

# Antitrombotisk behandling och uppföljning av vanliga invärtesmedicinska tillstånd

RIITTA LASSILA

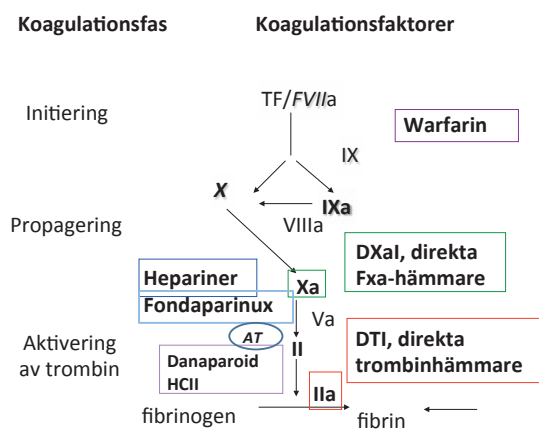
Antitrombotiska läkemedel, som trombocythämmare och antikoagulantia (AK), är viktiga för behandling och profylax av arteriella eller djupa venösa trombosor och lungembolier (DVT/LE). Utbudet av antikoagulantia har på senare tid utökats med två trombocythämmare (prasugrel och tikagrelor) och tre nya orala antikoagulantia (NOAK) (trombinhämmaren dabigatran, faktor Xa-hämmarna rivaroxaban och apixaban). Indikationerna för en ny effektiv trombocythämmande behandling är kardiologiska, nämligen akuta koronarartärtrombosor, ACS. NOAK används för förmaksflimmer, som trombosprofylax endast i mer omfattande ortopedi och vid behandling och sekundär profylax av DVT, men inte vid hjärtklaffproteser eller sällsynta trombosor, som porta- och sinustrombosor, eftersom det inte finns bevis för nytta. Laboratoriekontroller förefaller inte behövas, men vid risksituationer under operationer, vid trauma eller vid trombosor kan NOAK-koncentrationerna mätas för att visa om de avviker mycket från resultaten vid rutinmässiga tromboplastin tid (TT, i Sverige protrombinkomplex, PK) och partiella tromboplastin tid (APTT)-analyser under läkemedelsutvecklingen. Man måste känna till de viktigaste farmakologiska egenskaperna hos de här nya läkemedlen för att de ska kunna användas säkert i takt med att förskrivningen ökar.

Till antitrombotiska läkemedel hör både antikoagulantia och trombocythämmare. På senare tid har det hänt mycket på den fronten. Flera nya preparat har tagits fram och läkarna måste sätta sig in i de nya läkemedlens effekter och egenskaper. Bland dem kan man nämna den perorala direkta trombinhämmaren dabigatran och två moderna koagulationsfaktor Xa-hämmare, nämligen rivaroxaban och apixaban (Figur 1). För peroral trombocythämning har vi tromboxanhämmaren aspirin, fosfodiesterashämmaren dipyridamol och ADP-hämmare, som den första i kategorin klopidogrel, vilken blockerar P2Y12-receptorerna i trombocyter. De här tre kategorierna av trom-

bocythämmare påverkar olika vägar i trombocyttaktiveringen och hämmar aktiveringen med omkring 30 procent. Detta bör i normala fall inte förorsaka hemostasrubbningar, men kan göra det i kombinationer. Vi har även fått två nya ADP P2Y12-receptor-hämmare, nämligen peroral prasugrel och tikagrelor, samt det senaste preparatet på marknaden, kangrelor (1). Det administreras intravenöst,

## SKRIBENTEN

**Riitta Lassila** är professor i koagulationsmedicin och avdelningsöverläkare vid HUCS. Hon är specialist i inre medicin och har ett specialintresse för trombocyter och blodets koagulation samt deras kliniska implikationer.



FIIa-trombin, HC II-heparinkofaktor II, AT-antitrombin

Figur 1. Antikoagulantia.

dess styrka är kortvarig effekt vilket är till hjälp ifall en akut operation, till exempel bypass operation, skulle behövas efter perkutant koronarartäringrepp (PCI; Percutaneous Coronary Intervention) med ballong eller stent. Det viktigaste när nya orala antikoagulantia, NOAK, även kallade för direkta orala antikoagulantia, DOAK, introduceras är att känna till indikationer och kontraindikationer (Tabell I), välja lämpliga patienter för säker behandling, förstå farmakokinetiken (Tabell II), speciellt med tanke på njursvikt och tolkning av svar på laboratorieprov under behandlingen (2). En av de bästa egenskaperna med NOAK är att hjärnblödningar minskar från 0,6 procent per år med warfarin till 0,3 procent med NOAK (3). De risksituationer som oftast återkommer med NOAK är kopplade till blödning, anemi, högt blodtryck, kumulering av NOAK i samband med njursvikt och i samverkan med vissa mediciner, och akut behov av kirurgi eller uppkomst av trauma för att det inte ännu finns antidot för att stoppa NOAK-effekten ([www.hematology.fi/hyytymishäiriöt/HUS:n-suosituksia](http://www.hematology.fi/hyytymishäiriöt/HUS:n-suosituksia)). Behandlingspersonalen måste ge patienten ett kort som visar att hon eller han använder antikoagulantia (Figur 2). Patienten måste få noggranna råd och vägledning innan NOAK sätts in och ha tillgång till kontaktinformation om problem skulle uppstå. Det är mycket viktigt att patienten tar sina mediciner regelbundet och kontinuerligt, eftersom den korta eliminationstiden på ett halvt dygn kan öka risken för trombos hos riskpatienter.

### Indikationer och kontraindikationer

Förmaksflimmer är den främsta indikationen för att förebygga systemiska tromboembolier, som hjärninfarkt och emboli i artärer som arteria iliaca, femoralis eller mesenterica (3). Läkaren ska räkna ut riskfaktorerna för hjärninfarkt, dvs. trombosbildning i hjärtats vänstra förmak, som kan emboliseras i hjärnan eller systemiskt och förorsaka t.ex. mesenteriella tromboser eller perifera arteriella ocklusioner i nedre extremiteterna. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc riskscore är ett poängsystem (0-9) för att evaluera patientens risk för att få stroke (två eller fler poäng betyder väsentlig risk), och indicera antikoagulantibehandling. Samtidigt kan också poängtalet för blödningsrisken (HAS-BLED) räknas ut. Den ska helst inte vara över tre (Tabell III) (2, 3). Problemet ligger i det faktum att trombos och blödningsrisk har många faktorer gemensamt, och det kräver följaktligen individuella lösningar. Också djupa ventrom-

boser och lungembolier har indikationer för NOAK, och NOAK kan rekommenderas som ett enkelt alternativ för långvarig behandling i okomplicerade fall. De direkta FXa-hämmarna rivaroxaban och apixaban kan sättas in utan heparin. Under en initialperiod kan doseringen vara två gånger om dygnet, och därefter kan den dagliga dosen trappas ner (Tabell IV) (4).

Man måste behärska doseringen och läkemedelsrutinerna när man behandlar djupa ventromboser eller okomplicerad lungemboli med NOAK. Vid lungemboli rekommenderas inte NOAK, om patienten har fått eller ska få trombolytisk behandling eller även ska genomgå trombektomi. Vi talar alltså om hemodynamiskt instabila tillstånd och med stora lungembolier. Också när patienten har en allvarlig bakomliggande sjukdom som cancer, svår infektion eller inflammation (t.ex. colitis ulcerosa) avråds från NOAK eftersom det inte finns någon erfarenhet av deras kliniska nytta i dessa fall. Långvarig behandling med lågmolekylära hepariner kan rekommenderas då, såsom under graviditeten. Anemi under 100 g/dl och trombocytopeni 90–100 x 10<sup>9</sup>/l har varit kontraindikationer för att ta med patienter i NOAK-studier. Trombofilier kan kräva hittills okända doser av NOAK, och vi har stött på patienter som har fått nya tromboser medan de har använt NOAK. Följsamheten är också svårare att bevisa än med warfarin, där den lätt kan konstateras med INR.

Hjärtklaffproteser passar inte ihop med NOAK. Det har förekommit allvariga systemiska tromboser och även dödsfall med NOAK i jämförelse med warfarin, som på INR-nivån 2,5–3,5 skyddar mot komplikationer förorsakade av ansamling av trombocyter och fibrin på klaffytan (5). Än så länge finns det ingen förklaring till denna skillnad i incidensen för klafftrombos mellan warfarin och NOAK.

Effektiva trombocythämmare, prasugrel och tikagrelor, har indikationer under akut kranskärlssjukdom (ACS; akuta koronara syndrom), instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt. Speciellt effektiva är de nya trombocythämmarna, om man råkar ut för en PCI. Behandling med aspirin tillsammans med ADP-hämmare för trombocythämning minskar risken för nya trombocytberoende tromboser i hjärtats kranskärl och på stentar. Man behöver använda de här läkemedlen i minst 6–12 månader, eller i fall av stor risk för återkommande trombos livet ut (1). Problem kan förekomma under trauma eller operationer som kräver noggrann hemostas. Då

**Tärkeää tietoa lääkärille**

**Suoran antikoagulantin aloitusta harkitessasi ja annosta määrittäessäsi ota huomioon**

- potilaan ikä
- tunnettu vuototapumus
- muut vuotoriskiä lisäävät seikat
- munuaisten toiminta.

**Järjestä seurantaikäynnit vähintään vuosittain. Käyntien yhteydessä tarkista**

- hoidon toteutuminen ja säännöllisyys
- mahdolliset tromboemboliset tapahtumat
- mahdolliset vuototapahtumat
- muut sairaudet ja lääkemutokset interaktioineen
- verenpaineen hyvä hoito
- perusverenkuva ja trombosyytit
- krea, GFR, ALAT, TT ja APTT.

**TÄRKEÄ TIETOA POTILAALLE**

**Tiheimpien kontrollien aiheita ovat**

- GFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, yli 75-vuotias tai hauras potilas: munuaisten toiminnan ja muiden peruskokeiden tarkistus vähintään 6 kk välein
- GFR 15–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: munuaisten toiminnan ja muiden peruskokeiden tarkistus 3 kk välein
- tapauskohtaisesti muu sairaus, joka on saattanut vaikuttaa munuaisten tai maksan toimintaan.

**Menettely kirurgisten tai invasiivisten toimenpiteiden yhteydessä**

perustuu potilaan yksilölliseen vuoto- ja tukosriskin arvioon. Osa pientoimenpiteistä ei edellytä antikoagulaation keskeyttämistä. Tarkista yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen valmisteyhteenvedosta. Ongelmatilanteissa ota yhteys asiantuntijaan.


**LISÄTIETOA:** [www.fincardio.fi](http://www.fincardio.fi) (Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinästä, EHRA:n keskeiset ohjeet), [www.sydan.fi](http://www.sydan.fi)

**KORTIN TILAUKSET:** [www.sydankauppa.fi](http://www.sydankauppa.fi) tai sähköpostitse: [tilaukset@sydanliitto.fi](mailto:tilaukset@sydanliitto.fi)  
Tilausnumero: 2354

**Suoran antikoagulantin käyttö**

Pidä tämä kortti aina mukanası tapaturman tai äkillisen sairastumisen varalta ja näytä se hoitavalle lääkärille

Sinulle on määrätty veren hyytymistä vähentävä eli veritulpan muodostumista ehkäisevä lääkitys lääkeriymhästä, jota kutsutaan suoriksi antikoagulateiksi. Samoihin käyttötarkoituksiin voidaan käyttää myös varfariinia (Marevan®). Tärkein käytännön ero varfariinin ja suorien antikoagulanttien välillä on, ettei jälkimmäisen tehoa tarkisteta toistuvilla verikoikeilla (INR-mittaus). Lääkärisi valitsee Sinulle sopivan lääkkeen ja annostelun, jota noudatetaan, elleivät muutokset terveydentilassasi anna aiheita muuhun. Ruokavalio ei vaikuta lääkkeen tehoon. Voit siis syödä Sinulle sopivaa terveellistä monipuolista ruokaa.

 Suomen Sydänliitto ry  
Finlands Hjärtförbund rf

**Potilaskortti suoran antikoagulantin käyttäjälle**

**Turvallisen hoidon onnistumiseksi:**

**PIDÄ** tämä kortti aina mukanası tapaturman tai äkillisen sairastumisen varalta ja näytä se hoitavalle lääkärille.

**OTA** lääke määräyksen mukaan äläkä lopeta käyttöä omatoimisesti.

**ILMOITA** käyttämäsi lääke aina lääkärille tai hammaslääkärille.

**KÄYTÄ** tulehduskipuläkkeitä tai asetyylisalisyyli-happoa (ASA, "aspiriini") vain lääkärin määräyksestä. Tilapäisiin kipuihin voi käyttää parasetamolia.

**VÄLTÄ** luontaistuotteita (rohdosvalmisteita ja ns. luonnonlääkkeitä), myös kalaöljyvalmisteita ("omegagakapseleita"), koska niillä voi olla arvaamattomia yhteisvaikutuksia käyttämäsi lääkkeen kanssa.

**OTA YHTEYS** hoitavaan lääkäriin tai ensiapuun ripuli- ja oksennus-taudeissa (lääkkeen imeytyminen häiriintyy) sekä odottamattomissa verenvuodoissa ja vammoissa.

**SOITA** hätänumeroon 112, jos saat runsaan verenvuodon, erityisesti jos siihen liittyy heikotusta.

**HUOLEHDI** säännöllisistä lääkärintarkastuksista ja siitä, että sinulta määritetään 1–4 krt/vuodessa veren hemoglobiini, trombosyytit sekä munuaisten ja maksan toimintakoe.

Nimi: \_\_\_\_\_

Henkilötunnus: \_\_\_\_\_

Hoitopaikka: \_\_\_\_\_

Hoitopaikan yhteystiedot: \_\_\_\_\_

<p>Hoidon aihe</p> <input type="checkbox"/> Etisvärinä <input type="checkbox"/> Syvä laskimotukos <input type="checkbox"/> Keuhkoveritulppa <input type="checkbox"/> Muu: _____	<p>Määrätty antikoagulantti</p> <input type="checkbox"/> Apiksabaani (Eliquis®) <input type="checkbox"/> Dabigatraani (Pradaxa®) <input type="checkbox"/> Rivaroksabaani (Xarelto®) <input type="checkbox"/> Muu: _____
<p>Annos: _____ mg eli _____ tablettia _____ kertaa vrk:ssa</p>	
<p>Hoidon aloituspäivä: _____</p>	
<p>Hoidon suunniteltu kesto</p> <input type="checkbox"/> Pysyvä tai pitkäaikainen <input type="checkbox"/> 6 kk <input type="checkbox"/> 3 kk <input type="checkbox"/> 1 kk <input type="checkbox"/> Rytminsiirtoon asti ja sen jälkeen 1 kk <input type="checkbox"/> Muu: _____	
<p>Laboratorioarvot hoitoa aloitettaessa:</p>	
B-Hb _____ g/l	P-ALAT _____ U/l
B-Trom _____ x 10 <sup>9</sup> /l	P-TT _____ %
P-Krea _____ µmol/l	P-APTT _____ s
GFR _____ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	P-INR _____

Figur 2. Patientkort för antikoagulantibehandling.

Tabell I. Viktigaste uteslutningskriterierna för t.ex. dabigatran i RELY-studien (dabigatran vs. wafarin i förmaksflimmer).

En stor operation < 1 mån	Någon annan indikation än FA
Elektiv kirurgi inom 3 mån	Fibrinolytisk behandling < 48 h
Hjärn-, ögon-, spinal-, retroperitoneal- och spontan blödning i leder	Hypertension (180/100 mmHg)
GI-blödning < 1 år	Aktiv cancer, strålbehandling < 6 mån
Ulcus < 1 mån	Njursvikt (eGFR < 30 ml/min)
Blödningstendens	Infektiös endokardit
	Aktiv leversjukdom
	Anemi eller trombocytopeni < 100

Tabell II. Farmakologiska egenskaper hos NOAK.

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Hämmningsmekanism	Xa	Xa	Ila
Molekylvikt (Da)	436	460	628
Pro-läkemedel	Nej	Nej	Ja
Biotillgänglighet (%)	80	50	6
Max koncentration (h)	3	3	2
T 1/2 (h)	9	9–14	12–17
Elimination via njurarna (%)	35	25	80



Tabell III. EHRA-dokument.

**A. HAS-BLED-poäng för bedömning av blödningsrisk vid warfarinbehandling av förmaksflimmer. HAS-BLED  $\geq 3$  poäng medför hög blödningsrisk, och försiktighet bör iakttagas vid behandling med såväl antikoagulantia som trombocythämmare. 0–1 poäng betraktas ge låg blödningsrisk, medan 2 poäng ger måttlig blödningsrisk.**

Bokstav	Risikfaktor	Poäng
H	Icke-välkontrollerad hypertoni <sup>1</sup>	1
A	Onormal njur- eller leverfunktion <sup>2</sup>	1 eller 2
S	Stroke	1
B	Blödning <sup>3</sup>	1
L	Labilt INR-värde <sup>4</sup>	1
E	Ålder $\geq 65$ år	1
D	Läkemedel eller alkohol <sup>5</sup>	1 eller 2
Summa		9

<sup>1</sup> Icke-välkontrollerad hypertoni definieras som systoliskt blodtryck  $>160$  mm Hg.

<sup>2</sup> Förekomst av kronisk dialys, njurtransplantation eller serumkreatinin  $\geq 200$   $\mu\text{mol/l}$  definierar nedsatt njurfunktion. Nedsatt leverfunktion avser kronisk leversjukdom, t.ex. cirros eller förhöjda levervärden (bilirubin  $>2$  gånger övre normalgränsen och ASAT, ALAT alternativt alkaliskt fosfat  $>3$  gånger övre normalgränsen).

<sup>3</sup> Med blödning menas tidigare blödning eller predisposition för blödning, t.ex. hemostatisk defekt eller anemi.

<sup>4</sup> Labilt INR definieras som höga eller svängande INR-värden eller kort tid inom behandlingsintervallet (TIR), t.ex.  $<60$  procent.

<sup>5</sup> Samtidig användning av andra läkemedel, t.ex. ASA, NSAID och andra trombocythämmare, liksom alkoholöverkonsumtion med minst 8 glas alkohol per vecka ger 2 poäng vardera.

**B. Risk för stor blödning (major bleeding) i förhållande till HAS-BLED-poäng [5].**

HAS-BLED-poäng	Blödningsrisk per 100 patientår
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,7
4	8,7

**C. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc för bedömning av tromboembolisk risk.**

Bokstav	Risikfaktor	Poäng
C	Hjärtsvikt/vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion $<40$ procent)	1
H	Hypertoni	1
A	Ålder $\geq 75$ år	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Stroke/TIA/tromboembolism	2
V	Vaskulär sjukdom (ateroskleros)	1
A	Ålder 65–74 år	1
S	Kön (dvs kvinnor)	1
Summa		9

**D. Strokerisk i förhållande till CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-poäng [6].**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-poäng	Stroke per 100 patientår
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15

Tabell IV. Dosering av NOAK vid okomplicerade DVT och LE.

	Dabigatran
Dabigatran	5 dygn först lågmolekylärt heparin och sedan 150 mg x 2
Rivaroxaban	15 mg x 2 i 3 veckor, sedan 20 mg x1 eller 15 mg x 1 vid njursvikt*
Apixaban	10 mg x 2 i en vecka, sedan 5 mg x 2 eller 2,5 mg x 2 vid njursvikt*

\* Kolla Pharmaca Fennica, eGFR  $< 30$  ml/min; kontraindicerat om  $< 15$  ml/min eller dialys

NOAK nya orala antikoagulantia, DVT djup ventrombos, LE lungemboli

måste man ta en paus i medicineringen, men det finns risk för stenttrombos. Man måste konsultera och planera operationer väl för att undvika komplikationer. Blödningsrisken ökar speciellt vid njursvikt och i samband med läkemedel som försämrar hemostasen, t.ex. icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), selektiva serotonin- eller noradrenalin återupptagshämmare (SSRI/SNRI) och stora doser av kalciumhämmare. Även några naturliknande ämnen i stora mängder som omega-3-fettsyror och vissa preparat, t.ex. danshen-te och melatonin kan leda till oförutsedda hemostasproblem och även spontana stora subkutana hematoma.

## Trombosprofylax

Bara elektiva höft- och knäprotesoperationer har officiella profylaxindikationer för NOAK. Oftast påbörjas profylaxen tolv timmar efter operationen, men dabigatran sätts in redan de första timmarna efter operationen p.g.a. långsam absorption och påverkan. Apixaban brukar sättas in först efter ett dygn. I jämförelse med enoxaparin, det enda lågmolekylära heparinet som jämförts med NOAK, har man konstaterat ungefär lika stor eller rentav minskad incidens av venösa tromboser och blödningsstendens.

Konstigt nog har NOAK inte varit till någon större nytta som trombosprofylax i invärtesmedicin (6, 7). Det har förefallit som om den antitrombotiska effekten finns kvar (Magellanstudien om rivaroxaban och Adoptstudien om apixaban), men blödningsrisken ökar hos intagna patienter med akuta sjukdomar. Det är oroväckande eftersom doseringen bara är hälften av vad som används till exempel hos patienter med förmaksflimmer. Slutsatsen är alltså att NOAK inte är någon trygg medicinering om en patient som använder NOAK insjuknar och måste tas in på sjukhus. Då kan man i stället rekommendera att byta till lågmolekylärt heparin eftersom det har anti-inflammatoriska egenskaper och det finns praktisk erfarenhet av preparatet ända sedan 1970-talet.

---

## Njursvikt

Utsöndringen av NOAK sker mestadels via njurarna. Vid svår njursvikt (eGFR under 30 min/ml) ansamlas NOAK-effekten i kroppen, vävnaderna och cirkulationen. Apixaban har minst utsöndring (25 %) via njurarna av NOAK-preparaten, och eliminationen sker i RES-systemet i levern och till tarmen. Man har kommit fram till en reducerad dos för patienter med njurproblem, och den gäller alla de tre tillgängliga NOAK-preparaten på marknaden. Man måste avvakta patienternas njurfunktion och effekten av andra läkemedel och deras interaktioner med farmakodynamiken, som kan förorsaka ökad effekt av läkemedel, p.g.a. försämrade utsöndring via njurarna. Då kan risken för blödningar öka, mest från det gastro-intestinala området.

## Leverinsufficiens

På grund av att levern producerar koagulationsfaktorer är det mycket viktigt att den fungerar normalt. Om det ansamlas fett i levern, kan risken för trombos öka, vilket också ökar risken för cirros. Cirros kan vara problematiskt eftersom den inte bara ökar trombosbenägenheten utan också leder till blödningsproblem, ofta på grund av trombocytopeni och ökad fibrinolys. Cirros leder till försämrade elimination av koagulationsfaktorer (t.ex. FVIII) och sålunda till ökad trombosrisk. Trombosrisken förvärras av den försämrade produktionen av naturliga antikoagulanter, protein C och S samt antitrombin. Å andra sidan kan den försämrade syntesen av koagulationsfaktorer (speciellt K-vitaminberoende faktorer och FV) leda till koagulopati och blödningsrisk (8). Leverinsufficiens är en kontraindikation för NOAK, och lättast kan skyddet mot trombos åstadkommas med hepariner, hellre dalteparin eller enoxaparin än tinzaparin, som elimineras i levern och inte via njurarna. Också cancerpatienter kan ha leverproblem och även metastaser, som försvårar trombosbehandlingen och i många fall också profylaxen.

## Anemi och trombocytopeni

Anemi och trombocytopeni är vanliga riskfaktorer för blödningskomplikationer vid AK-behandling. Orsakerna till anemi eller trombocytopeni måste kartläggas. GI-blödningar och även malignitet måste uteslutas. Det är möjligt att också rikliga menstruationer eller långvarig järnbrist i kosten kan tömma järndepåerna. Järnbrist är ett tillstånd som är lätt

att diagnostisera och behandla. I akuta fall kan man ge järn via infusion. Röda blodkroppar är involverade i koagulationsprocessen och de kan stödja hemostasen med olika mekanismer med hjälp av trombocyter (9). Järnbrist är skadlig för att den förorsakar distal anoxi, som kan försämra funktionen i olika organ och vävnader. Uppföljning av blodstatus är en viktig del av trygg AK-behandling. Naturligtvis måste man utesluta GI-malignitet med skopier hos en patient med blödningsanemi.

## Högt blodtryck

Okontrollerat blodtryck eller ineffektiv blodtrycksmedicinering kan ge upphov till blödningsrisker. Högt blodtryck är också en risk för trombos eftersom det orsakar vaskulära förändringar som kan leda till att det bildas fibrin på kärlytorna. Man ska alltid satsa på blodtryckskontroll för att främja patientens kardiovaskulära hälsa. Målet är att blodtrycket ska hålla sig under 140/90 mmHg, särskilt om patienten använder antitrombotiska läkemedel.

## Behov av kirurgi och andra ingrepp

Om kirurgiska eller andra ingrepp kan planeras i förväg, är det oftast ganska lätt att hantera NOAK, åtminstone om patientens njurar fungerar normalt. Vanligen kan en operation genomföras efter en eller två dagars paus. Vid små ingrepp, t.ex. tandutdragning, kan patienten behandlas normalt med ett antitrombotiskt preparat, men en kombination av två eller fler antitrombotiska medel ger upphov till onödiga blödningar. Lokalt kan munnen alltid sköljas med tuggtablett med det verksamma ämnet tranexamsyra eller använda tranexamsyralösning med kompress på svårläkta sår eller t.ex. näsblödningar. Inför stora operationer måste behandlingen planeras i förväg och patienten ta en paus med NOAK i ett eller två dygn eller ännu längre vid njursvikt. Patienten kan råka ut för trombos under NOAK-pausen om han eller hon är mycket trombosbenägen. Normalt måste blodstatus, njurfunktion, lever och TT % och APTT kontrolleras före och efter operationen för att evaluera farmakokinetiken. Man kan även mäta speciella koncentrationer av dabigatran med trombinhämmtestet Hemoclot och faktor Xa-hämmare med anti-FXa-aktiviteten, dvs. med metoder som har läkemedelspecifika standarder. De kan helt utesluta NOAK-effekt till exempel före hjärnoperationer. Efter operationen är det tryggast att byta till lågmolekylära hepariner för trombosprofylax under

sjukhustiden, eftersom man har så mycket mer erfarenheter av dem, och de har antiinflammatoriska mekanismer som är nyttiga under återhämtningen. Vidare är det viktigt att uppmärksamma värkmediciner, eftersom NSAID kan öka blödningsrisken, speciellt i samband med antitrombotiska läkemedel.

### Laboratorieprover

INR mäter effekten av warfarin, men reagerar inte tillförlitligt på NOAK. Allmänt taget kan man rekommendera att testa blodstatus, njur- och leverfunktion, tromboplastintid (TT %) och aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) innan NOAK sätts in och under behandlingen, åtminstone om problem förekommer (Tabell II). TT och APTT kan vara alldeles normala under NOAK-behandling (10), men om båda är förlängda (alltså TT % är låg, under 70, och APTT-tiden över referensvärdena), tyder det på ackumulering av NOAK, vilket lätt förekommer vid njursvikt eller levercirros. Dabigatran kan mätas med trombin-tiden (P-trombai; P-Dabi-Ta = bestämning av dabigatrankoncentration som beror på diluterad trombintid; TT, thrombin time, engl, dTT = diluterad TT) som är mycket känslig för trombinhämning. I synnerhet funktionella koncentrationer kan mätas med Hemoclot® (P-Dabi-Ta). Mätningen är nyttig om man misstänker dålig patientkomplians eller om patienten är medvetlös och har t.ex. stroke och man behöver en omedelbar trombolysbehandling. Trombos vid NOAK-behandling är möjlig, t.ex. när doseringen ska sänkas till en gång om dagen. Då är det viktigt att förstå om läkemedlet inte har absorberats normalt eller om koncentrationen är otillräcklig, vilket kan hända under trombotiska omständigheter, vid svår inflammation och vid trombofili.

Vi lever i historiska tider som har gett oss olika alternativ att behandla patienter med trombos eller stor risk för trombos. Med rätt patientval och god patientinformation samt förebyggande av riskfaktorer för blödning och omständigheter som kan ge upphov till blöd-

ningsrisk, bland annat okontrollerat blodtryck och njursvikt, kan problem undvikas och de nya läkemedlen vara till nytta. Alla läkare oberoende av disciplin kommer att träffa patienter med NOAK. Närmare information finns på [www.hematology.fi/hyytymishäiriöt](http://www.hematology.fi/hyytymishäiriöt) och i EHRA-dokument, som är översatt till finska och finns på Terveysportti. Kortet för antikoagulantibehandling och EHRA-råden är till stor hjälp och bör aktivt lyftas fram inom sjukvården. Kortet (Figur 2) fås från Finlands Hjärtförbund och EHRA-dokumentet (Tabell III) finns på webben (Terveysportti) i svensk översättning från engelska (11).

Man kan alltid konsultera hematologer eller koagulationsspecialister.

Riitta Lassila

[riitta.lassila@hus.fi](mailto:riitta.lassila@hus.fi)

*Bindningar: Konsultuppdrag för Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Leo Pharma och Sanofi*

### Referenser

1. Lüscher TF, Steffel J. Individualized antithrombotic therapy. *Haemostaseologie*. 2015;35, epub ahead of print.
2. Lassila R, Armstrong E, Halinen M, mm., Uusien oraalisten atikoagulanttien hallittu käyttöönnotto. *Suomen Lääkärilehti* 2011; 35:2753–62.
3. Eteisvärinä. Käypä hoito-suositus. Duodecim, 2014.
4. Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä Hoito, Duodecim, in press 2015.
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, mm RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;26;369:1206–14.
6. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, mm. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *MAGELLAN study*. *N Engl J Med* 2013;368:513–523.
7. Goldhaber, SZ, Leizorovicz, A, Kakkar, AK, mm. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *ADOPT study*. *N Engl J Med* 2011;365:2167–77.
8. Åberg F, Lassila R, Koivusalo A-M, mm. Maksan vajaatoiminta ja hemostaasi – verenvuotovaaran arviointi. *Duodecim*; 2012;128:1971–80.
9. Du VX, Huskens D, Maas C, mm. New insights into the role of erythrocytes in thrombus formation. *Semin Thromb Hemostas* 2014;40:72–80.
10. Helin T, Pakkanen A, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: Method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem*, 2013;59:807–814.
11. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, mm. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34:2094–2106.

### Summary

#### ***Antithrombotic therapy and follow-up of common systemic diseases***

*Antithrombotic drugs such as antiplatelets and anticoagulants are vital for prophylaxis and treatment of arterial or deep-vein thrombosis and pulmonary embolism (DVT/PE). Two new platelet ADP P2Y12-receptor inhibitors (prasugrel and ticagrelor) and three anticoagulants (NOACs) (thrombus-inhibitor dabigatran, and factor-Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban) have appeared. Indications for ADP inhibitors are cardiologic, i.e. acute coronary syndrome, ACS, and invasive procedures. NOACs are indicated for prevention of stroke and systemic embolisation and for treatment and prevention of venous thromboembolism (DVT/PE), but for thromboprophylaxis, NOACs are acceptable only for orthopaedic indications. Pharmacology, contra-indications, and dosing should be familiar to all health-care providers.*