

Gäller för: Kärlkirurgimottagning Sahlgrenska, Avdelning 138 kärlkirurgi

Giltig från: 2025-02-21

Innehållsansvar: Sofia Strömberg, (sofut), Sektionschef

Giltig till: 2027-02-21

Godkänd av: Sophie Lindgren, (sopli2), Verksamhetschef

Innehållsförteckning

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	1
FÖRKORTNINGAR	1
SYFTE OCH AVGRÄNSNING	1
BAKGRUND	1
LATHUND FÖR ANTITROMBOTISK BEHANDLING VID SYMPTOMGIVANDE BENARTÄRSJUKDOM	2
HUVUDSAKLIGA TERAPIVAL	2
RESISTENSPROBLEMATIK FÖRKNIPPAD MED BEHANDLING MED LÅGDOS ASA OCH CLOPIDOGREL	4
SÄRSKILDA KLINISKA SITUATIONER	4
UTSÄTTNING AV ANTITROMBOTISKA LÄKEMEDEL INFÖR KÄRLKIRURGI	5
RELATERAD INFORMATION	6
KUNSKAPSÖVERSIKT	7
ANSVAR	7
UPPFÖLJNING, UTVÄRDERING OCH REVISION	7

Förkortningar

ASA	acetylsalicylsyra
BID	<i>bis in die</i> (=två gånger dagligen)
DAPT	dual antiplatelet therapy
EDA	Epiduralanestesi
LMWH	Low molecule weight heparins
MACE	major adverse cardiovascular events
MALE	major adverse limb events
VTE	Venös tromboembolism

Syfte och avgränsning

Att ge kortfattade riktlinjer för behandling med antitrombotiska preparat vid symptomgivande benartärsjukdom i olika kliniska situationer inom kärlkirurgin. Observera att denna riktlinje inte gäller för patienter med aortaaneurysm eller patienter som genomgår carotiskirurgi.

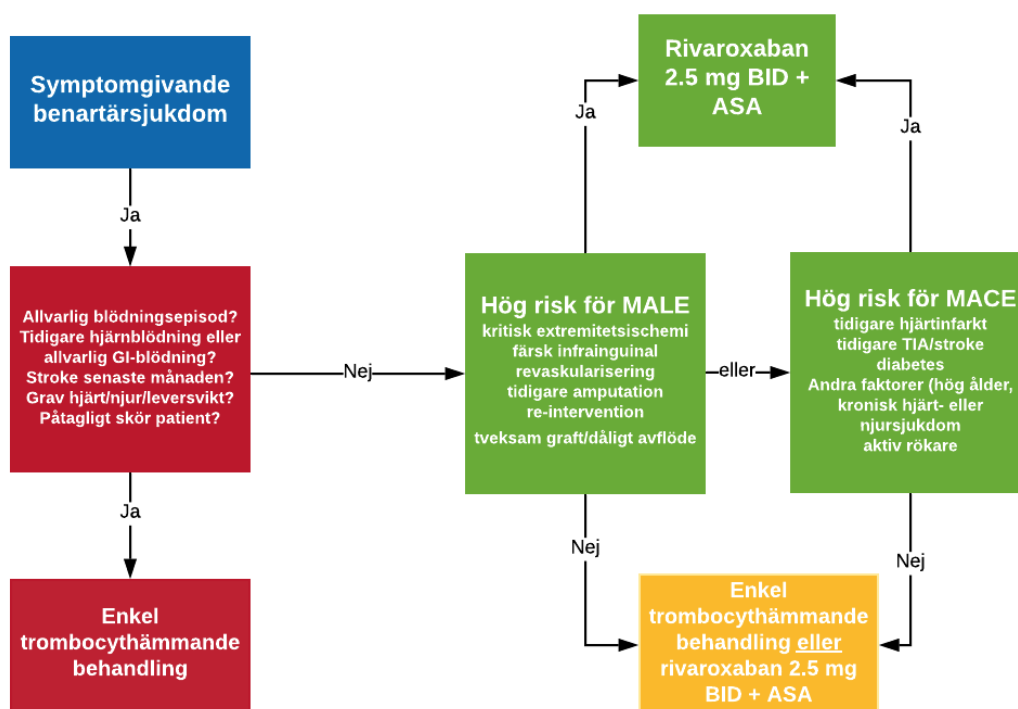
Bakgrund

Alla patienter med **symptomgivande benartärsjukdom** bör (i avsaknad av kontraindikationer) rekommenderas behandling med antitrombotiska (proppförebyggande) läkemedel. Vid benartärsjukdom tjänar sådan behandling två primära syften. Det första och sannolikt viktigaste syftet är att minska risken för allvarliga hjärt-kärlhändelser orsakad av den underliggande

aterosklerossjukdomen, såsom hjärtinfarkt, stroke och död i hjärt-kärlsjukdom (*MACE-majör adverse cardiovascular events*). Det andra syftet är att minska risken för akut eller kritisk extremitetsischemi, amputation och oplanerad revaskularisering (*MALE-majör adverse limb events*) samt att förbättra möjligheterna till ett långsiktigt bra resultat av ett genomfört artäringrepp i benets artärer. Nyttan med antitrombotisk behandling måste alltid vägas mot riskerna med behandlingen varför det är viktigt med individuell värdering av indikationen i varje enskilt fall, och det är därför acceptabelt att på läkarordination avvika från denna riktlinje i vissa specifika kliniska situationer.

Utöver vad som beskrivs nedan skall alla patienter som genomgår ett kärlingrepp för benartärsjukdom erhålla profylax mot djup ventrombos. Denna behandling fortgår tills patienterna skrivs hem eller är fullt mobiliserade. Vid enklare (endovaskulära) ingrepp där patienten anländer på operationsdagens morgon och mobiliseras kort efter ingreppet ges dock (förutsatt att specifik läkarordination inte getts) ingen preoperativ VTE-profylax.

Lathund för antitrombotisk behandling vid symptomgivande benartärsjukdom



Huvudsakliga terapival

Följande huvudalternativ för den antitrombotiska behandlingen vid symptomgivande benartärsjukdom är evidensbaserade:

1. Kombinationsbehandling med rivaroxaban (Xarelto®) 2,5 mg x 2 samt lågdos acetylsalicylsyra (ASA) (Trombyl 75 mg x 1 eller motsvarande):

Det finns starkt vetenskapligt stöd för att kombinationsterapi med lågdos rivaroxaban samt lågdos ASA minskar risken för allvarlig hjärt-kärlhändelse (stroke, hjärtinfarkt och CV död) samt risk för akut extremitetsischemi, amputation och oplanerad revaskularisering vid benartärsjukdom, jämfört med enbart lågdos ASA^{1,2}. Denna behandlingsregim skall därför erbjudas till:

- a. Alla patienter som genomgår en infrainguinal revaskularisering förutsatt att patienten inte har indikation för antikoagulation i fulldos (intermittent eller kroniskt förmaksflimmer);

DVT/lungemboli; mekanisk hjärtklaff) eller en markant förhöjd blödningsrisk. Denna behandlingsregim ersätter tidigare praxis att behandla med dubbel trombocyttaggregationshämmning efterföljande ett kärlingrepp, och den är särskilt viktig att initiera efter mer komplicerade endovaskulära ingrepp såsom subintimal angioplastik, öppna och endovaskulära infrapopliteala interventioner samt infrainguinal stentbehandling. Samtidig behandling med annat oralt antikoagulerande preparat eller lågmolekylärt heparin är kontraindicerad, varför insättning eller återinsättning av Xarelto lämpligen får anstå till utskrivningsdagen.

- b. Alla patienter med polyvaskulär sjukdom (dvs. symptomgivande benartärsjukdom i kombination med antingen etablerad kranskärlssjukdom och/eller tidigare stroke/TIA), oaktat om de genomgår kärlkirurgisk behandling eller inte.

Behandlingen bör fortgå tills vidare i båda fallen förutsatt att den är väl tolererad. Ingen dosjustering är nödvändig för rivaroxaban (eller lågdos ASA) med hänsyn till kön eller ålder. Vid besvärliga blödningskomplikationer bör indikationen för behandlingen omprövas. I tillgängliga studier sågs en ökad blödningsrisk framför allt under det första året efter initiering av kombinationsbehandlingen, medan blödningsrisken därefter var ungefärligen jämförbar med monoterapi ASA.

Patienter med: (1) tidigare hjärnblödning, (2) ischemisk stroke under den senaste månaden, (3) tidigare allvarlig GI-blödningsepisod, (4) med svår leversvikt samt (5) påtagligt sköra äldre patienter har samtliga en förhöjd blödningsrisk och bör undantagas från kombinationsbehandlingen och istället vanligen behandlas enligt alternativ 2 nedan, om inte kontraindikation föreligger även för detta behandlingsalternativ..

Rivaroxaban är bristfälligt studerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR <15ml/min/1.73m²) och rekommenderas därför inte till sådana patienter eftersom det finns en risk för förhöjda plasmakoncentrationer. Även i intervallet 15-30 ml/min/1.73m² bör rivaroxaban användas med viss försiktighet.

Rivaroxaban bör även endast i undantagsfall användas tillsammans med dubbel trombocyttaggregationshämmning. Enkel trombocythämmande behandling med clopidogrel kan dock i enstaka fall behöva kombineras med lågdos rivaroxaban i händelse av ASA-allergi eller i fall där patienten (efter behandlingsförsök) av något skäl inte tolererar lågdos ASA.

2. Singelterapi med trombocyttaggregationshämmare

Två olika standardmässiga preparatval är möjliga:

T. Clopidogrel 75 mg 1x1

T. Trombyl 75 mg 1x1

I kontemporära internationella behandlingsriktlinjer rekommenderas clopidogrel framför lågdos ASA vid benartärsjukdom framför allt på grund av en något bättre effekt samt en gynnsam biverkningsprofil³⁻⁵. Många patienter vi träffar har dock stått på lågdos ASA en längre tid, och förutsatt att patientens aterosklerossjukdom är stabil och behandlingen är vältolererad behöver man vanligen inte aktivt byta till clopidogrel, eftersom den additiva patientnyttan av clopidogrel i jämförelse med Trombyl sannolikt är begränsad. Clopidogrel är dock ett självklart val i händelse av ASA-allergi, eller i fall där lågdos ASA behöver kombineras med protonpumpshämning för att tolereras av patienten.

Resistensproblematik förknippad med behandling med lågdos ASA och clopidogrel

Det finns interindividuela variationer i graden av hämning av trombocytreaktiviteten som uppnås med standarddosering vid behandling med såväl clopidogrel som lågdos ASA⁶. Således förekommer att vissa patienter är "resistenta" mot behandlingarna, åtminstone i standarddosering. Olika trombocytfunktionstest (t. ex. s.k. MULTIPLATE-analys som kan innefatta testning med upp till tre olika reagens/aktiveringsvägar; ASPI (ASA-effekt), ADP (clopidogrel-, ticagrelor- och tiklopidineeffekt) och TRAP (GPIIb/IIa-blockerareffekt) har utvecklats för att kontrollera effekten av en insatt (eller dosjusterad) trombocythämmande behandling. Metoderna har ännu inte ännu funnit sin kliniska plats vid benartärsjukdom och rekommenderas i nuläget inte i rutinsjukvård, men kan ha ett kliniskt värde i särskilt komplicerade fall och situationer⁶. Metoden har dock ett begränsat kliniskt värde i situationer av misstänkt klinisk terapivikt inom den akuta kärkirurgin, t. ex. i samband med akuta ocklusioner som inträffar under pågående trombocythämning. Eftersom den interindividuela trombocytreaktiviteten inte är obetydlig samt då variationskoefficienten för MULTIPLATE-analysernas resultat (både intra-assay och dag-för-dag-variationer) är betydande krävs i princip ett "nollprov" innan behandlingen påbörjades för att mer säkert kunna bedöma provresultatet under pågående behandling. Om trombocytfunktionstest ska genomföras är alltså singelprov av mycket ringa värde och innebär en risk för felbedömningar⁷.

Vid klar klinisk misstanke om bristande effekt av trombocythämmande läkemedel kan man dock med trombocytfunktionstester stödja den kliniska misstanken i samband med preparatbyten och dosjusteringar, samt även i undantagsfall överväga nyare preparat med kraftigare trombocythämmande effekt och avsaknad av resistensproblem, såsom ticagrelor (Brillique[®]) eller prasugrel (Effient[®]), trots att dessa preparat inte är godkända på indikationen benartärsjukdom (dvs. det blir i så fall tal om s.k. "off-labelanvändning"). **Kom också ihåg att de vanligaste orsakerna till bristande effekt av trombocytaggregationshämmare är bristande compliance samt läkemedelsinteraktioner, snarare än "resistens" för preparaten.**

Särskilda kliniska situationer

a. Akut eller subakut ingrepp där hämning av trombocytfunktionen är önskvärd och där patienten inte redan står på trombocythämmande läkemedel

Lågdos ASA är det enda trombocythämmande läkemedlet som säkert visats ha en akut insättande trombocythämmande effekt vid singelterapi. I en akutsituation är det därför det läkemedlet som ska användas. Eftersom patienterna i akuta situationer ofta är hypertrombogena så finns det skäl att ladda med ASA 300 mg. Patienter med akuta/subakuta kärkirurgiska tillstånd har ofta en förhöjd trombocytreaktivitet, varför sådan laddningsdos kan övervägas även om patienten haft ASA 75 mg tidigare, och då särskilt vid klinisk misstanke om bristande compliance till den tidigare behandlingen. Om ASA inte kan ges (t ex vid allergi) bör istället clopidogrel användas, med laddningsdoseringen 600 mg, vilket är den dosering som använts vid akut PCI. Det finns skäl att tro att även clopidogrel i singelterapi har en snabbt insättande trombocythämmande effekt, men det har inte studerats tillräckligt då de flesta patienter i clopidogrel-studier även erhållit lågdos ASA parallellt. Betänk dock att laddningsdos clopidogrel i princip omöjliggör epidural/spinalanestesi enligt riktlinjer från Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård. Lagg dock märke till att det vetenskapliga stödet för SFAI:s rekommendationer när det gäller utsättning av antitrombotiska preparat inför kirurgi under EDA/spinalanestesi är mycket svagt och mest baserat på expertuppfattningar snarare än vetenskapliga studier.

b. Patienter som står på fulldos antikoagulation (Waran eller NOAK)

När fulldos antikoagulation seponeras inför ingrepp för benartärsjukdom är det viktigt att sätta in patienten på trombocythämmande läkemedel (vanligen lågdos ASA) under den period som antikoagulationen är utsatt. Överbryggande behandling med LMWH behöver inte ges om den antikoagulerande behandlingen är indicerad av förmaksflimmer, men är viktigt att ge vid

förekomst av mekanisk hjärtklaff eller om patienten haft en VTE eller en arteriell tromboembolisk komplikation under de tre senaste månaderna⁸. Vid återinsättning av patientens antikoagulerande terapi postoperativt (när ev. EDA är dragen) kan oftast Trombyl seponeras, om inte indikation för kombinationsterapi föreligger. Om patienten genomgått en särskilt komplicerad intervention (till exempel en subintimal angioplastik över ett längre kärlavsnitt eller en infrainguinal stentbehandling men även efter andra kärlrekonstruktioner med kliniskt bedömd hög risk för re-ocklusion rekommenderas i aktuella internationella behandlingsriktlinjer att lågdos ASA (eller clopidogrel i förekommande fall) ges parallellt med den antikoagulerande behandlingen under cirka fyra veckor postoperativt, varefter trombocythämningen seponeras⁹. Den sistnämnda rekommendationen saknar dock starkt vetenskapligt stöd och bör sannolikt undvikas hos patienter med markant förhöjd blödningsrisk (se figur 1 ovan). Långtidsstudier av kombinationen av fulldos antikoagulation tillsammans med lågdos ASA i gruppen med benartärsjukdom visar att sådan behandling är förenad med en oacceptabelt hög blödningsrisk, varför det är viktigt att så snart som möjligt avsluta trombocythämningen.¹⁰

Utsättning av antitrombotiska läkemedel inför kärlkirurgi

- a. **Överväg alltid om det verkligen är nödvändigt att utsätta trombocythämmande läkemedel inför kärlkirurgi vid benartärsjukdom.** Denna patientgrupp löper en mycket hög risk för allvarliga kardiovaskulära komplikationer och eftersom kirurgiska ingrepp regelmässigt leder till en markant trombocytaktivering är det oftast en god idé att bibehålla trombocythämningen. I princip alla kärlkirurgiska operationer som utförs på grund av benartärsjukdom kan genomföras med god säkerhet vid samtidig behandling med såväl lågdos ASA som clopidogrel i singelterapi. Observera dock punkt b. nedan vad gäller clopidogrel. När antikoagulation utsättes inför operativa åtgärder skall patienten vanligen under den period läkemedlet är utsatt översättas på lågdos ASA; se punkt b. under rubriken "Särskilda kliniska situationer" ovan.
- b. P2Y12-inhibitorer: clopidogrel samt ticagrelor måste utsättas senast fem dagar innan ett kärlingrepp som planeras i epidural- eller spinalbedövning. För prasugrel gäller utsättning senast 7 dagar innan EDA/spinal. Vid utsättning av P2Y12-inhibitorer av detta skäl bör då istället patienterna tillfälligt översättas på Trombyl 75 mg x 1 under vårdtiden (läkemedelsbytet sker alltså minst 5 dagar före operationen), och återinsättas på P2Y12-inhibitionen när EDA-katetern är avlägsnad. **Kardiolog bör alltid konsulteras innan dubbel trombocythämmande behandling initierad på kardiologisk indikation utsättes inför kirurgi. Utsättning av DAPT i det tidiga skedet efter PCI innebär en avsevärd risk för stenttrombos och re-infarkt varför det i tillämpliga fall kan vara rimligt att välja annan anestesimetod än epidural/spinalanestesi i dessa situationer, alternativt att skjuta på det planerade kärlingreppet tills DAPT-behandlingen avslutats. Strokeneurolog bör på motsvarande sätt konsulteras innan utsättning av DAPT som initieras i det tidiga skedet efter en TIA/stroke.**
- c. Tidpunkt för utsättning av lågdos rivaroxaban (2.5 mg 1x2) inför kärlkirurgi som skall genomföras i epidural/spinalanestesi styrs av njurfunktionen. Vid normal njurfunktion (eGFR >60 ml/min/1.73m²) utsättes preparatet 2 dygn innan operation; vid måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR=30-60 ml/min/1.73 m²) sker utsättningen 3 dygn innan kirurgin och vid svårt nedsatt njurfunktion (eGFR<30 ml/min/1.73m²) utsättes preparatet 4 dygn före operationen.
- d. Kombinationsbehandling med lågdos rivaroxaban och lågdos ASA behöver inte utsättas inför endovaskulära ingrepp i benartärer, förutsatt att EDA eller spinal inte ingår i ev. anestesiplan vid mer komplexa sådana ingrepp. Utsättning av denna behandlingskombination rekommenderas inte heller inför begränsad öppen kärlkirurgisk åtgärd där patient ej skall erhålla EDA eller spinal anestesi (t.ex. TEA ljumske). Peroperativ antikoagulation med ofraktionerat heparin kan under sådana omständigheter ges parallellt. I händelse av att patientens vårdförlopp oplanerat

förlängs, och att trombosprofylax därmed blir indicerat, bör dock rivaroxabanbehandlingen pausas till förmån för sådan trombosprofylax tills patienten mobiliserats, och återinsätts först i samband med hemskrivning.

- e. Vad gäller patienter som behandlas med fulldos antikoagulation (Waran eller NOAK) hänvisas till specifik rutin ([länk till denna befintliga rutin infogas här](#)). Bra praktiska skriftliga råd finns även från Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH). En länk till deras utmärkta och kondenserade information angående behandling, utsättning och återinsättning av NOAK i samband med kirurgiska ingrepp återfinns nedan.

Relaterad information

[SFAI riktlinje för antikoagulation och antitrombotisk behandling vid ryggbedövning.](#)

<https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/01/NOAK-2001302698.pdf>

Kunskapsöversikt

1. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, 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. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020.
3. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
4. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:S1-S109 e33.
5. Layden J, Michaels J, Bermingham S, Higgins B, Guideline Development G. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *Bmj* 2012;345:e4947.
6. Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery* 2017;66:1576-86.
7. Le Quellec S, Bordet JC, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2016;116:638-50.
8. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
9. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal* 2017.
10. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial I, Anand S, Yusuf S, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.

Ansvar

Verksamhetschefen ansvarar för att rutinen är känd och följs. Varje medarbetare ansvarar för att följa den gällande versionen av rutinen.

Uppföljning, utvärdering och revision

Vårdenhetsöverläkare, kärlkirurgisk avdelning samt kärllmottagning.

Granskare/arbetsgrupp

Joakim Nordanstig överläkare, Kärlkirurgisk vårdavdelning, Hybrid och intervention, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Kristian Smidfelt, VÖL Kärlkirurgisk vårdavdelning, Hybrid och intervention, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Sofia Strömberg, Sektionschef Kärlkirurgi, Hybrid och intervention, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Externa granskare

Anders Gottsäter, professor och överläkare, Kärlkliniken Malmö
Ove Thott, överläkare, Kärlkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
Birgitta Sigvant, docent, överläkare, Kärlsektionen, Kirurgkliniken i Karlstad.

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Kärlkirurgimottagning Sahlgrenska, Avdelning 138
kärlkirurgi

Innehållsansvar: Sofia Strömberg, (sofut), Sektionschef

Godkänd av: Sophie Lindgren, (sopli2), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9777-819499373-215

Version: 8.0

Giltig från: 2025-02-21

Giltig till: 2027-02-21