

Statusartikel

Antikoagulationsbehandling til særlige patientpopulationer

Gro Egholm¹, Jens Steen Olesen^{1, 2}, Eva Birgitte Leinøe³, Erik Lerkevang Grove^{4, 5}, Jørn Dalsgaard Nielsen⁶ & Maja Hellfritzsch Poulsen^{4, 7}

1) Hjertemedicinsk Afdeling B, Odense Universitetshospital, 2) Hjertesygdomme, Sygehus Sønderjylland, 3) Afdeling for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 5) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 6) Hjerterafdeling Y, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 7) Hjertesygdomme, Regionshospitalet Gødstrup

Ugeskr Læger 2024;186:V05240367. doi: 10.61409/V05240367

HOVEDBUDSKABER

- Flere tilgængelige farmaka samt øget alder og komorbiditet af patientpopulationen har gjort antikoagulations (AK)-behandling mere kompleks.
- Direkte orale antikoagulantia (DOAK) kan anvendes til langt de fleste patientgrupper.
- DOAK vil med få undtagelser være førstevalg ved indikation for AK-behandling.

Antikoagulations (AK)-behandling anvendes primært ved venøs tromboemboli (VTE) og til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli ved atrieflimren (AF).

Mindst 130.000 patienter lever med AF i Danmark [1], og årligt diagnosticeres ca. 8.500 patienter med VTE, primært dyb venetrombose og lungeemboli [2]. Forekomsten af såvel AF som VTE stiger med alderen. I takt med at patientpopulationen bliver ældre og mere multimorbid, er håndtering af AK-behandling blevet tiltagende kompleks. Introduktionen af direkte orale antikoagulantia (DOAK) har øget mulighederne for behandling af patienter, der tidligere er blevet fravalgt til AK-behandling, på grund af kompleksiteten af vitamin K-antagonist (VKA)-behandling.

Når der er fundet indikation for AK-behandling, tages stilling til præparat, dosis og varighed bl.a. baseret på patientkarakteristika som alder, vægt og nyrefunktion. Samlet kan valget mellem forskellige præparater, forskellige indikationer for AK-behandling og forskellige patientgrupper udfordre vurderingen af den optimale behandling.

Kliniske overvejelser inkluderer f.eks., hvorvidt patienter med svær nyresygdom kan tåle at få AK-behandling, eller om blødningsrisikoen overstiger risikoen for trombose. Får patienter med BMI > 30 kg/m² sufficient behandling med DOAK, eller bør man vælge en VKA-behandling? Sådanne overvejelser er yderligere udfordret af, at disse patienter ofte kun i begrænset omfang har været inkluderet i randomiserede studier.

For at kunne rådgive patienten om den optimale AK-behandling med hensyn til effekt og risici kræves viden om lægemidlernes karakteristika, patientens komorbiditet og evidens på området sammenholdt med patientpræferencer.

Formålet med denne artikel er at diskutere patientkategorier, hvor AK-behandlingen kan være udfordrende og give anvisninger til håndtering af AK-behandlingen. AK-behandling af patienter med cancer udgør en særlig udfordring og er et selvstændigt emne for en anden statusartikel i dette temanummer af Ugeskrift for Læger [3].

Patienter med nedsat nyrefunktion

DOAK udskilles delvist renalt, i særdeleshed dabigatran (80%) og med aftagende grad også edoxaban (50%), rivaroxaban (35%) og apixaban (30%). Nedsat kreatininclearance medfører derfor en øget plasmakoncentration, hvorfor nyrefunktionen indgår i dosisreduktionskriterierne for DOAK [4] (Tabel 1).

TABEL 1 Opsummering af anbefalinger for håndtering af antikoagulerende behandling hos særlige patientpopulationer.

Patientkategori	VKA	LMH	DOAK
Nedsat nyrefunktion	Håndteres som vanligt med dosering ud fra INR	Profylaksedoser kan anvendes uden justering <i>Dalteparin</i> eGFR ≤ 20 ml/min: dosis halveres <i>Enoxaparin</i> eGFR: 15-30 ml/min: dosis halveres eGFR < 15 ml/min: kontraindiceret <i>Tinzaparin</i> eGFR ≤ 30 ml/min: dosis halveres	<i>Dabigatran</i> eGFR 30-50 ml/min: dosisreduktion eGFR < 30 ml/min: kontraindiceret <i>Apixaban</i> eGFR 15-29 ml/min: dosisreduktion Ved AF tillige dosisreduktion ved 2 ud af 3: alder ≥ 80 år, vægt ≤ 60 kg, kreatinin > 133 µmol/l <i>Edoxaban/rivaroxaban</i> eGFR 15-49 ml/min: dosisreduktion <i>Edoxaban/ rivaroxaban/apixaban</i> eGFR < 15 ml/min: kontraindiceret
Nedsat leverfunktion	Child-Pugh klasse A: bruges som vanligt Child-Pugh klasse B: udvis forsigtighed Child-Pugh klasse C eller betydende koagulopati og/eller blødning: kontraindiceret Håndteres som vanligt med dosering ud fra INR såfremt patienten har normal INR	Forsigtighed ved betydende koagulopati eller blødning	Child-Pugh klasse A: bruges som vanligt. Child-Pugh klasse B: udvis Forsigtighed. Rivaroxaban kontraindiceret Child-Pugh klasse C eller betydende koagulopati og/eller blødning: kontraindiceret
Overvægt	Håndteres som vanligt med dosering ud fra INR Højere dosisbehov ved høj vægt	Vægt > 120 kg: tinzaparin eller enoxaparin vælges frem for dalteparin	Ved BMI ≥ 50 kg/m ² overvejes måling af plasmakoncentration mhp. at sikre tilstrækkelig effekt
<i>Trombofili</i>			
Antitrombinmangel	Ingen særlige forholdsregler	Ved behandling med LMH gives øget dosis, evt. antitrombinkoncentrat: specialistopgave	DOAK kan anvendes Ved højriskomutationer undlades dosisreduktion ved langtidsprofylakse efter VTE
Antifosfolipidsyndrom	INR-niveau: 2,0-3,0 Evt. falsk forhøjet INR ved point-of-care-testing	Ingen særlige forholdsregler	Kontraindiceret ved tripelpositiv APS Ved negativ LA og fravær af ATE kan DOAK overvejes
Immunmedieret heparininduceret trombocytopeni	Anvendes efter indledende behandling med argatroban, bivalirudin eller fondaparinux hos patienter med trombose	Kontraindiceret	Kan ved VTE anvendes efter indledende behandling med argatroban, bivalirudin eller fondaparinux, evt. også som initial behandling: kun få studier

AF = atriefibrillen; ATE = arteriel tromboemboli; DOAK = direkte orale antikoagulantia: dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban; eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed; LA = lupusantikoagulans; LMH = lavmolekylært heparin; VKA = vitamin K-antagonister; VTE = venøs tromboemboli.

Da patienter med VTE har en aktiv trombosetilstand, er kriterierne for dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion for nogle DOAK anderledes end ved AF, hvor behandlingen er profylaktisk. Ved VTE anbefales således først dosisreduktion af apixaban og rivaroxaban ved mere udtalt nyrefunktionsnedsættelse (Tabel 1). Alle DOAK er kontraindicerede ved estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 15 ml/min [5].

Selv om VKA udskilles ved metabolisering i leveren og derfor kan anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion samt ved dialyse, er både vedligeholdelsesdosis og forventet tid i terapeutisk interval af international normaliseret ratio (INR) lavere end hos patienter med normal nyrefunktion [6]. Da blødningsrisikoen stiger med faldende nyrefunktion, i særdeleshed ved nyresvigt med ledsagende albuminuri, skal man sikre sig, at de forventede fordele ved AK-behandling opvejer risikoen [7]. Pragmatisk foreslår forfattergruppen, at behandling med VKA ved terminalt nyresvigt (eGFR < 15 ml/min eller dialyse) forbeholdes patienter med en høj tromboembolisk risiko, dvs. ved mekaniske hjerteklapper, sekundær profylakse ved AF efter iskæmisk stroke, høj CHA₂DS₂-VAsc-score ≥ 5 samt ved terapeutisk behandling af VTE [8, 9].

Lavmolekylære hepariner (LMH) udskilles primært gennem nyrene, hvorfor det ved terapeutisk behandling anbefales at halvere dosis ved svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 20-30 ml/min) (Tabel 1). Rutinemæssig dosering guidet ved hjælp af anti-Xa-målinger frarådes. Hvis patienten udvikler en større blødningskomplikation

under behandlingen, kan man overveje at måle anti-Xa i samråd med en koagulationseksperter med henblik på vurdering af bioakkumulation.

Patienter med nedsat leverfunktion

På grund af nedsat proteinsyntese har patienter med betydeligt nedsat leverfunktion ofte påvirkning af hæmostatiske variable. Da man ved biokemiske test ofte vil se en spontant forhøjet INR, har dette resulteret i en opfattelse af, at patienter med leversygdom er »autoantikoagulerede« [10]. Dette er dog en misforståelse af de hæmostatiske processer hos patienter med leversygdom [11]. Ved betydelig leverfunktionspåvirkning ses tværtimod en rebalanceret hæmostase, hvor både den endogene produktion af koagulationsfaktorer og kroppens naturlige antikoagulante faktorer, fortrinsvist protein C- og antitrombinniveau, er nedsat. Herudover er der påvirkning af trombocytterne i form af såvel nedsat trombocytetal og påvirket trombocyttaggregation. Ved progredierende leversygdom bliver den hæmostatiske balance tiltagende ustabil, så patienterne får øget risiko for både blødning og trombose. Dekompenseret cirrose med koagulopati og blødningshistorik indebærer særlig høj risiko for blødning [12].

Ydermere spiller graden af portal hypertension en vigtig rolle, da et højt portaltryk resulterende i varicer i øsofagus og fundus medfører en øget risiko for blødning, hvorimod det lave flow i leverens vener kan resultere i portalvenetrombose. Før opstart af AK-behandling hos patienter diagnosticeret med portal hypertension kan gastroskopi overvejes med henblik på håndtering af eventuelle behandlingskrævende varicer [13].

DOAK er kontraindiceret ved leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko vurderet ved Child-Pugh klasse C, og der tilrådes forsigtighed ved Child-Pugh klasse B, der kontraindicerer rivaroxaban [5]. Ved svær leverfunktionspåvirkning anvendes således LMH eller VKA. Monitorering af VKA er dog udfordrende, da de standardiserede INR-niveauer ikke blot kan overføres til patienter med leversvigt og vil ofte kræve involvering af en hepatolog [11].

Patienter med overvægt

Mere end halvdelen af voksne danskere har et BMI > 25 kg/m² og er dermed definatorisk personer med overvægt. Tilsvarende ses stigende forekomst af svær overvægt. Da overvægt øger risikoen for bl.a. AF og VTE, er der et voksende antal personer med overvægt med behov for AK-behandling [14, 15].

Effekten og sikkerheden af AK-behandling påvirkes af plasmakoncentration og fordelingsvolumen, som afhænger af proteinbinding og lipofilitet og dermed også kroppens fedtmængde.

Personer med overvægt har behov for højere vedligeholdelsesdoser af VKA. Blandt DOAK-præparater ses markante forskelle i proteinbinding og fordelingsvolumen, men kun beskedne forskelle mellem personer med overvægt og personer med normalvægt ved vurdering af farmakodynamiske parametre [15]. Metaanalyser har opsummeret kliniske data fra studier af VKA og DOAK hos patienter med overvægt og enten AF [16] eller VTE [17]. Blandt personer med overvægt er DOAK mindst lige så effektive som VKA til at forebygge kardiovaskulære events, og risikoen for blødning er signifikant lavere. Internationale faglige selskaber anbefaler DOAK, især apixaban og rivaroxaban, frem for VKA, men understreger behov for flere studier af personer med svær overvægt [14, 18, 19]. DOAK-plasmakoncentrationsmålinger kan i samråd med en koagulationseksperter overvejes hos patienter med BMI > 50 kg/m², særligt ved tidligere fedmekirurgiske indgreb. Håndtering af behandling med LMH hos personer med overvægt fremgår af Tabel 1, der også inkluderer anbefalinger for AK-behandling af patienter med lavt BMI.

Patienter med trombofili

Højrisiko arvelig trombofili omfatter mangel på de naturlige antikoagulantia antitrombin (AT), protein C og protein S samt homozygot faktor V_{Leiden}. Blandt disse har kun AT-mangel betydning for valg af AK-behandling, idet manglen medfører nedsat effekt af heparin. Ved arvelig trombofili synes DOAK at have en effekt, der er sammenlignelig med VKA [20].

Mens arvelig trombofili primært disponerer til VTE, er der tre erhvervede former for trombofili, hvor der desuden er høj risiko for arteriel trombose: antifosfolipid syndrom (APS), immunmedieret heparininduceret trombocytopeni og paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri [21].

Patienter med trombose og triplepositiv APS (positiv lupus antikoagulans (LA) og antikardiolipin samt anti- β_2 -glykoprotein I i >12 uger) kan behandles med LMH og VKA (INR 2-3). DOAK er kontraindiceret ved triplepositiv APS på grund af insufficient forebyggende effekt på arterielle tromboser [22], men kan overvejes til forebyggelse af recidiv af VTE ved negativ LA og fravær af tegn på arteriel sygdom [21, 23]. Dette kan f.eks. være relevant ved ustabil VKA-behandling.

Patienter med øget blødningsrisiko

AK-behandling medfører en risiko for alvorlig blødning på 2% inden for de første tre måneder [24]. Visse patientkarakteristika er associeret med en særligt øget risiko for blødning (**Tabel 2**). Ud over nedsat nyrefunktion og/eller leverfunktion drejer det sig om høj alder, tidligere blødning, anæmi, trombocytopeni, aktiv cancer [3], hypertension og anvendelse af NSAID eller trombocythæmmere. Hvis muligt, optimeres disse risikofaktorer ved opstart af AK-behandling, og den øgede blødningsrisiko inddrages i beslutningen om valg af antikoagulerende strategi, herunder om behandling skal undlades. Trods øget blødningsrisiko frarådes det at anvende dosisreduceret behandling hos patienter med AF, da observationelle studier tyder på, at mortaliteten øges, mens blødningsrisikoen ikke nedsættes i væsentlig grad [25].

TABEL 2 Risikofaktorer for blødning under antikoagulerende behandling^a.

<p><i>Modificerbare risikofaktorer</i></p> <p>Dysreguleret VKA-behandling med labil INR</p> <p>Ukontrolleret hypertension med systolisk blodtryk > 160 mmHg</p> <p>Behandling med trombocythæmmer eller NSAID</p> <p>Betydeligt alkoholindtag: ≥ 8 genstande/uge</p> <p>Ukontrolleret hypertension med systolisk blodtryk > 160 mmHg</p> <p>Anæmi</p> <p>Trombocytopeni</p> <p>Nedsat nyrefunktion</p> <p>Nedsat leverfunktion</p> <p>Aktiv cancer</p>
<p><i>Permanente risikofaktorer</i></p> <p>Alder > 65 år</p> <p>Tidligere større blødning</p> <p>Tidligere stroke</p> <p>Kronisk dialyse</p> <p>Levercirrose</p>

NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer; VKA = vitamin K-antagonister.

a) Baseret på patienter med atrieflimren, men forventes at kunne ekstrapoleres til patienter med indikation for antikoagulerende behandling af anden årsag.

Ved høj blødningsrisiko kan man hos patienter med AF overveje perkutan lukning af hjertets aurikel til at reducere risikoen for apopleksi og systemisk emboli [15].

Ved behandling af VTE bør man efter 3-6 måneder overveje, om fortsat behandling er fordelagtigt ved både at vurdere risiko for VTE-recidiv og blødningsrisiko [24].

Trombocytopeni

Forekomst af AK-indikation (oftest VTE) sammen med trombocytopeni ses hyppigst ved cancer [26]. Desuden har patienter med immun trombocytopeni øget risiko for VTE [27]. Ved udvikling af trombocytopeni under heparinbehandling skal immunmedieret heparininduceret trombocytopeni overvejes [27].

Ved VTE frarådes DOAK ved trombocytaltal under $50 \times 10^9/l$, særligt ved samtidig cancer. I stedet anvendes LMH

under hensyntagen til det specifikke trombocytaltal og alvorlighedsgrad af trombosen som specificeret i **Tabel 3**. Tromboseprofylakse med LMH ved estimeret høj VTE-risiko kan gives i vanlig dosering ned til trombocytaltal på $30 \times 10^9/l$. Hvis indikationen for AK-behandling er AF, omlægges AK-behandlingen ved fald i trombocytaltal til under $50 \times 10^9/l$ (Tabel 3).

TABEL 3 Håndtering af AK-behandling ved trombocytopeni. Ved trombocytaltal $> 50 \times 10^9/l$ gives vanlig dosering uanset præparat og indikation.

Trombocytaltal	Venøs tromboemboli				Atrieflimren og atrieflagren*	
	DOAK	LMH	akut LE, lav og intermedieær risiko ^b samt akut DVT	distant VTE: > 30 dage fra debut	DOAK	LMH ^a
$30-49 \times 10^9/l$	Pauseres, evt. skift til LMH	Terapeutisk dosis og transfusion til TC $> 50 \times 10^9/l$	$\frac{1}{2}$ dosis	Profylaktisk dosis ^c	$\frac{1}{2}$ dosis	Profylaktisk dosis
$< 30 \times 10^9/l$	Pauseres, evt. skift til LMH	Terapeutisk dosis og transfusion til TC $> 50 \times 10^9/l$	$\frac{1}{2}$ dosis og transfusion til TC $> 30 \times 10^9/l$	Pauseres	Pauseres	Pauseres

DOAK = direkte orale antikoagulantia; DVT = dyb venetrombose; LE = lungeemboli; LMH = lavmolekylært heparin; TC = trombocytaltal; VTE = venøs tromboemboli.

a) CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 5 , ellers pauseres behandlingen, se tekst.

b) Iht. risikostratificering af akut LE baseret på graden af hæmodynamisk og kardiell påvirkning.

c) Dalteparin 5.000 IE \times 1 dgl., tinzaparin 4.500 IE \times 1 dgl. eller enoxaparin 40 mg \times 1 dgl.

Præmenopausale kvinder

AK-behandling medfører menoragi hos 70% af præmenopausale kvinder, hvilket man bør informere om ved opstart af AK-behandling i denne population [28]. Særligt kvinder med tidligere menoragi eller jernmangel er i risiko. Risikoen kan reduceres ved valg af specifik AK-behandling og anvendelse af hormonel antikonception i forbindelse med antikoagulation. Ved VKA, apixaban og dabigatran ses den laveste frekvens af menoragi [29]. I forhold til hormonel antikonception anbefales hormonspiral, da den effektivt forebygger AK-associeret menoragi og ikke øger VTE-risikoen [30]. Østrogenholdige p-piller er ikke kontraindicerede, hvis patienten er i AK-behandling [30].

Konklusion

Ved initiering af AK-behandling skal præparatvalg og dosis afhænge af indikationen og patientens komorbiditet, herunder særligt tilstande, der øger blødningsrisikoen. Lever- og nyresygdomme kan give udfordringer, dels da den gængse behandling med DOAK ofte vil være kontraindiceret og dels grundet øget blødningsrisiko og vanskelig monitorering af VKA.

Fraset ved antifosfolipidsyndrom kan trombofilirelaterede tromboser behandles med DOAK.

Øget blødningsrisiko udgør en særlig udfordring ved AK-behandling og kræver en individuel tilgang, hvor optimering af modificerbare risikofaktorer og valg af AK-præparat overvejes. I udvalgte tilfælde kan dosisreduktion eller undladelse af AK-behandling være nødvendigt.

Korrespondance Gro Egholm. E-mail: gro.egholm@rsyd.dk

Antaget 10. september 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V05240367

doi 10.61409/V05240367

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Anticoagulation therapy for complex patient populations

Managing anticoagulant therapy in patients with comorbidities such as kidney disease, liver disease, obesity, thrombophilia and increased bleeding risk with thrombocytopenia presents unique challenges. Renal impairment affects drug clearance. Liver disease alters coagulation and drug metabolism. Obesity affects drug distribution and dosing. Increased bleeding risk with thrombocytopenia often requires different dosing. This review finds that tailored therapeutic strategies are essential to balance the risks and benefits in these complex patient populations.

REFERENCER

1. Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram. Databasen for atrieflimren i Danmark, årsrapport 2023, 2023. https://www.sundhed.dk/content/cms/45/105045_afdk_aarsrapport_2023.pdf (27. aug 2024).
2. Münster AM, Rasmussen TB, Falstie-Jensen AM et al. A changing landscape: temporal trends in incidens and characteristics of patients hospitalised with venous thromboembolism 2006-2015. *Thromb Res.* 2019;176:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.02.009>
3. Poulsen MH, Kümler T, Lamberts MK et al. Direkte orale antikoagulantia til behandling af cancerassocieret trombose. *Ugeskr Læger* 2024;186:V04240299. <https://doi.org/10.61409/V05240367>
4. Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(12):911-23. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2287472>
5. Andersen L, Pareek M. Direkte orale antikoagulantia (DOAK), 2023. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/318642> (27. aug 2024)
6. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):823-31. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.05.023>
7. Molnar AO, Bota SE, Garg AX et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;27(9):2825-32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050535>
8. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2662-8. <https://doi.org/10.2215/cjn.04550511>
9. Cho MS, Choi HO, Hwang KW et al. Clinical benefits and risks of anticoagulation therapy according to the degree of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):209. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03236-5>
10. Steensig K, Pareek M, Krarup AL et al. Thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and liver disease – a nationwide register-based cohort study: thromboembolism and bleeding in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(8):101952. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101952>
11. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2162-2175. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.023>
12. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):34-43.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.070>
13. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65(1):310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
14. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672-1686f. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy066>
15. Mausteller KG, Eisele CD, Julian K et al. Anticoagulation and BMI: effect of high body weight on the safety and efficacy of direct oral anticoagulants. 2022;18(10):829-837. <https://doi.org/10.2217/fca-2021-0146>
16. Elfar S, Mahmoud SA, Hamdi S et al. The safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in morbidly

- obese patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03731-3>
17. Park DY, An S, Arif AW et al. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonist in morbidly obese patients with venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03067-4>
 18. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1874-1882. <https://doi.org/10.1111/jth.15358>
 19. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
 20. Serrao A, Lucani B, Mansour D et al. Direct oral anticoagulants in patients affected by major congenital thrombophilia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019044. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.044>
 21. Skeith L. Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. *Blood.* 2018;132(21):2219-2229. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-848697>
 22. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685-694. <https://doi.org/10.7326/m19-0291>
 23. Zuily S, Cohen H, Isenberg D et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126-2137. <https://doi.org/10.1111/jth.14935>
 24. den Exter PL, Woller SC, Robert-Ebadi H et al. Management of bleeding risk in patients who receive anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. *J Thromb Haemost.* 2022;20(8):1910-1919. <https://doi.org/10.1111/jth.15776>
 25. Caso V, de Groot JR, Fernandez MS et al. Outcomes and drivers of inappropriate dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2023;109(3):178-85. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321114>
 26. Swan D, Thachil J. Challenges in managing patients on anticoagulation: Thrombocytopenia, resumption after bleeding and recurrent thrombosis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2022;52(4):341-349. <https://doi.org/10.1177/14782715221134720>
 27. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2011;152(3):360-2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x>
 28. de Jong CMM, Blondon M, Ay C et al. Incidence and impact of anticoagulation-associated abnormal menstrual bleeding in women after venous thromboembolism. *Blood.* 2022;142(16):1764-1773. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017101>
 29. DeLoughery E, Bannow BS. Anticoagulant therapy for women: implications for menstruation, pregnancy, and lactation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):467-473. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000401>
 30. Hellfritsch M, Hvas A-M, Dueholm M et al. Menorrhagia under antikoagulationsbehandling. *Ugeskrift Læger.* 2020;182(49):V08200614. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/menoragi-under-antikoagulansbehandling> (27. aug 2024)