

Perioperativ heparin-bridging er sjældent indiceret

Jørn Dalsgaard Nielsen¹, Anna-Marie Bloch Münster² & Steen Elkjær Husted³

STATUSARTIKEL

1) Hjerteambulatoriet, Frederiksberg Hospital
2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest, Regionshospitalet Herning
3) Medicinsk Afdeling B, Hospitalsenheden Vest, Regionshospitalet Herning

Ugeskr Læger
2016;178:V12150952

Ved heparin-bridging (H-B) forstås anvendelse af ufraktioneret eller lavmolekylært heparin (LMH) som supplement til behandling med K-vitaminantagonister (VKA) i perioder med subterapeutisk international normaliseret ratio (INR). Man udnytter her, at den antikoagulerende effekt af heparin indsætter og svinder langt hurtigere end effekten af VKA. H-B anvendes ved indledning af VKA-behandling hos patienter med manifest eller truende tromboemboli (TE), men ikke hos patienter, hvor tromboembolierisikoen skønnes at være lav som f.eks. patienter med atrieflimren uden tegn på tromboemboliske komplikationer. Perioperativ anvendelse af H-B blev introduceret i 1970'erne som et middel til at forebygge TE ved operation af patienter med mekaniske hjerteklapprotoser [1]. Dengang bestod behandlingen i intravenøs infusion af ufraktioneret heparin postoperativt, indtil genoptaget VKA-behandling førte til terapeutisk anti-koagulationsniveau. I senere studier har man anvendt LMH, og nogle har givet LMH både præ- og postoperativt under pausering af VKA [2]. I de seneste 15-20 år er H-B ikke blot blevet anvendt til patienter med mekaniske hjerteklapprotoser, men også til mange andre VKA-behandlede patienter, hvor man har vurderet, at der har været øget tromboembolierisiko under pausering af VKA ved invasive procedurer. Den øgede anvendelse af H-B er sket, uden at der har foreligget resultater af randomiserede, placebokontrollerede studier.

Introduktionen af H-B ved operation af patienter med mekaniske hjerteklapprotoser skete samtidig med, at det blev almindeligt at give tromboseprofylakse med heparin ved kirurgiske indgreb, hvor der postoperativt var høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), f.eks. hoft- og knæalloplastik samt større abdominalkirurgiske indgreb. Da operation af patienter med mekaniske hjerteklapprotoser ikke blot medfører øget risiko for VTE, men også for klaptrombose og arterielle embolier, fandt man det indiceret at anvende H-B i terapeutisk dosering til disse patienter for bedst muligt at sikre sig mod de ofte invaliderende eller letale tromboemboliske komplikationer. I løbet af de seneste 30-40 år er der sket en betydelig udvikling i udformningen af mekaniske hjerteklapprotoser, hvilket har medført, at tromboembolierisikoen i dag er langt lavere end tidligere, specielt hos patienter med mekaniske aortaklapper. Trods dette er det stadig almindeligt, at patienter med meka-

FAKTABOKS

- ▶ Perioperativ heparin-bridging (H-B) med lavmolekylært heparin (LMH) i terapeutisk dosis medfører en flerfold stigning i incidensen af større blødningskomplikationer.
- ▶ Der er ikke dokumenteret signifikant fald i hyppigheden af postoperativ tromboemboli ved anvendelse af H-B-behandling til patienter med lav til moderat øget tromboembolierisiko.
- ▶ Effekten af H-B med LMH i terapeutisk dosis til patienter med høj tromboembolierisiko er utilstrækkeligt undersøgt. Derfor anbefales det at give profylaksedosis i de første postoperative døgn, indtil hæmostase er sikret.
- ▶ Mange indgreb kan foretages i opretholdt behandling med K-vitaminantagonist under kontrol af international normaliseret ratio.

niske aortaklapper får H-B med LMH i terapeutisk dosering ved perioperativ pausering af VKA, og behandlingen anvendes desuden i stigende omfang til patienter, der er i VKA-behandling af anden årsag end mekaniske hjerteklapper. Hensigten med H-B er naturligvis at give patienten optimal beskyttelse mod postoperativ TE, men de foreliggende studier af H-B viser, at patienterne ofte udsættes for en flerfold stigning i hyppigheden af blødningskomplikationer, som ikke opvejes af et tilsvarende fald i incidensen af postoperativ TE (Figur 1).

FORELIGGENDE STUDIER

De fleste af de foreliggende undersøgelser er prospektive kohortestudier, hvortil kommer et antal studier baseret på retrospektive data. Kontrolgrupperne har i de fleste tilfælde været VKA-behandlede patienter, som har holdt pause med VKA uden at få H-B, men i enkelte studier har man sammenlignet H-B-behandling ved pauseret VKA-behandling med opretholdt VKA-behandling. Således gennemførte Bajkin *et al* en randomiseret undersøgelse, hvor 214 patienter, der var i VKA-behandling, blev randomiseret til fortsat VKA-behandling eller pauseret VKA-behandling med LMH-bridging i profylaksedosis i forbindelse med tandekstraktion [7]. Der forekom ingen TE-tilfælde, og der var ingen signifikant forskel på blødning i de to grupper.

METAANALYSE

Siegal *et al* præsenterede i 2012 en metaanalyse, som omfattede 34 H-B-studier [3]. Analysen viste hos patienter under VKA-pause ingen signifikant forskel på incidensen af TE-tilfælde, som hos bridgede patienter var 0,9% (95% konfidens-interval (KI): 0,0-3,4) og hos patienter uden H-B 0,6% (95% KI: 0,0-1,2). Oddsratio for alle typer blødningskomplikationer ved behandling med H-B var 5,4 (95% KI: 3,00-9,74) og for større blødningskomplikationer 3,6 (95% KI: 1,27-4,08). Forfatterne konkluderede, at man måtte advare mod brug af H-B til patienter, der ikke har høj tromboserisiko, specielt brug af H-B i terapeutisk dosering ved procedurer med høj blødningsrisiko. Deres resultater var dog baseret på observationelle studier og må derfor tages med forbehold. Siden metaanalysen er der publiceret resultater af et større registerstudie, ORBIT-AF, og et substudie af RE-LY-undersøgelsen, hvor man har opgjort incidensen af TE og større blødninger ved indgreb med og uden behandling med H-B [4, 5].

ORBIT-AF

The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) er et prospektivt registerstudie med amerikanske ambulante patienter med atrieflimren [4]. Man har undersøgt incidensen af TE og blødning hos 2.200 patienter, som fik afbrudt en warfarinbehandling i forbindelse med forskellige kirurgiske indgreb såsom hjertekaterisation, ablation, endoskopi, hjertekirurgi, anden kirurgi, implantationer og tandindgreb. H-B-behandling i warfarinpausen blev defineret som midlertidig administration af primært LMH (73%), ufraktioneret heparin (15%) eller fondaparinux (1,1%) før, under eller efter den anvendte procedure. H-B-behandling blev foretaget hos 24% af patienterne. Blandt de bridgede patienter var der en overvægt af patienter med mekaniske hjerteklapprotoser (9,6% versus 2,4%), hjerteinsufficiens (44% versus 34%) og tidligere apopleksi (22% versus 15%). CHA₂DS₂-VaSc-score var henholdsvis 4,25 og 4,03 ($p = 0,01$) blandt bridgede og ikkebridgede patienter. Hos bridgede patienter forekom der signifikant hyppigere blødning (5,0% versus 1,3%; justeret oddsratio: 3,84, 95% KI: 2,07-7,14) og nominelt hyppigere tromboemboliske tilfælde (4,6% versus 2,5%; justeret oddsratio: 1,62, 95% KI: 0,95-2,78).

RE-LY

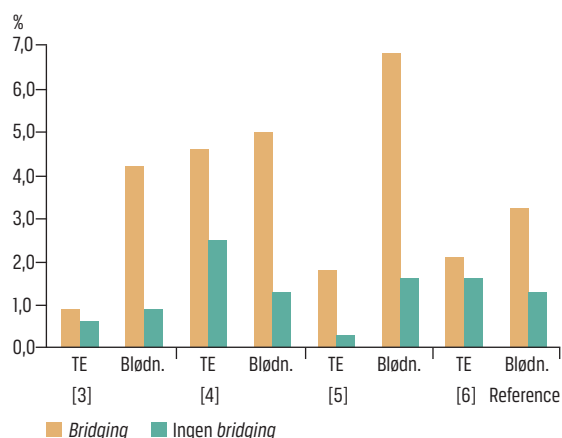
RE-LY-studiet var en prospektiv, randomiseret, åben sammenligning af effekten af warfarin og dabigatranetexilat ved nonvalvulær atrieflimren. I en subgruppeanalyse har man opgjort hyppigheden af tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer hos 1.415 warfarinbehandlede patienter, der fik pauseret deres behandling i forbindelse med invasive procedurer [5].

Der blev foretaget H-B-behandling hos 27% af patienterne med terapeutisk, intermediær eller profylaktisk dosis af LMH. Middel-HAS-BLED-score var i H-B-gruppen 1,4 og i gruppen, som ikke fik H-B, 1,3. Middel-CHA₂DS₂-VaSc-score var i begge grupper 3,6. Patienterne, som fik H-B, havde både signifikant flere større blødningskomplikationer (oddsratio: 4,62, 95% KI: 2,45-8,72) og flere TE-tilfælde (oddsratio: 6,39, 95% KI: 1,64-24,8).

BRIDGE

BRIDGE-studiet er den første større randomiserede undersøgelse af effekten af H-B-behandling ved perioperativ pausering af VKA [6]. I alt 1.884 patienter, der var i VKA-behandling for atrieflimren, blev ved perioperativ pausering af behandlingen randomiseret til *bridging* med dalteparin 100 IE/kg eller placebo givet subkutant to gange dagl. fra tre dage før til 24 timer før proceduren og derefter i 5-10 dage efter proceduren. Patienter med mekanisk hjerteklapprotese eller tidligere apopleksi indgik ikke i studiet. VKA blev stoppet fem 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. Patienterne blev fulgt i 30-37 dage efter proceduren. Der var ingen forskel i CHADS₂-score i H-B-gruppen og ikke-HB-gruppen (2,4 vs 2,3). 89,9% af de invasive indgreb blev karakteriseret som mindre procedurer (lav risiko for blødning). Arteriel TE (apopleksi, transitorisk iskæmisk attack, systemisk emboli og myokardieinfarkt) opstod hos 1,9% i H-B-gruppen og 1,2% i placebogruppen (oddsratio: 1,6, 95% KI: 0,7-3,4). Større blødningskomplikationer sås hos 3,2% i H-B-gruppen og 1,3% i placebogruppen (oddsratio: 2,5, 95% KI: 1,3-5,0).

FIGUR 1



Komplikationer ved heparin-bridging versus ingen heparin-bridging.

Blødn. = større blødningskomplikationer; TE = tromboemboli.

TABEL 1

Oversigt over tilstande med høj risiko for tromboemboliske komplikationer.

Arterielt
Mekanisk mitralklapptese
Mekanisk aortaklapptese, hvis der er supplerende risikofaktorer: atrieflimren/-flagren, diabetes mellitus, hypertension, hjerteinsufficiens eller tidligere tromboemboli
Atrieflimren/-flagren med CHA ₂ DS ₂ -VAsc-score 6-9
Nylig angioplastik, arteriel insufficiens eller arteriel trombose
Venøst
Venøs tromboemboli, hvis nylig (< 3 mdr.), flere tidligere eller forekomst af højrisikofaktorer: cancer, mangel på antitrombin, protein C eller protein S, homozygot faktor V _{Ileiden} , antifosfolipidantistofsyndrom, cor pulmonale, posttrombotisk syndrom

DISKUSSION

Resultaterne af det randomiserede BRIDGE-studie ligger tæt på resultaterne af de tidligere ikke-randomiserede undersøgelser, og der er derfor grund til generelt at advare mod brug af H-B i terapeutisk dosis til VKA-behandlede patienter med let til moderat tromboserisiko. BRIDGE-studiet besvarer således entydigt nogle spørgsmål, men giver os ikke svar på, om H-B-behandling med fordel fortsat kan anvendes til patienter med AF i forbindelse med højrisikoindgreb eller perioperativt til patienter, der har AF og høj CHADS₂-score. Perioperativ H-B-behandling blev introduceret til forebyggelse af arterielle TE-komplikationer ved operation af patienter med mekaniske hjerteklappteser, og det er fortsat ikke afklaret, om disse patienter bør bridges med fuld terapeutisk dosis af LMH eller lidt lavere dosis. Det igangværende PERIOP-2 studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00432796) vil forhåbentlig kunne give oplysninger herom.

Der er ikke konsensus om, hvordan perioperativ H-B-behandling bør udføres. I BRIDGE-studiet, hvor H-B blev givet efter en nøje tilrettelagt plan i forbindelse med lavrisikoprocedurer til patienter med let til moderat TE-risiko, medførte behandlingen mere end en fordobling af incidensen af større blødningskomplikationer. I andre studier, hvor H-B er blevet givet efter mindre klare behandlingsregimer, er der set op til 20-fold stigning i hyppigheden af blødninger [3]. Det er klart uacceptabelt at påføre patienterne en betydelig øget blødningsrisiko, når der ikke samtidig foreligger dokumentation for, at behandlingen reducerer tromboserisikoen, men der tværtimod er en tendens til, at H-B-behandling øger hyppigheden af tromboemboliske komplikationer [8].

Den antitrombotiske effekt af LMH er dokumenteret i talrige sammenhænge. Kirurgiske studier har vist, at profylaktiske doser af LMH kan forebygge postoperativ VTE uden væsentlig stigning i blødningsrisikoen. I medicinske studier har man dokumenteret, at terapeutiske

doser af LMH kan standse progression af tromboembolisk sygdom. Problemerne ved perioperativ H-B-behandling opstår, når man begynder at anvende terapeutiske doser af LMH til kirurgiske patienter. LMH bliver ofte givet i for høj dosis for tæt på operationen. Terapeutiske doser af LMH bør kun gives i god afstand til det kirurgiske indgreb, hvor god hæmostase er sikret, og kun til patienter med nylig TE eller særlig høj risiko herfor (Tabel 1).

Præoperativ administration af LMH er ikke indiceret, hvis pausering af VKA-behandlingen tilrettelægges, så INR først er passende lav på tidspunktet for indgrebet. Dette vil man sædvanligvis kunne opnå, hvis INR kontrolleres 4-5 dage inden et planlagt indgreb. Da man i sin tid begyndte at anvende H-B var det almindeligt at holde mange dages pause med VKA, da nogle patienter kunne have markant blødningstendens, hvis de blev opereret uden pause eller efter kun få dages pause med VKA. Problemet var, at man dengang kun havde usikre metoder til monitorering af VKA-behandlingen. Først efter indførelsen af INR til monitorering af VKA er det blevet muligt at regulere behandlingen, så blødningsrisikoen kan vurderes med rimelig sikkerhed. Med de foreliggende erfaringer med H-B-behandling kan der være grund til at foretrække passende reguleret VKA-behandling frem for pauseret VKA-behandling suppleret med H-B. Mange, selv større, kirurgiske indgreb kan foretages ved INR-niveau i terapeutisk niveau, f.eks. knæalloplastik [9-11]. Det vil kræve nøjere kontrol af INR-niveau før og efter indgrebet, men til gengæld forstyrres VKA-behandlingen mindre, og man sparer LMH-injektionerne. Hvis der skulle opstå blødning, kan VKA hurtigt reverteres med friskfrosset plasma eller protrombinkompleksskoncentrat.

Non-VKA orale antikoagulantia (NOAK) har en langt kortere halveringstid og hurtigere indsættende virkning end VKA, og H-B-behandling er derfor ikke indiceret. Patienterne skal holde pause med NOAK præoperativt i 2-3 gange halveringstiden ved indgreb med moderat blødningsrisiko og fem gange halveringstiden ved indgreb med høj blødningsrisiko. Efter indgrebet genoptages NOAK-behandlingen i profylaksedosis som ved hofte- og knæalloplastik. Efter 2-3 dage øges dosis til terapeutisk niveau, hvis der ikke er blødningsproblemer.

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase udgav i 2011 en rapport med titlen Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling [12]. Rapporten er i øjeblikket under revision, og en ny udgave med litteraturregennemgang og opdaterede rekommandationer for håndtering af antitrombotisk behandling ved invasive procedurer vil blive udgivet i første kvartal af 2016. Her er konklusionen, at H-B kun sjældent er indiceret, og at optrapning til terapeutisk dosering postoperativt bør forbeholdes patienter med høj tromboserisiko som vist i Tabel 1.

SUMMARY

Jørn Dalsgaard Nielsen, Anna-Marie Bloch Münster & Steen Elkjær Husted:

Perioperative heparin bridging is rarely indicated

Ugeskr Læger 2016;178:V12150952

Meta-analyses of cohort studies and a recent randomized, placebo-controlled study have shown that perioperative bridging of warfarin therapy with therapeutic doses of heparin results in a multi-fold increase in major bleeding but no reduction in the incidence of thromboembolism. It is time to reconsider heparin bridging: When is heparin bridging superfluous? When is prophylactic dosage indicated? And when is it safe to use therapeutic dosing?

KORRESPONDANCE: Jørn Dalsgaard Nielsen. E-mail: jdn@dadlnet.dk

ANTAGET: 28. januar 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. februar 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing non-cardiac operations. *Am Heart J* 1978;96:163-5.
2. Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006;4:1246-52.
3. Siegal D, Yudin J, Kaatz S et al. Perioperative heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630-9.
4. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S 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;131:488-94.
5. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. *Thromb Haemost* 2015;113:625-32.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
7. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SDJ. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:990-5.
8. Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C 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;114:423-31.
9. Rhodes DA, Severson EP, Hodrick JT et al. Discontinuation of warfarin is unnecessary in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:120-6.
10. Chana R, Salmon L, Waller A et al. Warfarin management in patients on continuous anticoagulation therapy undergoing total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:1497-502.
11. Phillips A, Dan M, Schaefer N et al. Warfarin cessation is non-essential in patients undergoing total knee arthroplasty – a case-control study. *J Orthop Surg Res* 2015;10:16.
12. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. 2. udg. 2011. http://www.dsth.dk/03e_rapporter.html (19. jan 2016).