
Antikoagulantibehandling efter intrakraniell blödning

Vid ett heldagssymposium i januari diskuterades riskfaktorer för intrakraniell blödning och risk/nytta av fortsatt antikoagulantibehandling efter en intrakraniell blödning. Här saknas ännu uppföljande kontrollerade studier.

Ökad användning av antikoagulantia framför allt vid förmaksflimmer minskar förekomsten av ischemisk stroke och död men innebär samtidigt att antalet intrakraniella blödningar ökar.

Mötet anordnades av Stockholms läns läkemedelskommitté och expertråden för neurologiska sjukdomar, plasmaprodukter och vissa antitrombotiska läkemedel samt hjärt-kärlsjukdomar. Vid mötet deltog en expertpanel och 100 deltagare från olika discipliner; akutläkare, allmänläkare, sjuksköterskor, kardiologer, neurologer, neuroradiolog, neurokirurger, neurointerventionist och läkare från länets koagulations och trombostmottagningar. Här ges ett referat av vad som framfördes och diskuterades.

Sammanfattning

- Intrakraniell blödning kan vara traumatisk eller spontan. Lakunär eller större intracerebral, subarachnoidal, sub- eller epidural. Associerad med amyloid, hypertensiv vaskulopati, mikroblödningar, arteriovenös missbildning eller tumör.
- Att återuppta eller starta AK-behandling efter intrakraniell blödning innebär risk för ny blödning men är även ett skydd mot ischemisk stroke, perifer emboli, trombotisering av mekanisk hjärtklaffprotes och för vissa därmed också en lägre mortalitet.
- Emellertid saknas etablerade, validerade risk-score för att prediktera intrakraniell blödning vid AK-behandling.
- Faktorer att beakta för att starta, återuppta, eller inte återuppta AK-behandling efter en intrakraniell blödning har formulerats genom konsensus i internationella riktlinjer och varje patient bör bedömas individuellt.
- Speciella hänsyn får tas efter traumatisk blödning och vid aneurysmblödning.
- Nya direktverkande orala AK (NOAK) innebär 50 procent lägre risk för intrakraniell blödning jämfört med warfarin och kan i så fall vara att föredra.
- För warfarinbehandling kan självkontroll med egen PK-mätare innebära en ökad säkerhet i behandlingen.
- För endast ett NOAK, dabigatran (Pradaxa), finns specifik antidot, Praxbind.
- NOAK-koncentrationer i plasma kan i Stockholms läns landsting bestämmas antingen som akut bestämning med clottingteknik på klin kem lab eller som läkemedelskoncentration på klin farm lab. Lägsta koncentration med bibehållen antitrombotisk effekt för respektive NOAK (mätt som dalvärde) är ännu inte klarlagd.
- Endovaskulär förslutning av vänster förmaksöra som tromboemboliskydd vid förmaksflimmer kan övervägas vid stor risk för ny blödning där det samtidigt föreligger en stark indikation för AK.
- Vid utskrivning från sjukhus efter intrakraniell blödning är det viktigt att i utskrivningsmeddelande och i information till uppföljande distriktsläkare, patient och anhörig tydligt ange hur och var fortsatt handläggning är planerad.

Typ av blödning

Intrakraniell blödning innefattar intracerebral (hemorragisk stroke), sub-epidural eller subarachnoidal blödning. Bland traumatiska blödningar där patienten är medvetslös (svår TBI) föreligger epiduralhematom hos 10 procent, akuta subduralhematom hos 20 procent, cerebrala kontusionsblödningar hos 35 procent och traumatisk subarachnoidalblödning hos 25–40 procent av patienterna.

Icke-traumatiska intrakraniell blödning med 1–3 månaders mortalitet runt 30–50 procent beräknas förekomma i en frekvens av 10–30/100 000 och år [1]. Majoriteten är hemorragisk stroke med lobär lokalisation, ofta associerad med amyloid angiopati och mikrobldningar och ökad risk för ny blödning med antikoagulantia, AK [2]. Djup blödning i basala delar är vanligen mer associerad med hypertoni och relativt sett med mindre risk för reblödning. Hemorragisk omvandling av hjärninfarkt, hematombildning och risk för tidig hematomtillväxt är också komplikationer som ökar med samtidig AK-behandling.

Risken för såväl spontan som traumatisk intrakraniell blödning är starkt relaterad till ålder och är närmast dubblerad när man kommit upp i 80–90 års ålder, det vill säga åldrar där AK-behandling blir allt vanligare (mer än 1/3 \geq 80 år). Till detta kommer att njurfunktionen minskar kontinuerligt med stigande ålder och samtidig annan medicinering ökar vilket gör AK-behandling allt svårare att kontrollera.

Av de cirka 25 000 personer som drabbas av stroke i Sverige varje år beräknas cirka 15 procent vara orsakade av intracerebrala blödningar där mortalitet och invaliditet efter AK-relaterad blödning är speciellt hög (40–60 procent). Ungefär var femte patient med intracerebral blödning behandlades med per orala antikoagulantia vid insjuknandet [3].

Antikoagulantia, tromboemboli och intrakraniell blödning

I tidiga placebo-kontrollerade studier minskade warfarinbehandling risken för tromboemboli vid förmaksflimmer, FF, med cirka 65 procent (konfidensintervall 49–74 procent) och dödligheten med 25 procent, men ökade samtidigt risken för allvarlig blödning 2–3 gånger. I retrospektiva observationsstudier reduceras risken för tromboemboli eller klafftrombos vid mekanisk hjärtklaffprotes med cirka 80 procent och risken för ny venös trombos/lungemboli, VTE, med drygt 90 procent.

Den trombolipofylaktiska effekten av NOAK har i kliniska studier varit likvärdig (non-inferior) med warfarin vid både FF och VTE.

Nuvarande NOAK är kontraindicerade vid mekanisk hjärtklaffprotes. AK-behandling ökar risken för spontan intrakraniell blödning flerfaldigt och ökar mortalitet. I jämförande studier har emellertid den årliga risken för intrakraniell blödning, oavsett patientålder varit drygt 50 procent lägre med NOAK; i genomsnitt 0,4 procent vs 0,8 procent vid FF respektive 0,1 vs 0,3 procent vid VTE. Lokalisation av spontan intrakraniell blödning, mortalitet och hematomtillväxt synes emellertid vara densamma oavsett typ av antikoagulantia [4].

Antikoagulantia-relaterad intrakraniell (och annan) blödning innebär vanligen för dem som överlever det akuta skedet en ökad trombosrisk när AK-behandling avbryts. Blödningen initierar inte sällan förändringar i allmäntillstånd som i sig på ett avgörande sätt kan påverka långtidsmortalitet förutom uppehåll med AK och göra det svårt att återuppta AK-behandling.

- NOAK har, liksom lågmolekylärt heparin, en dosberoende trombosprofylaktisk effekt och en dosberoende risk för blödning.
- Många faktorer kan påverka plasmakoncentration, eliminationstid, farmakokinetik och farmakodynamik som; compliance, akut påverkat allmäntillstånd, njurfunktion, ålder, kroppsvikt och interagerande läkemedel.
- På Karolinska universitetslaboratoriet finns nu flera metoder för mätning av NOAK antingen med clotting teknik (klin kem lab) tillgänglig dygnet runt för akutsvar eller som läkemedelskoncentration med LC-MS/MS (Klinisk farmakologi), som har större känslighet och precision för låga värden och därmed mer lämplig metod för dosoptimering (dalvärde). Dygnet runt-service beräknas finnas tillgänglig 2018.
- Det kan vara av värde att kontrollera antikoagulantiaeffekten, inte bara i akut skede, utan även för dosoptimering.
- Dygnsdos och läkemedelshalter har större betydelse för blödningsrisk än för trombosprofylaktisk effekt (brantare dos-respons kurvor).
- NOAK är sinsemellan olika, med olika dosering, olika möjligheter för Apodos och att använda dosett, olika känslighet för nedsatt njurfunktion och interagerande läkemedel.
- Det går inte att bedöma om något NOAK är bättre eller sämre än de andra med avseende på intrakraniell blödning. Jämförande studier saknas.
- Dabigatran (Pradaxa) och edoxaban (Lixiana) har prövats i två olika doser i jämförelse med warfarin (Waran) vid förmaksflimmer. De lägre doserna har haft något sämre antitrombotisk effekt men lägre risk för intrakraniell blödning.
- I de fall NOAK inte är tillämpliga kan warfarinbehandling med självkontroll och självdosering, vara ett bra och säkert alternativ jämfört med vanlig warfarinbehandling.

AK-behandling efter intrakraniell blödning hos patienter med förmaksflimmer eller mekanisk hjärtklaffprotes

Under senare år har studier gjorts som utifrån nationella och andra register följt förloppet hos patienter med förmaksflimmer, FF, och en mindre andel med mekanisk hjärtklaffprotes som överlevt första månaden efter intrakraniell blödning. Vanligen har studierna endast kunnat inkludera 100–200 patienter med återupptagen eller startad warfarinbehandling efter en intrakraniell blödning där majoriteten av olika skäl inte AK-behandlats [5,6]. Studier med NOAK pågår.

De individuellt selekterade patienter som återupptagit eller startat AK-behandling inom närmaste 1–3 månaderna efter en intrakraniell blödning har haft en lägre

förekomst av tromboemboli, ischemisk stroke och en lägre mortalitet medan ny blödning varierat med en relativ riskökning mellan 1,2–4 gånger. Subdural eller djup intracerebral blödning synes ha en lägre risk för ny blödning jämfört med spontan intracerebral blödning med lobär lokalisation [7-10].

Det finns skäl att påpeka att detta är resultat av relativt små retrospektiva observationsstudier med inte systematiskt selekterade patienter. Prospektiva randomiserade studier är högst angelägna. Utifrån konsensus i expertgrupper har ändå visst grundlag för handläggning formulerats i internationella riktlinjer (se nedan).

Risken för ny intrakraniell blödning eller tillväxt av hematomet är störst inom de närmaste timmarna/dagarna – respektive veckorna efter en blödning och avtar sedan successivt beroende av typ av blödning och individuella faktorer. Risken för ny intrakraniell blödning kvarstår även efter ett år som något ökad medan riskerna för ischemisk stroke, perifer emboli eller mekanisk hjärtklafftrombos successivt ackumulerar med tid utan behandling med AK.

Hittillsvarande retrospektiva inte kontrollerade uppföljande studier tillåter inte att ange en optimal tid när AK-behandling kan startas eller återupptas efter en intrakraniell blödning. Detta får bedömas individuellt och efter typ av blödning.

Patienter med mekanisk hjärtklaffprotes har genomgående återupptagit behandling i större omfattning och tidigare än patienter med FF på grund av hög risk för tromboskomplikation.

Större uppföljande eller randomiserade studier saknas även här och praxis varierar [11,12]. Risken för emboli från klaffen eller klafftrombos är bland annat relaterad till typ av protes, förekomst av samtidigt FF och klaffposition [13].

Mekanisk klaffprotes i tricuspidalis- och mitralis-position har högre trombosrisk än i aortaposition där risken för ett uppehåll under 1–2 veckor i avsaknad av andra riskfaktorer som till exempel samtidigt förmaksflimmer och tidigare tromboemboli under pågående AK-behandling är låg.

Rekommendationer om AK-behandling efter TIA/ischemisk stroke har större evidens efter intrakraniell blödning för tidig (dagar) AK-behandling efter TIA/minor stroke medan man bör avvakta (1–2 veckor) vid ischemisk/hemorragisk stroke med hematoutveckling [14].

Betydelsen av mikroblödningar tydliggjorda med MR

Mikroblödningar i hjärnan uppfattas som en riskfaktor för symtomgivande större blödning i samband med AK-behandling [5]. Kontrollerade studier saknas ännu och generella råd kan inte ges om, när och i vilken utsträckning man ska komplettera DT med MR i beslut om AK-behandling efter intrakraniell blödning och hur omfattning och antal av mikroblödningar och annan patologi ska vägas in i beslutet.

Studier pågår och skilda meningar framkom under mötet.

Endovaskulär förslutning av vänster förmaksöra som alternativ till AK vid FF

Man har bedömt att en majoritet av embolier som förorsakar stroke vid förmaksflimmer härrör sig från vänster förmaksöra. Endovaskulär förslutning av vänster förmaksöra har visat sig reducera risken för stroke/perifer emboli med signifikant lägre blödningsrisk än med warfarin. Med ökad erfarenhet och större patientvolym har man nu relativt låg risk för procedurrelaterade komplikationer. Ingreppet utförs sedan några år på hjärtkliniken Karolinska universitetssjukhuset i ökande omfattning och finns upptaget som en möjlighet i såväl Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukdom som i europeiska riktlinjer (faktaruta 5). Ännu saknas data om långtidseffekter liksom kontrollerade studier där endovaskulär förslutning jämförs med NOAK. För patienter med FF och indikation för AK-behandling som av olika skäl inte kan ges eller genomföras på ett säkert sätt finns skäl att diskutera detta alternativ med kardiolog

Vad säger internationella riktlinjer?

Utifrån typ av blödning (faktaruta 1) och riskfaktorer (faktaruta 2) har det formulerats förslag på faktorer att ta hänsyn till (faktaruta 3, 4, 5) om och när fortsatt AK kan övervägas respektive inte bör övervägas efter intrakraniell blödning [14-16].

Beslut om behandling bör väga in individuella riskfaktorer för tromboemboli, CHA₂DS₂-VAsc score vid FF samt typ och lokalisation av mekanisk hjärtklaffprotes respektive riskfaktorer för ny VTE.

Lågmolekylärt heparin som venös trombosprofylax eller som temporär ersättning av orala antikoagulantia i samband med intrakraniell blödning

Man får individuellt bedöma risken med att återuppta eller starta oral AK-behandling mot risken med att inte återuppta behandlingen.

- Intrakraniell blödning är förenad med ökad risk för venös trombos och lungemboli på grund av koagulationsaktivering vilket kan motivera behandling med lågmolekylärt heparin, LMH, i profylaxdos (lågdos) när man försäkrat sig om att blödning upphört (Klass IIb Level of evidence B).
- Högre doser av LMH under en övergångsperiod med utsatt orala AK är kontroversiellt och praxis beträffande användning och dos varierar. LMH har en tromboskyddande effekt även vid förmaksflimmer och mekanisk hjärtklaffprotes. Optimala doser finns inte fastlagda och LMH är i det akuta skedet av en stroke (ischemisk eller hemorragisk) också förenad med ökad risk för ny eller förvärrad blödning. Risken för blödning är, liksom med NOAK, beroende både av dos och individuella riskfaktorer som anemi, hög ålder, kvinnligt kön, låg kroppsvikt, nedsatt njurfunktion.

Neurokirurgiska aspekter

Traumatisk hjärnskada och koagulation

En traumatisk hjärnskada (TBI, traumatic brain injury) innebär inte bara risk för en initial blödning utan även sekundära insulter såsom hypoxi, hypotension, epileptiska anfall och en sekundär hjärnskadeutveckling som orsakas av excitatoriska aminosyror, fria radikaler, neuroinflammation, spridningsdepolarisationer (spreading depolarization), traumainducerad trombocytdysfunktion och andra koagulationsrubbningar. Åldersmässigt drabbas vi av TBI under ungdomsåren, men idag drabbas även allt fler äldre. I den senare gruppen finns många som behandlas med antikoagulantia och/eller trombocythämmande läkemedel.

En hög risk för att utveckla intrakraniellt hematom noteras hos patienter som uppvisat posttraumatiskt krampanfall, fokalneurologiska bortfall, kliniska tecken på skallfraktur, impressions- o/e skallbasfraktur och shuntbehandlad hydrocefalus och hos patienter med pågående AK-behandling.

Risken med pågående behandling med trombocythämmande läkemedel som klopido­grel, tikagrelor (Brilique) och prasugrel (Efient) är ännu inte säkert fastställd, men risken ökar i kombination med acetylsalicylsyra till exempel Trombyl. Mortaliteten är ökad vid TBI vid AK-behandling [17]. Blödningsrisken är ökad vid pågående warfarinbehandling till och med för minimala TBI, det vill säga för patienter med Glasgow coma score 15, helt vakna orienterade patienter utan amnesi eller medvetandepåverkan [18].

Pågående AK-behandling måste uppmärksammas redan vid triage på akutsjukhuset för att kunna åtgärda eller reversera en koagulationsdefekt innan en blödning hinner växa till ytterligare och alla patienter som uppvisar någon riskfaktor måste genomgå datortomografi hjärna efter skalltrauma. Studier bland annat med tidigt insatt tranexamsyra (Cyklokapron) pågår.

Fördelen med warfarin och sedan ett år tillbaka med dabigatran (Pradaxa) är att effekten av behandlingen kan reverseras med koagulationsfaktorer och k-vitamin respektive specifik antidot (Praxbind). Det har visat sig att patienter behandlade med NOAK har lägre mortalitet än patienter med warfarinbehandling [19] trots att möjlighet att reversera warfarineffekten fanns (men utnyttjades dåligt).

Antikoagulantia efter TBI?

Knappt hälften (48 procent) av neurokirurgerna får frågan om antikoagulantia efter TBI minst en gång per vecka, och 43 procent sätter in warfarin efter en vecka medan 8 procent aldrig återinsätter antikoagulantia [20].

Risken att traumatiskt kontusionshematom expanderar även utan AK-behandling ligger mellan 48–65 procent [21,22]. Till detta måste dock de olika hjärnskadornas egna specifika benägenhet att blöda respektive verka trombogent läggas.

Warfarin beräknas kunna återinsättas 7–10 dagar efter skadan, men redan tre dygn efter skadan om stor risk för trombotisering bedöms föreligga. NOAK bedöms ha relativt sett lägre risk, både för reblödning och för hematomekspansion, men rekommendationen för återinsättning är tills vidare den samma som för warfarin. Full effekt av warfarin inställer sig dock först efter 3–5 dagar medan effekten av NOAK inträder inom 1–3 timmar.

Även den trombocythämmande terapin anses kunna återinsättas efter 7–10 dagar och redan efter två dygn om trombotiseringsrisken anses stor [23].

Kroniska subduralhematom

Återinsättning av antitrombotika efter opererat kroniskt subduralhematom

Incidensen av kroniska subduralhematom (KSDH) ökar med stigande ålder hos befolkningen och ökande användning av blodförtunnande mediciner [24]. Frågan om när man ska återinsätta AK respektive trombocythämmare efter ett opererat kroniskt subduralhematom är ett kliniskt dilemma.

Subduralhematom bildas oftast efter en blödning från skadade bryggvener, i vissa fall efter en skada på artärer. Inom 2–3 veckor sker fibrindeponering med efterföljande organisation, enzymatisk fibrinolys och likvifiering av subdurala blodkoagler. Nedbrytningsprodukterna skapar en inflammatorisk reaktion med neovaskularisering, risk för mikrobldning och membranbildning, som tros utgöra en viktig del i utvecklingen av ett KSDH. Oftast föreligger trauma bak i tiden, inte sällan har dock traumahändelsen glömts bort. Uppemot 48 procent av de som utvecklar ett KSDH har enligt studier någon form av blodförtunnande medicinering.

Konsensus föreligger om att man ska sätta ut både AK och trombocythämmare, optimera koagulationsstatus och göra uppehåll med AK vid nyupptäckt symtomgivande KSDH.

På Neurokirurgiska kliniken på Karolinska universitetssjukhuset utryms KSDH under lokalanestesi via ett borrhål, men undantag förekommer. Efter att patienten skrivits ut uppstår inte sällan frågan om när man ska återinsätta antikoagulantia/trombocythämmare. Vedertagna riktlinjer för denna frågeställning saknas. Den generella recidivrisken för KSDH ligger mellan 9–28 procent i studier och de flesta recidiv sker inom 1–2 månader postoperativt. Starka prediktorer för ökad recidivrisk är bland annat bilaterala kroniska subduralhematom, preoperativ hematostorlek, operationsteknik och patientens ålder. Randomiserade studier saknas.

Sammantaget kan sägas att resultaten i publicerat studiematerial inte påvisar en riskökning för recidiv av ett opererat KSDH vid tidig återinsättning (inom en vecka postoperativt) av AK respektive acetylsalicylsyra. Begränsade data finns för associationen mellan recidiv efter opererat KSDH och återinsättning av NOAK. Däremot finns viss evidens för mindre risk för utveckling av subduralhematom med NOAK jämfört med warfarin men bristen på aktuell evidens begränsar möjligheterna att utforma välgrundade riktlinjer.

Vid ställningstagande till återinsättning av ”blodförtunnande”, oavsett AK eller trombocythämmare, bör frågan individualiseras. Indikationen för återinsättning bör alltid prövas. I bedömningen bör vägas in att en reblödning kan progrediera fort med blodförtunnande medicinering. Radiologisk kontroll inför återinsättning bör övervägas, samt kontakt med neurokirurgisk klinik tas vid minsta tveksamhet.

- En tumregel, som överensstämmer med europeiska riktlinjer för intrakraniella blödningar, är att återinsättning kan ske inom ett par veckor postoperativt, om indikation för återinsättning föreligger och reblödning kan uteslutas.
- I fallen med hög tromboembolisk risk kan en betydligt tidigare återinsättning ske, under förutsättning att man har uteslutit en reblödning både kliniskt och radiologiskt. En tät uppföljning initialt efter återinsättning av blodförtunnande medicin rekommenderas.

Icke opererat kroniskt subduralhematom

Det finns tyvärr ingen vedertagen strategi för icke opererade KSDH. Några generella riktlinjer går inte att ge. Varje patient får diskuteras individuellt företrädesvis med neurokirurg. Faktorer som påverkar beslutet är bland annat hematomets ålder (attenueringsgrad på DT), lokalisering, storlek, eventuell radiologisk påvisad masseffekt, innehållande en blödningskomponent, patientens symtomatologi, bakomliggande sjukdomspanorama med flera.

Aneurysmal subarachnoidalblödning

- Cerebrala aneurysm och subarachnoidalblödning ska primärt bedömas av neurokirurg.

Endovaskulär behandling av aneurysmal subarachnoidalblödning

Cirka 70–80 procent av intrakraniella aneurysm behandlas idag med endovaskulär teknik. Diskussion kring antikoagulation vid dessa ingrepp måste göras med läkare med utbildning i neurointervention. Intrakraniella aneurysm och artärer har annan komposition av väggen än kärl i övriga delar av kroppen. Blödningsrisken är hela tiden aktuell vid neurointervention och påverkas bland annat av infarcering och förekomst av kroniska stenoser precerebralt. Samtidigt är centrala nervsystemet extremt känsligt för embolier och trombos.

Subarachnoidalblödning. Orsaker:

- 70 procent brutet aneurysm.
- 15–20 procent ingen påvisbar blödningskälla.
- 10 procent arteriovenös kärlmissbildning.
- 1 procent övrigt.

Indikationerna för endovaskulär terapi i huvud/hals-området ökar. Det är en ständig avvägning mellan risken för trombos och blödning i CNS vid endovaskulära interventioner.

Några riktlinjer

- *Öppen kirurgisk ligerering, cirka 20 procent av rupturerade aneurysm*
Avstå antikoagulation cirka en vecka efter kirurgi.
- *Fullständigt coilat aneurysm*
Inga hinder för antikoagulation några dagar efter ingrepp.
- *Ofullständigt coilat aneurysm*
Om kvarvarande cirkulation i aneurysmet, avstå antikoagulation några veckor.
- *Stent- och coilbehandlat aneurysm*
Nödvärdigt med dubbel antiaggregantiabehandling i tre månader och enkelbehandling i sex månader. Kombinationsbehandling med OAK + eventuell dubbel antiaggregation sköts lämpligen vid specialintresserad öppenvårdsmottagning i samråd med koagulationskonsult och neurointerventionist.
- *Flow-diverter behandlat aneurysm*
Nödvärdigt med dubbel antiaggregantiabehandling i sex månader och enkelbehandling i tolv månader. Kombinationsbehandling med OAK + eventuell dubbel antiaggregation sköts lämpligen vid specialintresserad öppenvårdsmottagning i samråd med koagulationskonsult och neurointerventionist.

<h3>Faktaruta 1. Typ och lokalisation av intrakraniell blödning under antikoagulantia behandling i kliniska studier</h3>
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 55–70 procent intracerebral (hemorragisk stroke) oftast med lobär lokalisation. • 30–45 procent subdural blödning (kronisk och akut). • Andelen traumatisk blödning (inte alltid angiven), vanligen orsakad av fallolycka har varierat mellan 7 och 30 procent. • 2–4 procent subarachnoidal. • Enstaka fall arteriovenös missbildning, intracerebral tumör eller metastas. |
|---|

Faktaruta 2. Riskfaktorer för ny eller expanderande intrakraniell blödning

- Blodtryck över 135/80.
- Spontan blödning, större risk jämfört med traumatisk.
- Upprepad blödning.
- Lobär intracerebral blödning jämfört med djup.
- Cerebral infarkt med hemorragisk omvandling/hematom.
- Cerebral atrofi (kroniskt subduralhematom).
- Hög ålder, demens (?).
- Diabetes.
- Inte åtgärdad orsak; aneurysm, kroniskt subduralhematom, arteriovenös missbildning, tumör.
- Förekomst av amyloid angiopati, lakunära defekter eller multipla mikroblödningar (MR) framför allt med lobär lokalisering.
- Alkohol, rökning eller annat missbruk.
- Samtidig behandling med trombocythämmare, SSRI eller statiner (?).
- Lågt LDL-kolesterol.
- Genetiska faktorer (bärare av apolipoprotein Eε2 eller Eε4 alleler).
- AK-behandling.

Faktaruta 3. Faktorer som talar för att kunna återuppta AK efter intrakraniell blödning, med tät uppföljning

- Överdoser, hög AK-intensitet vid blödningstillfället.
- Trauma.
- Åtgärdad orsak.
- Opererat kroniskt subduralhematom.
- Åtgärdad aneurysm.
- Inte hög ålder.
- Normalt blodtryck ($\leq 135/80$).
- Djup intracerebral blödning/basala ganglier.
- Ingen vit substans patologi eller mikroblödningar.
- Hög tromboembolirisk/mekanisk hjärtklaffprotes.

Faktaruta 4. Faktorer som talar för att avstå eller avvakta med AK efter intrakraniell blödning

- Adekvat eller låg/uppehållen dos AK vid blödningstillfället.
- Hög ålder, nedsatt njurfunktion, polyfarmaci.
- Högt blodtryck.
- Kortikal/lobär lokalisering.
- Stor blödning.
- Multipla mikroblödningar.
- Alkoholmissbruk.
- Lokal orsak som inte kan åtgärdas.
- Behov av trc-hämning.
- Låg tromboembolirisk.

Faktaruta 5. Ytterligare faktorer att beakta inför återupptagande av AK efter intrakraniell blödning

- Patientens och/eller anhörigas preferens ska beaktas.
- Använd i första hand lägsta dokumenterade antitrombotisk dos AK, med lägst risk för blödning med tät klinisk uppföljning.

Mark Ali-Beck (neurokirurgen Karolinska universitetssjukhuset), Bo-Michael Bellander (neurokirurgen Karolinska universitetssjukhuset), Staffan Holmin (neuroradiologiska kliniken Karolinska universitetssjukhuset), Tomas Forslund (distriktsläkare Gröndals vårdcentral), Mia von Euler (klinisk farmakologi Karolinska universitetssjukhuset), Paul Hjemdahl (klinisk farmakologi Karolinska universitetssjukhuset) och Hans Johnsson, kontaktperson (funktionsområde akut Karolinska universitetssjukhuset).

Referenser

1. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344:1450-1460. [PubMed](#)
2. Charidimou A, Shakeshaft C, Werring DJ. Cerebral microbleeds on magnetic resonance imaging and anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage risk. *Front Neurol.* 2012 Sep 19;3:133. [PubMed](#)
3. Riksstroke. [Preliminär årsrapport 2016](#)
4. Arsava EM, Hall CB. The changing landscape of anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2017 May 2;88(18):1686-1687. [PubMed](#)
5. Becattini C, Sembolini A, Paciaroni M. Resuming anticoagulant therapy after intracerebral bleeding. *Vascul Pharmacol.* 2016 Sep;84:15-24. [PubMed](#)
6. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, Sheth KN et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2017 Jun;48(6):1594-1600. [PubMed](#)
7. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Lip GY. Outcomes associated with resuming warfarin treatment after hemorrhagic stroke or traumatic intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2017 Apr 1;177(4):563-570. [PubMed](#)
8. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke.* 2010 Dec;41(12):2860-6. [PubMed](#)
9. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, Carlberg B, Van Rompaye B, Wiklund PG et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2017 Feb;48(2):314-320. [PubMed](#)

10. Biffi A. International Stroke Conference Houston 2017.
11. AlKherayf F, Xu Y, Westwick H, Moldovan ID, Wells PS. Timing of anticoagulant re-initiation following intracerebral hemorrhage in mechanical heart valves: Survey of neurosurgeons and thrombosis experts. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Mar;154:23-27. [PubMed](#)
12. AlKherayf F, Xu Y, Gandara E, Westwick H, Moldovan ID, Wells PS. Timing of vitamin K antagonist re-initiation following intracranial hemorrhage in mechanical heart valves: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016 Aug;144:152-7. [PubMed](#)
13. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic heart valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 20;68(24):2670-2689. [PubMed](#)
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov;18(11):1609-1678. [PubMed](#)
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Jul;45(7):2160-236. [PubMed](#)
16. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):2032-60. [PubMed](#)
17. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of anticoagulation on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg.* 2012 Aug;26(4):525-30. [PubMed](#)
18. Alrajhi KN, Perry JJ, Forster AJ. Intracranial bleeds after minor and minimal head injury in patients on warfarin. *J Emerg Med.* 2015 Feb;48(2):137-42. [PubMed](#)
19. Maung AA, Bhattacharya B, Schuster KM, Davis KA. Trauma patients on new oral anticoagulation agents have lower mortality than those on warfarin. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Oct;81(4):652-7. [PubMed](#)
20. Hawryluk GW, Furlan JC, Austin JW, Fehlings MG. Survey of neurosurgical management of central nervous system hemorrhage in patients receiving anticoagulation therapy: current practice is highly variable and may be suboptimal. *World Neurosurg.* 2011 Sep-Oct;76(3-4):299-303. [PubMed](#)

21. Beaumont A, Gennarelli T. CT prediction of contusion evolution after closed head injury: the role of pericontusional edema. *Acta Neurochir Suppl.* 2006;96:30-2. [PubMed](#)
22. White CL, Griffith S, Caron JL. Early progression of traumatic cerebral contusions: characterization and risk factors. *J Trauma.* 2009 Sep;67(3):508-14. [PubMed](#)
23. Tykocki T, Guzek K. Anticoagulation therapy in traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2016 May;89:497-504. [PubMed](#)
24. Gaist D, García Rodríguez LA, Hellfritsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA.* 2017 Feb 28;317(8):836-846. [PubMed](#)