

# Perorala antikoagulantia – när, var och hur?

TUUKKA HELIN OCH LOTTA JOUTSI-KORHONEN

Antikoagulationsbehandlingen har genomgått en omvandling under det senaste decenniet i och med tillgången till direkta orala antikoagulantia (DOAC). Medan DOAC allt mer används vid förmaksflimmer, djup ventrombos och lungemboli, är warfarin fortfarande förstahandsmedlet vid byte av hjärtklaffar. Laboratorieuppföljningen av warfarinbehandling är väl etablerad. DOAC kräver specialiserade laboratorieanalyser vid vissa akuta tillstånd, och tillgången till dem är begränsad. Smidigt samspel och samarbete samt fortlöpande utbildning mellan klinik och laboratorium behövs allt mer i en tid då den traditionella antikoagulationsbehandlingen är stadd i snabb förändring.

## Inledning

Vår Koagulationsstörningsenhet inrättades för tjugo år sedan. Enheten är ett tertiärvårdscentrum vid Helsingfors universitetssjukhus och omfattar både klinik och laborativ verksamhet. Den handhar konsultationsfall gällande allvarlig trombos- och/eller blödningstendens och erbjuder också riksomfattande konsultationsservice.

Förhållningssättet till peroral antikoagulation har varit stadd i ständig förändring under det gångna decenniet. Direkta orala antikoagulantia (DOAC) har funnits tillgängliga sedan 2008, medan användningen av warfarin har avtagit de senaste åren (figur 1). Förutom prevention och behandling av trombos i samband med förmaksflimmer, djup ventrombos (VTE) och lungemboli (PE), håller DOAC på att få nya indikationer: för rivaroxaban prevention av aterotrombos vid akut koronarsjukdom och kroniska kardiovaskulära tillstånd, och flera DOAC är också under övervägande för cancerpatienter (1–2).

### SKRIBENTERNA

**Tuukka Helin**, specialistläkare, MD, HUSLAB Koagulationsstörningsenheten, Klinisk kemi, Helsingfors universitet och Helsingfors universitetssjukhus

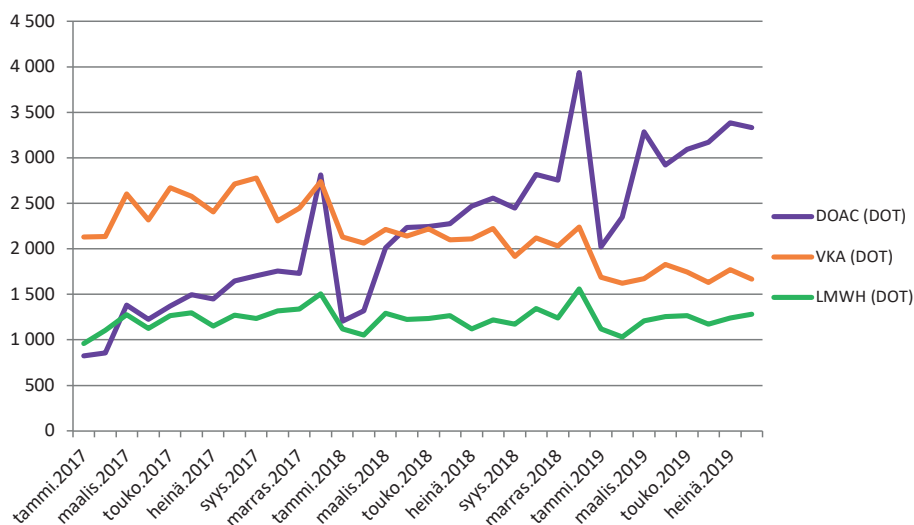
**Lotta Joutsu-Korhonen**, överläkare, docent, HUSLAB Koagulationsstörningsenheten, Klinisk kemi, Helsingfors universitet och Helsingfors universitetssjukhus

När användningen av DOAC ökar kommer kliniker att möta många patienter som byter från de traditionella vitamin K-antagonisterna (VKA) och lågmolekylära heparinerna (LMWH) till DOAC. Det behövs därför omfattande utbildning (3). Oberoende av vilken antikoagulantia som väljs måste individuell blödnings- och trombosrisk beaktas innan antikoagulantia sätts in, och dessutom tidvis under behandlingen samt vid komplikationer såsom trombos eller allvarliga blödningar. Nuvarande orala antikoagulantia med sina för- och nackdelar räknas upp i tabell 1.

## Direkta orala antikoagulantia (DOAC)

DOAC inverkar direkt på trombin eller FXa, i motsats till warfarin som verkar indirekt via vitamin K (figur 2). Dabigatran var den första DOAC på marknaden och godkändes för indikationen trombosprofylax efter ortopedisk kirurgi 2008. Rivaroxaban, apixaban och edoxaban hör till de orala Xa-hämmare (FXaI) som är tillgängliga i Finland. För närvarande omfattar indikationerna för DOAC trombosprofylax efter endoprotosoperationer av knä- och höftleden, strokeprofylax vid ickeklafterelaterat förmaksflimmer (AF), behandling av djup ventrombos eller okomplicerad, hemodynamiskt stabil lungemboli (4) (tabell 1). En del nya indikationer exempelvis för pediatrika patienter och cancerpatienter undersöks, men erfarenheten är begränsad. Figur 1 visar hur användningen av antikoagulantia har utvecklats i Finland. Rivaroxaban är för närvarande den mest använda DOAC i landet.

Uppföljning av DOAC:s antikoagulations-effekt rekommenderas inte för rutinbruk.

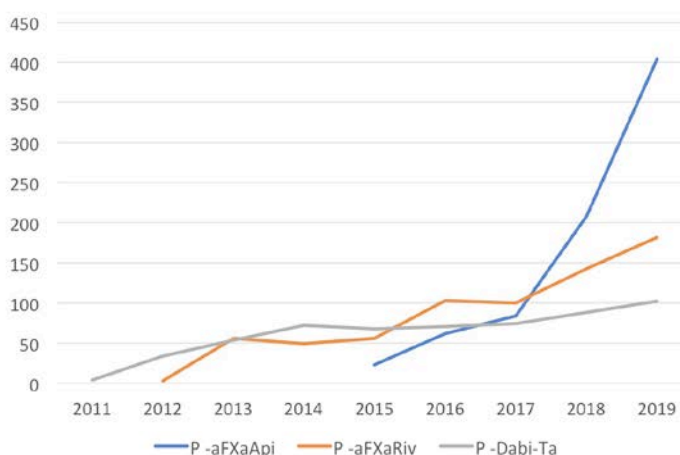


**Figur 1.** Användning av orala antikoagulantia i Finland 1/2107–8/2019 datakälla IQVIA 12/2018. Användningen av warfarin minskar och användningen av DOAC ökar. Försäljningstoppen för DOAC vid årsskiftet 2017–2018 beror på att apoteken fyllde på sina lager (IQVIA Finland, The Human Data Science Company™)

**Tabell 1:** Vanliga antikoagulantia som nu finns tillgängliga

Antikoagulans	Indikation	Fördelar	Nackdelar	Laboratorieundersökning
<b>Warfarin</b>	Nästan all långtidsantikoagulation, konstgjorda hjärtklaffar, fetma (> 120 kg), trombofili, cancer	Lång klinisk erfarenhet, följs upp med INR, antidot PCC och vitamin K	Regelbundna laboratoriebesök för INR	INR
<b>Dabigatran</b>	Icke-klaffbetingat AF, behandling av PE, DVT, prevention av VTE vid stora ortopediska ingrepp	Ingen rutinmässig laboratorieuppföljning, fasta doser	Antidoten idarucizumab inte alltid tillgänglig, dabigatran kan inte användas vid njursvikt	Utspädd trombintid (dTT) kalibrerad för dabigatran (Dabi-TA)
<b>Rivaroxaban</b>	Icke-klaffbetingad AF, behandling av PE, DVT, prevention av VTE vid stora ortopediska ingrepp, ACS, aterotrombos	Ingen rutinmässig laboratorieuppföljning, fasta doser en gång om dagen	Antidoten andexanet alfa dyr och inte allmänt tillgänglig	Anti-FXa kalibrerad för rivaroxaban (aFXaRiv)
<b>Apixaban</b>	Icke-klaffbetingat AF, behandling av PE, DVT, prevention av VTE vid stora ortopediska ingrepp	Ingen rutinmässig laboratorieuppföljning, fasta doser två gånger om dagen	Antidoten andexanet alfa dyr och inte allmänt tillgänglig	Anti-FXa kalibrerad för apixaban (aFXaApi)
<b>Edoxaban</b>	Icke-klaffbetingad AF, Behandling av VTE och PE	Ingen rutinmässig laboratorieuppföljning, fasta doser, dosering en gång om dagen	Antidoten andexanet alfa dyr och inte allmänt tillgänglig	Anti-FXa kalibrerad för edoxaban (aFXaEdo)

ACS, akut koronarsyndrom; AF, förmaksflimmer; dTT, utspädd trombintid; DVT, djup ventrombos; INR, internationell normaliserad kvot; PCC, protrombin-komplexkoncentrat; PE, lungemboli; VTE, venös tromboemboli..



**Figur 2.** Tillgång till och användning av laborietester för DOAC i Helsingfors och Nyland 2011–2019. aFXaApi, apixaban; aFXaRiv, rivaroxaban; Dabi-Ta, dabigatran.

Bedömning av primär hemostas (blodstatus, trombocytantal) samt lever- och njurfunktion (ALAT, eGFR) är dock nödvändig före och under stabil och särskilt under instabil antikoagulation. I särskilda situationer är uppföljning av läkemedelseffekten är till nytta, exempelvis nedsatt lever- eller njurfunktion, trombos eller genombrottsblödning under behandlingen, extrem kroppsvikt (120 kg eller mer), misstanke om dålig följsamhet eller överdosering, betydande skalltrauma eller annat trauma eller behov att häva verkan. Rutintesterna PT och APTT är opålitliga för att bedöma effekten av DOAC, och deras känslighet är beroende av laborietest och de använda reagenserna (4). Att mäta grundvärden för PT och APTT är dock värdefulla screeningtest för att få en uppfattning om leverfunktionen innan DOAC sätts in. Om DOAC ackumuleras i stora mängder visar båda testerna också förlängda koagulationstider. Hur DOAC påverkar och stör andra ko-

agulationsfaktorstester diskuteras fortlöpande och det behövs utbildning både på klinik och laboratorium.

Specifika analyser för DOAC finns tillgängliga och är nu för tiden i rutin användning (tabell 1). Trombintiden (TT) är ytterst känslig för dabigatran och kan spädas ut och kalibreras med kända läkemedelskoncentrationer. Vårt laboratorium använder en variant av detta test. Om TT är normal eller bara måttligt förlängd finns ingen eller minimal exposition för dabigatran. Kromogen anti-FXa-analys kan kalibreras med kända koncentrationer av FXaI, vilket ger en funktionell analysmetod för att bedöma koncentrationen. Alla läkemedel som hämmar FXa, såsom de indirekta FXa-hämmarna heparinerna, danaparoid och fondaparinux, ger dock svar. Å andra sidan kan FXaI helt pålitligt spåras och uteslutas med LMWH-kalibrerade anti-FXa-analyser som är i allmänt bruk. Det har betydelse om en specifik analys inte finns tillgänglig under jourtid.

**Tabell 2:** Koncentrationer av DOAC i patientsampelstudier med dabigatran, rivaroxaban och apixaban. Topp- och bottenvärden för uppmätt läkemedelskoncentration visas för ett urval av patientsampelstudier om DOAC (13–25).

DOAC	Antal studier	Högsta medianintervall (ng/ml)	Högsta totalintervall (ng/ml)	Lägsta medianintervall (ng/ml)	Lägsta totalintervall (ng/ml)
Dabigatran 110 mg x 2/d	10	80–170	0–745	65–120	0–600
Dabigatran 150 mg x 2/d		50–180	0–1000	70–120	0–800
Rivaroxaban 10 mg x 1/d	8	110–270	0–480	5–25	0–120
Rivaroxaban 20 mg x1/d		210–350	50–610	20–30	0–140
Apixaban 2,5 mg x 2/d	3	75–160	50–480	45–70	30–400
Apixaban 5 mg x 2/d		200–240	100–550	100–140	10–280

x 2/d, två gånger dagligen, x 1/d, en gång om dagen

Koncentrationen av DOAC hos behandlade patienter varierar betydligt (2–20-falt) mellan individer. DOAC-koncentrationer som påvisats i patientsampelstudier visas i tabell 2.

Antidoter som kan användas för att upphäva DOAC:s effekt har lanserats senare än planerat. Idarucizumab, en monoklonal antikropp mot dabigatran som inte inverkar på trombin, har funnits tillgängligt i Finland sedan 2015 (5). Andexanet alfa, en antidot mot FXaI som är verksamt mot alla FXaI, började användas så sent som förra året (6). Hittills har upphävning av FXaI:s effekt med framgång genomförts med koncentrat av 4-faktor protrombinkomplex (PCC).

### Vitamin K-antagonisten (VKA) warfarin

Warfarin är den traditionella orala antikoagulanterna med decennier av samlad erfarenhet. Warfarinets metabolism visar stor variation personer emellan och hos samma person, och många faktorer påverkar dess effekt (tabell 3). International Normalized Ratio (INR; internationell normaliserad kvot) används för att följa upp warfarinets effekt. Behandlingsmålet för INR är vanligen 2,0–3,0, med ett högre mål på 2,5–3,5 för patienter med artificiella hjärtklaffar motsvarande en högre warfarindos hos dessa patienter. Det är att märka att inga DOAC har godkänts för användning med konstgjorda hjärtklaffar, och vi känner inte till några pågående studier.

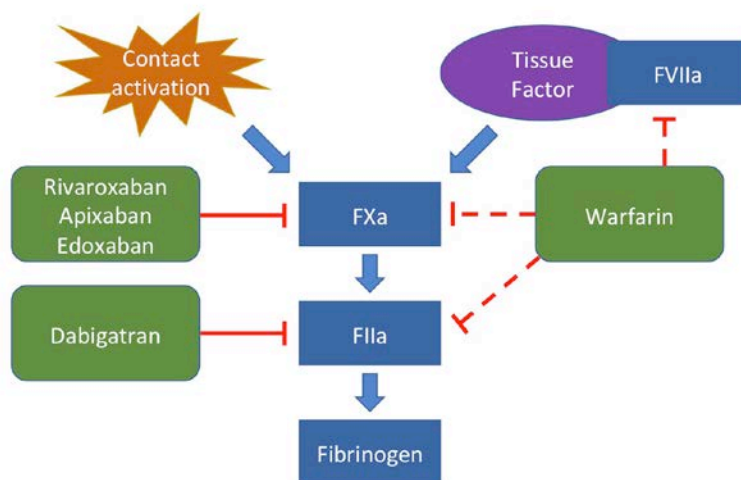
Kvaliteten på antikoagulationsbehandling med warfarin har särskilt inom forskningen i mer än två decennier mätts med tid inom det terapeutiska intervallet (TTR; time in

therapeutic range). I Rosendaals metod att bedöma TTR antas att INR förändras linjärt mellan mättningsdagarna, och det sammanlagda antalet dagar när värdet varit inom det terapeutiska området räknas ut som ett procenttal (7). TTR kan användas för att bedöma kvaliteten på behandlingen antingen på individnivå eller per behandlingscentrum – typiska TTR-värden för warfarinpatienter ligger mellan 55 och 60 procent i USA och Centraleuropa och över 70 procent i Sverige. TTR bör bara användas för långtidsbehandling med warfarin när patienten är kliniskt stabil utan avbrott i behandlingen.

Självttestning av INR och självdosering av warfarin är lämpliga alternativ för motiverade patienter, om warfarinbehandling av särskilda orsaker är indicerad också under DOAC-epoken. Det är inte förvånande att TTR-värdena är bäst hos patienter som deltar i ett egenvårdsprogram. Det leder till en 50 procents minskning i tromboemboliska komplikationer utan ökade blödningar (9). Koagulationsstörningsenheten har erbjudit patienterna ett egenvårdsprogram sedan 2015.

### Orala antikoagulantia och laboratorieundersökningar

När handhavandet av antikoagulationsbehandlingen har förändrats dramatiskt har en av de stora omvälvningarna skett inom laboratoriepraxis. Det att 2–3 procent av befolkningen står på antikoagulationsbehandling har nämligen en anmärkningsvärd inverkan på laboratorieverksamheten. Vi lärde oss snabbt att rutintesterna PT och APTT inte var till någon större nytta för DOAC (10). INR (Owren metoden som



Figur 3. Målställen för direkta antikoagulantia och warfarin. Warfarinets effekt förmedlas indirekt via vitamin K.

Tabell 3. Patientriskfaktorer att beakta under warfarinbehandling

Faktor	Inverkan på INR och/eller blödningsrisk
Vitamin K i kosten	Påverkar warfarindosen. Låg mängd vitamin K i kosten kan leda till labilt INR
Rökning	Större warfarindoser krävs
Storkonsumtion av alkohol	Labilt INR kan också öka blödningsrisken på grund av störd trombocytfunktion/trombocytopeni
Samtidig medicinering	Läkemedel som påverkar warfarinmetabolismen ökar antikoagulationseffekten (exempelvis antifungala konazoler). Läkemedel med farmakodynamiska interaktioner, såsom ASA, leder till ökad blödningsrisk
Akut infektion, diarré eller uppkastning	Kan påverka vitamin K-nivån och leda till labilt INR. INR bör alltid kontrolleras under en akut infektion
Lever- och njursvikt	Kan påverka nivåerna av koagulationsfaktorer, vilket leder till ökat warfarinvar, INR kan stiga spontant. Påverkar metabolismen av samtidig medicinering, vilket kan förstärka interaktionerna
Genetisk polymorfism	SNP-varianter som påverkar warfarinmetabolismen (såsom generna <i>VKORC1</i> , <i>CYP2C9</i> ) kan leda till ökad eller minskad känslighet, särskilt relevant om det förekommer läkemedelsinteraktioner

ASA, acetylsalicylsyra; INR, International Normalized Ratio (internationell normaliserad kvot); SNP, enbaspolymorfi

används i de nordiska länderna) är okänsligt för DOAC och vid FV-brist (nedsatt leverfunktion). APTT kan visa en ospecifik effekt av dabigatran, medan FXaI inte påverkar APTT (10). Mer specifika analyser behövdes alltså snabbt, och HUSLAB var det första laboratoriet i Finland som satte upp specifika analyser för dabigatran, rivaroxaban och apixaban. Numera erbjuder laboratoriet dem för kliniskt bruk dygnet runt sedan i maj 2017. Antalet begärda tester är fortfarande litet men är på uppgång (figur 3). På samma gång har antalet INR-tester stadigt minskat med 10–15 procent årligen sedan 2015.

Antikoagulationsbehandling ökar risken för blödningskomplikationer, särskilt hos äldre och patienter med cancer, njursvikt eller leversvikt. För att minska risken för blödning bör alla antikoagulationspatienter stå på regelbunden uppföljning minst en gång om året, och vid komorbiditet oftare, minst 2–4 gånger om året. Viktigast är blodstatus, särskilt anemi, samt hos äldre läkemedelsinteraktion och njur- och leverfunktion.

Specifika kalibrerade tester behövs vid särskilda kliniska situationer för att få en bild av hur kraftig antikoagulationen är. Vid komplicerande omständigheter rekommenderas att man bedömer om antikoagulationsnivån ligger inom eller utanför det terapeutiska området. Sådana omständigheter

kan vara akut trauma, perioperativ anemi och trombocytopeni, överdosering, njursvikt, lågt BMI, akut internmedicinsk sjukdom, läkemedelsinteraktion och hög ålder. För låg antikoagulationsnivå kan förekomma vid dålig följsamhet, fetma, malabsorption och läkemedelsinteraktioner (11, 12). För många laboratorier kan det vara svårt att upprätthålla dygnetruntservice i brådskande fall för ett fåtal prover, och avståndet till det närmaste laboratoriet kan vara långt jämfört med tillgången till INR. Trots att patientnära tester för INR och aktiverad koagulationstid (ACT) har en viss känslighet för rivaroxaban, tror författarna att det är osannolikt att patientnära DOAC-analyser kommer att vara en lösning inom den närmaste framtiden.

### Slutsatser

I antikoagulationsbehandlingens framtid kommer individuella beslut och metoder och till och med off-labelanvändning att bli allt vanligare. Grundläggande laboratorieprover, såsom blodstatus med hematokrit, hemoglobin, leukocyt- och trombocytantal, kreatinin, beräknat GFR, leverenzym (ALAT) och funktionstest (prealbumin, albumin, PT, lipider), samt basala metabola analyser (pH, elektrolyter och katjoner) är väsentliga för att bedöma den allmänna risken. Men de är också användbara



vid den regelbundna uppföljningen av antikoagulationspatienter. INR-testerna fortsätter att minska allt eftersom användningen av warfarin avtar. DOAC kommer på det stora hela att ersätta warfarin, vilket ökar behovet av tester för global hemostas och läkemedelsspecifika tester i akuta kliniska situationer, såsom stora blödningar, trombos och akutkirurgi eller trauma.

Tuukka Helin

tuukka.helin@hus.fi

Lotta Joutsu-Korhonen

lotta.joutsu-korhonen@hus.fi

Inga bindningar

## Referenser

1. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017.
2. Laube ES, Yu A, Gupta D, Miao Y, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Active Cancer. *Am J Cardiol* 2017;120:213-217.
3. Heidbuchel H, Berti D, Campos M, Desteghe L, et al. Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients. *Thromb J* 2015;13:22-015-0046-0. eCollection 2015.
4. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013.
5. Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
6. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.
7. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1995;69:236-239.
8. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
9. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist Collaboration, Bankhead C, Fuller A, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-334.
10. Helin TA, 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. Piran S, Traquair H, Chan N, Bhagirath V, Schulman S. Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: A retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:684-688.
12. Molteni M, Crippa M, Orenti A, Polo Friz H, et al. Investigation on Dabigatran Etexilate and Worsening of Renal Function in Patients with Atrial fibrillation: The IDEA Study. *Clin Drug Investig* 2019;39:355-362.
13. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, Boija EE, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1875-81.
14. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-328.
15. Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP, Muhrbeck J, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in "real life" patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2014;134:783-789.
16. Chan NC, Coppens M, Hirsh J, Ginsberg JS, et al. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2015;13:353-359.
17. Shimomura D, Nakagawa Y, Kondo H, Tamura T, et al. Relationship between plasma dabigatran concentration and activated partial thromboplastin time in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2015;31:183-188.
18. Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res* 2011;127:457-465.
19. Herrmann R, Thom J, Wood A, Phillips M, et al. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013;111.
20. Samama MM, Guinet C, Le Flem L, Ninin E, et al. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:140-146.
21. Schellings MW, Boonen K, Schmitz EM, Jonkers F, van den Heuvel DJ, Besselaar A, et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res* 2016;139:128-134.
22. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res* 2016;137:178-183.
23. Freyburger G, Macouillard G, Khenoufa K, Labrousse S, Molimard M, Sztark F. Rivaroxaban and apixaban in orthopaedics: is there a difference in their plasma concentrations and anticoagulant effects? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:925-933.
24. Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, Chitolie A, et al. Rivaroxaban limits complement activation compared with warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2016.
25. Suwa M, Morii I, Kino M. Rivaroxaban or Apixaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation-Efficacy and Safety of Off-Label Under-Dosing According to Plasma Concentration. *Circ J* 2019;83:991-999.

## Summary

### *Oral anticoagulants – when, where and how?*

*Anticoagulation therapy has been undergoing a transition during the last decade with the availability of direct oral anticoagulants (DOACs). While DOACs are increasingly used in atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, warfarin remains the anticoagulant of choice for valvular replacement. Laboratory monitoring of warfarin is well established. DOACs require specific assays under specific emergency conditions, and the availability of assays is limited. Seamless interaction, collaboration and continuous education between clinic and laboratory are increasingly needed, under the era of rapid change of traditions in anticoagulation management.*