

Orala antitrombotiska läkemedel

vid blödning och inför kirurgi

Orala antikoagulantia

Direkt verkande orala antikoagulantia (DOAK):

Pradaxa	dabigatran	Trombinhämmare
Xarelto	rivaroxaban	Faktor Xa-hämmare
Eliquis	apixaban	Faktor Xa-hämmare

AVK-medel:

Waran, Warfarin Orion	warfarin	Vitamin K-antagonist
-----------------------	----------	----------------------

Trombocythämmare

Trombyl	acetylsalicylsyra	COX I-hämmare
Klopidogrel ¹	klopidogrel	ADP-receptorhämmare
Efient	prasugrel	ADP-receptorhämmare
Brilique	ticagrelor	ADP-receptorhämmare

¹ Klopidogrel finns som generiska synonymer: Clopidogrel med tillnamnen Actavis, Krka, Orion, Stada och Teva, samt som Plavix, Clorocard och Grepid. I dokumentet används genomgående det generiska samlingsnamnet klopidogrel.

1. Viktiga telefonnummer

Gäller vid hänvisning till "koagulationskonsult"

Koagulationsjour, Karolinska Universitets-sjukhuset	vardag 08.00–16.30 övrig tid via växeln	070 450 76 49 (08) 517 700 00
Hemostascentrum, Danderyds sjukhus	vardag 08.00–15.00	(08) 123 582 37
Koagulationsmottagning, Södersjukhuset	måndag–torsdag 08.00–15.00 fredag 08.00–11.00	(08) 616 33 18, alt. växel (08) 616 00 00
Specialkoagulation, Klinisk Kemi, Karolinska Universitetssjukhuset	måndag–fredag 08.00–16.30	(08) 517 731 02

Innehållsförteckning

Kapitel	Sida
1. Viktiga telefonnummer	2
2. Inledning	5
3. Allmän rekommendation vid behandlingsuppehåll	5
4. LMWH som ersättning till orala antikoagulantia	6
5. Hantering av nya antikoagulantia och trombocythämmare vid blödning och kirurgi	6
5.1 Mindre allvarlig blödning	6
5.1.1 Direkt verkande orala antikoagulantia (DOAK)	6
5.1.2 Warfarin	7
5.1.3 Trombocythämmare	7
5.2 Vid allvarlig blödning och inför akut kirurgi	8
5.2.1 Allmänna råd	8
5.2.2 Patienter som behandlas med DOAK	8
5.2.3 Patienter som behandlas med warfarin	10
5.2.4 Patienter som behandlas med trombocythämmare	10
5.2.5 Patienter som behandlas med kombinationer	11
5.3 Upphåll inför planerad kirurgi eller annan invasiv åtgärd	12
5.3.1 Allmänna råd	12
5.3.2 DOAK inför planerad operation	13
5.3.3 Warfarin inför planerad operation	14
5.3.4 Trombocythämmare inför planerad operation	14
5.4 Postoperativt	14
5.5 Regional anestesi och lumbalpunktion	15
5.5.1 Central nervblockad	15
5.5.2 Perifer nervblockader	16
6. Läkemedelsfakta	17
6.1 Direkt verkande orala antikoagulantia	17
6.1.1 DOAK – kontraindicerade eller inte rekommenderade	17
6.1.2 Indikationer och dosering	17

6.1.3 Bestämning av plasmakoncentration	18
6.1.4 Eliminering av dabigatran (Pradaxa) via hemodialys och hemofiltration	20
6.1.5 Specifika antidoter (under utveckling)	21
6.2 Trombocythämmare	21
6.2.1 Indikationer och dosering	21
6.2.2 Bestämning av trombocythämning av ASA eller ADP-receptorhämmare	23
Författare, kontakt och beställning	24

Tabeller

1. Ersättning av orala antikoagulantia med LMWH	6
2. PKK-dos vid olika INR-värden	10
3. Trombocythämmare – åtgärder vid blödning	11
4. Uppehåll med DOAK inför planerad operation	13
5. Uppehåll med trombocythämmare inför planerad operation	14
6. DOAKs farmakokinetik	18
7. Inverkan av DOAK på APTT och PK (INR)	19
8. Trombocythämmarnas farmakokinetik	22

2. Inledning

- Orala antikoagulantia och trombocythämmare ökar risken för blödningskomplikationer och förvärrar en pågående blödning.
- Hos patienter som behandlas med direkt verkande orala antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban och apixaban) och ADP-receptorhämmare (klopidogrel, prasugrel och i synnerhet ticagrelor) kan blödningen vara mer svårhanterlig än blödningar i samband med traditionella medel som warfarin, lågmolekylärt heparin (LMWH) och acetylsalicylsyra (ASA).
- Blödningsrisken ökar om flera medel kombineras, t.ex. ASA och/eller ADP-receptorhämmare plus warfarin eller LMWH.
- Direkt verkande orala antikoagulantia (DOAK) är i varierande grad njurfunktionsberoende för sin elimination (tabell 6, sid 18), vilket kan påverka handläggningen i det enskilda fallet.
- Ytterligare uppgifter om läkemedlen finns under rubrik "Läkemedelsfakta", sid 17.
- Ytterligare klinisk praktisk information om de olika medlen finns hos Svenska sällskapet för trombos och hemostas, www.ssth.se.

3. Allmän rekommendation vid behandlingsuppehåll

I dokumentet beskrivs kliniska situationer där uppehåll i behandlingen med orala antikoagulantia eller trombocythämmare kan vara nödvändigt, och situationer där effekten kan behöva reverseras.

- Ett uppehåll kan innebära ökad risk för tromboembolisk komplikation och bör därför göras så kort som möjligt.
- Eliminationsvägar och halveringstider ($t_{1/2}$) för DOAK finns angivna i tabell 6, sid 18.
- Som allmän regel kan nämnas, att efter två halveringstider återstår cirka 25 % av läkemedelseffekten, och först efter fyra–fem $t_{1/2}$ mindre än 5 % (subterapeutisk nivå).
- Orala antikoagulantia kan tillfälligt ersättas med lågmolekylärt heparin (LMWH) vilket är säkrare i vissa situationer (t.ex. inför operation eller vid blödning) och lättare att styra.
- DOAKs effekt inträder inom 0,5–4 timmar efter intag (direkt verkande).
- Trombocythämmare kan inte ersättas med LMWH. Man får inrikta sig på att göra uppehållet så kort som möjligt.

4. LMWH som ersättning av orala antikoagulantia

Dosering av LMWH som alternativ behandling får anpassas efter indikation enligt tabell 1.

Tabell 1. Dosering av dalteparin (Fragmin). Kan ersättas av jämförbar dos enoxaparin (Klexane) eller tinzaparin (Innohep).

Indikation	Dos
Profylax mot venös trombos/lungemboli	5 000 E x 1
Behandling av venös trombos eller lungemboli, under de första 3 månaderna	150–200 E/kg kroppsvikt fördelat på en eller två doser ¹
Tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer eller mekanisk hjärtklaffprotes	10 000 E eller 150 E/kg, fördelat på en eller två doser ^{1,2}

¹ Doser över 5 000 E/dygn reduceras med 50 % vid eGFR <30 ml/min, och bör inte användas vid eGFR <15 ml/min utan möjlighet att bestämma effekten av LMWH (anti-faktor Xa).

² Optimal dos osäker. Lägre doser har inneburit otillräckligt skydd.

5. Hantering av orala antikoagulantia och trombocythämmare vid blödning och inför kirurgi

5.1 Mindre allvarlig blödning

Blödning som p.g.a. volym och lokalisering inte hotar vitala organ eller på annat sätt riskerar att medföra permanent skada.

5.1.1 Direkt verkande orala antikoagulantia (DOAK)

DOAK har effekt även på slemhinnor i mag-tarmkanal, munslemhinna och urinvägar vilket kan leda till anemiserande slemhinneblödning.

- Kontrollera APTT, PK (INR) och njurfunktion.
- Använd lokalhemostatika (Hemostop, Tisseel, Tachosil, Floseal, Spongostan, Cyklokapon m.fl.) och kompression när så är möjligt.
- Gör uppehåll med enstaka dos, eller hel dygnsdos, under 1–2 dygn, tills blödningen är under kontroll, blödningskällan är lokaliserad och man har tagit ställning till behov av vidare utredning.
- Uteslut annan bidragande orsak till blödning som exempelvis tumör.
- Ta ställning till längre uppehåll, ändrad dosering eller alternativ behandling med LMWH eller warfarin.

5.1.2 Warfarin

- Kontrollera PK (INR).
- Ge K-vitamin (Konakion). Dosering 2 (-5) mg iv. Full effekt först efter 6–12 timmar.
- Undvik högre dos av Konakion, då residualeffekten blir långvarig och kan försvåra warfarinbehandling till terapeutisk nivå under flera dygn.

5.1.3 Trombocythämmare

ADP-receptorhämmare ges vanligen i kombination med ASA i samband med artärstent i koronarkärl, arteria karotis eller större intrakraniella kärl. Se Trombocythämmare sid 21.

- Gör i första hand uppehåll med ADP-receptorhämmare och behåll ASA.
- Använd lokalhemostatika och kompression när så är möjligt.
- Ge kortvarig behandling med tranexamsyra (Cyklokapon), per os eller iv, 10–20 mg/kg vid behov.
- Utred bakomliggande orsak och ompröva indikation för fortsatt behandling.

5.2 Vid allvarlig blödning och inför akut kirurgi

Agera enligt riktlinjer för allvarlig/kritisk blödning (vårdprogram finns på www.ssth.se "Hemostas vid allvarlig blödning", avsnitt G).

5.2.1 Allmänna råd

- Skaffa information om aktuella läkemedel och notera tidpunkt för senaste tablettintag (blödningstendensen avtar med tiden från senaste dos).
- Seponera antitrombotiska läkemedel så länge hemostas inte är säkrad.
- Bedöm kvarvarande läkemedelseffekt (se nedan och tabell 6, sid 18, och tabell 8, sid 22).
- Avvakta om möjligt med kirurgi eller annat invasivt ingrepp tills läkemedelseffekten avklingat (<5 %), och välj endoskopisk eller endovaskulär åtgärd i stället för öppen kirurgi när detta är tillämpligt.
- Kontrollera Hb, trombocyter, APTT, PK (INR), fibrinogen, fritt calcium och kreatinin. Beställ blodgruppering och BAS-test.
- Kontakta blodcentral.
- Ge tranexamsyra (Cyklokapron) 10–20 mg/kg iv (innebär dock risk för koagelbildning vid pågående blödning i urinvägar).
- Använd om möjligt lokalhemostatika (Tisseel, Tachosil, Floseal, Spongostan, Cyklokapron m.fl.).

5.2.2 Patienter som behandlas med DOAK

- Kontrollera P-kreatinin och beräkna GFR.
- Uppskatta kvarvarande antikoagulationseffekt utifrån senast tagen dos, njurfunktion och beräknad halveringstid enligt tabell 6, sid 18.
- APTT och PK(INR) är relativt okänsliga för DOAK men kan ge viss vägledning (se även tabell 7, sid 19).
- Akut bestämning plasmakoncentration av dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (Eliquis) kan göras på kem lab Karolinska Universitetssjukhuset (se under "Läkemedelsfakta" sid 17). Blödningsrisken ökar med stigande plasmakoncentration.

Reversering av DOAK

Eftersom erfarenheten är begränsad, klinisk evidens saknas, och ny kunskap ständigt tillkommer rekommenderas kontakt med koagulationskonsult (se sid 2) i varje enskilt fall.

- Specifik antidot saknas.
- Plasma och K-vitamin saknar reverserande effekt.
- Ge aktivt kol om DOAK tagits inom 6 timmar.
- DOAK har vid normal njurfunktion en relativt kort halveringstid och sedvanligt omhändertagande vid blödning är oftast tillräckligt tills effekten av DOAK har avtagit.
- I en kritisk situation då detta inte är tillräckligt får man försöka reversera effekten.
- Faktorkoncentrat är inte registrerade för denna indikation men viss (om än inte entydig) effekt har visats i ett fåtal fallbeskrivningar.

Koagulationsfaktorkoncentrat

- **PKK** = protrombinkomplexbeslut (Confidex eller Ocplex) kan ha en neutraliserande effekt av DOAK genom att verka pro-hemostatiskt. Dosering: 30 (-50) E/kg, att upprepas vid behov.
- **Aktiverat PKK (FEIBA)** har prövats i enstaka fall med god effekt, men är mer protrombotiskt än PKK.
- **Faktor VIIa (NovoSeven)** har prövats experimentellt och använts i enstaka rapporterade fall. Effekten tveksam. Tromboskomplikation har förekommit.

Hemodialys/hemofiltration av dabigatran (Pradaxa)

Dabigatran (Pradaxa) har, till skillnad från rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (Eliquis), en relativt låg grad av proteinbindning. Elimination av dabigatran kan påskyndas med hjälp hemodialys (HD) eller hemofiltration. HD leder till en snabbare sänkning av plasmakoncentrationen än hemofiltration, vilket kan vara angeläget vid akut allvarlig blödning och hög plasmakoncentration.

Kontakt med Giftinformationscentralen och/eller koagulationskonsult tillråds. Se vidare under "Läkemedelsfakta", sid 17.

Specifika antidoter under utveckling, se sid 21.

5.2.3 Patienter som behandlas med warfarin

Effekten av warfarin kan reverseras med K-vitamin och/eller med protrombinkomplexkoncentrat (PKK).

Behandling

- K-vitamin (Konakion) 5 mg (10 mg vid allvarlig blödning) iv. Kan vid behov upprepas efter 12–24 timmar om kvarstående högt PK (INR).
- PKK (Confidex eller Ocplex). Dosen anpassas till PK (INR), enligt tabell 2.
- PKK är dosberoende protrombotiskt och ska reserveras till situationer av allvarlig blödning och inte för att reversera förhöjt PK (INR) när blödning har stannat eller inför t.ex. kirurgiskt ingrepp som kan vänta tills effekten av K-vitamin har inträtt.

Tabell 2. PKK-dos. Antal enheter vid olika INR-värden.

Kroppsvikt kg	PK (INR) 1,5–2	PK (INR) 2–3	PK (INR) >3	Upprepad dos om otillräcklig effekt
40–60	500	1 000	1 500	500
60–90	1 000	1 500	2 000	1 000
>90	1 500	2 000	2 500	1 000

Kontrollera PK (INR) 10–15 minuter efter infusion samt ytterligare efter ett par timmar. Målvärde PK (INR) <1,5.

5.2.4 Patienter som behandlas med trombocythämmare

- Grad av trombocythämning (uttalad, svag eller inte påvisbar) kan mätas med trombocytfunktionsanalyser för akut bruk, t.ex. Multiplate (se under "Läkemedelsfakta", sid 17).
- Effekten av ASA kan till viss del reverseras med desmopressin (Octostim) plus tranexamsyra (Cyklokapron). Vid blödning i samband med ADP-receptorhämmare rekommenderas i första hand Cyklokapron, därefter trombocytkoncentrat.

- Trombocyt-transfusion innebär risk för arteriell trombos, särskilt hos patienter med nyinsatt stent, och ska användas endast vid allvarlig blödning eller blödningsrisk.
- Patient med koronarstent kan behöva kontinuerlig hjärtövervakning.

Tabell 3. Åtgärder vid blödning under inverkan av trombocythämmare

Läkemedel	ASA (Trombyl)	Klopidogrel (Clopidogrel, Plavix m.fl.)	Prasugrel (Efient)	Ticagrelor (Brilique)
Tranexamsyra (Cyklokapron) 10–20 mg/kg	Ja	Ja	Ja	Ja
Desmopressin (Octostim) 0,3 µg/kg	Ja	Viss effekt	Ingen visad effekt	
Trombocyt- koncentrat	Sällan nödvän- digt	En enhet*	Två enheter*	
		Kan behöva upprepas för att ge tillräcklig effekt		

* Den hemostatiska effekten av trombocytkoncentrat är sämre så länge aktiv substans av trombocythämmare finns kvar i cirkulationen (se tabell 8, sid 22: t_{1/2} trombocythämmare), och den kan vara sämre vid hög plasmakonzentrering av den reversibla hämmaren ticagrelor (Brilique) jämfört med övriga ADP-receptorhämmare.

5.2.5 Patienter som samtidigt behandlas med ett oralt antikoagulantium och en ADP-receptorhämmare

- I första hand reverseras effekten av warfarin.
- DOAK kombineras vanligen inte med ADP-receptorhämmare p.g.a. osäkerhet om hur effekten kan reverseras. Kontakt med koagulationskonsult tillråds.

5.3 Uppehåll inför planerad kirurgi eller annan invasiv åtgärd

5.3.1 Allmänna råd

- Bedöm trombos- och blödningsrisk (se nedan).
- Konsekvenser av behandlingsuppehåll måste noga värderas, där trombosrisk vägs mot risken för blödning och värdet av ingreppet, i synnerhet då trombos- eller blödningsrisken är stor.
- Kontakta i god tid behandlande läkare eller koagulationskonsult (telefonnummer sid 2) för diskussion om handläggning i tveksamma fall.
- Kontrollera blodstatus och P-kreatinin.
- Patient som nyligen (<3 månader) genomgått PCI med koronar-stent bör hjärtövervakas per- och tidigt postoperativt.

Hög trombosrisk

- Förmaksflimmer med tidigare embolisk TIA/stroke eller perifer emboli.
- Nyligen (<3 månader) genomgången venös trombos, lungemboli, TIA, ischemisk stroke eller perifer arteriell emboli.
- Mekanisk hjärtklaffprotes, särskilt i mitralis- eller tricuspidalisposition.
- Artärstent i koronarkärl, karotis eller intrakraniellt kärl, särskilt under de första tre månaderna efter PCI.

Stor blödningsrisk

- Större och blödningskänslig kirurgi som neuro-, thorax- och viss bukkirurgi, vävnadsbiopsi från anatomiskt slutna rum samt från kärlrika organ som inte kan komprimeras.
- Central nervblockad, lumbalpunktion och vissa perifera blockader (se sid 15 respektive sid 16).
- Till ökad blödningsrisk bidrar också individuella faktorer som malnutrition, hög ålder, anemi, trombocytopeni, nedsatt lever- eller njurfunktion.

Liten blödningsrisk

- Kataraktkirurgi, enklare "ytlig" kirurgi, ledpunktion, endoskopi, angiografi, tandingrepp av mindre omfattning.

5.3.2 DOAK inför planerad operation

- **Vid normal njurfunktion** rekommenderas 2 dagars uppehåll med samtliga DOAK.
- Inför ingrepp med **speciellt hög blödningsrisk** ökas uppehållet med en dag.
- Inför ingrepp med **liten blödningsrisk** kan uppehållet minskas med en dag.
- **Vid njurinsufficiens** rekommenderas, i avvaktan på mer klinisk erfarenhet, att uppehållet förlängs enligt nedanstående tabell (tabell 4).

Tabell 4. Rekommenderat uppehåll med DOAK relaterat till njurfunktion

Läkemedel	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Ingen eller lätt njurinsufficiens (eGFR >50)	2 dagar	2 dagar	2 dagar
Måttlig njurinsufficiens (eGFR 30–50)	4 dagar	3 dagar	3 dagar
Uttalad njurinsufficiens (eGFR <30)	5 dagar*	4 dagar*	3 dagar*

* DOAK är kontraindicerade, alternativt inte rekommenderade vid uttalad njurinsufficiens, och bör då inte återinsättas postoperativt.

5.3.3 Warfarin inför planerad operation

- Målvärde INR inför planerad kirurgi med stor blödningsrisk: <1,5.
- Warfarin utsätts normalt 3–4 dagar före planerat ingrepp vid terapeutisk nivå (INR 2–3).
- Vid malnutrition med K-vitaminbrist kan ett längre behandlingsuppehåll, alt. behandling med K-vitamin, krävas.
- PK (INR) kontrolleras dagen före operation. Vid preoperativt INR $\geq 1,5$ ges K-vitamin (Konakion) 1–2 mg iv eller peroralt.

5.3.4 Trombocythämmare inför planerad operation

Avbryt behandling med ADP-receptorhämmare 5–7 dagar enligt tabell 5, och bibehåll ASA inför kirurgi.

Tabell 5. Rekommenderat preoperativt uppehåll med trombocythämmare

Läkemedel	ASA (Trombyl)	Klopidogrel (Clopidogrel, Plavix m.fl.)	Prasugrel (Efient)	Ticagrelor (Brilique)
Uppehåll	0–1 dag*	5 dagar	7 dagar	5 dagar

* Inför neurokirurgi, prostatakтоми och andra ingrepp med speciellt hög blödningsrisk kan uppehållet förlängas till 3 dagar. Samma gäller vid primär prevention.

5.4 Postoperativt

Behandling med orala antikoagulantia eller ADP-receptorhämmare ska inte återupptas så länge patienten har kvarliggande EDA-kateter.

ADP-receptorhämmare återinsätts så snart hemostas är säkrad och EDA-kateter avlägsnad.

Liten blödningsrisk och normal njurfunktion

- Återsätt **DOAK** efter 12–24 timmar. Antikoagulerande effekt av DOAK inträder inom 0,5–4 timmar.

Ökad blödningsrisk och/eller nedsatt njurfunktion

- Återsätt **DOAK** efter 2–3 dygn och när hemostas är säkrad. Vid längre uppehåll och hög trombosrisk bör behandling med LMWH övervägas (tabell 1, sid 6).
- Undvik samtidig behandling med LMWH och DOAK.
- Rådgör med koagulationskonsult i oklara fall.

5.5 Regional anestesi och lumbalpunktion (LP)

Erfarenheten av DOAK (dabigatran, rivaroxaban och apixaban) och nya trombocythämmare (prasugrel och ticagrelor) är begränsad. Rekommendationerna grundar sig huvudsakligen på läkemedlens farmakokinetik.

5.5.1 Central nervblockad (CNB = spinal- och epiduralanestesi)

Nationella riktlinjer finns hos Svensk förening för anestesi och intensivvård, www.sfai.se, med länk till riktlinjer.

Jämföras med större kirurgi och betraktas som hög blödningsrisk med tanke på svårigheten att kontrollera en spinal (subdural, subarachnoidal eller epidural) blödning och dess potentiella konsekvenser (pares, paraplegi).

- Epiduralanestesi medför större blödningsrisk än spinalanestesi.
- Kvarliggande kateter medför större risk än "single shot".
- Katetermanipulation (lägesjustering eller extraktion), liksom blod i kateter eller punktionsnål ("bloody tap") ökar risken.
- Individuella faktorer som annan hemostasrubbnig, eller t.ex. ryggsdeformitet (spinal stenosis, Mb Bechterew) innebär ökad risk.

Rekommendationer (gäller även lumbalpunktion)

- Behandlingsuppehåll som vid "kirurgi med hög blödningsrisk" med hänsyn tagen till aktuell njurfunktion (tabell 4, sid 13, och tabell 5, sid 14).
- Vid absolut behov av CNB eller LP kan avsteg från rekommenderade tidsintervall göras trots att kvarvarande läkemedelseffekt inte kunnat uteslutas, efter noggrann avvägning utifrån morbiditets- och mortalitetsvinst, och utföras av en erfaren specialist, väl förtrogen med tekniken.
- I akuta fall bör generell anestesi eller perifer blockad väljas i första hand.

5.5.2 Perifera nervblockader

Nationella riktlinjer saknas

En perifer blockad innebär också en blödningsrisk om än i vissa fall mer kontrollerbar och med mindre allvarliga konsekvenser jämfört med CNB.

Val av perifer blockad får styras av:

- Bedömning utifrån patientens morbiditets/mortalitetsvinst.
- Möjligheten att kontrollera ev. blödning.
- Möjligheten att använda ultraljud för att lättare identifiera och undvika blodkärl.

Djup perifer blockad som ex paravertebralblockad eller lumbal plexus ska användas med försiktighet och på stark medicinsk indikation. Bör i förekommande fall utföras av en erfaren anestesilog, väl förtrogen med tekniken.

6. Läkemedelsfakta

6.1 Direkt verkande orala antikoagulantia

6.1.1 DOAK är kontraindicerade eller inte rekommenderade vid:

- Mekanisk hjärtklaffprotes eller annan uttalad klaffsjukdom (ssk mitralstenos).
- Uttalad njurinsufficiens (eGFR <30 ml/min).
- Svår leverfunktionsnedsättning.

6.1.2 Indikationer och dosering

Dabigatran (Pradaxa) kapsel 75 mg, 110 mg och 150 mg

- Förmaksflimmer: 110 mg x 2 eller 150 mg x 2 beroende av ålder och njurfunktion.
- Profylax efter elektiv knä- eller höftproteskirurgi med behandlingsstart 1–4 timmar postoperativt: 220 mg x 1 eller 150 mg x 1.

Rivaroxaban (Xarelto) tablett 2,5 mg, 10 mg, 15 mg och 20 mg

- Förmaksflimmer 20 mg x 1 eller 15 mg x 1 beroende av ålder och njurfunktion, intas tillsammans med föda för att säkra god biotillgänglighet.
- Behandling av akut venös trombos och lungemboli: 15 mg x 2 i tre veckor därefter 20 mg x 1.
- Akut koronart syndrom: 2,5 mg x 2 (tillsammans med ASA och/eller klopidoget). Endast selekterade fall. Ökad blödningsrisk.
- Profylax efter elektiv höft- eller knäproteskirurgi med behandlingsstart 6–12 timmar postoperativt: 10 mg x 1 (denna dos behöver inte tas tillsammans med föda).

Apixaban (Eliquis) tablett 2,5 mg och 5 mg

- Förmaksflimmer 2,5 mg x 2 eller 5 mg x 2 beroende av ålder och njurfunktion.
- Profylax efter elektiv höft- eller knäproteskirurgi med behandlingsstart 12–24 timmar postoperativt: 2,5 mg x 2.

Tabell 6. DOAKs farmakokinetik

Generiskt namn	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Läkemedelsnamn	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
Verkningsmekanism	Trombin-hämning	Faktor Xa-hämning	Faktor Xa-hämning
Biotillgänglighet	Ca 6 %	80 %	60 %
Proteinbindning	35 %	90–95 %	85 %
Plasma-koncentration: Intervall (cirkavärden)	40–250 µg/l	20–450 µg/l	50–230 µg/l
Rek. nivåer för kirurgisk hemostas	<30 µg/l	<30 µg/l	<20 µg/l
Renal elimination	80 %	35 %	25 %
Elimination $t_{1/2}$	Ungefärligt antal timmar efter senaste tablettintag		
eGFR >80 ml/min	14	8	15
eGFR 50–79 ml/min	17	9	15
eGFR 30–49 ml/min	19	9	18
eGFR <30 ml/min	28	10	19

6.1.3 Bestämning av plasmakoncentration

- Två citratrör (blå kork) skickas via respektive sjukhus-lab och inom 30 minuter efter provtagning till Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.
- Pradaxa, Hemoclot/P-dabigatrankoncentration.
- Xarelto, P-rivaroxabankoncentration anti Xa.
- Eliquis, P-apixabankoncentration anti Xa.

- Farmakologisk analys kan erhållas (men inte som akut prov) via farm lab, Karolinska Universitetssjukhuset.

Resultatet bör tolkas i samråd med koagulationskonsult.

Tabell 7. Inverkan av DOAK på APTT och PK (INR) vid normal njurfunktion (eGFR >50 ml/min) och vid olika tidpunkter efter senaste tablettintag

A. Dabigatran (Pradaxa)	APTT ≤40 sek	APTT >40 sek
> 8 tim efter senaste tablettintag	Indikerar låg plasmakoncentration ¹	Indikerar hög plasmakoncentration ²
< 8 tim efter senaste tablettintag	Utesluter inte hög plasmakoncentration ^{1,2}	Indikerar hög plasmakoncentration ²
B. Rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (Eliquis)	PK (INR) ≤1,2	APTT >40 sek och/eller PK (INR) >1,2
<24 timmar efter senaste tablettintag	Utesluter inte hög plasmakoncentration ²	Indikerar hög plasmakoncentration ²

¹ APTT och PK (INR) upprepas efter 6–8 timmar.

² Hög plasmakoncentration innebär betydande svårighet att kontrollera blödning.

OBS: Vid **nedsatt njurfunktion** ska koagulationskonsult kontaktas (se sid 2) då koagulationseffekt kan kvarstå under lång tid, trots normal APTT och PK (INR).

6.1.4 Eliminering av dabigatran (Pradaxa) via hemodialys och hemofiltration

Indikation (stärks av samtidigt nedsatt njurfunktion):

Anamnes och lab-prover talar för en kvarstående hög plasmakoncentration av dabigatran, samtidigt som patienten har en svårkontrollerad blödning av allvarlig natur och/eller är i behov av en operation som inte kan vänta.

OBS: Var vaksam på eventuella blödningskomplikationer (tidiga eller sena) från dialyskatetern.

Allmänt

- Dabigatran (Pradaxa) är till mindre del (35 %) proteinbunden i cirkulationen (se tabell 6). Molekylvikt 470 och distributionsvolym 50–60 liter gör att hemodialys (HD), eller hemofiltration har kunnat tillgripas i akuta situationer för att eliminera dabigatran från blodbanan. Mer än 50 % reduktion av plasmakoncentration har rapporterats med hemodialys under 2–4 timmar.
- Distributionsvolymen innebär emellertid risk för att plasmakoncentrationen kan öka genom inflöde av extravasalt dabigatran om dialysen avslutas för tidigt. Kontinuerlig dialys kan vara fördelaktigt i situationer där man vill eliminera hög dabigatrankoncentration men har längre tid på sig, t.ex. inför kirurgi inom 6–12 timmar.
- För såväl HD som kontinuerlig dialys rekommenderas att inte använda något antikoagulantium eller citrat, och att låta dialyskatetern sitta kvar (för eventuell re-dialys) tills hemostasen är säkrad och dabigatrankoncentrationen varaktigt sänkts.
- Effekten kan följas genom att mäta plasmakoncentration om detta är möjligt.
- Upprepad bestämning av APTT kan ge viss vägledning.
- Troligen ger sig en minskande plasmakoncentration successivt tillkänna i form av ett ökat motstånd för blodflödet i dialysfiltret.

Åtgärder vid överdosering

- Patienter med anamnestisk överdos och med bekräftad koagulationspåverkan (stegrad APTT och/eller bestämning av plasmakoncentration) bör observeras på intensivvårdsavdelning med

beredskap för hemodialys eller hemofiltration om blödning tillstår. På grund av blödningsrisken bör inläggning av dialyskateter, liksom artär- och central venkateter inte ske i oträngt läge.

6.1.5 Specifika antidoter (under utveckling)

- Dabigatran (Pradaxa):** En specifik antikropp mot dabigatran (idarucizumab) är under utveckling. Antidoten har i inledande studier visats kunna reversera effekterna av dabigatran på koagulationen. Antikroppen kan bli tillgänglig under 2014 för humant bruk inom ramen för en FAS 3 studie där Danderyds sjukhus och Södersjukhuset deltar. Den beräknas bli tillgänglig på marknaden tidigast 2015. Giftinformationscentralen och koagulationskonsulter kommer kontinuerligt att vara informerade om kriterier för behandling och tillgång på preparat.
- Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis):** PRT4445 är en universell antidot i form av modifierad faktor Xa för att neutralisera antikoagulationseffekten av faktor X-hämmare, samt även LMWH och fondaparinux (Arixtra). Antidoten är under utveckling.
- Under utveckling är också en liten molekyl (Perosphere Inc) som binder och inaktiverar flera DOAK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban och edoxaban).

6.2 Trombocythämmare

6.2.1 Indikationer och dosering

ASA (Trombyl) tablett 75 mg och 160 mg

- Ischemisk hjärtsjukdom eller TIA/stroke 75 mg x 1.

Klopidogrel (Clopidogrel, Plavix m.fl.) tablett 75 mg, 300 mg

- Ischemisk hjärtsjukdom eller TIA/stroke 75 mg x 1.

Prasugrel (Efient) tablett 5 mg och 10 mg

- Akut koronart syndrom, profylax mot stent-trombos i kombination med ASA. 5 eller 10 mg x 1 beroende på blödningsrisk.

Ticagrelor (Brilique) tablett 90 mg

- Akut koronart syndrom, profylax mot stent-trombos i kombination med ASA. 90 mg x 2.

Tabell 8. Trombocythämmarnas farmakokinetik

Generiskt namn	ASA	Klopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Läkemedels-namn	Trombyl	Clopidogrel, Plavix m.fl.	Efient	Brilique
	Direkt verkande	Prodrug ¹	Prodrug ²	Direkt verkande
Biotillgäng-lighet	70 %	50 %	80 %	35 %
T _{1/2} aktiv substans/aktiv metabolit, ca timmar	0,5	1–2	2	7–9
Grad av trombocyt-hämning	+	++	+++	+++
Influens av genetik	-	+++	+	-
Typ av hämning	Irreversibel	Irreversibel	Irreversibel	Reversibel
Tid till 100 % återhämtning av trombocyt-funktion	7–9 dagar ³	7–9 dagar ³	7–9 dagar ³	5 dagar ⁴
Tid till 50 % återhämtning av trombocyt-funktion	3–4 dagar	ca 5 dagar	ca 7 dagar	ca 3 dagar
Specifik antidot	Saknas	Saknas	Saknas	Saknas

¹ "Terapieresistens" för klopidogrel hos ca 20 % av patienter p.g.a. oförmåga att metabolisera moderssubstans till aktiv metabolit.

² Risken för "terapieresistens" är betydligt mindre med prasugrel (Efient) eller ticagrelor (Brilique), än med klopidogrel (Clopidogrel, Plavix m.fl.).

³ Effektduration under trombocyten livslängd d.v.s. 8–10 dagar. Den avtar allteftersom trombocyter nyproduceras vilket är cirka 15 % av cirkulerande trombocyt-pool dagligen.

⁴ Effektduration, i avtagande så länge aktiv substans finns i cirkulationen.

6.2.2 Bestämning av trombocythämning av ASA eller ADP-receptorhämmare

- ASA: Multiplate ASPI test (specialrör med vit kork).
- Klopidogrel (Clopidogrel, Plavix m.fl.), prasugrel (Efient), ticagrelor (Brilique): Multiplate ADP-test (specialrör med vit kork).
- Multiplate-metoden är beroende av trombocyt-tal. Trombocytopeni medför nedsatt trombocyt-respons och resultaten blir svårtolkade.
- Proven kan inte skickas i rörpost.
- Analysen kan utföras på kem lab, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna dygnet runt och på Danderyds sjukhus avd. 70, i mån av möjlighet. Kontakta avd 70 eller hemostaskonsult först.
- Multiplate-analysen besvaras numeriskt i arbiträra enheter (U) vilket motsvarar trombocyternas tendens till att aggregera, och kan ge en uppfattning om det föreligger en trombocythämning av ASA och eller av ADP-receptorhämmare.
- **MEN** det finns felkällor och det prediktiva värdet av Multiplate-analys för att bedöma blödningsrisk i olika situationer är osäkert och bristfälligt dokumenterat.
- Diskutera Multiplate-svar med koagulationskonsult innan vidare åtgärd vidtas.

Författare

Hans Johnsson, Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för plasmaprodukter och vissa antitrombotiska läkemedel, Akutkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Johanna Albert, Kirurgkliniken, Danderyds sjukhus

Inga Fredriksson, Anestesi- och intensivvårdskliniken, Danderyds sjukhus

Michael Lagerkranser, Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för Anestetika, vätsketerapi och nutrition

Håkan Wallén, Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus

Kontakt och beställning

Kontaktperson: hans.johnsson@karolinska.se

Beställ Orala antitrombotiska läkemedel vid blödning och inför kirurgi via e-post: medicinsk.fortbildning@sl.se

Dokumentet har granskats av:

Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för:

- Anestetika, vätsketerapi och nutrition

- Hjärt-kärlsjukdomar

- Obstetrik och gynekologi

- Plasmaprodukter och vissa antitrombotiska läkemedel

Projektgruppen för strukturerat införande av orala antikoagulantia SLL

Giftinformationscentralen

Spesak för ortopedi och för kirurgi

Carl Wahlgren, Kärlkirurgiska kliniken

Ulf Ludwigs, Akutkliniken

Jovan Antovic, Klin kem lab

samtliga vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Detta är ett informationsmaterial från
Stockholms läns läkemedelskommitté.

Beställ Orala antitrombotiska läkemedel
vid blödning och inför kirurgi
via e-post: medicinsk.fortbildning@sll.se

www.janusinfo.se