

Antikoagulationsbehandling i forbindelse med øjenoperationer

FORMÅL

Følgende er tænkt som en hjælp i håndteringen af patienter i antitrombotisk behandling ved ekstra- og intraokulære indgreb, således at den per- og postoperative risiko for blødning minimeres med samtidig hensyntagen til den lavest mulige tromboemboliske risiko.

DEN NATURLIGE KOAGULATION

1. Primær hæmostase

Karokontraktion.

Trombocyt-adhæsion og -aggregation.

2. Sekundær hæmostase

Koagulationsfaktorer i fibrin netværket.

Naturlig antikoagulation.

3. Fibrinolyse

Opløsning af det dannede fibrin netværk.

FAKTORER MED PÅVIRKNING AF BLØDNINGSRISIKOEN

1. Antitrombotika

a) trombocyt aggregationshæmmere:

Acetylsalicylsyre (ex. Hjerdyl)

ADP-receptorhæmmere (clopidogrel (Plavix), ticagrelor (Brilique), prasugrel (Efient) og dipyridamol (Persantin).

b) direkte koagulationshæmmere (vitamin K-antagonister):

Marevan, Marcoumar. Lavmolekylært heparin: Dalteparin (Fragmin), tinzaparin (Innohep), enoxaparin (Klexane).

c) indirekte koagulationshæmmere (NOAK):

Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) og Edoxaban (Lixiana) påvirker faktor Xa-hæmmer i den sekundære hæmostase.

Dabigatran (Pradaxa) påvirker koagulationskaskaden (thrombin) faktor IIa-hæmmer.

2. Medicin med påvirkning af koagulationen

NSAID hæmmer trombocyt-aggregationen irreversibelt.

SSRI hæmmer trombocyttaggregationen og påvirker trombocyternes frigørelse af serotonin, der er vigtig i hæmostasen (ref. 1).

3. Kosttilskud og naturmedicin med påvirkning af koagulationen:

Fiskeolier virker blodfortyndende og øger blødningstendensen, da trombocyt funktionen nedsættes. Hos raske personer er der ikke evidens for øget blødningsrisiko (ref. 2). I kombination med trombocythæmmere ses en additiv effekt.

Ginkgo Biloba giver øget blødningstendens og forstærker måske effekten af ASA og Warfarin samt NSAID præparater (ref. 3).

Ginseng øger blødningsrisikoen og påvirker Warfarin (ref. 3).

E-vitamin øger blødningstendensen og forstærker muligvis effekten af ASA og andre AK-præparater (ref. 3).

C-vitamin påvirker muligvis Warfarin og phenprocoumon (Marcoumar) effekten. Hvidløg og Ingefær øger blødningstendensen (ref. 3). Ipe Roxe (indre bark fra trompetranke) forlænger blødningstiden (ref. 3), Matrem (Fewerfew) øger blødningsrisikoen (ref. 3).

4. Hæmostase defekter

Primære og sekundære (hæmofili, leverdysfunktion, trombocytopeni, plasminogenaktivator inhibitor mangel, Lupus-antikoagulans - sidstnævnte patienter har en øget trombose-risiko).

5. Øget blødningstendens med normal hæmostase:

Trombocytopenier (Glanzmann, Bernard-Soulier ex.), mild von Willebrands sygdom. Patienter med blodtype O har gennemsnitligt lavere vWF. Faktor XIII-mangel. Patienter med vasculære (angiodyplasi og hereditær teleangiectasi) og non-vasculære sygdomme (Marfan, skørbug og primær amyloidose).

PRÆOPERATIV VURDERING AF BLØDNING- OG TROMBOSERISIKOEN

Ved forundersøgelsen til externa eller okulær kirurgi bør der altid udspørges om evt. blodfortyndende behandling og indikationen herfor. Endvidere bør der udspørges om kosttilskud og naturmedicin.

Nedenstående operative indgreb kan normalvist udføres uden pausering med antitrombotisk behandling:

Vitreo-retinale indgreb

Intravitreale injektioner

Cataract operation

Iridotomi

iStent

Corneale indgreb (keratoplastik, pterygium operation. EDTA)

Externa kirurgi (dermatochalasis uden fjernelse af orbitalt fedt, brow lift, entropion og ectropion)

Fjernelse af mindre hudtumores, chalazion-operation

Hudbiopsi

Peribulbær/retrobulbær diodelaserbehandling

Arterie temporalis biopsi

Strabismus operation

Tårevejskirurgi (ikke DCR)

Ved følgende indgreb vurderes blødningsrisikoen minimal:

Iridectomi

Glaucom operationer (trabeculectomi, shunt impl., XEN, CYPASS stents)

Tårevejskirurgi

Orbitakirurgi

Enucleation

Ptose-operation

PERIOPERATIV HÅNDTERING

For de fleste ekstra- og intraokulære operationer er der en minimal peri- og postoperativ blødningsrisiko og dermed en minimal risiko for et dårligere postoperativt resultat, hvorfor patienten med stor sandsynlighed kan fortsætte med den sædvanlige blodfortyndende behandling.

Da blødningsrisikoen øges ved samtidig indtagelse af medicin med påvirkning af koagulationen, kosttilskud og naturmedicin, bør der overvejes pausering med disse fraset SSRI-præparater ex. 1 uge præoperativt.

Kombinationsbehandling med antitrombotika øger risikoen for blødning (ref. 4). Præoperativt må der således overvejes under hensyntagen til trombose-risikoen, om der kan pauseres med det ene blodfortyndende præparat.

I specielle tilfælde, hvor det er vigtigt at undgå blødning ved ex. en glaucom operation, og patienten ikke bør pauseres med den blodfortyndende behandling, kan det være nødvendigt at konferere med en koagulationsekspert.

Risikoen for intraokulær blødning hos patienter i behandling med NOAK sammenlignet med Warfarin (indikation AFLI eller venetrombose) tyder på en 22% relativ reduktion af intraokulær blødning hos NOAK-behandlede (ref. 5).

Trombocyt hæmmer

Generelt kan der pauseres med **ASA**, hvis det indtages profylaktisk uden tidligere tromboemboliske tilfælde. Hvis der er tromboserisiko, kan der i de fleste tilfælde fortsættes med AK-behandlingen. Ved ex. glaucom operationer, hvor det ikke er hensigtsmæssigt med blødning per- og postoperativt, bør pauseringen være så kort som mulig og kun omfatte de blodfortyndende præparater, som væsentligt bidrager til blødningsrisikoen. Således kan man hos patienter, der både får ASA og ADP-receptorhæmmer, overveje pause med ADP-receptor hæmmeren, da ASA ofte kun påvirker blødningsrisikoen beskedent (ref. 6: dsth 2016 s. 33).

Pausen med trombocythæmmere forud for indgrebet varierer fra 3 dage for ASA til 7 dage for **prasugrel** (ref. dsth). Hos patienter med særlig høj tromboserisiko kan man i udvalgte tilfælde (CABG) overveje at anvende **cangrelor** eller **GPI** (glycoprotein IIb/IIIa) i pausen med ADP-receptorhæmmeren (ref. 6: dsth 2016 s. 33 og 34).

Ved behandling med **clodipogrel**, **ticagrelor** eller **prasugrel** kan der pauseres 5-7 dage præoperativt hos patienter med en ikke-høj tromboserisiko og potentiel blødningsrisiko. Hos patienter med særlig høj trombose-risiko (nylig indsat coronar stent ex.) bør det overvejes om indgrebet ikke kan udsættes eller udføres med en kort eller ingen behandlingspause (ref. 6: dsth 2016 s. 106).

Dipyridamol (Persantin) medfører ingen øget blødningsrisiko.

Vitamin K-antagonister (VKA)

Et stigende antal undersøgelser, hvoraf flere er randomiserede tyder på, at selv større indgreb kan foretages under opretholdt VKA-behandling, såfremt man sikrer sig, at INR ligger i et passende niveau.

Således kan de fleste øjenoperationer (ex. cataract og cutan kirurgi) foretages ved INR i terapeutisk niveau (INR 2-3) uden at det medfører øget blødning. Ved

okulære indgreb hvor blødningsrisikoen vurderes minimal (ex. glaucom operationer) anbefales INR ≥ 2 præoperativt. Hvis VKA-behandlingen skal pauseres, kan det ske under "Heparin-bridging". Når VKA-behandlingen (Marevan, Marcoumar) afbrydes forud for et indgreb, stiger patientens risiko for tromboemboli gradvist, hvorfor INR skal kendes og kontrolleres op til operationen. Blødningsrisikoen for patienter med INR $<3,0$ er ikke større end hos patienter, som ikke er i VKA-behandling (ref. 6: dsth 2016 s. 54). Blødning kan som oftest behandles, hvorimod risikoen for en trombo-embolisk komplikation er betydelig større. Når VKA-behandlingen genoptages postoperativt, bør det ske med patientens vanlige vedligeholdelsesdosis. Man kan da forvente, at INR vil stige til terapeutisk niveau i løbet af 4-6 dage (ref. 6: dsth 2016 s. 64 øverst og s. 105).

NOAK

NOAK-behandling pauseres efter de samme principper som for VKA. Varigheden af den præoperative pausering af NOAK vurderes ud fra eGFR, da nyrefunktionen er betydende for det peri- og postoperative doseringsregime samt den skønnede blødningsrisiko ved indgrebet (ref. dsth). Efter indgrebet kan NOAK genoptages efter nogle timer. Der anvendes ikke "Heparin-bridging" pga. den relative hurtige elimination af NOAK og hurtigt indsættende effekt ved genoptagelse af behandlingen.

Heparin bridging

En individuel risiko-stratificering skal afgøre, om der skal anvendes "Heparin-bridging" i forbindelse med det operative indgreb. De senere års udbredte anvendelse af "Heparin-bridging" har ført til en stigende hyppighed af perioperative blødninger, uden at der er set et fald i tromboemboliske komplikationer. Nyere randomiserede "Heparin-bridging" studier viser, at patienter med en lav risiko for trombose har en unødigt øget hyppighed af blødning ved "Heparin-bridging". "Heparin-bridging" anbefales således kun i de tilfælde, hvor det af hensyn til blødningsrisikoen er nødvendigt at ophæve virkningen af VKA-behandlingen (ref. 6: dsth 2016, s. 65).

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase har videreudviklet en ny velfungerende bridging-applikation, der omhandler og inkluderer al antitrombotisk medicin (ref. 6: dsth.dk)

Antidoter

På nuværende tidspunkt findes kun antidoten Praxbind (Idarucizumab) til Pradaxa (ref. 7)

Antidot for Xa-hæmmere (AnXa) og ticagrelor er under udvikling; men ikke tilgængeligt endnu. (ref. 7)

SEPONERING AF AK-BEHANDLING I FORBINDELSE MED HYFÆMA

Cyklocapron (tranexamsyre) kan anvendes af øjenlæger i forbindelse med hyfæma som behandling og forebyggelse af en ny blødning pga. øget fibrinolyse eller fibrinogenolyse. Overvejelser omkring en kortvarig seponering af den blodfortyndende medicin, indtil hyfæma minimeres, vil være som ved den præoperative risikovurdering.

Referencer

1. Nyhedsbrev nr. 16, 2017 Klinisk Farmakologisk Afdeling Aarhus.
2. Betrup KM, Krag AE, Hvas A-M. No impact of fish oil supplements on bleeding risk: a systematic review. Dan Med J 2017;64(5): 5366
3. ViFAB.dk (Videns- og Forskningscenter for Alternativ behandling).
4. IRF (Institut for Rationel Farmakoterapi).
5. Danzig Carl J. AAO SEP 01, 2017. Do novel anticoagulants carry a lower risk of intraocular bleeding?
6. PRAB-rapport (Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling). Retningslinie. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 2016.
7. UFL 3. Okt. 2016 (Videnskab) Frederik Uttenthal Larsen m.fl.)

Ovenstående er udarbejdet af

Inge Stendevad Nielsen
Karen Bjerg Pedersen

Maj 2019