

# NOAK som tromboprofylax vid ortopedisk kirurgi

## GER BÅDE FÖRDELAR OCH NACKDELAR – RANDOMISERADE STUDIER SAKNAS ÄNNU OM HUR NOAK SKA HANTERAS VID KIRURGI

**Malin S Carling**, medicinsk överläkare  
● malin.carling@vgregion.se

**Bengt I Eriksson**, medicinsk överläkare, avdelningen för ortopedi, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; VO ortopedi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Proteskirurgi, höft- och knäartroplastik**, har tidigt identifierats som riskfaktorer för venös tromboembolism [1]. Även fraktur i bäcken och nedre extremitet ökar risken för tromboemboliska komplikationer. Det är sannolikt kombinationen av vävnadstrauma och relativ immobilisering efter operation på grund av smärta och rörelseinskränkning som ger riskökningen. Postoperativ antikoagulation kan därför ses som en förutsättning för att på ett säkert sätt kunna genomföra större ortopedisk kirurgi på bäcken och nedre extremitet.

### Metaanalyser av NOAK kontra lågmolekylärt heparin

I Sverige opereras varje år ca 14 000 patienter med knäplastik och 17 000 patienter med höftplastik. Situationen är likartad i många länder, och denna relativt väldefinierade patientgrupp – med begränsad variation i operationstekniker, väldefinierad risk för venös tromboembolism och vedertaget behov av tromboprofylax – har varit väl lämpad att inkludera i stora randomiserade studier av nya direktverkande

öka följsamheten och därmed ge ett bättre skydd mot venös tromboembolism [4].

### Många kliniker väljer lågmolekylärt heparin – trots allt

Trots den stora mängd studier som visar att NOAK har minst lika god trombopreventiv effekt som lågmolekylärt heparin och att metaanalyser i flera fall visar på jämförbar eller lägre risk för blödningskomplikationer med NOAK efter proteskirurgi, väljer många ortopediska kliniker att fortsätta med lågmolekylärt heparin.

En del kliniker har provat NOAK men gått tillbaka till lågmolekylärt heparin då de har noterat blödningskomplikationer med NOAK.

Vid en registerbaserad genomgång av tromboprofylax efter höftartroplastik mellan 2008 och 2012 behandlades endast 18 procent av patienterna med NOAK [5]. Besluten är sannolikt inte baserade på vetenskap utan på klinisk erfarenhet.

Det finns stöd för uppfattningen att det föreligger skillnader i risk för blödningskomplikationer mellan olika NOAK-läkemedel och lågmolekylärt heparin, bl a i en färsk metaanalys genomförd med stöd från amerikanska National Institutes of Health (NIH) [3, 6]. Det är viktigt att skapa en kunskapsbas på varje klinik utifrån evidensbaserad litteratur.

### Aspekter på hantering av NOAK vid kirurgi

För kirurger finns det en annan aspekt på NOAK: Hur ska de olika preparaten hanteras vid akut och elektiv kirurgi? Inom ortopedisk kirurgi är det framför allt kirurgi vid höftfraktur som vållar problem. Dessa patienter ska opereras inom 24 timmar, eftersom det anses minska morbiditet och mortalitet [7]. Samtidigt är detta en patientgrupp som ofta behandlas med blodförtunnande läkemedel.

Vid en genomgång på vår klinik av patienter med

»Det finns stöd för uppfattningen att det föreligger skillnader i risk för blödningskomplikationer mellan olika NOAK-läkemedel och lågmolekylärt heparin ...«

oral antikoagulantia (NOAK). Ett stort antal internationella studier har visat att de nya läkemedlen har lika god eller bättre trombopreventiv effekt som lågmolekylärt heparin [2, 3]. Däremot har risken för blödningskomplikationer med NOAK varit lite mer svårtolkad, delvis på grund av varierande blödningskriterier i olika studier.

Metaanalyser av randomiserade studier som jämför lågmolekylärt heparin (enoxaparin 40 mg) med olika NOAK-preparat har visat att rivaroxaban ger tendens till ökad blödning, dabigatran och edoxaban inte ger någon sådan tendens och apixaban ger lägre blödningsrisk än lågmolekylärt heparin [2, 3].

Vinsten med NOAK är att patienten kan ta en tablett en eller två gånger om dagen i stället för behandling med subkutana injektioner. Det är känt att följsamheten vid behandling med lågmolekylärt heparin varierar, och förhoppningen är att tablettbehandling ska

### HUVUDBUDSKAP

- Vid ortopedisk kirurgi i nedre extremitet och bäcken är risken för venös tromboembolism hög.
- NOAK har visat sig vara effektiv och säker tromboprofylax efter höft- och knäplastik.
- Samtidigt skapar den ökade användningen av NOAK som emboliprofylax vid förmaksflimmer nya problem vid akut och elektiv kirurgi.

höftfraktur behandlades 8 procent med NOAK och 8 procent med warfarin. Warfarin kan vi reversera med vitamin K, men med NOAK är det annorlunda. Det finns en antidot till dabigatran, idarucizumab, men användning av denna har ännu inte blivit klinisk praxis vid höftfrakturkirurgi, och för faktor Xa-hämmarna finns ännu ingen antidot. Man kan använda protrombinkomplexkoncentrat om det uppstår blödningssvårigheter. Det finns dock endast låg klinisk evidens för detta, och fler studier behövs för att ta fram ett acceptabelt sätt att hantera NOAK vid akut ortopedisk kirurgi [8].

Alternativet är att vänta ut effekten av NOAK, som har relativt kort halveringstid, men det innebär att tiden till operation förlängs med risk för komplikationer som följd. Studier talar dock för att det är tillfyllest att operera inom 48 timmar [9]. Effekten av NOAK är då försumbar med hänsyn till relativt kort halveringstid för NOAK (5-14 timmar), under förutsättning att njurfunktionen inte är nedsatt (estimerad GFR <30 ml/min). Dabigatran har det största (80 procent) och apixaban det minsta (27 procent) njurfunktionsberoendet för sin elimination, vilket särskilt bör beaktas för patienter som är äldre (≥80 år) och/eller har sänkt njurfunktion.

Den pragmatiska hållningen på vår klinik har blivit att vi väljer att operera patienterna inom 24 timmar trots pågående antikoagulation. Detta kräver god preoperativ planering och optimering av patienten för att minimera övriga riskfaktorer för perioperativ blödning. Nya studier talar för att denna regim inte ökar transfusionsbehov eller blödningssvårigheter [10].

Även vid elektiv kirurgi har hanteringen av antikoagulantia ändrats. Standardhanteringen av warfarin är överbryggande behandling (»bridging«). Warfarin sätts ut inför kirurgi och ersätts med lågmolekylärt heparin. Efter kirurgi återinsätts warfarin, och patienten kvarstår under behandling med lågmolekylärt heparin till dess man uppnått terapeutisk PK(INR).

Resultat från studier av patienter som behandlas med NOAK på grund av icke-valvulärt förmaksflimmer visar att överbryggande behandling med lågmolekylärt heparin inte är nödvändig. Man bör dock göra en individuell bedömning, och situationen är annor-



Shutterstock/IBL

»... för faktor Xa-hämmarna finns ännu ingen antidot.«

lunda om patienten behandlas med NOAK på grund av andra medicinska indikationer [8, 11]. Till skillnad från warfarin har NOAK ett snabbt tillslag och ger därmed ett direkt skydd.

## Oklart om generell trombosprofylax behövs i framtiden

Kommer det att finnas ett behov av trombosprofylax i framtiden? Dagens protesopererade patienter mobiliseras tidigare och går hem snabbare än tidigare, och på vissa sjukhus internationellt är proteskirurgi i det närmaste ett dagkirurgiskt ingrepp [12]. Men trots detta kommer det även i framtiden att finnas ett krav på individbaserad bedömning av trombosrisk och profylaxbehov.

Parallellt forskas det på alternativ till NOAK och lågmolekylärt heparin, där acetylsalicylsyra lyfts fram som ett effektivt och säkert profylaxalternativ [13]. Intermittent kompressionsbehandling är också ett alternativ; studier visar på effektiv profylax vid akilles-seneruptur, och ytterligare studier är pågående [14].

NOAK har från ortopedens synvinkel medfört både fördelar och nackdelar. Vi har fått en effektiv och för våra patienter lättadministrerad profylax mot venös tromboembolism efter höft- och knäproteskirurgi. Samtidigt har vi nya läkemedel att ta ställning till i samband med akut och elektiv kirurgi.

Tyvärr saknas randomiserade studier som kan ge oss tydliga besked om hanteringen av NOAK vid kirurgi, trots att läkemedlen funnits på marknaden i 10 år. Studier pågår dock, och förhoppningen är att vi inom en snar framtid ska kunna utforma rutiner och riktlinjer på god vetenskaplig grund. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115FEHU*

## REFERENSER

1. Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
2. Hur M, Park SK, Koo CH, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: a network meta-analysis. *Acta Orthop*. 2017;88(6):634-41.
3. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(2):171-82.
4. Wilke T, Mookk J, Müller S, et al. Nonadherence in outpatient thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparins after major orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(9):2437-53.
5. Kasina P, Wall A, Lapidus LJ, et al. Thromboprophylaxis in total hip arthroplasty: nationwide prescription pattern and outcome [poster]. *Nordic Orthopaedic Federation Congress*, Reykjavik, 13-15 jun 2018.
6. Venker BT, Ganti BR, Lin H, et al. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017;32(2):645-52.
7. Hakopian N, Ehne J, Hedström M. ABC om Höftfrakturer. *Läkartidningen*. 2017;114:EDHE.
8. Dubois V, Dineq AS, Douxfils J, et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J*. 2017;15:14.
9. Khan SK, Kalra S, Khanna A, et al. Timing of surgery for hip fractures: a systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. *Injury*. 2009;40(7):692-7.
10. Franklin NA, Ali AH, Hurley RK, et al. Outcomes of early surgical intervention in geriatric proximal femur fractures among patients receiving direct oral anticoagulation. *J Orthop Trauma*. 2018;32(6):269-73.
11. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al; French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Criti Care Pain Med*. 2017;36(1):73-6.
12. Hoffmann JD, Kusnezov NA, Dunn JC, et al. The shift to same-day outpatient joint arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty*. 2018;33(4):1265-74.
13. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018;378(8):699-707.
14. Domeij-Arverud E, Labruto F, Latif A, et al. Intermittent pneumatic compression reduces the risk of deep vein thrombosis during postoperative lower limb immobilisation: a prospective randomised trial of acute ruptures of the Achilles tendon. *Bone Joint J*. 2015;97-B(5):675-80.

## SUMMARY

### The role of NOAC in orthopaedic surgery – pros and cons

The risk for venous thromboembolism (VTE) is high in orthopaedic surgery in the lower extremities and pelvis. New oral anticoagulants (NOAC) have been shown to be efficient and safe as thrombosis prophylaxis after hip and knee arthroplasty surgery. The increased use of NOAC as prophylaxis in atrial fibrillation patients causes new problems in acute and elective surgery.