

A close-up photograph of a ship's compass rose. The compass is mounted on a wooden structure. The face of the compass is black with white markings and text. The word "STOP" is prominently displayed in the center. Other visible markings include "FINISH WITH ENGIN", "HEAD", "HALF", and "FULL". A red banner with white text is overlaid across the middle of the image.

Når AK-behandling skal afbrydes

Jørn Dalsgaard Nielsen
Videncenter for Antikoagulant Behandling
Bispebjerg & Frederiksberg Hospitaler



Brug af antitrombotika i Danmark

- 10% af den danske befolkning får antitrombotika
 - Trombocythæmmere
 - Aspirin 63 ↓
 - ADP-receptor inhibitorer 10 ↑ Clopidogrel: patent udløbet
 - Dipyridamol 6 ↓
 - Antikoagulantia
 - Vitamin K-antagonister 16 ↓
 - Lavmolekylære hepariner 1 ↓
 - Non-VKA orale antikoagulantia 3 ↑ Nye antikoagulantia



Fra gamle til nye antitrombotika

- Gamle midler

- **Trombocythæmmere**

- Acetylsalicylsyre

Svag

- **Antikoagulantia**

- Ufraktioneret og lavmolekylært heparin
- Vitamin K-antagonister
 - Warfarin
 - Acenprocoumon

Antidoter

- Nye midler

- **Trombocythæmmere**

- ADP receptortrombocythæmmere
 - Clopidogrel (Plavix[®])
 - Prasugrel (Effient[®])
 - Ticagrelor (Brilique[®])

Stærk

- **Antikoagulantia**

- Pentasaccharider
 - Fondaparinux (Arixtra[®])
- Non-Vitamin K-antagonistiske Antikoagulantia
 - Dabigatran (Pradaxa[®])
 - Rivaroxaban (Xarelto[®])
 - Apixaban (Eliquis[®])

**Ingen
antidoter**

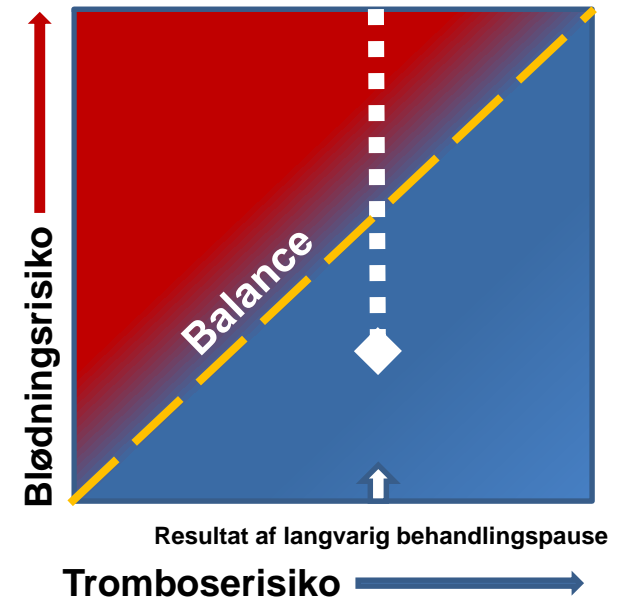


Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling

- Patienter i antitrombotisk behandling har øget risiko for blødning under og efter invasive procedurer, hvis ikke behandlingen nedreguleres perioperativt.
- Potent antitrombotisk behandling er obligatorisk for vellykket vaskulær stentning og forebyggelse af tromboemboliske tilfælde hos patienter med mekaniske hjerteklapper og andre højrisikopatienter.
- Dette indebærer, at det er vigtigt at overveje:
 - om et kirurgisk indgreb bør udsættes, eller
 - om indgrebet kan udføres under fortsat antitrombotisk behandling, eller
 - om behandlingen bør nedreguleres eller pauseres
- I tvivlstilfælde bør patienten konfereres med lægen/afdelingen, der har ordineret den antitrombotiske behandling.



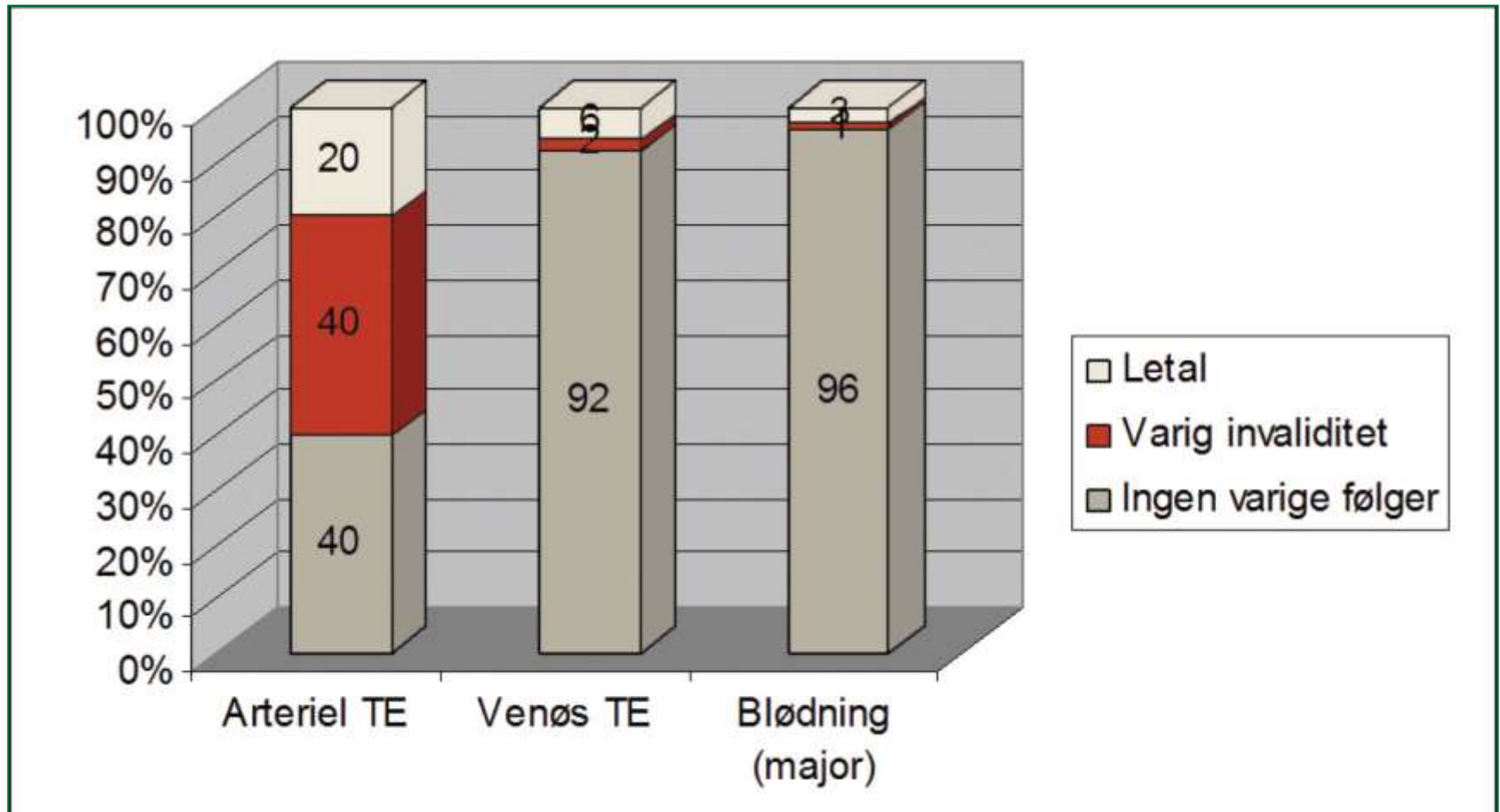
Ved kirurgiske indgreb skal man søge at bevare balancen mellem blødningsrisiko og tromboserisiko



Ved indgreb på patienter med høj tromboserisiko må man acceptere højere blødningsrisiko end normalt



Letale og invaliderende følger efter tromboemboli og blødningskomplikationer



Kearon & Hirsh. N Engl J Med 1997;336:1506-1511



Anamnestisk vurdering af risikoen for postoperativ blødning og trombose:

- Spørg patienten om eventuelle tidligere komplikationer -





Patienter med **HØJ RISIKO** for tromboembolisk komplikation ved afbrydelse af antitrombotisk behandling

❖ Høj risiko for arteriel tromboembolisk komplikation

- Mekanisk mitralklapprotese
- Mekanisk aortaklapprotese med supplerende risikofaktorer (AF, DM, hypertension, hjerteinsufficiens eller tidligere tromboemboli)
- Atrieflimren/flagren med CHA₂DS₂-VASc score 7-9
- Nylig angioplastik, arteriel insufficiens eller arteriel trombose

❖ Høj risiko for venøs tromboembolisk komplikation

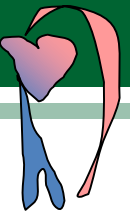
- Venøs tromboemboli, hvis nylig (<3 mdr), flere tidligere eller forekomst af højrisikofaktorer: fx cancer, mangel på antitrombin, protein C eller S, **homozygot** faktor V Leiden, cor pulmonale, posttrombotisk syndrom.

» **Retningslinjer for**

Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling

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



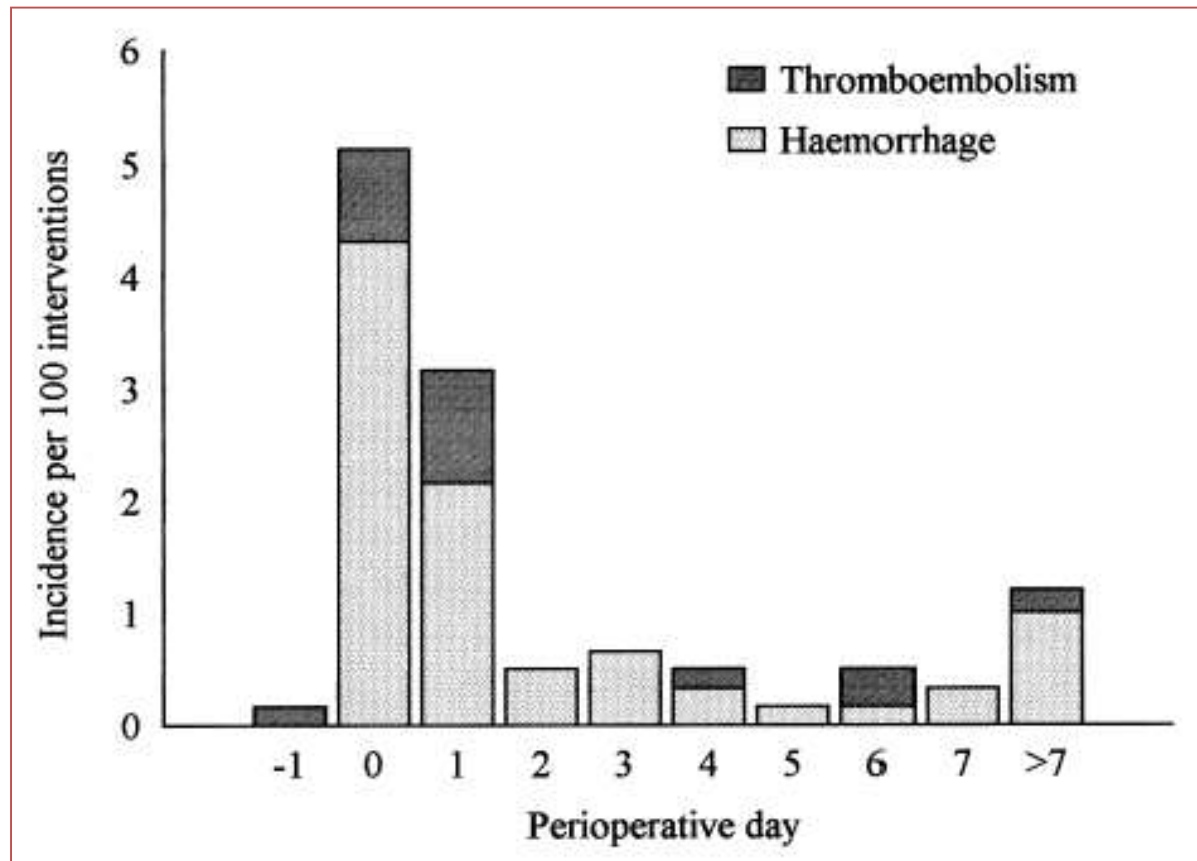


Leiden study on perioperative bleeding and thromboembolism

- Patients receiving OAC relating to mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation or myocardial infarction and underwent surgery at the Leiden University Medical Centre between 1994 and 1998 were included in the study.
- Planned preoperative INR: ≤ 2.0



Leiden study on perioperative bleeding and thromboembolism



Torn & Rosendaal. Br J Haematol 2003;123:676–82



Leiden study on perioperative bleeding and thromboembolism

On the day of surgery, the INR levels varied between 1,2 and 4,9 INR (mean 2,2 INR).

	Cases (n)	Controls (n)	Crude OR (95% CI)*	Adjusted OR (95% CI)†
Bleeding				
<2	19	55	1·0	1·0
2–3	15	38	1·1 (0·5–2·4)	1·0 (0·5–2·4)
>3	11	26	1·1 (0·4–2·9)	1·1 (0·4–2·9)
Thromboembolism				
<2	8	55	1·0	1·0
2–3	5	38	1·0 (0·3–3·6)	0·7 (0·2–2·9)
>3	1	26	0·3 (0·0–3·1)	0·3 (0·0–2·5)



Blødningsrisiko ved indgreb under vedligeholdt VKA-behandling

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko
Kataraktoperation Mundhulekirurgi Tandekstraktion Kutan kirurgi Pacemakerimplantation Ledpunktur TUR-P ved laserablation Endoskopiske lavrisikoprocedurer	Indgreb, hvor risikoen hverken er lav eller høj, f.eks.: Anlæggelse af centralt venekateter Angiografi Bronkoskopi Større kirurgi, generelt	Neuraksial blokade Neurokirurgi Endoskopiske højriskoprocedurer Leverbiopsi og andre dybe biopsier med grov kanyle Operation i områder med rig vaskularisering, inflammation eller talrige adhærencer

VKA-behandling:

INR i terapeutisk niveau (max 3,0)

INR gerne <2,0 (max 2,5)

INR <1,5



Blødningsrisiko ved endoskopi

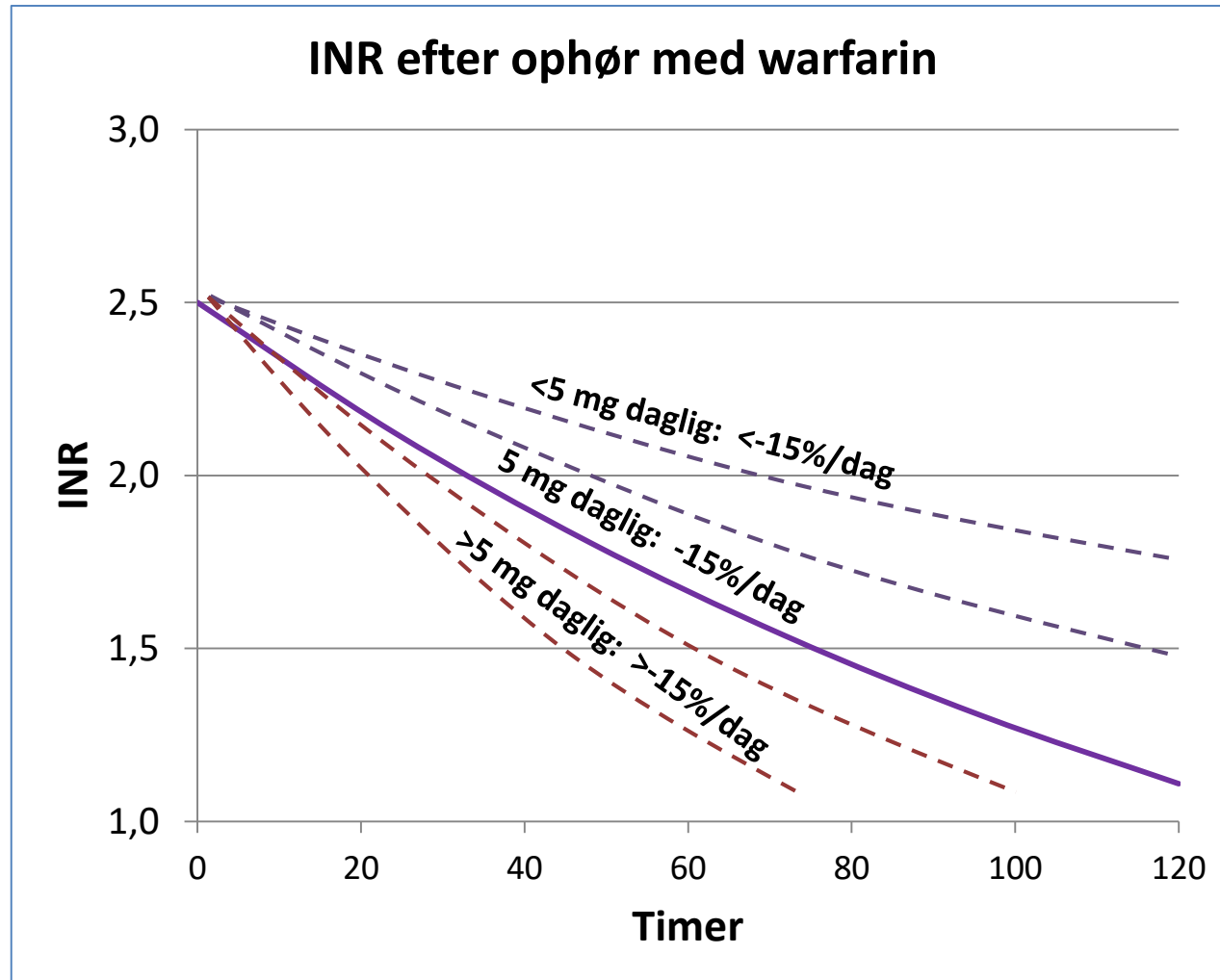
Højriskoprocedurer	Lavrisikoprocedurer
Polypektomi	Esofagogastroduodenoskopi ± biopsi
Biliær sfincterotomi	Fleksibel sigmoidoskopi ± biopsi
Pneumatisk eller bougie dilatation	Colonoskopi ± biopsi
Perkutan endoskopisk gastrostomi	Enteroskopi
Varicesklerosering eller –ligering	ERCP uden sfincterotomi
Termal ablation og koagulation	Biliær/pankreatisk stent implantation
Endoskopisk UL-guidet	Endoskopisk UL uden finnålsaspiration

Veitch et al. Gut 2008;57:1322-9

Zuckerman et al. ASGE guidelines. Gastrointest Endosc 2005;61:189–94



Ændringer i INR efter ophør med warfarin





Reversering af vitamin K-antagonister

	Tid til fuld effekt	
Stop VKA	≥3 døgn	VKA har lang halveringstid
Vitamin K	36 timer	Langsom syntese af koag.faktorer
FFP	2 timer	Optøning, infusion af stort volumen
PCC	15 min.	Indeholder alle vit.K-afhængige faktorer
rFVIIa	partiel effekt	Fortsat mangel på faktorerne II, IX og X

FFP: Frisk-frosset plasma

PCC: prothrombin complex concentrate

rFVIIa: Rekombinant faktor VIIa



Dosering af protrombinkomplekskoncentrat ved reversering af VKA-behandling

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

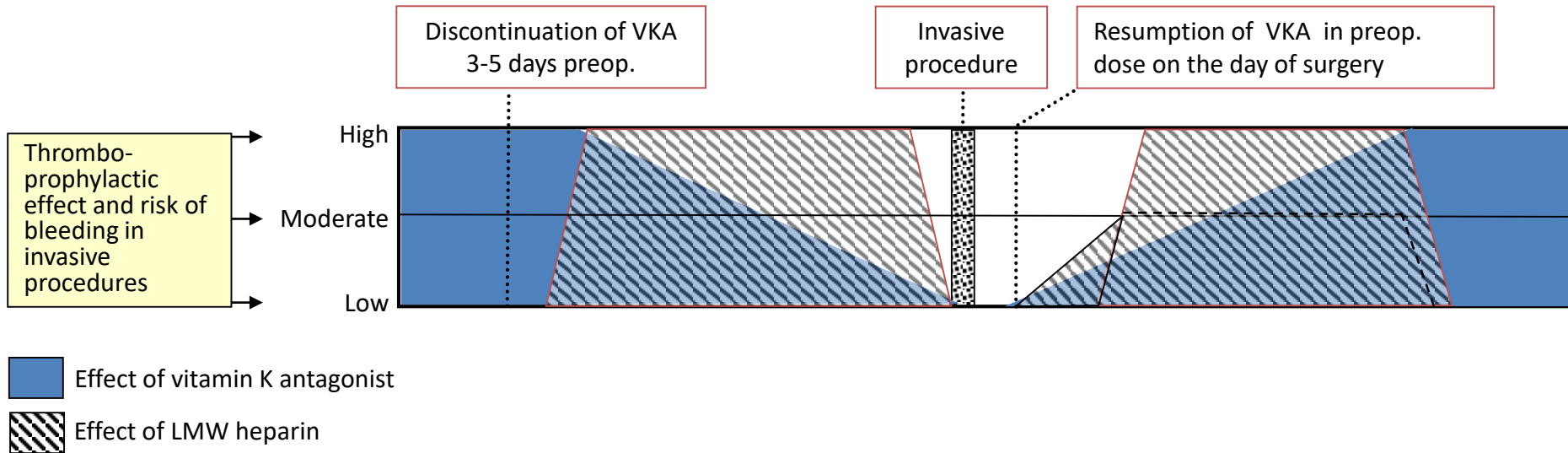
Ønsket INR	<1,5					1,5-2,5			2,0-3,0	
	1,5-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	3,1-4,0	>4,0
Initial INR	1,5-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	3,1-4,0	>4,0
40-49 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	500 IE	1000 IE	500 IE	500 IE
50-59 kg	500 IE	1000 IE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

500 IE svarer til 20 ml rekonstitueret Octaplex®.

DSTH: PRAB-rapporten 2011

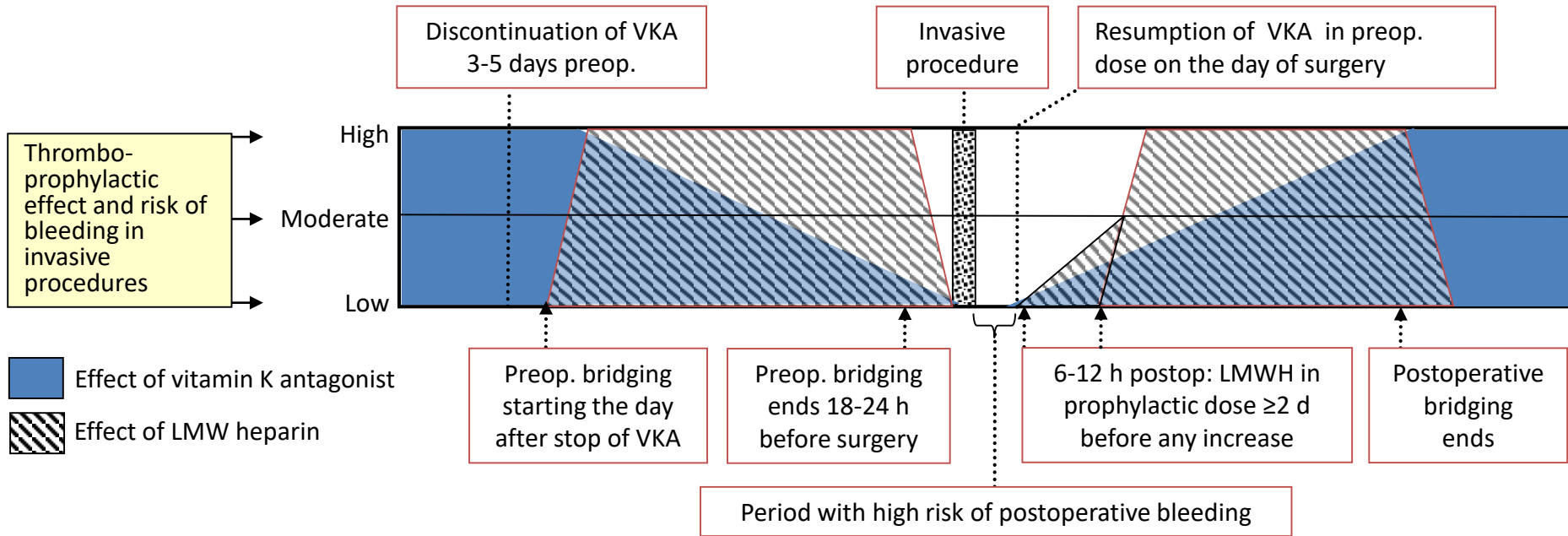


Principles of heparin bridging of VKA



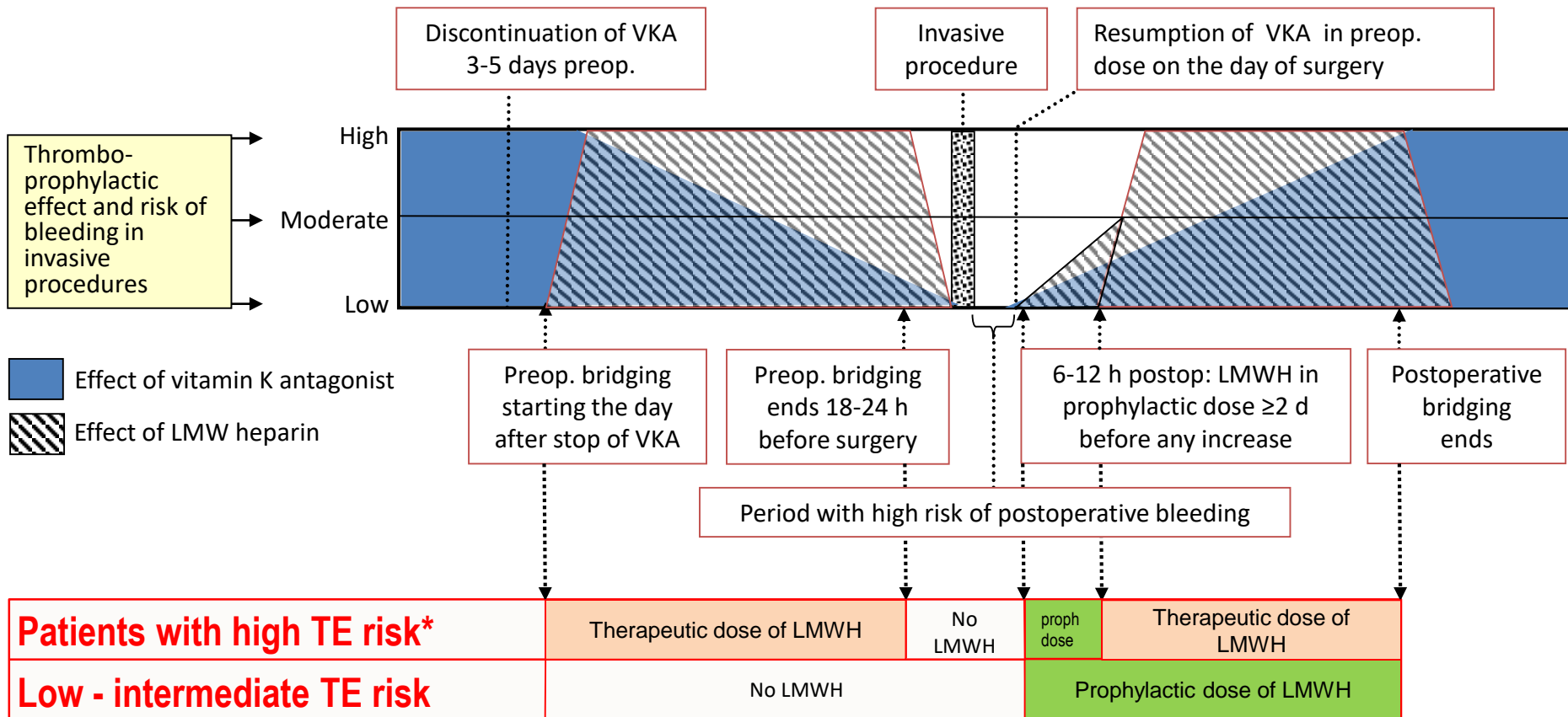


Principles of heparin bridging of VKA





Principles of heparin bridging of VKA



* Mainly patients with mechanical heart valves or recent TE

Low dose of LMWH: 4.000-5.000 IU once daily (depending on brand)
Therapeutic dose of LMWH: 100 IU/kg b.i.d.



Non-VKA oral anticoagulants (NOAC)

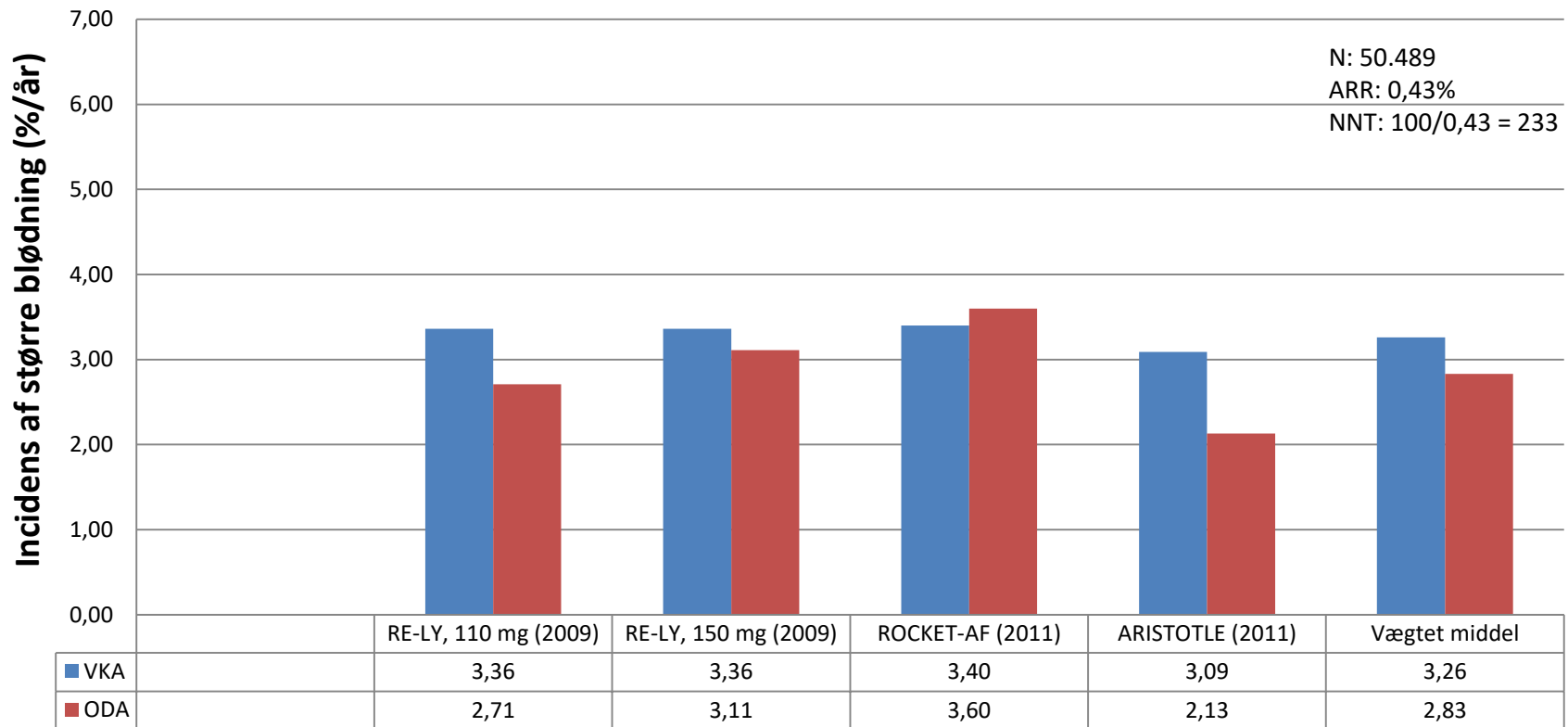
	Dabigatran etexilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Effect	Thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Prodrug	Yes	No	No
Bioavailability	6%	80%	50%
Half-life	15 hours	9 hours	12 hours
Renal clearance	80%	33%	27%
Sensitive assay (monitoring not required)	Ecarin time Hemoclot®	anti-factor Xa	anti-factor Xa
Interaction mechanisms	P-glycoprotein	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP3A4
Drugs causing increased plasma concentration	Verapamil Amiodaron Clarithromycin	Azol antimycotics Ritonavir	Azol antimycotics Ritonavir
Drugs causing decreased plasma concentration	Rifampicin Carbamazepin Phenytoin	Rifampicin Carbamazepin Phenytoin	Rifampicin Carbamazepin Phenytoin



Forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren

- resultater af randomiserede undersøgelser -

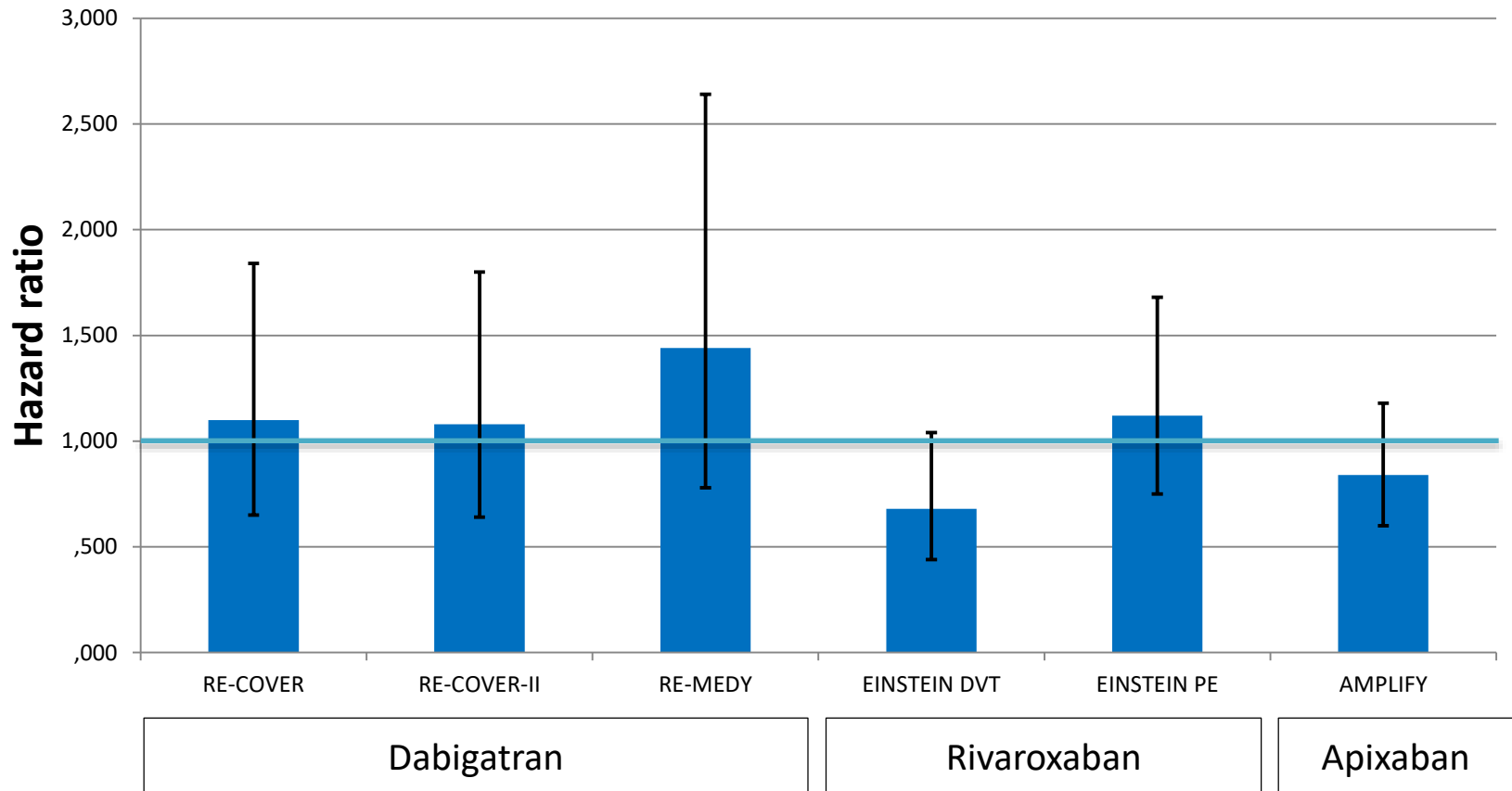
Atrieflimren - Randomiserede undersøgelser
- warfarin versus ODA -





VTE treatment: NOAC versus VKA

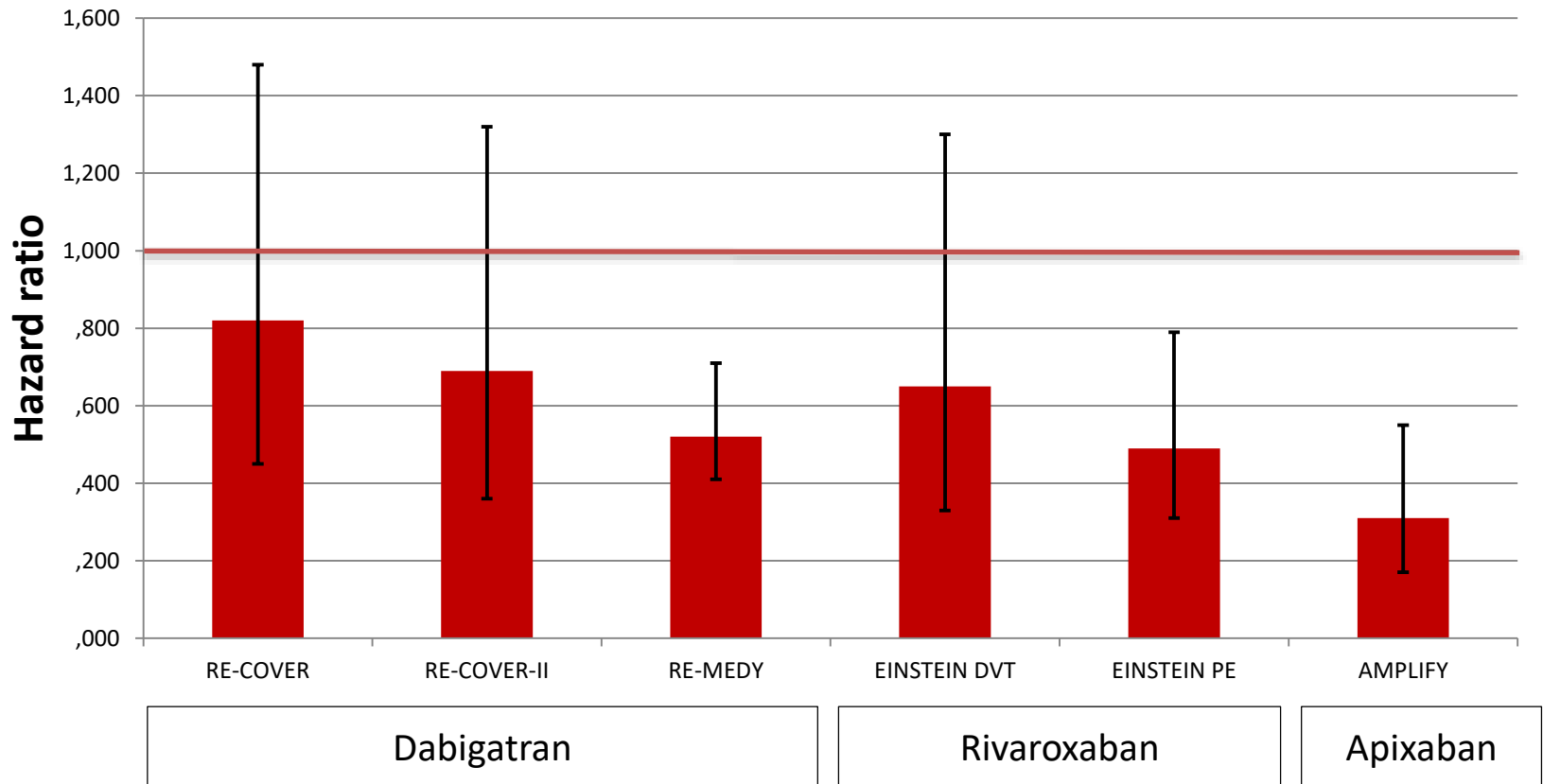
- Recurrent VTE -





VTE treatment: NOAC versus VKA

- Major bleeding -





Perioperativ regulering af NOAC

- Patienter, der er i behandling med NOAC, skal **IKKE** have heparin-bridging ved planlagt kirurgi. De skal blot holde en passende pause med NOAC inden operationen
- Elimination ved normal nyrefunktion
 - Dabigatran, $T_{1/2}$: 15 timer
 - Rivaroxaban, $T_{1/2}$: 9 timer
 - Apixaban, $T_{1/2}$: 12 timer
- Planlagte indgreb med **høj blødningsrisiko** kan udføres efter **behandlingspause af 5 halveringstiders varighed**
- Planlagte indgreb med **moderat blødningsrisiko** kan udføres efter **behandlingspause af 2-3 halveringstiders varighed**
- Behandlingen genoptages postoperativt i samme dosis som ved hofte-/knæalloplastik.
- 1-2 dage efter indgrebet øges dosis til terapeutisk dosering, såfremt patienten ikke bløder

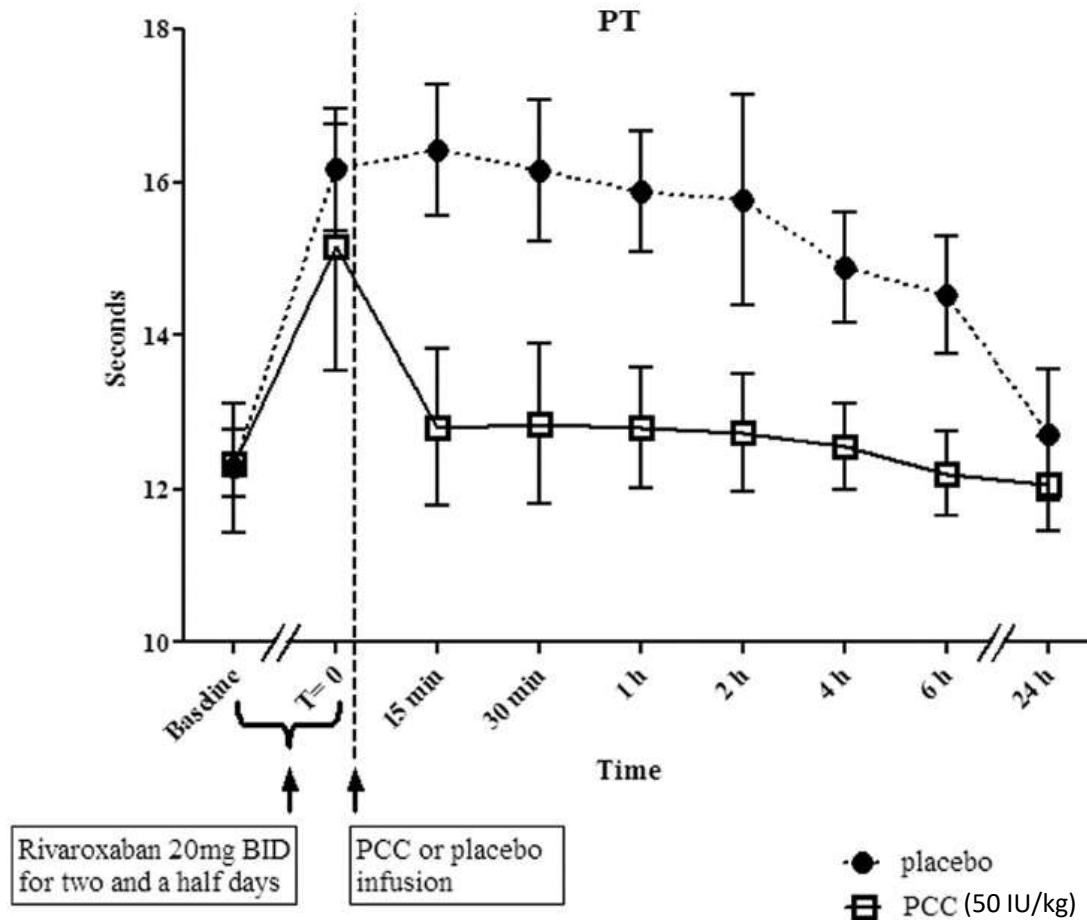


Reversering af NOAC ved akut kirurgi

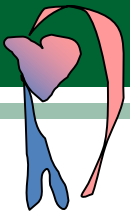
- Der findes ingen specifik antidot
- Dabigatran har lav proteinbinding og kan fjernes ved dialyse
- Dialyse er uden effekt ved behandling med rivaroxaban og apixaban, men koagulationen kan fremmes ved indgift af PCC (~50 IE/kg) i.v.
- Hvis der er normal nyrefunktion, og patienten ikke er overdoseret med NOAC, kan akut kirurgi med omhyggelig hæmostase udføres



Reversering af rivaroxaban



Ehrenberg et al. Circulation. 2011;124:1573-9



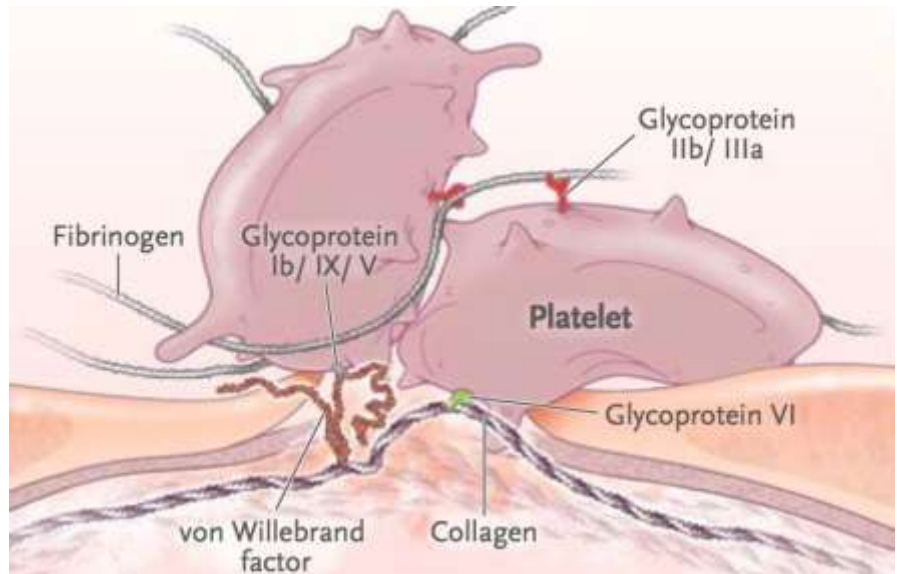
Reversering af trombocytfunctions hæmmere

- Der findes ingen specifik antidot
- Trombocyttransfusion hjælper først, når hæmmeren er elimineret

– Halveringstider (T_{1/2})

– ASA	1 t.
– ADP-receptorhæmmere	8 t.
– Eptifibatid	2,5 t.
– Abciximab	0,5 t.

- Man kan bedre trombocytfunktionen ved at øge konc. af von Willebrand faktor og fibrinogen
- rFVIIa medfører øget prokoagulant aktivitet på trombocytterne

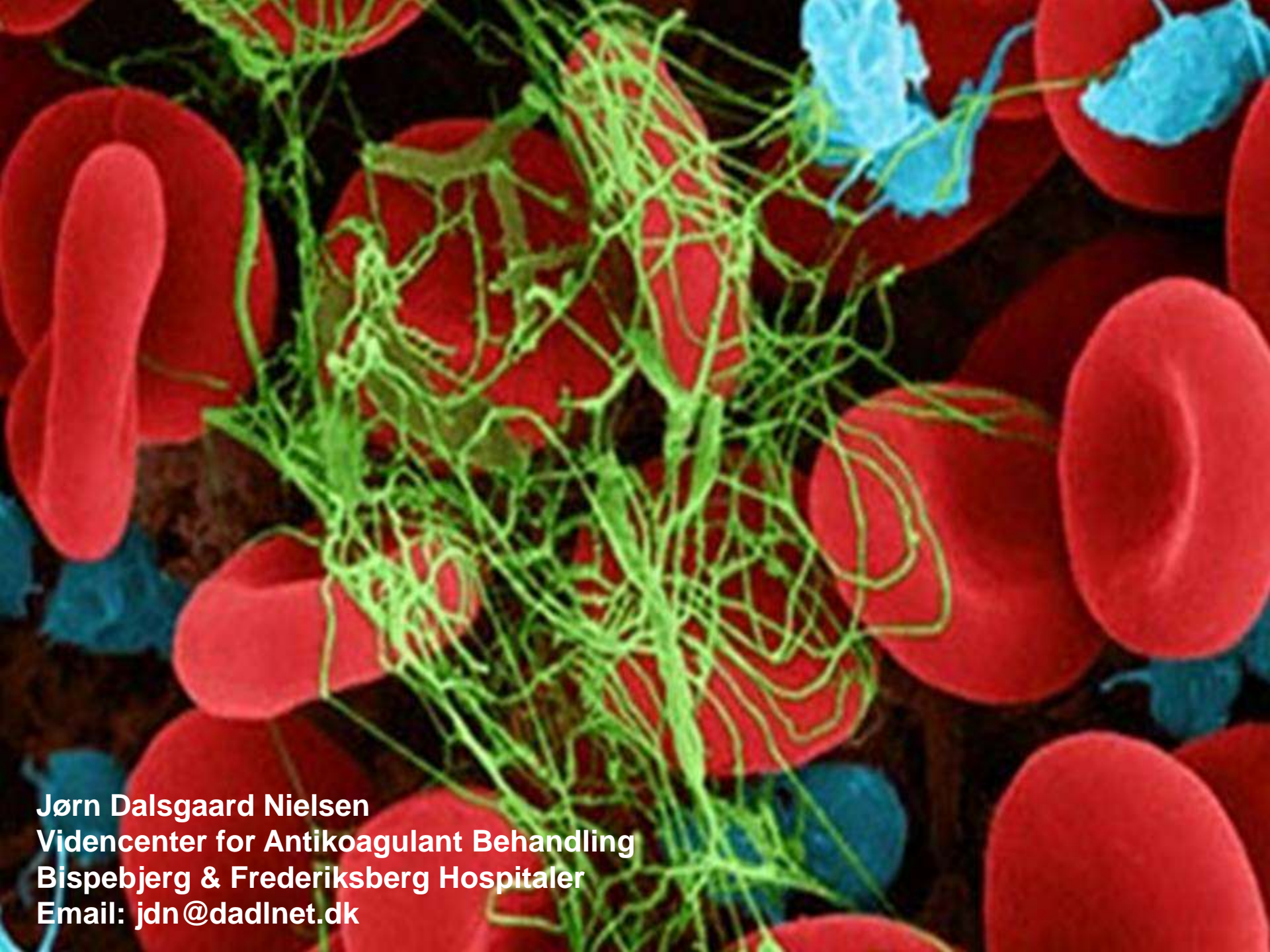


Desmopressin (Octostim®) 0,3 µg/kg i.v. eller Octostim® næsespray 1 pust (0,15 mg) i hvert næsebor kan anvendes til at øge vWF-konc.



Behandling af perioperativ blødning

- Behandling med blodkomponenter
 - Erythrocytter, trombocytter, friskfrosset plasma
- Lokalt virkende hæmostatika
 - Kollagenprodukter, vævsklæber, gelatinesvamp mv
- Tranexamsyre
- Desmopressin (Octostim[®])
- Faktorkoncentrater
 - rhFVIIa (NovoSeven[®])
 - Protrombinkomplekskoncentrat (Octaplex[®])
 - Andre, hvis enkeltfaktoranalyser indicerer dette



Jørn Dalsgaard Nielsen
Videncenter for Antikoagulant Behandling
Bispebjerg & Frederiksberg Hospitaler
Email: jdn@dadlnet.dk