Antikoagulantia och trombocythämmare

Skillnader mellan olika orala antikoagulantia

Non vitamin-K Orala AntiKoagulantia (NOAK) har färre problem med läkemedelsinteraktioner än warfarin, men de förekommer och interaktionerna skiljer sig åt mellan NOAK-preparaten. Mer information finns i databasen *Janusmed interaktioner, janusmed.sll.se*

Dosering (endos eller tvådos) och graden av utsöndring via njurarna skiljer sig mellan olika NOAK. För närmare information om hur det påverkar doseringen, se respektive avsnitt.

Dabigatran (Pradaxa) är kapslar som är fuktkänsliga och ska förvaras i originalförpackningen, varför veckodosett eller dispensering i Dos inte kan användas. Apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) och rivaroxaban (Xarelto) kan dosdispenseras eller vid behov krossas/slammas upp i vatten. Rivaroxaban måste till skillnad från övriga NOAK intas tillsammans med måltid.

Vid nyinsättning av antikogulantia

Värdera alltid blödningsrisken och försök att identifiera korrigerbara riskfaktorer för blödning, exempelvis dåligt reglerad hypertoni. NSAID bör om möjligt undvikas i kombination med antikoagulantia. Att kombinera antikoagulantia och trombocythämmare ökar blödningsrisken betydligt och är bara lämpligt i vissa situationer. Se avsnittet Antitrombotisk behandling vid hjärt- kärlsjukdom angående när sådan kombinationsbehandling är befogad.

Patienter som behandlas med warfarin (Waran) eller NOAK måste informeras muntligt och skriftligt (förslagsvis med patientbroschyr). De bör utrustas med och rekommenderas att bära ”AK-bricka”. Om patienten behandlas med warfarin skrivs remiss till AK-mottagningen, **Remiss för warfarinbehandling** finns på *intranätet sök “antikoagulantiabehandling remiss”.* NOAK följs upp av behandlande läkare. Om patienten remitteras från specialistvård till primärvård bör tydligt framgå om behandlingen är tidsbegränsad eller tills vidare.

För riktlinjer kring labkontroll efter insättning av NOAK samt rekommenderade uppföljningsintervall för kontroll av eGFR, se **Antikoagulantia, NOAK behandlingsrutin** som finns på *intranätet sök ”antikoagulantia noak”.*

Antikoagulantia vid nedsatt leverfunktion

Koagulationen hos leversjuka patienter är ofta svårbedömd och både warfarin och NOAK är bristfälligt studerat i denna patientgrupp. Warfarinbehandling är oftast olämplig vid ett spontant förhöjt PK > 1,5. För NOAK är lindrig levercirrhos (Child-Pugh A) inget hinder för användning, men vid måttlig levercirros (Child-Pugh B) bör NOAK användas endast med försiktighet. NOAK ska undvikas vid svår levercirrhos (Child-Pugh C) eller TPK < 50 x 109 / L. [1] Även vid

annan svår leversjukdom än levercirrhos, särskilt med misstänkt koagulationspåverkan ska NOAK undvikas.

Antikoagulantia vid nedsatt njurfunktion

Se respektive avsnitt nedan.

Rutiner för terapibyte NOAK/warfarin

Behandlande läkare ansvarar för byte mellan olika NOAK samt från warfarin till NOAK. AK-mottagningen bistår vid terapibyte till warfarin. Vid terapibyte till warfarin skriver behandlande läkare recept samt skickar remiss till AK-mottagning, se på *intranätet sök "antikoagulantiabehandling remiss*. AK-mottagningar finns i Lindesberg och Karlskoga, se sid 2 på remissen för tillhörighet.

Reversering av antikoagulantia

På *www.ssth.se* finns utförliga råd om behandling vid blödning och förberedelser inför kirurgi.

Vid mindre allvarliga blödningar räcker det oftast att sätta ut NOAK och ge allmänt understödjande behandling eftersom halveringstiden för samtliga NOAK är relativt kort. För warfarinbehandlade patienter med mindre allvarlig blödning rekommenderas kontroll av PK-INR, uppehåll i behandlingen och kontakt med AK-mottagningen.

Vid akut allvarlig blödning finns på sjukhus tillgång till specifika antidoter i vissa fall:

- För warfarin finns en effektiv antidot i form av K-vitamin, vid allvarligare blödningstillbud används protrombinkomplexkoncentrat (PCC).
- Det finns en effektiv antidot mot dabigatran (idarucizumab – Praxbind), vilket innebär en fördel vid allvarlig blödning eller behov av akut kirurgi.
- För övriga NOAK saknas specifika antidoter men data talar för att PCC har effekt.
- Antidot vid överdosering med dalteparin (Fragmin) är protamin.

Tromboembolisk profylax vid förmaksflimmer

Förmaksflimmer är en folksjukdom och förekomsten ökar med stigande ålder.

Dikumarolgruppen	
Warfarin	**Waran** tabl 2,5 mg
Faktor Xa-hämmare	
Apixaban	**Eliquis** tabl 2,5; 5 mg
Edoxaban	**Lixiana** tabl 30; 60 mg
Rivaroxaban	**Xarelto** tabl 15; 20 mg
Direkt trombinhämmare	
Dabigatran	**Pradaxa** tabl 110; 150 mg

Tillståndet ökar risken för stroke, men effektiv förebyggande behandling med antikoagulantia finns tillgänglig i form av NOAK eller warfarin. En gedigen översikt finns i *Läkemedelsverkets rekommendation för antikoagulantiabehandling vid förmaksflimmer* som publicerades 2017.

För värdering av embolirisken bör CHA_2DS_2VASc score beräknas och dokumenteras. Summan av poängen korrelerar väl till risk för stroke eller perifer emboli.

Riskfaktor	Poäng
C = Hjärtsvikt/Nedsatt vänsterkammarfunktion	1
H = Hypertoni	1
A2 = Ålder ≥ 75 år	2
D = Diabetes	1
S2 = Tidigare stroke/TIA/perifer emboli	2
V = Kärlsjukdom (Kranskärls- eller aortasjukdom)	1
A = Ålder 65–74 år	1
Sc = Kvinnligt kön	1

Vid ≥ 2 poäng rekommenderas behandling och vid 0 poäng ska man avstå. Vid enbart 1 poäng är nyttan med behandling sannolikt större än risken, men detta får värderas i varje enskilt fall. Observera att enbart kvinnligt kön inte räcker som skäl för behandling.

Vid nyinsättning av antikoagulantia bör NOAK prioriteras framför warfarin då effekten är minst lika bra och risken för hjärnblödning är lägre. I vissa fall (se nedan) kvarstår dock warfarin som förstahandsalternativ. **Trombocythämmaren acetylsalicylsyra (Trombyl) saknar plats i behandlingen av förmaksflimmer då den proppförebyggande effekten är blygsam jämfört med blödningsrisken.**

Apixaban (**Eliquis**) är det NOAK som är minst beroende av njurfunktionen. Därför rekommenderas apixaban (**Eliquis**) som förstahandsmedel bland NOAK vid förmaksflimmer inom den äldre populationen, som ofta har nedsatt njurfunktion. För yngre patienter med normal njurfunktion kan dabigatran (**Pradaxa**) övervägas, då det finns god dokumentation. Om endosbehandling är angeläget för compliance kan rivaroxaban (**Xarelto**) eller edoxaban (**Lixiana**) vara att föredra.

Warfarin (**Waran**) är ett välbeprövat, effektivt läkemedel som har använts under lång tid på flera indikationer och där intensiteten i behandlingen styrs på individnivå med målvärde PK(INR) 2,0–3,0 för bästa balans mellan effekt och blödning. För vissa patienter kan självtestning av PK(INR) med CoaguChek *(intranätet sök ”coaguchek patientutbildning”)* och eventuellt egen dosjustering vara aktuellt. För detta krävs att patienten genomgått särskild utbildning.

Patienter med förmaksflimmer som inte ska behandlas med NOAK:

- Patienter med avancerad njursvikt (eGFR < 15 ml/min).
- Patienter med mekanisk klaffprotes eller mitralisstenos.
- Kvinnor i fertil ålder utan graviditetsprevention.
- Gravida och ammande.
- Barn och ungdomar under 18 år.

Patienter med förmaksflimmer som inte ska behandlas med warfarin:

- Kvinnor i fertil ålder utan graviditetsprevention.
- Gravida.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Warfarin
Dosering	**150 mg x 2** **110 mg x 2 överv-ägs om minst ett av följande:** - ålder 75-80 år - GFR 30-50 ml/min - gastrit, esofa-git, gastroesofa-gal reflux - ökad blöd-ningsrisk	**20 mg x 1** **OBS Tas i samband med föda.**	**5 mg x 2**	**60 mg x 1**	**Startdos 4-3-2 tabletter (3-2-2 hos äldre).** Därefter med ledning av PK(INR).
Dosjustering	**110 mg x 2 om:** - ålder ≥ 80 år - samtidig behandling med verapamil	**15 mg x 1 om:** - GFR 15-49 ml/min	**2,5 mg x 2 om minst två av följande:** - ålder ≥ 80 år - vikt ≤ 60 kg - krea ≥ 133 µmol/l **2,5 mg x 2 om:** - GFR 15-29 ml/min (Individuell bedömning)	**30 mg x 1 om minst ett av följande:** - GFR 30-50 ml/min - vikt ≤ 60 kg - samtidig användning av ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketoko-nazol	Ingen
GFR 15-29 ml/min	Kontraindicerat	Se ovan	Se ovan	Rekommende-ras inte	Lägre startdos, tätare PK (INR)-kontroller
GFR < 15 ml/min	Kontraindicerat	Kontraindicerat	Kontraindicerat	Kontraindicerat	Lägre startdos, tätare PK (INR)-kontroller
Antidot	Idarucizumab (Praxbind)	PCC kan prövas	PCC kan prövas	PCC kan prövas	PCC samt K-vitamin
Dosdispensering	Ej möjligt (pga fukt-känslighet)	Möjligt	Möjligt	Möjligt	Ej möjligt
Krossbart läkemedel	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja

Patienter med kontraindikation för antikoagulantiabehandling bör remitteras till kardiolog för ställningstagande till förmaksplugg.

Antikoagulantia, NOAK behandlingsrutin, Region Örebro län, finns på *intranätet sök "antikoagulantia noak"*.

Elkonvertering av förmaksflimmer

Samtliga NOAK kan användas vid elkonvertering av förmaksflimmer. Planerad konvertering kan ske tidigast efter 3 veckors behandling med NOAK eller warfarin med terapeutiskt PK(INR).

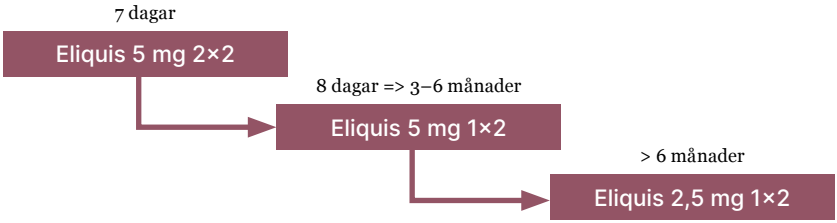
Behandling av venös tromboembolism (VTE)

Faktor Xa-hämmare Apixaban	**Eliquis** tabl 2,5; 5 mg
Lågmolekylärt heparin (LMH) Dalteparin	**Fragmin** inj flaska 2.500; 10.000 IE/ml inj förfylld spruta 2.500; 5.000; 7.500; 10.000;12.500; 15.000; 18.000 IE

Alla NOAK är godkända för behandling av venös tromboembolism (VTE).

Dessa är faktor Xa-hämmarna apixaban (**Eliquis**), edoxaban (Lixiana) och rivaroxaban (*Xarelto*) samt trombinhämmaren dabigatran (Pradaxa). Jämfört med warfarin är behandlingseffekten likvärdig medan säkerheten är något bättre då det uppstår färre blödningskomplikationer. Behandling med NOAK kräver till skillnad från warfarin ingen monitorering av PK(INR). En fördel med **Eliquis** och *Xarelto* jämfört med övriga preparat är att patienten slipper injektioner med lågmolekylärt heparin (LMH) i början av behandlingen. För mer detaljerad information kring utredning och behandling av VTE hänvisas till regional klinisk riktlinje **Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos vuxna** som finns på *intranätet, sök "vårdrutin vte"* samt **Antikoagulantia, NOAK behandlingsrutin** som finns på *intranätet sök "antikoagulantia noak"*.

Apixaban (**Eliquis**) rekommenderas som förstahandsbehandling av VTE hos vuxna. Skälet är enkel dosering och fördelaktig blödningsprofil. I vissa situationer (se nedan) är det aktuellt med behandling enbart med LMH. Förtrogenhet med styrkeangivelser och dosering spelar av patientsäkerhetsskäl stor roll, varför dalteparin (**Fragmin**) även i fortsättningen rekommenderas i dessa situationer.



Rekommenderad dosering av **Eliquis** vid VTE följer en dostrappa enligt ovan med 5 mg 2 x 2 under 1 vecka och därefter 5 mg 1 x 2 i 3–6 månader. Om fortsatt långtidsförebyggande behandling ska ges därefter är den rekommenderade dosen 2,5 mg 1 x 2. Om det är angeläget med endosbehandling kan rivaroxaban (*Xarelto*) användas i stället. Doseringen är då 15 mg 1 x 2 under 3 veckor och därefter 20 mg 1 x 1 i 3–6 månader. Om långtidsförebyggande behandling därefter ska ges kan dosen *Xarelto* sänkas till 10 mg 1 x 1.

Graviditet

NOAK – liksom warfarin – är kontraindicerat vid graviditet. Det är viktigt att alla kvinnor i fertil ålder som behandlas med antikoagulantia får information om detta och att preventivmedel används under behandlingstiden. Om trombos uppstår under pågående graviditet används **LMH** som ensam behandling.

Cancer

Patienter med cancersjukdom har ökad risk att drabbas av VTE. Vid manifest VTE har dessa patienter traditionellt behandlats med LMH framför warfarin. NOAK-preparaten är effektiva även vid denna indikation och doseringen är samma som för övrig VTE. Till patienter med hög blödningsrisk eller GI-tumörer rekommenderas dock även fortsättningsvis LMH. Om upptaget av peroral medicinering är osäkert, eller om risk finns för interaktioner med exempelvis cytostatika är LMH också att föredra. För mer detaljerad information se *intranätet, sök ”NOAK cancersjukdom”*.

Koagulationsrubbningar

DVT eller lungemboli vid trombofili – dvs koagulationsrubbning med ökad trombosbenägenhet – behandlas på samma sätt som andra venösa tromboser. Det enda undantaget är vid konstaterat antifosfolipidsyndrom (APS). NOAK kan övervägas till lågriskpatienter med APS. Högriskpatienter (de som har testats positivt för samtliga tre antifosfolipidantikroppar – lupus antikoagulans, antikardiolipinantikroppar och anti-beta2-glykoprotein-1-antikroppar) ska dock alltid behandlas med warfarin.

Dosering vid VTE och samtidig njursvikt

För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR 15-29 ml/min) rekommenderas i första hand behandling med **Eliquis** i reducerad dos 2,5 mg x 2.

Xarelto behöver inte dosanpassas vid VTE och nedsatt njurfunktion (eGFR 15-49) utan ges i normal dosering (15 mg 1 x 2 i 3 veckor, därefter 20 mg 1 x1). Om patienten har stor blödningsrisk kan dock underhållsdosen sänkas från 20 mg 1 x 1 till 15 mg 1 x 1.

Byte mellan antikoagulantia vid nylig VTE

Vid nydiagnostiserad VTE (första 6 veckorna) ska uppehåll med behandlingen i möjligaste mån undvikas. Byte av behandling under denna period bör därför endast ske i samråd med koagulationsintresserad läkare.

Postoperativ profylax

Lågmolekylärt heparin (LMH) Dalteparin	**Fragmin** inj förfylld spruta 2.500; 5.000
Faktor Xa-hämmare Apixaban	**Eliquis** tabl 2,5 mg

Efter olika typer av kirurgiska ingrepp finns ökad risk för utveckling av DVT och lungemboli. Störst är risken vid ortopediska ingrepp i nedre extremitet. Man bör därför ge antitrombotiskt skydd i samband med större operationer. LMH är väldokumenterat effektiva som profylax mot tromboemboliska komplikationer efter kirurgi.

NOAK i form av faktor Xa-hämmarna rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (**Eliquis**) samt trombinhämmaren dabigatran (Pradaxa) är godkända för indikationen trombosprofylax efter höft- eller knäledsplastik. De har vid denna indikation visats vara likvärdiga eller något bättre än lågmolekylära hepariner. Rekommenderat preparat är apixaban (**Eliquis**) 2,5 mg 1 x 2 med första doseringstillfälle 12–24 timmar efter operationen. Behandlingstidens längd efter utskrivning från sjukhuset är i normalfallet 10 dagar efter knäledsplastik och 30 dagar efter höftledsplastik.

För övrig ortopedisk kirurgi rekommenderas dalteparin (**Fragmin**) 5000 E x 1 subkutant i 10 dagar. Vid annan kirurgi ges 2500 E–5000 E x 1 subkutant i 7–10 dagar. Har patienten utöver operationstraumat ökad risk för trombos (malignitet, tidigare DVT mm) bör profylaxen pågå i 30-40 dagar.

Antitrombotisk behandling vid hjärt-kärlsjukdom

Tromboxan A2-synteshämmare	
Acetylsalicylsyra	**Trombyl** tabl 75 mg
ADP-receptorhämmare	
Prasugrel	**Efient** tabl 10; 5 mg
Klopidogrel	**Clopidogrel** tabl 75 mg
Faktor Xa-hämmare	
Rivaroxaban	**Xarelto** tabl 2,5 mg

Antitrombotisk behandling vid akut koronart syndrom

I samband med akut koronart syndrom eller efter perkutan koronar intervention (PCI) krävs en mer intensifierad trombocythämning, där ASA kombineras med prasugrel (**Efient**), tikagrelor (Brilique) eller klopidogrel (**Clopidogrel**). Prasugrel, tikagrelor och klopidogrel hämmar P2Y12-receptorn som binder ADP på trombocyterna och hämmar på så vis deras aktivering.

Behandlingen bör initieras och tidsbestämmas av sjukhusspecialist.

Prasugrel (**Efient**) är förstahandsalternativet för majoriteten av patienterna. Behandlingstiden är vanligen 12 månader. Möjliga biverkningar av prasugrel är i första hand blödningsrelaterade.

Patienter med ischemisk hjärtsjukdom som samtidigt behandlas med orala antikoagulantia (warfarin eller NOAK) bör i första skedet (vanligen 1–12 månader) efter akut koronart syndrom eller PCI också behandlas med dubbel eller enkel trombocythämmande behandling (klopidogrel och/eller ASA). Behandlingen bör initieras och tidsbestämmas av sjukhusspecialist efter noggrann sammanvägning av ischemisk risk och blödningsrisk. Under denna period gäller, särskilt för äldre patienter, särskild uppmärksamhet på blödningstecken. Undvik eller minska kombination med andra läkemedel som då ökar blödningsrisken (NSAID, SSRI, kortison). Överväg magskyddande behandling (PPI). Vid eGFR < 30 ml/min kan koncentrationen av ASA öka, vilket ökar risken för blödningsbiverkningar. Efter detta första skede sätts den trombocythämmande behandlingen ut.

Antitrombotisk behandling vid kronisk ischemisk hjärtsjukdom

Kronisk ischemisk hjärtsjukdom definieras här som antingen stabil angina pectoris, *eller* att > 6 månader har passerat sedan PCI mot stabil angina pectoris genomfördes, *eller* att > 12 månader har passerat efter akut koronart syndrom. Sekundärprofylaktisk behandling med ASA (**Trombyl** 75 mg x 1) bör ges till alla patienter med kronisk ischemisk hjärtsjukdom som saknar kontraindikation. Livslång behandling rekommenderas. Vid ASA-intolerans rekommenderas klopidogrel (*Clopidogrel*) som alternativ. För patienter med kronisk ischemisk hjärtsjukdom och samtidig behandling med orala antikoagulantia behövs i de flesta fall inte trombocythämmande behandling, med vissa undantag (se nedan).

Högriskpatienter där antitrombotisk tilläggsbehandling kan bli aktuell

I tillägg till ASA kan ytterligare antitrombotisk behandling > 1 år efter hjärtinfarkt vara indicerad för patienter med hög risk för kardiovaskulära händelser och låg blödningsrisk. Beslut om insättning bör fattas av specialist inom kardiologi eller internmedicin efter noggrann sammanvägning av kardiovaskulär risk och blödningsrisk. För närvarande finns två antitrombotiska läkemedel rivaroxaban (Xarelto) och tikagrelor (Brilique) godkända på denna indikation.

Patienter med förhöjd blödningsrisk skall ej behandlas med förlängd antitrombotisk behandling. Till förhöjd blödningsrisk räknas patienter med genomgången hjärnblödning, patienter med oral antikoagulantiabehandling eller genomgången gastrointestinal blödning senaste 6 månaderna.

Rivaroxaban i kardiovaskulär dos (2,5 mg x 2) i kombination med ASA kan övervägas hos hjärtinfarktpatienter med fortsatt förhöjd kardiovaskulär risk efter det att dubbel trombocythämning har satts ut (vanligen > 1 år). Den sammanvägda positiva effekten av rivaroxaban i kardiovaskulär dos + ASA på stroke, hjärtinfarkt och död är tydlig framförallt hos patienter med samtidig hjärtsvikt, njursvikt och/eller aterosklerotisk sjukdom i flera kärlbäddar. Den specifika effekten på reinfarkt och stenttrombos är mindre tydlig.

Förlängd behandling med dubbel trombocythämning (ASA + Tikagrelor 60 mg x 2) kan övervägas hos patienter med mycket hög risk för återkommande koronara ischemiska händelser (recidiverande hjärtinfarkt, genomgången stenttrombos, multipla kvarvarande riskfaktorer trots intervention). Behandlingen bör inte sättas in senare än 2 år efter hjärtinfarkt och är sällan indicerad > 3 år efter hjärtinfarkt.

Behandlingarna kan inte kombineras. Vad bör man då välja för den enskilde högriskpatienten?

Talar för att välja Rivaroxaban:

- 1 år sedan insättning av DAPT (Dual Antiplatelet Therapy)
- Tidigare ischemisk stroke (> 1 månad sedan)
- Hjärtsvikt
- Njursvikt
- Aterosklerotisk sjukdom i flera kärlbäddar

Talar för att välja Tikagrelor:

- Genomgången stenttrombos
- Recidiverande koronara händelser

Se även avsnitt Kronisk kranskärlssjukdom / angina pectoris.

Antitrombotisk sekundärprofylax efter cerebral infarkt och TIA

Klopidogrel	**Clopidogrel** tabl 75 mg
Acetylsalicylsyra	**Trombyl** tabl 75 mg

Klopidogrel (**Clopidogrel**) eller Acetylsalicylsyra (**Trombyl**) rekommenderas som likvärdiga förstahandspreparat vid sekundärprofylaktisk underhållsbehandling vid cerebrovaskulär sjukdom.

Två metaanalyser (varav en Cochrane review) jämför monoterapi med acetylsalicylsyra och klopidogrel. Båda studierna finner en något större effekt av klopidogrel. Skillnaden i effekt är dock begränsad, med ett NNT = 100–200 för en ny cerebrovaskulär händelse inom 1–2 år vid behandling med klopidogrel. Effektfördelen med klopidogrel jämfört med ASA har visats för män, personer under 65 år och patienter med hypertoni.

Som sekundärprofylaktisk underhållsbehandling vid cerebrovaskulär sjukdom jämställs acetylsalicylsyra och klopidogrel som förstahandsalternativ även enligt aktuella nationella riktlinjer.

Hos patienter med TIA och hög strokerisk ($ABCD^2$-score ≥ 4) eller ischemisk stroke med NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale, se *www.Riks-stroke.org*) ≤ 3 rekommenderas dubbelbehandling med ASA och klopidogrel de första 3 veckorna. Detta för att minska risken för tidigt återinsjuknande. För patienter med mer omfattande stroke saknas data om nytta varför dubbelbehandling då bör undvikas.

Kombinationen ASA och klopidogrel är inte aktuell som långtids-

sekundärprofylax, eftersom blödningsrisk då är större än nyttan.

Strokeåterfall under pågående antitrombotisk behandling bör inte betraktas som ”terapisvikt” utan är snarare ett uttryck för att tillgängliga sekundärprofylaktiska åtgärder har ganska svag effekt – riskreduktionen som kan uppnås är endast ca 20–25 %. Viktigare i denna situation är att ta ställning till ny eller utvidgad utredning beträffande etiologi. Är blodtryck och blodfetter adekvat behandlade? Föreligger t ex kardiell embolikälla?

ABCD2-score	Poäng
A = Ålder ≥ 60 år	1
B = Blodtryck systoliskt ≥ 140 mmHg eller diastoliskt ≥ 90 mmHg	1
C = Språkstörning eller Unilateral svaghet	1 2
D = Duration 10-59 minuter eller ≥ 60 minuter	1 2
D = Diabetes	1