

Kliniska råd vid behandling med

Nya perorala antikoagulantia

Råden om nya perorala antikoagulantia är framtagna på uppdrag av Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH) och specialistföreningarna inom Svenska Läkaresällskapet och sjuksköterskor med specialkunskap inom antikoagulation.

Version 11-08-26

Förankringsprocess

Programmet har skickats på remiss till följande specialistföreningar i Sverige för att de skulle ha möjlighet att lämna sina synpunkter:

Akutsjukvård. Allmänmedicin. Anestesi- och intensivvård. Kardiologi. Gastroenterologi. Hematologi. Internmedicin. Kirurgi. Klinisk kemi. Kärlkirurgi. Neurologi. Neurokirurgi. Njurmedicin. Obstetrik och gynekologi. Onkologi. Ortopedi. Thoraxkirurgi. Transfusionsmedicin. Urologi. Öron-näsa-hals.

En arbetsgrupp under ledning av Docent Peter J Svensson har arbetat med rekommendationerna i programmet. Råden kommer att omfatta alla nya perorala antikoagulantia. Det vetenskapliga underlaget för rekommendationerna bygger på de studier som är presenterade, klinisk erfarenhet och konsensusdiskussioner.

I många av de beskrivna situationerna finns inga tydliga studier att basera råd på.

REGISTER

Nya perorala antikoagulantia

	Sidan
1. Allmän information	4
2. Kirurgi	9
3. Anestesi	11
4. Mindre kirurgi/ tandläkaringrepp	12
5. Olika medicinska åtgärder med dosjustering	13
6. Kardiologi	14
7. Neurologi/Stroke/Hjärnblödning	15
8. Blödning/risk för blödning	16
9. Immobiliserade patienter/cancer patienter	17
10. Byte mellan olika antikoagulantia	18
11. Intoxikationer/Överdoser/Interaktioner	19
12. Uppföljning /Följsamhet	21
13. Beräkning eGRF	23
14. APTT/PK(INR)	24
15. Hantering av allvarlig blödning	25
16. Arbetsgrupp	26
17. Referenser	26

1. Allmän information

Pradaxa[®] (dabigatran etexilate) är en prodrug med cirka 6 % biotillgänglighet efter oral administrering. Den hydrolyseras i levern till den aktiva substansen dabigatran vilken till största delen (80-85 %) utsöndras via njurarna.

Dabigatran-etexilate	Kommentar	Övrigt
Koagulationseffekt	Direkt verkande och reversibel	Trombinhämmare
Biotillgänglighet efter peroral administrering	Gastrointestinalt upptag regleras via ett transportprotein. Dabigatran är substrat för transportproteinet Pgp. Läkemedel som hämmar detta protein (verapamil, cordarone, dronedarone) eller stimulerar proteinet (rifampicin) påverkar plasmakoncentrationen. Upptag kan variera postoperativt eller vid annan förändring i gastrointestinal motilitet och funktion. Maximal plasmakoncentration inträder cirka 1 ½ timme efter given dos vid normal absorption	Cirka 6 %
Metabolism	Dabigatran avrådes hos patienter med påverkad leverfunktion t.ex. transaminaser > 2 gånger referensvärde.	Dabigatran etexilate är en pro-drug som hydrolyseras i levern till den aktiva substansen dabigatran.
Utsöndring	Dosreduktion rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/ min/1.73m ²) och användning vid njurfunktion med eGFR <30 ml/ min är kontraindicerat.	Aktiv substans utsöndras till 80-85% oförändrad via njurarna (eGFR anges i ml/min/1.73 m ²), i dokumentet kommer fortsättningsvis antingen ml/min eller endast det numerära värdet att anges på eGFR av utrymmesskäl)

Halveringstid	<p>Njurfunktion eGFR ml/min</p> <p>> 50 15 timmar</p> <p>> 30 - < 50 18 timmar</p> <p>< 30 27 timmar</p>	<p>Estimerad glomerulär filtration (eGFR) har genomgående använts i dokumentet då detta anses spegla patientens njurfunktion bäst i dessa kliniska situationer. Vid dosering av läkemedel kan den absoluta glomerulära filtrationen behöva beräknas. Se faktaruta 1 för hjälp att beräkna denna.</p>
Riktlinjer för beräkning av hur länge antikoagulations-effekt kvarstår efter senast given dos	<p>Vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/min) får dessa tider dubblas och ytterligare dubblas vid eGFR < 30 ml/min</p>	<p>Uppskattningsvis kvarstår 25-30 % antikoagulationseffekt efter 24-42 timmar och cirka 5 % efter 48-70 timmar beroende av njurfunktion.</p>
Reboundeffekt efter avslutad behandling.	<p>Reboundeffekt är ej beskriven</p>	
Annan samtidig antitrombotisk behandling	<p>Samtidig behandling med heparin, lågmolekylärt heparin, warfarin och vissa trombocythämmande läkemedel; GP IIb/IIIa hämmare, ticlopidin, klopidogrel avrådes pga. ökad blödningsrisk och svårighet med reversering inför kirurgiskt ingrepp eller i samband med blödning. Samtidig behandling med ASA har i samband med ortopedisk kirurgi eller som samtidig behandling vid förmaksflimmer inte lett till påtagligt ökad risk för blödning i studier, med selekterade patienter utan ytterligare riskfaktorer för blödning. Om indikation för ASA föreligger kan kombinationsbehandling ske med ökad observation på eventuella blödningar.</p>	<p>Dåligt undersökt</p>

Laboratoriekontroll	<p>APTT förlängs, men dosresponskurvan är flack och till en del beroende av det APTT-reagens som respektive sjukhuslaboratorium använder. Viss förlängning innebär att dabigatran finns i plasma. APPT > 70 - 90 sekunder innebär hög koncentration. APTT > 90 sekunder troligen överdosering eller ackumulation. PK(INR) påverkas endast vid hög plasmakoncentration av dabigatran. PK(INR) > 1.5 troligen överdosering eller ackumulation. Tabell 2 (sid 24), visar samvariation mellan APTT och PK(INR). Vid bedömning ska dessa båda analyser vara gjorda. Alla koagulationsfaktorbestämningar som är beroende av trombingeneration i plasma påverkas och blir inte bedömbara (falskt låga värden). Antitrombin kan bli falskt högt med vissa reagens. OBS vid normal APTT kan liten mängd dabigatran, <50ug/l, finnas i plasma.</p>	Saknas utprovad metod att bestämma individuell klinisk effekt och blödningsrisk.
Laboratoriekontroll	Hemoclot®Thrombin Inhibitor Assay Ecarin clotting time (ECT)	Finns idag (2011-09-01) endast på speciallaboratorier i Sverige (mer information kommer)
Antidot	<p>rekombinant faktor VIIa (Novo Seven®) har visat viss neutraliserande effekt in vitro. Fallbeskrivningar indikerar klinisk effekt. Protrombin-komplex-koncentrat (PKK =PCC), Confidex® Ocplex® finns tillgängligt i Sverige och har visat viss neutraliserande effekt in vitro men inte prövats i kliniska studier. Färskfrusen plasma och Protamin® har ingen visad neutraliserande effekt. Hemodialys vid massiv överdos eller allvarlig blödning kan vara en möjlighet. Aktiv kolbehandling kan även inom 2 timmar efter tablettintag ha effekt.</p>	Kliniskt utprovad antidot saknas. Dabigatran är en liten molekyl med låggradig proteinbindning. Hemodialys kan vara en möjlig behandling vid allvarlig överdos.

Nuvarande indikationer

Pradaxa® (dabigatran etexilate) finns i kapslar 75mg, 110 mg och 150 mg.

1. Profylax mot venös trombos/lungemboli efter elektiv ortopedisk knä/höftproteskirurgi

Rekommenderad dosering: Första dos 110 mg 1-4 timmar postoperativt, från dag 1 postoperativt 220 mg x 1 med reducerad dos till 150 mg x 1 hos äldre (>75 år) och vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/min).

2. Profylax mot TIA/stroke och perifer arteriell emboli vid förmaksflimmer

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke valvulärt (nonvalvular) förmaksflimmer med en eller flera av nedanstående riskfaktorer:

Tidigare stroke, transient ischemisk attack (TIA),
eller systemisk embolism (SEE)

Nedsatt vänsterkammarmfunktion, ejektionsfraktion < 40 %

Symptomatisk hjärtsvikt, ≥ New York Heart Association (NYHA) klass 2

Ålder ≥ 75 år

Ålder ≥ 65 år associerad med en av följande riskfaktorer: diabetes mellitus, kranskärslsjukdom eller hypertension.

Vid ålder >80 år eller äldre rekommenderas 110 mg 1x2

Kontraindikation(er) för dabigatran är följande:

Överkänslighet mot dabigatran

Grav njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min) ≈ (eGFR < 30) faktaruta 1

Graviditet

Pågående blödning

Ökad blödningsrisk, kongenital, förvärvad eller på grund av organisk skada

Leversvikt eller leversjukdom med förväntad påverkan på överlevnad

Samtidig behandling med systemisk ketoconazol, cyclosporin, itraconazol eller tacrolimus

Patienter som inte bör behandlas med dabigatran

Nedsatt njurfunktion, eller uppenbar risk för nedsatt njurfunktion (eGFR <30ml/min), förhöjda levervärden (2 x referens), tidigare hjärnblödning utan stark indikation för behandling, okontrollerad hypertoni, trombocytopeni (<75 x 10⁹/l), amning, missbruksproblematik, mekanisk hjärklaff och aktuell VTE.

Kliniska situationer där dabigatran – etexilat användes

Behovet att ta fram praktiska råd har ansetts vara stort för Pradaxa. I de kliniska situationer som beskrivs är råden framtagna utifrån presenterade studier, bedömning och råd från US Food and Drug Administration (FDA) och European Medical Agency (EMA) samt klinisk erfarenhet och konsensusdiskussioner i arbetsgruppen samt efter konsultation av kollegor både inom landet och utomlands.

Få av dessa kliniska situationer är utvärderade i studieprogrammen men är vanliga kliniska situationer i den reguljära sjukvården.

Rekommendationerna är skrivna kortfattat för att de enkelt skall kunna användas i klinisk praxis, i bifogad referenslista finns den bakgrundsdokumentation som finns tillgänglig 2011-05-17. Dokumentet och rekommendationerna kommer hela tiden att uppdateras när ny information framkommer.

I dokumentet har vedertagna förkortningar använts.

Dessa rekommendationer gäller för patienter som behandlas med dabigatran (Pradaxa) på indikationen primär och sekundär prevention av systemisk tromboembolism vid förmaksflimmer.

2. Kirurgi

	Klinisk situation	Rekommendation
1	Akut operation (inom 1-2 timmar)	<ol style="list-style-type: none"> 1 Kontakta koagulationsjour 2 Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, Trombocyter och Hb 3 När togs sista dosen dabigatran? 4 Erfaren kirurg om möjligt, specialistfall 5 Tidig kontakt med blodcentral <p>Det är stor risk för komplicerande blödning. Försök att optimera hemostas, reversera effekten av dabigatran med PCC och monitorera enligt nedan (tabell 2 samt faktaruta 2).</p>
2	Halvakut kirurgi (inom 2-12 timmar)	<ol style="list-style-type: none"> 1 Kontakta koagulationsjour 2 Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, Trombocyter och Hb 3 När togs sista dosen dabigatran? <p>Bedöm njurfunktion, APTT, Operationen bör skjutas upp, helst en halveringstid d.v.s. 12-18 h beroende på eGFR eller tills APTT normaliserats (tabell 2). Samtidig annan typ av antikoagulantia eller behandling med trombocythämmande läkemedel bör om möjligt reverseras.</p>
3	Elektiv kirurgi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vid större kirurgi görs uppehåll med dabigatran enligt följande (se tabell 1 s 23) <ul style="list-style-type: none"> eGFR > 80 uppehåll 2 dygn eGFR 50-80 uppehåll 2 dygn eGFR 30-50 uppehåll 4 dygn eGFR < 30 uppehåll minst 5 dygn <p>Profylax mot venös trombos enligt sedvanliga rutiner börjas företrädesvis inom 6 timmar postoperativt. Behandling med dabigatran kan återupptas postoperativt på tredje dygnet om inte ökad blödningsrisk föreligger. 150 mg x 2 eller 110 mg x 2.</p> 2. Vid mindre kirurgi görs uppehåll med dabigatran enligt följande (se tabell 1 s 23).

		<p>eGFR > 80 uppehåll 1 dygn eGFR 50-80 uppehåll 1 dygn eGFR 30-50 uppehåll 2 dygn eGFR < 30 uppehåll minst 5 dygn</p> <p>Dabigatran kan återinsättas dagen efter operationen om ingen ökad blödningsrisk föreligger. Inget LMH rekommenderas. Detta är en patientgrupp som ej ska strykas från operationsschemat.</p>
4	Thorax kirurgi	Se punkt 3.
5	Kärlkirurgi	Se punkt 3.
6	Bridgingsituationer (uppehåll) pga. stor risk för blödning	CHADS \geq 4 överväg LMH (låg molekylärt heparin) om uppehållet blir långvarigt >7-10 dagar t.ex. postoperativt

3. Anestesi

Klinisk situation	Rekommendation
7	Regional anestesi hos patienter med dabigatran
8	Spinal/epiduralanestesi under pågående behandling med dabigatran mot förmaksflimmer

4. Mindre kirurgi/tandläkaringrepp

Klinisk situation	Rekommendation
9	Scopier med eller utan biopsi
1. Utan biopsi ingen åtgärd. 2. Med biopsi hanteras som mindre kir, se tabell 1	
10	Punktioner/biopsier/i.m./i.a. Central ven kateter (CVK), Port a Cath inläggning
Hanteras som mindre kir, se tabell 1	
11	Tandsten och tandutdragning
1. Behåll dabigatran En kompress fuktas i Cyklokapron (1 brustablett 1 gram löses i ca 10 ml vatten) och appliceras över operationsområdet. Patienten bör bita på den under 1 timme. Sköljning med Cyklokapronlösning bör undvikas då det kan skölja bort koaglet. 2. Undvik varm dryck första dygnet.	
12	Större tandingrepp
Hanteras som mindre kir, se tabell 1	

5. Olika medicinska åtgärder med dosjustering

	Klinisk situation	Rekommendation
13	Lumbalpunktion	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
14	Kristabiopsi	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
15	Akupunktur	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
16	Pleuratappning	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
17	Tatuering	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
18	Pacemaker dosa, event recorder	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
19	EMG	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
20	Kataraktoperation	Ingen åtgärd
21	Prostatabiopsi	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
22	Leverbiopsi	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
23	Transesophagealt EKG/ultraljud	Ingen åtgärd
24	Hjärtkatetrisering	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
25	Hudexcision	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
26	Angiografi	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
27	Botoxinjektioner	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
28	Vagel eller ögonlocksoperation	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
29	Delhudstransplantation	Hanteras som mindre kir, se tabell 1
30	ECT (elektrokonvulsiv behandling)	Hanteras som mindre kir, se tabell 1

6. Kardiologi

	Klinisk situation	Rekommendation
31	PCI och Trippelbehandling	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sätt ut som vid elektiv mindre kirurgi (om möjligt), tabell 1 2. Efter stent: om fortsatt indikation finns för antikoagulation så är warfarin mest studerat. Väljes dabigatran : Ge trippelbehandling med ASA, ADP-receptorhämmare och dabigatran 110 mg x 2 i 1 månad. Därefter dabigatran och ASA. Efter 1 månad kan den högre dosen dabigatran 150 mg x 2 övervägas om patienten har hög trombosrisk. 3. Undvik DES för patienter med indikation för dabigatran.
32	Akut koronart syndrom	<ol style="list-style-type: none"> 1. NST-ACS: Sätt ut dabigatran. Ge ASA och ADP-receptorhämmare direkt. Efter 12 t (om GFR <30, vänta 24 t), ge subkutan antikoagulation (fondaparinux eller LMH). 2. NST-ACS som går direkt till angio/PCI: Sätt ut dabigatran. Ge ASA och ADP-receptorhämmare direkt. Ge lågdos och viktjusterat heparin (70U/kg) eller bivalirudin. 3. STEMI med primär PCI: Sätt ut dabigatran. Ge ASA och ADP-receptorhämmare direkt. Ge lågdos och viktjusterat heparin (70U/kg) eller bivalirudin, ev med tillägg av GpIIbIIIa-hämmare. 4. STEMI med trombolys (överväg PCI om detta är möjligt): Sätt ut dabigatran. Ge ASA och ADP-receptorhämmare. Analysera APTT PK(INR), kreatinin, eGFR. Tablett intag < 3 timmar ev avstå, värdera risk nytta med trombolys. Avstå från övrig antikoagulantia. OBS, inga studier som stödjer trombolys under pågående dabigatranbehandling finns.
33	Elkonvertering	<p>Går att genomföra efter ≥ 3 veckors kontinuerlig dabigatran 150 mg x 2 eller 110 mg x 2, behandling med antikoagulantia ska fortsätta minst fyra veckor efter elkonvertering</p>

7. Neurologi/Stroke/Hjärnblödning

Klinisk situation	Rekommendation
34	Embolisk ischemisk stroke 1. Akut prov för APTT , PK(INR) för att avgöra om behandling pågår och gradera antikoagulantiaeffekt.
35	Trombolys vid akut ischemisk stroke Vetenskapliga data saknas, men bedömning enligt Rädda hjärnan. 1. Anamnes 2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, 3. När togs sista dosen dabigatran? Trombolys kan övervägas om normala värden och nyttan överväger risken. OBS, inga studier som stödjer trombolys under pågående dabigatranbehandling finns. Om APTT är förlängd eller tablettintag har varit inom inom 3-4 timmar avrådes från trombolys. (tabell 2). OBS: Finns möjlighet till kateterintervention kan detta övervägas
36	Intracerebral blödning 1. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin 2. Dabigatran utsättes och koagulationseffekten reverseras och monitoreras. (tabell 1) 3. Kontakta koagulationsjour 4. NovoSeven, om ej tillgängligt överväg PCC (faktaruta 2) (vg. se antidot sidan 6.)

8. Blödning/risk för blödning

	Klinisk situation	Rekommendation
37	Akut gastrointestinal blödning	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dabigatran utsättes tills blödningskälla lokaliserad och åtgärdad. 2. Därefter ställningstagande till fortsatt dabigatran eller alternativt medel. 3. Om återinsättande bör dabigatran 110 mg x 2 övervägas
38	Mindre blödning från ställen som lätt kan blodstillas mekaniskt typ mindre näsblödning (slutar med t.ex kompression inom några minuter), sårskada eller enstaka tillfälle av blod i urin (skall emellertid utredas)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uppehåll med dabigatran 1-2 doser. 2. Kreatinin, APTT, PK(INR), eGFR. (tabell 1) 3. Om blödningen upphör återstart
39	Utredning av anemi orsakad av blödning, blod i avföringen, blödning från underlivet, från urinvägar eller hemoptys	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dabigatran bör utsättas tills blödningsorsak klarlagd och eventuellt åtgärdad vilket bör ske med förtur. 2. Alternativt byte till lägsta dos eller antikoagulantia för vilket det finns större erfarenhet.
40	Anemi som inte är orsakad av blödning eller är av oklar natur	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dabigatran bör utsättas tills orsak till anemin är klarlagd 2. Alternativt byte till lägsta dos eller annat antikoagulantia för vilket det finns större erfarenhet. <p>Anemi är en allmän riskfaktor för blödningskomplikation under antikoagulantibehandling och indikation för fortsatt dabigatran bör omprövas och minsta dos användas.</p>
41	Riklig menstruation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uppmana patienten att köpa tranexamsyra på apoteket. 2. Se över att antikonceptionsmedel är optimalt.
42	Kraftigt trauma mot huvud, större muskelgrupp med risk för kompartmentsyndrom, thorax eller buk	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uppmana patienten att söka akutmottagning 2. Uppehåll med dabigatran en eller två doser Vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/min) uppehåll två eller tre doser 3. Behåll patienten för förlängd observation, 24 h, överväg datortomografi. 4. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin

9. Immobiliserade patienter/cancer patienter

	Klinisk situation	Rekommendation
43	Immobiliserade patienter på vårdavdelning	<ol style="list-style-type: none">1. Behåll dabigatran. Om blödningsrisk föreligger sätt ut dabigatran.2. Monitorera njurfunktionen
44	Cancerpatienter (dvs. om patienten får cancer)	<ol style="list-style-type: none">1. Behåll dabigatran2. Monitorera njurfunktionen3. Värdera cytostatika behandlingen i relation till antikoagulationsbehandlingen ev sänka dosen av dabigatran.

10. Byte mellan olika antikoagulantia

Klinisk situation	Rekommendation
45	<p>När byta ett antikoagulantia mot ett annat?</p> <p>Efter en ischemisk stroke med waran och terapeutiskt INR kan man överväga att byta till dabigatran om njurfunktion normal.</p> <p>Efter en ischemisk stroke med dabigatran kan dosen justeras eller byta till annat antikoagulantia övervägas.</p> <p>Efter en intracerebral blödning under waranbehandling och stark indikation för fortsatt antikoagulantibehandling kan dabigatran vara en behandlingsmöjlighet.</p> <p>Vid stark indikation för antikoagulantia och mycket svängande PK (INR) trots kontroller på AK-central med god följsamhet kan dabigatran vara ett alternativ.</p> <p>Hos patienter med hög blödningsrisk kan dabigatran 110mgx2 övervägas.</p>
46	<p>Byte till och från Waran</p> <p>1. Vid byte från dabigatran till warfarin</p> <p>eGFR > 50 ml/min Påbörja warfarinbehandling på vanligt sätt 2-3 dagar innan behandling med dabigatran avslutas</p> <p>eGFR 31-50 ml/min Påbörja warfarinbehandling 1 dag innan behandling med dabigatran avslutas</p> <p>eGFR 15-30 ml/min Påbörja warfarinbehandling 1 dag efter behandling med dabigatran avslutas</p> <p>eGFR < 15 ml/min Dabigatran är kontraindicerat, risk för blödning finns. Kontakta koagulationsexpertis.</p> <p>2. Vid byte från warfarin till dabigatran</p> <p>Avsluta warfarinbehandlingen och starta med dabigatran när PK(INR) är lägre än 2.0</p>
47	<p>Byte till och från heparin/LMH</p> <p>1. Vid byte från dabigatran till heparin/LMH</p> <p>eGFR > 30 vänta 12 timmar innan behandling med heparin/LMH påbörjas</p> <p>eGFR < 30 vänta 24 timmar innan behandling med heparin/LMH påbörjas</p> <p>2. Vid byte från heparin/LMH till dabigatran</p> <p>Ge första dosen dabigatran 0-2 timmar innan nästa dos LMH var planerad eller 0-2 timmar efter att heparininfusion avslutas.</p>

11. Intoxikationer/Överdoser/Interaktioner

Klinisk situation	Rekommendation
48 Accidentell överdos (dubbel eller tredubbel dos av misstag)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uppehåll med dabigatran en eller två doser. 2. Vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/min) uppehåll två eller tre doser.
49 Intoxikation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sjukhusfall 2. Vårdnivå; intensivvård eller akutvårdsavdelning 3. Blodgruppering 4. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin , eGFR och blodstatus. 5. Kontakta koagulationsjour 6. Aktivt kol om tablettintag < 2 timmar <p>Om påtagligt förlängda värden för APTT och PK(INR) med blödningssymtom, reversera med PCC i första hand (faktaruta 2) och följ utvecklingen under närmaste 4-10 dyggen, beroende av njurfunktion.</p> <p>Om påtagligt förlängda värden för APTT och PK(INR) utan blödningssymtom aktiv expektans i första hand och följ utvecklingen under närmaste 4-10 dyggen, beroende av njurfunktion, regelbunden mätning av APTT, PK(INR).</p> <p>Hemodialys kan vara en möjlighet.</p> <p>Optimera blodtryck och andra hemostasparametrar.</p> <p>Aktivt kol inom 2 timmar efter tablettintag kan vara en möjlighet.</p>
50 Interaktioner med andra läkemedel inklusive värktabletter	<ol style="list-style-type: none"> 1. Undvik kombinationen med långvarig NSAID behandling (korta behandlingar går bra) Kontrollera njurfunktion om dessa kombinationer ges. 2. Undvik kombination med rifampicin. Kontrollera njurfunktion om dessa kombinationer ges. 3. Undvik kombination med andra antitrombotiska läkemedel som LMH, heparin, trombolysmedel, warfarin. 4. Reduktion av dos kan behövas vid följande kombinationer, verapamil, klaritomicin. Kontrollera njurfunktion om dessa kombinationer ges. 5. Verapamil: dos justering till 110 mgx2 , Amiodarone ingen dos justering vid flimmerindikationen, Dronedarone: för lite data, för närvarande rekommenderas inte samtidig användning. 4. Naturläkemedel som innehåller johannesört ska undvikas.

51	Interaktioner med födoämne och alkohol	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="730 219 1310 286">1. Inga kända interaktioner med födoämne och alkohol finns ännu rapporterade.<li data-bbox="730 286 1337 353">2. Patienterna uppmanas att leva som vanligt med en allsidig kost och måttligt med alkohol.
----	--	---

12. Uppföljning/Följsamhet

	Klinisk situation	Rekommendation
52	Följsamhet	<ol style="list-style-type: none">1. Kapslarna tas två gånger om dagen, vid ungefär samma tidpunkt morgon och kväll.2. Kapslarna får ej tuggas, krossas eller öppnas och skall förvaras i originalförpackningen (ej dosett/-dispensär) pga. att kapseln är fukt känslig.
53	Glömd dabigatran kapsel	Vid glömd kapsel <ol style="list-style-type: none">1. Mer än 6 timmar kvar till nästa dos tas kapseln2. Mindre än 6 timmar hoppas den glömda dosen över
54	Patientinformation	<ol style="list-style-type: none">1. Patientbroschyr finns att beställas från Boehringer-Ingelheim.2. Muntlig information till alla patienter som sätts in på dabigatran.3. Denna ska innehålla syfte med behandlingen, risker/vinster, blödning/blodpropp, vad göra vid blödningar, biverkningar (GI- symtom), värk-tabletter, kost, alkohol, operationer, ingrepp, uppföljning, njurfunktion, fertila kvinnor, graviditet och vad göra vid glömd dos. Vid gastro-intestinala symtom relaterade till dabigatran rekommendera intag tillsammans med måltid Denna information beräknas ta cirka 15-20 minuter.
55	Informationskort	<ol style="list-style-type: none">1. Informationskort tillhandahållas och delas ut till patienterna. Denna innehåller information om dabigatran och patienterna ska uppmanas att alltid ha denna med sig.

56	Uppföljning	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uppföljning i kvalitetsregister 2. Patientinformation registreras 3. Indikationen för dabigatran omprövas 1 gång/år och ställningstagande till ev. dosjustering görs 4. eGFR följs var 3, 6 eller 12:e månad beroende på utgångsvärde. 5. Komplikationsregistrering årligen; OBS Glöm ej rapportering av biverkan till Läkemedelsverket
57	Effekter av nya orala antikoagulantia på vanliga koagulationsanalyser	<p>Equalis expertgrupp i koagulation har studerat effekter av dabigatran på vanliga koagulationsanalyser, in vitro.</p> <p>Sannolikt kan alla koagulationsanalyser som bygger på trombinbildning påverkas vilket gör det olämpligt att utföra trombosutredning om patienten behandlas med dabigatran.</p> <p>Effekter av dabigatran (tabell 2) Förväntat dalvärde är ca 50 µg/L , toppvärde 100-300 µg/L. APTT var förlängd för alla i Sverige förekommande reagens redan vid 100 µg/L Effekterna av dabigatran är små på PK(INR), nästan alla resultat inom referensintervallet vid 100 µg/L.</p> <p>Om en patient som behandlas med dabigatran har en APTT >90 sekunder och ett Owren PK(INR) >1,5 eller Quick-PT INR >2 bör man överväga om patienten overdoserat och/eller ackumulerat dabigatran.</p>
58	Provtagning inför start med dabigatran (Pradaxa)	Hemoglobin, Trombocyter, APTT, PK(INR), s-kreatinin eller cystatin C samt beräkning av eGFR (faktaruta 1) och leverprover.

13. Beräkning eGFR

Faktaruta 1. Beräkning av eGFR

För att rätt kunna bedöma en patients njurfunktion och rätt dosera ett njurutsöndrat läkemedel eller kontrastmedel krävs kunskap om patientens glomerulära filtrationshastighet (GFR).

Denna kan bestämmas genom invasiva procedurer t. ex. mätning av plasma-clearance av inulin, iohexol eller 51Cr-EDTA. Sådana procedurer är dyra, tidskrävande och inte helt utan risker för patienten. Det har därför konstruerats GFR-prediktionsekvationer baserade på halterna i plasma eller serum av cystatin C och/eller kreatinin. Vid dosering av läkemedel kan den absoluta glomerulära filtrationen behöva beräknas.

Hänvisas till ; <http://www.egfr.se/eGFRse.htm>

Tabell 1. Dabigatran i samband med kirurgi och andra invasiva procedurer

eGFR ml/tim	< 30	30-50	50-80	>80	Op-dagen	
Utsättning dabigatran Större kir	> 5 dygn	4 dygn	2 dygn	2 dygn	0 dabigatran	Återinsättning 3:e dygnet 150 mg x 2 110 mg x 2
LMH					6 timmar efter op	
Utsättning dabigatran Mindre kir	>5 dygn	2 dygn	1 dygn	1 dygn	0 dabigatran	Återinsättning Dagen efter op av tidigare dos
LMH					Behövs ej ges	

LMH kan vara aktuellt till patienter som bedömes ha stor risk för venös trombos postoperativt fram tills återinsättandet av dabigatran som kan ske på 3:e dygnet enl. tabell 1. Dosen av LMH ska då vara profylaxdosen.

14. APTT/PK(INR)

Tabell 2. Dabigatran och förväntade effekter på APTT och PK(INR) vid olika koncentrationer av läkemedlet

	Dabigatran ($\mu\text{g/l}$)	50	200	400	800	1000
	Normal värde					
APTT	35-40 s	45 (40-54)	63 (55-71)	65-80	70-120	90-140
INR	0.8-1.2	0.9-1.1	1.1-1.2	1.1-1.5	1.2-2.5	1.4-4.5

APTT får anses ha ett normal värde ≤ 40 sekunder i Sverige, PK(INR) har ett normalvärde 0.8-1.2. Behandlingsnivåer av dabigatran; dalvärde $50\mu\text{g/l}$ och topp värde $100-300\mu\text{g/l}$ (terapeutisk dos). Tabellen illustrerar hur APTT och PK(INR) förändras vid olika koncentrationer av dabigatran. Värden skall endast användas i akuta situationer för att ge en indikation på läkemedlets koncentration. Vid normal APTT kan låga koncentrationer av dabigatran föreligga i plasma $< 50\mu\text{g/l}$. (In vitro data ref: 1).

15. Hantering av allvarlig blödning

Faktaruta 2.

Allvarlig eller livshotande blödning associerad med dabigatran

A. Trauma eller behov av akut kirurgi inom 1-2 timmar eller annan allvarlig blödning tex GI-blödning

1. Tag APTT och PK(INR), kreatinin och bedöm patientens njurfunktion (eGFR)
 - övrig provtagning efter lokal rutin
 - Om APTT och PK(INR) är normala är dabigatrankoncentrationen låg och någon specifik åtgärd med faktorkoncentrat krävs ej
 - Om dabigatran dos tagits de senaste 3 -4 timmarna kan APTT o PK(INR) vara normala trots effekt av läkemedlet varför det i denna situation kan vara aktuellt med Protrombin-komplexkoncentrat (PCC)
 - Om APTT är förlängd och PK(INR) är förhöjt kan koncentrationen uppskattas enligt tabell 2
 - Om APTT och PK(INR) ej kan inväntas och reversering nödvändig direkt till punkt 2 nedan
2. Protrombinkomplexkoncentrat (PCC) – Ocplex® eller Confidex® (vg. se antidot sidan 6.)
 - < 15 timmar sedan senaste dabigatrandos ges 1000E – Ocplex® eller Confidex®
 - 15-24 timmar sedan senaste dabigatrandos ges 500 E – Ocplex® eller Confidex®
 - Ny provtagning efter 10-15 minuter efter injektion och ytterligare – Ocplex® eller Confidex® kan bli aktuellt beroende på det kliniska svaret och laboratorieanalysen.

B. Hjärnblödning (OBS speciellt viktigt vid mindre blödning och vaken patient)

1. Tag APTT och PK(INR), kreatinin och bedöm patientens njurfunktion (eGFR)
 - övrig provtagning efter lokal rutin
 - Om APTT och PK(INR) är normala är dabigatrankoncentrationen låg och någon specifik åtgärd med faktorkoncentrat krävs ej
 - Om dabigatran dos tagits de senaste 3 -4 timmarna kan APTT o PK(INR) vara normala trots effekt av läkemedlet varför det i denna situation kan vara aktuellt med rekombinant faktor VIIa
 - Om APTT och PK(INR) är förlängda kan koncentrationen uppskattas enligt tabell 2
 - Om APTT och PK(INR) ej kan inväntas (dvs sannolikheten för CNS blödning stor) och reversering nödvändig direkt till punkt 2 nedan om intag av dabigatran < 15 timmar.
2. Rekombinant faktor VII a (rVIIa) – NovoSeven® (vg. se antidot sidan 6.)
 - < 15 timmar sedan senaste dabigatrandos ges 100 µg/ kg (avrundas uppåt till lämplig förpackning) – NovoSeven®
 - 15-24 timmar sedan senaste dabigatrandos ges 50 µg/ kg (avrundas uppåt till lämplig förpackning) – NovoSeven®
 - Ny provtagning efter 10-15 minuter efter injektion och ytterligare – NovoSeven® kan bli aktuellt beroende på det kliniska svaret och laboratorieanalysen.
 - Förpackningar av NovoSeven® finns i 1 mg, 2 mg, 5 mg och 8 mg.
 - Exempel en patient vägande 80 kg skall då erhålla 8 mg NovoSeven om < 15 timmar efter senaste dosen dabigatran.

16. Arbetsgrupp

Sammanfattande / Ordförande i arbetsgruppen

Peter J Svensson Docent Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö

Kontaktperson: peter.svensson@med.lu.se

Arbetsgruppen har bestått av:

SSTH's representanter

- Peter J Svensson Docent Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö
- Camilla Nilsson Leg. Sjuksköterska Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö
- Birgitta Söderström Biomedicinsk analytiker AK-mottagningen Karlskoga lasarett
- Hans Johnsson Överläkare Docent Karolinska sjukhuset Solna
- Anders Själänder Överläkare Docent, sekreterare i SSTH, Sundsvalls sjukhus

Specialistföreningarnas representanter

- Klinisk kemi: Tomas Lindahl Professor Linköping
- Kärlkirurgi: David Bergqvist Professor emeritus Akademiska sjukhuset Uppsala
- Neurologi: Christina Sjöstrand Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
- Kardiologi: Tord Juhlin Överläkare Kardiologen Skånes Universitetssjukhus Malmö, David Erlinge Professor Kardiologen Skånes Universitetssjukhus Lund
- Hematologi: Jan Astermark Överläkare Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö
- Internmedicin: Leif Lapidus Överläkare, docent, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

17. Referenser

1. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Hillarp A; Expert Group on Coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden Effects of the oral, direct thrombininhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011 Feb 1;105(2):371-8. Epub 2010 Nov 23
2. Cabral KB, Ansell J, Hylek EM. Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. *J Thromb Haemost.* 2011 Mar;9(3):441-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04179.x.
3. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27. Epub 2010 Mar 29. Review
4. FDA approval of dabigatran <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory>
5. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011 Jan 18;123(2):131-6.
6. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010 Sep 18;376(9745):975-83.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigator Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1877.
8. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Sep-Oct;15 Suppl 1:9S-16S
9. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Apr 1;49(4):259-68
10. Pradaxa (dabigatran etexilate) - kompletterande monografi Läkemedelsverket; <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografiervarderingar/Humanlakemedel-/Pradaxa-dabigatran-etexilate---kompletterandemonografi>

