

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V03210249

Perioperativ heparinbridging er sjældent indiceret

Jørn Dalsgaard Nielsen, Thomas Steffen Hermann, Dorte Husum & Philip Samuel Osbak

Videncenter for Antikoagulant Behandling, Hjerterafdelingen, København Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V03210249

HOVEDBUDSKABER

- Heparinbridging fører til øget incidens af postoperativ blødning.
- Det er aldrig dokumenteret, at heparinbridging fører til signifikant fald i postoperative tromboemboliske tilfælde.
- Heparinbridging er ikke indiceret ved behandling med DOAK.

Når patienter, som er i behandling med en vitamin K-antagonist (VKA), skal opereres eller have foretaget anden invasiv procedure, der kræver pausering af VKA-behandling, har de øget tromboserisiko i perioden med subterapeutisk international normaliseret ratio (INR). For at nedsætte risikoen kan man i pausen give heparin, som i modsætning til VKA har en hurtigt indsættende og kortvarig virkning. Ved denne såkaldte heparinbridging (H-B) gives lavmolekylært heparin (LMH) præoperativt i terapeutisk dosering (150-200 IE/kg dagl.) indtil et døgn inden indgrebet og genoptages postoperativt i profylaksedosis (4.000-5.000 IE dagl.) stigende til terapeutisk dosis, som seponeres, når INR er i terapeutisk niveau. VKA genoptages i samme dosis som præoperativt, når patienten kan indtage tabletter.

Det er over 20 år siden, at H-B med heparin præ- og postoperativt i relativt høje doser blev introduceret. Siden er der publiceret talrige observationelle studier om H-B. De viser ikke overraskende, at patienter, der perioperativt får H-B, bløder hyppigere end patienter, der blot holder pause med VKA [1]. Hovedparten af studierne viser imidlertid også, at tromboemboli (TE) ses hyppigere hos patienter, der får H-B, end i kontrolgrupperne. En sandsynlig forklaring er, at man i de observationelle studier kun har givet H-B til patienter, hvor risikoen for TE skønnedes at være særlig høj, og man må da blot konstatere, at H-B ikke var i stand til at forhindre TE som forventet. En anden mulighed er, at man hos mange H-B-patienter med blødningskomplikationer har set sig nødsaget til at helt at undgå antikoagulation i en periode, hvilket kan have udløst TE.

Det første randomiserede studie af H-B, BRIDGE-studiet, blev publiceret i 2015 [2]. Studiet omfattede 1.884 patienter med atrieflimren. Patienterne fik ordineret pause med warfarin fem dage præoperativt og genoptagelse af behandlingen på operationsdagen. I alt 934 patienter blev randomiseret til dalteparin 100 IE/kg \times 2 dagl. i perioden 72-24 timer præoperativt, genoptaget 12-72 timer postoperativt og givet, indtil INR var i terapeutisk niveau. Der var 950 patienter, som blev randomiseret til placeboinjektioner. Større blødninger sås hyppigst i H-B-gruppen (29 vs. 12, oddsratio: 2,46; 95% konfidens-interval (KI): 1,25-4,89). Endvidere var der en nominelt højere forekomst af TE i H-B-gruppen (apopleksi, myokardieinfarkt, anden arteriel TE og venøs TE) (22 vs. 13), (oddsratio: 1,72; 95% KI: 0,86-3,44). Resultaterne af BRIDGE-studiet svarer således til fundene i de

observationelle undersøgelser.

Den manglende effekt af H-B i BRIDGE-studiet kunne skyldes, at man inkluderede mange patienter med lav TE-risiko. Den gennemsnitlige CHADS2-score var kun 2,3 [3]. I USA førte resultaterne af BRIDGE-studiet til et fald i anvendelsen af H-B [4,5]. Mange fortsatte dog med at anvende H-B i afventen på resultaterne af PERIOP-2-studiet.

PERIOP-2 var startet i 2006 og blev først afsluttet ti år senere efter inklusion af 1.471 patienter, hvoraf 305 havde mekanisk hjerteklapprotese, og resten havde atrieflimren. Warfarin blev pauseret fem dage præoperativt og genoptaget med dobbelt døgndosis på operationsdagen. Patienter, der blev randomiseret til H-B, fik dalteparin 200 IE/kg \times 1 dagl. anden og tredje præoperative dag og 100 IE/kg 24 timer inden operationen. Efter operationen blev behandling med dalteparin påbegyndt, når hæmostase skønnedes at være opnået og mindst 12 timer efter indgrebet. Dalteparin blev givet til INR var $> 1,9$ og i mindst fire dage med 5.000 IE dagl., hvis man vurderede, at der var høj risiko for blødning, og 200 IE/kg \times 1 dagl, hvis blødningsrisikoen skønnedes lav. Resultaterne af studiet er først nu, fem år efter studiets afslutning, publiceret i artikelform [6]. Dalteparin 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%; $p = 0,64$). Dalteparin 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 patienter fik dalteparin 5.000 IE dagl. postoperativt, da man vurderede, at de havde høj risiko for blødning. Da man ekskluderede hjerteklappatienter med tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi og patienter med multiple klapprotoser eller ældre klaptyper, udelukker studiets resultater ikke, at visse patienter med hjerteklapprotese kan have gavn af H-B.

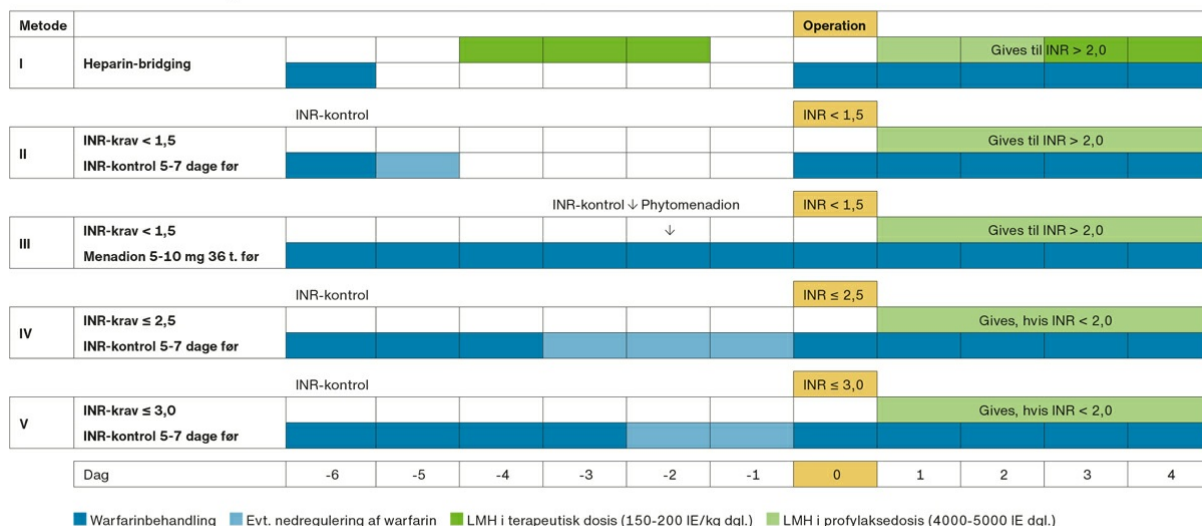
Status på heparinbridging

Det er sandsynligt, at H-B kun yderst sjældent bør anvendes, fordi der i dag anvendes mere skånsom anæstesi og kirurgi og hurtigere postoperativ mobilisering, hvorved risikoen for postoperativ TE er mindre, end da H-B i sin tid blev introduceret. Hertil kommer, at der efter indførelse af INR i samme periode er kommet nye erfaringer med udførelse af invasive procedurer under opretholdt eller moderat nedreguleret VKA-behandling. Dette var ikke muligt inden indførelse af INR, da der dengang var ringe sammenhæng mellem perioperativ blødning og resultaterne af de forskellige metoder, der blev brugt til kontrol af VKA-behandling.

Alternativer til heparinbridging

Da ingen af de foreliggende studier af H-B har vist signifikant reduktion af forekomsten af TE i forbindelse med invasive procedurer, men derimod ofte øget incidens af blødningskomplikationer, er der grund til at overveje alternativer til H-B, herunder præoperative tiltag som forkortet præoperativ pause med VKA, anvendelse af vitamin K præoperativt og ingen eller kun delvis nedregulering af VKA-behandlingen. Postoperativt gives LMH i profylaksedosis til INR er i terapeutisk niveau (**Figur 1**).

FIGUR 1 Heparinbridging og alternativer. Metode I: Klassisk heparinbridging. Metode II-V: Alternativer til heparinbridging afhængig af krav til international normaliseret ratio ved invasiv procedure.



INR = international normaliseret ratio; LMH = lavmolekylært heparin.

Kort præoperativ pause

Da anvendelse af H-B startede i USA, var det almindeligt at kræve 5-7 dages pause med VKA inden et operativt indgreb. For patienter, der får høj dosis af warfarin (> 3 tabl. dagl.), er 2-3 dages pause i reglen tilstrækkeligt til at bringe INR ned til < 1,5. For patienter, der får lav dosis af warfarin (1-2 tabl. dagl.), kan 4-5 dages pause være indiceret. Trods den relativt lange pause er H-B næppe indiceret, da patienterne i kraft af den langsomme elimination vil være i terapeutisk niveau i ca. første halvdel af pausen. Det er værd at huske på, at patienter, som er i VKA-behandling, gennemsnitlig kun ligger i terapeutisk niveau to tredjedele af tiden, mens de en tredjedel af tiden ligger enten over eller under terapeutisk niveau [7-9]. Det betyder, at den gennemsnitlige patient samlet ligger under terapeutisk niveau to måneder om året, og der bliver da sjældent givet LMH. På den baggrund kan det virke besynderligt, at man ved få dages VKA-pause inden en operation skal give LMH præoperativt med risiko for, at sidste dosis bliver givet så tæt på indgrebet, at det medfører øget blødning. For korrekt tilrettelæggelse af pausen med VKA måles INR 5-7 dage inden indgrebet.

Anvendelse af vitamin K præoperativt

For patienter, der får phenprocoumon eller meget lav dosis af warfarin (< ½ tablet dagl.), kan det ved pause med VKA tage over en uge af få INR < 1,5. I stedet for en lang pause eventuelt kombineret med H-B kan man undgå pausen og neutralisere effekten af VKA temporært ved at give tabl. phytomenadion 5-10 mg 36 timer inden indgrebet (foreslået formel, ikke valideret: Vitamin K₁ mg = 16-17 × INR_{ønsket}/INR_{målt}). Operationen udføres da på det tidspunkt, hvor phytomenadion har maksimal effekt [10]. Postoperativt gives profylaksedosis af LMH til INR er i terapeutisk niveau (Figur 1, metode III).

Udførelse af indgreb i moderat nedreguleret vitamin K-antagonistbehandling

De fleste kirurgiske indgreb kan udføres ved INR omkring 2,0. I et hollandsk studie stilede man efter, at 603 patienter, som var i behandling med VKA og skulle opereres, havde INR på 2,0 på operationsdagen [11]. 54% af patienterne havde INR ≤ 2,0 på operationsdagen. De øvrige patienter havde INR op til 4,9. Man fandt ingen korrelation mellem INR og hyppigheden af postoperativ TE eller blødning. Risikoen for komplikationer var

derimod klart associeret til typen af kirurgi og var højest ved thoraxkirurgi.

Udførelse af indgreb i opretholdt, velreguleret VITAMIN K-antagonistbehandling

Talrige mindre indgreb kan foretages under aktiv VKA-behandling [12]. Det er vigtigt, at man inden indgrebet kontrollerer, at INR ikke er over terapeutisk niveau (Figur 1, metode V).

Postoperativ lavmolekylært heparin i profylaksedosis

Patienter, som er i VKA-behandling og perioperativt holder pause med behandlingen, må forventes at have højere risiko for postoperativ TE end patienter, der ikke er i VKA-behandling. Derfor kan det være relevant ved operationer, hvor LMH-profylakse ikke gives rutinemæssigt at give LMH i profylaksedosis til patienter, som er i VKA-behandling. Studier af cancer- og ortopædkirurgi har vist, at profylaksedoser af LMH ikke er forbundet med øget forekomst af blødningskomplikationer [13, 14]. I en svensk undersøgelse fik 210 patienter med mekanisk hjerteklapprotese LMH i profylaksedosis i forbindelse med 434 operationer ved subterapeutisk INR. Tre patienter fik postoperativ blødning, men ingen fik TE [15].

Direkte orale antikoagulantia

De direkte antikoagulantia (DOAK) omfatter trombinhæmmeren dabigatran etexilat og faktor Xa-hæmmerne rivaroxaban, apixaban og edoxaban. De har alle en væsentlig kortere halveringstid og en hurtigere indsættende virkning end VKA. H-B er derfor ikke indiceret. Halveringstiden er ved normal nyrefunktion typisk 10-12 timer, dog lidt kortere for rivaroxaban.

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 døgnvariation i INR, men ved behandling med DOAK er plasmakoncentrationen af DOAK 4-5 gange højere to timer efter end før tabletindtagelsen for midler, der tages 1 × 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.

TABEL 1 Centralt venekateter (CVK): blødningsrisici ved forskellige invasive procedurer.

Minimal risiko

Kataraktoperation
Tandekstraktion, rodbehandling
Mindre, mundkirurgiske indgreb
Mindre, dermatologiske indgreb
Knoglemarvsbiopsi/aspiration
Simpelt CVK/perifer intravenøs adgang

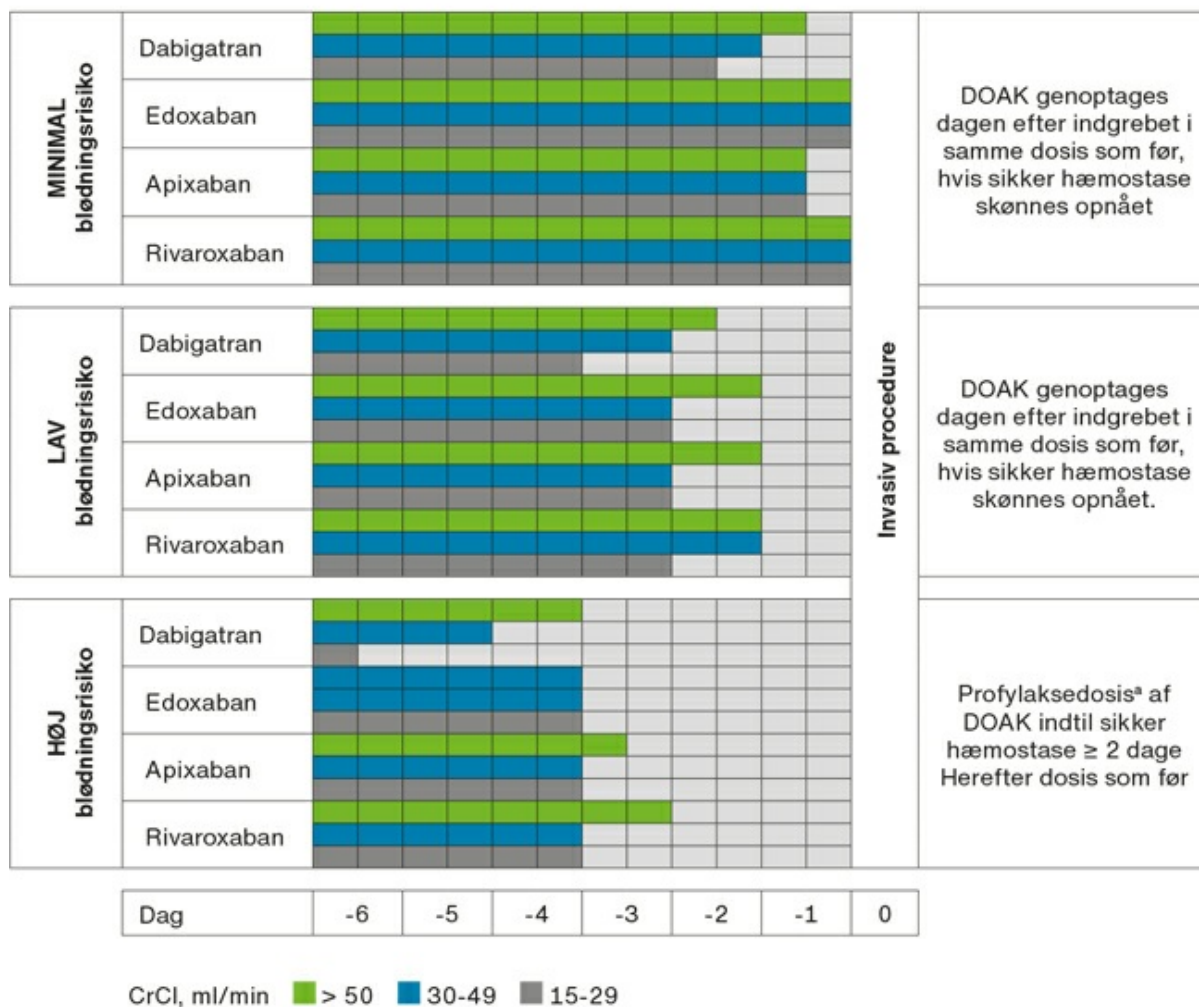
Lav risiko

Pacemakerimplantation
Radiofrekvensablation
Angiografi
Ledpunktur, artroskopi
Hånd- og fodkirurgi
Gastroskopi ± biopsi
Koloskopi ± biopsi

Høj risiko

Neuraksial blokade
Neurokirurgi
Thoraxkirurgi
Større karkirurgiske, abdominalkirurgiske og ortopædkirurgiske operationer
Transuretral prostataresektion
Endoskopiske højrisikoprocedurer
Tunneleret permanent CVK
Leverbiopsi og andre dybe biopsier med kanyle $\geq 1,2$ mm

FIGUR 2 De grå felter viser varigheden af pause med DOAK inden en invasiv procedure. Pausens varighed afhænger af blødningsrisikoen ved indgrebet og aktuell CrCl. Efter indgreb med høj blødningsrisiko gives de første dage DOAK i profylaksedosis^a.



CrCl = kreatininclearance; DOAK = direkte antikoagulantia.

a) Dabigatran: 110 mg × 2 dagl. ved CrCl > 50 ml/min og 75 mg × 2 dagl ved CrCl 30-50 ml/min; edoxaban: 30 mg × 1 dagl.; apixaban: 2,5 mg × 2 dagl.; rivaroxaban: 10 mg × 1 dagl.

Ved planlægning af præoperativ pause med DOAK skal der dels tages hensyn til nyrefunktionens påvirkning af præparaternes plasmahalveringstid, dels blødningsrisikoen ved den planlagte procedure (Tabel 1) og dels mulige interaktioner [12, 16-18]. Ved procedurer med minimal blødningsrisiko kan indgrebet foretages efter pause i 1-2 halveringstider. Ved lav blødningsrisiko kræves pause i 2-3 halveringstider, og ved høj blødningsrisiko kræves pause i fem halveringstider. Ved nedsat nyrefunktion kræves længere pausering op til indgrebet (Figur 2).

Efter indgreb med høj blødningsrisiko genoptages DOAK med de doser, som ved hofte- og knæalloplastik har vist sig at være effektive til at forebygge postoperativ trombose og samtidig er forbundet med lav risiko for øget blødning [19]. Behandlingen genoptages dagen efter indgrebet, medmindre der er påfaldende blødning. Behandlingen kan genoptages i fuld dosis efter procedurer med minimal eller lav blødningsrisiko.

Konklusion

Aktuelle erfaringer tyder på, at perioperativ H-B gør mere skade end gavn for de fleste patienter i VKA-behandling. Det er stadig uafklaret, om der findes patienter med så høj TE-risiko, at H-B er indiceret. Der er behov for yderligere randomiserede studier for at få dette afklaret. Summen af artikler om H-B viser klart, at H-B bør anvendes restriktivt, eventuelt efter konference med trombosekyndige læger. Indtil videre kan H-B komme på tale på individuel vurdering, hvis det drejer sig om invasive procedurer hos patienter, som er i VKA-behandling og har meget høj TE-risiko. H-B er ikke indiceret ved perioperativ pausering af DOAK. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase udsendte i 2016 en rapport om perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. Med de seneste års undersøgelsesresultater er en revision af rapporten ønskelig.

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

Antaget 9. september 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. november 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V03210249

SUMMARY

Perioperative heparinbridging is rarely indicated

Jørn Dalsgaard Nielsen, Thomas Steffen Hermann, Dorte Husum & Philip Samuel Osbak

Ugeskr Læger 2021;183:V11200892

Numerous studies have shown that perioperative heparin bridging in patients treated with a vitamin K antagonist leads to an increased incidence of bleeding and so far, there is no evidence that it leads to a significant reduction in postoperative thromboembolism as summarised in this review. Prophylactic dosage of heparin is recommended after major surgery. Heparin bridging is not relevant in patients receiving a direct oral anticoagulant due to the rapid onset and offset of action of DOACs.

REFERENCER

1. Kuo H, Liu F, Chen J, et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2020;43:441-9.
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
3. Vink R, Sohne M, Huisman MV. Bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:91.
4. Barnes GD, Seiler K, Brady P et al. Nation-wide use of periprocedural bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2019;124:1549-53.
5. Rose AJ, Allen AL, Minichello T. A call to reduce the use of bridging anticoagulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:64-7.
6. 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.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*

- 2011;365:883-91.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
 10. Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998;114:1546-50.
 11. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
 12. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. https://dsth.dk/pdf/PRAB_2016_WEB.pdf (11. aug 2021).
 13. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD004179.
 14. Felder S, Rasmussen MS, King R et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD004318.
 15. Hjellström L, Labaf A. Prophylactic doses of low-molecular weight heparin as periprocedural bridging therapy in mechanical heart valve patients. *Thrombosis Res* 2018;163:180-4.
 16. Pou PA, González A, Martínez LJP et al. Periprocedural management of patients receiving novel oral anticoagulants. *Eur J Hosp Pharm* 2018;25:292-7.
 17. Schellong SM, Riess H, Spannagl M et al. Überbrückende Antikoagulation bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten: eine Bestandsaufnahme. *Anaesthesist* 2018;67:599-606.
 18. 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. *Europace* 2021;23:1612-76.
 19. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:171-82.