



RETNINGSLINJE:  
**PERIOPERATIV REGULERING  
AF ANTITROMBOTISK  
BEHANDLING**

REVIDERET JUNI 2023



RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:  
DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE

## Redaktionsgruppe

**Erik Lerkevang Grove**, lektor, overlæge, ph.d, FESC  
Hjertesygdomme & Institut for Klinisk Medicin,  
Aarhus Universitetshospital  
Mail: formand@dsth.dk

**Thomas Decker Christensen**, professor, overlæge, dr.med, ph.d.  
Hjerte-, Lunge-, Karkirurgi & Institut for Klinisk Medicin,  
Aarhus Universitetshospital  
Mail: tdc@clin.au.dk

**Morten Schnack Rasmussen**, overlæge  
Gastroenheden,  
Bispebjerg Hospital  
Mail: msr@dadlnet.dk

**Christian Fenger-Eriksen**, overlæge, ph.d  
Operation og Bedøvelse & Institut for Klinisk Medicin,  
Aarhus Universitetshospital  
Mail: chfen@dadlnet.dk

**Jørn Dalsgaard Nielsen**, overlæge  
Videncenter for AK-behandling,  
Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler  
E-mail: joern.dalsgaard.nielsen.01@regionh.dk

### Kolofon:

**Udgiver:**  
Dansk Selskab for Trombose  
og Hæmostase

**Trykt:** oktober 2023  
**Oplag:** 750 stk.

**Grafisk design og layout:**  
Mette Rumpelthiin Bligaard  
SOLOMET – Graphic solutions

**Fotos:**  
Privat, Istock & Freepik



## Selskaber

Behandlingsvejledningen har været i høring hos nedennævnte videnskabelige selskaber, og mange har bidraget med konstruktive forslag, som er indarbejdet i denne 4. reviderede udgave af vejledningen.

Dansk Brystkirurgisk Selskab  
Dansk Cardiologisk Selskab  
Dansk Dermatologisk Selskab  
Dansk Forening for Interventionel Radiologi  
Dansk Hoved- og Halskirurgisk Selskab  
Dansk Hæmatologisk Selskab  
Dansk Karkirurgisk Selskab  
Dansk Kirurgisk Selskab  
Dansk Lungemedicinsk Selskab  
Dansk Neurokirurgisk Selskab  
Dansk Neurologisk Selskab  
Dansk Neuroradiologisk Selskab  
Dansk Ortopædisk Selskab  
Dansk Radiologisk Selskab  
Dansk Rygkirurgisk Selskab  
Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin  
Dansk Selskab for Høfte- og Knæalloplastik kirurgi  
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi  
Dansk Selskab for Klinisk Immunologi  
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi  
Dansk Selskab for Otolaryngologi Hoved- & Halskirurgi  
Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi  
Dansk Thoraxkirurgisk Selskab  
Dansk Urologisk Selskab  
Tandlægeforeningen

## Forkortelser

|       |  |
|-------|--|
| ACT   | Activated coagulation time   |
| ACA   | Anticardiolipin antistof   |
| ADP   | Adenosindifosfat   |
| AF    | Atrieflimren / atrieflagren  |
| AK    | Antikoagulation  |
| AKS   | Akut koronart syndrom  |
| AMI   | Akut myokardieinfarkt  |
| APS   | Antifosfolipidsyndrom  |
| APTT  | Aktiveret partiel tromboplastintid   |
| ASA   | Acetylsalicylsyre  |
| ASRA  | American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine                              |
| ATC   | Anatomical Therapeutic Chemical Classification System til klassifikation af lægemidler |
| aXa   | Anti-faktor Xa-aktivitet   |
| BAL   | Bronkoalveolær lavage  |
| BMI   | Body mass index  |
| CABG  | Koronar bypass operation   |
| CAT   | Cancer-associeret trombose   |
| CI    | Konfidensinterval  |
| CrCl  | Kreatininclearance   |
| CVK   | Centralt venekateter   |
| DAPT  | Dual antiplatelet therapy  |
| DIC   | Dissemineret intravaskulær koagulation   |
| DOAK  | Direkte orale antikoagulantia (= NOAK)   |
| DSTH  | Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase  |
| DVT   | Dyb venøs trombose   |
| EF    | Ejection fraktion: uddrivningsfraktion   |
| EMR   | Endoskopisk mukosaresektion  |
| ERAS  | Enhanced Recovery After Surgery  |
| ERCP  | Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi   |
| ESAIC | European Society of Anaesthesiology and Intensive Care                                 |
| ESC   | European Society of Cardiology   |
| ESD   | Endoskopisk submucosadissektion  |
| ESRA  | European Society of Regional Anaesthesia   |
| EBUS  | Endobronkial ultralyd  |
| EUS   | Endoskopisk ultralydsscanning  |
| FFP   | Friskfrosset plasma  |
| FPPB  | Forsinket postpolypektomiblødning  |
| GFR   | Glomerulær filtrationshastighed  |
| GI    | Gastrointestinal   |
| GP    | Glykoprotein   |
| GPL   | 1 GPL er 1 µg fosfolipid IgG-antistof  |
| H-B   | Heparin-bridging   |
| HIT   | Heparininduceret trombocytopeni  |
| CD    | Implantable cardioverter-defibrillator   |
| IDDM  | Insulin-dependent diabetes mellitus  |
| INR   | International normaliseret ratio   |
| KAG   | Koronarangiografi  |
| LA    | Lupus antikoagulans  |
| LE    | Lungeemboli  |

## Forkortelser

|                   |  |
|-------------------|--|
| LMH               | Lavmolekylært heparin  |
| LVOT              | Left ventricular outflow tract                               |
| MACE              | major adverse cardiovascular event                           |
| MPL               | 1 MPL er 1 µg fosfolipid IgM-antistof                        |
| NAB               | Neuroaksial blokade  |
| NOAK              | non-VKA-orale antikoagulantia (= DOAK)                       |
| NSAID             | Non-steriode antiinflammatoriske farmaka                     |
| OAK               | Orale antikoagulantia  |
| OR                | Odds ratio   |
| P2Y <sub>12</sub> | ADP-receptor på trombocytter                                 |
| PAI-1             | Plasminogenaktivatorinhibitor-1                              |
| PCC               | Protrombinkomplekskoncentrat                                 |
| PCI               | Perkutan koronar intervention                                |
| PEG               | Perkutan endoskopisk gastrostomi                             |
| PEJ               | Perkutan endoskopisk jejunostomi                             |
| PFO               | Persisterende foramen ovale                                  |
| PICC              | Perifery Inserted Central Catheter                           |
| PM                | Pacemaker  |
| PPB               | Postpolypektomiblødning                                      |
| PRAB              | Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling         |
| PV-RFA            | Pulmonalvene RFA   |
| rFVIIa            | Rekombinant, aktiveret factor VII                            |
| RFA               | Radiofrekvensablation  |
| ROTEM             | Tromboelastometri  |
| RVOT              | right ventricular outflow tract                              |
| SAG-M             | Saltvand-Adenin-Glukose-Mannitol (alm. erythrocytsuspension) |
| SE                | Standard error   |
| SH                | Spinalt hæmatom  |
| STEMI             | ST-elevationsmyokardieinfarkt                                |
| TAVI              | Transcatheter aortic valve implantation                      |
| TBB               | Transbronkial biopsi   |
| TCI               | Transitorisk cerebral iskæmi                                 |
| TE                | Tromboemboli   |
| TEG               | Tromboelastrografi   |
| TIPS              | Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt              |
| tPA               | Tissue plasminogen activator (vævsplasminogenaktivator)      |
| TPO-RA            | Trombopoietinreceptoragonist                                 |
| Trc               | Trombocytal: B-Trombocytter                                  |
| TT                | Trombintid   |
| TTI               | Tid i terapeutisk interval                                   |
| TTP               | Trombotisk trombocytopenisk purpura                          |
| TXA               | Tranexamsyre   |
| UFH               | Ufraktioneret heparin  |
| VATS              | Video-assisted thoracic surgery                              |
| VKA               | Vitamin K-antagonist   |
| VT                | Ventrikulær takykardi  |
| VTE               | Venøs tromboemboli   |
| vWF               | von Willebrand faktor  |

# Indhold

|  |           |  |            |
|--|-----------|--|------------|
| <b>1. Indledning</b> .....   | <b>8</b>  | <b>6. Procedurespecifikke vejledninger</b> .....       | <b>58</b>  |
| 1.1 Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning .....   | 8         | 6.1 Kirurgiske procedurer .....                        | 62         |
| 1.2 Ændringer siden sidste version.....  | 8         | 6.2 Neuraksial blokade og perifere nerveblokader ..... | 67         |
| 1.3 Baggrund.....  | 9         | 6.3 Gastrointestinal endoskopi .....                   | 76         |
| <b>2. Behandling af tromboemboliske sygdomme og præoperativ vurdering af risikoen for postoperativ trombose</b> .....      | <b>12</b> | 6.4 Lungemedicinske og -kirurgiske procedurer .....    | 81         |
| 2.1 Patientrelateret risiko for tromboemboliske komplikationer.....  | 13        | 6.5 Billeddiagnostiske interventioner .....            | 83         |
| 2.2 Procedurerelateret risiko for tromboemboliske komplikationer .....   | 26        | 6.6 Lumbalpunktur .....                                | 86         |
| 2.3 Antitrombotika .....   | 26        | 6.7 Centrale venekatetre .....                         | 86         |
| <b>3. Præoperativ vurdering af blødningsrisiko</b> .....   | <b>28</b> | 6.8 Tand- og kæbekirurgiske indgreb .....              | 88         |
| 3.1 Patientrelateret risiko for blødningskomplikationer .....  | 28        | 6.9 Kardiologiske procedurer .....                     | 88         |
| 3.2 Hæmostasescreening og tolkning af analyseresultater .....  | 29        | <b>7. Antitrombotika</b> .....                         | <b>90</b>  |
| 3.3 Øget blødningstendens trods normal hæmostasescreening .....  | 30        | 7.1 Vitamin-K-antagonister .....                       | 90         |
| 3.4 Blødningstendens ved lever- og nyresygdom.....   | 32        | 7.2 Ufraktioneret heparin .....                        | 91         |
| 3.5 Prognose ved postoperative tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer.....  | 33        | 7.3 Lavmolekylære hepariner .....                      | 92         |
| <b>4. Behandling af perioperativ blødning og monitorering af hæmostase hos patienter i antitrombotisk behandling</b> ..... | <b>34</b> | 7.4 Pentasaccharider .....                             | 93         |
| 4.1 Livstruende blødning (blødning med kredsløbssvigt).....  | 34        | 7.5 Parenterale, direkte trombinhæmmere .....          | 94         |
| 4.2 Kontrollabel blødning (blødning uden kredsløbssvigt) .....   | 35        | 7.6 Orale, direkte trombinhæmmere .....                | 95         |
| 4.3 Blødningens årsag .....  | 35        | 7.7 Orale, direkte faktor Xa-hæmmere .....             | 96         |
| 4.4 Monitorering af hæmostase hos blødende patienter.....  | 36        | 7.8 Antitrombin .....                                  | 98         |
| 4.5 Håndtering af blødning hos patienter i behandling med antitrombotika .....   | 40        | 7.9 Cyclooxygenasehæmmere .....                        | 98         |
| 4.6 Hæmostatika .....  | 44        | 7.10 Fosfodiesterasehæmmere .....                      | 99         |
| <b>5. Generelle retningslinjer for regulering af antitrombotisk behandling ved invasive procedurer</b> .....               | <b>47</b> | 7.11 ADP-receptorhæmmere.....                          | 100        |
| 5.1 Pausering og neutralisering af antitrombotisk behandling inden invasive procedurer ..                                  | 47        | 7.12 Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere .....               | 102        |
| 5.2 Pausering af trombocythæmmere ved invasive procedurer .....  | 49        | 7.13 Syntetiske prostacykliner .....                   | 103        |
| 5.3 Pausering af VKA ved invasive procedurer med og uden heparin-bridging.....   | 50        | 7.14 Fibrinolytika .....                               | 103        |
| 5.4 Pausering af DOAK-behandling ved invasive procedurer .....   | 55        | <b>Referencer</b> .....                                | <b>106</b> |
| 5.5 Postoperativ dosering af antitrombotika .....  | 56        |  |            |
| 5.6 Doseringsplan for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling .....   | 57        |  |            |

# 1. Indledning

## 1.1 Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase etablerede i 2006 en arbejdsgruppe repræsenterende en række videnskabelige selskaber med det kommissorium at formulere nationale retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer. Målet med retningslinjerne var, "at opnå den lavest mulige incidens af letale og invaliderende hæmostaserelaterede komplikationer ved forskellige invasive procedurer på patienter i forskellige typer antitrombotisk behandling for forskellige former for trombose". Retningslinjerne blev publiceret i januar 2007 og siden revideret i 2011 og 2016 [1]. DSTH's bestyrelse har udpeget en redaktionsgruppe bestående af:

**Erik Lerkevang Grove, lektor, overlæge, ph.d, FESC**

Hjertesygdomme & Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital

**Thomas Decker Christensen, professor, overlæge, dr.med, ph.d.**

Hjerte-, Lunge-, Karkirurgi & Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital

**Morten Schnack Rasmussen, overlæge**

Gastroenheden, Bispebjerg Hospital

**Christian Fenger-Eriksen, overlæge, ph.d**

Operation og Bedøvelse & Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital

**Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge**

Videncenter for AK-behandling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

### Arbejdsgruppens COI-formularer er tilgængelige på [dsth.dk](https://dsth.dk)

Redaktionsgruppen har også denne gang besluttet at involvere relevante og interesserede videnskabelige selskaber, og den reviderede rapport har været i høring hos i alt 25 videnskabelige selskaber. Rapporten er tilgængelig på Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase's hjemmeside [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk).

Dansk selskab for Trombose og Hæmostase og redaktionsgruppen takker alle de deltagende selskaber for et værdifuldt samarbejde om udarbejdelsen af disse retningslinjer for varetagelse af *Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling*.

## 1.2 Ændringer siden sidste version

- Der er tilføjet nyt kapitel om hæmostasemonitorering hos den blødende patient
- Nyt afsnit om præoperativ vurdering af risiko for postoperativ trombose
- Nyt afsnit om blødningstendens ved lever- og nysesygdom
- Retningslinjerne for anvendelse af heparin-bridging er ændret

- Opdaterede anvisninger for perioperativ håndtering af direkte orale antikoagulantia.
- Opdaterede anvisninger for håndtering af blødning generelt og for reversering af antikoagulantia
- Opdateret oversigt over antitrombotika
- Øget fokus på perioperativ pausering af P2Y<sub>12</sub>-hæmmere og kombinationsbehandling med trombocythæmmere og antikoagulantia
- Nye specialespecifikke tabeller med oversigt over blødningsrisiko ved forskellige indgreb, herunder bl.a. nye afsnit om minimal invasiv kirurgi, anvisninger for polypektomi mv.
- Nye afsnit med specialespecifikke vejledninger, herunder kardiologiske procedurer, tand- og kæbekirurgiske indgreb og en række andre invasive procedurer
- PRAB-rapportens tilhørende app skifter navn til "DSTH PRAB" med nyt link: <https://dsth.dk/prab/>, og opdateres, så der skabes overensstemmelse mellem rapporten og appen

## 1.3 Baggrund

Der er et stort og stigende antal blodfortyndende farmaka til både primær og sekundær profylakse af arterielle og venøse trombo-emboliske tilstande. Terminologisk betegnes blodfortyndende farmaka overordnet for *antitrombotika*, hvor de perorale farmaka omfatter trombocythæmmere og antikoagulantia. Derudover findes en lang række parenterale antitrombotika med lavmolekylære hepariner som den vigtigste gruppe. Hyppige indikationer for langvarig antitrombotisk behandling omfatter atrieflimren, dyb venetrombose, lungeemboli, mekanisk hjerteklap og koronar intervention i form af perkutan koronar intervention (PCI) eller koronar bypass operation samt kardiovaskulært event, f.eks. apopleksi eller myokardieinfarkt.

Der er høj og stigende anvendelse af antitrombotika i Danmark, og 10% af alle danskere er således i antitrombotisk behandling [2]. De fleste er i behandling med trombocythæmmere, men vi har de senere år set en markant stigning i anvendelsen af direkte orale antikoagulantia [2]. Mange elektive og akutte invasive indgreb og kirurgiske procedurer vil således skulle foretages på patienter i antitrombotisk behandling. Der er høj grad af evidens for effekten af antitrombotika i forhold til progression af trombose samt primær og sekundær profylakse af tromboembolisk sygdom [3]. Derfor opstår der ofte et dilemma, når patienter i antitrombotisk behandling skal have foretaget et invasivt eller operativt indgreb, idet pausering eller reduceret behandlingsintensitet kan øge risikoen for tromboemboliske komplikationer, mens fortsættelse af den antitrombotiske behandling ofte øger blødningsrisikoen. Forud for ethvert indgreb må den overordnede risiko for blødning således vurderes og afvejes i forhold til risikoen for trombose. Derudover udgør patienter i antitrombotisk behandling en behandlingsmæssig udfordring, såfremt der opstår behov for akut kirurgi eller ved pludseligt indsættende blødningskomplikationer f.eks. traume.

### Risikoen for blødning påvirkes primært af følgende 3 forhold:

- Patientspecifikke faktorer, herunder hæmoragisk diatese (f.eks. hæmofili, von Willebrands sygdom, trombocytopeni), tidligere blødning, anæmi, nedsat nyrefunktion og høj alder.
- Typen og intensiteten af den antitrombotiske behandling
- Det specifikke invasive indgreb/kirurgiske traume



**Risikoen for trombose afhænger især af:**

- Indikationen for den antitrombotiske behandling (f.eks. høj tromboserisiko ved mekanisk mitralklap eller nylig arteriel eller venøs tromboembolisk sygdom, og lav risiko hos patienter, hvor behandling gives på primærprofylaktisk indikation)
- Patientspecifikke faktorer, herunder især alder og komorbiditet
- 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 [4,5]

Det betyder, at der for den enkelte patient må foretages en risikostratificering 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 AK-behandling. Disse overvejelser vedrørende den perioperative regulering af den antitrombotiske behandling kan være vanskelige og dermed kræve et tæt samarbejde mellem kolleger fra forskellige specialer herunder eventuelt drøftelse med regional hæmostase- eller blødningsrådgiver.

**Blødningsvagt** (24/7), Rigshospitalet: 35 45 42 00

**Koagulationsvagt** (24/7), Aarhus Universitetshospital: 30 92 24 33

**Hæmostasevagt** (24/7), Odense Universitetshospital: 30 58 02 88

**Blødningsvagt** (24/7), Aalborg Universitetshospital: 97 66 55 50

**Koagulationsvagt** (Hverdage kl. 8-15), Region Sjælland: 56 51 46 10

Transfusionsmedicinsk rådgivning kan desuden opsøges via lokal Klinisk Immunologisk afdeling.

**Opdateret oversigt findes i blødnings-app'en** (<https://dsth.dk/app/blodning/>)

Vi har i denne vejledning forsøgt at skabe en oversigt over tilgængelig viden på området og angive så klare retningslinjer som muligt, men selv om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling er en dagligt forekommende udfordring, er evidensen på området under udvikling og desværre stadig begrænset, hvorfor følgende forbehold, bør anføres:

- Antallet af randomiserede, kontrollerede studier er stadig begrænset. De fleste anbefalinger bygger på resultater af observationelle studier med relativt få patienter.
- Den perioperative blødningsrisiko kan være vanskelig at vurdere, da man i studierne har defineret blødningskomplikationer forskelligt.
- Der savnes studier, hvor man særskilt har vurderet betydningen af patientrelaterede, behandlingsrelaterede og procedurerelaterede risikofaktorer.
- Den tromboemboliske risiko er typisk estimeret ud fra den årlige tromboemboliske risikorate. Denne kan være overestimeret, idet der er fundet lavere eventrater i prospektive observationelle studier. Omvendt har mange af højrisiko-patienterne været ekskluderet.

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 med valideret stratificering af patientrisiko og procedurerelateret risiko i forhold til trombose og blødning. Indtil da må vi nøjes med teoretiske overvejelser baseret på kendt og estimeret trombo-embolisk 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 af følgende årsager.

- Patienter med høj risiko for trombose udsættes jævnligt for unødigt risiko for tromboemboliske komplikationer under pause med antitrombotisk behandling ved indgreb, hvor der kun er lav blødningsrisiko.
- Patienter med lav risiko for trombose udsættes for "overbehandling" med heparinbridging og dermed øget risiko for blødning under pause med oral antitrombotisk behandling ved indgreb, hvor der kun er lav tromboserisiko.
- Ensartede retningslinjer for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling vil medvirke til mere ensartet information inden for alle specialer og større patienttryghed i forhold til behandlingen.
- Kendskabet til individuel risikostratifikation bør øges, således at patienter med høj tromboserisiko og/eller høj blødningsrisiko identificeres og behandles perioperativt med tilpasset behandling.

Mange afdelinger har lokale instrukser for, hvordan antitrombotisk behandling rutinemæssigt kan håndteres ved hyppigt udførte elektive kirurgiske indgreb. Det bedste patientforløb med lavest mulig risiko for komplikationer fås imidlertid ved individualiseret planlægning, som altid er påkrævet hos de patienter, der med baggrund i komorbiditet og/eller antitrombotisk behandling har forhøjet risiko for komplikationer. Håndtering af den antitrombotiske behandling kan oftest planlægges med hjælp af den online applikation, som er udviklet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Applikationen er baseret på nærværende og tidligere versioner af PRAB-rapporten og kan anvendes ved alle typer og kombinationer af antitrombotisk behandling. Appen kan også downloades som app ("dsth PRAB-app") i Google Play og App Store. Den giver en plan for behandlingspause og (ved behov) dosering af heparin, når der er indtastet informationer om bl.a. operationstype og dato, blødnings- og tromboserisiko samt type af antitrombotika.

Denne vejledning bygger i videst muligt omfang på evidensbaseret viden. Forfattergruppen har i samarbejde med kolleger fra en lang række specialer søgt at samle den bedst mulige tilgængelige viden fra litteraturen og har integreret denne med klinisk ekspertise om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. Der findes dog fortsat en række situationer, hvor "bedste kliniske skøn" må anvendes på grund af inkonsistente eller manglende studier. Den kliniske hverdag vil 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. Det er håbet, at nærværende retningslinjer kan medvirke til bedre og mere ensartet perioperativ regulering af antitrombotisk behandling mhp at sikre sikre patientforløb med lavest mulig risiko for komplikationer.

## 2. Behandling af tromboemboliske sygdomme og præoperativ vurdering af risikoen for postoperativ trombose

### Den hæmostatiske balance

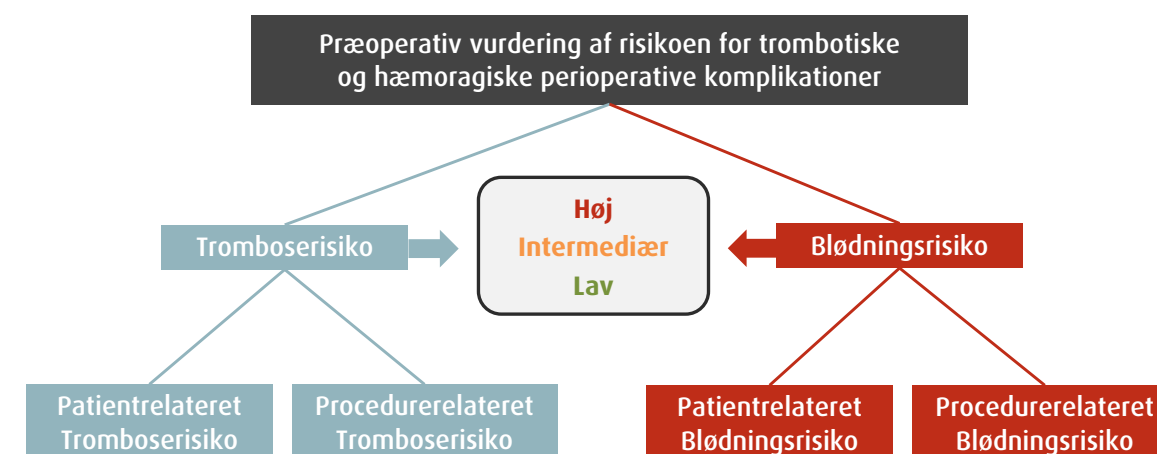
Ved hæmostatisk balance forstås ligevægten mellem pro- og antitrombotiske mekanismer i kredsløbet hos raske personer. Hvis der opstår trombose, gives antitrombotisk behandling for at standse den trombotiske proces. Mens de naturlige antitrombotiske mekanismer har deres virkning lokalt, hvor trombedannelsen 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 samt kirurgisk (laparoskopisk vs åben vs. robot, endovaskulært vs åben mv) og anæstesiologisk teknik, og dels af patientrelaterede faktorer, dvs. medfødt eller erhvervet øget blødningstendens, herunder antitrombotisk behandling. Tilsvarende afhænger tromboserisikoen ved invasive procedurer også af indgrebs art og patientrelaterede faktorer.

**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.**

Den præoperative vurdering af risikoen for vaskulære komplikationer ved en invasiv procedure består i en samlet vurdering af patientrelaterede og procedurerelevante risici for henholdsvis trombose og blødning (fig. 2.0.1). Hos patienter i antitrombotisk behandling vil seponering af den antitrombotiske behandling inden indgrebet resultere i en øget tromboserisiko. Omvendt kan opretholdelse af behandling indebære øget blødningsrisiko. Hvis VKA-behandling pauseres længe inden et indgreb, kan der være indikation for behandling med lavmolekylært heparin frem til et døgn inden indgrebet. I nogle tilfælde kan indgreb foretages under opretholdt eller kortvarig nedregulering af antitrombotisk behandling. I kapitel 5 findes en oversigt over situationer, hvor dette er muligt.

**FIGUR 2.0.1** PRÆOPERATIV RISIKOVURDERING



### 2.1 Patientrelateret risiko for tromboemboliske komplikationer

De almindeligste indikationer for antitrombotisk behandling er aterotrombotisk sygdom (ATE), atrieflimren/flagren (AF), hjerteklappoteser, venøs tromboembolisk sygdom (VTE) og cancer-associeret trombose (CAT). I det følgende gives en oversigt over disse sygdomme og rekommanderet behandling ved disse tilstande.

#### Aterotrombotiske og -trombotiske sygdomme

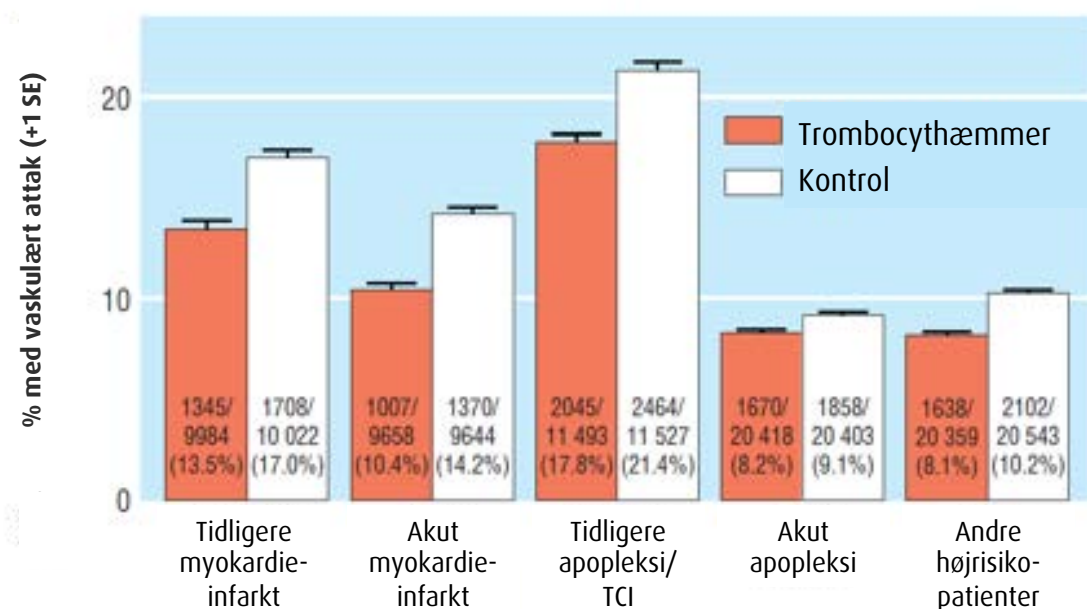
De aterotrombotiske sygdomme omfatter følgende hovedgrupper:

- **Iskæmiske cerebrovaskulære sygdomme**
  - Transitorisk cerebral iskæmi (TCI)
  - Iskæmisk apopleksi
- **Iskæmiske hjertesygdomme**
  - Akut koronart syndrom
    - ST-elevations myokardieinfarkt (STEMI)
    - Non-ST-elevations myokardieinfarkt / ustabil angina pectoris (NSTEMI/UAP)
- Kronisk iskæmisk hjertesygdom
- **Perifer arteriel insufficiens**
  - Claudicatio intermittens
  - Underekstremitetsiskæmi med hvilesmerter
  - Akut svær underekstremitetsiskæmi

Som antitrombotisk profylakse ved disse sygdomme anvendes hyppigst acetylsalicylsyre (ASA) som monoterapi eller i kombination med en anden trombocythæmmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor eller dipyridamol). I Antithrombotic Trialists meta-analyse omfattende 135.640 patienter i behandling med trombocythæmmere, fortrinsvis ASA, fandt man en incidens af vaskulære angreb (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%± 4 (SE) (figur 2.1.1) [6]. Risikoreduktionen var til stede i alle patientgrupper, men mindre blandt patienter med akut apopleksi (8,2% versus 9,1%) end i de øvrige patientgrupper.

FIGUR 2.1.1 ANTITHROMBOTIC TRIALISTS META-ANALYSE [6]

| Gunstig effekt per 1000 behandlede (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

### Iskæmiske cerebrovaskulære sygdomme

Risikoen for recidiv af kardioembolisk iskæmisk apopleksi inden for 3 måneder og 5 år er henholdsvis 2,8% og 13,8%, ved småkarokklusion noget lavere; 0,9% og 8,9% [7]. Til forebyggelse af recidiv anvendes DOAK eller VKA. Ved TCI og aterotrombotisk apopleksi er standardbehandlingen clopidogrel eller alternativt kombinationen ASA og dipyridamol. Nyere studier har vist, at patienter med TCI eller mindre iskæmisk apopleksi har signifikant lavere risiko for recidiv ved behandling med ASA + clopidogrel i 3 uger efterfulgt af ASA alene end med ASA som monoterapi (HR: 0,69. 95% CI: 0,59-0,81) [8]. Blødningsrisikoen ved ASA + clopidogrel fandtes højere end ved ASA alene, og der var ingen nettogevinst ved kombinationsbehandlingen efter 3 uger.

### Iskæmiske hjertesygdomme

Ved akut koronart syndrom (AKS) findes ofte indikation for akut koronar angiografi (KAG) med henblik på revaskularisering i form af enten perkutan koronar intervention (PCI) med stentning eller koronar bypass operation (CABG). Ved PCI anvendes for praktiske forhold altid drug eluting stents (DES), der frigør et stof, som modvirker restenose, men derved også hæmmer endotelialisering af stenten. Der anbefales ved PCI med stent altid behandling med både ASA, som gives livslangt, og en ADP-receptorhæmmer (P2Y<sub>12</sub>-hæmmer: prasugrel, ticagrelor eller clopidogrel), som almindeligvis gives i 12 måneder (Figur 2.1.2). Ved AKS hos patienter i AK-behandling modificeres kombination og varighed af behandling med trombocythæmmere pga øget risiko for blødningskomplikationer [9]. Ved insufficiens efter stentning er risikoen for stenttrombose høj, og mortaliteten ved en sådan komplikation nærmer sig 50% [10]. Risikoen for "major adverse cardiovascular event" (MACE) er høj ved pausering af antitrombotisk behandling de første uger efter PCI. Ikke-akutte operationer med pausering af P2Y<sub>12</sub>-hæmmer bør derfor tidligst udføres en måned efter PCI [11].

Ved AKS hos patienter i AK-behandling modificeres kombination og varighed af behandling med trombocythæmmere pga øget risiko for blødningskomplikationer.

### Perifer arteriel insufficiens

Patienter med perifer arteriel insufficiens behandles med ASA eller clopidogrel. Der er præference for clopidogrel, som er mere effektiv end ASA [12].

På grund af den øgede risiko for blødning anvendes kun undtagelsesvis kombinationsbehandling med flere antitrombotika. I korte perioder kan der i udvalgte tilfælde være behov for både dobbelt trombocytfunktionshæmning og oral antikoagulation, men hos den stabile patient udgør monoterapi med en trombocythæmmer eller oral antikoagulation (såfremt der f.eks. samtidig er atrieflimren) oftest den optimale langtidsbehandling [12-15]. Ved højrisikopatienter kan overvejes dual behandling med ASA og lavdosis rivaroxaban [16].



### Atrieflimren/atrieflagren (AF)

Ved AF er risikoen for apopleksi gennemsnitlig øget ca. 5 gange, og AF er årsag til ca. 25% af iskæmiske apopleksier. Embolirisikoen ved AF er bl.a. beskrevet i 2020 ESC guidelines for behandling af patienter med AF og i Dansk Cardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning (NBV) [17,18].

Til kvantitering af embolirisikoen anvendes scoringssystemet CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabel 2.1.1).

**TABEL 2.1.1** SCORINGSSYSTEMET CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

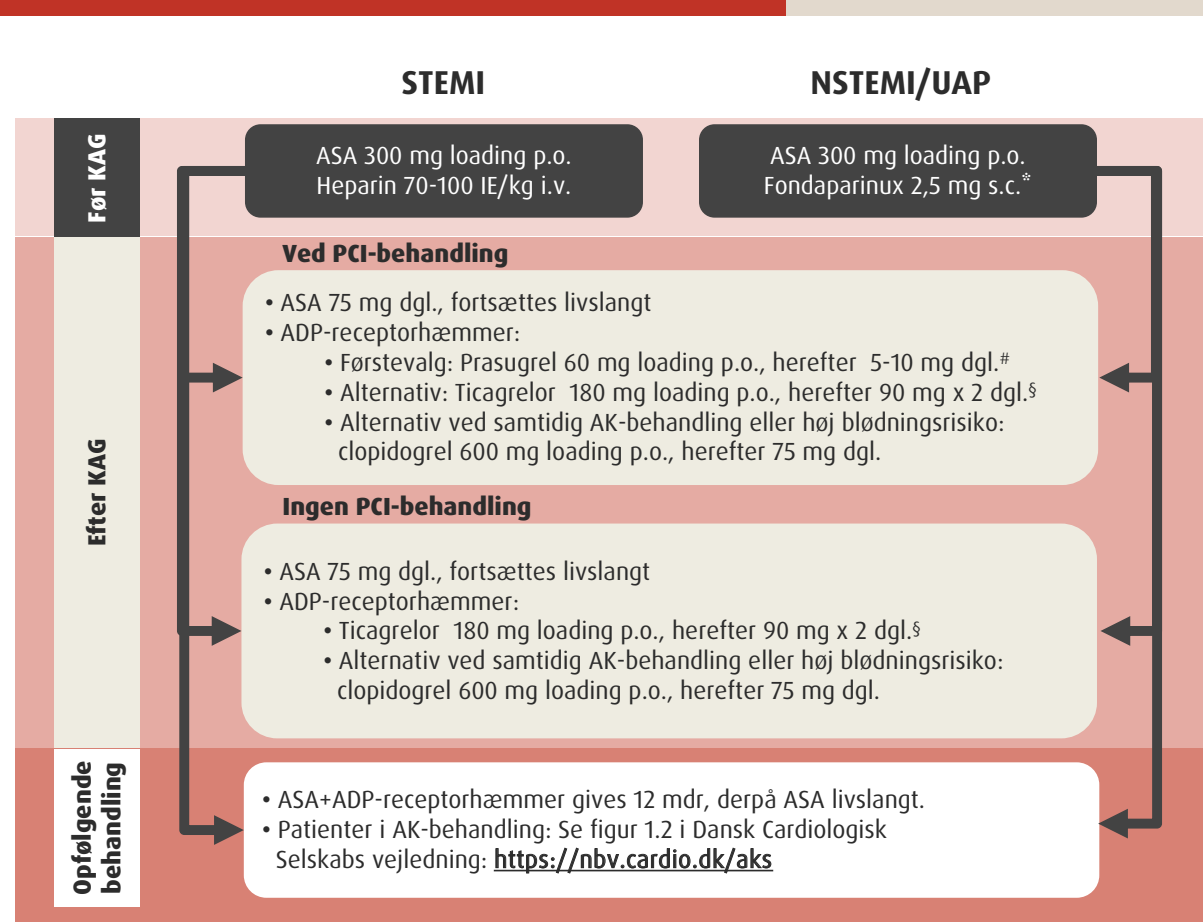
|                       | Risikofaktorer  | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score |
|-----------------------|---|--|
| <b>C</b>              | Congestive heart failure/LV dysfunction [Hjertesvigt/nedsat ve. ventrikelfunktion]        | 1  |
| <b>H</b>              | Hypertension  | 1  |
| <b>A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

Forventet incidens af tromboemboliske ved AF uden AK-behandling:

| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score | Tromboemboli (% pr år) |
|--|------------------------|
| 0  | <0,3                   |
| 1  | 1,3                    |
| 2  | 2,2                    |
| 3  | 3,2                    |
| 4  | 4,0                    |
| 5  | 6,7                    |
| >5   | ≥10                    |

Modificeret efter Lip et al. [19].

**FIGUR 2.1.2** ANTITROMBOTISK BEHANDLING VED AKUT KORONART SYNDROM (AKS)



\*Ved nyreinsufficiens med eGFR 15-30 ml/min anvendes inj. enoxaparin 1 mg/kg s.c. x 1 dgl. (max. 100 mg x 1 dgl.) eller dalteparin 120 IE/kg s.c. x 1 dgl. (max. 10.000 IE x 1 dgl.). #Ved alder ≥75 år eller vægt <60 kg gives reduceret dosis: prasugrel 5 mg x 1 dgl. i 12 mdr. Prasugrel er kontraindiceret ved tidligere apopleksi/TIA. §Ticagrelor er kontraindiceret ved tidligere cerebral blødning.

AK-behandling med DOAK eller VKA er indiceret ved CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score på  $\geq 2$  for mænd og  $\geq 3$  for kvinder, og AK-behandling bør overvejes ved en score på 1 for mænd og 2 for kvinder.

Kvindeligt køn indgår i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score, men er kun forbundet med let øget embolirisiko og primært hos ældre kvinder [20,21]. Kvindeligt køn bør håndteres som en risikomodifikator, snarere end en selvstændig risikofaktor, og hvis køn hos en patient er eneste pointgivende forhold på CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score undlades AK-behandling, da kvinder med 1 point (for køn) har samme lave trombo-emboliske risiko som mænd med en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score på 0 [17]. Ud fra CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score skelnes mellem AF-patienter med:

- Høj embolirisiko:  $\geq 10\%$  p.a.
- Intermediær embolirisiko: 1-9% p.a.
- Lav embolirisiko  $< 1\%$  p.a.

Kvantitering af embolirisikoen har bl.a. betydning for valg af perioperativ regulering af AK-behandlingen ved invasive procedurer.

Talrige undersøgelser har dokumenteret, at velreguleret AK-behandling med VKA (Tid i Terapeutisk Interval (TTI)  $\geq 70\%$ ) eller DOAK reducerer risikoen for iskæmisk apopleksi og systemisk tromboemboli med 50-70% [22]. Både ESC og vores danske NBV anbefaler DOAK fremfor VKA hos patienter, der ikke har kontraindikationer mod DOAK. Ved valg af VKA overvejes selvstyret VKA, der er en god og sikker behandling hos patienter med AF [23]. Inden opstart af peroral AK-behandling bør patienten vurderes med henblik på identificering af modificerbare og ikke-modificerbare risikofaktorer for blødning (se kapitel 3). En høj blødningsrisiko kontraindicerer ikke AK-behandling, men behandlingen bør monitoreres tæt. ASA har ringe effekt på embolirisikoen og øger blødningsrisikoen, og ASA som emboliprofylakse ved AF frarådes derfor både som monoterapi og i kombination med VKA eller DOAK [24].

**Både ESC og vores danske NBV anbefaler DOAK fremfor VKA hos patienter, der ikke har kontraindikationer mod DOAK.**

### Hjerteklapprotoser

Tromboemboliske komplikationer ved hjerteklapprotoser omfatter cerebrale og systemiske embolier samt klaptromboser. Sidstnævnte kan medføre akut indsættende hjer-teinsufficiens og pludselig død. Hjerteklapprotoser inddeles i mekaniske og biologiske klapper. Tromboserisikoen er højest ved mekaniske klapper og især i mitralposition [25]. Den teknologiske udvikling af mekaniske hjerteklapprotoser har medført en væsentlig reduktion af embolirisikoen. Især har anvendelse af enkelt vippeskive protoser frem for mekaniske klapprotoser af typen Starr-Edwards kugleprotese og introduktionen af mekaniske klapprotoser med dobbelt vippeskive (f.eks. St. Jude Medical, Carbomedics og On-X) reduceret risikoen [26,27].

De mekaniske hjerteklapper kræver livslang AK-behandling med VKA, gerne som selvstyret AK-behandling [28]. Der stiles efter et INR-interval på 2,0-3,0 ved mekanisk aortaklapprotese og 2,5-3,5 ved mekanisk mitralklapprotese. Kombination med ASA er indiceret hos patienter med emboli på trods af relevant VKA-behandling, og kan overvejes hos patienter med mekanisk mitralklap eller kendt aterosklerotisk sygdom. Patienter med biologisk aortaklap  $\pm$  røprotese behandles med ASA i 3 måneder. Ved mitralplastik eller biologisk mitralklap gives VKA-behandling i 3 måneder eller alternativt ASA i 3 måneder. Stentless biologisk klap (Freestyle) kræver ingen postoperativ behandling med VKA eller ASA [29].

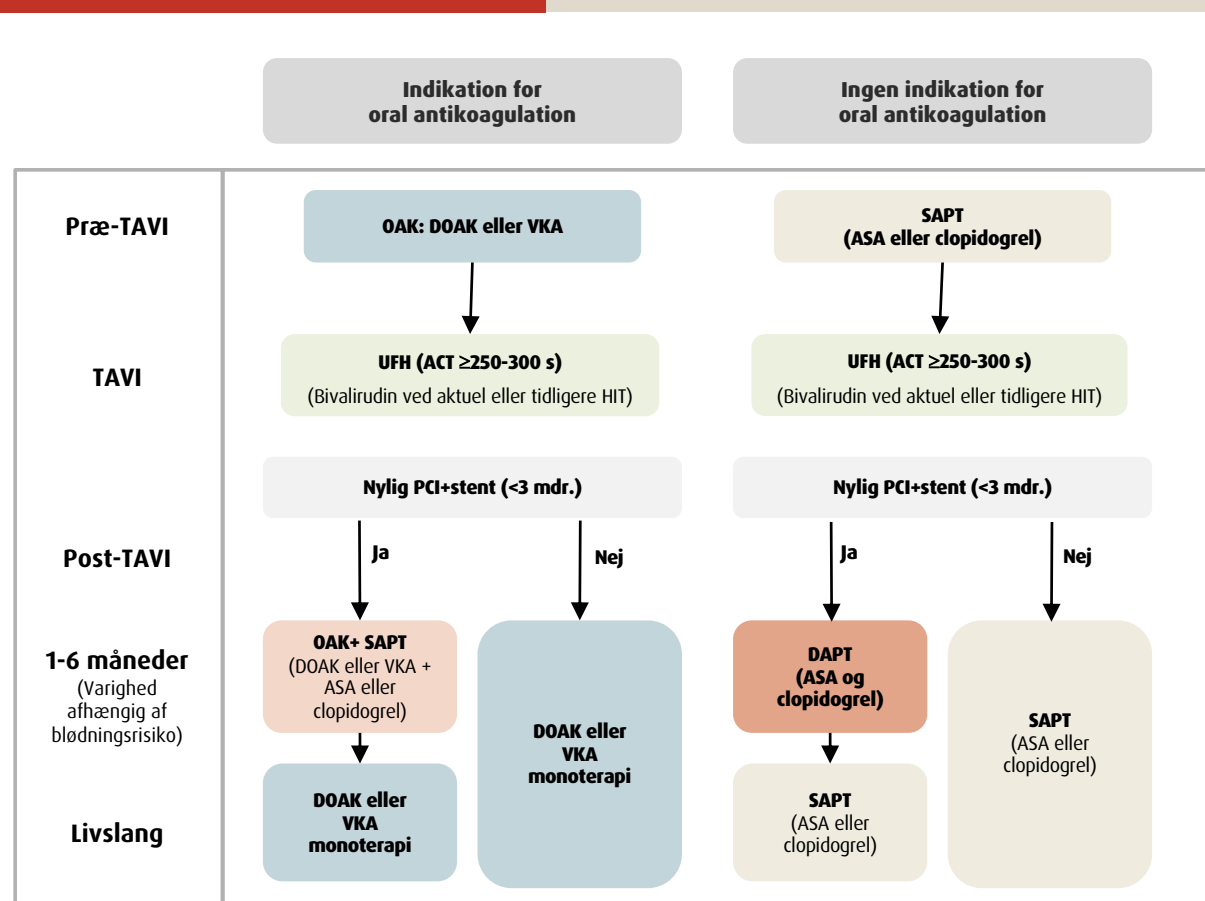
**De mekaniske hjerteklapper kræver livslang AK-behandling med VKA, gerne som selvstyret AK-behandling.**

I PROACT-studiet blev 375 patienter, der fik implanteret On-X aortaklapprotese, randomiseret 3 måneder postoperativt til enten lavdosis warfarin (INR 1,5-2,0) eller almindeligt doseret warfarin (INR 2,0-3,0) [30]. Begge grupper fik endvidere ASA 81 mg dgl. Undersøgelsen viste, at der var færre blødninger i lavdosisgruppen end i kontrolgruppen (1,48 %/pt.år vs 3,31 %/pt.år. Til gengæld var der flere tromboemboliske tilfælde (2,67 %/pt.år vs. 1,59 %/pt.år), men denne forskel var dog ikke statistisk signifikant. Hvis man i studiet havde haft en gruppe i konventionelt doseret warfarin uden ASA, som det anbefales i dag, ville der sandsynligvis også have været færre blødninger i kontrolgruppen. En anden undersøgelse af On-X-klappen viste, at 70% af patienter med tromboemboliske komplikationer havde INR  $< 2,0$  [26]. Det anbefales derfor, at VKA-behandling ved On-X klapprotese følger samme retningslinjer som for andre mekaniske hjerteklapprotoser.

**Hvis man i studiet havde haft en gruppe i konventionelt doseret warfarin uden ASA, ville der sandsynligvis have været færre blødninger i kontrolgruppen.**

Der foretages årligt omkring 2000 hjerteklapinterventioner i Danmark, hvoraf ca. halvdelen nu er kateterbaseret indsættelse af en biologisk hjerteklap og fortsat udgør en stigende andel [29]. Kateterbaseret, perkutan aortaklapimplantation (TAVI) tilbydes fortrinsvis til ældre patienter som alternativ til operativ klapudskiftning. Da mange af disse patienter har komorbiditet i form af AF og/eller iskæmisk hjertesygdom, kan der være indikation for både AK-behandling og trombocythæmmende behandling. Et ESC-konsensusdokument fra 2021 har foreslået en behandlingsalgoritme som vist i figur 2.1.3 [31].

FIGUR 2.1.3 ANTITROMBOTISK BEHANDLING VED TAVI



Antitrombotisk behandling ved transkateter aortaklap implantation (TAVI). ACT: Activated clotting time. ASA: Acetylsalicylsyre. DOAK: Direkte orale antikoagulantia. DAPT: Dual antiplatelet therapy. OAK: Orale antikoagulantia. PCI: Perkutan coronar intervention. SAPT: Single antiplatelet therapy. UFH: Ufraktioneret heparin. VKA: Vitamin K-antagonist. Modificeret fra [31].

Der foretages årligt omkring 2000 hjerteklapinterventioner i Danmark, hvoraf ca. halvdelen nu er kateterbaseret indsættelse af en biologisk hjerteklap og fortsat udgør en stigende andel.

### Venøs tromboembolisk sygdom (VTE)

Dyb venetrombose (DVT) opstår oftest i underekstremiteterne som følge af øget koagulationsaktivitet og kompromitteret 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, som ved screening typisk ses ca 10 gange hyppigere [32]. Tilsvarende er små subsegmentære LE ofte asymptomatiske og selvlimiterende.

Dyb venetrombose (DVT) opstår oftest i underekstremiteterne som følge af øget koagulationsaktivitet og kompromitteret venøst flow.

Risikoen for postoperativ VTE er faldet gradvis i løbet af de seneste årtier i takt med indførelse af mere skånsom anæstesi og kirurgi, nye antikoagulantia og hurtigere mobilisering af patienterne [33-35]. Ved hoftealloplastik og abdominal cancerkirurgi har det i en årrække været anbefalet at give tromboseprofylakse i 4-5 uger postoperativt. Nye kohortestudier uden systematisk screening for VTE har vist lavere incidens af postoperativ VTE end tidligere [35,36]. Med indførelse af fast-track kirurgi med hurtig mobilisering af patienten, har det vist sig, at det ved hoftealloplastik ofte er tilstrækkeligt med tromboseprofylakse under indlæggelsen [37]. To randomiserede studier, der inkluderede laparoskopisk kolorektal cancerkirurgi med UL screening for DVT, viser dog, at der fortsat er behov for forlænget tromboseprofylakse ved cancerkirurgi [38,39]. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society anbefaler i deres guidelines fra 2018 om perioperativ behandling ved elektiv kolorektalkirurgi, at patienter med kolorektalcancer bør have tromboseprofylakse i fire uger, da der ikke foreligger tilstrækkeligt solide data til at fravige denne praksis [40].

Da tromboseprofylakse i sin tid blev introduceret, var effekten 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 med skønnet øget risiko for postoperativ symptomatisk VTE, f.eks. patienter, som postoperativt er langvarigt immobiliserede eller har kendte risikofaktorer for VTE.

Tidligere VTE, især inden for de seneste måneder, øger i betydelig grad risikoen for postoperativ VTE. Risikoen for spontant recidiv af uprovokeret DVT ved ophør med AK-behandling efter 3-6 måneder er ca. 10% første år stigende til 30-40% efter 10 år [41]. Ved ophør med behandling efter 6 uger er den initiale recidivrisiko ca. dobbelt så høj [42]. Da recidivrisikoen øges yderligere, hvis patienten opereres tidligt efter VTE, bør større elektive indgreb først udføres 2-3 måneder efter VTE, og der bør gives postoperativ tromboseprofylakse.

Mangelfuld rekanalisering af tromboserede dybe vener i underekstremiteterne under AK-behandling er forbundet med øget risiko for recidiv ved behandlingsophør og øget risiko for udvikling af posttrombotisk syndrom [43]. Patientens alder er en vigtig risikofaktor for VTE, idet incidensen af VTE fordobles for hvert 10. leveår [44].

Cancer er ledsaget af øget risiko for VTE. Det gælder især højmaligne former af pancreas- og ventrikelcancer samt maligne gliomer. VTE-risikoen øges i forbindelse med kemoterapi, immunterapi og behandling med angiogenese- og proteinkinasehæmmere [45]. Generelt er cancerkirurgi forbundet med en fordobling af risikoen for postoperativ VTE sammenlignet med tilsvarende kirurgi for benigne sygdomme [46]. VTE udgjorde i et prospektivt kohortestudie den hyppigste dødsårsag indenfor de første 30 dage efter cancerkirurgi [4]. Yderligere oplysninger om cancer-associeret trombose (CAT) findes i DSTH's CAT-rapport [47].

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 beskedent øget tromboserisiko, hvorfor de har ringe praktisk betydning for vurderingen af postoperativ tromboserisiko. Det drejer sig om heterozygot faktor V Leiden mutation, protrombinvariant G20210A og blodtype non-0 (d.v.s. A, B eller AB).

**Ved trombofili forstås medfødte eller erhvervede hæmostaseforstyrrelser, der medfører øget koagulationsaktivitet og dermed øget risiko for tromboembolisk sygdom.**

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 nedsat heparinbinding er i modsætning til en række andre mutationer i antitrombin kun forbundet med let til moderat øget VTE-risiko [48]. Ved arvelig trombofili bør oplysning om familiær forekomst af VTE indgå i vurderingen af patientens tromboserisiko.

Antifosfolipidantistoffer (APA) er fosfolipidbindende autoantistoffer, som ved kompleksdannelse med membranproteiner kan forårsage trombocyttaggregation og endotelsskade og derved forårsage trombose eller abort (antifosfolipidsyndrom: APS). APA kan påvises som lupusantikoagulant (LA), anticardiolipinantistoffer (ACA, IgG og IgM) og anti- $\beta_2$ -glykoprotein-1 (anti-B2GP1, IgG og IgM). Af de tre analyser er LA og anti-B2GP1 bedst korreleret til tromboserisiko [49]. Højest tromboserisiko ses ved positivt udfald af alle tre analyser

(triple-positiv APS) [50]. Diagnosen APS kræver, at mindst én af de tre analyser er positiv ved undersøgelse to gange med mindst 12 ugers interval. Desuden skal aB2GPI og ACA, for at de kan anses for positive for APS, være forhøjet til >99 percentilen (dvs >40 GPL eller MPL med de fleste analysemetoder) [51]. APS disponerer både til VTE og ATE. Ved behandling af VTE anvendes i dag oftest DOAK, men undersøgelser har vist, at DOAK ikke beskytter mod ATE hos patienter med APS [50,52]. Patienter med APS skal derfor behandles med VKA.

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, f.eks. kirurgi/traume, VTE, cancer, infektion og høj alder [53]. Flere undersøgelser tyder på, at forhøjet D-dimer kan anvendes prognostisk til vurdering af risikoen for postoperativ VTE [53-55]. Hvis D-dimer anvendes til dette formål, bør metoden være valideret hertil, da D-dimer kan bestemmes med mange forskellige metoder, der giver vidt forskellige resultater.

#### Kvantificering af VTE-risiko

Tabel 2.1.2 viser en oversigt over tilstande, der er forbundet med høj risiko for postoperativ VTE. Der er udviklet en række scoringssystemer til vurdering af VTE-risiko hos indlagte patienter, de fleste til scoring af akut syge medicinske patienter. Anvendelsen af sådanne scoringssystemer (f.eks. Caprini scoren, som er omtalt nedenfor) er ikke obligat, men øger opmærksomheden på tromboseprofylakse og fører til en mere ensartet håndtering heraf.

**TABEL 2.1.2** TILSTANDE, DER ER FORBUNDET MED HØJ RISIKO FOR POSTOPERATIV VTE

|  |
|--|
| <b>Pt med tidligere VTE, hvor:</b>   |
| VTE inden for de sidste 3 måneder  |
| Gentagne tilfælde af VTE eller   |
| Patienter med symptomer på posttrombotisk syndrom  |
| Patienter med pulmonal hypertension  |
| Patienter med forhøjet D-dimer   |
| <b>Patienter med antifosfolipidantistoffer [56], hvor der foreligger:</b>  |
| Lupus Antikoagulant  |
| ACA eller anti- $\beta_2$ GP1 i høj titer  |
| antifosfolipidsyndrom (APS) eller  |
| triple-positiv APA (pos. Lupustest, pos. ACA og pos. anti- $\beta_2$ GP1)  |
| <b>Patienter med alvorlig, arvelig trombofili:</b>   |
| homozygot faktor V Leiden mutation eller mangel på antitrombin, protein C eller protein S eller kombination af flere trombofilier. |

I 1991 præsenterede Caprini et al. et scoringssystem omfattende 20 risikofaktorer til kvantificering af risikoen for postoperativ VTE hos kirurgiske patienter [57]. Scoringssystemet er revideret, senest i 2013, hvor yderligere risikofaktorer blev inkluderet, men værdien heraf er ikke valideret. 2005-versionen er den hyppigst anvendte. Den findes tilgængelig online på <https://www.mdcalc.com/calc/3970/caprini-score-venous-thromboembolism-2005>

Den seneste version er beskrevet i en artikel af Cronin et al., hvor der også er uddybende bemærkninger til korrekt udfyldning af scoringssystemets enkelte punkter [58].

Scoringssystemet er revideret, senest i 2013, hvor yderligere risikofaktorer blev inkluderet, men værdien heraf er ikke valideret.

Caprini score er et dynamisk værktøj, som løbende opdateres under indlæggelsen, hvor ændringer i det kliniske forløb kan føre til ændringer i score og dermed ændringer i vurderingen af behov for postoperativ tromboseprofylakse. Ud fra den samlede score vurderes patienternes VTE-risiko som meget lav: 0 point, lav: 1-2 point, intermedieær: 3-4 point, eller høj:  $\geq 5$  point. Patienten skal have tromboseprofylakse efter følgende score: Patienter med meget lav risiko: hurtig mobilisering, lav: kompressionsstrømper, moderat risiko: medicinsk profylakse i lav dosering, og patienter med høj risiko kombination af kompressionsstrømper og medicinsk profylakse i høj dosering. En meta-analyse af Pannucci et al. omfattende 13 studier med over 14.000 patienter fra forskellige kirurgiske specialer viste, at kun patienter med Caprini score  $>7$  havde gavn af medikamentel tromboseprofylakse [59].

Der er fundet god korrelation mellem patientberegnet og lægeberegnet Caprini score.

Da beregning af Caprini score kan virke omstændig, er det blevet foreslået, at patienterne selv udfylder et forsimplet skema, som medbringes ved den præoperative undersøgelse. Der er fundet god korrelation mellem patientberegnet og lægeberegnet Caprini score [60]. Tabel 2.1.3 viser eksempel på en dansk version af patientskemaet. Ved den præoperative undersøgelse gennemgår lægen skemaet og supplerer med beregning af BMI (BMI 26-40: 1 point. BMI  $>40$ : 2 point) samt registrering af evt. kemoterapi, IDDM og rygning, som alle giver 1 point.

FIGUR 2.1.3 SKEMA TIL PATIENTERS SELVRAPPORTERING AF OPLYSNINGER TIL BEREGNING AF CAPRINI SCORE

**TIL PATIENTEN:** Inden den planlagte operation beder vi dig udfylde nedenstående skema, så vi kan vurdere din risiko for at udvikle blodpropper i vener eller lunger efter operationen.

|      |        |      |
|------|--------|------|
| Navn | cpr-nr | dato |
|------|--------|------|

Efter en operation kan det ske, at der dannes blodpropper i benenes dybe vener, hvorfra blodpropperne kan løsne sig og ende som blodpropper i lungerne. Risikoen for blodpropper afhænger af en lang række kendte faktorer. Ved at udfylde nedenstående skema giver du lægen god mulighed for at vurdere, om du bør have blodpropforebyggende behandling i forbindelse med operationen. Du bedes medbringe det udfyldte skema ved undersøgelse inden operationen, så lægen kan gennemgå skemaet sammen med dig.

- Afkræds din aldersklasse og skriv antallet af point nederst til højre i dette afsnit**
  - Alder 0-40 år (0 point)
  - Alder 41-60 år (1 point)
  - Alder 61-74 år (2 point)
  - Alder 75 år eller højere (3 point)

Antal point i afsnit ①: \_\_\_\_
- Giv 1 point for hver af de gældende udsagn og skriv det samlede antal point nederst til højre i dette afsnit**
  - Jeg har inden for sidste måned fået foretaget bedøvelse og større kirurgi, der varede over 45 minutter
  - Jeg har inden for sidste måned haft eller har stadig synlige åreknuder på benene
  - Jeg har inden for sidste måned haft eller har stadig hævede ben
  - Jeg har inden for sidste måned haft eller har stadig en alvorlig infektion, f.eks. lungebetændelse
  - Jeg har inden for sidste måned haft eller har stadig hjertesygdom med nedsat pumpekraft
  - Jeg har inden for sidste måned haft blodprop i hjertet
  - Jeg har kronisk lungesygdom, f.eks. KOL, emfysem, lungefibrose (ikke astma)
  - Inflammatorisk tarmsygdom nu eller tidligere (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa)

Antal point i afsnit ②: \_\_\_\_
- KUN FOR KVINDER. Giv 1 point for hver af de gældende udsagn og skriv antallet af point nederst til højre i dette afsnit**
  - Jeg anvender østrogenholdige P-piller eller får østrogen for klimakterieproblemer
  - Jeg er gravid eller har født inden for den seneste måned
  - Jeg har haft 3 eller flere tilfælde af spontane aborter eller børn med lav fødselsvægt

Antal point i afsnit ③: \_\_\_\_
- Giv 2 point for hver af de gældende udsagn og skriv det samlede antal point nederst til højre i dette afsnit**
  - Jeg har fået påvist cancer, leukæmi, lymfeknudekræft eller modermærkekæft
  - I den sidste måned har jeg haft bandage på benet, så jeg ikke kunne gå normalt på dette ben.
  - Jeg har inden for sidste måned haft eller har stadig et centralt venekateter til indgift af medicin eller blod

Antal point i afsnit ④: \_\_\_\_
- Giv 3 point for hver af de gældende udsagn og skriv det samlede antal point nederst til højre i dette afsnit**
  - Jeg har haft en blodprop i mine ben, arme, mave eller lunger
  - Har nogen i din familie (søskende, forældre, forældres søskende, bedsteforældre) haft blodpropper?
  - Har nogen i din familie fået taget blodprøver, der har vist øget risiko for blodpropper?

Antal point i afsnit ⑤: \_\_\_\_
- Giv point for gældende udsagn og skriv antallet point nederst til højre i dette afsnit**
  - Jeg har den seneste tid været sengeliggende i mindre end 3 dage og gået mindre end 10 meter ad gangen (1 point)
  - Jeg har den seneste tid været sengeliggende i 3 dage eller mere og gået mindre end 10 meter ad gangen (2 point)

Antal point i afsnit ⑥: \_\_\_\_
- Giv 5 point for hver af de gældende udsagn og skriv det samlede antal point nederst til højre i dette afsnit**
  - Inden for den sidste måned har jeg fået foretaget operation med indsættelse af hofte- eller knæprotese
  - Inden for den sidste måned har jeg haft brud på hofte, bækken eller ben
  - Inden for den sidste måned har jeg været udsat for svær tilskadekomst med flere knoglebrud efter fald eller anden ulykke
  - Inden for den sidste måned har jeg haft slagtilfælde (hjerneblødning eller forbigående eller vedvarende blodprop i hjernen)
  - Inden for den sidste måned har jeg haft rygmarvsskade med lammelse i benene

Antal point i afsnit ⑦: \_\_\_\_
- Giv point for gældende udsagn og skriv antallet point nederst til højre i dette afsnit**
  - Der er planlagt en operation under bedøvelse med en varighed på mindre end 45 minutter (1 point)
  - Der er planlagt en operation under bedøvelse med en varighed på mere end 45 minutter (2 point)

Antal point i afsnit ⑧: \_\_\_\_

Samlet score: Summen af point fra afsnit ① til afsnit ⑧: \_\_\_\_



## 2.2 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. abdominalkirurgi, cancerkirurgi, ortopædkirurgiske indgreb på især hofte, pelvis eller underextremiteter, hvor patienten ikke umiddelbart forventes mobiliseret), mens lav risiko er indgreb, hvor tromboseprofylakse normalt ikke anvendes, f.eks. ambulante mindre kirurgiske indgreb (< 1 times varighed) på mobile patienter. Til patienter, som har holdt pause med VKA forud for et lavrisikoindgreb, kan det dog ofte være indiceret at give LMH i profylaksedosis postoperativt, indtil INR er tilbage i terapeutisk niveau.

## 2.3 Antitrombotika

Der er over en årrække kommet mange nye antitrombotika og nogle er afregistreret. Tabel 2.3.1 viser en oversigt over de aktuelt registrerede antitrombotika i Danmark.

**TABEL 2.3.1** OVERSIGT OVER DE AKTUELT REGISTREREDE ANTITROMBOTIKA I DANMARK

| Antitrombotika          | Præparater (ATC-kode)   | Handelsnavne                        |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| <b>Antikoagulantia</b>  |                         |                                     |
| Vitamin K-antagonister  | Warfarin (B01AA03)      | Marevan, Warfarin                   |
|                         | Phenprocoumon (B01AA04) | Marcoumar®                          |
| Ufraktioneret heparin   | Heparin (B01AB)         | Heparin "Leo", Heparin "SAD"        |
| Lavmolekylære hepariner | Dalteparin (B01AB04)    | Fragmin®                            |
|                         | Enoxaparin (B01AB05)    | Ghemaxan®, Inhixa®                  |
|                         | Tinzaparin (B01AB10)    | Innohep®                            |
| Pentasaccharider        | Fondaparinux (B01AX05)  | Arixtra®                            |
| Antitrombin             | Antitrombin (B01AB02)   | Atenativ®, Antitrombin III "Baxter" |

|                                     |                               |                                |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Parenterale, direkte trombinhæmmere | Bivalirudin (B01AE06)         | Bivalirudin "Reig Jofre"       |
|                                     | Argatroban (B01AE03)          | Novastan®                      |
| Orale, direkte trombinhæmmere       | Dabigatran etexilat (B01AE07) | Pradaxa®                       |
| Orale, direkte faktor Xa-hæmmere    | Rivaroxaban (B01AX06)         | Xarelto®                       |
|                                     | Apixaban (B01AF02)            | Eliquis®                       |
|                                     | Edoxaban (B01AF03)            | Lixiana®                       |
| <b>Trombocythæmmere</b>             |                               |                                |
| Cyklooxygenase-hæmmere              | Acetylsalicylsyre (B01AC06)   | Hjerdyl®, Hjertemagnyl®, m.fl. |
| Fosfodiesterase-hæmmere             | Dipyridamol (B01AC07)         | Persantin®                     |
| P2Y <sub>12</sub> -hæmmere          | Clopidogrel (B01AC4)          | Plavix®, Grepid, Cloriocard    |
|                                     | Prasugrel (B01AC22)           | Efient                         |
|                                     | Ticagrelor (B01AC24)          | Brilique                       |
|                                     | Cangrelor (B01AC25)           | Kengrexal                      |
| Syntetiske prostacykliner           | Epoprostenol (B01AC09)        | Flolan®                        |
|                                     | Iloprost (B01AC11)            | Ilomedin®, Ventavis, Iloprost  |
| Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere       | Eptifibatid (B01AC16)         | Integrilin                     |
| <b>Fibrinolytika</b>                |                               |                                |
| Direkte plasminogenaktivatorer      | Alteplase (B01AD02)           | Actilyse®                      |
|                                     | Tenecteplase (B01AD11)        | Metalyse®                      |

## 3. Præoperativ vurdering af blødningsrisiko

### 3.1 Patientrelateret risiko for blødningskomplikationer

#### Klinisk vurdering af patienten

Præoperativ identifikation af patienter med øget blødningstendens kan have stor klinisk værdi. I en lang årrække har plasmabaserede koagulationsanalyser som APTT, INR ofte kombineret med trombocytantal været anvendt som screeningsværktøj før en operation. Desværre er den positive prædiktive værdi af disse tests til at forudsige perioperative blødningsproblemer ringe [61,62].

Det skyldes bl.a. at medfødt koagulationssygdom er relativt sjælden. For eksempel er prævalensen af symptomatisk von Willebrand sygdom, den mest almindelige, blot mellem 1:8000 – 1:10.000. For de milde udgaver kan analyseresultater endog være i normalområdet trods øget blødningstendens (falsk negativ). Derudover vil påvirket trombocytfunktion ikke reflekteres ved bestemmelse af trombocytantal, men vil kræve mere sofistikerede trombocytfunktionsundersøgelser.

En alternativ måde at identificere patienter med øget blødningsrisiko er ved indhentning af blødningsanamnese og objektiv undersøgelse af patienten.

Ved anamnesen spørges til a) tidligere hud- og slimhindeblødninger, b) familiær anamnese, c) uventet blødning ved tidligere indgreb [63].

#### Blødningsanamnese

##### Spørg om:

- Familiær blødningstendens
- Spontane muskel- eller ledblødninger
- Abnorm tendens til "blå mærker"
- Tidligere langvarig blødning (sår, efter fødsel / tandekstraktion/tidligere kirurgi)
- Næseblod >10 minutter trods kompression
- Menoragi førende til blodmangel
- Påfaldende blødning efter kirurgi
- Forekomst af transfusionskrævende blødning
- Kendt lever- eller nyresygdom
- Blødning fra mave-tarmkanal
- Hæmaturi
- Pågående behandling med antitrombotika

#### Objektiv undersøgelse

##### Undersøg for:

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

Samlet set er standard laboratorie koagulationstest uegnede til at screene for de mest almindelige medfødte og erhvervede koagulationsforstyrrelser. Normale værdier kan således ikke nødvendigvis udelukke øget perioperativ blødningstendens. Det anbefales derfor, at screening med koagulationsanalyser, herunder ROTEM/TEG og trombocytfunktionsundersøgelser kun foretages på patienter, hvor der anamnestisk eller objektivt findes mistanke om blødningstendens eller koagulationsforstyrrelse.

### 3.2 Hæmostasescreening og tolkning af analyseresultater

Hvis hæmostasescreening findes indiceret, foretages typisk bestemmelse af nogle eller alle af følgende analyser: B-Trombocytter, aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), INR, og P-fibrinogen. Arsenalen af analyser kan udvides, f.eks. med måling af enkelte koagulationsfaktorer, trombocytfunktionsundersøgelser og von Willebrand faktor, oftest i samarbejde med lokalt koagulationslaboratorie eller hæmatologisk afdeling.

#### Tolkning af analyseresultater

Tolkning af laboratoriesvar skal altid relateres til patients aktuelle tilstand.

- **Globale forstyrrelser** dvs med påvirkning af samtlige parametre skyldes sædvanligvis massivt blodtab, fejl, fortynding eller forbrug. Resultatet kan være en fejl på grund af koageldannelse i blodprøveglasset. Fortynding ses ved større blødning, multitransfunderede og efter ekstrakorporal cirkulation eller i forbindelse med blodprøvetagning fra drop eller centralt venekateter. Ukompenseret højt forbrug af hæmostasekomponenter ses ved dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), herunder svær sepsis. Ved DIC vil der typisk være kliniske indikationer såsom tegn på multiorgansvigt og samtidig væsentlig forhøjelse af D-dimér.
- **Isoleret forlængelse af APTT** kan skyldes heparinbehandling, medfødt mangel på en koagulationsfaktor (arvelig hæmofili) eller antistofdannelse mod en koagulationsfaktor (erhvervet hæmofili). Sidstnævnte ses sjældent, men kan være årsag til meget vanskeligt traktable blødninger. Dette ses fortrinsvis ved autoimmun sygdom, cancer og graviditet. Isoleret forlængelse af APTT kan også skyldes fosfolipidbindende antistoffer (lupusantikoagulans: LA). Patienter med LA har ikke blødningstendens, men derimod øget tromboiserisiko. Uforklaret forlænget APTT bør konfereres med en koagulationsekspert. Terapeutiske doser af lavmolekylære hepariner, fondaparinux og DOAK medfører typisk 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. Det kan også forekomme hos patienter i behandling med DOAK.
- **Nedsat fibrinogen og forhøjet D-dimer** kan være tegn på høj fibrinolyseaktivitet, som kan skyldes fibrinolysebehandling, større traume, kirurgi, postpartum blødning, placentaløsning eller mere sjældent plasminogenaktivatorproducerende tumor.
- **Isoleret trombocytopeni** kan have talrige årsager. I den akutte fase er det vigtigt at få afklaret, om trombocytopenien er induceret af heparin eller anden medicin, som da straks bør seponeres, eller om trombocytopenien skyldes øget trombocyttaggregation (ses ved DIC og trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)), hvor trombocyttransfusion helst skal undgås. Pseudotrombocytopeni kan ligeledes forekomme. Dette er alene et in vitro fænomen, hvor trombocytterne agglutinerer in vitro i det EDTA-stabiliserede blod. Der sker ikke 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 koagulopater (hæmofili, von Willebrand sygdom mv). Her er patienterne i langt de fleste tilfælde bekendt med diagnosen og tilknyttet et af de danske hæmofilcentre (Rigshospitalet eller Århus Universitetshospital).

Hvis hæmostasescreening findes indiceret, foretages typisk bestemmelse af B-Trombocytter, APTT, INR, og P-fibrinogen.

### 3.3 Øget blødningstendens trods normal hæmostasescreening

- **Trombocyttopatier:** De medfødte trombocyttopatier er sjældne (Glanzmann, Bernard-Soulier, mv) og giver hud- og slimhindeblødninger i form af petekkier og ekkymoser. Ved svær uræmi ses ofte trombocyttdysfunktion, som svinder efter dialyse. Langt de fleste tilfælde af trombocyttopati skyldes behandling med trombocytthæmmende farmaka. Hvis der er normalt trombocytaltal, og de kliniske symptomer tyder på trombocyttopati, kan specifikke undersøgelser (bl.a. trombocyttaggregationstest, immunhistokemiske undersøgelser og flowcytometriske undersøgelser) være relevant mhp karakterisering af trombocyttopatien.
- **Mild von Willebrand's sygdom** kan medføre blødningstendens, trods normal hæmostasescreening. 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). Basalt niveau af vWF undersøges uden for perioder med inflammatorisk reaktion, da inflammation kan medføre stigning i vWF.

- **Vaskulære sygdomme** som angiodysplasi og arvelig teleangiæktasi kan være ledsaget af blødningstendens. Diagnosen stilles ved objektiv undersøgelse og endoskopi.
- **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.

TABEL 3.3.1 DIFFERENTIALDIAGNOSER EFTER SIMPEL HÆMOSTASESCREENING

| Hæmostasescreening |     |       |     | Diagnoseforslag   |
|--------------------|-----|-------|-----|---|
| Trc.               | Fib | APTT  | INR |   |
| ↓                  | N   | N     | N   | Trombocytopeni (f.eks. ITP, TTP, pseudotrombocytopeni)  |
| ↓                  | ↓   | N - ↑ | N   | Trombocytopeni+hyperfibrinolyse (f.eks. placentaløsning), 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". Trombocyttopati. FXIII-mangel. Mild vW. C-vitaminmangel. Angiodysplasi.                   |

Trc.: B-Trombocytter. Fib: 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 DOAK kan APTT og INR være øget eller normale. Lupus antikoagulans medfører ofte forlænget APTT, sjældent forhøjet INR og ikke blødningstendens, men derimod trombocytopeni. Ved sværere tilfælde med lav FVIII er APTT forlænget.

### 3.4 Blødningstendens ved lever- og nyresygdom

#### Leversygdom

Patienter med levercirrose har ofte trombocytopeni og spontant forhøjet INR. Dette opfattes ofte som tegn på øget blødningstendens, men nyere undersøgelser tyder på, at det er mere korrekt at tale om rebalanceret hæmostase. Nedsat niveau af koagulationsfaktorerne II, V, VII, IX, X, XI og fibrinogen modsvares af øget niveau af FVIII og nedsat niveau af de antikoagulerende faktorer antitrombin, protein C og S [64]. Tilsvarende modsvares trombocytopenien af øget produktion af von Willebrand faktor (vWF) og nedsat niveau af det vWF-kløvende enzym ADAMTS-13. Endvidere er fibrinolyseaktiviteten balanceret, så den øgede dannelse af tPA modsvares af øget produktion af PAI-1 og nedsat niveau af plasminogen.

**Patienter med levercirrose har ofte trombocytopeni og spontant forhøjet INR.**

Det har i mange år været praksis at stile efter INR <1,5 og trombocytaltal >50 mia/l inden invasive procedurer på cirrosepatienter. De fleste af disse patienter har imidlertid normal hæmostase vurderet med TEG/ROTEM, og trombingenerationsanalyser har endog vist tegn på hyperkoagulation hos nogle patienter [64,65]. Det forklarer dels, at man ikke ser effekt af transfusion af blodprodukter ved blødende øsofagusvaricer, og dels at man ved præoperativ TEG/ROTEM-analyse langt sjældnere har fundet indikation for anvendelse af blodprodukter end vurderet ud fra standardanalyser [66]. Blødning fra øsofagusvaricer skyldes primært portal hypertension og skade på de dilaterede kar, sjældent hæmostasedefekt. Portal hypertension kan behandles med transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS), og behandling med protonpumpehæmmer er beskrevet at kunne forebygge variceblødninger [67,68]. Tranexamsyre frarådes ved behandling af gastrointestinal blødning, da behandlingen i en stor randomiseret undersøgelse ikke reducerede blødning, men øgede incidensen af tromboemboliske tilfælde [69].

Hos patienter med svær leversygdom og kraftigt påvirkede hæmostaseparametre, f. eks. trombocytaltal <20 mia/l og P-fibrinogen <3 mmol/l er det usikkert, om hæmostasen er rebalanceret. Til disse patienter anbefales inden indgreb infusion af fibrinogenkoncentrat og trombocytter [64]. Til øgning af trombocytaltallet kan man alternativt give en trombo-poietinreceptoragonist (TPO-RA) 10 dage inden indgrebet [70,71]. Dokumentation af den kliniske behandlingseffekt savnes dog.

Cirrosepatienter har øget risiko for udvikling af sepsis. Svær sepsis kan føre til dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) med mikrovaskulær trombose og blødningstendens. DIC-score har imidlertid tvivlsom værdi ved cirrose, da nogle patienter habituelt har forhøjet score på grund af den rebalancerede hæmostase [72]. Bakteriel infektion bør mistænkes og straks behandles ved forhøjet procalcitonin. Analysen kan også anvendes til at vejlede om behandlingsvarigheden [73]. Hæmostatika, specielt PCC, bør anvendes med forsigtighed på grund af risiko for mikrovaskulær trombose med multiorgansvigt [74].

#### Nyresygdom

Risikoen for en blødningskomplikation under hospitalsindlæggelse skønnes at være dobbelt så høj hos patienter med eGFR <30 ml/min som hos patienter med GFR >60 ml/min [75]. Årsagen er trombocyttdysfunktion, som skyldes nedsat ekspresion af trombocytreceptoren GPIIb og binding af fibrinogendegradationsprodukter (fdp) til trombocytternes GPIIb/IIIa-receptorer [76]. Trombocytfunktionen kan bedres ved hæmodialyse og behandling af den nefropatibetingede anæmi. Endvidere kan desmopressin 0,3 µg/kg anvendes, mens tranexamsyre kun undtagelsesvis bør gives på grund af risiko for akkumulation [77].

Patienter med proteintabende nefropati har øget tromboiserisiko på grund af renalt tab af de naturlige antikoagulantia, antitrombin samt protein C og S, der alle har en molvægt på omkring 60 kD. Dette indebærer øget risiko for specielt venøs tromboemboli [78].

**Der er de senere år udført studier, hvor man har sammenlignet effekt og sikkerhed ved brug af hhv VKA og DOAK til patienter med svær og eventuelt dialysekrævende kronisk nyresygdom.**

Ved AK-behandling af tromboemboliske sygdomme hos patienter med svær kronisk nyresygdom anbefales VKA frem for DOAK, som har partiel renal elimination. Der er dog de senere år udført studier, hvor man har sammenlignet effekt og sikkerhed ved brug af hhv VKA og DOAK til patienter med svær og eventuelt dialysekrævende kronisk nyresygdom. I en metaanalyse af ni studier med DOAK versus VKA som behandling af VTE fandt man i fem studier med apixaban en samlet signifikant lavere incidens af blødning i apixabangruppen og ingen forskel på incidensen af recidiv af VTE, mens man i de øvrige studier med rivaroxaban og dabigatran fandt utilstrækkelig evidens for at anbefale anvendelse af disse [79].

### 3.5 Prognose ved postoperative tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer

Prognosen ved hæmostaserelaterede postoperative komplikationer afhænger i væsentlig grad af komplikationens art. Alvorligst er arterielle TE komplikationer, hvor risikoen for død eller varig invaliditet er omkring seks gange højere end ved venøse TE komplikationer [80]. Større blødningskomplikationer kan kræve reoperation og forlænge det postoperative forløb, men fører sjældnere til død og varig invaliditet end TE komplikationer. Den postoperative blødning forsinkes dog genoptagelsen af den antitrombotiske behandling, og udsætter derfor patienterne for en øget risiko for tromboemboli [81,82]. Dette er især af betydning for patienter med iskæmisk hjertesygdom, hvor talrige studier har bekræftet, at patienter med blødningskomplikationer har særligt høj mortalitetsrisiko. Stenttrombose er en alvorlig komplikation, der ofte præsenterer sig som STEMI og/eller pludselig død [83].



## 4. Behandling af perioperativ blødning og monitorering af hæmostase hos patienter i antitrombotisk behandling

### 4.1 Livstruende blødning (blødning med kredsløbssvigt)

Antitrombotisk behandling pauseres, og seneste tidspunkt for indtagelse registreres. Symptomatisk behandling i henhold til ABC-princippet og gældende retningslinier [84]. Ved hypovolæmi erstattes det tabte blodvolumen med balancerede blodkomponenter f.eks. i følgende forhold [85]:

- Voksne: Erythrocytter : plasma : trombocytter i forholdet 3:3:1.
- Børn op til 40 kg: Erythrocytter : plasma : trombocytter i forholdet 2:2:1.

Derudover er det vigtigt tidligt at finde årsagen til blødningen og stoppe den, hvilket ofte vil kræve kirurgisk eventuelt radiologisk intervention. For at sikre optimale forhold for at kunne opnå sikker hæmostase er det samtidig vigtigt at undgå udvikling af koagulopati og behandle denne specifikt såfremt til stede:

- Oprethold normotermi
- Korrigér hypokalæmi
- Undgå fortyndingskoagulopati (restriktiv væskeinfusion)
- ROTEM/TEG (se afsnit 4.4) og målret hæmostasebehandling herefter.
- Ved behandling eller mistanke om behandling med DOAK
  - Bestil specifik analyse (se afsnit 4.4)
- Ved behandling eller mistanke om behandling med trombocythæmmer
  - Trombocytfunktionsundersøgelser kan udføres på de fleste universitetshospitaler dog sjældent som vagtanalyse.
- Ud fra ovenstående overvejes reversering af antitrombotika
- Søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulationseksperter

Vejledning findes også i DSTH's blødnings-app: <https://dsth.dk/app/blodning/>

Det er vigtigt tidligt at finde årsagen til blødningen og stoppe den.

### 4.2 Kontrollabel blødning (blødning uden kredsløbssvigt)

Den antitrombotiske behandling pauseres under hensyntagen til den oprindelige indikation og dennes tyngde. Tidspunkt for indtagelse af sidste dosis registreres. Ved mere alvorlig blødning eller kritisk lokalisation af blødning (f.eks. intrakranielt) overvejes behov for reversering. Transfusion med erythrocytter følger anbefalinger fra Dansk Selskab for Klinisk Immunologi dvs. hæmoglobinkoncentration <4,3 mmol/l hos patienter uden hjertesygdom, <4,7 mmol/l hos patienter med kronisk hjertesygdom og <5,6 mmol/l hos patienter med akut koronart syndrom [85].

TEG/ROTEM kan anvendes som beskrevet nedenfor til monitoreringen af hæmostase, når transfusion af trombocytter og plasma overvejes.

### 4.3 Blødningens årsag

For optimal behandling af den blødende patient er det vigtigt at identificere årsagen til blødningen.

#### 1. Præoperativ eksisterende blødningstendens

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 operation fødsel eller tandindgreb. Ved disse milde blødersygdomme vil behandling med desmopressin eller tranexamsyre ofte kunne bringe blødningen i ro [86]. Ved mistanke om blødersygdom bør patienten konfereres med hæmofilicentret på Rigshospitalet eller Aarhus Universitetshospital.

#### 2. Medikamentelt induceret blødning

Behandling med antitrombotika er en hyppig årsag til perioperativ blødning. Mistanke om medikamentelt induceret blødning kan hyppigt afklares ved gennemgang af patientens medicinforbrug de forudgående dage. Ved elektiv kirurgi vil de antitrombotiske farmaka være pauseret i forhold til indgrebets risikoprofil. Ved akut kirurgi kan en kombination af globale og specifikke laboratorieanalyser afsløre om patienten er påvirket af antitrombotika og i hvilken grad (se nedenfor).

#### 3. Blødningsrelateret koagulopati

Blodtab og væskeresuscitation med krystalloider / naturlige kolloider (f.eks. ekstrakorporal cirkulation) og blodprodukter har potentiale til at inducere betydelig fortyndingskoagulopati. Denne form for blødningstendens er ofte kendetegnet ved generel hæmostasedefekt, dvs tegn på både trombocytmangel + lavt fibrinogen + mangel på andre koagulationsfaktorer. TEG/ROTEM kan anvendes til screening [85].

#### 4. Blødning af kirurgisk årsag

Ved postoperativ blødning bør det overvejes, om der er tale om en kirurgisk blødning eller en generel hæmostasedefekt/koagulopati. Der konfereres med kirurg og udføres hæmostasemonitorering (konventionelle laboratorieanalyser og/eller TEG/ROTEM).



#### 4.4 Monitorering af hæmostase hos blødende patienter

En række laboratorieanalyser kan bidrage med vigtig information om blødningens årsag. ROTEM/TEG er det primære værktøj til at identificere koagulopati ved større blødning, eventuelt med kredsløbssvigt, hvor erythrocyttransfusion overvejes suppleret med trombocytpool, plasma eller specifik hæmostatikabehandling overvejes.

Til henholdsvis detektion og monitorering af effekten af forskellige antikoagulantia rekvireres i tillæg én eller flere af følgende koagulationsanalyser:

- International normaliseret ratio (INR) ved VKA-behandling
- Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) ved heparininfusion
- Aktiveret koagulationstid (ACT), anvendes ved høje heparinkoncentrationer
- Anti-faktor Xa analyse ved behandling med faktor Xa-hæmmere
- P-dabigatran bestemt med enten ecarintid eller trombintid ved behandling med dabigatran
- Specifik analyse hvor tilgængeligt: F.eks.: P-rivaroxaban, P-dabigatran, P-apixaban, P-edoxaban, P-dalteparin, P-tinzaparin
- Trombocytfunktionsundersøgelse (ved trombocythæmmende behandling), hvis tilgængelig

**ROTEM og TEG er metodemæssigt meget ens og overensstemmende, selvom normalværdier er forskellige og ikke kan sammenlignes direkte.**

##### ROTEM /TEG Fuldblods koagulationsanalyse

ROTEM (rotationstromboelastometri) TEG (tromboelastografi) er navnene på to instrumenter, der benyttes til viskoelastiske hæmostaseanalyser. De er metodemæssigt meget ens og overensstemmende, selvom normalværdier er forskellige og ikke kan sammenlignes direkte. En stor fordel er, at svaret foreligger indenfor 10 – 20 minutter, hvilket er væsentligt hurtigere end standard laboratorieanalyser såsom INR og APTT. Derudover gennemføres analyserne på fuldblod, hvorfor man endvidere får oplysninger om både koagelstyrken og nedbrydning af koaglet (fibrinolyseaktiviteten).

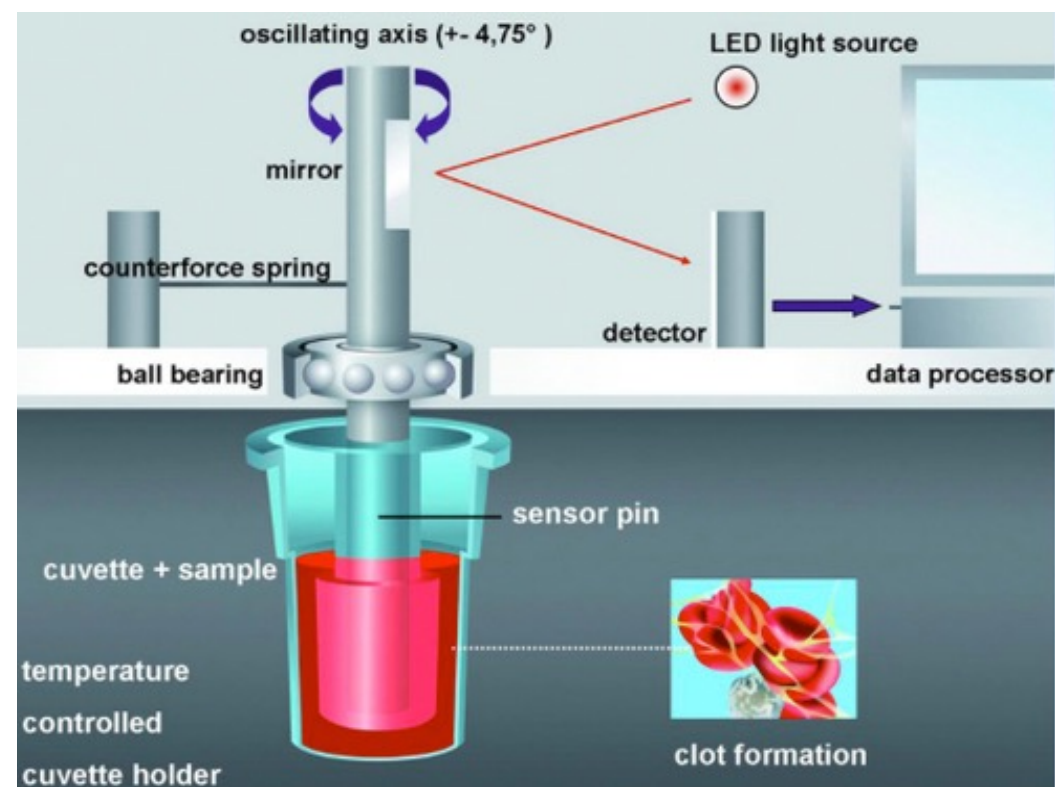
**Analyseprincip:** Analyseenheden udgøres af en cuvette, hvortil fuldblod (ca 0,3 ml) overføres. Herefter tilsættes aktivatorreagens og en sensorpind nedføres i cuvetten, som ved TEG roterer langsomt med og mod uret. Ved ROTEM er det sensorpinden, der roterer frem og tilbage (figur 4.4.1). Når koagulationsprocessen begynder, dannes fibrinstrenger, der øger modstanden mellem pind og cuvette. Med tiltagende fibrindannelse og trombocyttaggregation i cuvetten øges koaglets fasthed og dermed også modstanden mellem pind og cuvetten. Apparatet måler således de fysiske/viskoelastiske egenskaber, og resultatet registreres både som værdier og grafisk som en kurve, der beskriver koageldannelse og nedbrydning (figur 4.4.2).

**TABEL 4.4.1** OVERSIGT OVER ANALYSERNES FØLSOMHED FOR FØRSKELLIGE 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     | ++                  | +    | -   | +    | -    | -   | -         |
|                  |                           |                       | Warfarin    |                     |      |     |      |      |     |           |
|                  |                           | Phenprocoumon         | Marcoumar   |                     |      |     |      |      |     |           |
|                  | Direkte trombin-hæmmer    | Dabigatran-etexilat   | Pradaxa     | +                   | +    | -   | -    | ++   | ++  | +         |
|                  | Direkte faktor Xa-hæmmere | Apixaban              | Eliquis     | +                   | +    | -   | ++   | -    | -   | +         |
| Rivaroxaban      |                           | Xarelto               | +           | +                   | -    | ++  | -    | -    | +   |           |
| Edoxaban         |                           | Lixiana               | +           | +                   | -    | ++  | -    | -    | +   |           |

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: Tromboelastografi/Tromboelastometri.

FIGUR 4.4.1 ANALYSEPRINCIP VED ANVENDELSE AF ROTEM



Koagulationsinitieringen (tiden til et koagel begynder at dannes målt ved de første fibrinstrege) vurderes ved variabelen R (reaktionstid) i TEG henholdsvis CT (clotting tid) i ROTEM, og koaglets styrke udtrykkes ved MA (maximum amplitude, TEG) henholdsvis MCF (maximum clot firmness, ROTEM). Desuden kan udledes information om koageldannelseshastighed ved Angle ( $\alpha$ ), og hvor hurtigt koaglet opløses (LY30/Li30; graden af hyperfibrinolyse efter 30 min).

Til cuvetten kan der udover aktivator tilsættes kommercielt tilgængelige reagenser som kan hjælpe med at differentiere mellem forskellige koagulopatier. Ved at anvende en kraftig hæmning af trombocyt vil MA / MCF således alene indeholde information om fibrinpolymerisering, hvilket kan anvendes som et mål for fibrinogenniveauet. Desuden kan en test indeholdende heparinase anvendes til at påvise tilstedeværelsen af heparin i en patientprøve.

#### Tolkning af resultater:

**Clotting tid (CT) / R tid:** Forlængelse indikerer at koagulationsfaktorer mangler eller funktionen er hæmmet (f.eks. ved heparinbehandling). For at skelne mellem blødningsinduceret koagulationsmangel og heparinpåvirkning udføres HEPTEM (ROTEM) eller heparinase test (TEG) som, hvis CT/R tiden normaliseres i denne test, er indikativ for heparinpåvirkning. Vinklen  $\alpha$ -angle er korreleret til trombindannelseshastigheden, som afhænger af mængden og funktionen af tilstedeværende koagulationsfaktorer. Dog vil lavt fibrinogenniveau også afspejles i reduceret  $\alpha$ -angle.

**Clot amplitude (MA /MCF):** Nedsat værdi kan skyldes trombocytopeni og/eller hypofibrinogenæmi. For at skelne mellem disse 2 udføres FIBTEM (ROTEM) eller functional fibrinogen (TEG) analyser.

**Clot lyse:** LY 30/Li 30: Er et udtryk for fibrinolyseaktiviteten og kan anvendes til påvisning af hyperfibrinolyse ved f.eks. obstetriske katastrofer, hypo-/reperfusionsiskæmi og store traumer m.v.

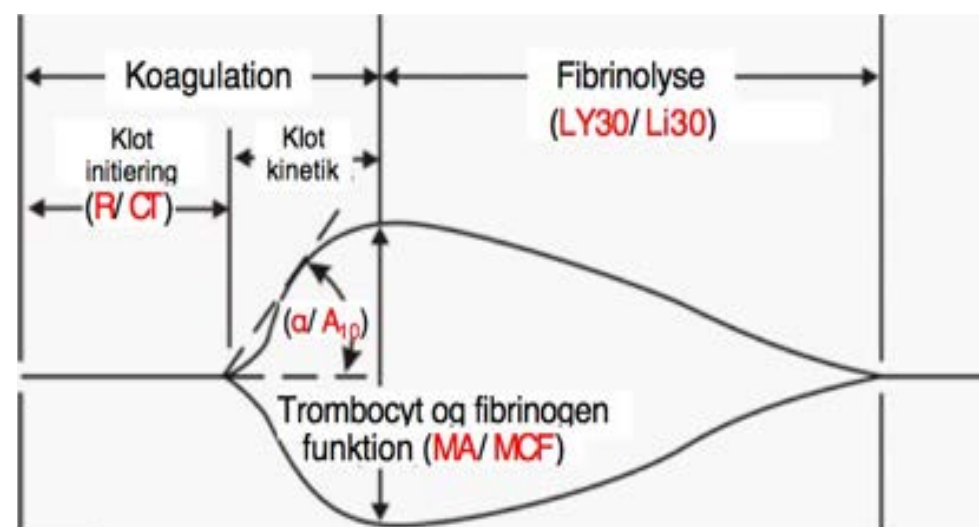
TEG/ROTEM kan udføres bedside, men foregår de fleste steder i centralt laboratorium med digital overførsel af *real-time* analyse til f.eks. operationsstue eller traumemodtagelse,

TEG/ROTEM har vist sig egnet ved blødning og transfusionsbehandling, hvor hurtigt analysesvar har stor betydning, og hvor anvendelse af plasma, trombocyt koncentrat eller målrettet hæmostatikabehandling anvendes eller overvejes. En række undersøgelser har vist, at anvendelse af TEG/ROTEM kunne reducere blødning, transfusionsbehov, og komplikationsrate [87-89].

Det anbefales, at anvendelse af ROTEM/TEG beror på evidensbaserede guidelines [90], og at der tages højde for en række kliniske situationer, hvor ROTEM/TEG fremkommer med normalt resultat trods koagulopati:

- Hypotermi kan især ved traumepatienter medføre betydelig forstyrrelse i koageldannelsen, men detekteres ikke, da analyse udføres ved 37°C.

FIGUR 4.4.2 GRAFISK PRÆSENTATION AF TEG- OG ROTEM-VÆRDIERNE



- Hæmmet interaktion med endotelceller detekteres ligeledes ikke, hvilket også gælder ved f.eks. von Willebrand sygdom.
- Den prædiktive værdi for blødningskomplikation er lav, det vil det sige ROTEM /TEG bør kun anvendes ved pågående blødningskomplikationer og ikke f.eks. som præoperativ screening eller hos patienter, som ikke bløder.

#### Trombocytfunktionshæmmende lægemidler og TEG/ROTEM

ROTEM/TEG kan ved standardudførelse ikke anvendes til vurdering af effekten af trombocythæmmere (f.eks. acetylsalicylsyre eller ADP-receptorhæmmer). MA /MFC værdi vil som regel kun give information om antallet af trombocytter men ikke funktion. Det betyder, at normal værdi kan optræde trods betydende trombocythæmning. I stedet kan udføres specifikke trombocytfunktionsundersøgelser (TEG, platelet mapping, VerifyNow, Multiplate o.lign).

**ROTEM/TEG kan ved standardudførelse ikke anvendes til vurdering af effekten af trombocythæmmere.**

#### Antikoagulantia og TEG/ROTEM

R og CT tid er følsom for de fleste antikoagulantia. Både VKA og DOAK kan medføre forlængelse af disse. Dog er association mellem koncentrationen af DOAK eller VKA i blodet og forlængelse af CT og R varierende i en grad, der gør klinisk anvendelse usikker [91]. Til detektion anbefales i stedet INR ved VKA-behandling og måling af plasmaniveau/aktivitet ved DOAK-behandling.

### 4.5 Håndtering af blødning hos patienter i behandling med antitrombotika

Ved behov for akut kirurgi hos patienter, hvor anbefalede pauseringstider ikke kan overholdes, er reversering af antikoagulantia en mulighed, hvilket er beskrevet nedenfor i detaljer for de enkelte antitrombotika. Indikationen for indgrebet og den kliniske konsekvens ved udsættelse af operation bør vurderes i forhold til risikoen ved reversering af den antitrombotiske behandling. Hvis den kliniske situation tillader det, bør akut medicinsk reversering og operation vejes over for wait-and-see strategi, hvor operativt indgreb udsættes, indtil naturlig renal/hepatisk elimination har reduceret blødningsrisikoen. Denne mulighed er oftest relevant ved behandling med antitrombotika med kort eller relativt kort halveringstid f.eks. DOAK.

Alternativ strategi til ovenstående vil være at gennemføre operation akut uden reversering, hvilket som hovedregel vil medføre øget risiko blødningskomplikationer. Som ved elektive indgreb kan en række operationer udføres trods antitrombotisk behandling, hvilket primært gælder indgreb med lav blødningsrisiko.

#### Ved akut kirurgi hos patienter i antitrombotisk behandling bør flg. overvejes:

- Indikationen for antitrombotisk behandling
- Præparat, dosis og tidspunktet for seneste dosis
- Standard hæmostasemonitorering
- Eventuelt behov for monitorering af den antitrombotiske behandling
- Overvej reversering og søg råd hos lokal blødningsvagt

#### Vitamin K antagonist

VKA hæmmer syntesen af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer II, VII, IX og X samt de antikoagulante faktorer protein C og protein S. Ved INR <1,5 kan der ikke påvises behandlingsrelateret blødningstendens, hvorfor kirurgi kan udføres, når INR er i dette niveau. Indgreb med lav til moderat blødningsrisiko kan foretages selv ved INR på 1,5-3,0. Ved behov for reversering kan gives vitamin K<sub>1</sub> (phytomenadion), hvorved organismen genoptager produktionen af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, selv under fortsat behandling med VKA. Effekten indsætter dog langsomt: begyndende effekt ses efter ca 6 timer og maksimal effekt efter 36 timer.

**Ved INR <1,5 kan der ikke påvises behandlingsrelateret blødningstendens, hvorfor kirurgi kan udføres, når INR er i dette niveau.**

Hvis INR er >6,0, men under øvre målegrænse gives vitamin K<sub>1</sub> 2,5 mg peroralt eller 0,5 mg i.v. for at bringe INR i terapeutisk niveau eller lavere efter 24 timer. Hvis målet er INR <1,5, gives dobbelt dosis. Hvis INR initialt er umåleligt høj, øges dosis til 10 mg peroralt eller 2 mg iv. Peroral indgift foretrækkes, da INR efter 12 timer når til samme niveau som efter i.v.-injektion, og risikoen for anafylaktoid reaktion er mindre [92,93].

Ved behov for hurtig ophævelse af den antikoagulerende virkning af VKA anvendes PCC (Confidex<sup>®</sup>, Prothromplex<sup>®</sup>, Octaplex<sup>®</sup>). Dosering: se tabel 4.5.1). Frisk-frosset plasma 10-30 ml/kg, har været anvendt som alternativ til PCC, men anses som obsolet i dag på grund af mere uforudsigelig og utilstrækkelig effekt kombineret med risiko for bivirkninger (heriblandt cirkulatorisk overload) [94].

**Ved behov for hurtig ophævelse af den antikoagulerende virkning af VKA anvendes PCC.**

TABEL 4.5.1

| 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 |

Beregnet dosering af protrombinkomplekskoncentrat (PCC) ved reversering af VKA-behandling. Antallet af IE i PCC refererer til indholdet af faktor IX i pakningen. PCC rekonstitueres i medfølgende hætteglas med vand til injektionsvæsker. Rekonstitueret Octaplex® og Confidex® indeholder 500 IE/20 ml. Rekonstitueret Prothromplex® indeholder 600 IE/20 ml.

### DOAK

Den direkte trombinhæmmer dabigatran etexilat (Pradaxa®) og FXa-hæmmerne; apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®) og edoxaban (Lixiana®) anvendes i stor stil ved VTE og som primær profylakse efter kirurgi og hos patienter med atrieflimren. Ved blødningskomplikationer findes antidoten idarucizumab (Praxbind®) til Pradaxabehandlede, mens FXa hæmmere kan reverseres med andexanet alfa (Ondexxya®). Sidstnævnte er aktuelt ikke tilgængelig i Danmark, da Medicinrådet har anbefalet *imod* anvendelse ud fra en samlet vurdering af pris og klinisk effekt. I stedet kan protrombinkomplekskoncentrat 25-50 IE/kg (max 3000 IE) anvendes [94]. I alle tilfælde anbefales måling af DOAK plasmaniveau, inden reversering iværksættes, også i tilfælde hvor resultat af blodprøven ikke kan afventes på grund af behov for akut intervention.

### Trombocythæmmere

Acetylsalisylsyre (ASA) er en meget hyppigt anvendt cyclooxygenasehæmmer, som blokerer produktionen af tromboxan A<sub>2</sub>, hvorved trombocytens aktivering reduceres. Pausering i forbindelse med kirurgiske indgreb er vist at øge den tromboemboliske risiko, hvorfor en lang række indgreb nu udføres uden at pausere, selv om ASA er associeret med let øget blodtab. P2Y<sub>12</sub>-hæmmere (clopidogrel, prasugrel, cangrelor og ticagrelor) er mere potente og kan give svære blødningsproblemer ved akut, uopsættelig kirurgi, ikke mindst i kombination med ASA. Livstruende blødning som følge af trombocythæmning kan søges behandlet med trombocyt koncentrat (2 pools hos voksne). Bedst effekt ses ved ASA-behandlede, idet den maksimale trombocythæmmende effekt indtræder 60 minutter efter tabletindtagelse, og der er ingen aktive metabolitter. Modsat må trombocyttransfusion forventes at have ringe effekt, så længe trombocythæmmerne og aktive metabolitter findes i blodbanen (f.eks. clopidogrel, prasugrel og ticagrelor, hvor T<sub>1/2</sub> er ca 8 timer) [95,96]. Alternativt eller i tillæg kan Desmopressin 0,3 µg/kg iv. suppleret med tranexamsyre 10 mg/kg iv anvendes. Desmopressin kan gives 2 gange dagligt, men den antidiuretiske effekt bør have in mente, og den hæmostatiske effekt består kun i få døgn.

Bentracimab er fab-regionen af et rekombinant, humant antistof mod den reversible P2Y<sub>12</sub>-hæmmer ticagrelor. Bentracimab har i fase I- og II-studier vist sig som en effektiv hæmmer af ticagrelor og dets aktive metabolit TAM [97]. Der pågår aktuelt en fase-III undersøgelse (REVERSE-IT), hvor en interimanalyse omfattende 150 patienter viste, at effekten af ticagrelor blev ophævet efter 5-10 minutter, og effekten af bentracimab varede over 24 timer. Man vurderede, at hæmostase var opnået for >90% af patienterne, og trombotiske tilfælde sås hos 5% [98].

### Heparin

#### Ufraktioneret heparin (UFH)

UFH anvendes hyppigt som antikoagulationsbehandling i forbindelse med hjerte/kar kirurgi, akut dialysebehandling og en række kardiologiske procedurer. UFH øger antitrombins hæmmende virkning på aktive koagulationsfaktorer af typen serinprotease. Det bindes til trombin, og behandlingen medfører derfor en kraftigere hæmning af trombin end faktor Xa og de øvrige faktorer, som hæmmes af antitrombin. Plasmahalveringstiden er kort men dosisafhængig, 40-150 minutter, længst ved store doser. 1 mg protaminsulfat ophæver virkningen af 140 IE heparin.



**Lavmolekylære hepariner (LMH)**

LMH anvendes hyppigt som tromboseprofylakse eller i høj dosis til behandling af manifest venøs tromboembolisk sygdom. Plasmahalveringstiden er relativt kort (1,5 – 4 timer), hvorfor reversering sjældent er nødvendig, men ved behov gives 1 mg protaminsulfat pr. 100 anti-Xa IE LMH. Sammenlignet med ufraktioneret heparin har LMH-præparater en relativt kraftigere hæmmende virkning på faktor Xa end på trombin. Da protaminsulfat kun ophæver den trombinhæmmende virkning af LMH, kan der ikke forventes fuld reversering ved at give protaminsulfat. Protaminsulfat i overskud kan give blødningstendens, men det har kort halveringstid på ca 5 min.

**4.6 Hæmostatika**

I det følgende gives en oversigt over lægemidler, som kan anvendes til opnåelse af hæmostase og reduktion af transfusionsbehov ved perioperativ blødning.

**Desmopressin**

Syntetisk derivat af det antidiuretiske hormon vasopressin, som via virkning på endotelcellerne øger koncentrationen af von Willebrand faktor og faktor VIII i blodet. Herved fremmes koagulation og trombocytfunktionen stimuleres. Anvendes rutinemæssigt perioperativt hos patienter med mild von Willebrands sygdom og ved mild hæmofili [99]. Kan med fordel anvendes til blødende patienter i trombocythæmmende behandling. Er vist i flere kliniske studier at kunne nedsætte blodtab og transfusionsbehov, om end de fleste studier foreligger inden for hjertekirurgi [100,101].

Desmopressin bør på grund af væskeretinerende effekt 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, 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 varer i 8-12 timer og kan forlænges ved administration hver 12. time, men på grund af væskeretinerende og risiko for hyponatriæmi bør behandlingen højst gives i 2 døgn med mindre diuretikabehandling iværksættes.

**Tranexamsyre**

Tranexamsyre (TXA) er et syntetisk derivat af aminosyren lysin. TXA hæmmer kompetitivt omdannelsen af plasminogen til aktivt plasmin. Dette medfører en nedsat/forsinket nedbrydning af fibrin og dermed et mere stabilt koagel.

Der er robust evidens for, at tranexamsyre reducerer blødning, transfusionsbehov og endog mortalitet ved traume samt en lang række kirurgiske indgreb [102,103].

Generelt er TXA-behandling sikker med lav risiko for tromboemboliske komplikationer [104]. Dog bør der udvises forsigtighed ved dissemineret intravaskulær koagulation, aktiv trombotisk sygdom (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli, arteriel trombose og cerebral trombose) samt ved anamnese om tidligere krampe.

**Dosering:** Ved blødning gives inj tranexamsyre 10-20 mg/kg i.v. som bolus. En enkelt dosis kan være tilstrækkeligt, dog ses effekt af gentagen dosis eller infusion. Plasmahalveringstiden er ca 3 timer ved normal nyrefunktion. Kan desuden anvendes som mundskyl ved mundkirurgi og tandekstraktion. Munden skylles i 2-3 minutter forsigtigt, så dannede koagler ikke løsnes – med en blanding af 5 ml tranexamsyre 100 mg/ml og 5 ml vand 4-6 gange dagligt i 2-3 dage.

**Fibrinogenkoncentrat (RiaStap®, FibClot®)**

Fibrinogenkoncentrat er et plasmabaseret, koncentreret, frysetørret produkt, som opløses i sterilt vand før brug. Lavt fibrinogenniveau ses hyppigt blandt patienter med livstruende blødning. Forbrug, fortynding og høj fibrinolyseaktivitet er blandt årsagerne til, at fibrinogen er den første koagulationsfaktor til at nå et kritisk lavt niveau, som desuden er associeret med øget mortalitet [105].

Ved svær blødning og samtidigt lavt fibrinogen bestemt som P-fibrinogen < 1.5 g/l (sv.t 4.4 µmol/l) eller med viskoelastisk metode: (ROTEM FibTEG A<sub>10</sub> <9 mm eller TEG FF<sub>MA</sub> <14 mm) anbefales infusion af fibrinogenkoncentrat [85]. Initialdosis til voksne er 25 – 50 mg/kg fibrinogen i.v. eller doseret fra følgende formler:

**Doseringsforslag:**

ROTEM: Dosis (mg/kg) = 45 – 4 x (FibTEM A<sub>10</sub>)

TEG: Ved TEG FF<sub>MA</sub> <14 mm gives 20-40 mg/kg

P-fibrinogen: Dosis (mg/kg) = [Målniveau (µmol/l) - Målt konc. (µmol/l)] x 10

Dosering bør konfereres med blødningsvagt eller koagulationseksperter.

**Protrombinkomplekskoncentrat (Octaplex®, Confidex®, Prothromplex®)**

Protrombinkomplekskoncentrater (PCC) er plasmaderiverede koncentrater af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer II, VII, IX og X samt protein C og S i en ikke-aktiveret form. PCC anvendes til akut reversering af behandling med VKA, hvor effekten indtræder væsentligt hurtigere og med større forudsigelighed end frisk frosset plasma, der nu anses for at være obsolet [106].

Reversering af VKA behandling med PCC er nærmere beskrevet i afsnit 4.5.

PCC kan desuden anvendes til reversering af orale faktor Xa-hæmmere og anbefales til dette i en dosis på 25-50 IE/kg. Der foreligger dog endnu ikke klinisk randomiserede studier, der endeligt dokumenterer den kliniske effekt heraf [107].

**Aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (FEIBA®)**

Det aktiverede protrombinkomplekspræparat (aPCC) er et plasmaderiveret koncentrat af aktiverede vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer. Den registrerede indikation er forebyggelse og behandling af blødning hos hæmofili patienter med antistoffer mod faktor VIII. Den anbefalede dosering er her 50-100 enh/kg legemsvægt med 12 timers interval. Enkelte observationelle studier har vist, at (aPCC) kan være en alternativ reverseringsstrategi ved ukontrolleret DOAK-relateret blødning. Antallet af studier er dog begrænset og selv ved den foreslåede lavere dosis på 30-50 enh/kg må man forvente en uacceptabel høj tromboserisiko. FEIBA® bør derfor ikke anvendes til behandling af DOAK-relateret blødning, før der foreligger flere undersøgelser af sikkerheden.



**Rekombinant faktor VIIa (NovoSeven®)**

Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) blev oprindeligt lanceret til behandling af hæmofilipatienter, med antistoffer udviklet 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, og 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 karskade.

En række af kasisikker og case-serier har rapporteret eklatant effekt af off-label behandling med rFVIIa til patienter med behandlingsrefraktær massiv blødning. Efterfølgende har randomiserede kliniske studier vist reduceret blodtab men ingen mortalitetsgevinst ved rFVIIa behandling [108]. Derimod er risikoen for tromboemboliske komplikationer høj, hvorfor rFVIIa generelt ikke anbefales uden for den officielle indikation [109].

Dog kan behandling i udvalgte tilfælde eventuelt komme på tale ved særlig behandlingsrefraktær og livstruende blødning, hvor temperatur, acidose, hypofibrinogenæmi og andre faktorer, som påvirker hæmostasen, er korrigeret og som samtidig ikke responderer på optimal kirurgisk behandling. Doseringen og anvendelsen bør altid konfereres med lokal blødnings/koagulationsvagt.

Efter intravenøs injektion bindes rFVIIa til aktiverede trombocytter, og faktor X aktiveres, hvilket efterfølgende fører til dannelse af trombin og fibrin.

**Dosering:** Ved blødning hos hæmofilipatienter med inhibitor gives sædvanligvis 90 µg/kg som bolus over 2-5 min. Kan eventuelt gentages efter 2-3 timer. Plasmahalveringstiden er ca 3 timer. Ved off-label brug er der oftest anvendt lavere doser.

**Rekombinant faktor VIII, Rekombinant faktor IX, von Willebrand faktor koncentrat og Factor XIII**

Anvendes i behandlingen af patienter med kendt blødersygdom. Specialistopgave.

**Midler til topisk anvendelse**

Anvendelse af topiske midler til opnåelse af hæmostase bør altid overvejes hos patienter med perioperativ blødning hvor anvendelse er mulig. Eksempler på disse er:

- Gelatinesvamp (Spongostan®)
- Fibrinogen/trombin (VeraSeal®, TachoSil®)
- Oxycellulosegaze (Surgicel®)
- Fibrinogen/trombin/Ca/FXIII/aprotinin (Tisseel®, Artiss®)

## 5. Generelle retningslinjer for regulering af antitrombotisk behandling ved invasive procedurer

### 5.1 Pausering og neutralisering af antitrombotisk behandling inden invasive procedurer

Principperne for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer er illustreret i tabel 5.1.1.

**TABEL 5.1.1** PRINCIPPER FOR HÅNDTERING AF ANTITROMBOTISK BEHANDLING VED INVASIVE PROCEDURER

| Risiko-vurdering | Blødningsrisiko |   |  |
|------------------|-----------------|---|--|
|                  | Lav             | Høj   |  |
| Tromboserisiko   | Lav             | Hold evt. pause med antitrombotisk behandling | Hold pause med antitrombotisk behandling             |
|                  | Høj             | Fortsæt med antitrombotisk behandling         | Hold <b>kort</b> pause med antitrombotisk behandling |

**Præoperativ** pause er tiden fra seneste indgift af antitrombotika til påbegyndelse af indgrebet.

**Postoperativ** pause er tiden fra indgrebets afslutning til indgift af første postoperative dosis af antitrombotika.

Pauser angives som udgangspunkt i hele dage, så der kan forekomme afrundinger fra timer til hele dage (f.eks. kan 16 timer rundes op til 1 dag).

Selv om principperne er enkle, kan det i praksis være vanskeligt at klassificere en given patient i antitrombotisk behandling, bl. a. fordi indgrebs blødningsrisiko afhænger af typen af antitrombotisk behandling. Ved transbronkial biopsi er der f. eks. kun intermediær blødningsrisiko ved AK-behandling, men høj blødningsrisiko under trombocythæmmende behandling med P2Y<sub>12</sub>-hæmmere, især ved kombination med ASA [110,111]. Trombocythæmmende behandling medfører langt færre problemer ved f.eks. fjernelse af tarmpolypper, men ved AK-behandling anses intestinal polypektomi for en højrisikoprocedure [112]. Ved operation af patienter med intrakraniell blødning har det hidtil været antaget, at pågående antitrombotisk behandling kunne medføre hyppigere postoperativ blødning, reoperation og øget mortalitet, men nye undersøgelser tyder på, at dette ikke er tilfældet [113,114]. Erkendelsen heraf kan have betydning for håndtering af trombocythæmmende behandling ved neurokirurgiske indgreb på patienter med høj risiko for kardiovaskulær trombose [115,116].

Disse forhold er beskrevet nærmere senere i rapporten 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 antitrombotika kan medføre.

Hos patienter med lav trombosering er den nærliggende løsning blot at holde præoperativ pause med den antitrombotiske behandling. Pausering af behandlingen vil dog altid medføre stigning i trombosering. Der er derfor behov for, at vi fortsat tilvejebringer viden om hvilke indgreb, der kan udføres sikkert uden pausering af behandlingen.

Patienter med høj trombosering 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 høj trombosering. Det kan dreje sig om patienter med recidiverende tromboemboliske tilfælde, nylig tromboemboli eller nyligt indsat koronar stent. Hos disse patienter kan man vælge at udsætte indgrebet eller fortsætte den antitrombotiske behandling, men den endelige beslutning om nødvendigheden af indgrebet og håndtering af den antitrombotiske behandling bør træffes ved konference mellem lægerne, der skal foretage indgrebet, og lægerne, som er ansvarlig for den antitrombotiske behandling, samt eventuelt en koagulationseksperter/fagområdespecialist i trombose og hæmostase. Hvis man beslutter at udføre indgrebet under fortsat behandling, vælges en indgrebsform med lavest mulig blødningsrisiko forudgået af konference med blødningsvagten og blødningsberedskab med BAC test og forlig på SAG-M. Anvendelse af topiske hæmostasemidler kan være indiceret. Brug af systemiske hæmostasemidler bør være sidste udvej, da man herved øger trombosering.

Hvis patienter med høj trombosering 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 farmaka, som væsentligt bidrager til blødningsrisikoen. Hos patienter, som får ASA og en P2Y<sub>12</sub>-hæmmer til forebyggelse af arteriel trombose, bør man f.eks. overveje kun at pausere P2Y<sub>12</sub>-hæmmeren, da ASA ofte kun påvirker blødningsrisikoen beskedent (se figur 5.2).

## 5.2 Pausering af trombocythæmmere ved invasive procedurer

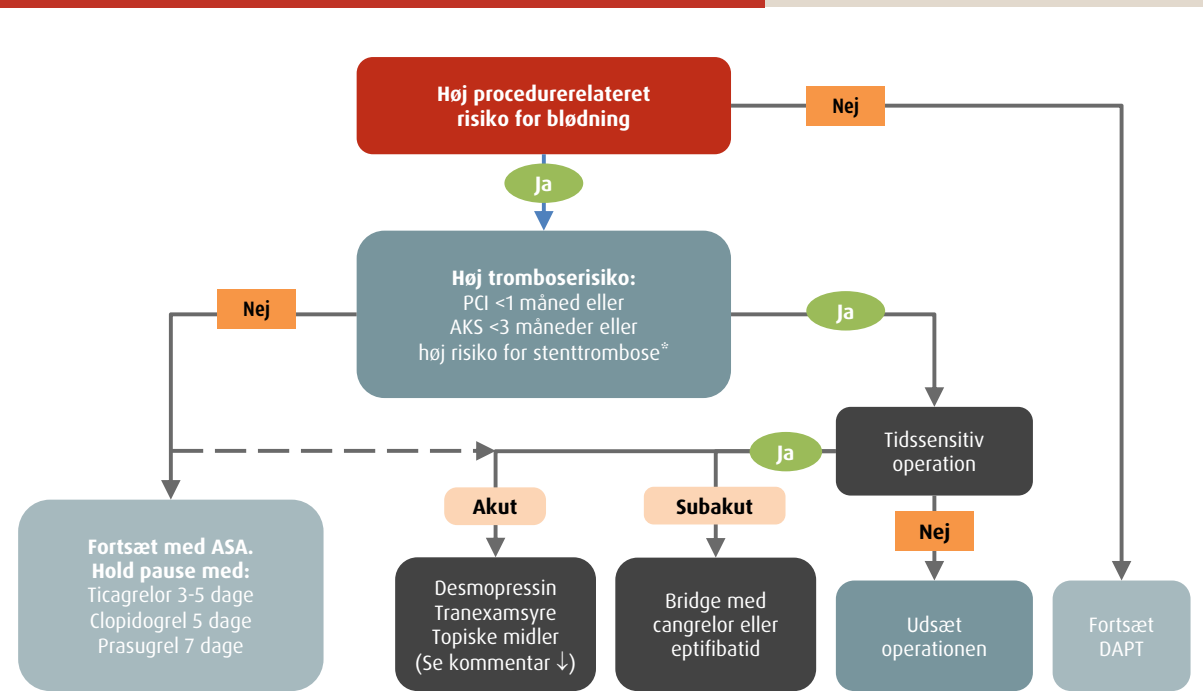
Til patienter med høj risiko for arteriel tromboemboli, f.eks. patienter med AKS, med eller uden revaskularisering (PCI eller CABG), anbefales tromboseprofylakse med en P2Y<sub>12</sub>-hæmmer kombineret med ASA. Den dobbelte pladehæmmerterapi (DAPT) gives som temporær behandling i typisk 3-12 måneder, hvorefter der fortsættes med ASA alene, da trombosering gradvis aftager og efterhånden bliver mindre end risikoen for blødningskomplikationer ved fortsat DAPT. I perioden med høj trombosering bør pausering af DAPT undgås, og invasive procedurer med høj blødningsrisiko bør enten udsættes eller eventuelt udføres under bridging med cangrelor eller alternativt tirofiban. Disse er trombocythæmmere med kort halveringstid, og de kan derfor gives til kort før indgrebet [117]. Efter DAPT-behandling i 1-3 måneder kan indgreb udføres under pausering af P2Y<sub>12</sub>-hæmmer og fortsat behandling med ASA. DAPT genoptages inden for 48 timer efter indgrebet [117].

Ved pausering af P2Y<sub>12</sub>-hæmmere er det vigtigt at være opmærksom på, at hæmmerne har en lang halveringstid på ca. 8 timer, og der er ingen hæmostatisk effekt af trombocytttransfusioner før hæmmerne er elimineret, dvs. tidligst efter ca 3 døgn. Anbefalet pausering af P2Y<sub>12</sub>-hæmmerne ved elektive invasive procedurer med intermediær og høj blødningsrisiko fremgår af tabel 6.0.1.

**I perioden med høj trombosering bør pausering af DAPT undgås, og invasive procedurer med høj blødningsrisiko bør enten udsættes eller eventuelt udføres under bridging med cangrelor eller alternativt tirofiban.**

Ticagrelor er i modsætning til prasugrel og clopidogrel en reversibel P2Y<sub>12</sub>-hæmmer, hvor nye studier har vist, at virkningen kan ophæves med et monoklonalt antistoffragment (PB2452, bentracimab), der binder ticagrelor. Interimundersøgelse af fase 3-studiet REVERSE-IT (ClinicalTrials.gov: NCT04286438) har vist lovende resultater, som tyder på, at bentracimab kan godkendes, hvis de endelige resultater af studiet er tilsvarende.

ASA i profylaksedosis giver sjældent anledning til perioperativ blødning [118-120]. Ved større operationer anbefales generelt pause med ASA i 3 dage inden operationen, men ved operation af patienter med iskæmisk hjertesygdom, anbefales det at undlade perioperativ pausering, da ASA reducerer forekomsten af perioperativ AMI [121]. I neurokirurgisk regi har man traditionelt pauseret ASA en uge inden elektiv kraniotomi, men en nylig metaanalyse viste ingen forskel på incidensen af blødningskomplikationer ved pauseret og opretholdt behandling med lavdosis ASA [122]. Perioperativ blødning, som antages forårsaget af ASA, kan i modsætning til blødning induceret af P2Y<sub>12</sub>-hæmmere behandles med trombocytttransfusion, da ASA har kort halveringstid [123].

**FIGUR 5.2.1** PATIENTER I BEHANDLING MED BÅDE P2Y<sub>12</sub>-HÆMMER + ASA (DAPT)

Rekommandationer for håndtering af dobbelt pladehæmmerbehandling (DAPT) ved ikke-kardielle operationer. Modificeret efter Halvorsen et al. [117]. \*Høj risiko for perioperativ stenttrombose defineres som mindst én af følgende: anamnese med stenttrombose under trombocythæmmende behandling, reduceret venstre ventrikulær ejektionsfraktion (<40%), dårligt kontrolleret diabetes, alvorligt nedsat nyrefunktion/hæmodialyse, nylig kompleks PCI (dvs. svært forkalket læsion, hovedstamme-PCI, kronisk total okklusion, bifurkationel/crush-teknik, bypass graft-PCI) eller stentfejlstilling (modificeret efter [117]). Ved akut operation af patienter i behandling med DAPT vil trombocytttransfusion have ringe effekt pga cirkulerende P2Y<sub>12</sub>-hæmmer. Desmopressin 0,3 mg/kg iv. suppleret med tranexamsyre 1 g iv. kan eventuelt bedre hæmostasen. Endvidere bør topisk anvendelse af vævsklæber overvejes. Behandlingsmuligheder til forebyggelse af blødningskomplikationer eller alternativt udskyldelse af kirurgi konfereres evt. med et PCI-center eller blødningsvagt.

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

Når VKA-behandling afbrydes forud for et indgreb, stiger patientens risiko for tromboemboli gradvis til ubehandlet niveau i takt med, at den antikoagulerende effekt svinder. I 1997 argumenterede Clive Kearon og Jack Hirsh i en artikel i NEJM for, at patienter, der holdt pause med VKA-behandling i forbindelse med et kirurgisk indgreb burde have terapeutisk dosis af ufraktioneret eller lavmolekylært heparin under pausen med VKA før og efter operationen [124]. De vurderede, at man herved kunne undgå talrige perioperative tromboemboliske tilfælde. Da begge forfattere var velrenommerede kapaciteter inden for tromboemboliske sygdomme, blev idéen hurtigt taget op rundt om i verden, og begrebet blev kendt som heparin-bridging (H-B).

Mange fandt idéen så indlysende rigtig, at der ikke fandtes behov for en randomiseret undersøgelse. Først da talrige kohortestudier havde skabt tvivl om den tromboseprofylaktiske effekt og i stedet vist hyppige blødningskomplikationer, blev der planlagt en dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret undersøgelse: BRIDGE-studiet [125]. 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 CHADS<sub>2</sub>-score var blandt bridgede patienter 2,4 ± 1,07 (SD) og blandt ikke-bridgede patienter 2,3 ± 1,03 (SD). De almindeligste indgreb var gastrointestinal (44%), thoraxkirurgisk (17%) og ortopædisk (9%) kirurgi. Patienterne blev fulgt i 30-37 dage postoperativt.

BRIDGE-studiet viste som de tidligere ikke-randomiserede undersøgelser, at H-B medfører en signifikant stigning i incidensen af blødningskomplikationer, uden at der blev opnået et fald i incidensen af tromboemboliske komplikationer. Det blev fra forskellige sider kritiseret, at en stor andel af patienterne i undersøgelsen kun havde moderat øget risiko for tromboemboliske komplikationer. Der var stadig en forventning om, at patienter med høj trombooserisiko måtte have gavn af H-B.

Når VKA-behandling afbrydes forud for et indgreb, stiger patientens risiko for tromboemboli gradvis til ubehandlet niveau i takt med, at den antikoagulerende effekt svinder.

PERIOP-2-studiet var ligesom BRIDGE-studiet en dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret undersøgelse, men i dette studie blev der ud over patienter med atrieflimren også inkluderet 304 patienter med mekanisk hjerteklapprotese [126]. H-B medførte ingen signifikant forskel på incidensen af TE, hverken i gruppen af patienter med mekanisk hjerteklapprotese (dalteparin: 0,7%, placebo: 0; p = 0,49), i gruppen af patienter med atrieflimren (dalteparin: 1,0%, placebo: 1,6%; p = 0,39) eller blandt samtlige inkluderede patienter (dalteparin: 1,0%, placebo: 1,2%; p = 0,64). H-B medførte heller ingen signifikant forskel på forekomsten af klinisk relevante og større blødninger. Årsagen til, at man i dette studie i modsætning til tidligere undersøgelser ikke fandt øget hyppighed af blødninger blandt patienter, der fik H-B, er sandsynligvis, at 60% af patienterne fik H-B i profylaktisk dosis postoperativt, da man vurderede, at de havde høj risiko for blødning. PERIOP-2 blev afsluttet i 2016, men resultaterne blev først publiceret i 2021.

Den nyeste guideline fra American College of Chest Physicians (ACCP) om perioperativ håndtering af antitrombotisk behandling indledes med tre rekommandationer imod H-B ved perioperativ pausering af VKA hos patienter med henholdsvis mekanisk hjerteklapprese, atrieflimren og VTE [127]. Senere i vejledningen omtales dog helt særlige situationer, hvor H-B kan komme på tale, f. eks. til udvalgte patienter med høj tromboiserisiko, og patienter, som skal holde pause med VKA i en længere periode i forbindelse med flere invasive procedurer med kort interval.

Efter 25 år med anvendelse af terapeutiske doser af LMH til H-B må vi konstatere, at ikke et eneste studie har vist signifikant reduktion af den perioperative tromboiserisiko. Der er derimod talrige beviser på, at perioperativ administration af terapeutiske doser af LMH har skadelig virkning i form af øget perioperativ blødning.

Adskillelige undersøgelser har vist, at patienter i VKA-behandling ligger under terapeutisk niveau ca. en sjettedel af tiden svarende til 2 måneder om året. Det forekommer derfor ikke relevant at give LMH præoperativt, hvis patienten blot skal holde få dages pause med VKA. Det findes derimod relevant at give LMH i profylaksedosis postoperativt, hvis patienten har været udsat for en procedure, der har forvoldt vævsskade og dermed øget tromboiserisikoen. Da patienter i VKA-behandling generelt må forventes at have en højere tromboiserisiko end baggrundsbefolkningen, vil der hos VKA-patienter hyppigere være indikation for postoperativ tromboseprofylakse. I slutningen af 1900-tallet viste studier af LMH som tromboseprofylakse ved større kirurgiske interventioner god reduktion af tromboiserisikoen og sjældent blødningskomplikationer ved en dosis af LMH på 4.000-5.000 IE dgl. tidligst 6 timer postoperativt [128]. Erfaringerne med H-B taler for, at der til postoperativ forebyggelse af trombose hos patienter i pauseret VKA-behandling bør anvendes profylaksedosis af LMH frem for terapeutisk dosis, selv hos patienter med høj tromboiserisiko som f. eks. patienter med mekanisk hjerteklap.

I en svensk undersøgelse, hvor 210 patienter med mekanisk hjerteklap fik profylaksedosis af LMH ved 434 operationer, fik ingen af patienterne tromboembolisk komplikation [129]. Tre patienter fik postoperativ blødning og 1 patient døde af metastaserende cancer.

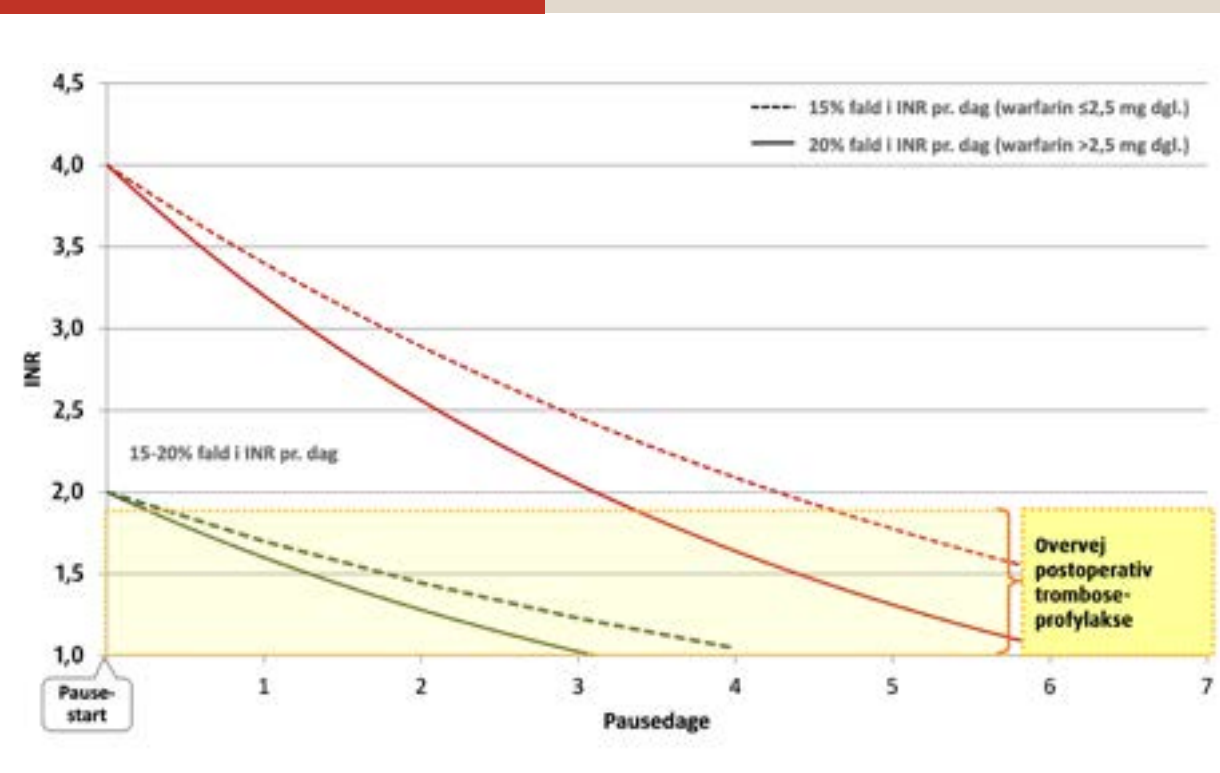
Terapeutisk dosering af LMH er relevant som alternativ til VKA ved længerevarende pause med VKA, f.eks. hos gravide og cancerpatienter med VTE eller ved flere planlagte invasive procedurer over en kort periode. Indgreb bør da tidligst foretages et døgn efter seneste injektion, og postoperativt gives profylaksedosis, indtil der efter nogle dage er sikker hæmostase, så dosis kan øges til terapeutisk niveau.

Mens man tidligere har stilet efter, at virkningen af VKA skulle være fuldstændig elimineret inden invasive procedurer, har det de senere år vist sig, at mange indgreb kan foretages under opretholdt eller moderat nedreguleret VKA-behandling. Baggrunden herfor er, at indførelsen af INR i slutningen af 1900-tallet har betydet, at man nu langt bedre end tidligere er i stand til at vurdere den antikoagulerende virkning af VKA samtidig med, at der er indført mere skånsomme invasive metoder. Med præoperativ justering af VKA-behandling til et passende INR-niveau for det planlagte indgreb elimineres grundlaget for konventionel H-B.

Torn & Rosendaal publicerede i 2003 resultaterne af en undersøgelse i Leiden Anticoagulation Clinic, hvor de ved 603 forskellige operative indgreb havde stilet efter, at patienter i VKA-behandling havde INR omkring 2,0 på operationsdagen [130]. Patienter, der havde INR på 2,0-3,0 havde ikke flere blødningskomplikationer, end patienter med INR <2,0 (OR 1,0; 95% CI 0,5-2,4). Dette studie har siden inspireret mange til at undersøge, hvilke indgreb, der kan foretages sikkert ved opretholdt eller let nedreguleret VKA-behandling.

Som beskrevet i kapitel 6 kan mange mindre indgreb foretages ved INR 2,0-3,0, og selv større kirurgi kan ofte foretages ved INR 1,5-2,5. Hos patienter i stabil warfarinbehandling vil man ved kontrol af INR 5-7 dage inden indgrebet ofte være i stand til at give et sikkert skøn over passende varighed af den præoperative pause, idet INR kan forventes at falde 15-20% dagligt under pausen ved warfarindoser på 2,5-7,5 mg dgl. (fig.5.3.1), lidt hurtigere ved warfarindoser >10 mg dgl. og langsommere ved doser <2,5 mg dgl. Nogle indgreb kræver præoperativ INR <1,5. Det vil her ofte være indiceret at give LMH i profylaksedosis postoperativt, indtil INR er tilbage i terapeutisk niveau.

FIGUR 5.3.1 FALD I INR UNDER PAUSE MED WARFARIN





Halveringstiden for phenprocoumon (Marcoumar®) er over dobbelt så lang som for warfarin [131]. Patienter i phenprocoumonbehandling skal derfor holde en noget længere præoperativ pause end patienter i warfarinbehandling, hvis INR skal ned under terapeutisk niveau. En undersøgelse har vist, at efter 5 dages pause havde en tredjedel af patienterne stadig INR  $\geq 1,8$  [132]. For at undgå en lang præoperativ pause kan man i stedet helt undlade at holde pause med phenprocoumon og blot give phytomenadion 10 mg per os 36-48 timer inden indgrebet [133,134]. Efter større indgreb bør der i perioden med subterapeutisk INR postoperativt gives tromboseprofylakse med LMH.

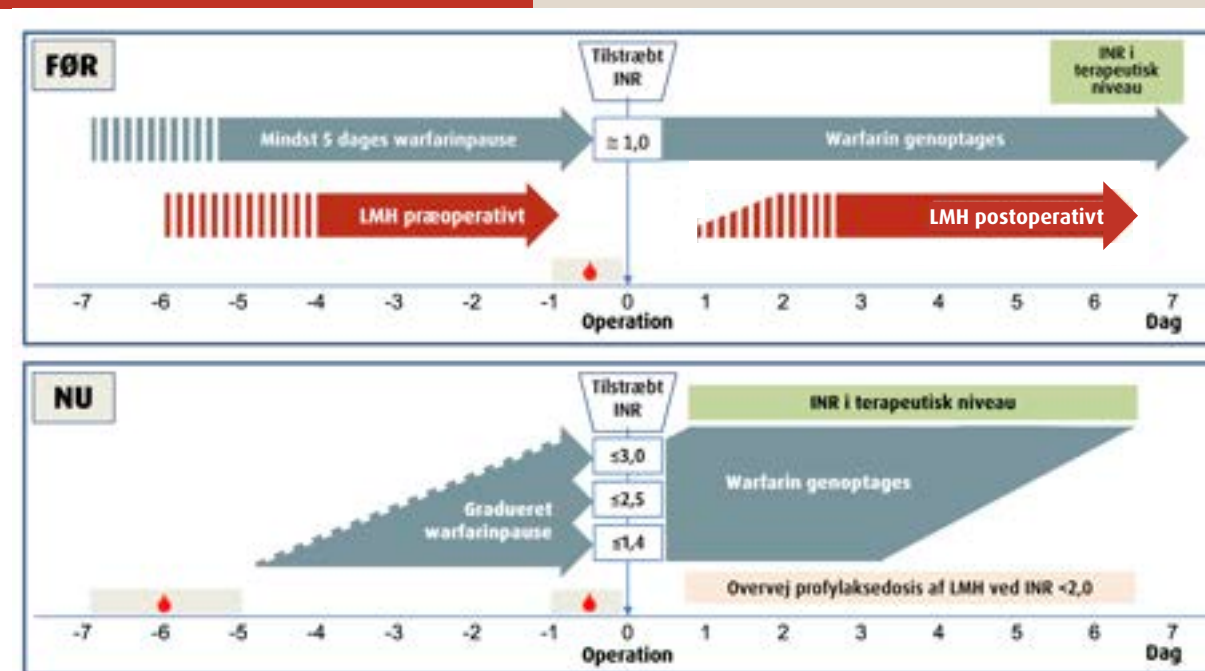
Patienter i phenprocoumonbehandling skal holde en noget længere præoperativ pause end patienter i warfarinbehandling, hvis INR skal ned under terapeutisk niveau.

Phenprocoumon forebygger tromboser lige så effektivt som warfarin [135]. Ved invasive procedurer frembyder warfarin dog en fordel, da man på grund af den kortere halveringstid kan nøjes med en kort præoperativ pause, hvis indgrebet kan udføres ved let nedsat INR. Det er vist, at mange indgreb kan foretages ved INR omkring 2,0 (jf. kapitel 6). Det tyder på, at moderat nedsættelse af de vitamin K-afhængige faktorer er forbundet med mindre blødningsrisiko, end man ser ved indgift af aktivt antikoagulans som f. eks. LMH.

H-B har ikke ført til reduktion i forekomsten af postoperativ trombose, men derimod til hyppige blødningskomplikationer [136]. Der er derfor grund til at ændre strategi, hvad angår perioperativ håndtering af patienter i warfarinbehandling. Et lovende alternativ er warfarinpause graderet efter tilstræbt perioperativ INR-niveau. Figur 5.3.2 viser, hvordan man ved introduktionen af H-B i Nordamerika håndterede det perioperative forløb for VKA-patienter, og hvordan man med graderet warfarinpause i de fleste tilfælde opnår væsentlig reduktion af varigheden af pausen. Metoden kræver kontrol af INR, inden antallet af præoperative pausedage planlægges.

H-B har ikke ført til reduktion i forekomsten af postoperativ trombose, men derimod til hyppige blødningskomplikationer.

FIGUR 5.3.2 PERIOPERATIV PAUSERING AF WARFARIN



Præoperativ INR-kontrol.

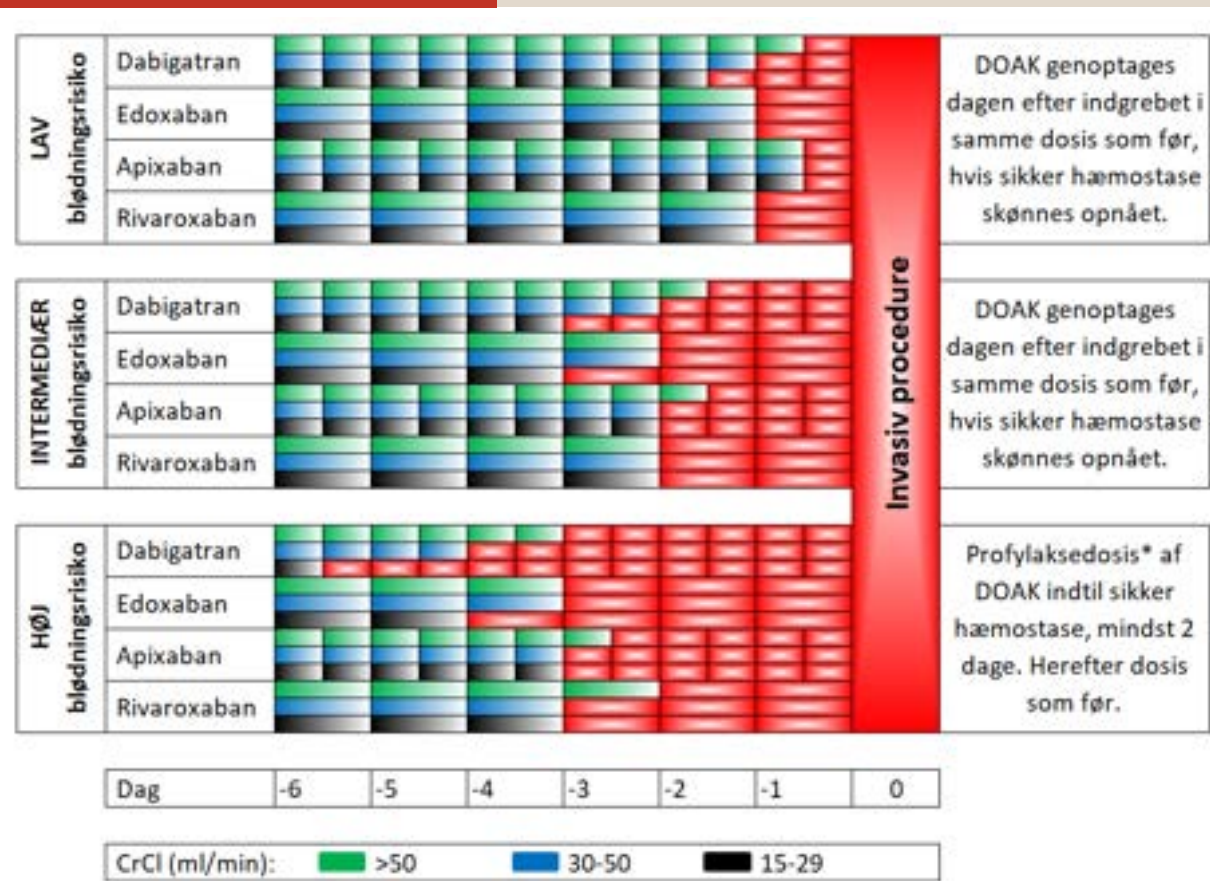
#### 5.4 Pausering af DOAK-behandling ved invasive procedurer

DOAK har alle en væsentligt kortere halveringstid, typisk 10-12 timer, og en hurtigere indsættende virkning end VKA. H-B er derfor ikke indiceret, men LMH-profylakse kan være relevant i en periode postoperativt, hvis patienten ikke kan tage tabletter. Man kunne forvente, at alle invasive procedurer, som kan foretages under opretholdt VKA-behandling med INR i intervallet 2,0-3,0 også kan foretages uden pause med DOAK, men det er ikke nødvendigvis tilfældet. Ved velreguleret behandling med VKA ser man kun beskedne døgnvariationer i INR, men ved behandling med DOAK er plasmakoncentrationen af DOAK 4-5 gange højere to timer efter end før tabletindtagelsen for farmaka, der tages 1 x dagl. (rivaroxaban og edoxaban). Hvis et indgreb foretages to timer efter seneste indtagelse af DOAK, vil risikoen for blødningskomplikationer derfor være større, end hvis det udføres senere efter tabletindtagelsen. Det er vigtigt at være opmærksom på dette, bl.a. fordi specifikke antidoter mod FXa-inhibitorer savnes. Generelt anbefales det, at invasive procedurer altid udføres mindst 12 timer efter seneste tabletindtagelse [117].

Ved indgreb med intermediær blødningsrisiko anbefales præoperativ pause svarende til 2-3 halveringstider for det pågældende DOAK-præparat, mens indgreb med høj blødningsrisiko først bør udføres efter pause svarende til 5 halveringstider. Som det fremgår af figur 5.4.1 afhænger pausens varighed af nyrefunktionen, som har størst betydning ved behandling med dabigatran og edoxaban, hvor hhv. 85% og 50% elimineres renalt.



FIGUR 5.4.1 PERIOPERATIV REGULERING AF DOAK



De røde felter viser varigheden af pause med DOAK inden en invasiv procedure. Pausens varighed afhænger af blødningsrisikoen ved indgrebet og patientens kreatininclearance (CrCl). Efter indgreb med høj blødningsrisiko genoptages DOAK dagen efter indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået, og der gives de første dage DOAK i profylaksedosis\*: Dabigatran: 110 mg x 2 dgl. ved CrCl >50 ml/min. og 75 mg x 2 dgl. ved CrCl 30-50 ml/min. Edoxaban: 30 mg x 1 dgl. Apixaban: 2,5 mg x 2 dgl. Rivaroxaban: 10 mg x 1 dgl.

### 5.5 Postoperativ dosering af antitrombotika

Dosering af antitrombotika er særligt kritisk de første 2 postoperative døgn, idet de fleste blødningskomplikationer forekommer i denne periode [130]. Det er derfor specielt vigtigt i denne periode med opmærksomhed på dosis og administrationstidspunkter for ordinerede antitrombotika, ligesom det er vigtigt at sikre tilstrækkelige intervaller mellem indgift af antitrombotika og anlæggelse/fjernelse af epiduralkateter.

Timing og dosering af DOAK ved postoperativ genoptagelse af behandlingen har været omdiskuteret. I studierne, hvor DOAK blev givet som tromboseprofylakse efter hofte- og knæalloplastik blev behandling med rivaroxaban indledt efter 6-8 timer, apixaban efter 12-24 timer og dabigatran efter 1-4 timer i de første studier og senere efter 6-12 timer. Der

er næppe grund til at opretholde disse forskelle i timingen. Paikin et al. har anbefalet, at første postoperative dosis af DOAK tidligst gives 6 timer postoperativt og gerne inden for 6-12 timer [128]. Der er ikke indikation for at give tromboseprofylakse med LMH, medmindre patienten ikke kan tage tabletter. Når hæmostase er opnået, genoptages DOAK som vist i figur 5.4.1.

Timing og dosering af DOAK ved postoperativ genoptagelse af behandlingen har været omdiskuteret.

VKA-behandling bør genoptages inden for 24 timer efter en invasiv procedure. Hvis der samtidig gives LMH, bør profylaksedosis foretrækkes, ikke blot de første dage, men frem til INR er i terapeutisk niveau. I BRIDGE-studiet var den mediane tid til blødningskomplikationer 7 dage [125]. Det svarer til tidspunktet, hvor patienterne fik LMH i terapeutisk dosis og VKA-behandlingen igen var aktiv. Kombinationen af fuld heparindosis og aktiv VKA-behandling er forbundet med højere blødningsrisiko end VKA alene. Det er bl.a. vist i et studie, hvor 5.327 patienter med nyopdaget atrieflimren blev sat i behandling med enten VKA+heparin eller VKA alene [137]. Propensity score matching viste, at kombinationsbehandlingen var forbundet med signifikant højere incidens af større blødningskomplikationer end VKA alene (OR: 10,19; 95% CI: 1,23-84,64), mens der ikke var nogen forskel på hyppigheden af cerebrale eller systemiske embolier.

### 5.6 Doseringsplan for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling

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

Man kan anvende DSTH's applikation: <https://www.dsth.dk/prab>

Man får dermed en præ-, peri-, og postoperativ plan for patientens antitrombotiske behandling. Den tager hensyn til indikationen for antitrombotika medicin, patientkarakteristika og typen af indgreb. Planen kan gemmes i et PDF format og indsættes i patientens elektroniske journal.

Inden en invasiv procedure bør der udarbejdes en plan for den antitrombotiske behandling før og efter indgreb.

## 6. Procedurespecifikke vejledninger

Der er ikke markedsført nye antitrombotika siden sidste udgave af PRAB-rapporten, men vi har fået flere erfaringer med regulering af de eksisterende farmaka ved invasive procedurer. Det gælder både perioperativ dosering af trombocythæmmere, VKA og DOAK. En skematisk oversigt over rekommandationerne findes i figur 5.2.1, 5.3.1, 5.3.2 og 5.4.1. I daglig praksis kan DSTH's PRAB-app være en god hjælp til hurtigt at få udformet en plan for den perioperative håndtering af antitrombotisk behandling. App'en findes på <https://www.dsth.dk/prab>.

App'en indledes med valg af procedure. Procedurerne er opført i samme rækkefølge som i denne rapport.

1. Kirurgiske procedurer (thoraxkirurgi, abdominalkirurgi, ortopædkirurgi, karkirurgi, urologi, gynækologisk-obstetrisk kirurgi, neurokirurgi, plastikkirurgi, øjenkirurgi og øre-næse-hals kirurgi)
2. Neuroaksial blokade, inkl. dybe og perifere nerveblokader
3. Gastrointestinal endoskopi
4. Lungemedicinske og -kirurgiske procedurer
5. Billeddiagnostiske interventioner
6. Lumbalpunktur
7. Centrale venekatetre (CVK)
8. Tand- og kæbekirurgiske indgreb
9. Kardiologiske procedurer

Alle operative indgreb er forbundet med en risiko for blødning, og hos patienter i antitrombotisk behandling er risikoen øget. I nogle tilfælde kan indgreb udføres med acceptabel lav blødningsrisiko under opretholdt eller moderat nedreguleret behandling, mens der i andre tilfælde kræves normal eller nærmormal hæmostase.

Tabel 6.0.1 giver vejledning i regulering af de almindeligst anvendte antitrombotika i forbindelse med planlagte invasive procedurer under hensyntagen til blødningsrisikoen ved proceduren.

Indgreb med lav blødningsrisiko er mindre indgreb, hvor der er erfaring for, at indgrebet kan foretages uden eller med minimal pausering af den antitrombotiske behandling.

Ved høj blødningsrisiko forstås ikke blot indgreb, hvor der hyppigt opstår blødning og eventuelt stort blodtab, men også procedurer, hvor blødning forekommer sjældent, men hvor den kan få meget alvorlige konsekvenser, f. eks. intraspinal blødning ved neuraksial blokade.

Langt de fleste operationer er forbundet med intermediær blødningsrisiko. Ved indgreb, hvor der ikke er beskrevet lav eller høj blødningsrisiko, kan man følge retningslinjerne for pausering af antitrombotika som beskrevet under intermediær blødningsrisiko.

**TABEL 6.0.1** RETNINGSLINJER FOR DOSERING AF DE ALMINDELIGSTE ANTITROMBOTIKA VED INVASIVE PROCEDURER MED HENHOLDSVIS LAV, INTERMEDIÆR OG HØJ BLØDNINGSRISIKO

| Blødningsrisiko             | Retningslinjer  | Generelle bemærkninger   |
|-----------------------------|---|--|
| Lav blødningsrisiko         | VKA: INR ≤3,0   | De viste retningslinjer for dosering af antitrombotika ved lav blødningsrisiko forudsætter, at patienten får monoterapi med ét antitrombotisk middel. Ved kombinationsbehandling med flere antitrombotika bør skift til monoterapi konfereres med læger, som er ansvarlige for behandlingen. |
|                             | DOAK: 12-24 timers pause ved eGFR >50 ml/min (jf. figur 5.4)                              |  |
|                             | LMH: Ingen pause efter <4.000 IE. 12 timer efter ≥4.000 IE                                |  |
|                             | P2Y <sub>12</sub> -hæmmere: Ingen pause   |  |
| ASA: Ingen pause            |   |  |
| Intermediær blødningsrisiko | VKA: INR ≤2,5   |  |
|                             | DOAK: 24-48 timers pause ved eGFR >50 ml/min (jf. figur 5.4)                              |  |
|                             | LMH: Ingen pause efter <4.000 IE. 12 timer efter 4.000-5.000 IE. 18 timer efter >5.000 IE |  |
|                             | P2Y <sub>12</sub> -hæmmere: Ticagrelor 3-5 døgn. Clopidogrel 5 døgn. Prasugrel 7 døgn     |  |
| ASA: Ingen pause            |   |  |
| Høj blødningsrisiko         | VKA: INR ≤1,4   |  |
|                             | DOAK: 48-72 timers pause ved eGFR >50 ml/min (jf. figur 5.4)                              |  |
|                             | LMH: Ingen pause efter <4.000 IE. 12 timer efter 4.000-5.000 IE. 24 timer efter >5.000 IE |  |
|                             | P2Y <sub>12</sub> -hæmmere: Ticagrelor 5 døgn. Clopidogrel 7 døgn. Prasugrel 7 døgn       |  |
| ASA: Ingen pause*           |   |  |

\* Ved særlig høj blødningsrisiko eller kirurgi ved kritisk lokalisation (fx neurokirurgi) kan overvejes 3 dages pause med ASA. LMH; de angivne doser relaterer sig til døgndosis

**Det er vigtigt at være opmærksom på, at hvis et indgreb omfatter flere invasive procedurer, f.eks. knæalloplastik (lav blødningsrisiko) i spinalanæstesi (høj blødningsrisiko), er det den procedure, der er forbundet med den højeste blødningsrisiko, der er afgørende for valg af pausering.**

Antitrombotisk behandling genoptages, når hæmostase kan forventes opnået, generelt tidligst 6 timer efter indgrebet ved behandling med LMH og DOAK. Hvis der skønnes at være mere end tilladelig blødning, udsættes genoptagelsen eller dosis reduceres. Tabel 6.0.2 viser retningslinjer for genoptagelse af de almindeligste antitrombotika efter invasive procedurer med henholdsvis lav, intermediær og høj blødningsrisiko.

**TABEL 6.0.2** RETNINGSLINJER FOR GENOPTAGELSE AF DE ALMINDELIGSTE ANTITROMBOTIKA EFTER INVASIVE PROCEDURER MED HENHOLDSVIS LAV, INTERMEDIÆR OG HØJ BLØDNINGSRISIKO

| Blødningsrisiko             | Retningslinjer             |  |
|-----------------------------|----------------------------|--|
|                             | Medikation                 | Handlingsplan  |
| Lav blødningsrisiko         | VKA:                       | Fortsættes som før indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået.  |
|                             | DOAK:                      | Genoptages dagen efter indgrebet i samme dosis som før, hvis sikker hæmostase skønnes opnået.  |
|                             | LMH:                       | Profylaksedosis (2.500-5.000 IE) tidligst 6 timer efter indgrebet. Herefter dagligt og evt. stigende til terapeutisk dosis, hvis det findes indiceret.                     |
|                             | P2Y <sub>12</sub> -hæmmere | Fortsættes som før indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået.  |
|                             | ASA:                       | Fortsættes som før indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået.  |
| Intermediær blødningsrisiko | VKA:                       | Kan genoptages på dagen for indgrebet. Overvej LMH-profylakse ved subterapeutisk INR.  |
|                             | DOAK:                      | Genoptages dagen efter indgrebet i samme dosis som før, hvis sikker hæmostase skønnes opnået.  |
|                             | LMH:                       | Profylaksedosis (2.500-5.000 IE) tidligst 6 timer efter indgrebet. Herefter dagligt og efter mindst 2 dage evt. stigende til terapeutisk dosis, hvis det findes indiceret. |
|                             | P2Y <sub>12</sub> -hæmmere | Genoptages inden for 48 timer efter indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået. ASA givet under pausen seponeres, medmindre der er indikation for DAPT.               |
|                             | ASA:                       | Fortsættes som før indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået.  |
| Høj blødningsrisiko         | VKA:                       | Kan genoptages på dagen for indgrebet. Overvej LMH-profylakse, indtil INR er tilbage i terapeutisk niveau.   |
|                             | DOAK:                      | Genoptages dagen efter indgrebet i profylaksedosis i mindst 2 dage. Hvis sikker hæmostase herefter skønnes opnået, fortsættes med dosis som før.                           |
|                             | LMH:                       | Profylaksedosis (2.500-5.000 IE) tidligst 6-12 timer efter indgrebet. Herefter dagligt og efter 2-4 dage evt. stigende til terapeutisk dosis, hvis det findes indiceret.   |
|                             | P2Y <sub>12</sub> -hæmmere | Genoptages inden for 48 timer efter indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået. ASA givet under pausen seponeres, medmindre der er indikation for DAPT.               |
|                             | ASA:                       | Fortsættes som før indgrebet, hvis sikker hæmostase skønnes opnået.  |

Retningslinjerne for sjældent anvendte antitrombotika ved invasive procedurer er sparsomt dokumenteret og primært baseret på konsensus på baggrund af farmakokinetiske og dynamiske undersøgelser [138-140]. Tabel 6.0.3 giver en oversigt over perioperativ håndtering af sjældent anvendte antitrombotika.

**TABEL 6.0.3** PERIOPERATIV PAUSERING OG GENOPTAGELSE AF SJÆLDENT ANVENDTE ANTITROMBOTISKE MIDLER

| Antitrombotisk Farmakon                           | Lav blødningsrisiko | Høj Blødningsrisiko  | Genoptagelse efter procedure |
|---|---------------------|--|------------------------------|
| <b>Antikoagulantia</b>                            |                     |  |                              |
| Fondaparinux (Arixtra®) 2,5 mg dgl.               | Ingen pause         | 2-3 dage ved CrCl >50 ml/min<br>3-5 dage ved CrCl <50 ml/min | 24 timer                     |
| Bivalirudin                                       | Ingen pause         | 2-4 timer (tjek APTT)  | 6 timer                      |
| Argatroban (Novastan®)                            | Ingen pause         | 2-4 timer (tjek APTT)  | 6 timer                      |
| <b>Trombocythæmmere</b>                           |                     |  |                              |
| Epitifibatid (Integrelin®)                        |                     | 10 timer   | 6 timer                      |
| Dipyridamol (Persantin®)                          |                     | Ingen pause  | Pause kræves ikke            |
| Epoprostenol (Flolan®)                            |                     | Få minutter? Erfaring savnes                                 | Erfaring savnes              |
| <b>Fibrinolytika</b>                              |                     |  |                              |
| Alteplase (Actilyse®)<br>Tenecteplase (Metalyse®) |                     | 1-2 dage   | 10 dage                      |

## 6.1 Kirurgiske procedurer

Der findes ingen international konsensus om klassifikation af blødningsrisiko ved invasive procedurer eller operationer [91]. Klassifikationerne i denne rapport er afledt af retningslinjer og anbefalinger fra videnskabelige selskaber og den foreliggende faglitteratur [117,127,141-146]. Retningslinjerne varierer på flere områder, bl.a. fordi der kan være forskel i anbefalingerne ved samme operation foretaget med forskellige metoder, f. eks. laparoskopisk versus åben kirurgi. I de internationale vejledninger og vurderinger af blødningsrisiko for de enkelte procedurer er der ikke taget hensyn til implementering af minimal invasiv kirurgi (laparoskopisk og robotassisteret kirurgi), der i de fleste tilfælde medfører mindre blødningsrisiko. I denne rapport har vi taget højde for dette i vurderingen af den procedurespecifikke blødningsrisiko.

I det følgende gives en skematisk oversigt over blødningsrisikoen ved forskellige invasive procedurer. Oversigten er ikke udtømmende, og inddelingen i de tre grupper er udført ved hjælp af ovenstående referencer og fra anbefalinger fra de enkelte specialer.

Tabellerne i dette afsnit giver en oversigt over blødningsrisikoen ved forskellige kirurgiske procedurer inden for thoraxkirurgi, abdominalkirurgi, ortopædkirurgi, karkirurgi, urologi, gynækologisk-obstetrisk kirurgi, neurokirurgi, plastikkirurgi, øjenkirurgi og øre-næse-hals kirurgi. Vejledning om pausering af de hyppigst anvendte antitrombotika ved planlagte invasive procedurer findes i tabel 6.0.1.

TABEL 6.1.1

| Thoraxkirurgi   |  |
|-----------------|--|
| Blødningsrisiko | Indgreb  |
| Lav             | • Video-assisted thoracic surgery (VATS) med kileresektioner   |
| Intermediær     | • Øvrige VATS indgreb (fraset lobektomier)<br>• Mediastinoskopi<br>• Paræsofagealt hernie<br>• Anlæggelse af kirurgisk pleuradræn/pigtail ved pneumothorax |
| Høj             | • Lobektomi (VATS/åben)<br>• CABG<br>• Åben Hjerteklapkirurgi<br>• Hjerte/lunge transplantation<br>• Oesophaguskirurgi                                     |

Referencer: [110,117,123,127,147-154]

TABEL 6.1.2

| Abdominalkirurgi |  |
|------------------|--|
| Blødningsrisiko  | Indgreb  |
| Lav              | • Diagnostisk laparoscopi<br>• Mastektomi  |
| Intermediær      | • Mindre operationer (cholecystektomi, lyskebrok, incision af absces mv)<br>• Ventrikelkirurgi<br>• Tyndtarmsresektion<br>• Hæmorideoperation: THD (transanal hæmoride dearterialisering) eller a.m. Milligan<br>• Laparoskopisk kirurgi (overordnet set)<br>• Robot assisteret kirurgi (overordnet set)<br>• Åben colonkirurgi<br>• Splenektomi |
| Høj              | • Åben rectumkirurgi<br>• Omfattende kræftkirurgi (lever, bugspytkirtel, ventrikel mv.)<br>• Leverkirurgi med resektion  |

Referencer: [117,120,147,155-158]

TABEL 6.1.3

| Ortopædkirurgi  |   |
|-----------------|---|
| Blødningsrisiko | Indgreb   |
| Lav             | • Mindre ortopædkirurgiske indgreb<br>• Artroskopier<br>• Ledpunktur<br>• Hånd- og forfodskirurgi   |
| Intermediær     | • Større frakturkirurgi, inkl. håndled og ankler<br>• Skulder- og albuealloplastik<br>• Knæ- og hoftealloplastik<br>• Knæledbånds kirurgi<br>• Bagfodskirurgi inkl. ankelalloplastik  |
| Høj             | • Mindre desekirurgi<br>• Laminektomi og diskuskirurgi<br>• Revisionsalloplastik<br>• Multitraumekirurgi<br>• Større dese kirurgi<br>• Bækken kirurgi, inkl. frakturer<br>• Rygkirurgiske indgreb på thorakal og cervikal columna<br>• Knogletumorer – primære og sekundære |

Referencer: [147,159-164]



TABEL 6.1.4

| Karkirurgi      |  |
|-----------------|--|
| Blødningsrisiko | Indgreb  |
| Lav             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endovaskulære procedurer</li> <li>• Carotis endarterektomi</li> <li>• Varicebehandling</li> </ul> |
| Intermediær     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Åben perifer arteriel kirurgi</li> </ul>  |
| Høj             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Åben aortakirurgi</li> </ul>  |

Referencer: [147,165-167]

Vejledning om pausering af de hyppigst anvendte antitrombotika ved planlagte invasive procedurer findes i tabel 6.0.1.

TABEL 6.1.5

| Urologi         |  |
|-----------------|--|
| Blødningsrisiko | Indgreb  |
| Lav             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlæggelse af tunneleret dialysekateter</li> <li>• Cystoskopi</li> <li>• Ureterskopi</li> <li>• Laser prostatakirurgi</li> </ul>  |
| Intermediær     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transrektal prostatabiopsi</li> <li>• Orchiektomi</li> </ul>  |
| Høj             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultralydvejledt nyrebiopsi</li> <li>• Shock wave litotripsi</li> <li>• TUR-P</li> <li>• TUR-B</li> <li>• Åben Prostatakirurgi</li> <li>• Åben Blærekirurgi</li> <li>• Åben nyrekirurgi</li> </ul> |

Referencer: [7,147,168-176]

TABEL 6.1.6

| Gynækologisk kirurgi |   |
|----------------------|---|
| Blødningsrisiko      | Indgreb   |
| Lav                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laparoscopi</li> <li>• Mindre gynækologiske indgreb (sterilisation, abrasio)</li> </ul>  |
| Intermediær          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Robot-assisteret kirurgi</li> <li>• Laparoskopisk kirurgi</li> <li>• Hysterektomi (uterus &lt; 750 g)</li> <li>• Ovarieresektion</li> <li>• Omentektomi</li> </ul> |
| Høj                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hysterektomi (uterus &gt; 750 g)</li> <li>• Omfattende kræftkirurgi</li> <li>• Radikal Hysterektomi</li> </ul>   |

Referencer: [117,147,177-180]

TABEL 6.1.7

| Neurokirurgi    |  |
|-----------------|--|
| Blødningsrisiko | Indgreb  |
| Lav             |  |
| Intermediær     |  |
| Høj             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laminektomi og Diskuskirurgi</li> <li>• Mindre desekirurgi</li> <li>• Kraniotomi</li> <li>• Rygkirurgisk indgreb på thorakal og cervikal columna</li> <li>• Intradural kirurgi</li> <li>• Knogletumorer – primære og sekundære</li> </ul> |

Referencer: [113-115,117,147,181-184]

Klassifikationerne i denne rapport er afledt af retningslinjer og anbefalinger fra videnskabelige selskaber og den foreliggende faglitteratur.

TABEL 6.1.8

| Plastikkirurgi  |  |
|-----------------|--|
| Blødningsrisiko | Indgreb  |
| Lav             | • Kutan kirurgi inkl. rekonstruktion med små hudtransplantater   |
| Intermediær     | • Brystreduktion<br>• Liposuction<br>• Ansigtssløft<br>• Delhudstransplantation, større områder<br>• Procedure med sentinel node   |
| Høj             | • Sekundær og primær brystrekonstruktion<br>• Abdominalplastik og andre større hudkorrektioner<br>• Større rekonstruktive procedurer med vævsforslytning<br>• Axil, hals og lyskerømning |

Referencer: [117,119,147,185-193]

TABEL 6.1.9

| Øjenkirurgi     |                              |
|-----------------|------------------------------|
| Blødningsrisiko | Indgreb                      |
| Lav             | • Kataraktoperation          |
| Intermediær     | • Glaucom                    |
| Høj             | • Orbital<br>• Vitreoretinal |

Referencer: [117,147,151,194-198]

TABEL 6.1.10

| Øre/næse/hals-kirurgi |  |
|-----------------------|--|
| Blødningsrisiko       | Indgreb  |
| Lav                   | • Tracheostomi<br>• Mindre kirurgiske indgreb (f.eks. dræn, polypektomy) |
| Intermediær           | • Thyreodektomi<br>• Halsdissektion                                      |
| Høj                   | • Anden større kirurgi (tonsillektomi, tumorresektion)                   |

Referencer: [117,147,199-204]

## 6.2 Neuraksial blokade og perifere nerveblokader

### Neuraksial blokade (NAB)

Der skelnes generelt mellem:

- Medicinpause **før** kanyle/kateter anlæggelse/fjernelse
- Medicinpause **efter** fjernelse kanyle/kateter

Langt de fleste NAB foretages i forbindelse med et operativt indgreb. Dette skal man være opmærksom på, når planen for pausering og genopstart af den antitrombotiske medicin planlægges.

Som udgangspunkt kræver anlæggelse (og evt. fjernelse) af NAB en mere restriktiv pausering end de fleste kirurgiske procedurer. Som eksempel kan nævnes en patient, der er i behandling med tabl. clopidogrel 75 mg dgl, og skal have foretaget en knæalloplastik i spinalanæstesi. Her skal man mht. operationen (knæalloplastikken) ikke pausere clopidogrel, men mht. spinalanæstesen skal man pausere 7 dage før operationen.

Man får således to planer for pausering af den antitrombotiske medicin, men det er den mest restriktive pausering, som er gældende. Patienten skal således pausere clopidogrel 7 dage før operationen, hvis indgrebet foretages i spinalanæstesi.

### Indikation for NAB

Udførelse af NAB bør altid være baseret på en individuel vurdering af indikationen og risikoen for komplikationer, herunder spinalt hæmatom (SH). I særlige tilfælde kan NAB udføres på trods af ikke-sufficient pausering af den antitrombotiske behandling på tungtvejende indikation på baggrund af forventet bedre prognose i forhold til morbiditet og mortalitet. Dette gælder i forhold til f.eks. forventet luftvejsvurdering, konkurrerende lidelser og smertedækning. I disse tilfælde bør de tilgrundliggende overvejelser dokumenteres, og reversering med specifikke prokoagulantia/antidot i samarbejde med lokal blødningsvagt overvejes.

### Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

NAB anvendes i stigende grad ved kirurgiske indgreb. SH er en sjælden, men frygtet komplikation, da den ofte medfører svær og blivende invaliditet. Denne vejledning er ikke en generel vejledning i udførelse af NAB, men fokuserer 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 [205-207]. 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, vena cava inferior atresi, nyre- og leverpåvirkning samt koagulopati [208].

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 [209].

Risikoen for SH ved anlæggelse af NAB er ca. 10 gange højere, hvis der er udfordringer ved anlæggelsen (gentagne forsøg), og/eller hvis der opstår blødning i forbindelse med anlæggelsen [205,210,211]. Hvis komplikationer optræder, bør det overvejes at øge tidsintervallet til administration/genoptagelse af eventuel antitrombotisk behandling. Et andet kritisk tidspunkt 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 er fundet lige så stor ved fjernelsen af kateteret som ved anlæggelsen [210]. Fjernelse skal derfor også betragtes som en højrisikoprocedure, og den antitrombotiske plan skal tilpasses herefter.

Det har ingen klinisk betydning at tage koagulationsblodprøver forud for proceduren hos patienter, som ikke er i antitrombotisk behandling – derfor anbefales det ikke (se enkelte undtagelser nedenfor, f.eks. ved anvendelse af UFH, VKA eller fibrinolytika) [150].

**Risikoen for spinalt hæmatom er fundet lige så stor ved fjernelsen af kateteret som ved anlæggelsen.**

#### Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Over halvdelen af de i litteraturen beskrevne tilfælde af SH i forbindelse med NAB er opstået hos patienter, der er i antitrombotisk behandling [211]. Der findes en række retningslinjer, hvor der ret detaljeret er taget stilling til, hvordan antitrombotisk behandling skal håndteres hos patienter, som får anlagt og fjernet NAB [140,207,208,212-216].

#### Lavmolekylært heparin (LMH)

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) [217]. Erfaringerne førte til, at man efterfølgende definerede 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 var 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 [218]. De aktuelle rekommandationer vedrørende pausering af LMH ved NAB fremgår af tabel 6.2.2.

#### Ufraktioneret heparin (UFH)

Efter atraumatisk anlæggelse af NAB medfører tromboseprofylakse med UFH kun ringe blødningsrisiko, men efter traumatisk anlæggelse forøger UFH den relative risiko for blødningskomplikation over 100 gange [219]. UFH anvendes i dag næsten ikke længere som tromboseprofylakse, men i terapidoser (>5.000 IE; 70-100 IE/kg) anvendes UFH fortsat på forskellige indikationer. I disse tilfælde anbefales det, på baggrund af blødningsrisiko, at afbryde heparininfusionen mindst 4 timer før anlæggelse. Samtidig anbefales det at kontrollere, at APTT er normaliseret, og at trombocytallet er normalt inden anlæggelse. Det anbefales endvidere, at man venter mindst 1 time efter kirurgi, inden infusionen genoptages [138,208,216].

**Selvom dabigatran, rivaroxaban, apixaban og edoxaban efterhånden har været anvendt i mange år, er erfaringerne med NAB hos DOAK-behandlede patienter stadig begrænset.**

#### 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, 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 [220,221]. På grund af usikkerheden omkring blødningsrisikoen kræver man arbitrært, at INR skal være <1,5 [219].

#### Fondaparinux

Fondaparinux er en faktor Xa-hæmmer med lang halveringstid (ca 17 timer), som kan være betydeligt forlænget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det anbefales, at tromboseprofylakse med fondaparinux indledes 6-24 timer postoperativt, og behandlingen giver derfor ingen problemer ved anlæggelse af præoperativt NAB. Blødningsproblemer kan imidlertid opstå, hvis epiduralkateteret fjernes efter påbegyndt behandling med fondaparinux. Der anbefales da et interval på mindst 36 timer fra seneste injektion af fondaparinux til fjernelse af kateter [140]. Længere tid ved nedsat nyrefunktion.

#### DOAK

Selvom dabigatran, rivaroxaban, apixaban og edoxaban efterhånden har været anvendt i mange år, er erfaringerne med NAB hos DOAK-behandlede patienter stadig begrænset. I de ortopædkirurgiske laceringsstudier blev DOAK først givet postoperativt, tidligst i dabigatran-studierne (1-4 timer postoperativt). Der er ikke rapporteret SH ved NAB til DOAK-patienter i forbindelse med de kirurgiske laceringsstudier, men set i lyset af, at SH er en meget sjælden komplikation, og at DOAK kun blev givet postoperativt, har vi fra disse studier ingen konklusive data på sikkerheden ved anvendelse af NAB til patienter i DOAK-behandling [214].

Anvendelse af NAB til patienter i præoperativ DOAK-behandling har været genstand for en del diskussion i litteraturen [127,212,214,222]. I mangel på gode data har halveringstiderne for de forskellige DOAK og patientens kreatininclearance dannet grundlag for anbefalinger af varigheden af præoperativ pause med DOAK.

Der har været forskellige holdninger til tidsintervallerne mellem DOAK-administration og NAB.

Der har dog været forskellige holdninger til tidsintervallerne mellem DOAK-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 DOAK til kateteranlæggelse eller fjernelse [140]. I retningslinjerne fra American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) i 2015 anbefaler man derimod en pause på 5-6 halveringstider [223]. I de seneste guidelines (2022) fra European Society of Anaesthesiology and Intensive Care and the European Society of Regional Anaesthesia (ESAIC/ESRA) anbefales nu en pause på 4-5 halveringstider fra seneste dosis DOAK til kateteranlæggelse eller fjernelse, men med en tilføjelse om, at patienter, der får lav dosis, blot skal holde pause svarende til 2 halveringstider. Det er en dristig strategi, for lav dosis gives dels som langtidsprofylakse efter VTE og som terapeutisk dosis til patienter med lav kropsvægt, høj alder eller samtidig behandling med interagerende lægemidler. Sidstnævnte gruppe må forventes at have terapeutisk plasmakoncentration af DOAK og bør derfor holde samme pause som patienter, der får høj dosis.

Der er forskel på de amerikanske og europæiske retningslinjer mht. intervallet fra kateterfjernelse til initiering af behandling med DOAK.

Der er også forskel på de amerikanske og europæiske retningslinjer mht. intervallet fra kateterfjernelse til initiering af behandling med DOAK. ASRA anbefaler et interval på 24 timer, mens det ifølge ESAIC/ESRA er tilstrækkeligt med 6 timer fra kateterfjernelse til DOAK-opstart, hvis der gives behandling med lav dosis. Før behandling med høj dosis anbefales et interval på 24 timer (se tabel 6.2.1).

TABEL 6.2.1 PAUSERING AF DOAK VED NAB

|                        | ASRA 2018 [223]   |   | ESAIC/ESRA 2022 [216]   |   |
|------------------------|---|---|---|---|
|                        | Interval fra DOAK-ophør til kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse | Interval fra kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse til DOAK-start | Interval fra DOAK-ophør til kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse | Interval fra kanyle/kateter anlæggelse el. fjernelse til DOAK-start |
| Dabigatran (Pradaxa®)  | 4 dage  | 24 timer  | (48) 72timer  | (6) 24 timer  |
| Apixaban (Eliquis®)    | 3 dage  | 24 timer  | (36) 72 timer   | (6) 24 timer  |
| Rivaroxaban (Xarelto®) | 3 dage  | 24 timer  | (24) 72 timer   | (6) 24 timer  |
| Edoxaban (Lixiana®)    | 3 dage  | 24 timer  | (24) 72 timer   | (6) 24 timer  |

Tallene i parentes gælder kun for patienter, der får DOAK i lav dosis som VTE-profylakse og ikke, hvis lav dosis gives på grund af nedsat nyrefunktion eller lav vægt. Ved nedsat nyrefunktion (Dabigatran: CrCl <50 ml/min. Øvrige: CrCl <30 ml/min) kan længere intervaller være påkrævet. Kontrollér evt. blodprøve for fravær af DOAK-aktivitet.

### Trombocythæmmere

ASA anvendt som tromboseprofylakse har ringe betydning for blødningsrisikoen i forbindelse med NAB [219]. Mere potente trombocythæmmende farmaka som clopidogrel, prasugrel og ticagrelor og glykoprotein IIb-IIIa hæmmere kan imidlertid øge blødningsrisikoen, specielt hvis de gives sammen med antikoagulantia. Da der ikke findes data vedrørende sikkerheden ved anvendelse af disse farmaka 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 og 10 timer for eptifibatid [208,213].

### Fibrinolytika

Fibrinolysemidlerne alteplase og tenecteplase har korte halveringstider (5-25 minutter), men systemisk fibrinolysebehandling kan medføre 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 [212]. 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 NAB [212,213].



TABEL 6.2.2

| Retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved neuroaksial blokade |  |  |
|--|--|--|
| Generelle retningslinier   | Generelt kræves normale hæmostaseforhold ved anlæggelse og fjernelse af kanyle/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 behandling og anlæggelse eller fjernelse af kanyle/kateter samt mindste interval fra kanyle/kateterfjernelse til administration af antitrombotisk behandling. De anførte minimumsintervaller forudsætter normal nyrefunktion. |  |
|  | Medicin →<br>Kanyle/kateter-anlæggelse/fjernelse   | Kanyle/kateter-fjernelse →<br>Medicin            |
| <b>Antikoagulantia</b>   |  |  |
| Warfarin (Marevan®)<br>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  | Mindst 1 time                                    |
| Dalteparin (Fragmin®)<br>Enoxaparin (Ghemaxan®, Inhixa®)<br>Tinzaparin (Innohep®)  | ≤3.500 IE dgl.: Ingen pause<br>4.000-5.000 IE dgl.: 12 timer<br>>5.000 IE dgl.: 24 timer   | 4 timer  |
| Fondaparinux (Arixtra®)<br>2,5 mg dgl.   | 36 timer<br>Ved CrCl <50 ml/min:<br>72 timer   | 6 timer  |
| Bivalirudin  | Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes. 5 x T1/2 (25 min) = 2 timer  | 6 timer. Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes. |

Tabel fortsætter på næste side ...

|   |   |  |
|---|---|--|
| Argatroban (Novastan®)                            | Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes. 5 x T1/2 (50 min) = 4 timer | 6 timer. Forsigtighed tilrådes, erfaring savnes                      |
| Dabigatran etexilat (Pradaxa®)                    | 48 timer ved lavdosis<br>VTE-profylakse<br>72 timer ved høj dosis   | 6 timer ved start med lav dosis.<br>24 timer ved start med høj dosis |
| Rivaroxaban (Xarelto®)                            | 24 timer ved lavdosis<br>VTE-profylakse<br>72 timer ved høj dosis   | 6 timer ved start med lav dosis.<br>24 timer ved start med høj dosis |
| Apixaban (Eliquis®)                               | 36 timer ved lavdosis<br>VTE-profylakse<br>72 timer ved høj dosis   | 6 timer ved start med lav dosis.<br>24 timer ved start med høj dosis |
| Edoxaban (Lixiana®)                               | 24 timer ved lavdosis<br>VTE-profylakse<br>72 timer ved høj dosis   | 6 timer ved start med lav dosis.<br>24 timer ved start med høj dosis |
| <b>Trombocythæmmere</b>                           |   |  |
| Epitifibatid (Integrelin®)                        | 10 timer  | 6 timer  |
| Clopidogrel (Plavix®)<br>Prasugrel (Efient®)      | 7 dage  | 6 timer  |
| Ticagrelor (Brilique®)                            | 5 dage  | 6 timer  |
| Acetylsalicylsyre <200 mg                         | Pause kræves ikke   | Pause kræves ikke  |
| Dipyridamol (Persantin®)                          | Pause kræves ikke   | Pause kræves ikke  |
| Epoprostenol (Flolan®)                            | Erfaring savnes   | Erfaring savnes  |
| <b>Fibrinolytika</b>                              |   |  |
| Alteplase (Actilyse®)<br>Tenecteplase (Metalyse®) | 1-2 dage  | 10 dage  |

### Nerveblokader

Der skelnes mellem dybe og overfladiske nerveblokader

- Ved dybe nerveblokader gælder de samme retningslinjer som ved NAB (se tabel 6.2.2)
- Ved perifere nerveblokader, skal man ikke pausere den antitrombotiske behandling – hverken før, under og efter anlæggelse [216].

### Generelle overvejelser

Tabel 6.2.3, som giver en oversigt over dybe og superficielle nerveblokader, er hverken endegyldig eller absolut. Den afgørende forskel er, at der ved dybe blokader kan opstå blødning, som ikke kan komprimeres. Institutionel eller individuel blokkategorisering kan variere afhængigt af den anvendte specifikke teknik og operatørens erfaring og færdigheder. Der skal foretages individuel risiko-benefit vurdering før enhver blokering. Dette er især vigtigt, hvis den eneste grund til, at den antitrombotiske behandling tilbageholdes er at tillade regionalbedøvelse. Anæstesiologiske alternativer (f.eks. generel anæstesi) bør overvejes hos patienter med høj tromboembolisk eller iskæmisk risiko, hvor det kan være at foretrække at fortsætte med antitrombotisk behandling perioperativt uden seponering, og i tilfælde hvor blødningsrisikoen på grund af selve blokeringen er høj og potentielt livstruende.

**TABEL 6.2.3**

|                         | Dybe nerveblokader  | Superficielle nerveblokader   |
|-------------------------|---|---|
| Generelle betragtninger | <p>Konsekvensen af blokinduceret blødning kan være alvorlig, eventuelt livstruende.</p> <p>Håndtering af blødningskomplikationer er vanskelig, fordi blødningen sker i dybden og sjældent er komprimerbar. Invasiv intervention kan være påkrævet.</p> <p>Klinisk konsekvens: Seponering af antitrombotika ved dybe nerveblok</p> | <p>Konsekvensen af blokinduceret blødning med overfladisk hæmatom er af mindre klinisk betydning.</p> <p>Blødningskomplikationer kan ofte klares alene med kompression og kræver sjældent invasiv intervention.</p> <p>Klinisk konsekvens: Seponering af antitrombotika er ikke påkrævet.</p> |

Tabel fortsætter på næste side ...

### Eksempler på blokader

|                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
| Hoved, hals              | Stellatumblokade<br>Dyb cervikal plexusblokade<br>Cervikal paravertebral blokade  | Occipital<br>Peribulbær<br>Sub-Tenon's<br>Superficielt cervikalt plexus   |
| Over-ekstremitet         | Infraklavikulær plexus brachialis blok  | Plexus brachialis blok<br>– Interskalenert<br>– Supraklavikulært<br>Aksillaris blok<br>Supraskapulært<br>Perifere nerver på underarm            |
| Thorax                   | Thorakal paravertebral  | Parasternal intercostal blokade<br>Serratus anterior<br>Erector spinae<br>Intercostal<br>Interpectoral<br>og pectoserratus blok                 |
| Abdomen, pelvis          |   | Ilioinguinal<br>Iliohypogastrisk<br>Transversus abdominis<br>Rectusskeden<br>N. pudendus  |
| Under-ekstremiteter, ryg | Plexus lumbalis<br>Psoas compartment<br>Lumbal sympatektomi<br>Lumbal paravertebral<br>Quadratus lumborum blok<br>Fascia transversalis<br>Plexus sacralis | Femoralis blok<br>Cutaneus femoralis lat blok<br>Saphenus blok<br>(trigonum femorale)<br>Perifere nerver på crus<br>Poplitealt ischiadicus blok |

Modificeret efter Kietaibl et al. [216].

Den afgørende forskel er, at der ved dybe blokader kan opstå blødning, som ikke kan komprimeres.

### 6.3 Gastrointestinal endoskopi

GI endoskopi kan opdeles i diagnostiske procedurer inklusiv biopsitagning og behandlingsendoskopi med polypektomier, endoskopisk mucosa resektion (EMR), endoskopisk submucosa dissektion (ESD)

#### Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Blødningsrisikoen vurderes ud fra oplysninger om den patientrelaterede blødningstendens, komorbiditet og især ud fra det planlagte indgreb. Ved koloskopi med polypektomi er alder > 75, morbus cordis, nyreinsufficiens, større polypper (>10 mm), polypper i højre colonhalvdel og samtidig antitrombotisk behandling forbundet med øget risiko for postpolypektomiblødning (PPB). Incidensen af PPB er angivet op til 1,7% [224]. Selve polypektomiteknikken (kold eller varm slynge) har stor betydning for blødningsrisikoen. Specielt varmslyngeteknik er forbundet med øget risiko for forsinket PPB (FPPB) med en incidens på omkring 1% med blødningstilfælde helt op til 30 dage efter indgrebet. FPPB er et særligt problem, når den antitrombotiske behandling genstartes efter evt. pausering i forbindelse med proceduren. I et review om FPPB opstod blødningen 1-6 dage efter PP, og der fandtes ingen forskel i blødningsrisiko ved fortsat AK behandling (3,2% vs 4,7 % p 0,756) [225].

Varm slynge polypektomi, EMR og ESD er forbundet med høj risiko for blødning. Kwok og Fangel opstillede på baggrund af litteraturstudier en liste over blødningsrisiko ved forskellige endoskopiske procedurer [226]. Tabel 6.3.1 viser en opdateret version på baggrund af data fra Chan et al. [227].

De endoskopiske procedurer kan opdeles i lavrisiko- og højrisikoprocedurer 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 6.3.1).

Diagnostisk endoskopi med eller uden biopsi regnes generelt for indgreb med lav risiko for blødning [224,228]. Ved endoskopi må også forhold som erfaring hos endoskopøren og den generelle risiko for læsioner ved biopsi, størrelse, morfologi og lokalisation af polyp, overvejes [229].

For de patientrelaterede forhold er især alderen associeret til en øget risiko for post-polypektomiblødning [230], men også kolangitis, koagulopati og hemodialysis kan være risikofaktorer for postpolypektomiblødning [231]. Forhold som nedsat nyrefunktion, levercirrose, koagulopati (erhvervet eller kongenit) og trombocytopeni anses også for at øge blødningsrisikoen [232].

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

**TABEL 6.3.1** ESTIMERET BLØDNINGSRISIKO VED ENDOSKOPISE PROCEDURER UDEN ANTITROMBOTISK BEHANDLING

| Endoskopisk procedure                                  | Blødningsrisiko |
|--|-----------------|
| <i>Lav risiko for blødning (&lt;1%)</i>                |                 |
| Diagnostisk endoskopi med eller uden biopsi            | 0,01-0,13%      |
| Øsofago-gastro-duodenoskopi                            | 0,1%            |
| Dobbelt ballon enteroskopi                             | 0,98%           |
| Coloskopi  | 1%              |
| ERCP   | 0,26%           |
| Galdevejsstentning uden spincterotomi                  | -               |
| Endosonografi uden finnålsbiopsi                       | -               |
| Kapselendoskopi  | -               |
| <i>Høj risiko for blødning (<math>\geq 1\%</math>)</i> |                 |
| Polypektomi  | 7,2%            |
| Ventriklen, Duodenum, 1-3 cm                           | 4,5%            |
| Duodenum, >3 cm  | 10,3%           |
| Colon < 10 mm  | 3,5 %           |
| Colon >10 mm   | 6,3%            |
| Endoskopisk mucosaresektion (EMR)                      | 6,3%            |
| Endoskopisk submucosaresektion (ESD)                   | 10%             |
| Biliær sfincterotomi                                   | 2,0-9,9%        |
| Ballondilatation ved achalasi                          | 1,7%            |
| Øsofagusstentning                                      | 3,0%            |
| Colon stenting   | 0,3-3%          |
| Perkutan endoskopisk gastrotomi (PEG)                  | 2,7%            |
| 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%              |

Modificeret efter [226,227].

**Højrisikoprocedurene er procedurer, hvor risikoen for større blødning er  $\geq 1\%$ , og lavrisikoprocedurer, hvor risikoen for større blødning er  $< 1\%$ .**

### Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Vurdering af blødningsrisikoen ved endoskopi på patienter i antitrombotisk behandling baserer sig på få, mindre, prospektive studier, og for VKA-behandlingens vedkommende hovedsageligt på retrospektive undersøgelser [233]. Samstemmende viser disse studier, at VKA-behandlingen er en uafhængig risikofaktor for blødning ved coloskopisk polypektomi [234-236].

Det vurderes, at lavrisikoindgreb kan udføres under fortsat VKA-behandling, forudsat at denne er stabil med INR 2-3 (tabel 6.0.1). Derimod bør der, på grund af blødningsrisiko pauseres med warfarin til INR er <1,5 ved indgreb med høj blødningsrisiko. Heparin-bridging med terapidoser af LMH frarådes på grund af øget risiko for blødning og manglende dokumentation for effekt [136,237].

Behandling med ASA og NSAID viste i et stort case-control studie med 20.636 patienter ingen forskel i risikoen for en blødning postoperativt efter polypektomi [238]. Andre studier har støttet dette fund [234-236]. Det anbefales, at ASA og NSAID fortsættes uændret ved diagnostisk endoskopi, og ved polypektomi med kold slynge og polypstørrelse <10 mm. Der foreligger ingen studier, som har undersøgt blødningsrisikoen ved endoskopi under behandling med dipyridamol, men det vurderes at blødningsrisikoen er mindre end med ASA [239].

Behandling med P2Y<sub>12</sub>-hæmmere (clopidogrel, prasugrel og ticagrelor) 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 [112]. 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 pauseres i forbindelse med polypektomi, men at man undgår dobbelt trombocythæmning, d.v.s. holder pause med ASA/NSAID. Med det begrænsede antal patienter er undersøgelsen dog for lille til, at man kan drage faste konklusioner på området. Ved polypektomi <10 mm med anvendelse af kold slynge kan thienopyridiner fortsættes [240]. Ved EMR af større polypper ≥20 mm anbefales pausering af thienopyridiner 5-7 dage før indgrebet [241].

Patienter i behandling med prasugrel og ticagrelor skal formentlig håndteres på samme måde som patienter i behandling med clopidogrel, men erfaring på området savnes. Guidelines 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 [242]. Under pausen med ADP-receptorhæmmer behandles patienterne med ASA (jf. kapitel 5.2) [243]. Endoskopiske procedurer med lav blødningsrisiko kan udføres uden pausering af ADP-receptorhæmmere.

Rekommandationerne for pausering af DOAK ved GI endoskopiske procedurer er i det væsentlige baseret på farmakokinetiske data og studier med pausering af DOAK ved andre invasive procedurer (jf. kapitel 5.4).

Tabel 6.3.2 giver en oversigt over retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved GI endoskopiske procedurer.

TABEL 6.3.2

### Retningslinier for håndtering af antitrombotisk behandling ved gastrointestinale endoskopiske procedurer

|   |  |
|---|--|
| Warfarin (Marevan®)   | <p><b>Endoskopiske lavrisikoprocedurer:</b><br/>Gastroskopi med og uden biopsi<br/>Øvre endoskopi med og uden biopsi</p> <p>Koloskopi og sigmoideoskopi med og uden biopsi<br/>Stentning i galdeveje eller pancreas uden papillotomi<br/>EUS uden biopsi<br/>Kapsel endoskopi<br/>Device-assisted enteroskopi med eller uden biopsi</p> <p>Endoskopisk polypektomi med koldslynge<br/>polyp &lt; 10 mm</p> <p><b>VKA-behandlingen reguleres, så INR er maks. 3,0</b></p>   |
| Phenprocoumon (Marcoumar)   | <p><b>Endoskopiske højriskoprocedurer:</b><br/>Endoskopisk polypektomi med varm slynge<br/>Endoskopisk polypektomi ved polypstørrelse &gt;10 mm<br/>ERCP med papillotomi eller ballondilatation<br/>EMR/ESD<br/>Endoskopisk dilatation af strikturer<br/>Endoskopisk varicebehandling<br/>Perkutan endoskopisk gastrotomi (PEG) eller jejunostomi (PEJ)<br/>EUS med biopsi eller anden terapi<br/>Stentanlæggelse i esofagus, duodenum eller colon<br/>Ampullektomi</p> <p><b>Pausér VKA-behandlingen, så INR bliver &lt;1,5</b><br/>Giv LMH i profylaksedosis efter proceduren og indtil INR er i terapeutisk niveau til patienter med høj tromboiserisiko.</p> |
| Dalteparin (Fragmin®)<br>Enoxaparin (Ghemaxan®, Inhixa®)<br>Tinzaparin (Innohep®) | <p><b>Ved endoskopiske lavrisikoprocedurer:</b><br/>Terapeutisk dosis: Pause 12 timer<br/>Profylaksedosis (2-5.000 IE): Ingen pause</p> <p><b>Ved endoskopiske højriskoprocedurer:</b><br/>Terapeutisk dosis: Pause 18-24 timer før indgreb<br/>Høj profylaksedosis (4-5.000 IE): Pause 12 timer før indgreb.</p>  |

Tabel fortsætter på næste side ...



|  |  |
|--|--|
| Dabigatran (Pradaxa®)<br>Rivaroxaban (Xarelto®)<br>Apixaban (Eliquis®)<br>Edoxaban (Lixana®) | <b>Ved endoskopiske lavrisikoprocedurer:</b><br>Pause 12-24 timer inden endoskopi.<br><b>Ved endoskopiske højrisikoprocedurer:</b><br>Pause afhængig af DOAK-præparat og nyrefunktion, se figur 5.4, høj risiko.   |
| Acetylsalicylsyre  | <b>Ved endoskopiske lavrisikoprocedurer:</b><br>Uændret behandling<br><b>Ved endoskopiske højrisikoprocedurer:</b><br>Uændret behandling   |
| Clopidogrel (Plavix®)<br>Prasugrel (Efient®) og<br>Ticagrelor (Brilique®)                    | <b>Ved endoskopiske lavrisikoprocedurer:</b><br>Ved polypektomi med kold slynge < 10 mm<br>Uændret behandling<br><b>Ved endoskopiske højrisikoprocedurer:</b><br>Pause 5-7 dage (ticagrelor: 3-5 dage) før endoskopi, hvis indikationen for den antitrombotiske behandling tillader dette (jf. kapitel 5.2). |
| Dipyridamol<br>(Persantin®)  | <b>Ved endoskopiske lavrisikoprocedurer:</b><br>Uændret behandling<br><b>Ved endoskopiske højrisikoprocedurer:</b><br>Uændret behandling   |

#### Genoptagelse af antitrombotisk behandling

Der er ingen konsensus om den optimale timing for genoptagelsen af den antitrombotiske behandling. Ved polypektomi med varm slynge og/eller polyp > 10 mm er der øget risiko for FPPB, som pt skal oplyses om, idet denne risiko, øges når patienten genoptager 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 LMH i profylaksedosis, indtil INR er i terapeutisk niveau.

Der er ikke konsensus om timing og dosering ved genoptagelse af DOAK efter GI endoskopi. Da specifikke data savnes, henvises til de generelle retningslinjer i kapitel 5.4. 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.

## 6.4 Lungemedicinske og -kirurgiske procedurer

### Blødningsrisiko uden antitrombotisk behandling

Mindre blødninger forekommer hos 0,19% og alvorlige blødninger blandt 0,26% af de patienter, som får foretaget bronkoskopi [244]. Endobronkial ultralyd (EBUS) og endoskopisk ultralyd (EUS) anses ligeledes for sikre procedurer med lav komplikationsrate [245]. Alvorlig blødning ses sjældent ved endoskopisk finnålsaspiration (EUS-FNA) (14/10941 patienter = 0,13%) [246].

Over to tredjedele af de patienter, som udvikler blødning efter bronkoskopi, har ingen kliniske risikofaktorer for blødning. De kliniske risikofaktorer for blødning har en fin sammenhæng med abnorme koagulationsparametre, men kan ikke umiddelbart prædikere blødningsrisikoen ved bronkoskopi [247]. Kun hvis anamnesen giver mistanke om blødningstendens, eller hvis patienten er i antitrombotisk behandling, suppleres den kliniske vurdering med blodprøver [247,248].

Over to tredjedele af de patienter, som udvikler blødning efter bronkoskopi, har ingen kliniske risikofaktorer for blødning.

Et studie har dokumenteret, at transbronkial biopsi (TBB) medfører en fordobling af risikoen for klinisk signifikant bronkoskopiinduceret blødning [249]. Risikoen for blødning ses noget højere ved diffus lungesygdom, ved respiratorbehandling, ved nyresvigt (hæmodialysepatienter) og hos knoglemarvstransplanterede med trombocytopeni [248,250,251]. Endvidere er tilstedeværelse af pulmonal hypertension en velkendt risikofaktor for blødning ved transbronkial bioptering.

Et studie har dokumenteret, at transbronkial biopsi medfører en fordobling af risikoen for klinisk signifikant bronkoskopiinduceret blødning.

Let til moderat trombocytopeni kontraindicerer ikke bronkoskopi. I et retrospektivt studie af hyppigheden af blødning efter bronkoskopi og bronkoalveolær lavage (BAL) på 150 patienter med trombocytal <100 mia/l, heraf 72 patienter med trombocytal på <50 mia/l og 15 patienter med trombocytal på <20 mia/l, fik kun 1 patient med trombocytal 61 mia/l blødning, som krævede kontinuerlig sugning efter indgrebet, men derefter ophørte spontant [252].

Generelt kan man opdele risikoen for blødning ud fra den procedure, som skal gennemføres (uanset om man er i antitrombotisk behandling eller ej). Tabel 6.4.1 viser blødningsrisikoen ved forskellige lungemedicinske og lungekirurgiske procedurer.

TABEL 6.4.1

| Lungemedicinske og -kirurgiske procedurer |  |
|---|--|
| Blødningsrisiko                           | Indgreb  |
| Lav                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bronkoskopi med skylleprøver inkl. BAL</li> <li>Diagnostisk pleurapunktur med tynd kanyle (f.eks. 21G nål) kan som udgangspunkt foretages uden forudgående pausering af blodfortyndende medicin</li> <li>Perkutan finnålsbiopsi (FNA) fra overfladisk beliggende lymfeknude/proces, f.eks. på hals, i lyske eller i axil, hvor evt. blødning kan stoppes ved ekstern kompression</li> </ul>   |
| Intermediær                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pleuradræn med anlæggelse af drænstørrelse &lt;12F (inkl. til behandling af pneumothorax)</li> <li>Bronkoskopi med nåle- eller børstebiopsi</li> <li>EBUS med TBNA</li> <li>EUS eller EUS-B med FNA</li> <li>Perkutan grovnålsbiopsi fra overfladisk beliggende lymfeknude/proces, f.eks. på hals, i lyske eller i axil, hvor evt. blødning kan stoppes ved ekstern kompression.</li> <li>Stentimplantation</li> <li>Laser fotoresektion</li> <li>Argon plasma koagulation</li> <li>Endobronchial elektrokirurgi</li> <li>Ballon bronkoplastik</li> </ul> |
| Høj                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pleuradræn med anlæggelse af drænstørrelse ≥12F</li> <li>Bronkoskopi med tang- eller kryobiopsi</li> <li>Perkutane biopsier fra lunge, pleura eller andre indre organer</li> </ul>  |

Generelt kan man opdele risikoen for blødning ud fra den procedure, som skal gennemføres (uanset om man er i antitrombotisk behandling eller ej). Tabel 6.4.1 viser blødningsrisikoen ved forskellige lungemedicinske og lungekirurgiske procedurer.

### Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling

Vurdering af blødningsrisikoen ved bronkoskopi og TBB på patienter i antitrombotisk behandling er baseret på få kohorteundersøgelser, patientserier og kasuistiske meddelelser samt review [253].

Hos patienter i AK-behandling bør INR på undersøgelsestidspunktet være <1,5, men der foreligger ikke kliniske studier bagved. Der er tale om konsensusbeslutning ud fra anden litteratur på det endoskopiske område [247,254,255].

Behandling med ASA synes ikke at øge hyppigheden af blødning ved TBB.

Rekommandationerne for pausering af DOAK ved bronkoskopiske procedurer er i det væsentlige baseret på blødningsrisikoen ved den planlagte procedure og erfaringer fra studier med pausering af DOAK ved andre invasive procedurer (jf. kapitel 5.4).

Behandling med ASA synes ikke at øge hyppigheden af blødning ved TBB. Alvorlig blødning efter TBB ses hos <1% [248,250]. Derimod er TBB under behandling med clopidogrel rapporteret at være forbundet med betydelig blødningsrisiko [111]. 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 både fik clopidogrel og acetylsalicylsyre versus 3,5% af de ubehandlede patienter [111]. Det forventes, at behandling med prasugrel og ticagrelor, er forbundet med lignende blødningsrisiko, 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) [256]. 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 [243]. Ud fra de erfaringer, som er draget på andre områder, forventes det ikke, at behandling med dipyridamol eller kombinationen af ASA og dipyridamol øger blødningsrisikoen, men data mangler.

### 6.5 Billeddiagnostiske interventioner

Før den billeddiagnostiske intervention vurderes den individuelle, patientrelaterede blødningsrisiko, blødningsrisikoen ved indgrebet og behovet for evt. pausering af den antitrombotiske behandling. Den henvisende læge og radiologen bør altid foretage en afvejning af indikationen for indgrebet i forhold til den procedurerelaterede blødningsrisiko og tromboserisikoen ved nødvendig pausering af antitrombotisk behandling.

**Henvisning til billeddiagnostisk intervention**

Ved udfærdigelse af henvisning kan følgende punkter overvejes og evt beskrives:

1. Indikationen for interventionen
2. Kendte blødningstilfælde i anamnesen, aktuel sygdom med øget blødningsrisiko f.eks: svær lever- eller nyresygdom, aktuel kemoterapi eller kendt koagulopati
3. Ved antitrombotisk behandling:
  - a. Angivelse af ønskede tidspunkt for intervention
  - b. Angivelse af typen og dosis af antitrombotisk behandling
  - c. Klinisk status for patienten og angivelse af komorbiditet med formodet øget blødningsrisiko eller trombooserisiko
  - d. Evt. relevante blodprøvesvar
  - e. Angivelse af plan for evt. pause af antitrombotisk behandling

**Hæmostasescreening inden billeddiagnostiske interventioner**

Hos patienter uden anamnesticke eller aktuelle kliniske tegn på blødningstendens er der meget ringe sandsynlighed for at finde hæmostaseforstyrrelser, der indikerer udsættelse af indgrebet eller behandling med hæmostatika i forbindelse med proceduren. Det anbefales derfor, at screening med koagulationsanalyser *kun* foretages på patienter, hvor der anamnesticke eller objektivt findes mistanke om blødningstendens.

**Hos patienter uden anamnesticke eller aktuelle kliniske tegn på blødningstendens er der meget ringe sandsynlighed for at finde hæmostaseforstyrrelser, der indikerer udsættelse af indgrebet eller behandling med hæmostatika i forbindelse med proceduren**

**Blødningsrisiko under antitrombotisk behandling**

Kun 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 de seneste guidelines fra 2019, der i mangel på evidensbaserede data er baseret på konsensus i en ekspertkomité bestående af medlemmer af the Canadian Association for Interventional Radiology & the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe [139,257].

Inden for det radiologiske område har man valgt kun at operere med 2 niveauer af blødningsrisiko: Lav og høj [139]. Pausering af antitrombotisk behandling ved lav- og højrisikoprocedurer fremgår af tabel 6.0.1.

**TABEL 6.5.1****Blødningsrisiko ved radiologiske invasive procedurer****Lavrisikoprocedurer**

Sterotaktisk mammabiopsi  
 Anlæggelse af dialyseadgang\*  
 Diagnostiske arteriografier  
 Arterielle perifere interventioner med sheath < 6 F  
 Embolektomier  
 Anlæggelse af dialysekatetre\*  
 Anlæggelse og fjernelse af tunnelede venekatetre komprimerbart kar\*  
 Transjugulær lever biopsi  
 Billed-vejledt finnålsbiopsi  
 Drænage af overfladisk absces  
 Indsættelse af inferior v. cava filter (IVC)  
 Perifer anlæggelse af centralt venekateter (PICC)\*  
 Skift af drænagekateter (absces, galde, nyre)  
 Skift af allerede anlagte kateter  
 UL-vejledt drænage (ascites, pleuravæske)  
 Venografi  
 Biopsi fra komprimerbare områder, f.eks. Ekstremiteter  
 Spinale procedurer (lumbalpunktur, epidural injektion)

**Højrisikoprocedurer**

Anlæggelse af subkutant port device\*  
 Arterielle interventioner med sheath >7 F, i aorta, pelvis, mesenterielle kar og CNS  
 Biliære interventioner  
 Kateterbaseret trombolyse (DVT, PE og portal vene)  
 Drænage af dybe abscesser  
 Kompleks fjernelse af IVC filtre  
 Portalveneinterventioner  
 Venøse interventioner i thorax og CNS  
 Finnålspyelografi med anlæggelse af nefrostomi  
 Perkutan transhepatisk cholangiografi (PTC)  
 PTC+ galdevejsintervention  
 Transarteriel kemoembolisering (TACE)  
 Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS)  
 Transjugulær leverbiopsi  
 Billed-vejledt drænage svært tilgængelige områder  
 Billed-vejledt drænage via parenkymatøs organ  
 Billed-vejledt gastrostomi anlæggelse (PUG)  
 Billed-vejledt grov nåls (>=1,2mm) biopsi fra organer i thorax og abdomen  
 Billed-vejledt nefrostomi  
 Billed-vejledt pericardiocentese  
 Ureterstent, røngtenvejledt antegrad  
 Intravaskulær embolisering, ballonudvidelser samt stent-anlæggelser  
 Billed-vejledt tumor-ablation i thorax og abdomen

\*Anlægges ofte af anæstesiologer

## 6.6 Lumbalpunktur

Lumbalpunktur gennemføres med det formål at udhente materiale til diagnostik eller indgift af medicin. For vejledning om NAB se selvstændigt afsnit ovenfor.

Risikoen for spinal blødning er meget lav (1/1341 – 1/200.000), men kan være forbundet med betydelig morbiditet [258,259]. Risikoen eksisterer under indstik og i timerne efter, og risikoen øges med kanylestørrelse (mindre er bedre), type (atraumatisk er bedre), gentagne indstik og endvidere ved samtidig behandling med antitrombotika [260].

I et dansk kohortestudie omfattende 83.711 lumbalpunkturer opstod SH hos 0,20% af patienter uden koagulopati og hos 0,23% af patienter med koagulopati [261]. Hos patienter med trombocytantal  $>50 \times 10^9/l$  opstod SH hos 0,21% af patienter og hos 0,16% af patienter med med trombocytantal  $<50 \times 10^9/l$ .

I nogle lande har man anbefalet rutinemæssig kontrol for koagulopati og trombocytopeni inden lumbalpunktur, men værdien heraf er ikke dokumenteret. Det har også været almindeligt at give trombocyttransfusion ved trombocytantal  $<50 \times 10^9/l$ , men en meta-analyse af randomiserede og ikke-randomiserede studier kunne ikke vise nogen effekt heraf [262]. I retningslinjerne fra Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe har man i udgaven fra 2019 fraveget tidligere krav om INR  $<1,5$  og trombocytantal  $>50 \times 10^9/l$ . Hvis blodprøver tages, anbefaler man nu korrektion af INR ved værdier  $>3,0$  og trombocyttransfusion ved trombocytantal  $<20 \times 10^9/l$  [139,263,264].

Ved akut indikation gennemføres proceduren uden forsinkelse i ventetid på blodprøver, og hæmostasen overvejes normaliseret under og efter proceduren i tilfælde med effekt af antitrombotika eller udtalt klinisk koagulopati. Et godt eksempel er mistænkt akut meningitis, hvor lumbalpunktur bør foretages straks.

Det kan forekomme overraskende, at lumbalpunktur med hensyn til blødningsrisiko klassificeres som en lavrisikoprocedure og ikke højrisikoprocedure ligesom NAB. Årsagen er, at SH ikke blot er en meget sjælden komplikation, men også har en bedre prognose end blødninger i forbindelse med NAB [139]. Desuden er der i flere studier ikke set øget forekomst af hæmoragiske komplikationer blandt patienter, der har fået foretaget lumbalpunktur under behandling med trombocytthæmmere eller antikoagulantia [139].

## 6.7 Centrale venekatetre

Centralt venekateter (CVK) er en hyppig hospitalsprocedure. Adgangen kan etableres via perifere kar (f.eks. ved albue som PICC/Longline) eller større centrale kar (vena jugularis/femoralis/subclavia). Risikoen for procedurerelaterede komplikationer er meget lav ved brug af perifer karadgang og højere ved anvendelse af større centrale kar. Komplikationerne omfatter blødning, hæmatom, pneumothorax, trombose, stenose og infektion, og afhænger af katetertype (ikke-tunneleret eller tunneleret), kateterstørrelsen (diameter), indstikssted og anlæggelsesteknik.

Det er i dag standard praksis at anvende ultralyd til real-time visualisering af CVK-anlæggelse [265,266]. Dette øger succesraten og mindsker komplikationsfrekvensen [267]. Blandt kritisk syge patienter med høj INR er risikoen for blødning 0,3% [268], og blandt hæmatologiske patienter med trombocytopeni det samme [269].

Anlæggelse af CVK perifert eller i jugularis/femoralis hos en ukompliceret patient kan betragtes som "lav blødningsrisiko" uden behov for monitorering af hæmostase eller pausering af antikoagulantia og trombocytthæmmere [270]. Mere komplekse katetre med porte/splitsheats mv og CVK i subclavia er forbundet med en relativt højere risiko for blødning. Dog er den absolutte blødningsrisiko er stadig lav, bortset fra hvis det drejer sig om patienter med svær hæmostasedefekt som f. eks. hæmofili eller svær trombocytopeni [269,271].

Beathard et al. fandt ingen øget risiko for blødning uden pausering af warfarin, clopidogrel eller magnyl.[272]. Også andre studier har vist, at tunneleret CVK kan anlægges sikkert på patienter med moderate hæmostaseforstyrrelser [139]. Hæmostasescreening forud for anlæggelsen er kun indiceret, hvis der anamnestic eller objektivt findes mistanke om øget blødningstendens. Der er ikke international konsensus om tærskler for transfusion af trombocytter og plasma forud for anlæggelse af højrisiko-CVK [273,274]. Tabel 6.7.1 viser retningslinjer for eventuel hæmostaseregulering baseres på den stadigt sparsomme evidens.

**TABEL 6.7.1** BLØDNINGSRISIKO VED ANLÆGGELSE AF CVK

|                             | Højrisiko                                      | Lavrisiko   |
|-----------------------------|--|---|
| Type                        | Tunneleret<br>Komplekse<br>V. subclaviaindstik | Simpelt CVK via indstik i<br>V. jugularis<br>V. femoralis |
| Pausering af antitrombotika | Ja   | Nej   |
| Blodprøver                  | Nej,<br>kun særlig indikation                  | Nej,<br>kun særlig indikation                             |
| <b>Mål, hvis indikation</b> |  |   |
| Trombocyt mia/l             | $>40$  | $>10 -20$   |
| INR                         | $<1.5$   | Ikke relevant   |
| APTT                        | Inden for normal området                       | Ikke relevant   |



## 6.8 Tand- og kæbekirurgiske indgreb

Tand- og kæbekirurgiske indgreb opdeles i mindre eller større procedurer:

### Mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb

- Kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder
- Ekstraktion af 1-2 tænder
- Kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand
- Denudering af retineret tand
- Kirurgisk endodonti af 1-2 tænder
- Indsættelse af 1-3 implantater uden sinusløft eller anden form for knogleopbygning
- Kirurgisk påsættelse af abutment
- Biopsi/fjernelse af mindre patologiske forandringer i mundslimhinden.

### Større dento-alveolære indgreb

Dento-alveolære kirurgiske indgreb, der ikke fremgår af listen over mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb ovenfor, f.eks. kirurgisk endodonti af  $\geq 3$  tænder, biopsi/fjernelse af større patologiske forandringer i mundslimhinden, operation på knogle, anvendelse af frie flapper mv.

**Ved tand- og kæbekirurgiske indgreb kan man nedsætte blødningsrisikoen ved at anvende nedenstående postoperative tiltag ved behandling af patienter i antitrombotisk behandling.**

- Brug lokalhæmostatika og vær omhyggelig med, at der opnås hæmostase. Det er forventeligt, at det tager længere tid end normalt at opnå hæmostase [275].
- Det antifibrinolytiske middel tranexamsyre kan stabilisere koageldannelsen effektivt. Det anbefales derfor, at patienter skylles munden forsigtigt i 2-3 minutter med en 5 % tranexamsyre-mundskyl fire gange dagligt i 3-5 dage. Endvidere kan spongostan®-svamp vædet med tranexamsyre bruges til lokal behandling af blødning,
- I videst muligt omfang bør behandling med NSAID undgås.

Selv om dento-alveolære kirurgiske indgreb inddeles i mindre og større indgreb har praksis vist, at selv større indgreb er forbundet med lav risiko for alvorlige blødningskomplikationer, da det oftest drejer sig om blødning, der er tilgængelig for kompression og behandling med tranexamsyre og topiske midler [275-278]. Ved dento-alveolære indgreb på patienter i antitrombotisk behandling anbefales det derfor at følge retningslinjerne for lav blødningsrisiko i tabel 6.0.1.

## 6.9 Kardiologiske procedurer

Der foretages i Danmark et højt antal implantationer af PM og andre devices. Derudover har de seneste års udvikling øget mulighederne for kateterbaserede interventioner på bl.a. hjerteklapper og aflukning af aurikel, septumdefekter mv. Trods det stigende procedureantal er der beskeden evidens for optimal håndtering af antitrombotisk behandling i relation til procedurerne. Hyppigst er der imidlertid tale om lav-risiko procedurer med beskeden blødningsrisiko, og indgrebene kan således ofte foretages under pågående antitrombotisk

behandling eller med ganske kort pause. Typisk undlades pausering af trombocythæmmere ved de fleste indgreb (men evt pause af ADP-hæmmere forud for PM og andre deviceimplantationer som beskrevet nedenfor), hvorimod DOAK kan undlades på proceduredagen for at undgå, at proceduren foretages, når plasmakoncentrationen af DOAK er højest. Marevan-behandling kan fortsætte med target-INR på  $\leq 3$  på proceduredagen. Minimering af unødigt lang pausering af den antitrombotiske behandling har primært til formål at reducere den trombo-emboliske risiko, der er forbundet med patientens indikation for den pågældende behandling, men vil samtidig tillige forventeligt medvirke til at reducere risikoen for device-relaterede trombotoser, der har vist sig at være et hyppigt forekommende fænomen [279].

Den forventede blødningsrisiko ved de kardiologiske procedurer fremgår af tabel 6.9.1, og anbefalet regulering af den antitrombotiske behandling fremgår af tabel 6.0.1.

### Specielle forhold vedr. patienter med iskæmisk hjertesygdom

Følgende patienter med iskæmisk hjertesygdom bør altid konfereres med kardiolog i forbindelse med pausering af den antitrombotiske behandling forud for elektive kirurgiske procedurer:

- Nyligt AMI (<1 mdr)
- Tidligere AMI eller PCI, men ikke i pladehæmmerbehandling aktuelt

Hos patienter med AMI/PCI < 12 mdr, bør man overveje at behandle med ASA 75 mg dgl. perioperativt, hvis man pauserer den øvrige antitrombotiske behandling (f.eks. clopidogrel, ticagrelor eller orale antikoagulantia).

**TABEL 6.9.1** BLØDNINGSRISIKO VED KARDIOLOGISKE PROCEDURER

| Kardiologiske procedurer |   |
|--------------------------|---|
| Blødningsrisiko          | Indgreb   |
| Lav                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoholablation ved hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati</li> <li>• Aurikellukning (LAAO)</li> <li>• Ballondilatation af pulmonalkar</li> <li>• DC-konvertering</li> <li>• El-fys undersøgelse</li> <li>• Højre- eller venstresidig RFA procedure</li> <li>• KAG og PCI</li> <li>• Lukning af PFO</li> <li>• Micra pacemaker</li> <li>• Mitraclips</li> <li>• Myokardiebiopsi</li> <li>• TAVI</li> <li>• Transkoronar ablation af hypertrofisk septum</li> <li>• Triclip</li> </ul> |
| Intermediær              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implantation af PM, ICD, CRT-P samt skift, opgradering eller ekstraktion af device</li> </ul>  |
| Høj                      |   |

## 7. Antitrombotika

### 7.1 Vitamin-K-antagonister

| Vitamin K-antagonister (VKA) | Warfarin (B01AA03)   | Marevan, Warfarin, Warfarinnatrium |
|------------------------------|--|------------------------------------|
|                              | Phenprocoumon (B01AA04)  | Marcoumar®                         |
| <b>Beskrivelse</b>           | VKA hæmmer regeneration af vitamin K i vitamin K-cyklus og hæmmer dermed syntesen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt de antikoagulerende faktorer protein C og protein S. Under behandling med VKA falder aktiviteten og koncentrationen af de nævnte faktorer til samme niveau, men 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 tromboserisiko 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 terapeutisk dosis af lavmolekylært heparin (LMH) i mindst 5 døgn, og indtil behandlingen med VKA har været i terapeutisk niveau i 1-2 døgn. |                                    |
| <b>Dosering</b>              | Behandling indledes med forventet vedligeholdelsesdosis, hvorefter dosis reguleres i henhold til INR. Gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis er for Marevan 5 mg dgl og for Marcoumar 3 mg dgl., men med store interindividuelle forskelle på vedligeholdelsesdosis, Marevan: 0,5-20 mg dgl., Marcoumar: 0,2-10 mg dgl. Hos ældre (f.eks. > 70 år) er vedligeholdelsesdosis lavere, og man bør overveje opstart med lavere dosis, f.eks. 3,75 mg/dag. Ved genoptagelse af behandling efter pause indledes behandling med patientens tidligere anvendte dosis, og INR kontrolleres efter 5-7 dage.   |                                    |
| <b>Monitorering</b>          | Der anvendes den standardiserede protrombintidsratio: INR. Ved de fleste indikationer stiles efter et INR-niveau på 2,0-3,0. Ved høj tromboserisiko, f.eks. mekanisk mitralklap, stiles efter højere niveau: 2,5-3,5.  |                                    |
| <b>Blødningsrisiko</b>       | Afhængig af INR. Ved INR <1,5 kan der ikke påvises behandlingsrelateret blødningstendens. Indgreb med lav til moderat blødningsrisiko kan foretages ved INR på 1,5-3,0. Blødningsrisikoen stiger eksponentielt ved INR-værdier >4,5.   |                                    |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Elimination</b> | Plasmahalveringstiden afhænger af leverfunktionen og er for Marevan 1-2 døgn og for Marcoumar 6-8 døgn, kortest hos patienter, der får høj vedligeholdelsesdosis.   |
| <b>Antidot</b>     | Ved indgift af vitamin K1 (phytomenadion) genoptages 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 maksimal effekt efter 36 timer. Normalt vil 5 mg p.o. eller 1 mg i.v. være tilstrækkeligt til, at man inden for et døgn kan opnå fald i INR til terapeutisk niveau eller lavere (se afsnit 4.5). Til hurtig ophævelse af den antikoagulerende virkning af VKA anvendes protrombinkomplekskoncentrat (se dosering i tabel 4.5). |
| <b>Litteratur</b>  | [280,281].  |

### 7.2 Ufraktioneret heparin

| Ufraktioneret heparin  | Heparin (B01AB)   | Heparin |
|------------------------|---|---------|
| <b>Beskrivelse</b>     | Ufraktioneret heparin (UFH) består af polysaccharidkæder i form af sulfaterede glycosaminoglycaner. 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 i højere grad end LMH kan neutraliseres med protaminsulfat. |         |
| <b>Dosering</b>        | Tromboseprofylaktisk dosis er 5.000 IE sc x 2-3 dgl. (Her anvendes dog typisk LMH). Terapeutisk dosis er 25.000.-40.000 IE/dgl. givet som kontinuerlig iv infusion (1000-1600 IE/time) eller (sjældent) fordelt på 2-3 sc injektioner. Ved terapeutisk dosering anbefales monitorering med APTT. Ved hjertekirurgi anvendes høje doser, som neutraliseres med protaminsulfat ved operationens afslutning.   |         |
| <b>Monitorering</b>    | 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, f.eks. i forbindelse med koronar by-pass operation (CABG) eller perkutan koronar intervention (PCI), ses udtalt APTT-forlængelse, og til monitorering anvendes i stedet aktiveret koagulationstid (ACT), hvor der stiles efter forlængelse til >300-400 s.  |         |
| <b>Blødningsrisiko</b> | Tromboseprofylaktiske doser øger den perioperative risiko for blødning med få procent.  |         |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Elimination</b> | T½ 40-150 min., længst efter store doser   |
| <b>Antidot</b>     | Protaminsulfat ophæver den trombinhæmmende virkning af UFH.<br>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. |
| <b>Litteratur</b>  | [282,283].   |

### 7.3 Lavmolekykære hepariner

| Lavmolekykære hepariner | Dalteparin (B01AB04)  | Fragmin®          |
|-------------------------|---|-------------------|
|                         | Enoxaparin (B01AB05)  | Ghemaxan® Inhixa® |
|                         | Tinzaparin (B01AB10)  | Innohep®          |
| <b>Beskrivelse</b>      | Lavmolekykære hepariner (LMH) fremstilles af ufraktioneret heparin ved spaltning og evt. efterfølgende fraktionering. Der anvendes forskellige spaltningemetoder, og præparaterne får derfor ikke helt samme molekylvægtprofil. Sammenlignet med ufraktioneret heparin har LMH-præparater en relativt kraftigere hæmmende virkning på faktor Xa end på trombin. Forskellene i præparaternes molekylvægt betyder, at de har forskellig eliminationshastighed og forskellig anti-Xa aktivitet i forhold til anti-IIa aktivitet. Styrken af dalteparin og enoxaparin angives i internationale enheder (IE), mens enoxaparin doseres i mg, hvor 1 mg svarer til 100 IE.   |                   |
| <b>Dosering</b>         | Lav tromboseprofylaksedosis, som f.eks. anvendes ved almen kirurgi:<br>dalteparin 2.500 IE dgl., enoxaparin 20 mg dgl., tinzaparin 3.500 IE dgl.<br>Høj tromboseprofylaksedosis, som f.eks. anvendes ved ortopædkirurgi:<br>dalteparin 5.000 IE dgl., enoxaparin 40 mg dgl., tinzaparin 4.500 IE dgl.<br>Terapeutisk dosering ved venøs tromboembolisk sygdom:<br>dalteparin 200 IE/kg x 1 dgl., enoxaparin 1,5 mg/kg x 1 dgl., tinzaparin 175 IE/kg x 1 dgl.<br>Dosering ved ustabil angina pectoris og non-STEMI:<br>dalteparin 120 IE/kg x 2 dgl., enoxaparin 1 mg/kg x 2 dgl.<br>Dosis reduceres med 25%, hvis trombocytallet er nedsat til 50-100 mia/l. og med 25-50%, hvis kreatininclearance er <30 ml/min. |                   |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Monitorering</b>    | Monitorering er normalt ikke nødvendig, men kan være indiceret f.eks. ved mistanke om overdosering, ved svær nyreinsufficiens, svært overvægtige og hos gravide.<br>Ved profylaktisk dosering stiles efter peak anti-Xa på 0,2-0,4 enh/ml 4 timer efter sc injektion. Ved terapeutisk dosering stiles efter peak anti-Xa på 0,6-1,2 enh/ml 4 timer efter sc injektion.   |
| <b>Blødningsrisiko</b> | 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, afhængigt af om der anvendes høj eller lav profylaksedosis.   |
| <b>Elimination</b>     | T½ for dalteparin: 2 timer<br>T½ for enoxaparin: 4 timer<br>T½ for tinzaparin: 1,5 time  |
| <b>Antidot</b>         | 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. |
| <b>Litteratur</b>      | [282-286].   |

### 7.4 Pentasaccharider

| Pentasaccharider    | Fondaparinux (B01AX05)  | Arixtra® |
|---------------------|---|----------|
| <b>Beskrivelse</b>  | 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 samt lejlighedsvis til superficiel venøs trombose.   |          |
| <b>Dosering</b>     | 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.<br>Ved AKS eller superficiel venøs trombose anvendes 2,5 mg s.c. dagligt og ved VTE 7,5 mg s.c. dagligt. Dosis kan reduceres ved nedsat nyrefunktion (eGFR<20 ml/min) som beskrevet på promedicin.dk |          |
| <b>Monitorering</b> | Den antikoagulerende effekt måles som udgangspunkt ikke, men kan vurderes bestemmelse af anti-Xa, hvis fondaparinux anvendes til kalibrering af analysen. Der stiles efter samme niveau af anti-Xa som ved behandling med LMH. Profylaksedoser påvirker ikke APTT, INR eller kapillærblødningstid.  |          |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Blødningsrisiko</b> | Operative indgreb under igangværende behandling med fondaparinux er forbundet med øget blødningsrisiko, og ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes.<br>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. |
| <b>Elimination</b>     | Lang plasmahalveringstid: ca. 17 timer hos unge og ca. 21 timer hos ældre personer.  |
| <b>Antidot</b>         | Ingen.<br>Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma. Konferér med koagulationseksperter.   |
| <b>Litteratur</b>      | [287,288].   |

### 7.5 Parenterale, direkte trombinhæmmere

| Syntetiske trombinhæmmere | Bivalirudin (B01AE06)  | Bivalirudin "Reig Jofre" |
|---------------------------|--|--------------------------|
| <b>Beskrivelse</b>        | Angiox er en direkte, reversibel, specifik hæmmer af både cirkulerende og bundet trombin.<br>Indikationsområdet er antikoagulans ved perkutan koronar intervention (PCI).                    |                          |
| <b>Dosering</b>           | 0,75 mg/kg legemsvægt som i.v. bolus efterfulgt af 1,75 mg/kg legemsvægt<br>Infusionstiden kan forlænges til max 4 timer efter indgift af bolus.<br>Reduceret dosis ved nedsat nyrefunktion. |                          |
| <b>Monitorering</b>       | ACT. Det tilstræbes ACT på 365 ± 100 sek.  |                          |
| <b>Blødningsrisiko</b>    | Er øget i forbindelse med behandlingen, men pga den korte halveringstid kan en evt. operation gennemføres få timer efter seponering.   |                          |
| <b>Elimination</b>        | Halveringstiden er 25 min. ved normal nyrefunktion   |                          |
| <b>Antidot</b>            | Ingen antidot. PCC kan overvejes ved livstruende blødning.   |                          |
| <b>Litteratur</b>         | [289].   |                          |

| Syntetiske trombinhæmmere | Argatroban (B01AE03)   | Novastan® |
|---------------------------|--|-----------|
| <b>Beskrivelse</b>        | Argatroban er en specifik trombinhæmmer, der anvendes ved behandling af heparininduceret trombocytopeni og trombose (HITT). Anvendelse af Novastan er en specialistopgave. |           |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Dosering</b>        | 2 mikrog/kg/min<br>Ved nedsat leverfunktion: 0,5 mikrog/kg/min<br>Steady state opnås efter 1-3 timer<br>Behandlingsvarighed højst 14 dage   |
| <b>Monitorering</b>    | APTT måles 2 timer efter behandlingsstart.<br>Man tilstræber en steady-state APTT på 1.5-3.0 gange større end udgangsværdien, men ikke over 100 sekunder.   |
| <b>Blødningsrisiko</b> | 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. |
| <b>Elimination</b>     | Elimineres via leveren.<br>Halveringstiden er ca. 50 min.   |
| <b>Antidot</b>         | Ingen   |
| <b>Litteratur</b>      | [290].  |

### 7.6 Orale, direkte trombinhæmmere

| Orale, direkte trombinhæmmere | Dabigatranetexilat (B01AE07)   | Pradaxa® |
|-------------------------------|--|----------|
| <b>Beskrivelse</b>            | 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).  |          |
| <b>Dosering</b>               | Elektiv knæ- og hoftealloplastik<br>Alder <75 år og GFR >50 ml/min:<br>110 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 220 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi.<br>Alder >75 år og/eller GFR 30-50 ml/min:<br>75 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 150 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi.<br>Non-valvulær atrieflimren<br>150 mg x 2 dgl., dog 110 mg x 2 dgl. ved samtidig verapamil-behandling eller ved alder ≥80 år.<br>Venøs tromboembolisk sygdom<br>LMH i terapeutisk dosering dag 1-5, herefter 150 mg x 2, dog overvejes dosisreduktion til 110 mg x 2 dgl ved moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-50 ml/min) og hos patienter med gastritis, øsofagitis eller gastroøsofageal refluks. |          |
| <b>Monitorering</b>           | Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt måles ved bestemmelse af ecarintid eller trombintid.  |          |



|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Blødningsrisiko</b> | 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.                             |
| <b>Elimination</b>     | Ca. 85% udskilles gennem nyrerne og ca 6% med fæces. Lang plasmahalveringstid: ca. 13 timer ved normal nyrefunktion og ca. 18 timer ved kreatininclearance på 30-50 ml/min. Kontraindiceret ved kreatininclearance <30 ml/min. |
| <b>Antidot</b>         | Idarucizumab (Praxbind®) ved livstruende eller ukontrolleret blødning under akut operation 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.    |
| <b>Litteratur</b>      | [291-293].   |

### 7.7 Orale, direkte faktor Xa-hæmmere

| Orale, direkte faktor Xa-hæmmere | Rivaroxaban (B01AX06)   | Xarelto® |
|----------------------------------|---|----------|
|                                  | Apixaban (B01AF02)  | Eliquis® |
|                                  | Edoxaban (B01AF03)  | Lixiana® |
| <b>Beskrivelse</b>               | Direkte faktor Xa-hæmmere, som efter oral indtagelse optages med en biotilgængelighed på 50-100% og med C <sub>max</sub> i plasma efter ca. 2 timer. Rivaroxabans biotilgængelighed øges markant ved samtidig fødeindtagelse og tabletterne bør derfor indtages i forbindelse med et måltid.  |          |
| <b>Dosering</b>                  | <p><b>Rivaroxaban</b></p> <p><b>Elektiv knæ- og hoftealloplastik</b><br/>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><b>Non-valvulær atrieflimren</b><br/>GFR &gt;50 ml/min: 20 mg x 1 dgl. GFR 15-50 ml/min: 15 mg x 1 dgl.</p> <p><b>Akut koronar syndrom</b><br/>2,5 mg x 2 dgl. (kontraindiceret ved tidligere TCI/apopleksi)</p> <p><b>Venøs tromboembolisk sygdom</b><br/>15 mg x 2 dgl. i 3 uger efterfulgt af<br/>GFR &gt;50 ml/min: 20 mg x 1 dgl. GFR 15-50 ml/min: 15-20 mg x 1 dgl.</p> <p><b>Apixaban</b></p> <p><b>Elektiv knæ- og hoftealloplastik</b><br/>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><b>Non-valvulær atrieflimren</b><br/>5 mg 2 gange dgl, dog dosisreduktion til 2,5 mg 2 gange dgl ved GFR &lt; 30 ml/min eller ved mindst to af flg. karakteristika:<br/>alder ≥ 80 år<br/>kropsvægt ≤ 60 kg<br/>P-kreatinin ≥ 133 mikromol/l.</p> <p><b>Venøs tromboembolisk sygdom</b><br/>10 mg x 2 dgl. i 7 dage efterfulgt af 5 mg x 2 dgl.<br/>Forebyggelse af recidiv af VTE: 2,5 mg x 2 dgl.</p> <p><b>Edoxaban</b></p> <p><b>Non-valvulær atrieflimren og Venøs tromboembolisk sygdom</b><br/>60 mg x 1 dgl, dog dosisreduktion til 30 mg x 1 dgl, ved tilstedeværelse af én eller flere af følgende:<br/>- GFR 15 - 50 ml/min.<br/>- Legemsvægt ≤ 60 kg.<br/>Samtidig anvendelse P-gp-hæmmere som ciclosporin, dronedaron, erythromycin eller ketoconazol.<br/>Ved VTE indledes med LMH i terapeutisk dosering i 5 dage, inden opstart af edoxaban.</p> |
| <b>Monitorering</b>    | Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt vurderes ved måling af af anti-faktor Xa, kalibreret med den anvendte faktor Xa-hæmmer.  |
| <b>Blødningsrisiko</b> | Operative indgreb under igangværende behandling med orale faktor Xa-hæmmere er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes.   |
| <b>Elimination</b>     | Plasmahalveringstiden er 10-12 timer ved normal nyrefunktion. Renal elimination: Rivaroxaban 33%, apixaban 27%, edoxaban 50%. Brug af orale faktor Xa-hæmmere er kontraindiceret ved kreatininclearance <15 ml/min.   |
| <b>Antidot</b>         | Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, protrombincomplexconcentrat 25-50 IE/kg.  |
| <b>Litteratur</b>      | [294-296].  |

### 7.8 Antitrombin

| Antitrombin            | Antitrombin (B01AB02)  | Antitrombin III "Baxalta" |
|------------------------|--|---------------------------|
|                        |  | Atenativ®                 |
| <b>Beskrivelse</b>     | <p>Antitrombin er et plasmaprotein, der hæmmer aktiverede koagulationsfaktorer af typen serinproteaser, herunder faktor Xa og faktor IIa.</p> <p>Ved samtidig lav heparinindgift øges virkningen af antitrombin kraftigt.</p> <p>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 til &lt;50 KIE/l.</p> |                           |
| <b>Dosering</b>        | <p>Initialdosis: i IE= (100-målt aktivitet i %) x legemsvægt. 1 IE antitrombin/kg legemsvægt øger plasmakonzentrationen 1 %.</p> <p>Vedligeholdelsesdosis gives 1-2 gange i døgnet. Dosis fastlægges efter antitrombinaktiviteten (specialistopgave).</p>  |                           |
| <b>Monitorering</b>    | Bestemmelse af antitrombinaktivitet.   |                           |
| <b>Blødningsrisiko</b> | Ingen ved fysiologiske koncentrationer af antitrombin  |                           |
| <b>Elimination</b>     | <p>En lang halveringstid på 2,5 døgn</p> <p>Dog kortere ved heparinindgift og DIC</p>  |                           |
| <b>Antidot</b>         | Ingen  |                           |
| <b>Litteratur</b>      | [297].   |                           |

### 7.9 Cyclooxygenasehæmmere

| Cyclooxygenasehæmmere | Acetylsalicylsyre (N02BA01)   | Hjerdyl®, Hjertemagnyl®, Magnyl®, Hjertealbyl®, Hjercatyl |
|-----------------------|---|---|
| <b>Beskrivelse</b>    | <p>Acetylsalicylsyre (ASA) hæmmer trombocytternes cyclooxygenase enzym, hvorved produktionen af tromboksan A2 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 trombocytantal på 300 x 10<sup>9</sup>/l vil der således efter 3 døgn pause med ASA være 90 x 10<sup>9</sup>/l funktionsdygtige trombocytter. Normal hæmostase kan forventes ved &gt;50 x 10<sup>9</sup>/l normalt fungerende trombocytter.</p> |   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Dosering</b>        | 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 dagligt.                    |
| <b>Monitorering</b>    | Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttagregationsundersøgelse.   |
| <b>Blødningsrisiko</b> | Kan gives sammen med regional anæstesi. Ved operative indgreb øges blødningsrisikoen, men kun i beskeden grad, hvorfor pausering oftest undlades ved f.eks. hjertekirurgiske indgreb. |
| <b>Elimination</b>     | Da ASA elimineres hurtigt fra plasma, kan blødning relateret til ASA behandles med infusion af trombocyt koncentrat.  |
| <b>Antidot</b>         | Ingen   |
| <b>Litteratur</b>      | [298-302].  |

### 7.10 Fosfodiesterasehæmmere

| Fosfodiesterasehæmmere | Dipyridamol (B01AC07)  | Persantin® |
|------------------------|--|------------|
|                        |  | Orisantin  |
| <b>Beskrivelse</b>     | <p>Dipyridamol er en vasodilatator og en svag trombocythæmmer, idet stoffet hæmmer trombocytternes 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> |            |
| <b>Dosering</b>        | <p>Persantin: 100 mg x 4 dgl.</p> <p>Dipyridamol "Strides": 200 mg x 2 dgl.</p>  |            |
| <b>Monitorering</b>    | Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttagregationsundersøgelse.  |            |
| <b>Blødningsrisiko</b> | Dipyridamol har overvejende vasodilaterende effekt. Der er ikke øget blødningsrisiko.  |            |
| <b>Elimination</b>     | Halveringstiden er ca. 10 timer  |            |
| <b>Antidot</b>         | Ingen  |            |
| <b>Litteratur</b>      | [303].   |            |

**7.11 ADP-receptorhæmmere**

| Thienopyridiner        | Clopidogrel (B01AC04)   | Plavix®, Cloriocard, Grepid |
|------------------------|---|-----------------------------|
|                        | Prasugrel (B01AC22)   | Efient                      |
| <b>Beskrivelse</b>     | Clopidogrel og prasugrel er prodrugs med hepatisk omdannelse til aktive metabolitter, som irreversibelt hæmmer trombocytternes P2Y <sub>12</sub> -receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocytaktivering og -aggregation.  |                             |
| <b>Dosering</b>        | Effekten på trombocytten opnås 3-4 timer efter 300-600 mg clopidogrel og vedligeholdes med 75 mg dagligt. 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.  |                             |
| <b>Monitorering</b>    | Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.  |                             |
| <b>Blødningsrisiko</b> | 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. |                             |
| <b>Elimination</b>     | Halveringstid for hovedmetabolitten er 8 timer  |                             |
| <b>Antidot</b>         | Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg iv og tranexamsyre 1 g iv samt infusion af trombocyt koncentrat. Konferér med koagulationsekspert/blødningsvagt.   |                             |
| <b>Litteratur</b>      | [304].  |                             |

| Cyklopentyltriazolopyrimidiner | Ticagrelor (B01AC24)  | Brilique |
|--------------------------------|---|----------|
| <b>Beskrivelse</b>             | Ticagrelor er en selektiv, direkte virkende, reversibel hæmmer af trombocytternes P2Y <sub>12</sub> -receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocytaktivering og -aggregation.                                   |          |
| <b>Dosering</b>                | 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. |          |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Monitorering</b>    | Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.   |
| <b>Blødningsrisiko</b> | Da effekten af ticagrelor er reversibel, normaliseres trombocytfunktionen gradvist i takt med eliminationen af ticagrelor og den aktive hovedmetabolit. Øget blødningsrisiko ved nedsat leverfunktion og ved samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, ritonavir og atazanavir). |
| <b>Elimination</b>     | Metaboliseres i leveren med CYP3A4 som det vigtigste enzym. Halveringstiden for ticagrelor er ca 7 timer og for hovedmetabolitten ca. 8,5 timer.   |
| <b>Antidot</b>         | Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg iv og tranexamsyre 1 g iv samt infusion af trombocyt koncentrat. Ved livstruende blødning kan rFVIIa overvejes.   |
| <b>Litteratur</b>      | [304-306].   |

| Parenterale ADP-receptorhæmmere | Cangrelor (B01AC25)  | Kengrexal |
|---------------------------------|--|-----------|
| <b>Beskrivelse</b>              | Cangrelor er en ATP-analog, der hæmmer af trombocytternes P2Y <sub>12</sub> -receptor reversibelt. Herved hæmmes trombocytaktivering og -aggregation. I kombination med ASA til reduktion af trombotiske kardiovaskulære events hos patienter som gennemgår PCI, og som ikke har fået en oral P2Y <sub>12</sub> -hæmmer før PCI-proceduren, og hvor oral behandling med P2Y <sub>12</sub> -hæmmere ikke er mulig eller ønskelig. |           |
| <b>Dosering</b>                 | 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 gradvist i løbet af en time efter seponering af infusionen.   |           |
| <b>Monitorering</b>             | Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttaggregationsundersøgelse.   |           |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Blødningsrisiko</b> | 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%). |
| <b>Elimination</b>     | Inaktiveres i plasma ved defosforering med en halveringstid på 3-6 min. Ca. 58% udskilles gennem nyrerne. Trombocytfunktionen normaliseres i løbet af en time.   |
| <b>Antidot</b>         | Ingen.   |
| <b>Litteratur</b>      | [307-309].   |

### 7.12 Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere

| Glykoprotein IIb-IIIa hæmmere | Eptifibatid (B01AC16)   | Integrilin |
|-------------------------------|---|------------|
| <b>Beskrivelse</b>            | Glykoprotein IIb/IIIa receptorer er vigtige for trombocyttaggregationen, idet fibrinogen bindes til receptorerne og danner "bro" mellem trombocytterne. Eptifibatid er et cyklisk heptapeptid, som hæmmer receptoren reversibelt.   |            |
| <b>Dosering</b>               | Gives intravenøst og indikationen er kortvarig behandling (timer-evt dage) hos patienter med akut koronart syndrom, der ikke kan behandles med vanlige farmaka, f.eks. grundet subakut operation. Behandlingen er en specialistopgave.  |            |
| <b>Monitorering</b>           | Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyttagregationsundersøgelse.   |            |
| <b>Blødningsrisiko</b>        | Efter seponering af eptifibatid vil trombocytfunktionen være normaliseret i løbet af ca. 4 timer.   |            |
| <b>Elimination</b>            | Halveringstiden er 2,5 timer  |            |
| <b>Antidot</b>                | Ingen.<br>Trombocyt koncentrat kan anvendes for at forebygge blødningskomplikationer, hvis det er nødvendigt at operere patienter inden for 24 timer efter seponering. Ved alvorlig blødning kan overvejes desmopressin 0,3 mg/kg iv og tranexamsyre 1 g iv. som ved ved kritisk blødning suppleres med trombocyt koncentrat 10-20 ml/kg i.v. Konferér med koagulationseksperter/blødningsvagt. |            |
| <b>Litteratur</b>             | [310-312].  |            |

### 7.13 Syntetiske prostacykliner

| Syntetiske prostacykliner | Epoprostenol (B01AC09)  | Flolan® |
|---------------------------|---|---------|
| <b>Beskrivelse</b>        | Prostacyclin (PGI <sub>2</sub> ). Syntetisk fremstillet, naturligt forekommende prostacyclin med trombocytfunktionshæmmende og kardilaterende virkning. Virker via cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Virkningsmekanisme forskellig fra NO. Kan anvendes til forebyggelse af koagulation i hæmodialyseapparater, når heparin er kontraindiceret.<br>For anvendelse af prostanoider ved behandling af pulmonal hypertension: Se speciallitteratur. |         |
| <b>Dosering</b>           | <b>Forud for dialyse:</b> 4 nanogram/kg/min. som i.v.-infusion i 15 min startdosis: 2,0 nanogram/kg/min.<br><b>Under dialyse:</b> 4 nanogram/kg/min. i dialyseapparatets arterielle tilløb. Infusionen bør ophøre ved dialysens afslutning.   |         |
| <b>Montering</b>          | Ingen.  |         |
| <b>Blødningsrisiko</b>    | Hindrer trombedannelse. Evt. opløses allerede dannede tromber. Forøget blødningsrisiko, men på grund af den meget korte halveringstid svinder blødningstendens hurtigt ved ophør med behandlingen.  |         |
| <b>Elimination</b>        | Udskilles renalt. T <sub>1/2</sub> : fra 0,5 - 3 min.   |         |
| <b>Antidot</b>            | Ingen.  |         |
| <b>Litteratur</b>         | [313,314].  |         |

### 7.14 Fibrinolytika

| Fibrinolytika      | Alteplase (B01AD02)   | Actilyse® |
|--------------------|---|-----------|
|                    | Tenecteplase (B01AD11)  | Metalyse® |
| <b>Beskrivelse</b> | Fibrinolytika aktiverer plasminogen til plasmin, der enzymatisk nedbryder fibrin.   |           |
| <b>Dosering</b>    | <p><b>STEMI-patienter, som ikke kan tilbydes primær PCI</b></p> <p><b>Alteplase:</b><br/>15 mg iv som bolus over 2 min, efterfulgt af 0,75 mg/kg iv over 30 min (max. 50 mg) og derefter 0,5 mg/kg iv. over 60 min (i alt max. 100 mg).</p> <p><b>Tenecteplase:</b> Enkelt vægtjusteret i.v. bolus:<br/>&lt; 60 kg 30 mg<br/>60-69 kg 35 mg<br/>70-79 kg 40 mg<br/>80-89 kg 45 mg<br/>≥90 kg 50 mg<br/>Det anbefales at halvere dosis ved alder ≥75 år.</p> |           |



|                        |  |
|------------------------|--|
|                        | <p>Ved al fibrinolysebehandling af STEMI skal der gives supplerende behandling med <b>ASA</b> (150-300 mg straks, efterfulgt af 75 mg dgl.), <b>clopidogrel</b> (600 mg straks, efterfulgt af 75 mg dgl.) og <b>LMH</b> initialt eks. Enoxaparin 30 mg i.v. efterfulgt 15 min senere af 1 mg/kg (ved alder <math>\geq 75</math> år: 0,75 mg/kg) s.c. x 2 dagligt. i max. 8 dage. De første 2 s.c.-injektioner bør ikke overstige 100 mg pr injektion.</p> <p><b>Alternativt til LMH gives UFH</b> i.v. bolus på 60 IE/kg (højest 4000 IE) initialt efterfulgt af i.v. vedligeholdelsesinfusion på 12 IE/kg/time (højest 1000 IE/time) i 24-48 timer. APTT kontrolleres efter 3, 6 12, og 24 timer, og der tilstræbes et APTT-niveau på på 1,5 – 2,0 gange øvre referenceværdi.</p> <p><b>Lungeemboli hos patienter med høj mortalitetsrisiko</b><br/> <b>Alteplase:</b> 10 mg iv som bolus efterfulgt af 90 mg som infusion over 2 timer. Ved vægt &lt;65 kg må totaldosis ikke overstige 1,5 mg/kg. Efter infusionen gives UFH eller LMH i terapeutisk dosering som beskrevet ovenfor.</p> <p><b>Akut iskæmisk apopleksi</b><br/> Alteplase: 0,9 mg/kg legemsvægt, højest 90 mg iv over 60 min. 10% af dosis gives som bolus. Behandlingen skal påbegyndes &lt;4,5 timer fra symptomdebut. Administration af acetylsalicylsyre og heparin skal undgås i de første 24 timer efter behandlingen.</p> <p><b>Tromboserede intravenøse katetre og AV-shunts</b><br/> <b>Alteplase:</b> Instillation af 2 mg<br/> Rekanalisation kræver undertiden 2-3 instillationer med 30 min. interval.</p> |
| <b>Monitorering</b>    | Ingen<br>Ved samtidig anvendelse af heparin måles APTT   |
| <b>Blødningsrisiko</b> | Alle ikke-akutte indgreb bør udskydes til 24-36 timer efter behandlingsophør.<br>På grund af blødningsrisiko påbegyndes antitrombotisk behandling efter fibrinolyse i forbindelse med akut iskæmisk apopleksi først efter 24 timer.  |
| <b>Elimination</b>     | Halveringstider:<br>Alteplase: 5 min<br>Tenecteplase: 25 min.  |
| <b>Antidot</b>         | Tranexamsyre hæmmer aktiveringen af plasminogen og i høje doser ligeledes plasmin direkte. 1 gram kan gives i.v. til ophævelse af fibrinolyseaktiviteten.<br>Den behandlingsinducerede mangel på fibrinogen og faktor VIII substitueres derefter ved infusion af friskfrosset plasma og evt. fibrinogenkoncentrat ved klinisk relevant blødning.   |
| <b>Litteratur</b>      | [9,315–318].   |

# Referencer

- Nielsen JD, Husted SE, Münster A-MB. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. Retningslinje 2016 [Internet]. 2016 nov s. 143. Report No.: 3. Tilgæet fra: [https://dsth.dk/pdf/PRAB\\_2016\\_WEB.pdf](https://dsth.dk/pdf/PRAB_2016_WEB.pdf)
- Adelborg K, Grove EL, Sundbøll J, et al. Sixteen-year nationwide trends in antithrombotic drug use in Denmark and its correlation with landmark studies. *Heart* 2016;102:1883-9.
- Husted SE, Grove EL et al. Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Selskab for Apopleksi, Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, et al. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme. "Trombokardiologi" [Internet]. 2012 s. 72. Tilgæet fra: [https://www.cardio.dk/media/com\\_reditem/files/customfield/item/6687/Vejledning%203-2012-Trombokardiologi-WEB.pdf](https://www.cardio.dk/media/com_reditem/files/customfield/item/6687/Vejledning%203-2012-Trombokardiologi-WEB.pdf)
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
- Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, et al. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke* 2020;51:2435-44.
- Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol* 2019;76:1466.
- Mathiasen AB, Høfsten, Dan Eik, Egholm, Gro, et al. Akut koronar syndrom [Internet]. Tilgæet fra: <https://nbv.cardio.dk/aks>
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet* 2013;382:1714-22.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Lip GYH, Windecker S, Huber K, 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;35:3155-79.
- Lv M, Jiang S, Wu T, et al. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants combined with antiplatelet drugs for patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular* 2022;30:97-104.
- Hussain MA, Wheatcroft M, Nault P, et al. COMPASS for Vascular Surgeons: Practical Considerations. *Current Opinion in Cardiology* 2019;34:178-84.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2021;42:373-498.
- Dalgaard F, Risum N, Kristiansen SB, et al. Atrieflimren og atrieflagren [Internet]. Tilgæet fra: <https://nbv.cardio.dk/af>
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation: A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. *Stroke* 2010;41:2731-8.
- Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, et al. Risk of ischemic stroke and utility of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:1003-9.
- Wu VC-C, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:534-40.
- Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002;325:1022-5.
- Grove EL, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Effectiveness and safety of self-managed oral anticoagulant therapy compared with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep* 2018;8:15805.
- Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology in Review* 2016;24:218-23.
- Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease—Native and Prosthetic. *Chest* 2004;126:457S-482S.
- Chan V, Jamieson WRE, Lam B-K, et al. Influence of the On-X mechanical prosthesis on intermediate-term major thromboembolism and hemorrhage: A prospective multicenter study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010;140:1053-1058.e2.
- Chambers JB, Pomar JL, Mestres CA, et al. Clinical event rates with the On-X bileaflet mechanical heart valve: A multicenter experience with follow-up to 12 years. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013;145:420-4.
- Christensen TD, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Self-Management of Anticoagulant Therapy in Mechanical Heart Valve Patients: A Matched Cohort Study. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016;101:1494-9.
- Frederiksen CA, Fosbøl EL, Joseph G, et al. Hjerteklapygdom [Internet]. Tilgæet fra: <https://nbv.cardio.dk/hjerteklapygdom>
- Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: Interim results from the Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147:1202-1211.e2.
- ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 2021;42:2265-9.
- Chan NC, Stehouwer AC, Hirsh J, et al. Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost* 2015;114:1049-57.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- Rinaldi I, Amin IF, Shufiyani YM, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rivaroxaban and Enoxaparin as Thromboprophylaxis Agents for Orthopedic Surgery—Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM* 2022;11:4070.
- Petersen PB, Lindberg-Larsen M, Jørgensen CC, et al. Venous thromboembolism after fast-track elective revision hip and knee arthroplasty – A multicentre cohort study of 2814 unselected consecutive procedures. *Thrombosis Research* 2021;199:101-5.
- Vendler MMI, Haidari TA, Waage JE, et al. Incidence of venous thromboembolic events in enhanced recovery after surgery for colon cancer: a retrospective, population-based cohort study. *Colorectal Dis* 2017;19:0393-401.
- Center for Fast-Track Hip and Knee Replacement [Internet]. [henvist 9 maj 2023]. Tilgæet fra: <https://fast-track.health/>
- Becattini C, Pace U, Pirozzi F, et al. Rivaroxaban vs placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Blood* 2022;140:900-8.
- Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, et al. A Randomized Study on 1-Week Versus 4-Week Prophylaxis for Venous Thromboembolism After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery* 2014;259:665-9.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019;43:659-95.
- Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long-term risk of recurrence after discontinuing anticoagulants for a first unprovoked venous thromboembolism: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:016950.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Elastic compression stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome in patients with and without residual vein thrombosis and/or popliteal valve reflux. *haematol* 2021;107:303-6.
- Heit JA, Ashrani AA, Crusan DJ, et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117:390-400.
- Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959-69.
- White R, Zhou H, Romano P. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-55.

47. Rasmussen MS, Dorff MH, Holt MI, et al. Cancer og venøs tromboembolisme. Retningslinje 2020 [Internet]. 2020 s. 1-34. Tilgæet fra: [https://dsth.dk/pdf/CAT\\_2020.pdf](https://dsth.dk/pdf/CAT_2020.pdf)
48. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, et al. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost* 2017;117:1040-51.
49. Pengo V, Del Ross T, Ruffatti A, et al. Lupus anticoagulant identifies two distinct groups of patients with different antibody patterns. *Thrombosis Research* 2018;172:172-8.
50. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118:4714-8.
51. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
52. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2019;171:685.
53. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:55-9.
54. Kodama J, Seki N, Fukushima C, et al. Elevated preoperative plasma D-dimer levels and the incidence of venous thromboembolism in Japanese females with gynecological cancer. *Oncol Lett* 2013;5:299-304.
55. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, et al. Preoperative 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;52:446-51.
56. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, et al. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:715878.
57. Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17 Suppl 3:304-12.
58. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:107602961983805.
59. Pannucci CJ, Swistun L, MacDonald JK, et al. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis. *Annals of Surgery* 2017;265:1094-103.
60. Fuentes H, Paz L, Al-Ogaili A, et al. Validation of a Patient-Completed Caprini Risk Score for Venous Thromboembolism Risk Assessment. *TH Open* 2017;01:e106-12.
61. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening. *Clinics in Laboratory Medicine* 2014;34:453-77.
62. Watson H, Greaves M. Can We Predict Bleeding? *Semin Thromb Hemost* 2008;34:097-103.
63. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures.: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008;140:496-504.
64. Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2022;76:1291-305.
65. Lebreton A, Sinegre T, Lecompte T, et al. Thrombin Generation and Cirrhosis: State of the Art and Perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:693-703.
66. Shenoy A, Louissaint J, Shannon C, et al. Viscoelastic Testing Prior to Non-surgical Procedures Reduces Blood Product Use Without Increasing Bleeding Risk in Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2022;67:5290-9.
67. Allaire M, Walter A, Sutter O, et al. TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2020;44:249-63.
68. Kang SH, Yim HJ, Kim SY, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy Is Associated With Reduction of Early Bleeding Risk After Prophylactic Endoscopic Variceal Band Ligation: A Retrospective Cohort Study. *Medicine* 2016;95:e2903.
69. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1927-36.
70. Biolato M, Vitale F, Galasso T, et al. Minimum platelet count threshold before invasive procedures in cirrhosis: Evolution of the guidelines. *World J Gastrointest Surg* 2023;15:127-41.
71. Terrault N, Chen Y-C, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018;155:705-18.
72. Northup PG, Lisman T, Roberts LN. Treatment of bleeding in patients with liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2021;19:1644-52.
73. Simonetto DA, Piccolo Serafim L, Gallo De Moraes A, et al. Management of Sepsis in Patients With Cirrhosis: Current Evidence and Practical Approach. *Hepatology* 2019;70:418-28.
74. Lisman T, Kleiss S, Patel VC, et al. In vitro efficacy of pro- and anticoagulant strategies in compensated and acutely ill patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:1988-96.
75. Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. *Chest* 2011;139:69-79.
76. Thekkedath UR, Chirananthavat T, Leypoldt JK, et al. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol* 2006;81:915-26.
77. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of Bleeding in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis* 2009;22:279-86.
78. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:513-20.
79. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, et al. Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes. *Ann Pharmacother* 2021;55:711-22.
80. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:81-7.
81. Nielsen JD, Hermann TS, Husum D, et al. Perioperativ heparin bridging er sjældent indiceret. *Ugeskr Laeger* 2021;183:V03210249.
82. 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.
83. Beinart R, Abu Sham'a R, Segev A, et al. The incidence and clinical predictors of early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2010;159:118-24.
84. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology* 2017;34:332-95.
85. Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Vejledning om transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter [Internet]. 2019 feb s. 1-24. Tilgæet fra: <https://dski.dk/wp-content/uploads/2019/03/dski-vejledning-bloedning-2018-baggrundsnotat-version3-0-januar2019-final.pdf>
86. Lethagen S. Desmopressin in Mild Hemophilia A: Indications, Limitations, Efficacy, and Safety. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:101-6.
87. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, redaktør. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2016 [henvist 14 december 2022];2018. Tilgæet fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007871.pub3>
88. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, et al. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:114.
89. Deppe A-C, Weber C, Zimmermann J, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *Journal of Surgical Research* 2016;203:424-33.
90. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019;72:297-322.
91. Korpálová B, Samoš M, Bolek T, et al. ROTEM Testing for Direct Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:815-23.
92. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469-73.
93. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, et al. Anaphylactoid Reactions to Vitamin K. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2001;11:175-83.
94. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal* 2019;4:294-306.
95. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents: Reversal of anticoagulant and antiplatelet agents. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011;9:1705-12.
96. Nagalla S, Sarode R. Role of Platelet Transfusion in the Reversal of Anti-Platelet Therapy. *Transfusion Medicine Reviews* 2019;33:92-7.
97. Ortega-Paz L, Giordano S, Franchi F, et al. Clinical and Pre-Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bentracimab. *Clin Pharmacokinet* [Internet] 2023 [henvist 1 maj 2023]; Tilgæet fra: <https://link.springer.com/10.1007/s40262-023-01245-3>
98. Bhatt DL, Pollack CV, Mazer CD, et al. Bentracimab for Ticagrelor Reversal in Patients Undergoing Urgent Surgery. *NEJM Evidence* [Internet] 2022 [henvist 1 maj 2023];1. Tilgæet fra: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100047>
99. O'Donnell JS, Baker RI. Low von Willebrand Disease: A Bleeding Disorder of Unknown Cause? *Hamostaseologie* 2023;43:044-51.

100. Desborough MJR, Oakland KA, Landoni G, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017;15:263-72.
101. Andersen LK, Hvas A-M, Hvas CL. Effect of Desmopressin on Platelet Dysfunction During Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2021;34:1026-46.
102. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD001886.
103. Heyns M, Knight P, Steve AK, et al. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. *Annals of Surgery* 2021;273:75-81.
104. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg* 2021;156:e210884.
105. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023;27:80.
106. Brekelmans MPA, Ginkel K van, Daams JG, et al. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:118-29.
107. Lipari L, Yang S, Milligan B, et al. Emergent reversal of oral factor Xa inhibitors with four-factor prothrombin complex concentrate. *The American Journal of Emergency Medicine* 2020;38:2641-5.
108. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, et al. Results of the CONTROL Trial: Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII in the Management of Refractory Traumatic Hemorrhage. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care* 2010;69:489-500.
109. Levi M, Levy JH, Andersen HF, et al. Safety of Recombinant Activated Factor VII in Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-800.
110. Herman DD, Thomson CC, Brosnhan S, et al. Risk of bleeding in patients undergoing pulmonary procedures on antiplatelet or anticoagulants: A systematic review. *Respiratory Medicine* 2019;153:76-84.
111. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006;129:734-7.
112. Singh M, Mehta N, Murthy UK, et al. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010;71:998-1005.
113. Greuter L, Ullmann M, Mariani L, et al. Effect of preoperative antiplatelet or anticoagulation therapy on hemorrhagic complications in patients with traumatic brain injury undergoing craniotomy or craniectomy. *Neurosurgical Focus* 2019;47:E3.
114. Yang J, Liu Q, Mo S, et al. The Effect of Preoperative Antiplatelet Therapy on Early Postoperative Rehemorrhage and Outcomes in Patients With Spontaneous Intracranial Hematoma. *Front Aging Neurosci* 2021;13:681998.
115. Poon MTC, Rea C, Koliass AG, et al. Influence of Antiplatelet and Anticoagulant Drug Use on Outcomes after Chronic Subdural Hematoma Drainage. *Journal of Neurotrauma* 2021;38:1177-84.
116. Mongardi L, Dones F, Mantovani G, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid in Chronic Subdural Hematomas: A Neurosurgeon's Sword of Damocles. *Front Neurol* 2020;11:550084.
117. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European Heart Journal* 2022;ehac270.
118. Hanken H, Tieck F, Kluwe L, et al. Lack of evidence for increased postoperative bleeding risk for dental osteotomy with continued aspirin therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2015;119:17-9.
119. Winkler KP, Beaulieu R, Beville L, et al. Effects of Aspirin on Postoperative Bruising and Bleeding Complications in Upper Eyelid Surgery. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 2020;36:575-8.
120. Gelli M, Allard MA, Farges O, et al. Use of aspirin and bleeding-related complications after hepatic resection. *British Journal of Surgery* 2018;105:429-38.
121. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in Patients With Previous Percutaneous Coronary Intervention Undergoing Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237-44.
122. Rychen J, Saemann A, Fingerlin T, et al. Risks and benefits of continuation and discontinuation of aspirin in elective craniotomies: a systematic review and pooled-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2023;165:39-47.
123. Hansson EC, Jeppsson A. Platelet inhibition and bleeding complications in cardiac surgery: A review. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2016;50:349-54.
124. Kearon C, Hirsh J. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. *Arch Intern Med* 2003;163:2532-3; author reply 2533.
125. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
126. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2021;373:n1205.
127. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest* 2022;162:e207-43.
128. Paikin JS, Hirsh J, Chan NC, et al. Timing the First Postoperative Dose of Anticoagulants. *Chest* 2015;148:587-95.
129. Hjällström L, Labaf A. Prophylactic doses of low-molecular weight heparin as periprocedural bridging therapy in mechanical heart valve patients. *Thrombosis Research* 2018;163:180-4.
130. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
131. Lindhoff-Last E, Birschmann I, Bidentharn AJ, et al. Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Emergency Situations—Results of the Prospective Observational RADOA-Registry (Reversal Agent Use in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists Registry). *Pharmaceuticals* 2022;15:1437.
132. Knol S, Mallo M, Tromp Meesters R, et al. The effect of stopping phenprocoumon 5 days preoperatively: A retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:85-8.
133. van Geest-Daelderop JHH, Hutten BA, Péquériau NCV, et al. Invasive procedures in the outpatient setting: managing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2007;98:747-55.
134. Klompmaier P, Bemelmans RHH, Bins S, et al. The effect of oral vitamin K on the pre-operative reversal of vitamin K antagonists in elective noncardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2023;40:54-74.
135. Jensen CF, Christensen TD, Møgaard M, et al. Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: warfarin versus phenprocoumon. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:276-81.
136. Kuo H, Liu F, Chen J, et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology* 2020;43:441-9.
137. Kim T-H, Kim J-Y, Mun H-S, et al. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:182-90.
138. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2018;43:263-309.
139. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions—Part II: Recommendations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2019;30:1168-1184.e1.
140. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
141. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace* 2021;23:1612-76.
142. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost* 2019;17:1966-72.
143. Clark NP, Douketis JD, Hasselblad V, et al. Predictors of perioperative major bleeding in patients who interrupt warfarin for an elective surgery or procedure: Analysis of the BRIDGE trial. *American Heart Journal* 2018;195:108-14.
144. Wagner J, Lock JF, Kastner C, et al. Perioperative management of anticoagulant therapy. *Innovative Surgical Sciences* 2019;4:144-51.
145. Wang T, Sanfilippo KM, Douketis J, et al. Peri-procedure management of antithrombotic agents and thrombocytopenia for common procedures in oncology: Guidance from the SSC of the ISTH. *J of Thrombosis Haemost* 2022;20:3026-38.
146. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871-98.
147. Doherty, John U. 2017 ACC Expert Consensus Dokument Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871-98. Online Appendix. Common Procedures and Associated Procedural Bleed Risk. [Internet]. [henvist 3 februar 2023]. Tilgæt fra: [http://jaccjacc.acc.org/Clinical\\_Document/PMAC\\_Online\\_Appendix.pdf](http://jaccjacc.acc.org/Clinical_Document/PMAC_Online_Appendix.pdf)
148. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37:189-97.
149. Yu WS, Jung HS, Lee JG, et al. Safety of thoracoscopic surgery for lung cancer without interruption of anti-platelet agents. *J Thorac Dis* 2015;7:2024-32.
150. Media A, de Paoli F, Pilegaard H, et al. Epidural analgesia and abnormal coagulation in patients undergoing minimal invasive repair of pectus excavatum. *Ann Card Anaesth* 2022;25:153.



151. Shah S, Nayfeh T, Hasan B, et al. Perioperative Management of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants: a Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2022;50012369222042027.
152. Biancari F, Mariscalco G, Gherli R, et al. Variation in preoperative antithrombotic strategy, severe bleeding, and use of blood products in coronary artery bypass grafting: results from the multicentre E-CABG registry. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes* 2018;4:246-57.
153. Altınay L, Çetin E. The comparison between the effects of aspirin and clopidogrel monotherapy on postoperative bleeding in diabetic patients after off-pump coronary artery bypass surgery. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2021;22:975.
154. Aboul-Hassan SS, Stankowski T, Marczak J, et al. The use of preoperative aspirin in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2017;32:758-74.
155. Dean KR, Pavuluri H, Fox S, et al. The Impact of Antithrombotic Medications on Postoperative Bleeding Events Following Hemorrhoidectomy. *The American Surgeon* 2022;000313482211243.
156. Sakamoto Y, Fujikawa T, Kawamura Y. Safety of elective laparoscopic cholecystectomy in patients with antiplatelet therapy: Lessons from more than 800 operations in a single tertiary referral institution. *Asian J Endosc Surg* 2020;13:33-8.
157. Li J, Wang M, Cheng T. The safe and risk assessment of perioperative antiplatelet and anticoagulation therapy in inguinal hernia repair, a systematic review. *Surg Endosc* 2019;33:3165-76.
158. Lock JF, Ungeheuer L, Borst P, et al. Markedly increased risk of postoperative bleeding complications during perioperative bridging anticoagulation in general and visceral surgery. *Perioper Med* 2020;9:39.
159. 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.
160. Larson BJG, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest* 2005;127:922-7.
161. 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.
162. Mussa M, Chikkalur P, Isbister J, et al. Interruption of long-term warfarin is not necessary in patients undergoing total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedics* 2020;17:139-43.
163. Sardenberg T, Deienno FS, Miranda R de F, et al. Hand and wrist surgery without suspending warfarin or oral antiplatelet - systematic review. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)* 2017;52:390-5.
164. Jang C-Y, Kwak D-K, Kim D-H, et al. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:124.
165. Bauersachs R, Wu O, Hawkins N, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Other Therapies Used in Patients with Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. De Luca L, redaktør. *Cardiovascular Therapeutics* 2021;2021:1-11.
166. Espinola-Klein C, Weißer G, Schmitt V, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:927645.
167. Willems LH, Maas DPMSM, Kramers K, et al. Antithrombotic Therapy for Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Drugs* 2022;82:1287-302.
168. Ji X, Zhao Y, Zhang L, et al. Benign prostatic hyperplasia wound after surgical removal in subjects on anticoagulant or antiplatelet therapy: A meta analysis. *International Wound Journal* 2022;19:1990-9.
169. Ning Y-J, Wan Z-X, Meng J, et al. A systemic review and meta-analysis of the effects of perioperative anticoagulant and antiplatelet therapy on bleeding complications in robot-assisted prostatectomy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2022;26:2085-97.
170. Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2018;73:242-51.
171. Ito T, Derweesh IH, Ginzburg S, et al. Perioperative Outcomes Following Partial Nephrectomy Performed on Patients Remaining on Antiplatelet Therapy. *Journal of Urology* 2017;197:31-6.
172. Beckmann A, Spalteholz J, Langer F, et al. Perioperative management of direct oral anticoagulants in patients undergoing radical prostatectomy: results of a prospective assessment. *World J Urol* 2019;37:2657-62.
173. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Urological Practice: ICUD/AUA Review Paper. *Journal of Urology* 2014;192:1026-34.
174. Granata A, Distefano G, Pesce F, et al. Performing an Ultrasound-Guided Percutaneous Needle Kidney Biopsy: An Up-To-Date Procedural Review. *Diagnostics* 2021;11:2186.
175. Mackinnon B, Fraser E, Simpson K, et al. Is it necessary to stop antiplatelet agents before a native renal biopsy? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23:3566-70.
176. Dimitropoulos K, Omar MI, Chalkias A, et al. Perioperative antithrombotic (antiplatelet and anticoagulant) therapy in urological practice: a critical assessment and summary of the clinical practice guidelines. *World J Urol* 2020;38:2761-70.
177. High R, Kavanagh A, Khavari R, et al. Outcomes in Pelvic Organ Prolapse Surgery in Women Using Chronic Anti-thrombotic Therapy: Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery 2017;23:372-6.
178. Lavikainen LI, Guyatt GH, Lee Y, et al. Systematic reviews of observational studies of Risk of Thrombosis and Bleeding in General and Gynecologic Surgery (ROTBIGGS): introduction and methodology. *Syst Rev* 2021;10:264.
179. James AH, Sugrue R, Federspiel JJ. Novel Antithrombotic Agents in Pregnancy Anticoagulants and Antiplatelet Agents. *Clin Obstet Gynecol* 2023;66:196-207.
180. Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes: A survey of 1075 cases from EUROAPS registry. *European Journal of Anaesthesiology* 2021;38:916-22.
181. Mongardi L, Dones F, Mantovani G, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid in Chronic Subdural Hematomas: A Neurosurgeon's Sword of Damocles. *Front Neurol* 2020;11:550084.
182. Younsi A, Riemann L, Habel C, et al. Relevance of comorbidities and antithrombotic medication as risk factors for reoperation in patients with chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev* 2022;45:729-39.
183. Rashidi A, Leins F, Sandalcioglu IE, et al. Impact of acetylsalicylic acid (ASA) on postoperative hemorrhage in spinal lumbar surgery: Should preoperative ASA be discontinued for elective surgery? *Journal of the Neurological Sciences* 2021;427:117508.
184. Banat M, Wach J, Salemdawod A, et al. Antithrombotic Therapy in Spinal Surgery Does Not Impact Patient Safety-A Single Center Cohort Study. *Front Surg* 2022;8:791713.
185. Brown DG, Wilkerson EC, Love WE. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;72:524-34.
186. Strickler AG, Shah P, Bajaj S, et al. Preventing complications in dermatologic surgery: Presurgical concerns. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021;84:883-92.
187. Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, et al. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26:483-5.
188. Kramer E, Hadad E, Westreich M, et al. Lack of complications in skin surgery of patients receiving clopidogrel as compared with patients taking aspirin, warfarin, and controls. *Am Surg* 2010;76:11-4.
189. Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery. *Dermatol Ther* 2011;24:537-50.
190. Lee K, Chang M. Is It Really Safe to Discontinue Anticoagulant Treatment Before Ptosis Surgery From Serious Bleeding? *Journal of Craniofacial Surgery* 2022;33:e456-9.
191. Jakobsson S, Kamali A, Edsander Nord Å, et al. Free Flap Surgery Outcome Related to Antithrombotic Treatment Regime: An Analysis of 1000 Cases. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021;9:e3961.
192. Scherer FD, Dressler C, Valles GA, et al. Risk of complications due to antithrombotic agents in cutaneous surgery: a systematic review and meta analysis. *J Deutsche Derma Gesell* 2021;19:1421-32.
193. Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004;30:1091-4; discussion 1094.
194. Lip GYH, Durrani OM, Roldan V, et al. Peri-operative management of ophthalmic patients taking antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy in ophthalmic patients. *International Journal of Clinical Practice* 2011;65:361-71.
195. Konstantatos A. Anticoagulation and cataract surgery: a review of the current literature. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:11-8.
196. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003;110:1784-8.
197. Makuloluwa AK, Tiew S, Briggs M. Peri-operative management of ophthalmic patients on anti-thrombotic agents: a literature review. *Eye* 2019;33:1044-59.
198. Herranz-Heras JC, Alcalde-Blanco L, Cañas-Zamarra I, et al. Update on the perioperative management of antiplatelets and anticoagulants in ophthalmic surgery. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2021;96:422-9.
199. Cole SM, Patterson MB, Cupp CL. Tonsillectomy in the anticoagulated patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:589-93.
200. Hazkani I, Billings KR, Edwards E, et al. Perioperative management in chronically anticoagulated children undergoing tonsillectomy. *Pediatr Int* 2022;e15438.
201. Khadra H, Kholmatov R, Monlezun D, et al. Do anticoagulation medications increase the risk of haematoma in ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid lesions? *Cytopathology* 2018;29:565-8.
202. Stahl F, Rühl H, Goldmann G, et al. Perioperatives Gerinnungsmanagement in der HNO-Heilkunde. *HNO* 2022;70:705-14.
203. Kennedy MM, Abdel-Aty Y, Butterfield R, et al. Is Continued Perioperative Antithrombotic Therapy Safe When Performing Open Tracheostomy? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2023;000348942211478.
204. Saba ES, Higgins MK, Heyes R, et al. Is Continued Perioperative Antithrombotic Therapy Safe When Performing Direct Microlaryngoscopy? *The Laryngoscope* 2020;130:2853-8.

205. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-9.
206. 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;103:130-1; author reply 131-132.
207. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, 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;40:401-30.
208. Breivik H, Bang U, Jalonen J, et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:16-41.
209. Cullen DJ, Bogdanov E, Httut N. Spinal epidural hematoma occurrence in the absence of known risk factors: a case series. *J Clin Anesth* 2004;16:376-81.
210. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
211. Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:317-29.
212. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, 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;35:64-101.
213. Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, et al. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:139-46.
214. Benzon HT, Avram MJ, Green D, et al. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013;111 Suppl 1:196-113.
215. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, 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;27:92-137.
216. Kietaiabl S, Ferrandis R, Godier A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *European Journal of Anaesthesiology* 2022;39:100-32.
217. 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;111:100-4.
218. Ain RJ, Vance MB. Epidural hematoma after epidural steroid injection in a patient withholding enoxaparin per guidelines. *Anesthesiology* 2005;102:701-3.
219. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, 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;28:172-97.
220. Odoom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anaesthesia* 1983;38:254-9.
221. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, et al. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res* 2007;456:133-7.
222. 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.
223. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2017;1.
224. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Gut* 2021;70:1611-28.
225. Kobayashi T, Takeuchi M, Hojo Y, et al. Risk of delayed bleeding after hot snare polypectomy and endoscopic mucosal resection in the colorectum with continuation of anticoagulants. *J Gastrointest Oncol* 2021;12:1518-30.
226. Kwok A, Faigel DO. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3085-97; quiz 3098.
227. Chan A, Philpott H, Lim AH, et al. Anticoagulation and antiplatelet management in gastrointestinal endoscopy: A review of current evidence. *WJGE* 2020;12:408-50.
228. Yao MD, von Rosenvinge EC, Groden C, et al. Multiple endoscopic biopsies in research subjects: safety results from a National Institutes of Health series. *Gastrointest Endosc* 2009;69:906-10.
229. Sorbi D, Norton I, Conio M, et al. Postpolypectomy lower GI bleeding: descriptive analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:690-6.
230. DiPrima RE, Barkin JS, Blinder M, et al. Age as a risk factor in colonoscopy: fact versus fiction. *Am J Gastroenterol* 1988;83:123-5.
231. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:283-7.
232. Matsumura T, Arai M, Maruoka D, 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.
233. Gerson LB, Gage BF, Owens DK, et al. Effect and outcomes of the ASGE guidelines on the perendoscopic management of patients who take anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1717-24.
234. Hui AJ, Wong RMY, Ching JYL, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:44-8.
235. Kim HS, Kim TI, Kim WH, et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1333-41.
236. Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, et al. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008;40:115-9.
237. Jaruvongvanich V, Assavapongpaiboon B, Wijarnpreecha K, et al. Heparin-bridging therapy and risk of post-polypectomy bleeding: Meta-analysis of data reported by Japanese colonoscopists. *Digestive Endoscopy* 2017;29:743-8.
238. Youafi M, Gostout CJ, Baron TH, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1785-9.
239. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy* 2011;43:445-61.
240. Watanabe K, Nagata N, Yanagisawa N, et al. Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines. *Surg Endosc* 2021;35:317-25.
241. Albéniz E, Gimeno-García AZ, Fraile M, et al. Clinical validation of risk scoring systems to predict risk of delayed bleeding after EMR of large colorectal lesions. *Gastrointestinal Endoscopy* 2020;91:868-878.e3.
242. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;83:3-16.
243. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, et al. Safety of Short-Term Discontinuation of Antiplatelet Therapy in Patients With Drug-Eluting Stents. *Circulation* 2009;119:1634-42.
244. Faccioloongo N, Patelli M, Gasparini S, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71:8-14.
245. Jenssen C, Brkljacic B, Hocke M, et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part VI - Ultrasound-Guided Vascular Interventions. *Ultraschall Med* 2016;37:473-6.
246. Wang K-X, Ben Q-W, Jin Z-D, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;73:283-90.
247. Kozak EA, Brath LK. Do "screening" coagulation tests predict bleeding in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy with biopsy? *Chest* 1994;106:703-5.
248. Herth FJF, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002;122:1461-4.
249. Cordasco EM, Mehta AC, Ahmad M. Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years' Cleveland clinic experience and review of the literature. *Chest* 1991;100:1141-7.
250. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. *British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax* 2001;56 Suppl 1:i1-21.
251. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, et al. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993;104:1025-8.
252. Nandagopal L, Veeraputhiran M, Jain T, et al. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2016;56:344-8.
253. Abuqayyas S, Raju S, Bartholomew JR, et al. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Eur Respir Rev* 2017;26:170001.
254. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013;68:i1-44.
255. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, et al. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration* 2005;72:285-95.
256. Stather DR, MacEachern P, Chee A, et al. Safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for patients taking clopidogrel: a report of 12 consecutive cases. *Respiration* 2012;83:330-4.

257. Davidson JC, Rahim S, Hanks SE, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions—Part I: Review of Anticoagulation Agents and Clinical Considerations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2019;30:1155–67.
258. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev* 2003;26:1–49.
259. Dodd KC, Emsley HCA, Desborough MJR, et al. Periprocedural antithrombotic management for lumbar puncture: Association of British Neurologists clinical guideline. *Pract Neurol* 2018;18:436–46.
260. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2018;391:1197–204.
261. Bodilsen J, Mariager T, Vestergaard HH, et al. Association of Lumbar Puncture With Spinal Hematoma in Patients With and Without Coagulopathy. *JAMA* 2020;324:1419.
262. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Haematological Malignancies Group, redaktør. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2018 [henvist 20 februar 2023];2018.Tilgæet fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011980.pub3>*
263. Singhal A. Clarification of Lumbar Puncture Risk Categorization in Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2022;33:1121–2.
264. Patel IJ, Davidson JC, Tam AL, et al. This Is Spinal Tap. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2022;33:1122–3.
265. Kiefer D, Keller SM, Weekes A. Prospective evaluation of ultrasound-guided short catheter placement in internal jugular veins of difficult venous access patients. *Am J Emerg Med* 2016;34:578–81.
266. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. *BMJ* 2013;347:f6570.
267. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, redaktør. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2015 [henvist 21 februar 2023];2018.Tilgæet fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011447>*
268. Carino GP, Tsapenko AV, Sweeney JD. Central line placement in patients with and without prophylactic plasma. *J Crit Care* 2012;27:529.e9–13.
269. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, et al. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD010983.
270. Cavanna L, Citterio C, Di Nunzio C, et al. Central venous catheterization in cancer patients with severe thrombocytopenia: Ultrasound-guide improves safety avoiding prophylactic platelet transfusion. *mol clin onc [Internet] 2020 [henvist 13 maj 2023];Tilgæet fra: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2020.2010>*
271. Morado M, Jimenez-Yuste V, Villar A, et al. Complications of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors: CENTRAL VENOUS CATHETERS IN HAEMOPHILIACS WITH INHIBITOR. *Haemophilia* 2001;7:551–6.
272. Beathard GA, Urbanes A, Litchfield T. The Risk of Bleeding with Tunneled Dialysis Catheter Placement. *J Vasc Access* 2016;17:397–400.
273. Van Baarle FLF, Van De Weerd EK, Van Der Velden WJFM, et al. Platelet Transfusion before CVC Placement in Patients with Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2023;388:1956–65.
274. Van Baarle FLF, Tisheh A, Jhingoesingh SS, et al. Contribution of Coagulopathy on the Risk of Bleeding After Central Venous Catheter Placement in Critically Ill Thrombocytopenic Patients. *Critical Care Explorations* 2022;4:e0621.
275. Lewandowski B, Myszkka A, Migut M, et al. Analysing the effectiveness of topical bleeding care following tooth extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy-retrospective observational study. *BMC Oral Health* 2021;21:31.
276. Dézsi CA, Dézsi BB, Dézsi AD. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. *European Journal of General Practice* 2017;23:197–202.
277. Kaplovitch E, Dounaevskaia V. Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *The Journal of the American Dental Association* 2019;150:602–8.
278. Rocha AL, Souza AF, Martins MAP, et al. Oral surgery in patients under antithrombotic therapy: perioperative bleeding as a significant risk factor for postoperative hemorrhage. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2018;29:97–103.
279. Geisler T, Jorbenadze R, Popov A-F, et al. Thrombogenicity and Antithrombotic Strategies in Structural Heart Interventions and Nonaortic Cardiac Device Therapy—Current Evidence and Practice. *Thromb Haemost* 2019;119:1590–605.
280. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622–31.
281. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, 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;118:313–20.
282. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102:295–309.
283. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest* 2016;149:315–52.
284. 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;64:1479–502.
285. Dunn CJ, Jarvis B. Dalteparin: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 2000;60:203–37.
286. Ibbotson T, Goa KL. Enoxaparin: an update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2002;62:1407–30.
287. Kumar A, Talwar A, Farley JF, et al. Fondaparinux Sodium Compared With Low Molecular Weight Heparins for Perioperative Surgical Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;8:e012184.
288. Khan MY, Ponde CK, Kumar V, et al. Fondaparinux: A cornerstone drug in acute coronary syndromes. *WJC* 2022;14:40–53.
289. Moen MD, Keating GM, Wellington K. Bivalirudin: a review of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2005;65:1869–91.
290. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2021;43:825–38.
291. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
292. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
293. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–52.
294. Bortman LV, Mitchell F, Naveiro S, et al. Direct Oral Anticoagulants. An Updated Systematic Review of its Clinical Pharmacology and Clinical Effectiveness and Safety in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2022;
295. Nasiri A, AlQahtani A, Rayes NH, et al. Direct oral anticoagulant: Review article. *J Family Med Prim Care* 2022;11:4180–3.
296. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012;72:1739–53.
297. Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:521–6.
298. Alam M, Goldberg LH. Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg* 2002;28:992–8; discussion 998.
299. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
300. Christensen MB, Jimenez-Solem E, Ernst MartinT, et al. Low-dose aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular events in Denmark 1998–2018. *Sci Rep* 2021;11:13603.
301. Christiansen M, Grove EL, Hvas A-M. Contemporary Clinical Use of Aspirin: Mechanisms of Action, Current Concepts, Unresolved Questions, and Future Perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:800–14.
302. Ferraris VA, Ferraris SP. 1988: Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. Updated in 1995. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1036–7.
303. ESPRIT Study Group, Halkes PHA, van Gijn J, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–73.
304. Grove EL, Würtz M, Thomas MR, et al. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015;16:2133–47.
305. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2018;39:213–60.
306. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
307. Waite LH, Phan YL, Spinler SA. Cangrelor: a novel intravenous antiplatelet agent with a questionable future. *Pharmacotherapy* 2014;34:1061–76.
308. Bhatt DL, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Executive Committee and Investigators. Platelet inhibition with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2013;369:393–4.
309. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330–41.
310. 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;43:963–81.

311. Lecompte T, Hardy J-F. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Can J Anaesth* 2006;53:S103-112.
312. Kristensen SD, Würtz M, Grove EL, et al. Contemporary use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Thromb Haemost* 2012;107:215-24.
313. Arcangeli A, Rocca B, Salvatori G, et al. Heparin versus prostacyclin in continuous hemodiafiltration for acute renal failure: Effects on platelet function in the systemic circulation and across the filter. *Thrombosis Research* 2010;126:24-31.
314. Zusman RM, Rubin RH, Cato AE, et al. Hemodialysis Using Prostacyclin Instead of Heparin as the Sole Antithrombotic Agent. *N Engl J Med* 1981;304:934-9.
315. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2018;39:119-77.
316. Schultz J, Kjærgaard J, Olesen JB, et al. Lungeemboli og dyb venetrombose [Internet]. Tilgået fra: <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>
317. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2020;41:543-603.
318. Heo NH, Lee MR, Yang KH, et al. Short- and long-term mortality after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A propensity score-matched cohort with 5-year follow-up. *Medicine* 2021;100:e27652.



