

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

vidensgrundlag bør disse risikopatienter identificeres, informeres og tilbydes præoperativ forebyggelse, hvor det er muligt.

Korrespondance: *Hanne Tønnesen*, Klinisk Enhed for Sygdomsforebyggelse/WHO Collaborating Centre for Evidence-Based Health Promotion in Hospitals, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: ht02@bbh.hosp.dk

Antaget: 13. august 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Warner DO. Preoperative abstinence from cigarettes: Anesthesiology 2006;104:356-67.
2. Tønnesen H. Alcohol abuse and postoperative morbidity: Dan Med Bull 2003;50:139-60.
3. Zierau, F, Hardt F, Henriksen JH et al. Validation of a self-administered

- modified CAGE (CAGE-C) in a somatic hospital ward: comparison with biochemical markers. Scan J Clin Lab Invest 2005;65:615-22.
4. Møller AM, Villebro N, Pedersen T et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. Lancet 2002;359:114-7.
 5. Sørensen LT, Jørgensen T. Short-term preoperative smoking cessation intervention does not affect postoperative complications in colorectal surgery: Colorectal Dis 2003;5:347-52.
 6. Møller A, Villebro NM. Interventions for preoperative smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2005. CD002294.
 7. Møller AM, Villebro NM. Præoperativ rygeintervention: Hvad mener patienterne? Ugeskr Læger 2004;166:3714-8.
 8. Spies CD, Dubisz N, Funk W et al. Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. Br J Anaesth 1995;75:734-9.
 9. Tønnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. BMJ 1999;318:1311-6.
 10. Møller AM, Kjellberg J, Pedersen T. Sundhedsøkonomisk analyse af rygestop før operation – baseret på et randomiseret studie. Ugeskr Læger 2006;168:1026-30.

Den antitrombotisk behandlede patient

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen,
overlæge Hans Morten Schnack Rasmussen &
ledende overlæge Steen Elkjær Husted

Amtssygehuset i Gentofte, Trombosecentret,
Klinisk-biokemisk Afdeling,
H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Afdeling K, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Kardiologisk Afdeling A

Udførelse af elektive, invasive procedurer på patienter i antitrombotisk behandling bør altid forudgås af en vurdering af risikoen for letale og invaliderende blødningskomplikationer, hvis indgrebet foretages under fortsat antitrombotisk behandling, sammenholdt med risikoen for letale og invaliderende følger af tromboemboliske komplikationer ved pausering eller neutralisering af den antitrombotiske behandling. Risikovurderingen er vanskelig, fordi de nævnte risici sjældent er videnskabeligt dokumenteret. Konsekvensen af tromboemboliske komplikationer er ofte langt alvorligere end følgerne af blødningskomplikationer. Ifølge *Kearon & Hirsh* er risikoen for letale eller invaliderende følger henholdsvis 20% og 40% efter arteriel tromboemboli, 6% og 2% efter venøs tromboemboli og 3% og 2% efter blødningskomplikationer [1]. Generelt bør en pause med antitrombotisk behandling derfor være så kort som muligt, og visse indgreb bør foretages uden pause, idet man dog bør sikre sig, at patienten ikke er overdoseret på operationstidspunktet.

Risikoen for tromboemboliske komplikationer er høj inden for de første måneder efter tromboembolisk sygdom og stentimplantation, specielt i forbindelse med pausering af antitrombotisk behandling. Det anbefales derfor, at elektiv kirurgi tidligst udføres mindst en måned og gerne over tre måneder senere, hvis udsættelsen ikke har helbredsmæssige konsekvenser for patienten.

Der findes i litteraturen talrige forslag til regulering af antitrombotisk behandling ved elektive, invasive procedurer, men kun konsensus på få områder. **Tabel 1** giver forfatterens bud på summariske retningslinjer.

Heller ikke ved akutte, uopsættelige indgreb på patienter i antitrombotisk behandling findes der faste retningslinjer, men mange udmærkede forslag [2, 3]. **Tabel 2** giver en kort beskrivelse af brugbare fremgangsmåder. I akutte situationer er det vigtigt at have kendskab til de antitrombotiske midlers eliminationshastighed, eventuelle antidoter og generelle principper for substitutionsterapi ved hæmostasedefekter.

Antitrombotika, der anvendes til langtidsbehandling K-vitamin-antagonister

K-vitamin-antagonister (VKA) er den gruppe antitrombotiske midler, der hyppigst giver anledning til problemer i forbindelse med kirurgi. Det skyldes blandt andet, at der efterhånden er omkring 50.000 patienter, der får VKA, og at patienternes metabolisme af VKA kan variere betydeligt. Det har tidligere været almindeligt at anbefale 1-2 ugers pause med VKA forud for elektiv kirurgi. Med så lang pause vil der for visse patienter være en væsentlig risiko for tromboembo-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling ved elektive invasive procedurer.

Antitrombotiske midler	Generelt	Neuraksial blokade ^a
Warfarin, $\geq 2,5$ mg dagligt	Kontroller INR 4-7 dage præoperativt. Der stiles efter INR $< 2,0$ ved tre dages pause; dog længere pause, hvis INR er over terapeutisk niveau. INR på operationsdagen: $> 2,9$: operationen udsættes. 1,5-2,9: indgreb, hvor der ikke er høj blødningsrisiko, kan udføres. Giv FFP ved påfaldende blødning. $< 1,5$: Alle indgreb kan udføres. Warfarin genoptages i patientens sædvanlige dosis om aftenen på operationsdagen. Giv LMH i profylaksedosis eller som overlappende behandling (se nedenfor)	Præoperativ INR skal være $< 1,5$
Warfarin $< 2,5$ mg dagligt eller Phenprocoumon	Kontroller INR 10-14 dage præoperativt. Der stiles efter INR $< 2,0$ enten ved 5-7 dages pause; hvor der gives overlappende LMH i pausen, eller ved neutralisering af VKA-effekten under fortsat VKA-behandling med tabl. phytomenadion 5-10 mg givet 36 timer præoperativt. INR på operationsdagen: Se forholdsregler ovenfor. Giv LMH i profylaksedosis eller som overlappende behandling (se nedenfor)	Præoperativ INR skal være $< 1,5$
Dalteparin Enoxaparin Tinzaparin	Kirurgi kan udføres umiddelbart efter subkutan injektion af lavprofylaksedosis (2.500-3.500 IE), 12 timer efter højprofylaksedosis (4.000-5.000 IE) og 20-24 timer efter terapeutisk dosering (150-240 IE/kg pr. døgn). Ved overlappende LMH under VKA-pause gives terapeutisk dosis af LMH fra to dage efter påbegyndt VKA-pause og indtil 20-24 timer præoperativt, evt. fordelt på to daglige injektioner. I operationsdøgnet og det følgende døgn gives profylaksedosis. Hvis der ikke er betydende blødning, gives herefter terapeutisk dosis, indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst to dage	Neuraksial blokade kan anlægges umiddelbart efter subkutan injektion af lav profylaksedosis, 12 timer efter høj profylaksedosis og 24 timer efter terapeutisk dosering
Acetylsalicylsyre	Tre dages pause forud for større operationer hos patienter med normalt trombocytaltal. Syv dages pause ved trombocytopeni	Ingen særlige forholdsregler
Clopidogrel	Fem dages pause forud for invasive procedurer hos patienter med normalt trombocytaltal. Syv dages pause ved trombocytopeni	Syv dages pause
Dipyridamol	Medfører ikke øget per- eller postoperativ blødning	Ingen særlige forholdsregler

a) herunder også andre invasive procedurer med høj risiko for invaliderende eller letal blødning.

FFP: friskfrosset plasma; INR: international normaliseret ratio; LMH: lavmolekylært heparin; VKA: K-vitamin-antagonist

lisk komplikation. I USA har man håndteret dette problem ved at indføre såkaldt *heparin-bridging*, hvorved man forstår, at der gives heparin under pausen med VKA og frem til international normaliseret ratio (INR) atter er i terapeutisk niveau [4]. I Europa har man de fleste steder foretrukket at afkorte VKA-pausen, således at overlappende heparinbehandling sjældent er nødvendig. I Holland, hvor al behandling med VKA kontrolleres på særlige antikoagulationsklinikker, har man foretaget en opgørelse af blødningskomplikationer i forbindelse med operation af patienter i behandling med VKA [5]. Man fandt ingen korrelation mellem blødningsrisiko og INR ved INR-værdier op til 3,0. Ved INR $> 3,0$ var odds-ratio for blødning 1,4 (95% konfidensinterval: 0,6-3,1). Undersøgelsen tyder på, at de almindeligt gældende regler om, at INR normalt bør være $\leq 2,0$ ved elektiv kirurgi kan lempes, i hvert fald for visse patientgrupper.

Ved indgreb, hvor blødningsrisikoen er ringe, kan pause med VKA undlades. Det gælder f.eks. kataraktoperation og tand- og mundhulekirurgi. Ved sidstnævnte kan blødning forebygges ved mundskylning med tranexamsyre efter indgrebet [6].

Ved operation af VKA-behandlede patienter i neuraksial blokade og ved operationer, hvor der er åbenbar risiko for retroperitoneal blødning eller anden vanskeligt tilgængelig, alvorlig blødning, skal INR præoperativt være $< 1,5$ [7].

Hos patienter, der får warfarin i en vedligeholdelsesdosis på $\geq 2,5$ mg dagligt, falder INR 0,3-1 enhed pr. dags pause med behandlingen. Tre dages præoperativ pause med behandlingen vil derfor normalt være tilstrækkelig, såfremt INR

er i terapeutisk niveau ved pausens begyndelse. Hos patienter, der får lavere dosis af warfarin, eller som får phenprocoumon, sker faldet i INR langsommere. Man kan da vælge enten at holde længere pause (5-7 dage) eller at fortsætte behandlingen og neutralisere VKA-effekten temporært med tabl. phytomenadion 5-10 mg givet 36 timer præoperativt [8]. Overlappende heparinbehandling anbefales til patienter med høj tromboiserisiko. Heparinbehandling skal fortsætte, til INR har været i niveau i to dage.

Patienter, der har holdt pause med VKA i forbindelse med kirurgi, kan genoptage behandlingen om aftenen på operationsdagen med deres sædvanlige dosering. INR forventes at stige til terapeutisk niveau efter 4-7 dage.

Ved akut, uopsættelig kirurgi kan effekten af VKA neutraliseres ved infusion af friskfrosset plasma 10-20 ml/kg. Ved risiko for *overloading* kan der i stedet gives faktor VIIa (Novoseven) 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenøst. Endvidere gives phytomenadion 2-5 mg intravenøst for at modvirke en *rebound*-effekt af VKA.

Lavmolekylært heparin

Langtidsbehandling med lavmolekylært heparin (LMH) bruges bl.a. ved behandling af tromboembolisk sygdom hos patienter med malign sygdom og hos gravide, hvor indikationen også kan være trombofili og habituel abort. Efter subkutan injektion af LMH stiger anti-faktor Xa-aktiviteten (aXa) for at nå det maksimale niveau 3-6 timer efter injektionen. Invasive procedurer kan udføres når som helst efter lave profylaksedoser af LMH (2.500-3.500 IE). Efter høj profylaksedosis (4.000-5.000 IE) bør operation først udføres, når aXa

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling ved akut kirurgi.

Antitrombotiske midler	Fremgangsmåde
Alle (generelle retningslinjer)	Den antitrombotiske behandling seponeres eller pauseres. Overvej brug af antidot, hvis sådan findes. Tag blodprøver til screening for hæmostasedefekter (trombocytal, APTT, INR og fibrinogen). Operationen udføres med mindst mulig traume og omhyggelig kirurgisk hæmostase. Giv FFP ved mistanke om koagulationsdefekt og trombocytransfusion ved mistanke om trombocytdysfunktion. Overvej brug af topiske hæmostasemidler ved lokaliseret blødning. Overvej brug af faktor VIIa 30-100 µg/kg i.v. ved behandlingsresistent blødning
<i>Antikoagulantia</i>	
Warfarin	Ved høj INR gives FFP 10-20 ml/kg. Ved risiko for <i>overloading</i> kan der i stedet gives faktor VIIa 10-20 µg/kg i.v.
Phenprocoumon	Endvidere gives phytomenadion 2-5 mg i.v. for at modvirke <i>rebound</i> -effekt af VKA.
Dalteparin	Kan neutraliseres med protaminsulfat: 1 mg neutraliserer 100 IE heparin. Der gives protaminsulfat svarende til 75%, 50% eller 25% af den givne heparindosis, afhængigt af om der er gået <3 timer, 3-6 timer eller 6-12 timer siden sidste heparin-injektion. Overdosering af protaminsulfat kan i sig selv medføre blødningstendens
Enoxaparin	
Tinzaparin	
Heparin	
Fondaparinux	Ingen antidot. Eliminationshalveringstid: 17-21 timer. Den antikoagulerende effekt kan vurderes ved bestemmelse af antifaktor Xa, men ikke ved almindelig hæmostasescreening. Giv FFP 10-20 ml/kg ved blødning
Bivalirudin	Ingen antidot. Giver sjældent væsentlige blødningsproblemer på grund af den relativt korte eliminationshalveringstid (20-40 min)
Drotrecogin alfa, aktiveret	Ingen antidot. Eliminationshalveringstider: $t_{1/2\alpha}$: 13 min, $t_{1/2\beta}$: 1,6 time. Blødningsrisikoen aftager således relativt hurtigt efter behandlingsophør og kan vurderes ved bestemmelse af APTT. Giv FFP 10-20 ml/kg ved påfaldende blødning
<i>Trombocythæmmende midler</i>	
Abciximab	Ingen antidot. Blødningstiden normaliseres gradvis i løbet af 12 timer efter seponering. Hvis kirurgi skal udføres umiddelbart efter ophør, gives terapeutisk trombocytransfusion (mindst $5,5 \times 10^{11}$ trombocytter)
Tirofiban	Som ovenfor, men blødningstiden normaliseres hurtigere efter ophør (4-8 timer)
Clopidogrel	Ingen antidot. Hvis kirurgi skal udføres umiddelbart efter ophør, gives terapeutisk trombocytransfusion (mindst $5,5 \times 10^{11}$ trombocytter). Evt. supplerende trombocytransfusion efter elimination af hovedmetabolitten ($t_{1/2}$: 8 timer)
Acetylsalicylsyre	Ingen antidot. Trombocytransfusion er sjældent nødvendig
Dipyridamol	Medfører ikke øget blødning
<i>Fibrinolysemidler</i>	
Alteplase	Fibrinogen og faktor VIII er nedsat i ca. et døgn efter systemisk trombolyselbehandling. Hvis kirurgi skal foretages tidligt efter behandlingsophør, gives FFP 10-20 ml/kg eller fibrinogenkoncentrat 2-4 g i.v. Hvis kirurgi udføres umiddelbart efter ophør med streptokinase, gives endvidere tranexamsyre 1 g i.v. og/eller aprotinin 1 mio. KIE i.v. Antifibrinolytisk behandling er sjældent nødvendig ved kirurgi umiddelbart efter ophør med de øvrige fibrinolytika, da disse har kortere halveringstid
Reteplase	
Streptokinase	
Tenecteplase	

APTT: aktiveret partiel tromboplastintid; FFP: friskfrosset plasma; INR: international normaliseret ratio; i.v.: intravenøst; KIE: kallikreininhiberende enheder

er faldet til passende niveau, hvilket typisk vil være tilfældet efter 8-12 timer. Efter terapeutisk dosis (150-240 IE/kg pr. døgn) kan operation udføres 20-24 timer efter sidste injektion. Længst pause kræves, hvis operationen udføres i neuraksial blokade [7].

Hvis LMH gives som overlappende behandling i forbindelse med pause med VKA hos patienter med høj trombose-risiko, skal LMH gives i terapeutisk dosering i så stor en del af VKA-pausen som muligt. Dosis kan eventuelt deles i to daglige, subkutane injektioner. Dette anbefales især ved høj risiko for arteriel tromboemboli. Omkring operationstidspunktet nedreguleres dosis, således at sidste terapeutiske dosis gives 24 timer inden operationen. På operationsdagen og den følgende dag gives der af hensyn til blødningsrisikoen kun profylaktisk dosering. Hvis der ikke er betydende blødning, kan dosis herefter øges til terapeutisk niveau, som gives indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst to dage.

Acetylsalicylsyre

Tromboseprofylakse med acetylsalicylsyre (ASA) synes ikke at medføre øget risiko for blødning ved neuraksial blokade,

men det er vist, at behandlingen medfører ca. en fordobling af risikoen for blødningskomplikationer ved forskellige typer kirurgi [9]. ASA hæmmer irreversibelt trombocytternes evne til at danne tromboksen. Da trombocytterne har en levetid på ca. ti dage, vil pause med ASA i tre dage være tilstrækkelig til, at patienter med normalt trombocytal kan nå at producere et passende antal fuldt funktionsdygtige trombocytter. ASA genoptages postoperativt, når der er sikret hæmostase.

Clopidogrel

Clopidogrel anvendes dels som alternativ til ASA, hvor dette ikke tåles, og dels som tromboseprofylakse i forbindelse med angioplastik, hvor der er foretaget stentimplantation, og til patienter med akutte koronare syndromer. Risikoen for trombose er høj ved pausering af clopidogrel i de første måneder efter stentimplantation, specielt hvis der er indsat *drug-eluting stents*. Behandlingen bør derfor så vidt muligt ikke pauseres i de første seks måneder efter implantationen. Hvis elektive invasive procedurer ikke kan udsættes, bør pausen med clopidogrel være så kort som mulig: generelt fem dage, dog syv dage, hvis der anvendes neuroaksial blokade.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

På den anden side bør pause ikke undlades, da clopidogrel kan medføre betydelig øget blødningstendens i forbindelse med selv små indgreb. I en nyligt publiceret undersøgelse af hyppigheden af blødningskomplikationer efter transbronkial biopsi opstod der blødning hos 12 af 12 patienter, som fik clopidogrel og ASA, hos 16 af 18 patienter, som alene fik clopidogrel, og hos 20 af 574 patienter i kontrolgruppen [10].

Under pause med clopidogrel kan overlappende heparin-behandling anvendes til patienter med særlig høj trombose-risiko. Clopidogrel genoptages postoperativt med 75 mg dagligt, når der er sikret hæmostase. Da trombocythæmningen skyldes en metabolit af clopidogrel, vil behandlingen først være fuldt aktiv et par dage efter genoptagelsen.

Dipyridamol

Dipyridamol anvendes sammen med ASA til forebyggelse af cerebrale infarkter hos patienter med cerebrovaskulær sygdom. Dipyridamol har primært kardilaterende effekt og kun beskeden trombocythæmmende virkning. Dipyridamol medfører ikke øget blødningstendens ved kirurgi.

Nationale retningslinjer

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase har i samarbejde med en række andre lægevidenskabelige selskaber nedsat en arbejdsgruppe, der har fået som opgave at udarbejde nationale retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer. Arbejdsgruppen forventes at udsende en rapport i slutningen af indeværende

år. Rapporten vil give mere detaljerede rekommandationer samt estimater af trombose-risiko hos forskellige patientgrupper og blødningsrisiko ved forskellige indgreb.

Korrespondance: *Jørn Dalsgaard Nielsen*, Klinisk-biokemisk Afdeling, Trombose-centret, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: jdn@dadlnet.dk

Antaget: 22. juli 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11.
2. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy. *Clin Pharmacokin* 2004;43:963-81.
3. Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: a heart surgeon's perspective. *Am Heart J* 1999;138:S307-S316.
4. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M 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;110:1658-63.
5. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
6. Webster K, Wilde J. Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:124-6.
7. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. *Regional Anesth Pain Med* 2004;29(suppl 1):1-11.
8. Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998;114:1546-50.
9. Nielsen JD, Holm-Nielsen A, Jespersen J. The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:194-8.
10. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006;129:734-7.

Operativ risiko for patienter med leversygdom

Reservelæge Peter Jepsen, professor Henrik Toft Sørensen, professor Hendrik Vilstrup & overlæge Peter Ott

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Epidemiologisk Afdeling og Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V

Hvert år får ca. 1.200 danskere diagnosticeret cirrose, og antallet af danskere med cirrose stiger, så det nu er over 10.000. Omkring 20.000-30.000 danskere har kronisk viral hepatitis, og dertil kommer et meget stort antal, formentlig over 500.000, med fedtlever. Patienter med leversygdom opereres hyppigere end baggrundsbeholdningen. Leversygdom øger risikoen for postoperative komplikationer og død, og derfor bør indikationen for operation overvejes nøje.

I denne statusartikel beskrives leversygdommes betydning for den operative risiko. Leversygdommene inddeles i kronisk leversygdom (primært cirrose, men også kronisk hepatitis), fedtlever og akut leversygdom (fulminant leversvigt og akut hepatitis). Der gælder helt særlige forhold for den præoperative vurdering af patienter henvist til levertransplantation, og de omtales ikke her. Den anæstesiologiske håndtering af patienter med leversygdom er en anden udfordring, der af pladshensyn ikke vil blive omtalt her. Interesserede henvises til *Friedman* [1].

Cirrose

En række patofysiologiske forhold tænkes at øge risikoen for postoperative komplikationer og død for patienter med cirrose eller anden leversygdom (**Tabel 1**) [1, 2].