

Preoperativ utsättning av läkemedel som påverkar hemostasen

Evidensbaserad rekommendation

HELENA M HOLMGREN, farm mag, utredningsfarmaceut
helena.holmgren@pharm.umu.se
ANNA SANDQVIST, apotekare, utredningsfarmaceut

JÖRN SCHNEEDE, med dr, specialistläkare; samtliga vid Läkemedelscentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

De senaste åren har ett flertal nya, potenta antitrombotiska läkemedel blivit godkända för primär- och sekundärprofylax i samband med hjärt-kärlsjukdom och koronara interventioner. I takt med allt bredare användning av dessa nya preparat ökar också behovet av en evidensbaserad vägledning för hanteringen i samband med planerad operation.

Patienter som behandlas med antitrombotiska läkemedel gör det för att de som utgångspunkt har en ökad trombosrisk. Att inför en operation tillfälligt avbryta denna behandling är alltid en avvägning mellan ökad risk för allvarlig blödning under och efter operation och risken för nya tromboser på grund av primärindikationen för antitrombotisk behandling. Utmaningen är alltså att avväga om och när läkemedlet bör sättas ut och att hitta det optimala tidsintervallet för en eventuell utsättning. Eftersom det saknas övergripande nationella riktlinjer för utsättning av läkemedel som påverkar hemostasen inför operation finns det behov av en generell rekommendation som omfattar alla godkända antikoagulantia och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) i Sverige. I syfte att formulera en evidensbaserad rekommendation gjordes en litteraturstudie för att undersöka den optimala tidpunkten för utsättning av olika läkemedel med hemostaspåverkan inför planerad operation.

Nationella och internationella rekommendationer

De nationella och internationella rekommendationer som finns i dag är inte övergripande utan inriktar sig enbart på vissa läkemedel, indikationer och/eller ingrepp. Några exempel på internationella riktlinjer är rekommendation för perioperativ användning av warfarin och lågmolekylära hepariner (LMH) hos patienter med hjärtklaffprotes, förmaksflimmer eller venös tromboembolism, trombosprofylax hos patienter som genomgår regional anestesi samt warfarinbehandling vid olika endoskopiska ingrepp [1-3].

Nyligen publicerades även en nordisk rekommendation om antikoagulantia i samband med centrala nervblockader [4]. I Sverige finns en motsvarande rekommendation som Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI) har utarbetat [5]. I övrigt har flera svenska landsting och sjukhus utformat egna dokument om antikoagulationsbehandling inför och under elektiva operationer, där tyngdpunkten ligger på warfarin, LMH, acetylsalicylsyra (ASA) och NSAID [6-8].

Blödningsrisk i samband med operation

Operationer kan delas in i tre grupper utifrån blödningsrisk: hög, intermediär och låg risk [1, 5, 9]. Fakta I visar exempel på olika operationers blödningsrisk och inkluderar även central

FAKTA 1

Klassifikation av blödningsrisk vid kirurgiska ingrepp

Hög risk

Neurokirurgi (intrakraniell)
Komplex ögonkirurgi
Komplex hjärtkirurgi
Större kärlkirurgi
Njurbiopsi
Större canceroperation
Prostatektomi
Anestesi med central blockad

Intermediär risk

Bukoperation
Urogenital operation
Omfattande käkkirurgi
Enklare toraxingrepp
Större ortopedisk operation
Pacemakerinläggning

Låg risk

Tandoperation
Hudoperation
Kataraktoperation

blockad. Med blödningsrisk menas här den »kvantitativa« risken att förlora så mycket blod att det får hemodynamiska konsekvenser, såväl som den »kvalitativa« risken som en (även minimal) blödning kan innebära i ett slutet utrymme, till exempel cerebrala eller okulära blödningar. Operationer med låg blödningsrisk är ofta lätta att kontrollera och utgör sällan ett allvarligt problem för patienten. Vid operationer med intermediär och framför allt hög blödningsrisk måste däremot antitrombotisk behandling i vissa fall avbrytas eller ändras inför en operation.

Trombosrisk – primär indikation och patientfaktorer

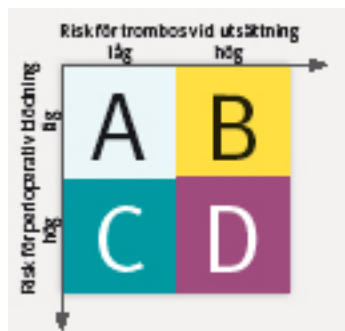
Bedömningen av den ökade trombosrisken vid seponering beror på den primära indikationen för behandlingen med antitrombotiska läkemedel. Vissa tillstånd är associerade med mycket stor trombosrisk. Det gäller bland annat mekanisk hjärtklaff, förmaksflimmer med tidigare tromboembolisk stroke samt genomgången kranskärlsintervention (PCI)

SAMMANFATTAT

Artikeln presenterar en evidensbaserad rekommendation för hantering av läkemedel som påverkar hemostasen inför planerad operation. Till grund för rekommendationen ligger en litteraturstudie av utsättningstider, förutom tidigare kända rekommendationer.

De läkemedel som har utretts ingår i ATC-koderna B01A (antikoagulantia) och M01A (icke-steroida antiinflammatoriska medel, NSAID).

Beslut om utsättning av läkemedel som påverkar hemostasen är alltid en avvägning mellan ökad blödningsrisk i samband med operation och trombosrisk vid seponering. **Individuell bedömning** av blödningsrisk och trombosrisk är nödvändig. Hänsyn måste tas till patientfaktorer, den primära indikationen för antitrombotisk behandling, vilka antikoagulantia som används samt typ av operation och anestesi metod.



Figur 1. Risk för perioperativ blödning versus trombosrisk vid utsättning. A och B: låg blödningsrisk – fortsatt antitrombotisk behandling. C: hög blödningsrisk, låg trombosrisk – utsättning av antitrombotisk behandling. D: hög blödningsrisk, hög trombosrisk – individuell bedömning.

med stent, hjärtinfarkt eller stroke [9-12], vilket innebär en särskild restriktivitet vid seponering av antikoagulantia. Även patientfaktorer som till exempel medfödd trombofili, åderbräck, p-pilleranvändning, tidigare djup ventrombos och lungemboli måste tas hänsyn till vid bedömning av trombosrisken [13].

Avvägning mellan blödningsrisk och trombosrisk

Avvägningen mellan blödningsrisk och trombosrisk utgör en central del i ställningstagandet om, när och hur läkemedel associerade med blödningsrisk bör seponeras inför en planerad operation. Figur 1 illustrerar att riskbedömningen sker i olika »dimensioner«, där blödningsrisken i samband med operationen är en faktor medan den underliggande trombosrisken som primärt föranledde antitrombotisk behandling är en annan. Det största dilemman uppstår vid både hög blödningsrisk och hög trombosrisk (ruta D), och här är den individuella bedömningen viktigast.

METOD

Litteratursökning genomfördes i Medline (PubMed), Cochran Library samt produktresuméer från Läkemedelsverket och Europeiska läkemedelsverket (EMA). Sökningen begränsades till engelsk och svensk litteratur, och de sökord som huvudsakligen användes var substansnamnet i kombination med sökorden »hemostasis« och »pharmacokinetics«.

Definitioner. Här definieras antikoagulantia både som läkemedel som hämmar koagulationskaskaden och läkemedel som hämmar trombocyttaggregationen, vilket överensstämmer med ATC-koden B01A, där samtliga antitrombotiska läkemedel ingår. Antikoagulantia och antitrombotiska läkemedel behandlas synonymt i denna rekommendation.

Med tromboser menas här kärlockklusion generellt, alltså både arteriell och venös.

Lågdos-ASA (75–350 mg) ingår i gruppen antikoagulantia. Högdos-ASA har dock betraktats som ett NSAID eftersom de används på samma indikationer.

Kriterier för bedömning av utsättningstid. Utsättningstiderna baserades i första hand på kliniska originalstudier som använder funktionstest såsom olika trombocyttaggregations- eller koagulationstest (till exempel anti-Xa-aktivitet, INR, aPTT) och i andra hand på läkemedlets plasmakoncentration eller farmakokinetiska data som halveringstider. Om det inte fanns kliniska studier att stödja sig på fördes teoretiska resonemang baserade på halveringstid eller trombocytternas regenereringstid.

För NSAID, som är reversibla hämmare av cyklooxygenasenzymet, utgick vi från ett teoretiskt resonemang att fem halveringstider är tillräckligt för att läkemedlet ska vara fullständigt utsöndrat och effekten kan antas ha upphört. Efter

fem halveringstider är endast cirka 3 procent av läkemedlet kvar i blodet, vilket man kan anta är för lite för att ge en kliniskt relevant effekt.

Som grundregel uppskattades tiden till fullständig återhämtning av hemostasen vid bedömning av utsättningstid, med undantag för abciximab, eptifibatid och tirofiban. Studier på GP IIb/IIIa-hämmare är ofta utförda med dessa substanser som tilläggsbehandling till basterapi med ASA och heparin. När enbart GP IIb/IIIa-hämmaren har seponerats har vi enligt vissa studier bedömt trombocytfunktionen som »återhämtad« redan vid (uppskattningsvis) 50 procent av nivån för normal trombocyttaggregation, eftersom man inte kan förvänta sig fullständig återhämtning under fortsatt behandling med ASA och heparin.

Urval av läkemedel. Läkemedel tillhörande ATC-koderna B01A (antikoagulantia) och M01A (NSAID) som var godkända i Sverige i april 2010 inkluderades. Dessa ATC-koder täcker irreversibla och reversibla trombocyttaggregationshämmare, vitamin K-antagonister, heparingruppen, direkta trombinhämmare, övriga antitrombotiska medel (indirekta och direkta faktor Xa-hämmare) samt NSAID. Exklusion gjordes för kombinationspreparat, depåformuleringar av läkemedel (där det finns beredningsformer utan modulerad frisättning), andra läkemedelsgrupper som indirekt kan påverka hemostasen (till exempel selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI) och naturläkemedel. Inte heller har risk för interaktioner, läkemedel med effekt enbart på endotelcellerna eller fibrinolytiska läkemedel studerats. Även danaparoid, glukosamin, tiklopidin, treprostnil och iloprost uteslöts trots att de ingår under de ovan nämnda ATC-koderna. Iloprost med indikationen kronisk cirkulationsinsufficiens inkluderades däremot.

Bedömning av utsättningstidernas evidensstyrka. Det vetenskapliga underlag som respektive utsättningstid baserades på värderades utifrån en metod som används av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) [14]. Först bedömdes bevisvärdet hos varje originalstudie till högt, medelhögt eller lågt, och därefter översattes underlaget till en evidensstyrka, indelad i siffror från 1 till 4, där 1 står för det starkaste vetenskapliga underlaget (Fakta 2). Bevisvärdet är ett mått på hur väl en enskild studie besvarar den ställda frågan, i detta fall hur lång tid efter administration som läkemedlet utövar effekt på hemostasen.

Graderingen av evidensstyrkan och beslut om rekommenderad utsättningstid diskuterades och bestämdes på så kallade kvalitetsronder, där erfarna läkare och apotekare synade

FAKTA 2

Gradering av evidensstyrka (modifierad efter Britton [14])

- | | |
|---|---|
| <p>1. Starkt vetenskapligt underlag
Minst två studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.</p> | <p>3. Begränsat vetenskapligt underlag
Minst två studier med medelhögt bevisvärde.</p> |
| <p>2. Måttligt starkt vetenskapligt underlag
En studie med högt bevisvärde plus minst två med medelhögt bevisvärde</p> | <p>4. Otillräckligt vetenskapligt underlag
Annat underlag – t ex teoretisk värdering utifrån farmakodynamik/farmakokinetik från ett fåtal individer.</p> |

och värderade evidensstyrkan på basis av de utvalda referenserna. Det bör understrykas att det endast var studiernas bevisvärde angående läkemedlets utsättningstider (effektduration) som evidensbedömdes.

Avgränsningar. Samtliga utsättningstider i denna rekommendation avser tiden från senaste administration till operationsstart. Eftersom det är omöjligt att utforma generella riktlinjer som gäller vid alla tänkbara situationer har vi utgått från följande:

- Operationer/anestesimetoder med hög blödningsrisk (Figur 1)
- En relativt frisk patient (normal lever- och njurfunktion, inga medfödda hemostasdefekter, ingen interaktionsrisk med andra läkemedel och inte extremt hög eller låg kroppsvikt eller ålder)
- Monoterapi (alltså inte kombination av flera antikoagulantia eller överbrygning (bridging)). GP IIb/IIIa-hämmare inkluderades dock fastän de som regel används i olika kombinationsbehandlingar.

Avvikelser från dessa avgränsningar måste tas hänsyn till när

rekommendationen ska användas i klinisk praxis. Det krävs alltid en individuell bedömning av varje patient, där också den primära indikationen för antitrombotisk behandling, typ av operation och anestesimetod beaktas.

RESULTAT

Det kliniskt vetenskapliga underlaget för att kunna ge rekommendationer om utsättning av läkemedel med hemostaspåverkan inför planerad operation var begränsat. Rekommenderade utsättningstider för utredda antikoagulantia samt NSAID visas i Tabell I respektive II. Läkemedlen uppges med substansnamn i tabellerna. Som ett resultat av att antalet kliniska studier som undersökt utsättningsproblematiken är begränsat blev evidensstyrkan för de flesta utsättningstider relativt låg (Figur 2).

DISKUSSION

Denna rekommendation innehåller de kliniskt mest relevanta och i Sverige godkända läkemedel som påverkar hemostasen. Vår ambition var att utforma en praktisk och konkret, evidensbaserad rekommendation som samtidigt skulle ha generell användbarhet utan att vara inriktad mot en speciell

TABELL I. Utsättningstider för antikoagulantia.

Substans	Verkningsmekanism	Typ av hämning	Halveringstid	Utsättningstid före planerad operation	Evidensstyrka
Abciximab	GPIIb/IIIa	Irreversibel	30 min	48 timmar	1
Acetylsalicylsyra lågdos (75–350 mg) som primärprofylax som sekundärprofylax högdos (se Tabell II)	COX-1	Irreversibel	30 min	3 dygn ¹	1 1
Argatroban	Trombin	Reversibel	1 timme ²	2–4 timmar	2
Bivalirudin	Trombin	Reversibel	30 minuter	4 timmar	3
Cilostazol	PDE3	Reversibel	10,5 timmar	5 dygn	3
Dabigatran	Trombin	Reversibel	12–17 timmar	24 timmar ³	2
Dipyridamol	Adenosin	Reversibel	10–12 timmar	Utsättning behövs ej	3
Eptifibatid	GPIIb/IIIa	Reversibel	2,5 timmar	8 timmar	3
Fondaparinux	Faktor Xa	Reversibel	17–21 timmar	36 timmar	2
Heparin	Faktor IIa, IXa, Xa	Reversibel	1–2 timmar	4 timmar ⁴	2
Iloprost	Prostacyklinanalog	Reversibel	30 minuter	2 timmar	2
Klopidogrel	ADP-receptor (P2Y12)	Irreversibel	6–8 timmar	5 dygn	1
Lepirudin	Trombin	Reversibel	1,3 timmar	4 timmar ⁴	4
Prasugrel	ADP-receptor (P2Y12)	Irreversibel	7 timmar (2–15)	5 dygn	2
Rivaroxaban	Faktor Xa	Reversibel	7–11 timmar	24 timmar	3
Tirofiban	GPIIb/IIIa	Reversibel	1,5 timmar	8 timmar	1
Warfarin	Protrombin, Faktor VII, IX, X	Reversibel	R-warfarin 37–89 timmar S-warfarin 21–43 timmar	3 dygn ⁵	1
<i>Lågmolekylärt heparin (terapidoser, subkutant), högintensiv behandling</i>					
Dalteparin (>5 000 E)	Faktor IIa, Xa	Reversibel	3–4 timmar ⁶	24 timmar	2
Enoxaparin >40 mg)	Faktor Xa	Reversibel	4 timmar ⁶ (upprepad dosering, 7 timmar)	24 timmar	1
Tinzaparin (>4 500 E)	Faktor Xa	Reversibel	3–4 timmar ⁶	24 timmar	3
<i>Lågmolekylärt heparin (profylaxdoser, subkutant), lågintensiv behandling</i>					
Dalteparin (≤5 000 E)	Faktor IIa, Xa	Reversibel	3–4 timmar ⁶	10 timmar	2
Enoxaparin (≤40 mg)	Faktor Xa	Reversibel	4 timmar ⁶ (upprepad dosering, 7 timmar)	10 timmar	1
Tinzaparin (≤4 500 E)	Faktor Xa	Reversibel	3–4 timmar ⁶	10 timmar	3

¹ Patienter med hög trombosrisk och som använder ASA sekundärprofylaktiskt kan fortsätta med ASA, alternativt avstå från ASA på operationsdagen, efter individuell bedömning.

² Effekthalveringstiden hos leversjuka är kraftigt förlängd.

³ Variationen är stor mellan olika subpopulationer.

⁴ Gäller under förutsättning att aPTT är normaliserad efter angiven utsättningstid.

⁵ Gäller vid terapeutiskt INR 2–3 och mål-INR inför operation <1,4.

⁶ Uppgiften avser anti-Xa-aktiviteten.

medicinsk situation eller indikation. Intentionen var att rekommendationen ska kunna användas i samband med alla typer av operationer. För att uppnå detta utgick vi generellt från operationer med hög blödningsrisk, där det är viktigt med god blödningskontroll. Dessutom förutsattes att patienten var i relativt gott allmäntillstånd och hade i stort sett normala organfunktioner.

Begränsningar. De originalstudier som fanns att tillgå var ofta utförda i tidig fas av läkemedelsutveckling på unga, friska, frivilliga personer, efter engångsdosering eller korttidsbehandling. Det kan därför vara problematiskt att överföra resultaten från denna population direkt till patienter med olika bakomliggande sjukdomar, som dessutom ofta har långtidsbehandlats med antikoagulantia. Det är sällan studierna är designade för att studera utsättningstider specifikt. Många gånger avslutas studierna innan den antikoagulerande effekten avtagit helt efter utsättning. En orsak till att forskningsintresset för den naturliga återhämtningsprocessen av hemostasen är begränsat kan vara att det som regel finns möjlighet till aktiv reversering, åtminstone av de traditionella antikoagulantia.

Det finns också en osäkerhet om de in vitro-funktionstest som används för att kvantifiera trombocyttaggregation är kliniskt relevanta. Dessa test är ofta dåligt korrelerade med klinisk risk för blödning och trombos [15].

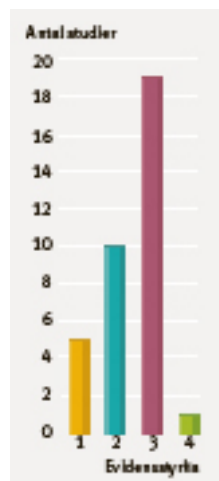
Jämförelse av rekommendationer. Denna rekommendation är anpassad för svenska förhållanden och utformad för att kunna användas på alla typer av operationer där man vill undvika blödning orsakad av läkemedel. Vi har valt att inte utgå ifrån utländska rekommendationer, dels eftersom behandlingstraditionerna skiljer sig mellan olika länder, dels för att de rekommendationer som vi identifierade var inriktade på en eller ett fåtal indikationer eller läkemedelsgrupper. Vi har i möjligaste mån använt ori-

ginalstudier som referenser. Undantaget är riktlinjerna om antikoagulantia och ryggbedövning från SFAI [5], eftersom dessa innehåller gällande riktlinjer i Sverige och därför i princip är bindande att följa vid ryggbedövningar. Den senaste uppdateringen av SFAI gjordes år 2005, vilket gjorde att vissa uppdateringar var nödvändiga. Avvikande konklusioner har diskuterats och stämts av med huvudredaktören bakom SFAI:s riktlinjer.

Vår rekommendation skiljer sig från SFAI:s riktlinjer genom att den innehåller även de senaste godkända läkemedlen och evidensstyrka för respektive utsättningstid samt att den utgår från högriskoperationer i allmänhet. För NSAID har vi dessutom valt att ha ytterligare ett utsättningsintervall, på 12 timmar, enligt grundregeln att fem halveringstider är tillräckligt för att reversibla substanser inte längre ska utöva effekt. Även den nya nordiska rekommendationen förespråkar ett utsättningsintervall på 12 timmar för NSAID med kort halveringstid [4].

Reversibel och irreversibel hämning. Vi har tagit hänsyn till om läkemedlen verkar reversibelt eller irreversibelt på trombocytfunktionen. Vid irreversibel hämning av en receptor eller ett enzym till exempel hos en trombocyt kan funktionen vara påverkad under resten av dess livslängd, vilket normalt är mellan 8 och 12 dagar [16]. Fullständig trombocytfunktion återställs inte förrän en helt ny generation trombocyter har producerats. Denna process är således oberoende av farmakokinetiken hos själva läkemedlet, om inte läkemedlets halveringstid är så lång (>2–3 dygn) att även framtida trombocytgenerationer kan tänkas påverkas.

Effektdurationen för läkemedel som verkar genom reversibel hämning är däremot mer eller mindre direkt relaterad till ändringar i läkemedlets plasmakoncentration och därmed eliminationshalveringstid. Trots att den hemostatiska effekten av reversibla läkemedel ofta kan antas avta parallellt med deras plasmakoncentration kan effekten ibland kvarstå längre eller avta snabbare än plasmakoncentrationen. Även den naturliga »halveringstiden« hos koagulationsfaktorer och hur snabbt de kan nysyntetiseras kan spela roll. Därför utreddes varje substans individuellt och bedömningen av lämplig utsättningstid baserades i första hand på funktionstest (till exempel trombocyttaggregationstest, anti-Xa-aktivitet, INR, aPTT).



Figur 2. Fördelning av utsättningstidernas evidensstyrka.

TABELL II. Utsättningstider för icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID).

Substans	Verkningsmekanism	Typ av hämning	Halveringstid	Utsättningstid före planerad operation	Evidensstyrka
Acetylsalicylsyra, högdos	COX-1	Irreversibel	Dosberoende, cirka 12 timmar vid terapidoser	7 dygn	3
lågdos (se Tabell III)					
Celecoxib	COX-2	Reversibel	8–12 timmar	Utsättning behövs ej	2
Dexibuprofen	COX-1	Reversibel	2 timmar	12 timmar	3
Diklofenak	COX-1	Reversibel	1–2 timmar	12 timmar	3
Etoricoxib	COX-2	Reversibel	22 timmar	Utsättning behövs ej	2
Ibuprofen	COX-1	Reversibel	2 timmar	12 timmar	3
Indometacin	COX-1	Reversibel	4,5–7 timmar	24 timmar	3
Ketoprofen	COX-1	Reversibel	2–3 timmar	12 timmar	3
Ketorolak	COX-1	Reversibel	5,3 timmar	24 timmar	3
Lornoxikam	COX-1	Reversibel	3–4 timmar	24 timmar	3
Meloxicam	COX-1	Reversibel	20 timmar	Utsättning behövs ej	3
Nabumeton	COX-2	Reversibel	20–25 timmar	Utsättning behövs ej	3
Naproxen	COX-1	Reversibel	10–17 timmar	48 timmar	3
Parecoxib	COX-2	Reversibel	22 minuter	Utsättning behövs ej	2
Piroxikam	COX-1	Reversibel	50 timmar	2 veckor	3
Tenoxicam	COX-1	Reversibel	72 timmar	2 veckor	3

Individuell bedömning av blödnings- vs trombosrisk. Man måste alltid väga blödningsrisken vid en fortsatt antitrombotisk behandling perioperativt mot den trombosrisk som uppstår vid seponering. Som följd av detta finns det teoretiskt ett optimalt tidsintervall för utsättning, där ett ingrepp kan utföras under en tidsperiod med acceptabel blödningsrisk utan att trombosrisken ökar påtagligt (Figur 3).

För att minimera den primära och sekundära (postoperativa) trombosrisken försöker man därför i möjligaste mån fortsätta med antitrombotisk behandling även under operation, alternativt hålla utsättningsperioden så kort som möjligt. Vid dubbel- eller trippelbehandling med olika antikoagulantia, till exempel hos patienter med läkemedelsfrisättande stent, kan även seponering av enbart ett eller två läkemedel, alternativt tillfällig insättning av till exempel LMH (överbryggning), bli aktuell [17,18]. Överbryggning används redan i stor omfattning i kliniken trots att det inte finns tillräckligt med data för att utforma tydliga evidensbaserade rekommendationer för hur överbryggning bör genomföras i praxis [19]. Tre viktiga aspekter att ta hänsyn till vid bedömning av blödningsrisken är typ av operation, val av anestesimetod och patientfaktorer.

Typ av operation. Operationstypen avgör i vilken grad det är möjligt att – intra- eller postoperativt – kunna kontrollera eventuella blödningar eller inte (till exempel trångt utrymme eller dålig översikt över operationsstället), alternativt där även en liten blödning kan orsaka allvarliga men hos patienten (till exempel vid komplex ögonkirurgi eller intrakraniell neurokirurgi). I dessa fall finns det anledning att en tid före operation seponera läkemedel som ökar blödningsrisken. Vid operationer associerade med låg blödningsrisk och/eller där man kan komma åt blödningskällan för att stoppa blödningen direkt, till exempel gastrointestinala operationer, är det däremot inte alltid nödvändigt att avbryta antikoagulationsbehandling (Figur 1) [9].

Val av anestesimetod. Anestesimetoden spelar en viktig roll vid bedömningen av blödningsrisken. Vid centrala nervblockader finns det en sällsynt risk för spinala och epidurala hematoma som kan ge allvarliga och irreversibla kompressionsskador på ryggmärgen med förlamning som följd. Vid centrala nervblockader finns det en sällsynt risk för spinala och epidurala hematoma (1:320 000 respektive 1:220 000) som kan ge allvarliga och irreversibla kompressionsskador på ryggmärgen med förlamning som följd [2]. Vid kombination av heparin och ASA ökar den förväntade incidensen av spinalhematom vid epiduralanestesi till omkring 1:8 500 och vid spinalanes-

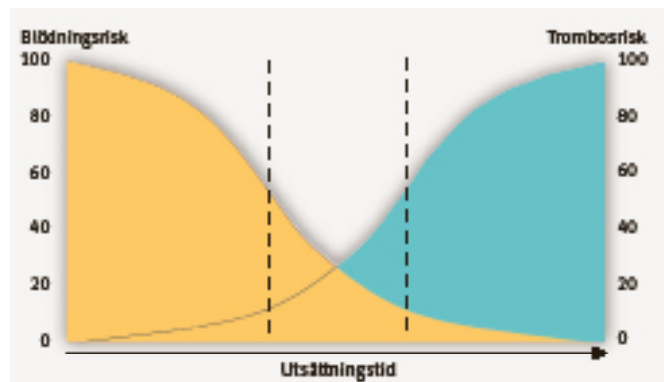
tes till omkring 1:12 000 [2]. Grundregeln bör vara att sätta ut läkemedel som påverkar hemostasen inför centrala nervblockader, i annat fall krävs noggrann bedömning av risken för epidural-/spinalhematom i förhållande till den absoluta risken för trombos.

Patientfaktorer. Faktorer såsom hög ålder, tidigare gastrointestinala blödningar eller bakomliggande sjukdomar (till exempel medfödd trombofili eller hemofili, hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom, allvarlig hjärtsjukdom, njurinsufficiens och malignitet) måste vägas in vid den individuella bedömningen av patientens blödningsrisk. Genetisk variation av läkemedelsmetaboliserande enzymer har också betydelse för halveringstiden och därmed effektdurationen för många läkemedel. Så har till exempel individer med avvikande CYP2C9-genotyp både minskat dosbehov och förlängd elimination av warfarin [20]. Dessutom påverkar andra genetiska varianter (till exempel VKORC1, EPHX1) via farmakodynamiska mekanismer dosbehovet av warfarin [21]. Genotypning är ännu inte etablerad rutin inom svensk sjukvård, men en veckodos av warfarin på mindre än 10 mg torde dock vara ett observandum.

Även typ av antikoagulantia har betydelse för blödningsrisken. Vissa antitrombotiska medel, till exempel klopidogrel och prasugrel, är mer potenta och associerade med större blödningsrisk än andra, till exempel ASA och NSAID [22,23]. Eftersom högdos ASA och NSAID oftast inte används på indikationen trombosprofilax, utan antingen som analgetikum, antipyretikum eller antiinflammatoriskt medel, kan man vanligtvis bortse från trombosrisken i samband med utsättning. Här är det effektiv smärtbehandling och blödningsrisk som står i centrum. Byte till analgetika med kort halveringstid inför operation kan vara ett sätt att bespara patienten onödigt smärta i samband med seponeringen.

Trombosrisken, som främst styrs av den primära indikationen för antitrombotisk behandling, kan vara dominerande över blödningsrisken i samband med akuta koronarsyndrom. Akut hjärtinfarkt har till exempel inträffat inom en vecka efter utsättning av klopidogrel hos patienter med läkemedelsfrisättande stent så sent som 1,5 år efter stentsättning, trots att behandling med ASA fortsatte under ingreppet [23]. Planerad utsättning av antitrombotisk behandling har även i ett flertal studier visats vara en viktig riskfaktor för trombos när den primära indikationen för behandling varit bland annat läkemedelsfrisättande stent, akut koronarsyndrom och venös tromboembolism, särskilt de första 3–6 månaderna efter seponering [24–27]. På grund av den höga trombosrisken vid sekundärprevention av kardiovaskulära sjukdomar är det sällan indicerat att avbryta lågdos ASA i klinisk praxis. Alternativt kan man avstå lågdos ASA på själva operationsdagen, men annars fullfölja behandlingen som vanligt. Det är således viktigt att ta ställning till om det är trombos eller blödningar som utgör den största risken för patienten i samband med en operation.

Rekylfenomen. Det finns vissa belägg för att så kallat rekylfenomen (rebound) kan förekomma i samband med utsättning av antikoagulantia, till exempel ASA, NSAID, dalteparin, klopidogrel och argatroban [24, 28–32]. Exempelvis har två studier på ASA beskrivit ett möjligt rekylfenomen i fråga om COX-1-aktiviteten (alltså en aktivitet större än basalaktiviteten) 1–2 veckor efter utsättning [28, 29]. Även en studie på dalteparin visade ett möjligt rekylfenomen när trombinaktiviteten undersöktes 24–36 timmar efter senaste administration [31]. Den kliniska betydelsen av detta fenomen är oklar men kan vara en påmin-



Figur 3. Schematisk bild över optimalt tidsintervall för utsättning av läkemedel som påverkar hemostasen då riskerna i samband med operation är balanserade.

nelse om att det kan finnas ytterligare faktorer att ta hänsyn till vid utsättning av läkemedel med hemostaspåverkan, varför generellt en så kort utsättningsperiod som möjligt bör eftersträvas.

Framtid

Riskbedömningen vid perioperativ antitrombotisk behandling är en komplex avvägning av trombos- och blödningsrisk där många faktorer spelar in. Den stora mångfald av faktorer som måste tas med i bedömningen gör det nästan omöjligt att ge detaljerade evidensbaserade rekommendationer för den enskilda patienten. Genotypning skulle kunna vara ett hjälpmedel, men det saknas kliniska studier som kan belysa alla olika kombinationer av faktorer. Än så länge är vi alltså beroende av att använda klinisk erfarenhet och sunt förnuft.

Bland de rekommendationer som finns i dag saknas en heltäckande rekommendation för alla läkemedel som påverkar hemostasen direkt eller indirekt. Detta skulle då även inkludera läkemedel som har en känd hemostaspåverkan men som används på helt andra indikationer, till exempel SSRI, neuro-

»Än så länge är vi alltså beroende av att använda klinisk erfarenhet och sunt förnuft.«

leptika, antipsykotika, statiner och naturläkemedel. För att kunna utforma väldokumenterade, evidensbaserade rekommendationer på detta område behövs fler och större randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar som i detalj studerar påverkan av hemostasen även efter seponering. Detta borde också vara ett naturligt krav vid framtida godkännande av läkemedel som kan påverka hemostasen.

■ *Ulf Bäcklund, Krister Lindmark, Jonas Claesson och Rune Dahlqvist har bidragit med råd och konstruktiv kritik.*

■ *Fullständig rapport med ytterligare referenser och kommentarer kring utsättningstider och evidensstyrkor kan beställas från korresponderande författare.*

REFERENSER

- Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res.* 2002;108(1):3-13.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):172-7.
- Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(7):775-9.
- Brevik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(1):16-41.
- Lagerkranser M, Bäcklund U, Dahlgren G, Gillberg L, Johnsson H, Ljungström K, et al. Riktlinjer 2005 med uppdateringar. Svensk förening för anestesi och intensivvård; 2005. [citerad 28 september 2009]. <http://www.sfai.se/taggar/riktlinjer/riktlinjer-2005-s1-10>
- Stigendal L, Eriksson H, Lapidus L, Taghavi A, Hellgren M, Baghaei F. Vårdprogram för venös tromboembolism och antikoagulantibehandling hos vuxna. [citerad 23 januari 2009]. http://www.vgregion.se/upload/SU/Dokument/medinfo/Vardprogram_tromb.pdf?epslanguage=sv
- Dahlman M, Rosberg L, Timberg I, Lindén E, Svensson P, Torstensson I, et al. Vårdprogram för antikoagulationsmottagningar i Södra sjukvårdsregionen. Utarbetat av koagulationsrådet i Södra sjukvårdsregionen på uppdrag av regionvårdsnämnden. http://www.skane.se/pages/262128/AK-mottagningar_20101115.pdf
- Elahi K, Carlsson A. Lokala rekommendationer för hantering av antikoagulantia vid endoskopiska undersökningar S:t Görans Sjukhus. [citerad 6 mars 2009]. <http://www.stgoran.se/upload/Dokument/Patientinformation/Antikoagulantia%20vid%20endoskopi.pdf>
- Chassot P, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth.* 2007;99(3):316-28.
- Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(8):901-8.
- Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HHH, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):122-4.
- Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):456-9.
- Britton M. Evidensbaserad medicin. Så graderas en studies vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka. *Läkartidningen.* 2000;97(40):4414-5.
- Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJT, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010;303(8):754-62.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):299-339.
- Billett HH, Scorziello BA, Giannattasio ER, Cohen HW. Low molecular weight heparin bridging for atrial fibrillation: is VTE thromboprophylaxis the major benefit? *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(4):479-85.
- Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1109-22.
- Llaur JV, Lopez-Forte C, Sapena L, Ferrandis R. Perioperative management of antiplatelet agents in noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(3):181-7.
- Conroy M, Bolsin SNC, Black SA, Orford N. Perioperative complications in patients with drug-eluting stents: a three-year audit at Geelong Hospital. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(6):939-44.
- Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA.* 2008;299(5):532-9.

Läkartidningens nyhetsbrev

Anmäl dig under »Nyhetsbrev« på Lakartidningen.se om du vill ha vårt nyhetsbrev

Utmanande saklig