

# Laboratorieanalyser vid NOAK-behandling

**Rekommenderad användning** för de specifika test som finns för respektive NOAK-läkemedel är begränsad till vissa väl definierade situationer såsom vid följsamhetsfrågeställning och misstänkta läkemedelsinteraktioner, blödning, trombos eller inför invasiva ingrepp [1-4]. Viss kunskap finns om beslutsgränser för vilka plasmakoncentrationer av läkemedlen som kan medföra ökad blödningsrisk, men i övrigt finns främst så kallade exponeringsintervall publicerade som inte är egentliga terapiintervall [5, 6]. Huruvida dosjustering med hjälp av koncentrationsbestämning förbättrar kliniskt utfall för patienten är inte dokumenterat. Detta är ett av skälen till att regelbunden monitorering inte rekommenderas. Specifika NOAK-analyser är nu tillgängliga på många håll i landet och kommer att bli tillgängliga på allt fler sjukhus, eftersom analyserna går att sätta upp på de koagulationsinstrument som används i sjukhuslaboratoriernas dygnet runt-verksamhet. PK(INR) (protrombinkomplex; internationell normaliserad kvot) och APTT (aktiverad partiell tromboplastintid), kan endast användas för att påvisa höga läkemedelskoncentrationer i en akut-situation och då tillsammans med fibrinogenbestämning för att ge en mer generell bild av hemostasen. Flera andra koagulationsanalyser påverkas av pågående NOAK-behandling, till exempel de i en trombofili-utredning, varför provtagning innan behandling insätts är rekommenderad [7-10].

## Screeninganalyserna PK(INR) och APTT

De globala plasmakoagulationsanalyserna PK(INR) och APTT ger en övergripande bild av plasmako-

**Karin Strandberg**,  
docent, överläkare,  
klinisk kemi, Malmö;  
laboratoriemedicin i  
Skåne  
● karin.strandberg@  
skane.se



Foto: Shutterstock/IBL

»Specifika NOAK-analyser är nu tillgängliga på många håll i landet och kommer att bli tillgängliga på allt fler sjukhus ...«

## HUVUDBUDSKAP

- Monitorering av behandlingseffekt rekommenderas inte för NOAK, men i vissa kliniska situationer kan mätning av antikoagulerande effekt behövas.
- Terapeutiska nivåer av läkemedlen påverkar inte alltid PK(INR) och APTT, medan höga PK(INR)-värden och långa APT-tider indikerar förhöjda koncentrationer, vilket kan vara användbar information i till exempel en akutsituation.
- Koagulationsanalyser som kalibrerats med respektive läkemedel, såsom trombintid i analysen P-dabigatran och anti-faktor Xa-aktivitet i analyserna P-rivaroxaban, P-apixaban och P-edoxaban, kan användas för att indirekt koncentrationsbestämma NOAK och besvaras som en masskoncentration.
- Exponeringsintervall finns publicerade som inte är egentliga terapiintervall, men endast för något av preparaten finns kunskap om beslutsgränser för vilka plasmakoncentrationer av läkemedlen som kan medföra ökad blödningsrisk.

gulationen och används för att monitorera effekt av antivitamin K (AVK)- respektive heparinbehandling. PK(INR) och APTT påverkas inte bara av dessa läkemedel utan också av NOAK-läkemedlen, leversvikt och K-vitaminbrist. De är enkla test att utföra på både automatiserade koagulationsinstrument och på patientnära utrustning (gäller mätning av protrombintid, se nedan) och finns tillgängliga på de flesta sjukhuslaboratorier. Graden av påverkan av NOAK på PK(INR) och APTT har studerats i tillsatsförsök [11-13]. Den varierar mellan läkemedlen och är beroende av dos, men även av vilken kombination av reagens och instrument som respektive laboratorium använder. I akuta situationer kan PK(INR) och APTT användas som screeningstest för att utesluta överdosering.

APTT är mer känslig för dabigatranpåverkan i jämförelse med PK(INR). Faktor Xa-hämmande läkemedel påverkar däremot generellt sett PK(INR) något mer än APTT. Vid normal APTT kan låga koncentrationer av alla NOAK-preparat föreligga [2]. Både vid terapeutis-

ka och höga koncentrationer av apixaban kan såväl PK(INR) som APTT vara normala. Högsta NOAK-koncentrationen förväntas uppträda 1,5-3 timmar efter läkemedelsintag (för terapeutiska koncentrationer). Halveringstiden är cirka 12 timmar för samtliga NOAK-läkemedel, och ett högt PK(INR) eller APTT omedelbart före given dos kan tala för överdosering/ackumulering [7, 8].

## Analys för mätning av NOAK-effekt

För att koncentrationsbestämma NOAK är vätskekromatografi-tandemmasspektrometri (LC-MS/MS) referensmetod [14-16]. Eftersom tillgängligheten är begränsad rekommenderas i stället de specifika koagulationstesten i första hand (beskrivna nedan och i Tabell 1 och 2) [1, 17, 18]. Förutom att avspegla antikoagulationsgraden är de också möjliga att sätta upp på sjukhuslaboratoriernas koagulationsutrustning och kan tillhandahållas dygnet runt. De kliniska behoven lokalt är viktiga för laboratoriet att få information om för att anpassa analysortimentet.

Standardisering mellan metoder saknas, men internationella program för kvalitetssäkring finns, vilket gör det möjligt att jämföra nivåer mellan laboratorier. En korrekt tolkning av resultaten från specifika NOAK-test förutsätter uppgift om tidpunkt för provtagning i förhållande till tidpunkt för senast givna dos. De interindividuella exponeringsintervallen avspeglar variabiliteten i plasmakoncentrationen och är breda för NOAK, vilket försvårar tolkningen av resultatet [1, 19], Tabell 3. Det kan också vara svårt att fastställa avsaknad av NOAK eller koncentration < 30 µg/l, som utgör beslutsgräns för trombolys och viss kirurgi [20].

## Trombintid för effekt av trombinhämmaren dabigatran

Trombintid kalibrerad med dabigatran kan användas för att ge ett kvantitativt mått på dabigatrankoncentrationen. Analysen P-dabigatran mäts med trombintid besvaras som en masskoncentration i µg/l. Det finns specifika kommersiella och automatiserade metoder, till exempel så kallade dTT (diluted thrombin time)-metoder, för att mäta dabigatrannivån med god överensstämmelse med läkemedelsanalys (LC-MS/MS) utom vid låga terapeutiska koncentrationer [2-4, 21]. Gemensamt för dTT-metoder är att de inte påverkas av Xa-hämmande NOAK, men heparinbehandling kan påverka resultatet.

Det finns även andra metoder baserade på ecarin eller på kromogena substrat (anti-faktor IIa-aktivitetsmetoder) som ger jämförbar information (Tabell 1) [2, 8].

## Anti-faktor Xa-aktivitet för effekt av faktor Xa-hämmare

Anti-faktor Xa-aktivitet används framför allt för bestämning av heparins eller lågmolekylärt heparins faktor Xa-hämmande effekt. Det finns kommersiellt tillgängliga kalibratorer för rivaroxaban, apixaban och edoxaban. Med dessa kan metoden ge ett kvantitativt mått på koncentrationen av läkemedlet [2-4]. De specifika analyserna P-rivaroxaban, P-apixaban och P-edoxaban, mäts med anti-Xa-aktivitet, uppvisar ett linjärt samband med plasmakoncentrationen i µg/l [22, 23].

Anti-Xa-aktivitetsbestämning vid heparinbehand-

**TABELL 1. Direkt trombinhämmare och metoder för koagulationsinstrument. Modifierad från [32].**

Metod	Normalt	Abnormt/Förlängt
APTT (reagensberoende)	Terapeutisk nivå ej utesluten	Terapeutisk eller över terapeutisk nivå trolig
PK(INR) (reagensberoende)	Terapeutisk nivå ej utesluten	Terapeutisk eller över terapeutisk nivå trolig
• dTT (utspädd trombintid) • Anti-IIa-aktivitet (kromogen) • Ecarinbaserad	Kliniskt signifikant nivå sannolikt utesluten	För kvantifiering

**TABELL 2. Direkta faktor Xa-hämmare och metoder för koagulationsinstrument. Modifierad från [32].**

Metod	Normalt	Abnormt/Förlängt
APTT (reagensberoende)	Terapeutisk nivå ej utesluten	Terapeutisk eller över terapeutisk nivå trolig
PK(INR) (reagensberoende)	Terapeutisk nivå ej utesluten	Terapeutisk eller över terapeutisk nivå trolig
Metod	Under detektionsnivån	Inom analytiska mätområdet
Anti-Xa-aktivitet (OFH/LMH <sup>1</sup> kalibrerad)	Kliniskt signifikant nivå sannolikt utesluten	För estimering av läkemedelskoncentration
Anti-Xa-aktivitet (NOAK kalibrerad)	Kliniskt signifikant nivå sannolikt utesluten	För kvantifiering

OFH = ofraktionerat heparin, LMH = lågmolekylärt heparin

ling besvaras som anti-Xa-aktivitet i kIE/l. Man kan använda en anti-Xa-metod som är kalibrerad för heparin/lågmolekylärt heparin för att utesluta signifikant NOAK-koncentration om patienten står på behandling med en peroral Xa-hämmare (Tabell 2) [7]. Anti-faktor Xa-aktivitetsmetoder kan däremot inte användas för dabigatranmätning.

## Andra koagulationsanalyser som påverkas vid NOAK

**Specialkoagulationsanalyser.** Andra koagulationsanalyser, till exempel flera av dem som ingår i en trombofiliutredning, kan påverkas av samtliga NOAK-läkemedel [2-4, 7]. Metoder för antitrombinbestämning påverkas i olika grad om reagenset är trombin- eller faktor Xa-baserat och är beroende av vilket NOAK-läkemedel patienten står på, det vill säga om läkemedlet är en trombin- eller Xa-hämmare. Om patienten exempelvis behandlas med apixaban och laboratoriet använder ett Xa-baserat antitrombinreagens, så kan antitrombinresultaten bli falskt förhöjda. Detta kan ha betydelse vid diagnostiken av ärftlig antitrombinbrist, men också när antitrombin följs inom intensivvården.

Man kan också få falskt positivt resultat för förekomst av lupusantikoagulans om patienten står på NOAK-behandling, men olika metoder för lupusantikoagulans påverkas i varierande grad. Lupusantikoagulans har därför föreslagits som ett alternativ till generell screeningmetod för att utesluta förekomst av NOAK [2, 9].

För att undvika problem vid tolkning av resultat av koagulationsutredningar rekommenderas att prov tas före insättandet eller efter avslutad behandling. Vid AVK-behandling behöver man vänta med provtagning

**TABELL 3.** Interindividuell variabilitet och storleksordning av plasmakoncentrationer (topp- och dalvärden samt variationsvidd) vid samma dos men olika indikationer av respektive NOAK. Modifierad från [31].

	Dabigatran 150 mg × 2		Rivaroxaban 20 mg × 1		Apixaban 5 mg × 2		Edoxaban 60 mg × 1	
	Förmaksflimmer	Venös tromboembolism	Förmaksflimmer	Venös tromboembolism	Förmaksflimmer	Venös tromboembolism	Förmaksflimmer	Venös tromboembolism
Toppvärde, median <sup>1</sup>	180	180	250	270	170	130	170	230
Toppvärde, variationsvidd <sup>1</sup>	120–280 (min 25:e–max 75:e percentil)		180–420 (min 5:e–max 95:e percentil)		60–320 (min 5:e–max 95:e percentil)		130–320 (min–max 1,5 × IQR <sup>2</sup> )	
Dalvärde, median <sup>1</sup>	90	60	40	30	100	60	40	20
Dalvärde, variationsvidd <sup>1</sup>	40–140 (min 25:e–max 75:e percentil)		10–140 (min 5:e–max 95:e percentil)		20–230 (min 5:e–max 95:e percentil)		10–60 (min–max IQR <sup>2</sup> )	

<sup>1</sup>µg/l, avrundat till närmsta 10-tal, IQR = kvartilavstånd

4–6 veckor efter avslutad behandling, och för NOAK kortare tid. Erfarenheten är begränsad och beroende av patientens njurfunktion, men minst 2 dygn bör ha gått sedan senaste dos.

**Patientnära koagulationsanalyser.** Patientnära analysmetodik påverkas också under pågående NOAK-behandling och är tilltalande i situationer såsom vid blödning och trombolysfrågeställning när tidsfaktorn är avgörande [10, 24–31]. Fler patientnära instrument baserade på mätning av protrombintid (Quick-metodik) finns, men antalet publikationer om NOAK-påverkan är begränsat. Analys med Quick-metodik påverkas generellt sett mer av interferens från exempelvis NOAK än sjukhuslaboratoriernas Owren-metodik som används för bestämning av PK(INR).

Effekten av NOAK har emellertid också studerats på de patientnära koagulationsinstrumenten ACT (activated clotting time, »helblods-APTT«), ROTEM/TEG (viskoelastisk koagulationsmätning) samt på instrument för mätning av trombocytfunktion eller effekt av trombocyttaggregationshämmande behandling. Sammanfattningsvis kan man säga att supratherapeutiska koncentrationer av NOAK förväntas påverka medan terapeutiska nivåer inte säkert påverkar de metoder som är baserade på mätning av en koagulationstid. Påverkan är mer ospecifik och det är inte möjligt att monitorera läkemedelseffekten med dessa instrument.

Andra patientnära metoder för NOAK-mätning är under utveckling, även sådana där test kan göras på urin. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:FD4*

»För att undvika problem vid tolkning av resultat av koagulationsutredningar rekommenderas att prov tas före insättandet eller efter avslutad behandling.«

REFERENSER

1. Antikoagulantiebehandling vid förmaksflimmer - Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2017;28(1):12-31.
2. Douxfils J, Ageno W, Samama M, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):209-19.
3. Ten Cate H, Henskens YMC, Lancé MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:457-67.
4. Samuelson BT, Cuker A, Siegal D, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review. *Chest.* 2017; 151(1):127-38.
5. Reilly P, Lehr T, Haertter S, et al; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321-8.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomized, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2288-95.
7. Gosselin RC, Adcock DM. The laboratory's 2015 perspective on direct oral anticoagulant testing. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):886-93.
8. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2016;172(3):315-36.
9. Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):208-27.
10. Brinkman HJ. Global assays and the management of oral anticoagulation. *Thromb J.* 2015;13:9.
11. Lindahl TL, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al; Expert Group on Coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):371-8.
12. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):133-9.
13. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-Xa assays. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1545-53.
14. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1875-81.
15. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, et al. Comparison of calibrated anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):723-31.
16. Schmitz EMH, Boonen K, van den Heuvel DJA, et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1636-46.
17. Harenberg J, Du S, Weiss C, et al; Working party: methods to determine apixaban of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Report of the Subcommittee on control of anticoagulation on determination of the anticoagulant effects of apixaban: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):801-4.
18. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, 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 Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:756-60.
19. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(2):241-7.
20. Ebner M, Birschmann I, Peter A, et al. Emergency coagulation assessment during treatment with direct oral anticoagulants: limitations and solutions. *Stroke.* 2017; 48(9):2457-63.
21. Skeppholm M, Hjemedahl P, Antovic JP, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in «real life» patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2014;134(4):783-9.
22. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, et al. Edoxaban: impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):368-81.
23. Tripodi A, Padovan L, Testa S, et al. How the direct oral anticoagulant apixaban affects hemostatic parameters. Results of a multicenter multiplatform study. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(2):265-73.
24. Ebner M, Peter A, Spencer C, et al. Point-of-care testing of coagulation in patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke.* 2015;46(10):2741-7.
25. Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(6):835-44.
26. Dinkelaar J, Patiwael S, Harenberg J, et al. Global coagulation tests: their applicability for measuring direct factor Xa- and thrombin inhibition and reversal of anticoagulation by prothrombin complex concentrate. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(11):1615-23.
27. Harenberg J, Du S, Wehling M, et al. Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(2):275-83.
28. Lindahl TL, Arbring K, Wallstedt M, et al. A novel prothrombin time method to measure all non-vitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs). *Ups J Med Sci* 2017;122(3):171-6.
29. Bliden KP, Chaudhary R, Mohammed N, et al. Determination of non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) effects using a new-generation thromboelastography TEG 6s system. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(4):437-45.
30. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):645-56.
31. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):437-50.
32. Samuelsson B, Cuker A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Rev.* 2017;31:77-84.