/kg. Endvidere gives phytomenadion 1-5 mg p.o/iv for at modvirke <i>rebound</i> -effekt af VKA
Dalteparin (Fragmin [®]) Enoxaparin (Klexane [®]) Tinzaparin (Innohep [®]) Ufraktioneret heparin	Kan neutraliseres med protaminsulfat: 1 mg neutraliserer 140 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. Overvej at supplere med FFP (10-25 ml/kg) ved alvorlig blødning.
Fondaparinux (Arixtra [®])	Ingen antidot. Eliminationshalveringstid: 17-21 timer. Den antikoagulante effekt kan vurderes ved bestemmelse af anti-faktor Xa, men ikke ved almindelig hæmostasemonitorering. Giv FFP 15 ml/kg ved blødning. Kan gentages.
Bivalirudin (Angiox [®])	Ingen antidot. Giver sjældent væsentlige blødningsproblemer på grund af den relativt korte eliminationshalveringstid (20-40 min.).
Dabigatran (Pradaxa [®])	Symptomatisk behandling med anvendelse af lokalt virkende hæmostatika ved mindre blødning. Ved potentielt livstruende blødning gives idarucizumab (Praxbind [®]) 2 gange 2,5 g iv over 5-10 min.

Rivaroxaban (Xarelto®) Apixaban (Eliquis®) Edoxaban (Lixiana®)	Ingen antidot. Symptomatisk behandling med anvendelse af lokalt virkende hæmostatika ved mindre blødning. Ved større blødninger søges hæmostasen optimeret ved indgift af koagulationsfaktorer, i form af FFP 25-50 ml/kg eller PCC (Octaplex®) 25-50 IU/ml iv. APCC (Feiba®) og rFVIIa (NovoSeven®) giver øget koagulation, men også øget tromboiserisiko. Kontakt koagulationsekspert.
Trombocythæmmere	
Clopidogrel (Plavix®) Prasugrel (Efigent®) Ticagrelor (Brilique®)	Ingen antidot. Effektiv trombocyttaggregation opnås gradvis i løbet af 3-5 dage efter seponering. Hvis kirurgi skal udføres umiddelbart efter ophør, gives terapeutisk trombocyttransfusion (mindst $5,5 \cdot 10^{11}$ trombocytter) ved indgrebet og evt. desmopressin 0,3 µg/kg iv og tranexamsyre 1 g iv. Supplerende trombocyttransfusion kan gives efter elimination af hovedmetabolitten ($t_{1/2}$: ca 8 timer). Ved manglende effekt evt. rFVIIa.
Abciximab (ReoPro®)	Som ovenfor, men trombocytfunktionen normaliseres hurtigere efter ophør (ca. 2 dage).
Tirofiban (Aggrastat®) Eptifibatide (Integrilin®)	Som ovenfor, men trombocytfunktionen normaliseres hurtigere efter ophør (4-6 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®) Reteplase (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 få timer efter ophør med streptokinase gives endvidere tranexamsyre 1 g i.v.

6.3 Perioperativ dosering af NOAK

Inden operationen tages stilling til varigheden af præoperativ pausering af NOAK vurderet ud fra eGFR og skønnet blødningsrisiko ved indgrebet. Ved VKA-behandling er det dokumenteret, at små indgreb med lav blødningsrisiko kan udføres under opretholdt VKA-behandling. Erfaringerne med præoperativ nedregulering af dosis af NOAK er endnu begrænsede. Derfor anbefales der mindst 1 døgn præoperativ pause. Ved indgreb, hvor blødningsrisikoen skønnes høj, pauseres NOAK i ca. 5 halveringstider forud for indgrebet. Hvis risikoen for blødningskomplikation skønnes lav, kan indgrebet udføres efter pausering af NOAK i 2-3 halveringstider (se tabel 20).

	Præoperativ pause med NOAK (dage)				1. dosis efter indgreb (timer)	Dosis i 1. og 2. postoperative døgn		Genoptagelse af terapeutisk dosis efter 2. postoperative døgn	
	eGFR >50 ml/min		eGFR 30-50 ml/min			eGFR >50 ml/min	eGFR 30-50 ml/min	eGFR >50 ml/min	eGFR 30-50 ml/min
Blødningsrisiko:	Lav	Høj	Lav	Høj					
Apixaban (Eliquis®)	1	2	2	3	12-24	2,5 mg x 2 dgl.		2,5-5 mg x 2 dgl.*	
Rivaroxaban (Xarelto®)	1	2	2	3	6-10	10 mg x 1 dgl.		20 mg x 1 dgl.	15 mg x 1 dgl.
Edoxaban (Lixiana®)	1½	3	3	4	6-24	30 mg x 1 dgl.		60 mg x 1 dgl.	30 mg x 1 dgl.
Dabigatran (Pradaxa®)	1½	3	3	4	1-4	110 mg x 2 dgl.	75 mg x 2 dgl.	150 mg x 2 dgl.	110 mg x 2 dgl.

Tabel 20. Perioperativ dosering af NOAK.

*Giv 2,5 mg x 2 dgl, hvis 2 eller alle af følgende er opfyldt: S-kreatinin over 133 mikromol/l, alder over 80 år, vægt under 60 kg.

Efter indgrebet genoptages NOAK efter nogle timer. I de ortopædkirurgiske studier af NOAK blev første dosis givet i tidsintervallerne som vist i tabel [NOAK]. I de første postoperative døgn gives profylaksedosis svarende til doserne, der er anvendt ved knæ- og hoftaaloplastik. Hos patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosis, øges dosis efter 2. postoperative døgn eller senere, når sikker hæmostase er opnået.

6.4 Reversering af NOAK

Patienter, som accidentielt eller i suicidal øjemed har indtaget store mængder NOAK inden for de sidste 4 timer, kan behandles med oral indgift af en suspension af **50 g aktivt kul til voksne og 1 g/kg til børn**. Aktivt kul bør ikke gives til patienter med gastrointestinal blødning.

Dabigatran kan eventuelt fjernes ved dialyse, men den praktiske værdi heraf er omdiskuteret. De orale FXa-hæmmere er kraftigt proteinbundne og kan derfor ikke dialyseres bort.

6.4.1 Reversering af dabigatran

Dabigatran-antidotet idarucizumab (Praxbind[®]) er aktuelt den eneste specifikke NOAK-antidot. Idarucizumab er Fab-fragment af et humaniseret monoklonalt antistof, som selektivt inaktiverer dabigatran og er uden virkning på andre antikoagulantia (209).

Interim analyse af RE-VERSE AD (www.clinicaltrials.gov NCT02104947) omfattede 90 dabigatranbehandlede patienter, hvoraf 39 skulle have foretaget uopsætteligt kirurgisk indgreb og 51 blev behandlet for alvorlig blødning (178). RE-VERSE AD er et kohortestudie uden planlagt kontrolgruppe, og interim analysen viste, at idarucizumab 5 g i.v. revertede forlængede koagulationstider i løbet af få minutter hos 88-98% af patienterne, med effekt i mindst 12 timer og blødningskontrol opnåedes indenfor 12 timer. Ved kirurgiske indgreb blev det vurderet, at 33/36 (92%) af patienterne havde normal hæmostase. 5 patienter (5,6%) fik tromboemboliske komplikationer, og 18/90 patienter (20%) døde (178).

De registrerende indikationer for brug af Idarucizumab er

- anvendelse til akut kirurgi/akutte uopsættelige procedure
- livstruende eller ukontrollerede blødninger.

Indtil flere studier og mere erfaring haves, skal Idarucizumab anvendes med forsigtighed og udelukkende til patienter med livstruende blødning. Behandlingen må betragtes som en specialisopgave og rådgivning herfra skal søges, da fuld reversering indebærer øget risiko for tromboemboliske komplikationer. Genoptagelse af koagulationshæmmende behandling har høj prioritet.

6.4.2 Reversering af orale faktor Xa-hæmmere

Specifikke antidoter mod de orale faktor Xa-hæmmere er endnu ikke tilgængelige. Blødning under behandling med orale faktor Xa-hæmmere behandles primært med traditionelle

midler, dvs kompression, topisk virkende hæmostatika og transfusion af FFP. Ved ukontrolleret, eventuelt livstruende blødning gives PCC (Octaplex[®]) 50 IE/kg. Det er vist, at denne dosis kan normalisere blodtabet fra en hudstasebiopsi hos personer, der har fået edoxaban i terapeutisk dosis (87). Da infusion af PCC medfører stigning i faktorerne II, VII og IX til supranormalt niveau, kan behandlingen være forbundet med stigende tromboseisiko i takt med, at faktor Xa-hæmmeren elimineres. Grandhi et al. gav PCC til 18 patienter, der havde fået intrakraniell blødning under behandling med rivaroxaban eller apixaban (210). Der fandtes god effekt hos 6 patienter, men 6 patienter døde, og 1 fik lungeemboli. I et retrospektivt studie af Beynon et al. omfattende 55 patienter med intrakraniell blødning under behandling med NOAK, fandtes ingen sikker hæmostatisk effekt af PCC-infusion (88).

Andexanet alfa er modificeret faktor Xa, der har højere affinitet til faktor Xa-hæmmere end naturligt faktor Xa, og som er uden prokoagulant virkning. Andexanet alfa er under klinisk afprøvning som antidot mod faktor Xa-hæmmere (211). Flere andre midler er under afprøvning som antidot mod faktor Xa-hæmmere; for nærmere information se (212).

7. Procedurespecifikke vejledninger

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

Ved visse indgreb kan der foreligge særlige omstændigheder, som gør det ønskeligt, at der udarbejdes specifikke retningslinier for den/de pågældende indgreb.

7.1 Neuraksial blokade

7.2 Gastrointestinal endoskopi med og uden biopsi

7.3 Elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi

7.4 Billeddiagnostiske interventioner

7.5 Neurokirurgiske indgreb

7.1 Neuraksial blokade

Neuroaksial blokade

Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Neuraksial blokade (NAB) finder udbredt anvendelse, men kan eventuelt føre til spinalt hæmatom (SH). SH er en meget sjælden, men frygtet komplikation, da den ofte medfører svær og blivende invaliditet. Denne vejledning er ikke en generel vejledning i udførelse af NAB, men fokuser alene på forebyggelse af SH ved anvendelse af NAB til patienter i antitrombotisk behandling

Incidensen af SH afhænger bl.a. af patientens alder og skønnes at være 1:200.000 ved obstetrisk epidural blokade, mens SH er rapporteret hos 1:22.000 ved NAB hos ældre kvinder med hoftefraktur og 1:3.600 ved knæalloplastik (213-215). 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). Andre risikofaktorer for SH er karkirurgiske indgreb, cava inferior atresi, nyre- og leverpåvirkning samt koagulopati (216).

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 (217).

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 (213;218;219). 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. Risikoen for spinalt hæmatom fundet ligeså stor ved fjernelsen af kateteret som ved anlæggelsen (218). Fjernelse skal derfor også betragtes som en højrisikoprocedure, og den antitrombotiske plan indrettes efter dette.

Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Over halvdelen af de i litteraturen beskrevne tilfælde af SH i forbindelse med NAB er opstået hos patienter, der er behandlet med antitrombotiske midler (220). Der er de senere år udarbejdet amerikanske, europæiske og skandinaviske retningslinier, hvor der ret detaljeret er taget stilling til, hvordan antitrombotisk behandling skal håndteres hos patienter, som får anlagt og fjernet NAB (215;216;221-226).

Lavmolekylært heparin (LMH)

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) (227). Erfaringerne førte til, at 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 (228).

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 retningslinier for NAB (216).

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 (229). 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 kon-

trollere, at APTT er normaliseret, og at trombocytallet er normalt inden anlæggelse. Det anbefales ligeledes, at man venter 6 timer efter kirurgi, inden infusionen genoptages (216).

Vitamin K-antagonister (VKA)

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 (230;231). På grund af usikkerheden omkring blødningsrisikoen kræver man arbitrært, at INR skal være <1,5 (229).

Fondaparinux

Fondaparinux er en faktor Xa-hæmmer med lang halveringstid (ca 17 timer), som 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, hvis epiduralkateteret først fjernes efter påbegyndt behandling med fondaparinux. Der anbefales da et interval på mindst 36 timer fra seneste injektion af fondaparinux til fjernelse af kateter (224). Længere tid ved nedsat nyrefunktion.

NOAK

Selv om dabigatran etexilat, rivaroxaban og apixaban efterhånden har været anvendt i nogle år, er erfaringerne med NAB hos NOAK-behandlede patienter stadig begrænsede. I de ortopædkirurgiske lanceringsstudier blev NOAK først givet postoperativt, tidligst i dabigatran-studierne (1-4 timer postoperativt). Der er ikke rapporteret SH ved NAB til NOAK-patienter i forbindelse med de kirurgiske lanceringsstudier, men samlet er der dog kun behandlet omkring 12.500 patienter, og set i lyset af, at SH er en meget sjælden komplikation, og at NOAK kun blev givet postoperativt, har vi herfra ingen konklusive data på sikkerheden ved anvendelse af NAB til patienter i NOAK-behandling (225).

Anvendelse af NAB til patienter i præoperativ NOAK-behandling har været genstand for en del diskussion i litteraturen (223;225;232). I mangel af observationelle data har halverings-

tiderne for de forskellige NOAK og patientens kreatinin clearance dannet grundlag for anbefalinger af varigheden af præoperativ pause med NOAK.

Der har dog været meget forskellige holdninger til tidsintervallerne mellem NOAK-administration og NAB. I retningslinjerne fra European Society of Anaesthesiology (ESA) i 2010 fandt man det tilstrækkeligt med en pause på 2 halveringstider fra seneste dosis NOAK til kateteranlæggelse eller -fjernelse (224). I retningslinjerne fra American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ESRA) i 2015 anbefaler man derimod en pause på 5-6 halveringstider (233).

Tilsvarende anbefaler amerikanerne et langt interval på 24 timer fra kateterfjernelse til start på NOAK, mens man ifølge de europæiske retningslinjer kan nøjes med 4-6 timer (se tabel 21). Ingen af de to vejledninger oplyser om forholdsregler hos patienter, som behandles med edoxaban.

	ASRA 2015 (215)		ESA 2010 (226)	
	Interval fra NOAK-ophør til kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse	Interval fra kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse til NOAK-start	Interval fra NOAK-ophør til kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse	Interval fra kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse til NOAK-start
Dabigatran etexilat (Pradaxa®)	4-6 dage	24 timer	34 timer	6 timer
Apixaban (Eliquis®)	3-5 dage	24 timer	26-30 timer	4-6 timer
Rivaroxaban (Xarelto®)	3 dage	24 timer	22-26 timer	4-6 timer
Edoxaban (Lixiana®)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt

Tabel 21.

Da det generelt gælder, at der ved anlæggelse eller fjernelse af kanyle eller kateter ved NAB principielt kræves et normalt fungerende hæmostasesystem, kan det forekomme dristigt at anbefale to halveringstider som tilstrækkeligt interval fra NOAK-administration til katetermanipulation, specielt da analyser har vist stor variation i plasmakoncentrationen af

NOAK under vedligeholdelsesbehandling. Variationen, som kan skyldes interaktion med anden medicin eller genetiske forskelle i eliminationsmekanismerne, kan betyde, at en del patienter efter pause i 2 halveringstider vil have en plasmakoncentration, som svarer til næsten terapeutisk koncentration hos andre patienter. Det må derfor indtil videre anbefales, at intervallet mellem NOAK-administration og katetermanipulation svarer til 5 halveringstider af det anvendte NOAK.

Ved fjernelse af kanyler eller kateter efter NAB kan der være småkarblødning, som hurtigt ophører hos patienter normal hæmostase. Spørgsmålet om, hvornår man kan indlede antitrombotisk behandling efter NAB uden at fremkalde kapillær reblødning er vanskeligt at besvare. Mange års erfaring har vist, at det er sikkert at indlede behandling med LMH 4 timer efter fjernelse af kanyler eller kateter. Blødningsrisikoen ved heparinbehandling er mindst lige så stor som ved behandling med NOAK. Det er derfor vanskeligt at forstå den amerikanske anbefaling af, at NOAK-behandling først kan indledes 24 timer efter kanyler/kateterfjernelse. NOAK burde kunne påbegyndes efter samme interval som LMH, men i mangel på observationelle data anbefales, som foreslået af ESA, et lidt længere interval på 4-6 timer

Trombocytfunctions-hæmmende midler

ASA anvendt som tromboseprofylakse har ringe betydning for blødningsrisikoen i forbindelse med NAB (229). Mere potente trombocyt-hæmmende midler som clopidogrel, prasugrel, ticagrelor 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, 5 døgn for ticagrelor, 2 døgn for abciximab og 10 timer for eptifibatid (216;234).

Fibrinolytika

Fibrinolysemidlerne alteplase, reteplase og tenecteplase har alle korte halveringstider (5-25 minutter), men systemisk fibrinolysebehandling medfører ofte et betydeligt fald i P-fibrinogen, og NAB må anses for kontraindiceret, indtil P-fibrinogen er normaliseret, hvilket

normalt sker i løbet af 1-2 døgn. Hvis NAB overvejes mindre et døgn efter ophør med systemisk fibrinolysebehandling, skal P-fibrinogen kontrolleres inden kateteranlæggelse.

Fibrinolysebehandling er kontraindiceret de første dage efter NAB, da behandlingen indebærer risiko for opløsning af dannede koagler i den epidurale karvæg, og dermed risiko for spinal hæmatomdannelse. Denne risiko persisterer formentlig i op til 10 dage efter administrationen af trombolysebehandling (223;234).

Retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved neuraksial blokade

Generelle retningslinier	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/kateter-anlæggelse/fjernelse	Kanyler/kateter-fjernelse ⇨ Medicin
Antikoagulantia		
Warfarin (Marevan®) Phenprocoumon (Marcoumar®)	INR skal være <1,5	INR skal være <1,5
Heparininfusion	IV heparin afbrydes 4-6 timer inden planlagt kateter-anlæggelse/fjernelse, 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	4 timer
Fondaparinux (Arixtra®)	36-42 timer	6 timer
Bivalirudin (Angiox®)	Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes. 5 x T1/2 (25 min) = 2 timer	4-6 timer? Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes.
Argatroban (Novastan®)	Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes. 5 x T1/2 (50 min) = 4 timer	4-6 timer? Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes
Dabigatran etexilat(Pradaxa®)	Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes. 5 x T1/2 (14 t) = 70 timer 3 dage CrCl >50 ml/min 4 dage CrCl 30-50 ml/min	4-6 timer? Genoptag i reduceret dosis. Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes

Rivaroxaban (Xarelto®)	Forsigtighed. Erfaring savnes. 5 x T½ (9 t) = 45 timer 2 dage CrCl>50ml/min 3 dage CrCl 30-50 ml/min	4-6 timer? Genoptag i reduceret dosis. Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes.
Apixaban (Eliquis®)	Forsigtighed. Erfaring savnes. 5 x T½ (10-15 t)=50-75t 2 dage CrCl>50ml/min 3 dage CrCl 30-50 ml/min	4-6 timer? Genoptag i reduceret dosis. Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes.
Edoxaban (Lixiana®)	Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes. 5 x T½ (10-14 t)= 50 t 3 dage CrCl>50 ml/min 4 dage CrCl 30-50 ml/min	4-6 timer? Genoptag i reduceret dosis. Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes.
Trombocythæmmere		
Abciximab (ReoPro®)	48 timer	6 timer
Eptifibatid (Integrelin®)	10 timer	6 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®) Retepase (Rapilysin®) Streptokinase (Streptase®) Tenecteplase (Metalyse®)	1-2 dage	10 dage

Tabel 22.

7.2 Gastrointestinal endoskopi med og uden biopsi.

Ved endoskopiske procedurer på patienter i antitrombotisk behandling skal risikoen for trombose ved endoskopi under pauseret behandling afvejes over for risikoen for blødning, hvis indgrebet foretages under opretholdt behandling. Afvejningen vanskeliggøres af, at de foreliggende erfaringer overvejende er baseret på observationelle studier og ekspertvurderinger snarere end prospektive randomiserede undersøgelser.

Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Blødningsrisikoen vurderes ud fra oplysninger om den patientrelaterede blødningstendens, co-morbiditet og især ud fra det planlagte indgreb. Kwok og Fangel har på baggrund af litteraturstudier opstillet en liste over blødningsrisiko ved forskellige endoskopiske procedurer (235) (Tabel 22).

I de i afsnit 5 nævnte retningslinier er de endoskopiske procedurer opdelt i lavrisiko og højrisikoprocedurer (se tabel 14) i forhold til blødningsrisiko. Højrisikoprocedurerne er procedurer, hvor risikoen for større blødning (hospitalisering, intervention, transfusion, kirurgi) er $\geq 1\%$, og lavrisikoprocedurer, hvor risikoen for større blødning er $< 1\%$ (tabel 16).

Diagnostisk endoskopi med eller uden biopsi regnes generelt for indgreb med lav risiko for blødning (236).

Ved endoskopi må også forhold som erfaring hos endoskopøren og den generelle risiko for læsioner ved biopsi, størrelse, morfologi og lokalisation af polyp, overvejes (237).

For de patientrelaterede forhold er især alderen associeret til en øget risiko for post-polypectomi blødning (238), men også cholangitis, koagulopati og hemodialysis kan være risikofaktorer for post-polypektomiblødning (239). Forhold som nedsat nyrefunktion, cirrose, koagulopati (erhvervet eller kongenit) og trombocytopeni anses generelt for at øge blødningsrisikoen (240).

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

Endoskopisk procedure	Blødningsrisiko
<i>Lav risiko for blødning (<1%)</i>	
Diagnostisk endoskopi med eller uden biopsi	
Øsofago-gastro-duodenoskopi	0,01-0,13%
Dobbelt ballon enteroskopi	0,1%
Coloskopi	0-0,02%
Galdevejsstentning uden spincterotomi	0,26%
Endosonografi uden finnålsbiopsi	-
Kapselendoskopi	-
<i>Høj risiko for blødning (≥1%)</i>	
Polypektomi	
Ventriklen	7,2%
Duodenum, 1-3 cm	4,5%
Duodenum, >3 cm	10,3%
Colon	0,7-3,3%
Endoskopisk mucosaresektion	22%
Biliær sfincterotomi	2,0-3,2%
Ballondilatation ved achalasi	1,7%
Øsofagusstentning	0,5-5,3%
Perkutan endoskopisk gastrotomi (PEG)	2,5%
Endosonografi med finnålsbiopsi	1,3-6%
Laserablation og koagulation	1,1%
Varicesklerosering	4-15,4%
Variceligering	2,4-5,7%
Termal ablation og koagulation	5%

Tabel 23. Blødningsrisiko ved endoskopiske procedurer fra Kwok et Faigel (235).

Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Vurdering af blødningsrisikoen ved endoskopi hos patienter i antitrombotisk behandling baserer sig på få og mindre prospektive studier, men for VKA-behandlingens vedkommende hovedsagelig på retrospektive undersøgelser (147). Sammenstemmende viser disse studier, at VKA-behandlingen er en uafhængig risikofaktor for blødning ved coloskopisk polypektomi (149;241;242).

Det vurderes, at lavrisikoindgreb kan udføres under fortsat VKA-behandling, forudsat at denne er stabil med INR 2-3 (tabel [ENDO2]). Derimod bør der, på grund af blødningsrisiko pauseres med warfarin til INR er <1,5 før procedurer ved indgreb med høj blødningsrisiko. For patienter med høj risiko for trombose (se tabel 19) anvendes heparin-bridging med terapidoser af LMH, der administreres som beskrevet i kapitlet om heparin-bridging. Dette på trods af at evidensen for brug af bridging terapi ved endoskopiske procedurer er begrænsede (243).

Behandling med ASA og NSAID (nabumetone) viste i et stort case-control studie med 20.636 patienter ingen forskel i risikoen for en blødning postoperativt efter polypektomi (244). Andre studier har støttet dette fund (149;241;242). Det anbefales, at ASA og NSAID kan fortsættes uændret uafhængig af indgreb (235). Der foreligger ingen studier, som undersøger blødningsrisikoen ved endoskopi under behandling med dipyridamol, men det vurderes at blødningsrisikoen er mindre end med ASA (151;245).

Behandling med thienopyridiner (clopidogrel og prasugrel), ticagrelor samt GP IIb/IIIa inhibitorer giver typisk mere blødningstendens end ASA og NSAID. En retrospektiv undersøgelse af patienter, der fik foretaget polypektomi, tyder dog på, at clopidogrelbehandling hos disse patienter kun sjældent er forbundet med blødningskomplikationer (246). 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 3,5% og 1,0% ($p = 0,02$). Alle clopidogrelbehandlede patienter, som fik senblødninger, fik også ASA/NSAID. Forfatterne anbefaler, at velindiceret clopidogrelbehandling ikke pause-res 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 og ticagrelor skal formentlig håndteres på samme måde som patienter i behandling med clopidogrel, men erfaring på området savnes. Guideline fra the American Society for Gastrointestinal Endoscopy anbefaler, at clopidogrel og prasugrel pauseres i 5-7 dage og ticagrelor i 3-5 dage forud for endoskopisk procedure med høj blødningsrisiko, dog således, at pausering af ADP-receptorhæmmerne bør undgås de første 30 dage efter PCI og stentimplantation (247). Under pausen med ADP-receptorhæmmer behandles patienterne med ASA. Endoskopiske procedurer med lav blødningsrisiko kan udføres uden pausering af ADP-receptorhæmmere.

Erfaring med de nye Xa- og IIa-antitrombotika savnes. Det antages dog, at de perioperative doseringer angivet i tabel 20 for dabigatran, apixaban, rivaroxaban og edoxaban også kan anvendes ved gastrointestinale endoskopiske procedurer (247).

Tabel 24 giver en oversigt over retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved gastrointestinale endoskopiske procedurer.

Retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved gastrointestinale endoskopiske procedurer

<p>Warfarin (Marevan®) Phenprocoumon (Marcoumar)</p>	<p>Endoskopiske lavrisikoprocedurer:</p> <ul style="list-style-type: none">Diagnostisk gastroskopi med og uden biopsiDiagnostisk koloskopi med og uden biopsiDiagnostisk sigmoideoskopi med og uden biopsiDiagnostisk enteroskopiDiagnostisk ERCP uden sfinkterotomiEndoskopisk ultralydsundersøgelse uden biopsiKapsel endoskopiArgon laser behandlingBarrett's ablation <p>VKA-behandlingen reguleres, så INR er maks. 3,0.</p> <p>Endoskopiske højriskoprocedurer:</p> <ul style="list-style-type: none">Koloskopi med polypektomiPolypektomi i ventriklenSfinkterotomi ved ERCPDilatationsbehandling af benigne og maligne strikturerPerkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) eller jejunostomi (PEJ)Procedurer vejledt af endoskopisk ultralydTumorablationVaricebehandlingEndoskopisk hæmostaseEndoskopisk UL med finnålsbiopsi <p>Pausér VKA-behandlingen, så INR bliver <1,5</p> <p>For patienter med høj risiko for trombose (se tabel 12) anvendes heparin-bridging med terapidoser.</p>
--	--

<p>Dalteparin (Fragmin[®]) Enoxaparin (Klexane[®]) Tinzaparin (Innohep[®])</p>	<p>Ved endoskopiske lavrisikoprocedure: Terapeutisk dosis: Pause 12 timer Profylaksedosis (2-5.000 IE): Ingen pause</p> <p>Ved endoskopiske højrisikoprocedure: Terapeutisk dosis: Pause 18-24 timer før indgreb Høj profylaksedosis (4-5.000 IE): Pause 12 timer før indgreb.</p>
<p>Dabigatran (Pradaxa[®]) Rivaroxaban (Xarelto[®]) Apixaban (Eliquis[®]) Edoxaban (Lixana[®])</p>	<p>Erfaring savnes, se tabel 13</p>
<p>Acetylsalicylsyre</p>	<p>Ved endoskopiske lavrisikoprocedure: Uændret behandling</p> <p>Ved endoskopiske højrisikoprocedure: Uændret behandling</p>
<p>Clopidogrel (Plavix[®]) Prasugrel (Efient[®]) og Ticagrelor (Brilique[®])</p>	<p>Ved endoskopiske lavrisikoprocedure: Uændret behandling</p> <p>Ved endoskopiske højrisikoprocedure: Pause 5-7 dage (ticagrelor: 3-5 dage) før endoskopi, hvis indikationen for den antitrombotiske behandling tillader dette.</p>
<p>Dipyridamol (Persantin[®])</p>	<p>Ved endoskopiske lavrisikoprocedure: Uændret behandling</p> <p>Ved endoskopiske højrisikoprocedure: Uændret behandling</p>

Tabel 24.

Genoptagelse af den antitrombotiske behandling

Der er ingen konsensus om den optimale timing for genoptagelsen af den antitrombotiske behandling. Warfarin kan genoptages i vedligeholdelsesdosis om aftenen efter det invasive indgreb. Ved høj risiko for trombose suppleres, såfremt blødningsrisikoen tillader det, med LMWH i behandlingsdoser, indtil INR er i terapeutisk niveau i to på hinanden følgende

de målinger. For NOAK savnes data, men NOAK kan formentlig genoptages så snart hæmostasen er sikret. Ved påvirket nyrefunktion og ved høj blødningsrisiko genoptages postoperativt med reduceret dosis (se tabel 20). 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.

7.3 Elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi

Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Mindre blødninger forekommer i 0,19% og alvorlige blødninger 0,26% af de patienterne som får foretaget bronkoskopi (248). Over to tredjedele af de patienter, som udvikler blødning efter bronkoskopi, har normal koagulation og ingen kliniske risikofaktorer for blødning. De kliniske risikofaktorer for blødning, har en fin sammenhæng med abnorme koagulationsparametre, men kan ikke umiddelbart forudsige blødningsrisiko ved bronkoskopi (249). Kun hvis anamnesen giver mistanke om blødningstendens, eller hvis patienten er i antitrombotisk behandling, suppleres den kliniske vurdering med blodprøver til bestemmelse af hæmoglobin, trombocytaltal, APTT, INR og eventuelt andre hæmostaseanalyser i relation til den kliniske mistanke eller anvendt antitrombotika (190;249).

Tidligere studie har dokumenteret en stigning i den bronkoskopisk inducerede, klinisk signifikante blødning fra 0,83% uden biopsi til 1,9% efter transbronkial biopsi (TBB) (250). Risikoen for blødning ses noget højere ved diffus lungesygdom, ved respiratorbehandling, ved nyresvigt (hæmodialyse patienter) og hos knoglemarvstransplanterede med trombocytopeni (190;251-253).

Let til moderat trombocytopeni kontraindicerer ikke bronkoskopi. I et retrospektivt studie af hyppigheden af blødning efter bronkoskopi og BAL på 150 patienter med trombocytaltal <100 mia/l, heraf 72 patienter med trombocytaltal på <50 mia/l og 15 patienter med trombocytaltal på <20 mia/l, fik kun 1 patient med trombocytaltal 61 mia/l blødning, som krævede kontinuerlig sygning efter indgrebet, men derefter ophørte spontant (254).

Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Vurdering af blødningsrisikoen ved bronkoskopi og TBB på patienter i antitrombotisk behandling er baseret på få kohordeundersøgelser, 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 (255). 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 (256).

Hos patienter i AK-behandling bør INR på undersøgelsestidspunktet være <1,5, men der foreligger ikke klinisk studier bagved. Der er tale om konsensus beslutning udfra anden litteratur på det endoskopiske område (249;257;258).

Erfaring med NOAK savnes. Det antages dog, at de perioperative doseringer angivet i tabel 13 for dabigatran, apixaban, rivaroxaban og edoxaban også kan anvendes ved transbronkiale procedurer.

Behandling med acetylsalicylsyre synes ikke at øge hyppigheden af blødning ved TBB. Alvorlig blødning efter TBB ses hos <1% (190;251). Derimod er TBB under behandling med clopidogrel rapporteret at være forbundet med betydelig blødningsrisiko (259). Blandt 604 patienter, der fik foretaget TBB, opstod der blødningskomplikation hos 16 af 18 patienter (89%), der fik clopidogrel vs 3,4% af de patienter som ikke var behandlet, og hos 12 af 12 patienter (100%), der fik clopidogrel samt acetylsalicylsyre versus 3,5% af de ubehandlede patienter (259). Det forventes, at behandling med prasugrel og ticagrelor, vil kunne være forbundet med lignende blødningskomplikationer, men data mangler.

I modsætning til ovennævnte studie fandt Stather et al. i en retrospektiv undersøgelse ingen blødningskomplikationer hos 12 patienter, der under behandling med clopidogrel og ASA (7 patienter) eller clopidogrel alene (5 patienter) havde fået foretaget endobronchial ultralyd-guidet transbronchial nåleaspiration (EBUS-TBNA) (260). Da det drejer sig om få patienter i en retrospektiv undersøgelse, må det fortsat generelt anbefales, at ADP-receptorhæmmere pauseres inden TBB, medmindre patienten har fået foretaget PCI og stentimplantation inden for de seneste 30 dage (22).

Retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved elektiv bronkoskopi og transbronkial biopsi

<p>Warfarin (Marevan[®]), ≥2,5 mg dgl.</p> <p>Warfarin (Marevan[®]), <2,5 mg dgl. <i>eller</i> Phenprocoumon (Marcoumar[®])</p>	<p>Kontrollér INR 4-7 dage inden undersøgelsen. Der stiles efter INR <1,5 ved 3-4 dages pause; dog længere pause, hvis INR er over terapeutisk niveau.</p> <p>INR på undersøgelsesdagen: ≥1,5: Undersøgelsen udsættes. <1,5: Undersøgelsen udføres.</p> <p>Warfarin genoptages i patientens sædvanlige dosis om aftenen på undersøgelsesdagen.</p> <p>Kontrollér INR 7-14 dage inden undersøgelsen. Der stiles efter INR <1,5 ENTEN ved 5-7 dages pause ELLER ved neutralisering af VKA-effekten under fortsat VKA-behandling med tabl Menadion 5-10 mg givet 36 timer inden undersøgelsen.</p> <p>INR på undersøgelsesdagen: Se forholdsregler ovenfor.</p> <p>Til patienter med høj risiko for trombose gives LMH i pausen (se tabel 12).</p>
<p>Dalteparin (Fragmin[®]) Enoxaparin (Klexane[®]) Tinzaparin (Innohep[®])</p>	<p>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).</p> <p>Til patienter med høj tromboserisiko (se tabel 12) gives heparin-bridging med terapeutisk dosis af LMH, efter påbegyndt VKA-pause og indtil 20-24 timer inden undersøgelsen. I undersøgelsesdøgnet 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.</p>
<p>Dabigatran (Pradaxa[®]) Rivaroxaban (Xarelto[®]) Apixaban (Eliquis[®]) Edoxaban (Lixana[®])</p>	<p>Erfaring savnes, se tabel 13</p>
<p>Acetylsalicylsyre</p>	<p>Ingen pause.</p>
<p>Clopidogrel (Plavix[®]) Prasugrel (Efigent[®]) Ticagrelor (Brilique[®])</p>	<p>5-7 dages pause (ticagrelor: 3-5 dages pause) før bronkoskopi.</p>

Dipyridamol (Persantin®)	Ingen pause.
--------------------------	--------------

Tabel 25.

7.4 Billeddiagnostiske interventioner

Før den billeddiagnostiske intervention vurderes den patientrelaterede blødningsrisiko, blødningsrisikoen ved indgrebet og behovet for evt. pausering af den antitrombotiske behandling. Der bør altid foreligge en aktuell afvejning af indikationen for indgrebet i forhold til patientens blødningsrisiko ved indgrebet og tromboserisiko ved nødvendig pausering af antitrombotisk behandling.

7.4.1 Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Blødningsrisikoen vurderes ud fra den patientrelaterede blødningstendens (blødningsanamnese, familiære disposition, tidligere blødninger ved indgreb), co-morbiditet og det planlagte indgreb.

Der foreligger ikke solide undersøgelser, som kortlægger blødningsrisikoen ved de forskellige procedurer på området. Segal et al. fandt ved litteratursøgning 25 studier, hvor resultater af koagulationsanalyser og incidens af blødningskomplikationer ved forskellige invasive procedurer var beskrevet (54). Det drejede sig om mange forskellige typer indgreb, og langt hovedparten af undersøgelserne var observationelle studier med kun få patienter. Forfatterne konkluderede, at der savnes randomiserede kontrollerede undersøgelser til at vurdere betydningen af abnorme hæmostaseparametre for blødningsrisikoen ved invasive procedurer.

Det er således alene ud fra eksisterende erfaring og ekspertvurderinger, at de radiologiske procedurer inddeles i høj- og lavrisikoprocedurer (Tabel 26).

7.4.2 Hæmostasescreening inden billeddiagnostiske interventioner

Værdien af hæmostasescreening inden interventionelle lavrisikoprocedurer er diskutabel. Hos patienter uden anamnesticke eller aktuelle kliniske tegn på blødningstendens er der meget ringe sandsynlighed for at finde hæmostaseforstyrrelser, der indicerer udsættelse af indgrebet eller behandling med hæmostatika i forbindelse med proceduren (261;262). Ved lavrisikoprocedurer kan hæmostasescreening betragtes som overflødig, hvis der foreligger en normal blødningsanamnese.

Ved grovnålsbiopsi og andre højrisikoprocedurer anbefales det at bestemme patientens trombocytaltal og INR, selv om det i flere arbejder anføres, at disse analyser uden samtidig klinisk vurdering af patientens blødningstendens giver en usikker vurdering af blødningsrisikoen (261-263). Dette er i fuld overensstemmelse med de anførte betragtninger i denne rapports kapitel 2.

APTT skal ikke anvendes rutinemæssigt, kun ved kendt behandling med hepariner. Blødningstid er i denne henseende en obsolet metode. Specielle koagulationsanalyser og trombocytffunktionsundersøgelser skal kun udføres, såfremt blødningsanamnesen eller objektivt undersøgelsen giver mistanke om øget blødningstendens. I erkendelse af et behov for dokumentation og udelukkelse af kontraindicerende tilstande, vurderes det, at man bør måle trombocytaltal og INR, samt få oplyst, om patienten er i behandling med trombocytthæmmere, NOAC, LMH eller andre antitrombotika, hvis effekt ikke fremgår af trombocytaltal eller INR. Et trombocytaltal $>40 \times 10^9/l$ anses som værende et acceptabelt niveau for udførelsen af et invasivt indgreb. Hæmoglobinkoncentrationen bør oplyses fra klinikerne, hvis der er klinisk mistanke om anæmi, og er hæmoglobinen kritisk lav, bør der foreligge en BAC-test og en transfusionsstrategi forud for indgrebet.

7.4.3 Blødningsrisiko under antitrombotisk behandling

Meget få studier belyser dette specifikt i forhold til det radiologiske område. Mange retningslinier lægger sig op ad den viden, man har fra andre specialer. Dette fremgår også af den europæiske guideline fra 2009, der i mangel på evidensbaserede data er baseret på konsensus i en ekspertkomité bestående af 18 medlemmer af the Standards of Practice Committee with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement (264).

7.4.4 Mammabiopsi

Inden for mammaområdet foreligger der få mindre studier, som alle konkluderer, at biopsi af mamma kan foretages uden at pausere med hverken warfarin, heparin eller ASA før biopsi (265;266).

Nyligt har Chetlen et al. udført en prospektive undersøgelse, hvor de har sammenlignet sikkerheden ved fortsat antitrombotisk behandling i forbindelse med grovnålsbiopsi (stereotaktisk, UL-guided eller MRI-guide) af mammae (267). Undersøgelsen blev udført på

patienter i antitrombotisk behandling (ASA, Clopidogrel, daglig NSAID, warfarin) og i patienter uden antitrombotisk behandling. 102 procedurer blev udført på patienter i antitrombotisk behandling, hovedparten af disse (omkring 70%) var i ASA behandling. Kun 13 patienter var i warfarin behandling og 7 i clopidogrel behandling. Blødningskomplikationerne blev registreret 24-48 timer efter indgrebet. Biopsierne blev udført med forskellig nålestørrelse (fra 14-9 gauge), og der var en øget risiko relateret til stigende nålestørrelse, ligesom man fandt, at der var en let øget risiko for ikke-klinisk signifikant hæmatom hos patienterne i antitrombotisk behandling. Da hovedparten af patienterne blot var i ASA-behandling, kan intet konkluderes med sikkerhed i forhold til Marevan- eller Clopidogrelbehandling.

7.4.5 Leverbiopsi

Der foreligger begrænsede data, der beskriver den perioperative håndtering af antitrombotika i forhold til leverbiopsi. Ingen studier belyser om pausering er nødvendig, eller hvornår de forskellige antitrombotika kan pauseres eller genoptages igen. I litteraturen har man har tildels adapteret data fra andre kirurgiske områder (prostata, nyre, mamma, gastrointestinale), hvor der foretages invasive procedure, og har genereret konsensus ud fra disse, også på leverbiopsiområdet. Vel vidende at leveren er meget forskellig fra disse andre organer og meget vaskulariseret (263). I American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) anbefales fra flere til 10 dages pause med trombocythæmmere før biopsi, og genoptagelse 48-72 timer efter. Vedrørende antikoagulantia anbefales pausering, og for warfarin skal der pauseres mindst 5 dage. Warfarin må genoptages dagen efter leverbiopsien. Det anføres, at der er få data til at understøtte dette, og at man må foretage en individuel vurdering fra patient til patient både i forhold til patientens blødnings- og trombose-risiko.

På baggrund af ovennævnte position paper (263) samt erfaringer, som angiver, at der hyppigt opstår blødninger ved indgreb på leveren, idet leveren er rigt vaskulariseret, og idet en blødning i leveren kan få alvorlige følger, rubriceres leverbiopsi som højrisikoprocedure. Håndteringen af den antitrombotiske behandling i relation til leverbiopsi angives i denne rapport konservativt ud fra et sikkerhedsperspektiv, som tilgodeser blødningskomplikationen, men det er vigtigt at der tages aktivt stilling hos hver patient i henhold til den overordnede indikation for behandlingen.

I forhold til trombocytfunctions hæmmere anvendes tabel 10, hvor patienter med lav tromboembolisk risiko pauserer behandling med henholdsvis ASA og ADP-receptorhæmmere 3 og 7 dage præoperativt, og patienter med høj tromboembolisk risiko enten får den elektive procedure udsat, fortsætter ASA eller pauserer behandlingen med ADP-receptorhæmmere 5 dage præoperativt. Behandlingen genoptages i døgnet efter indgrebet, såfremt hæmostase er sikret.

LMH-behandling vurderes, at skulle pauseres 12 timer før procedure ved høj profylaktisk dosis og 24 timer ved terapeutisk dosis.

Patienter i warfarinbehandling pauserer 3-5 dage før indgrebet, så INR falder til <1,5. Warfarin genoptages om aftenen efter indgrebet, såfremt hæmostasen er sikret.

Endnu mindre erfaring haves med NOAK. De anbefalinger, som foreligger i denne rapport, er udelukkende baseret på viden om farmakokinetik og analogisering til behandling med andre antikoagulerende behandlinger. Der foreligger få kliniske studier og ingen på leverbiopsipatienter.

Højrisikoprocedurer	Lavrisikoprocedurer
Anlæggelse af subkutan port device	Anlæggelse af dialyseadgang
Finnåls pyelografi med anlæggelse af nefrostomi	CT/UL vejledt finnålsbiopsi
Perkutan transhepatisk cholangiografi (PCT)	Drænage af overfladisk absces
PTC+ galdevejsintervention*	Fjernelse af centralt venekateter (CVK)
Spinale procedurer (lumbalpunktur, epidural injektion)	Indsættelse af inferior v. cava filter (IVC)
Stereotaktisk mammabiopsi	Perifer anlæggelse af centralt venekateter (PICC)
Transarteriel kemoembolisering (TACE)	Skift af drænagekateter (absces, galde, nyre)
Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt*	UL-vejledt drænage (ascites, pleuravæske)
Transjugulær leverbiopsi	Venografi
UL-vejledt drænage svært tilgængelige områder	
UL-vejledt drænage via parenkymatøs organ	
UL-vejledt gastrostomi anlæggelse (PUG)	
UL-vejledt grovnåls ^o leverbiopsi	
UL-vejledt grovnåls ^o lungebiopsi	
UL-vejledt grovnåls ^o nyrebiopsi ⁺	
UL-vejledt nefrostomi*	
UL-vejledt pericardiocentese	
Ureterstent, røngtenvejledt antegrad	

Arteriografi	
--------------	--

Tabel 26. *: Det anbefales, at ASA pauseres 3 dage før indgreb. °: grovnaal $\geq 1,2$ mm.

Retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved billeddiagnostiske interventioner	
Warfarin (Marevan®)	<p>Lav blødningsrisiko ved proceduren Pauser VKA-behandlingen, så målværdi for INR =2 (Acceptinteval 1,5-2.5) (se tabel 8)</p> <p>Høj blødningsrisiko ved proceduren Pauser VKA-behandlingen, så målværdi for INR bliver <1,5 (Acceptinteval < 1,5) (se tabel 8)</p> <p>For patienter med høj risiko for trombose (se tabel 12) anvendes heparin-bridging med terapidoser.</p>

Dalteparin (Fragmin [®]) Enoxaparin (Klexane [®]) Tinzaparin (Innohep [®])	Lav blødningsrisiko ved proceduren Lav profylaksedosis: Ingen pause Højere doser: ≥12 timers pause Høj blødningsrisiko ved proceduren Lav profylaksedosis: Ingen pause Høj profylaksedosis: Pause 12 timer Terapidosis: Pause 24 timer
Dabigatran (Pradaxa [®]) Rivaroxaban (Xarelto [®]) Apixaban (Eliquis [®]) Edoxaban (Lixana [®])	Lav blødningsrisiko ved proceduren Pause med 1 dosis før proceduren Høj blødningsrisiko ved proceduren Pause 2-4 dage, se tabel 13
Acetylsalicylsyre	Lav blødningsrisiko ved proceduren Uændret behandling Høj blødningsrisiko ved proceduren Uændret behandling, dog pause 3 dage ved indgreb med særlig høj blødningsrisiko, se tabel 17
Clopidogrel (Plavix [®]) Prasugrel (Efient [®]) Ticagrelor (Brilique [®])	Lav blødningsrisiko ved proceduren Uændret behandling Høj blødningsrisiko ved proceduren Pause 5-7 dage før indgreb (ticagrelor 3-5 dage), hvis indikationen for den antitrombotiske behandling tillader dette.
Dipyridamol (Persantin [®])	Uændret behandling

Tabel 27.

7.5 Neurokirurgiske indgreb

Traditionelt betegnes neurokirurgi som højrisikokirurgi, og en særlig udfordring ses ved de akutte cerebrale eller spinale hæmoragier, hvor den udløsende årsag netop er en antitrombotisk behandling. I realiteten spænder neurokirurgien over hele spektret, fra meget lav blødningsrisiko som ved perifer nervekirurgi (268), til ekstrem højrisiko ved dybe hjerneoperationer eller operationer nær medulla, hvor selv meget få ml postoperativt hæmatom kan medføre svær invaliditet eller død. Det er derfor vigtigt at foretage en individuel risikovurdering som beskrevet i den generelle vejledning vedrørende risiko for venøs

tromboemboli (VTE) vs. blødningsrisiko. Dels ud fra patientens almene risiko dels ud fra det forestående indgreb (se tabel 28)

	Lav blødningsrisiko	Høj blødningsrisiko
Lav VTE-risiko	Perifer neurokirurgi Kirurgi i theca cranii eller galea	Spinalkirurgi (mobil patient) Pædiatrisk neurokirurgi Elektiv kraniotomi især i fossa posterior (ikke tumor kirurgi)
Høj VTE-risiko		Elektiv malign tumorkirurgi Spinalkirurgi (immobil patient) Akut neurokirurgi

Tabel 28.

VTE profylakse.

Patienter som får udført større neurokirurgiske indgreb, er som udgangspunkt i moderat risiko for at få VTE, og bør rutinemæssigt modtage tromboseprofylakse (269;270). Der er dog store interindividuelle forskelle i VTE-risikoen, som afhænger dels af grundmorbus og dels af typen af indgreb (se tabel 18). Øget tendens til VTE ses ved intrakranielle procedurer, malignitet, lang operationstid, inferior parese (immobile patienter) og høj alder. Især patienter, som opereres for maligne cerebrale tumorer er særligt udsatte for VTE perioperativt og i tidlig postoperativ periode (271).

I neurokirurgien/spinalkirurgien benyttes gerne mekanisk tromboseprofylakse i form af kompressionsstrømper, som i modsætning til antikoagulantia ikke øger risikoen for postoperativt hæmatom. Kompressionsstrømper har ved flere RCT studier vist at nedbringe risikoen for DVT (269). Både ufraktioneret heparin (UFH) og lavmolekylært heparin (LMH) kan også benyttes. LMH bør som udgangspunkt først administreres dagen efter operation (se specifikke grænser i tabel 2) for at nedsætte risikoen for postoperativt hæmatom, da denne ellers er ca. dobbelt så høj (2.3 vs 1.4 %) som hos patienter, der får mekanisk tromboseprofylakse eller ingen profylakse (272). Som udgangspunkt synes risikoen for letalt forløb af postoperativt hæmatom at være meget mindre end for letal lungeemboli

(LE) hos postoperative patienter i antikoagulerende behandling (273).

Subaraknoidalblødning. I et studie fandtes DVT hos 9,7 % og LE hos 2% af patienter med rumperet intrakranielt aneurisme (274).

Kranietraume. DVT-incidensen er opgjort til 3.8 % i et enkelt materiale (275).

Tumor cerebri. Patienter med hjernesvulst har en høj incidens af både DVT og LE med DVT-incidenser rapporteret helt op til 60%, dog helt afhængigt af diagnostisk metode. Risikoen for en symptomatisk DVT synes at ligge i omkring 25% inden for de første 12 måneder (271;276).

Spinalkirurgi. Generelt er risikoen ved lumbal spinalkirurgi lav. Incidensen af DVT har været påvist så lav som 0,6% hos diskusprolapspatienter (277). Paraparesis inferior, fedme, langvarig immobilisering og operation over 45 min synes at øge incidencen, hvoraf de sidste 2 især ses ved fusionskirurgi i forhold til f.eks. simpel prolapskirurgi (278).

Pædiatrisk neurokirurgi. VTE ses meget sjældent hos i øvrigt raske børn, og profylaktisk behandling er sjældent indiceret (279).

Spinalt traume (ST) Uden tromboproylakse har ST den højeste incidens af DVT af alle hospitaliserede patienter, flere studier har vist at op imod 60-100 % har symptomatisk DVT (269;280). Endvidere har et studie vist, at LE er den 3. hyppigste dødsårsag ved ST(281). Flere studier tyder på, at LMH har større effekt end LDUH og mekanisk profylakse alene, men effektforskellene er små, og ingen af produkterne har overbevisende effekt på incidensen af VTE. Den antitrombotiske behandling bør uanset produkt, indledes så snart en evt. aktuel blødningsproblematik fra det samlede traume er under kontrol. Ved længere tids risiko for blødning fra f.eks. indre organer eller cerebralt, bør mekanisk lægkompression indledes. For patienter i længere genoptræningsforløb bør LMHW fortsættes (269).

Akutte neurokirurgiske patienter. Alle patienter mobiliseres hurtigst muligt efter klinisk skøn. Alle patienter påføres graduerede kompressionsstrømper (TED-strømper) dækkende crus og femur, og medicinsk profylakse med LMH opstartes efter nedenstående vejledning (273) (tabel 29)

Indgreb	TED strømper	Innohep opstartstidspunkt
---------	--------------	---------------------------

Shuntkirurgi	Alle	Døgnet efter operativ behandling
Spontan intracerebral hæmorage (ICH)		24 timer efter iktus (uafhængig af om der er foretaget operation), hvis der ikke er klinisk tegn på progression af hæmatomet
Subarachnoidalblødning (SAH)		Døgnet efter aneurismelukning. Ved uforstået aneurisme gives ikke LMWH profylakse!
Hovedtraumer med alle former for intrakranielle blødninger.		24 timer efter traumet (uafhængig af om der er foretaget operation), hvis der ikke er klinisk tegn på progression af hæmatomet.
Kronisk subduralt hæmatom (KSDH)		Døgnet efter operativ behandling

Tabel 29.

Pausering af antitrombotisk behandling

Vedrørende akut kirurgi med høj blødningsrisiko henvises der til det generelle kapitel om reversering af forskellige antitrombotiske præparater (kapitel 6).

Intracerebral hæmorage (ICH) er en af de mest frygtede komplikationer ved patienter i antitrombotisk behandling. Ca 20-30% af patienter med en spontan ICH er i antitrombotisk behandling, hvilket sætter store krav til den samlede behandling af disse patienter (282;283). Patienternes hæmostaseforstyrrelse har betydning for hæmatomets volumen (284), som har væsentlig indflydelse på patientens prognose (285), og mortaliteten er fortsat høj (>40%) trods behandling med PCC (282;286). I den akutte situation må en individuel vurdering af patientens tromboserisiko og risiko for vækst af hæmatomet afgøre, hvor aggressivt patientens medicin skal reverseres. Er patienten i høj risiko for VTE, kan især en høj dosis af antidot medføre VTE, hvilket kan forklare noget af den høje samlede mortalitet.

Hos patienter i warfarinbehandling bør reverseringen (hvis ingen andre oplysninger foreligger) indledes så hurtigt som muligt med PCC efterfulgt af K-vitamin (286). Reverseringen bør indledes allerede ved den første telefoniske henvendelse til neurokirurgen, som ud fra anamnese, klinik og billedmateriale tager en beslutning i samarbejde med den hen-

visende læge, vedrørende dosis af antidotbehandling. FFP har i den henseende ikke nogen plads i den hyperakutte behandling (286). Ved patienter i behandling med orale faktor Xa-hæmmere findes som udgangspunkt ingen specifik antidotbehandling. Til gengæld ser det i litteraturen ud til, at disse præparater har lavere incidens af ICH (RELY, ROCKET-AF, og ARISTOTLE trials), samt at hæmatomet ikke ekspanderer i samme omfang som ved warfarinbehandling (in vitro studier) (287).

Ved traumer medførende epiduralt, subduralt eller parenchymatøst hæmatom gælder samme retningslinjer som for ICH patienter. Den multitraumatiserede patient vil ikke blive belyst i dette kapitel, da det vil blive for omfattende.

Ved SAH blødningen gælder samme retningslinjer. Patienter med kendte, ikke-akut blødende aneurismer bør i øvrigt behandles med antitrombotika som alle andre patienter, hvis der findes indikation herfor. Ingen studier har påvist en øget blødningstendens, vel vidende at en blødning, hvis den skulle indtræde, i så fald oftest ville være fatal (288).

De seneste år har hæmostasescreening med trombelastografi (TEG) eller/og trombelastometri (ROTEM) vundet indpas i dansk neurokirurgi. Metoderne har vist sig egnede til vurdering af den multitransfusionskrævende patient (289), men i neurokirurgien er litteraturen yderst sparsom, og der findes meget lidt generelt og ingen randomiserede undersøgelser, der belyser, om brugen af disse metoder kan nedsætte risikoen for postoperative hæmatomer eller den peroperative blødningsmængde. Indtil disse undersøgelser foreligger, kan metoderne ikke være en påkrævet del af den akutte neurokirurgiske indledende eller peroperative behandling. Brugen af metoderne må være den enkelte kirurgs beslutning.

Elektiv neurokirurgi med høj blødningsrisiko bør individuelt risikovurderes, og der henvises til de generelle afsnit for risikovurdering. Pga. den høje mortalitet og invaliditet (op til 30% mortalitet og 30% morbiditet) fra postoperative hæmatomer selv ved beskedne indgreb som f.eks. et borehul ved et kronisk subduralt hæmatom, er det i neurokirurgien vigtigt at se på samtlige præparater med indflydelse på hæmostasen, herunder også naturprodukter. I tabel 20 ses en oversigt over NSAID-præparater med indflydelse på hæmostasen der ikke er nævnt tidligere i denne vejledning, men som kan influere på den neurokirurgiske behandling.

	Handelsnavn	NSAID	T _{1/2} (timer)	Præoperativ pausering
NSAID med acetylsalicylsyre	Acetylsalicylsyre	Acetylsalicylsyre	Ved doser <325 mg dgl: 1-2 timer.	Acetylsalicylsyre medfører irreversibel hæmning trombocytternes COX-1 enzym. Ved behandlingspause stiger fraktionen af normalt fungerende trombocytter med 10% pr. dags pause. Hos patienter med normalt trombocytantal er 3 dages behandlingspause almindeligvis tilstrækkeligt til at opnå god hæmostatisk funktion.
	Aspirin	Acetylsalicylsyre		
	Carnyl	Acetylsalicylsyre		
	Hjerdyl	Acetylsalicylsyre	Ved analgetiske doser: 15-30 timer	
	Hjerthemagnyl	Acetylsalicylsyre		
	Idotyl	Acetylsalicylsyre		
	Kodimagnyl	Acetylsalicylsyre		
	Magnyl	Acetylsalicylsyre		
	Treo	Acetylsalicylsyre		
Reversible COX-1 hæmmere med halveringstid <5 timer	Arthrotec, komb.	Diclofenac	1 - 2	Behandling med reversible COX-1 hæmmere medfører hæmning af trombocytfunktionen, så længe COX-1 hæmmere er til stede i blodet.
	Brufen	Ibuprofen	3,5	
	Diclodan	Diclofenac	1 - 2	Ved behandling med COX-1 hæmmere med en halveringstid <5 timer er 1 døgn pause tilstrækkeligt til normalisering af trombocytfunktionen.
	Diclone	Diclofenac	1 - 2	
	Difenet	Diclofenac	1 - 2	
	Diklofenak	Diclofenac	1 - 2	
	Flurofen	Flurbiprofen	3 - 4	
	Ibumetin	Ibuprofen	3,5	

	Ibuprofen	Ibuprofen	3,5	
	Ipren	Ibuprofen	3,5	
	Ketoprofen	Ketoprofen	1,5 - 2	
	Koffein-fenazon	Phenazon	1 - 2	
	Koffisal	Phenazon	1 - 2	
	Migea	Tolfenamsyre	2	
	Modifenac	Diclofenac	1 - 2	
	Orofen	Ketoprofen	1,5 - 2	
	Orudis	Ketoprofen	1,5 - 2	
	Seractiv	Dexibuprofen	1,8 - 3,5	
	Surgamyl	Tiaprofensyre	1,5 - 2,5	
	Toradol	Ketorolac	2,4 - 9,2	
	Voltaren	Diclofenac	1 - 2	
	Xefo	Lornoxicam	3 - 4	
Reversible COX-1 hæm- mere med halveringstid >5 timer	Bonyl	Naproxen	12 - 18	Ved behandling med COX-1 hæm- mere med en halveringstid >5 timer kræ- ves mere end 1 døgn pause til nor- malisering af trombocytfunktionen. Trombocytfunktionen kan først forven- tes fuldt normaliseret, når pausen har varet 5 gange halveringstiden for det anvendte NSAID.
	Confortid	Indometacin	7	
	Felden	Piroxicam	50	
	Fenylbutazon	Phenylbutazon	24 - 72	
	Meloxicam	Meloxicam	20	
	Naproxen	Naproxen	12 - 18	
	Pirom	Piroxicam	50	
	Relifex	Nabumeton	23	
	Tenoxicam	Tenoxicam	72	
Tilcitin	Tenoxicam	72		
COX-2 hæm- mere	Arcoxia	Etoricoxib	22	COX-2 hæmmere påvirker ikke trom- bocytfunktionen, og der kræves derfor ingen behandlingspause.
	Celebra	Celecoxib	8 - 12	
	Celebrex	Celecoxib	8 - 12	
	Dynastat	Parecoxib	8	
	Todolac	Etodolac	6 - 7,4	

Tabel 30.

For naturpræparaterne anbefales pause på 14 dage, da man ikke kender omfanget af indtaget, virkningsvarigheden, samt at risikoen for at pausere disse ses som meget lille. Der findes formentlig adskillelige præparater med indflydelse på hæmostasen, men her listes de mest almindelige: Baldrian, Ephedra, Fiskeolie, Ginko, Ginseng, Hvidløgspræparater, Hyperikumpræparater, Ingefær.

Ved elektiv kirurgi med lav blødningsrisiko kan patienten opretholde den antitrombotiske behandling, hvis risikoen for VTE er stor set i forhold til generelle risiko (alder, malign sygdom ect., se tabel 6). I et studie af patienter opereret for karpaltunnelsyndrom i aktiv warfarinbehandling blev ingen postoperative hæmatomer observeret (268).

8. Rekommandationer

Niveauer for rekommandationer og evidens

Til beskrivelse af dokumentationsniveau for anbefalinger er anvendt samme princip som i The 9th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (290).

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 velgen-

nemførte 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.

De kliniske implikationer af vurderingerne strækker sig fra 'Stærk anbefaling' (1A, 1B og 1C) til 'Svag anbefaling' (2A, 2B og 2C).

Grad af rekom-Mandation	Gevinst/risiko Ratio >1	Metodologisk styrke af tilgrund-liggende studier	Kliniske implikati-oner
1A	Sikker	RCT uden begrænsninger	Stærk anbefaling til de fleste patienter uden reservation
1B	Sikker	RCT med metodesvagthed el. inkonsistente resultater	Stærk anbefaling til mange patienter
1C	Sikker	Observationsstudier	Moderat stærk anbefaling til de fleste patienter
2A	Usikker	RCT uden begrænsninger	Moderat stærk anbefaling, individuel fortolkning
2B	Usikker	RCT med metodesvagthed el. inkonsistente resultater	Svag anbefaling
2C	Usikker	Observationsstudier	Meget svag anbefaling, alternativer bør overvejes

Tabel 31.

Generelt

Beslutning om præoperativ pause med antitrombotiske 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 friskfrosset 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 1C**). Disse *højrisikoprocedurer* omfatter f. eks.:

- o Neuraksial blokade
- o Neurokirurgi
- o Endoskopiske højrisikoprocedurer
- o Leverbiopsi og andre dybe biopsier med grov kanyle
- o Bronkoskopi og transbronkial biopsi
- o Re-operation
- o Åben rectumkirurgi
- o Operation i rigt vaskulariseret væv (fx thyreoidea, lever, nyre, prostata), større canceroperationer og operationer i inflammert eller cicatricielt væv

Følgende indgreb (*lavrisikoprocedurer*) kan foretages ved INR i terapeutisk niveau (INR 2-3):

- o Kataraktoperation (**Grad 1C+**).
- o Pacemakerimplantation (**Grad 1C+**).
- o Knoglemarvsbiopsi (**Grad 1C+**).
- o Mindre mundkirurgiske indgreb og tandekstraktion (**Grad 1C+**).
- o Kutan kirurgi (**Grad 1C**).
- o Ledpunktur (**Grad 1C**).
- o Endoskopiske lavrisikoprocedurer (**Grad 2C**).
- o Transuretral prostataresektion ved laserablation (**Grad 2C**).
- o Transrektal prostatabiopsi (**Grad 2C**)
- o Knæalloplastik i generel anæstesi (**Grad 1C**)
- o Håndkirurgi (**Grad 2C**)

Ved indgreb med *intermediær blødningsrisiko* anbefales det at stille efter INR $\leq 2,0$ 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:

- o At patienter i warfarinbehandling typisk falder til subterapeutisk niveau på 3-5 dage (**Grad 1C**).
- o At patienter, som får høj warfarindosis falder hurtigere end dem, der får lav dosis (**Grad 1C**).
- o 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 2C**). 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 vedligeholdelsesdosis straks efter indgrebet, idet der typisk går 4-6 dage, inden INR er tilbage i terapeutisk niveau (**Grad 1C**).

Til patienter med ikke-høj risiko for tromboemboli **frarådes** anvendelse af overlappende behandling med (lavmolekylært) heparin (*heparin-bridging*) i den periode, hvor INR er under terapeutisk niveau (**Grad 1B**).

Til patienter med ikke-høj risiko for tromboemboli og lav blødningsrisiko anbefales opretholdt eller let nedreguleret VKA-behandling i stedet for heparin-bridging (**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 peroperativt 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**).

Endoskopiske lavrisikoprocedurer kan i forhold til blødningsrisiko udføres 12 timer efter sidste terapeutiske dosis. Profylaksedoser kræver ingen pause (**Grad 2C**).

Endoskopiske højriskoprocedurer kan i forhold til blødningsrisiko udføres 18-24 timer efter sidste terapeutiske dosis. Pause ved høje profylaksedoser er 12 timer før indgreb (**Grad 2C**).

Ved høj risiko for trombose genoptages LMH behandlingen i behandlingsdoser så snart hæmostasen er sikret postoperativt (**Grad 1C**)

Trombocythæmmende midler

Ved lav tromboserisiko holdes pause med trombocythæmmende midler (**Grad 2C**)

Ved høj tromboserisiko fortsættes den trombocythæmmende behandlingen ved lav blødningsrisiko (**Grad 1C**) og der holdes kort pause eller monoterapi med trombocythæmmende behandling ved høj blødningsrisiko (**Grad 2C**)

Behandling med clopidogrel, ticagrelor eller prasugrel øger risikoen for per- og postoperativ blødning. Ved elektive indgreb hos patienter med ikke-høj tromboserisiko og høj blødningsrisiko bør behandlingen pauseres 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 blødningstendens 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, karotiskirurgi, elektiv bronkoskopi, transbronkial biopsi samt endoskopiske lavrisikoprocedure er der ikke påvist øget hyppighed af blødningskomplikationer ved behandling med acetylsalicylsyre (**Grad 2C**).

Ved invasive radiologiske højrisikoprocedurer anbefales 3 dages pause med acetylsalicylsyre ved ikke-høj risiko for trombose og så kort pause som muligt ved højrisiko for trombose (**Grad 2C**).

Dipyridamol medfører ikke øget blødningstendens ved invasive procedurer (**Grad 1C**).

Hos patienter med høj tromboserisiko kan i udvalgte tilfælde (CABG) overvejes at anvende cangrelor eller glycoprotein IIb/IIIa i pausen med ADP-receptorhæmmeren, men effekt og sikkerhed er endnu utilstrækkelig (**Grad 2C**).

Anvendelse af lavmolekylært heparin til bridging ved pause med trombocythæmmer frarådes (**Grad 2C**).

Der findes ingen antidot. Ved alvorlig blødning under behandling med clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, abciximab samt eptifibatid kan trombocyttransfusion anvendes i forbindelse med indgrebet, hvis det er nødvendigt at operere patienten umiddelbart efter seponering af disse, evt. kan behandling med desmopressin 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. og tranexamsyre 1 g i.v. overvejes (**Grad 2C**).

NOAK:

Elektive indgreb med høj blødningsrisiko kan udføres efter pause svarende til 5 halveringstider og ved skønnet lav blødningstid 3 halveringstider. **(Grad 2C)** Erfaring savnes vedr. procedurespecifikke forhold.

Nyrefunktionen er betydende for det peri- og postoperative doseringsregime **(Grad 1C)**.

Heparin-bridging skal ikke anvendes ved pausering med NOAC **(Grad 1C)**.

Livstruende blødning under behandling med Dabigatran etexilat behandles med antidoten idaruxizumab 5 g i.v. som 2 på hinanden følgende infusioner a 2,5 g (indgivet over 5-10 minutter) **(Grad 1C)**.

Der findes endnu ingen antidot for Xa-hæmmerne. Blødning under behandling med rivaroxaban, edoxaban og apixaban kan forsøges behandlet med blodtransfusion, friskfrosset plasma og evt.PCC **(Grad 2C)**.

Der anbefales at neuroaxial blokade tidligst anlægges efter 5 halveringstider (afhængig af nyrefunktion) og efter fjernelse af kateteret bør der gå mindst 4-6 timer inden næste dosis administreres **(Grad 2C)**

Reference List

- (1) Nielsen J, Husted SE, Münster AMB. Perioperativ regulering af antikoagulant behandling (PRAB-rapporten). 2011.
- (2) Dansk Cardiologisk Selskab. Trombokardiologirapporten. 2016.
- (3) Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243(1):89-95.
- (4) Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208(2):227-240.
- (5) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373(9):823-833.
- (6) Nielsen JD, Munster AB, Husted SE. [Perioperative heparin bridging is rarely indicated]. *Ugeskr Laeger* 2016; 178(9).
- (7) Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistry (BORDER). *Thromb Haemost* 2012; 108(1):65-73.
- (8) Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164(12):1319-1326.
- (9) Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163(8):901-908.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e326S-e350S.

- (13) 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.
- (14) Dansk Cardiologisk Selskab. Akut koronart syndrom. National Behandlingsvejledning,
- (15) Montalescot G, Sabatine MS. Oral dual antiplatelet therapy: what have we learnt from recent trials? *Eur Heart J* 2016; 37(4):344-352.
- (16) Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J* 2016; 37(4):353-364.
- (17) Iakovou 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.
- (18) Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of post-operative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92(10):1212-1220.
- (19) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038):1329-1339.
- (20) Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35(45):3155-3179.
- (21) Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382(9906):1714-1722.
- (22) Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009; 119(12):1634-1642.
- (23) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14(10):1385-1413.

- (24) Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124.
- (25) Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA et al. Anti-coagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001938.
- (26) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(9):806-817.
- (27) Dansk Cardiologisk Selskab. Hjerteklapsygdom. National behandlingsvejledning, kapitel 6. 2016.
- (28) Dansk Cardiologisk Selskab. Peroral antikoagulansbehandling. National behandlingsvejledning, kapitel 14. 2016.
- (29) 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.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) 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.
- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) Van de WF, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Hartter S et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012; 163(6):931-937.

- (36) Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004; 110(5):496-500.
- (37) Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG et al. Is early anti-coagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(5):1024-1031.
- (38) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33(19):2451-2496.
- (39) Jorgensen CC, Jacobsen MK, Soeballe K, Hansen TB, Husted H, Kjaersgaard-Andersen P et al. Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(12):e003965.
- (40) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158(6):585-593.
- (41) Schulman S. Advances in the management of venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25(3):361-377.
- (42) Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008; 112(3):511-515.
- (43) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111(10):4902-4907.
- (44) Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresle 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.
- (45) Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39(1):55-59.
- (46) Kodama J, Seki N, Fukushima C, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A et al. Elevated preoperative plasma D-dimer levels and the incidence of venous thromboembolism in Japanese females with gynecological cancer. *Oncol Lett* 2013; 5(1):299-304.
- (47) Stender MT, Frokjaer JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. Pre-operative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(3):446-451.

- (48) Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140(3):706-714.
- (49) Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, Vu JT, Heddle N, Cook RJ et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thromb Haemost* 2014; 112(4):692-699.
- (50) Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res* 2014; 133 Suppl 2:S35-S38.
- (51) Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008; 112(7):2703-2708.
- (52) Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29(25):3466-3473.
- (53) Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012; 7(3):291-292.
- (54) 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.
- (55) 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.
- (56) Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10):849-856.
- (57) Solbeck S, Meyer MA, Johansson PI, Meyer AS, Cotton BA, Stensballe J et al. Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thrombelastography. *Int J Cardiol* 2014; 176(3):794-799.
- (58) Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139(5):665-673.
- (59) Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12(1):81-87.
- (60) 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.

- (61) Waite LH, Phan YL, Spinler SA. Cangrelor: a novel intravenous antiplatelet agent with a questionable future. *Pharmacotherapy* 2014; 34(10):1061-1076.
- (62) Warshauer J, Patel VG, Christopoulos G, Kotsia AP, Banerjee S, Brilakis ES. Outcomes of preoperative bridging therapy for patients undergoing surgery after coronary stent implantation: a weighted meta-analysis of 280 patients from eight studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85(1):25-31.
- (63) Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, Limbruno U, Senni M, Guagliumi G et al. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb Haemost* 2015; 114(2):423-431.
- (64) Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336(21):1506-1511.
- (65) Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126(13):1630-1639.
- (66) Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD et al. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA Intern Med* 2015; 175(7):1163-1168.
- (67) Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131(5):488-494.
- (68) 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.
- (69) Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003; 123(4):676-682.
- (70) Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for Indikation for transfusion med blodkomponenter. 2014.
- (71) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. 1-23. 2015.
- (72) Collyer TC, Gray DJ, Sandhu R, Berridge J, Lyons G. Assessment of platelet inhibition secondary to clopidogrel and aspirin therapy in preoperative acute surgical patients measured by Thrombelastography Platelet Mapping. *Br J Anaesth* 2009; 102(4):492-498.
- (73) Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, Streif W, Klingler A, Kolbitsch C et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 2008; 107(6):1798-1806.

- (74) 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.
- (75) Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD002042.
- (76) Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311(13):1317-1326.
- (77) Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014; 127(2):124-131.
- (78) Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368(1):11-21.
- (79) Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol* 2007; 82(8):731-735.
- (80) Lethagen S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(1):101-106.
- (81) 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.
- (82) 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.
- (83) Pleym H. [Drugs to reduce transfusion needs during surgery]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128(7):829-830.
- (84) 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.
- (85) Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013; 17(2):R76.
- (86) Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitza D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding rever-

sal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014; 12(9):1428-1436.

- (87) Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131(1):82-90.
- (88) Beynon C, Sakowitz OW, Storzinger D, Orakcioglu B, Radbruch A, Potzy A et al. Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136(3):560-565.
- (89) Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106(6-7):382-393.
- (90) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010; 14(2):R52.
- (91) 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.
- (92) 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.
- (93) 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.
- (94) 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.
- (95) 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.
- (96) 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.
- (97) Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120(11):897-902.

- (98) 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 Out-patient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118(7):511-520.
- (99) 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.
- (100) 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.
- (101) 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.
- (102) 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.
- (103) 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.
- (104) 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.
- (105) 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.
- (106) Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):745-752.
- (107) 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.
- (108) Hall DL, Steen WH, Jr., Drummond JW, Byrd WA. Anticoagulants and cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1988; 19(3):221-222.
- (109) Konstantatos A. Anticoagulation and cataract surgery: a review of the current literature. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29(1):11-18.
- (110) McCormack P, Simcock PR, Tullo AB. Management of the anticoagulated patient for ophthalmic surgery. *Eye* 1993; 7 (Pt 6):749-750.

- (111) 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.
- (112) 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.
- (113) 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.
- (114) 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.
- (115) Todd DW. Anticoagulated patients and oral surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163(10):1242.
- (116) Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158(15):1610-1616.
- (117) Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000; 131(1):77-81.
- (118) 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.
- (119) Weibert RT. Oral anticoagulant therapy in patients undergoing dental surgery. *Clin Pharm* 1992; 11(10):857-864.
- (120) 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.
- (121) Kramer E, Hadad E, Westreich M, Shalom A. Lack of complications in skin surgery of patients receiving clopidogrel as compared with patients taking aspirin, warfarin, and controls. *Am Surg* 2010; 76(1):11-14.
- (122) 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.
- (123) Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg* 2001; 27(8):756-758.
- (124) Otley 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.

- (125) Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents. A prospective study. *Dermatol Surg* 1997; 23(5):381-383.
- (126) Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, Babuccu B, Altinyazar C. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg* 2002; 26(6):483-485.
- (127) 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.
- (128) Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004; 30(8):1091-1094.
- (129) Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery. *Dermatol Ther* 2011; 24(6):537-550.
- (130) Cheng M, Hua W, Chen K, Pu J, Ren X, Zhao X et al. Perioperative anticoagulation for patients with mechanic heart valve(s) undertaking pacemaker implantation. *Europace* 2009; 11(9):1183-1187.
- (131) Goldstein DJ, Losquadro W, Spotnitz HM. Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(9):1730-1734.
- (132) 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; 7(6):745-749.
- (133) 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.
- (134) Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368(22):2084-2093.
- (135) Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T, Sant'anna JR, Kalil RA, Lima GG et al. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38(4):417-423.
- (136) Yang X, Wang Z, Zhang Y, Yin X, Hou Y. The safety and efficacy of antithrombotic therapy in patients undergoing cardiac rhythm device implantation: a meta-analysis. *Europace* 2015; 17(7):1076-1084.
- (137) Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan GA et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart

Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace* 2015; 17(8):1197-1214.

- (138) 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.
- (139) 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.
- (140) Ahmed I, Gertner E. Safety of arthrocentesis and joint injection in patients receiving anti-coagulation at therapeutic levels. *Am J Med* 2012; 125(3):265-269.
- (141) Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol* 2003; 121(6):949-951.
- (142) Bain BJ. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004. *Haematologica* 2006; 91(9):1293-1294.
- (143) Eikelboom JW. Bone marrow biopsy in thrombocytopenic or anticoagulated patients. *Br J Haematol* 2005; 129(4):562-563.
- (144) Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, Hoy A, Rutherford EE, Smart JM. Should warfarin or aspirin be stopped prior to prostate biopsy? An analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. *Clin Radiol* 2012; 67(12):e64-e70.
- (145) 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.
- (146) El Hakim A, Moussa S. CUA guidelines on prostate biopsy methodology. *Can Urol Assoc J* 2010; 4(2):89-94.
- (147) Gerson LB, Gage BF, Owens DK, Triadafilopoulos G. Effect and outcomes of the ASGE guidelines on the periendoscopic management of patients who take anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7):1717-1724.
- (148) Friedland S, Soetikno R. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1):98-100.
- (149) 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.
- (150) Kjeldsen J, Pless T, Meisner S, Bytzer P. [Endoscopy in patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy]. *Ugeskr Laeger* 2009; 171(17):1384-1386.

- (151) Anderson MA, Ben Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(6):1060-1070.
- (152) 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.
- (153) Chana R, Salmon L, Waller A, Pinczewski L. Warfarin management in patients on continuous anticoagulation therapy undergoing total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93(11):1497-1502.
- (154) Phillips A, Dan M, Schaefer N, Randle R. Warfarin cessation is non-essential in patients undergoing total knee arthroplasty--a case-control study. *J Orthop Surg Res* 2015; 10:16.
- (155) Rhodes DA, Severson EP, Hodrick JT, Dunn HK, Hofmann AA. Discontinuation of warfarin is unnecessary in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(1):120-126.
- (156) Simpson PM, Brew CJ, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly BJ. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; 29(2):320-324.
- (157) Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014; 129(25):2638-2644.
- (158) Wallace DL, Latimer MD, Belcher HJ. Stopping warfarin therapy is unnecessary for hand surgery. *J Hand Surg [Br]* 2004; 29(3):203-205.
- (159) 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.
- (160) 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.
- (161) 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.
- (162) 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.

- (163) 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.
- (164) 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.
- (165) 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.
- (166) 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.
- (167) 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.
- (168) 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.
- (169) 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.
- (170) 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.
- (171) Ibbotson T, Goa KL. Enoxaparin: an update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2002; 62(9):1407-1430.
- (172) Gogarten W. The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(5):545-550.
- (173) 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.
- (174) Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):265S-286S.
- (175) Moen MD, Keating GM, Wellington K. Bivalirudin: a review of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2005; 65(13):1869-1891.
- (176) McKeage K, Plosker GL. Argatroban. *Drugs* 2001; 61(4):515-522.

- (177) 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.
- (178) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373(6):511-520.
- (179) 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.
- (180) van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103(6):1116-1127.
- (181) Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009; 29(2):167-181.
- (182) 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.
- (183) Plitt A, Giugliano RP. Edoxaban: Review of pharmacology and key phase I to III clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19(5):409-416.
- (184) 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.
- (185) Alam M, Goldberg LH. Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg* 2002; 28(11):992-998.
- (186) 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.
- (187) 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.
- (188) 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.
- (189) 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.
- (190) Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002; 122(4):1461-1464.

- (191) 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.
- (192) 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.
- (193) 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 Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):234S-264S.
- (194) 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.
- (195) Tytgat SH, Laman DM, Rijken AM, Klicks 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.
- (196) 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.
- (197) 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.
- (198) Park Y, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Update on oral antithrombotic therapy for secondary prevention following non-ST segment elevation myocardial infarction. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26(4):321-334.
- (199) 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.
- (200) Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(4):259-274.
- (201) Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361(24):2330-2341.
- (202) Bhatt DL, Harrington RA. Platelet inhibition with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2013; 369(4):393-394.

- (203) Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors: A heart surgeon's perspective. *Am Heart J* 1999; 138(4 Pt 2):307-316.
- (204) 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.
- (205) Lecompte T, Hardy JF. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Can J Anaesth* 2006; 53(6 Suppl):S103-S112.
- (206) 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.
- (207) Albers GW, Amarenco 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.
- (208) 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.
- (209) Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113(5):943-951.
- (210) Grandhi R, Newman WC, Zhang X, Harrison G, Moran C, Okonkwo DO et al. Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate as an Antidote for Intracranial Bleeding in Patients Taking Direct Factor Xa Inhibitors. *World Neurosurg* 2015; 84(6):1956-1961.
- (211) Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2413-2424.
- (212) Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014; 9(1):2-10.
- (213) Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101(4):950-959.
- (214) 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.
- (215) Neal JM, Barrington MJ, Brull R, Hadzic A, Hebl JR, Horlocker TT et al. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40(5):401-430.

- (216) 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.
- (217) 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.
- (218) Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79(6):1165-1177.
- (219) Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996; 43(12):1260-1271.
- (220) Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(5):317-329.
- (221) 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.
- (222) 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.
- (223) 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.
- (224) 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.
- (225) Benzon HT, Avram MJ, Green D, Bonow RO. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013; 111 Suppl 1:i96-113.
- (226) Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(2):92-137.
- (227) Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): lessons learned from different dosage regimes in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 111:100-104.
- (228) Ain RJ, Vance MB. Epidural hematoma after epidural steroid injection in a patient withholding enoxaparin per guidelines. *Anesthesiology* 2005; 102(3):701-703.

- (229) 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.
- (230) Odoom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anaesthesia* 1983; 38(3):254-259.
- (231) 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.
- (232) Li J, Halaszynski T. Neuraxial and peripheral nerve blocks in patients taking anticoagulant or thromboprophylactic drugs: challenges and solutions. *Local Reg Anesth* 2015; 8:21-32.
- (233) Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40(3):182-212.
- (234) Vandermeulen E. Anaesthesia and new antithrombotic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18(3):353-359.
- (235) Kwok A, Faigel DO. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(12):3085-3097.
- (236) 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.
- (237) Sorbi D, Norton I, Conio M, Balm R, Zinsmeister A, Gostout CJ. Postpolypectomy lower GI bleeding: descriptive analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51(6):690-696.
- (238) 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.
- (239) Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19(4):283-287.
- (240) Matsumura T, Arai M, Maruoka D, Okimoto K, Minemura S, Ishigami H et al. Risk factors for early and delayed post-operative bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms, including patients with continued use of antithrombotic agents. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:172.
- (241) 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.

- (242) Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008; 40(2):115-119.
- (243) Constans M, Santamaria A, Mateo J, Pujol N, Souto JC, Fontcuberta J. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. *Int J Clin Pract* 2007; 61(2):212-217.
- (244) 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.
- (245) Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquiere A et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43(5):445-461.
- (246) 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.
- (247) Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Eloubeidi MA et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(1):3-16.
- (248) Facciolongo N, Patelli M, Gasparini S, Lazzari AL, Salio M, Simonassi C et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009; 71(1):8-14.
- (249) Kozak EA, Brath LK. Do "screening" coagulation tests predict bleeding in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy with biopsy? *Chest* 1994; 106(3):703-705.
- (250) Cordasco EM, Jr., Mehta AC, Ahmad M. Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years' Cleveland clinic experience and review of the literature. *Chest* 1991; 100(4):1141-1147.
- (251) British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 Suppl 1:i1-21.
- (252) Mehta NL, Harkin TJ, Rom WN, Graap WET, Addrizzo-Harris DJ. Should Renal Insufficiency Be a Relative Contraindication to Bronchoscopic Biopsy? *Journal of Bronchology* 2005; 12(2):81-83.
- (253) Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104(4):1025-1028.
- (254) Nandagopal L, Veeraputhiran M, Jain T, Soubani AO, Schiffer CA. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2016; 56(2):344-348.
- (255) Brickey DA, Lawlor DP. Transbronchial biopsy in the presence of profound elevation of the international normalized ratio. *Chest* 1999; 115(6):1667-1671.

- (256) 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.
- (257) Du R, I, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013; 68 Suppl 1:i1-i44.
- (258) 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.
- (259) 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.
- (260) Stather DR, MacEachern P, Chee A, Tremblay A. Safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for patients taking clopidogrel: a report of 12 consecutive cases. *Respiration* 2012; 83(4):330-334.
- (261) O'Connor SD, Taylor AJ, Williams EC, Winter TC. Coagulation concepts update. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(6):1656-1664.
- (262) Shaw PH, Reynolds S, Gunawardena S, Krishnamurti L, Ritchey AK. The prevalence of bleeding disorders among healthy pediatric patients with abnormal preprocedural coagulation studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(2):135-141.
- (263) Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49(3):1017-1044.
- (264) Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, Gervais DA, Miller DL, Osnis RB et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(7 Suppl):S240-S249.
- (265) Melotti MK, Berg WA. Core needle breast biopsy in patients undergoing anticoagulation therapy: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(1):245-249.
- (266) Somerville P, Seifert PJ, Destounis SV, Murphy PF, Young W. Anticoagulation and bleeding risk after core needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(4):1194-1197.
- (267) Chetlen AL, Kasales C, Mack J, Schetter S, Zhu J. Hematoma formation during breast core needle biopsy in women taking antithrombotic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(1):215-222.
- (268) Naito K, Lequint T, Zemirline A, Gouzou S, Facca S, Liverneaux P. Should we stop oral anticoagulants in the surgical treatment of carpal tunnel syndrome? *Hand (N Y)* 2012; 7(3):267-270.

- (269) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
- (270) Salmaggi A, Simonetti G, Trevisan E, Beecher D, Carapella CM, DiMeco F et al. Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review. *J Neurooncol* 2013; 113(2):293-303.
- (271) Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer* 2000; 89(3):640-646.
- (272) Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160(15):2327-2332.
- (273) Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Stone J, Arcelus JI, Lopez-Jimenez L et al. Outcomes in neurosurgical patients who develop venous thromboembolism: a review of the RIETE registry. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20(8):772-778.
- (274) Serrone JC, Wash EM, Hartings JA, Andaluz N, Zuccarello M. Venous thromboembolism in subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2013; 80(6):859-863.
- (275) Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11(1):28-33.
- (276) Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998; 43(5):1074-1081.
- (277) Nicol M, Sun Y, Craig N, Wardlaw D. Incidence of thromboembolic complications in lumbar spinal surgery in 1,111 patients. *Eur Spine J* 2009; 18(10):1548-1552.
- (278) Yang SD, Ding WY, Yang DL, Shen Y, Zhang YZ, Feng SQ et al. Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(48):e2205.
- (279) Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):645S-687S.
- (280) Rogers FB, Shackford SR, Horst MA, Miller JA, Wu D, Bradburn E et al. Determining venous thromboembolic risk assessment for patients with trauma: the Trauma Embolic Scoring System. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(2):511-515.
- (281) Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991; 29(1):8-16.

- (282) Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30(5):565-572.
- (283) Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odufuye AO, Dhillon RK, Manivannan V et al. Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does medication use predict worse outcome? *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(4):275-281.
- (284) Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39(11):2993-2996.
- (285) Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66(8):1175-1181.
- (286) Le Roux P, Pollack CV, Jr., Milan M, Schaefer A. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2014; 121 Suppl:1-20.
- (287) Lauer A, Pfeilschifter W, Schaffer CB, Lo EH, Foerch C. Intracerebral haemorrhage associated with antithrombotic treatment: translational insights from experimental studies. *Lancet Neurol* 2013; 12(4):394-405.
- (288) Tarlov N, Norbash AM, Nguyen TN. The safety of anticoagulation in patients with intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(5):405-409.
- (289) Gaarder C, Naess PA, Frischknecht CE, Hakala P, Handolin L, Heier HE et al. Scandinavian Guidelines--"The massively bleeding patient". *Scand J Surg* 2008; 97(1):15-36.
- (290) Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):53S-70S.