



Orala antitrombotiska läkemedel

vid blödning och inför kirurgi

Orala antikoagulantia (NOAK och warfarin)

Nya direktverkande orala antikoagulantia (NOAK):

Pradaxa	dabigatran	trombinhämmare
Xarelto	rivaroxaban	faktor Xa-hämmare
Eliquis	apixaban	faktor Xa-hämmare
Lixiana	edoxaban	faktor Xa-hämmare

Antivitamin K-läkemedel (AVK-medel):

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

Trombocythämmare

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

¹ Klopidogrel finns som flera generiska synonymer: Clopidogrel, Plavix, Cloriocard 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 08.30–15.00	(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	vardag 08.00–16.30	(08) 517 731 02
Giftinformationscentralen (GIC)		(08) 736 03 84

Innehållsförteckning

Kapitel	Sida
1. Viktiga telefonnummer	2
2. Inledning	5
3. Att tänka på vid behandlingsuppehåll	5
4. Ersättning av orala antikoagulantia med LMWH	6
5. Hantering av orala antikoagulantia vid blödning och inför kirurgi	7
5.1. Vid mindre allvarlig blödning	7
5.1.1. Allmänna råd	7
5.1.2. Nya direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)	7
5.1.3. Warfarin	8
5.1.4. Trombocythämmare	8
5.2. Vid allvarlig blödning och inför akut kirurgi	8
5.2.1. Allmänna råd	8
5.2.2. NOAK	9
5.2.2.1. Reversering av NOAK	9
5.2.2.2. Överdoserings av NOAK	10
5.2.3. Warfarin	10
5.2.4. Trombocythämmare	11
5.2.5. Samtidig behandling med oralt antikoagulantium och ADP-receptorhämmare	12
5.3. Upphåll inför planerad kirurgi eller annan invasiv åtgärd	13
5.3.1. Allmänna råd	13
5.3.2. NOAK inför planerad operation	13
5.3.3. Warfarin inför planerad operation	14
5.3.4. Trombocythämmare inför planerad operation	15
5.4. Regional anestesi och lumbalpunktion	15
5.4.1. Central nervblockad	15
5.4.1.1. Rekommendationer	16
5.4.2. Perifera nervblockader	16
5.5. Postoperativt	17
5.5.1. Kirurgi som inte kräver postoperativ venös trombosprofilax	17

5.5.2. Kirurgi som kräver postoperativ venös trombosprofylax	17
6. Läkemedelsfakta	18
6.1. NOAK	18
6.1.1. Indikationer och dosering	18
6.1.2. Kontraindikationer	19
6.1.3. Bestämning av plasmakoncentrationen	21
6.1.4. Uppskattning av plasmakoncentrationen med ledning av APTT och PK(INR)	21
6.1.5. Reversering av dabigatran (Pradaxa) med antidoten idarucizumab (Praxbind)	21
6.1.6. Eliminering av dabigatran via hemodialys eller hemofiltration	22
6.2. Trombocythämmare	23
6.2.1. Indikationer och dosering	23
6.2.2. Bestämning av trombocythämning av ASA eller ADP-receptorhämmare	25
Författare, kontaktperson	26

Tabeller

1. Ersättning av orala antikoagulantia med LMWH	6
2. PKK-dos vid olika INR-värden	11
3. Trombocythämmare – åtgärder vid blödning	12
4. Uppehåll med NOAK inför planerad operation	14
5. Uppehåll med trombocythämmare inför planerad operation	15
6. NOAKs farmakokinetik	20
7. Trombocythämmarnas farmakokinetik	24

2. Inledning

Antitrombotiska läkemedel som orala antikoagulantia och trombocythämmare ökar risken för blödningskomplikationer och förvärrar en pågående blödning vid t.ex. ett kirurgiskt ingrepp, vilket bland annat kan kräva ett temporärt uppehåll av behandlingen.

- Hos patienter som behandlas med NOAK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban eller edoxaban) eller ADP-receptorhämmare (klopidogrel, prasugrel och i synnerhet ticagrelor) kan blödningen vara mer svårbehandlad än blödningar i samband med traditionella medel som warfarin, lågmolekylärt heparin (LMWH) och acetylsalicylsyra (ASA).
- Blödningsrisken ökar om flera antitrombotiska läkemedel kombineras.

3. Att tänka på vid uppehåll av antitrombotisk behandling

- Ett uppehåll kan innebära ökad risk för tromboembolisk komplikation och bör därför göras så kort som möjligt.
- I vissa fall kan orala antikoagulantia vid längre uppehåll ersättas med LMWH.
- Trombocythämmare kan inte ersättas med LMWH, i stället ska uppehållet göras så kort som möjligt.
- NOAKs antikoagulerande effekt inträder inom 1–4 timmar efter intag (direktverkande).
- NOAK är i varierande grad njurfunktionsberoende för sin elimination (tabell 6), vilket kan påverka handläggningen i det enskilda fallet.
- Eliminationsvägar och halveringstider ($t_{1/2}$) för NOAK finns angivna i tabell 6.
- Som allmän regel kan nämnas att efter två halveringstider återstår cirka 25 % av läkemedelseffekten, och först efter fem $t_{1/2}$ mindre än 5 %.
- För trombocythämmare med irreversibel effekt är dock trombocyternas regenerationshastighet, snarare än preparatens $t_{1/2}$, av avgörande betydelse för effektdurationen (se tabell 7).
- Mer detaljerade uppgifter om läkemedlen finns i kap 6 Läkemedelsfakta.
- Ytterligare information om de olika medlen finns på www.janusinfo.se/antikoagulantia och på www.ssth.se.

4. Ersättning av NOAK och warfarin med LMWH

Hos patienter med hög trombosrisk kan orala antikoagulantia beroende av situation tillfälligt ersättas med lågmolekylärt heparin (LMWH) vilket kan vara säkrare och även lättare att styra.

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, speciellt hos patient med aktiv cancer.
- Tidigare trombos under behandling med antikoagulantia, eller i samband med kortare behandlingsuppehåll.
- Mekanisk hjärtklaffprotes, särskilt i mitralis- eller tricuspidalisposition.

Dosering av LMWH som alternativ behandling får anpassas efter indikation enligt tabell 1. Behandling inleds vanligen tidigast 24 timmar efter senaste NOAK-dos.

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 akut 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 Vid mindre allvarlig blödning

Blödning som på grund av volym och lokalisation inte hotar vitala organ eller på annat sätt riskerar att medföra permanent skada.

5.1.1 Allmänna råd

- Ge kortvarig behandling med tranexamsyra (Cyklokapron) per os eller iv, 10–20 mg/kg vb. Upprepas x 1–3 så länge blödning pågår. Försiktighet vid hematuri!
- Använd kompression och om möjligt lokalt applicerade hemostatika (Tisseel, Tachosil, Floseal, Spongostan, m.fl.).
- Ta ställning till vidare utredning för att utesluta bakomliggande orsak till blödning, t.ex. tumör, samt eventuellt behov av längre uppehåll och/eller ändrad dosering.

5.1.2 NOAK

NOAK kan öka risken för slemhinneblödning och kan därmed också avslöja en bakomliggande blödningsorsak, t.ex. tumör i magtarmkanal eller urinvägar.

- Kontrollera P-kreatinin och beräkna kreatininclearance (eGFR), se t.ex. www.internetmedicin.se/kreakalk.aspx.
- Om möjligt, bestäm plasmakoncentrationen av NOAK (se 6.1.3).
- Kontrollera APTT och PK(INR). Dessa är relativt okänsliga för NOAK, men påverkas i varierande grad vid höga plasmakoncentrationer (se 6.1.4).
- Gör behandlingsuppehåll under 1–2 dygn, tills blödningskällan är lokaliserad och blödningen är under kontroll och överväg alternativ behandling med LMWH eller warfarin.

5.1.3 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 effekten kan bli långvarig och kan försvåra AVK-behandling till terapeutisk nivå under flera dygn.

5.1.4 Trombocythämmare

ADP-receptorhämmare ges vanligen i kombination med ASA i samband med artärsten i koronarkärl, a. karotis eller större intrakraniella kärl. Se även 6.2.

- Gör i första hand uppehåll med ADP-receptorhämmare och behåll ASA.

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).
- Sätt ut antitrombotiska läkemedel så länge hemostas inte är säkrad.
- Bedöm kvarvarande läkemedelseffekt (se nedan och tabell 6 och tabell 7).
- Avvakta om möjligt med kirurgi eller annat invasivt ingrepp tills läkemedelseffekten avtagit (<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 lokalt applicerade hemostatika (Tisseel, Tachosil, Floseal, Spongostan, Cyklokapron, m.fl.).

5.2.2 NOAK

- Kontrollera P-kreatinin och beräkna GFR (se även 5.1.2).
- Uppskatta kvarvarande antikoagulationseffekt utifrån senast tagen dos, njurfunktion och beräknad halveringstid enligt tabell 6.
- Akut bestämning av plasmakoncentration av dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (Eliquis) kan göras på Karolinska Universitetslaboratoriet, Solna och Danderyd. (se 6.1.3), plasmakoncentrationen av edoxaban (Lixiana) kan uppskattas indirekt genom bestämning av lågmolekylärt heparin (se 6.1.3). Blödningsrisken ökar med stigande plasmakoncentration.
- APTT och PK(INR) är i varierande grad känsliga för NOAK (se 6.1.4).

5.2.2.1 Reversering av NOAK

Eftersom erfarenheten är begränsad, och ny kunskap ständigt tillkommer rekommenderas kontakt med koagulationskonsult (se sid 2).

Allmänna råd

- Ge aktivt kol om NOAK tagits inom 2–4 timmar.
- NOAK har vid normal njurfunktion en relativt kort halveringstid och sedvanligt omhändertagande vid blödning är oftast tillräcklig tills effekten av NOAK har avtagit.
- I en kritisk situation då detta inte är tillräckligt får man försöka reversera effekten.

Exempel på situationer då reversering är indicerad:

- Massiv traumatisk blödning
- Massiv näsblödning som inte kan tamponeras
- Imperativ kirurgi
- Blödning under operation som inte avstannar
- Intrakraniell blödning eller intramuskulär blödning med hotande kompartmentsyndrom, tidigt i förloppet

Reversering av dabigatran (Pradaxa) med idarucizumab (Praxbind)

- Praxbind är en specifik antidot mot dabigatran (Pradaxa).
- Dosering: 5 gram (2 amp à 2,5 g) iv under 5–10 min.
- Effekten är omedelbar, men vid hög koncentration av dabigatran kan dosen behöva upprepas. Följ APTT och om möjligt läkemedelskoncentrationen under närmaste dygnet (se 6.1.3 och 6.1.4).
- För ytterligare info, se 6.1.5.

Om antidot inte finns tillgänglig, följ rekommendationerna under "Reversering av rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (Eliquis)" nedan.

Reversering av rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana)

- Specifik antidot saknas, men är under utveckling.
- Faktorkoncentrat är inte registrerade för denna indikation men viss (om än inte entydig) effekt har visats i ett fåtal fallbeskrivningar:
 - **Protrombinkomplexkoncentrat (PKK)** (Confidex eller Ocplex) kan ha en neutraliserande effekt av NOAK genom att verka pro-hemostatiskt, men kan också verka protrombotiskt. Dosering: 30–50 E/kg, att upprepas vid behov.
- Plasma och K-vitamin saknar reverserande effekt.

5.2.2.2 Överdoser av NOAK

Patienter med anamnestisk överdos och med bekräftad koagulationspåverkan (förlängd APTT [dabigatran], förhöjd PK(INR) [rivaroxaban] och förhöjd plasmakoncentration) bör observeras för hotande blödning, och med beredskap för handläggning enligt ovan om blödning uppkommer.

5.2.3 Warfarin

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

Dosering

- **K-vitamin** (Konaktion): 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.

Tabell 2. PKK-dos. Antal enheter vid olika PK(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 efter 4–6 timmar.
Målvärde PK(INR) <1,5.

- PKK är protrombotiskt och skall reserveras för situationer med allvarlig blödning och inte för att reversera förhöjt PK(INR) när blödning har avstannat eller inför t.ex. kirurgiskt ingrepp som kan vänta tills K-vitamineffekten har inträtt.

5.2.4 Trombocythämmare

- Grad av trombocythämning (uttalad, svag eller inte påvisbar) kan mätas med trombocytfunktionsanalyser för akut bruk, t.ex. Multiplate (se 6.2.2).
- 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 tranexamsyra (Cyklokapron), därefter trombocytkoncentrat.
- Trombocytttransfusion kan innebära risk för arteriell trombos, särskilt hos patienter med nyinsatt stent och/eller vid akut koronar syndrom eller ischemisk stroke med avancerad ateroskleros, och skall användas endast vid allvarlig blödning och i beredskap vid operation med förväntat hög blödningsrisk.
- Patient med koronarstent kan behöva kontinuerlig hjärtövervakning.

Tabell 3. Åtgärder vid blödning under inverkan av trombocythämmare

Läkemedel	ASA (Trombyl)	Klopidogrel	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 trombocyt-koncentrat är sämre så länge aktiv substans av trombocythämmare finns kvar i cirkulationen (se tabell 7), och är sämre vid behandling med den reversibla hämmaren ticagrelor (Brilique) jämfört med övriga ADP-receptorhämmare.

- Klopidogrel, prasugrel och ASA hämmar trombocyterna irreversibelt. Normal trombocyt-funktion återkommer först vid nybildning av trombocyter d.v.s. inom 3–7 dagar.
- Ticagrelor ger en reversibel trombocythämning som kvarstår så länge aktiv substans eller aktiv metabolit finns i cirkulationen, i praktiken 40–60 timmar. Trombocyttransfusion har inte samma effekt och upprepade transfusioner kan behövas.
- Akut kirurgi bör om möjligt uppskjutas, helst 3–5 dagar efter senast intagen dos.
- Trombocyttransfusion är framför allt indicerat i samband med akut kirurgi med intraoperativ blödning och inför neurokirurgi.
- En enhet trombocyt-koncentrat förväntas öka trombocytantalet med c:a $30 \times 10^9/L$.

5.2.5 Samtidig behandling med oralt antikoagulantium och ADP-receptorhämmare

- I första hand reverseras effekten av NOAK eller warfarin enligt 5.2.2.1 respektive 5.2.3.
- NOAK kombineras endast undantagsvis med ADP-receptorhämmare. Kontakt med koagulationskonsult rekommenderas i förekommande fall.

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.

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, speciellt hos patient med aktiv cancer.
- Tidigare trombos under behandling med antikoagulantia, eller i samband med kortare behandlingsuppehåll.
- Mekanisk hjärtklaffprotes, särskilt i mitralis- eller tricuspidalisposition.

Hög blödningsrisk

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

Låg blödningsrisk

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

5.3.2 NOAK inför planerad operation

- Vid normal njurfunktion rekommenderas normalt 1–2 dagars uppehåll för samtliga NOAK.
- Vid njurinsufficiens rekommenderas, i avvaktan på mer klinisk erfarenhet, att uppehållet förlängs enligt nedanstående tabell (tabell 4).

Tabell 4. Rekommenderat uppehåll med NOAK relaterat till njurfunktion

- Uppehåll görs utan överbryggande behandling med LMWH.
- Angivna tider utgör lägstanivå. Efter individuell bedömning av blödningsrisk kan uppehållet vid behov förlängas 1 dag.

eGFR	Dabigatran (Pradaxa) doseras två gånger/dag		Rivaroxaban (Xarelto) och Edoxaban (Lixiana) doseras en gång/dag Apixaban (Eliquis) doseras två gånger/dag	
	Blödningsrisk		Blödningsrisk	
	Låg	Hög	Låg	Hög
>80 ml/min	24 h (1 dag) Hoppa över 2 doser	48 h (2 dagar) Hoppa över 4 doser	24 h (1 dag) Hoppa över 1 dos rivaroxaban/ edoxaban Hoppa över 2 doser apixaban	48 h (2 dagar) Hoppa över 2 doser rivaroxaban/ edoxaban Hoppa över 4 doser apixaban
50–80 ml/min	36 h (1,5 dag) Hoppa över 3 doser	72 h (3 dagar)		
30–50 ml/min	48 h (2 dagar) Hoppa över 4 doser	96 h (4 dagar)		
<30 ml/min	Behandling med NOAK bör avbrytas permanent på grund av risk för ackumulation. Rådgör med koagulationskonsult minst en vecka före planerat ingrepp.			

5.3.3 Warfarin inför planerad operation

- Målvärde PK(INR) inför planerad kirurgi med hög blödningsrisk: <1,5.
- Warfarin utsätts normalt 3–4 dagar före planerat ingrepp vid terapeutisk nivå (INR 2–3).
- PK(INR) kontrolleras dagen före operation. Vid preoperativt INR $\geq 1,5$ kan reversering med K-vitamin övervägas (Konaktion 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 behåll ASA inför kirurgi.

Tabell 5. Rekommenderat preoperativt uppehåll med trombocythämmare

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

¹ Inför neurokirurgi och transuretral prostataresektion (TURP) och annan särskilt blödningskänslig kirurgi kan uppehållet förlängas till 3 dagar. Samma gäller vid primär prevention.

5.4 Regional anestesi och lumbalpunktion (LP)

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

5.4.1 Central nervblockad (CNB = spinal- och epiduralanestesi, paravertebralblockad)

Nationella riktlinjer finns på www.sfai.se.

Jämställs 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 (pars, paraplegi). Riktlinjerna är ingen garanti mot uppkomsten av spinalt hematom efter CNB. I litteraturen finns åtskilliga fallrapporter där hematom inträffat trots följsamhet till existerande guidelines eller avsaknad av riskfaktor.

- 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 hemostasrubbnig eller annan komplicerande sjukdom, framför allt ryggdeformitet (spinal stenosis, Mb Bechterew), innebär ökad risk.

5.4.1.1 Rekommendationer (gäller även lumbalpunktion)

- Behandlingsuppehåll som vid "kirurgi med hög blödningsrisk" med hänsyn tagen till aktuell njurfunktion (tabell 4 och 5).
- Vid förekomst av andra riskfaktorer, såsom ryggdeformitet (t.ex. spinal stenosis, Mb. Bechterew eller spinal osteoporosis), kan uppehållet ökas med en dag.
- 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.
- Orala antikoagulantia och ADP-receptorhämmare ska inte (åter-)insättas innan epidural eller intratekal kateter avlägsnats.

5.4.2 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 eventuell blödning.
- Möjligheten att använda ultraljud för att lättare identifiera och undvika blodkärl.

Djup perifer blockad, t.ex. paravertebral blockad, eller blockad som kan medföra svårkontrollerad blödning såsom infra- eller supraklavikulär plexus brachialisblockad, ska användas med försiktighet och på stark

medicinsk indikation. Bör i förekommande fall utföras av erfaren anestesilog, väl förtrogen med tekniken.

5.5 Postoperativt

Behandling med NOAK, warfarin eller ADP-receptorhämmare skall återupptas **endast** under förutsättning att hemostas i op-området är säkrad, ev. kvarliggande intratekal eller EDA-kateter är avlägsnad och tarmfunktionen normaliserats.

5.5.1 Kirurgiskt ingrepp som *inte* kräver postoperativ venös trombosprofylax

- Behandling med orala antitrombotiska läkemedel återupptas efter 12–24 timmar.

5.5.2 Kirurgiskt ingrepp som *kräver* postoperativ venös trombosprofylax

OBS: Samtidig behandling med LMWH och NOAK eller LMWH och warfarin (vid PK INR ≥ 2) är olämplig!

- Profylax med LMWH påbörjas/återupptas 6–12 timmar postoperativt.
- Hos patienter med förmaksflimmer ökas LMWH-dosen till dubbel profylaxdos när så är möjligt med avseende på blödningsrisk och njurfunktion, fram till att behandling med NOAK kan återupptas.
- Behandling med NOAK eller warfarin återupptas 12–72 timmar post-op.
- LMWH-behandling avbryts 6–12 timmar (24 timmar vid dubbel profylaxdos) innan NOAK återinsätts eller PK(INR) nått terapeutisk nivå (ett vanligt misstag är att behålla LMWH trots samtidig behandling med NOAK eller warfarin vid PK(INR) ≥ 2).
- Behandling med trombocythämmare återupptas efter säkrad hemostas under pågående och fortsatt LMWH-profylax.

6. Läkemedelsfakta

6.1 NOAK

6.1.1. 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.
- Behandling av akut venös trombos och lungemboli: 150 mg x 2 eller 110 mg x 2 beroende på njurfunktion efter minst 5 dygns inledande behandling med lågmolekylärt heparin eller heparin.
- Profylax efter elektiv knä- eller höftproteskirurgi med behandlingsstart 1–4 timmar (6 timmar efter ryggbedövning) 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 eller 15 mg x 1.
- Akut koronart syndrom: 2,5 mg x 2 (tillsammans med ASA och/eller klopido-rel). 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 5 mg x 2, alt. 2,5 mg x 2 om minst två av följande kriterier är uppfyllda: ålder ≥ 80 år, BW ≤ 60 kg, P-kreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$.
- Behandling av akut venös trombos och lungemboli: 10 mg x 2 under första veckan, därefter 5 mg x 2.
- Profylax efter elektiv höft- eller knäproteskirurgi med behandlingsstart 12–24 timmar postoperativt: 2,5 mg x 2.

Edoxaban (Lixiana) tablett 60 mg, 30 mg och 15 mg

- Förmaksflimmer 60 mg x 1 eller 30 mg x 1 beroende av njurfunktion, kroppsvikt och P-glykoprotein-interagerande läkemedel.
- Behandling av akut venös trombos och lungemboli 60 mg x 1 eller 30 mg x 1 beroende av njurfunktion, kroppsvikt och P-glykoprotein-interagerande läkemedel efter minst 5 dygns inledande antikoagulantibehandling med LMH eller heparin.

6.1.2 Kontraindikationer

- Mekanisk hjärklaffprotes eller mitralisstenos.
- Uttalad njurinsufficiens (eGFR <30 ml/min). Gäller främst dabigatran, men stark rekommendation även för övriga NOAK.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Samtidig behandling med LMWH.

Tabell 6. NOAKs farmakokinetik

Läkemedelsnamn	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Generiskt namn	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Verkningsmekanism	Trombinhämning	fXa-hämning	fXa-hämning	fXa-hämning
Biotillgänglighet (%)	C:a 6	80	60	50–60
Proteinbindning (%)	35	90–95	85	55
Distributionsvolym (liter)	60–100	40–50	20	100
Plasmakoncentrationer ¹ ($\mu\text{g/L}^2$)	30–350	10–400	40–300	10–230
Rekommenderade nivåer för kirurgisk hemostas ($\mu\text{g/L}^2$)	<10–20 ³	<10–20 ³	<10–20 ³	Ej angiven
Renal elimination (%)	80	35	25	35
eGFR (ml/min)	$t_{1/2}$ (ca timmar)			
>80	12–17	6–13	5–13	
50–80	17	9	5–13	8–14
30–50	19–25	10	5–13	
<30	>25	≥ 10	≥ 17	≈ 17

¹ Vanliga plasmakoncentrationer, uppmätta under behandling, och beroende av dos och tid från dos till provtagning.

² Kan även uttryckas i **ng/ml**.

³ Osäkra siffror. Observera att för tillförlitlig bestämning av plasmakoncentration vid låga nivåer (<30–50 ng/ml) krävs masspektrometrisk analys (utförs vid avd. för klinisk farmakologi).

6.1.3 Bestämning av plasmakoncentration

Dabigatran (Pradaxa):	P-dabigatran akut
Rivaroxaban (Xarelto):	P-rivaroxaban akut
Apixaban (Eliquis):	P-apixaban akut
Edoxaban (Lixiana):	Specifik analys för edoxaban saknas i nuläget. Plasmakoncentration uppskattas akut med analysen P-heparin LMWH antiFXa.

- Prov, två citratrör (blå kork) skickas inom 30 minuter efter provtagning, antingen direkt eller via lokalt lab till Karolinska Universitetslaboratoriet i Solna eller Danderyd.
- Vid fördröjning ska rören centrifugeras (enkel centrifugering för dabigatran, dubbel centrifugering för rivaroxaban och apixaban).
- Farmakologisk analys kan erhållas (men inte som akut prov) vid farm lab, Karolinska Universitetssjukhuset.

Resultatet bör tolkas i samråd med koagulationskonsult.

6.1.4 Uppskattning av plasmakoncentrationen med ledning av APTT och PK(INR)

APTT och PK(INR) är okänsliga för NOAK vid låga plasmakoncentrationer (<50–100 µg/L). Följande gäller vid högre plasmakoncentration:

- Dabigatran: APTT kan stiga, men inte PK(INR).
- Rivaroxaban: PK(INR) stiger, men inte APTT.
- Apixaban: vanligen ingen effekt på APTT eller PK(INR).
- Edoxaban: APTT mindre känslig än PK(INR).

6.1.5 Reversering av dabigatran (Pradaxa) med antidoten idarucizumab (Praxbind)

- **Indikation:** Allvarlig blödning eller inför kirurgisk intervention som inte kan anstå.
- Idarucizumab (**Praxbind**) är en specifik antidot riktad mot dabigatran utan egen inverkan på koagulation eller hemostas.
- Rekommenderad dos är 5 gram. Två ampuller á 2,5 gram/50 ml ges som intravenös infusion eller bolus i direkt anslutning till varandra inom 10–15 minuter.

- Effekten inträder momentant men kan vid mycket hög plasmakoncentration av dabigatran dels vara otillräcklig, dels innebära att viss antikoagulantiaeffekt återkommer.
- Följ plasmakoncentration alternativt APTT närmaste dygnet.
- Antidotens $t_{1/2}$ är 45 minuter. Distributionsvolymen är låg, 5–6 liter, i jämförelse med distributionsvolymen för dabigatran, 60–100 liter. Redistribuerat dabigatran kan därför återinträda i cirkulationen sedan antidoteffekten avklingat.
- Ny infusion av Praxbind, i samma dosering (5 gram) kan därför behövas
- Tidsfaktorn är av väsentlig betydelse. Antidoten skall finnas lätt tillgänglig på det lokala sjukhuset.
- Fortsatt antitrombotisk behandling med dabigatran eller annat antikoagulantium bör värderas och ofta återupptas när blödning och blödningsrisk är överstående.
- I nödfall kommer enstaka dos att finnas tillgänglig på apoteket C W Scheele. Giftinformationscentralen har också en lista på sjukhus som har Praxbind i lager.

Se även www.janusinfo.se/antikoagulantia.

6.1.6 Eliminering av dabigatran (Pradaxa) via hemodialys eller hemofiltration

Metoden har fått minskad aktualitet i och med tillkomsten av specifik antidot (se 6.1.5), men kan vara användbar i enstaka fall. Kontakta Giftinformationscentralen i förekommande fall.

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

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 (Plavix, Clopidogrel, m.fl.) tablett 75 mg och 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 och 60 mg

- Akut koronart syndrom, profylax mot stent-trombos i kombination med ASA. 90 mg x 2. I särskilda fall vid förlängd behandling kan doseringen vara 60 mg x 2.

Tabell 7. Trombocythämmarnas farmakokinetik

Läkemedels-namn	Trombyl	Plavix m.fl.	Efient	Brilique
Generiskt namn	ASA	Klopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
	Direkt- verkande	Prodrug ¹	Prodrug ²	Direkt- verkande
Biotillgäng- lighet	70 %	50 %	80 %	35 %
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	ca 9 dagar ³	5 dagar ⁴
Tid till 50 % återhämtning av trombocyt- funktion	3–4 dagar	ca 3 dagar	ca 6 dagar	ca 3 dagar
Specifik antidot	Saknas	Saknas	Saknas	Saknas

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

² Risken för "terapiresistens" är betydligt mindre med prasugrel eller ticagrelor, än med klopidogrel.

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

⁴ Effektdurationen är huvudsakligen beroende av medlets halveringstid, till skillnad från övriga trombocythämmare, som har irreversibel effekt.

6.2.2 Bestämning av trombocythämning av ASA eller ADP-receptorhämmare

- **ASA:** Multiplate ASPI test (specialrör med vit kork).
- **Klopidogrel, prasugrel (Efient), ticagrelor (Brilique):** Multiplate ADP-test (specialrör med vit kork).
- Multiplate-metoden är beroende av trombocytantal. Trombocytopeni medför nedsatt trombocytrespons och resultaten blir svårtolkade.
- Proven kan inte skickas i rörpost.
- Analysen kan utföras dygnet runt på kem lab, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, samt dagtid även på andra sjukhus bl.a. Danderyds sjukhus.
- 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

Inga Fredriksson, Anestesi- och intensivvårdskliniken, Danderyds sjukhus

Margareta Holmström, Ordförande Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för plasmaprodukter och vissa antitrombotiska läkemedel, Koagulationsmottagningen, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

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

Håkan Wallén, Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus

Kontakt och beställning

Kontaktperson: hans.johnsson@sll.se

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

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