

Antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer – behandlingsrekommendation

Huvudbudskap

- Alla patienter med förmaksflimmer och förhöjd risk för ischemisk stroke bör få behandling med OAK (orala anti-koagulantia), det vill säga NOAK (Non-vitamin K Orala AntiKoagulantia) eller warfarin. Riskvärdering med CHA₂DS₂-VASc syftar primärt till att identifiera patienter som har så låg risk för ischemisk stroke att behandling med antikoagulantia bör avstås, och beslutet ska omprövas vid regelbundna kliniska kontroller.
- Vid nyinsättning av orala antikoagulantia till patienter med förmaksflimmer rekommenderas NOAK före warfarin på grund av visad lägre dödlighet och minskad risk för allvarliga blödningar, inkluderande hjärnblödning. Undantag är patienter med mekanisk klaff, minst måttlig mitralisstenos eller allvarligt nedsatt njurfunktion, där endast warfarin ska användas.
- Trombocythämning ska inte användas som strokeskydd vid förmaksflimmer. Trombocythämmare ger ett avsevärt sämre skydd än orala antikoagulantia mot ischemisk stroke och har lika hög blödningsrisk.
- Under pågående eller planerad graviditet är NOAK och warfarin kontraindicerade eller ej rekommenderade. Under amning kan warfarin användas, medan NOAK är kontraindicerade.
- All oral antikoagulantibehandling (NOAK och warfarin) kräver regelbunden klinisk uppföljning. Denna bör inkludera genomgång av allmän hälsosituation med bedömning av riskfaktorer för stroke och blödning, kontroll av blodtryck, blodstatus och uppskattad njurfunktion, samt genomgång av övrig medicinering med risk för interaktioner, patientens följsamhet till behandlingen, eventuella biverkningar och övriga sjukdomar.
- Vid allvarlig blödning eller inför invasiv åtgärd med hög blödningsrisk, där det inte finns tid att avvakta den avklingande effekten av OAK, kan den antikoagulerande effekten reverseras. För den direkta trombinhämmaren dabigatran finns specifik antidot, och för faktor Xa-hämmarna finns viss klinisk erfarenhet och viss dokumentation avseende reversering med protrombinkomplexkoncentrat. Warfarin reverseras i akuta fall med protrombinkomplexkoncentrat och K-vitamin intravenöst.
- Vid kortvarigt uppehåll av antikoagulation i samband med kirurgi/invasiva åtgärder hos patienter med NOAK eller warfarin som strokeprofylax vid förmaksflimmer, rekommenderas inte rutinmässig överbryggande behandling med lågmolekylärt heparin (LMH).
- Inför blodiga standardingrepp i munhålan (tandextraktioner, implantatoperationer, biopsier) bör NOAK eller warfarin i normalfallet inte sättas ut. Eventuell blödning ska istället åtgärdas med lokalt hemostatikum, suturering och tranexamsyra lokalt. Mer omfattande ingrepp bör handläggas av tandläkare med kunskap och rutiner för hanterande av eventuella blödningskomplikationer.
- Inför elektiv elkonvertering eller flimmerablation ska alla patienter förbehandlas minst tre veckor med ett OAK. Detta gäller även patienter utan riskfaktorer för ischemisk stroke. För patienter med riskfaktorer för ischemisk stroke ska behandling fortgå tills vidare, även efter omslag till sinusrytm. För patienter utan riskfaktorer för stroke ska behandling fortgå minst fyra veckor efter elkonvertering och två månader efter ablation.

Inledning

Den 26–27 maj 2016 arrangerade Läkemedelsverket ett expertmöte där antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer diskuterades. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, tillsammans med experter från Läkemedelsverket. Mötet planerades i samråd med Socialstyrelsen, som i de nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård (utgivna hösten 2015) inkluderar riktlinjer för antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer. Socialstyrelsens nationella riktlinjer riktar sig främst till beslutsfattare inom hälso- och sjukvården. Därför bedömdes det föreligga ett behov av praktiskt tillämpbara behandlingsriktlinjer för kliniker i mötet med förmaksflimmerpatienter i den kliniska vardagen.

Tromboemboliska komplikationer vid förmaksflimmer,

varav ischemisk stroke är den dominerande, kan förebyggas med antikoagulantibehandling, där vitamin K-antagonister, i Sverige främst warfarin, länge har haft en dominerande roll. De senaste åren har en ny grupp direktverkande orala antikoagulantia godkänts som profylax mot stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer. De nyare läkemedlen blev kända under samlingsbegreppet NOAK – Nya Orala AntiKoagulantia eller Non-vitamin K Orala AntiKoagulantia (i internationell litteratur *NOAC – Novel Oral AntiCoagulants* eller *Non-vitamin K Oral AntiCoagulants*). På senare tid har även begreppet DOAK – Direktverkande Orala AntiKoagulantia – börjat användas. I nuläget är dock NOAK ett etablerat begrepp, varför vi har valt att använda det i denna behandlingsrekommendation.

Behandlingsrekommendationen är baserad på bakgrunds-dokument, som innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av området antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer, samt på produktresuméerna för de olika orala antikoagulantia.

Om förmaksflimmer

Förmaksflimmer är vanligt förekommande och dessutom underdiagnosticerat. Särskilt vanligt är det bland äldre, och hos patienter med tidigare stroke, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt. Förmaksflimmer förekommer också oftare vid högt blodtryck, diabetes, kronisk njursjukdom, hyper- och hypotyreos, obesitas, obstruktivt sömnapné syndrom, KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom), rökning samt alkoholmissbruk. Paradoxalt nog förefaller det också som om fysiskt vältränade individer löper ökad risk att utveckla förmaksflimmer. På grund av den höga prevalensen av åkomsten bör diagnosen förmaksflimmer alltid övervägas i dessa grupper. Hos patienter med ischemisk stroke eller TIA (Transitorisk Ischemisk Attack) ska tidigare icke-diagnosticerat förmaksflimmer noggrant efterforskas. För mer detaljerad beskrivning av epidemiologi och naturlärförlopp hänvisas till bakgrunds-dokumentet [Epidemiologi och riskkategorisering](#).

I studier förekommer ofta begreppet "icke-valvulärt förmaksflimmer". Med det avses att det varken föreligger mekanisk hjärklaff eller mitralisstenos av minst måttlig grad, det vill säga tillstånd med indikation för warfarinbehandling.

Strokerisk vid förmaksflimmer

Vid ställningstagande till antikoagulantibehandling likställs

- permanenta och icke-permanenta förmaksflimmer,
- förmaksflimmer och förmaksfladder (Rekommendationsgrad I/B),
- symtomatiska och icke-symtomatiska ("tysta") förmaksflimmer,
- situationsutlösta (till exempel efter hjärtkirurgi, vid sepsis, efter alkoholintag) och icke situationsutlösta förmaksflimmer.

Det är för närvarande oklart hur frekventa eller hur långvariga flimmerattacker som utgör en risk. Enligt en allmänt accepterad definition jämföras tills vidare förmaksflimmer med duration 30 sekunder eller mer med ihållande förmaksflimmer. Vid korta stickprovsmässiga EKG-registreringar kan det vara svårt att utesluta att episoden varat mer än 30 sekunder. Vid kontinuerliga registreringar via till exempel pacemaker kan man visserligen identifiera episoder som varat mer än 30 sekunder. Dock behöver enligt *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (2016)* förmaksflimmer verifieras med EKG (3).

Vid förekomst av mycket korta episoder av förmaksflimmer är sannolikt riskvärdering enligt CHA₂DS₂-VASc (Tabell I) viktigare än tidsaspekten.

Behandling med antikoagulantia bör ges till alla patienter med EKG-dokumenterat förmaksflimmer och riskfaktorer för ischemisk stroke. Riskstratifieringen syftar i första hand till att identifiera patienter som har så låg risk för ischemisk stroke att man bör avstå från behandling. Denna bedömning ska omprövas vid regelbundna kliniska kontroller.

Riskfaktorer för ischemisk stroke och blödning

Risken för ischemisk stroke och systemisk embolism bör skattas med CHA₂DS₂-VASc-poäng (Rekommendationsgrad I/A), se Tabell I. De starkaste riskfaktorerna för ischemisk stroke är hög ålder och tidigare ischemisk stroke.

Risken för ischemisk stroke utan antikoagulantibehandling är nästan alltid större än risken för blödning vid antikoagulantibehandling. Den absoluta nyttan med behandling är i de flesta fall större hos äldre och sjukare än hos yngre och friskare individer.

Risken för blödning är ökad hos äldre och hos patienter med tidigare allvarlig blödning (till exempel intracerebral blödning), anemi, njursvikt eller okontrollerad hypertoni. Följande riskfaktorer för blödning bör identifieras och om möjligt korrigeras:

- hypertoni,
- läkemedel som ökar risken för blödning, såsom trombocythämmare och NSAID,
- överdriven alkoholkonsumtion,
- anemi,
- labila PK(INR)-värden eller tid i terapeutiskt område < 60 % hos patienter med warfarin.

Tabell I. CHA₂DS₂-VASc-poäng.

		Poäng
C	Hjärtsvikt	1
H	Hypertoni (> 140/90 mmHg eller hypertoni-behandling)	1
A₂	Ålder ≥ 75 år	2
D	Diabetes	1
S₂	Tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism	2
V	Vaskulär sjukdom (perifer kärlsjukdom, hjärtinfarkt eller aortaplack)	1
A	Ålder 65–74 år	1
Sc	Kvinna	1

Kliniska riskpoängssystem som HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol*) och ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of atrial fibrillation*) har dålig precision för den individuella patienten och ska generellt inte användas som skäl till att avstå antikoagulantibehandling (1–3).

Indikation för antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer

CHA₂DS₂-VASc används för att bedöma om den individuella strokerisken vid förmaksflimmer är så stor att den motiverar skyddande behandling med antikoagulantia.

Indikation för antikoagulantibehandling föreligger hos (Rekommendationsgrad I/A):

- Män: CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 poäng (extrapoängen för det kvinnliga könet).

Antikoagulantibehandling bör övervägas hos (Rekommendationsgrad IIa/B):

- Män: CHA₂DS₂-VASc 1 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂-VASc 2 poäng (extrapoängen för det kvinnliga könet).

Vid beslut om behandling ska stor hänsyn tas till åldern, som är en stark riskfaktor för stroke.

Indikation för antikoagulantibehandling saknas hos (Rekommendationsgrad III/A):

- Män: CHA₂DS₂-VASc 0 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂-VASc 1 poäng (enbart kvinnligt kön).

Undantag:

Planerad konvertering eller kateterablation ska alltid för- och efterbehandlas med antikoagulantia, oavsett CHA₂DS₂-VASc poäng.

Observera att trombocythämning med till exempel acetylsalicylsyra (ASA) eller klopidogrel inte ska användas som strokeskydd vid förmaksflimmer.

Omrövning av indikationer och kontraindikationer för antikoagulantibehandling ska göras fortlöpande.

Val av strokeförebyggande behandling

Beslut om behandlingsinledning och val av orala antikoagulantia ska styras av en sammanfattande bedömning av förväntad nytta och möjliga risker för varje enskild patient. Risken för ischemisk stroke och systemisk tromboembolism ska vägas mot blödningsrisken. Vid valet av läkemedel och dos bör hänsyn tas till individuella faktorer, se Tabell II. Stor hänsyn ska tas till patientens önskemål, vilket ställer stora krav på adekvat muntlig och skriftlig information till patienten om läkemedlens effekter och biverkningar, särskilt skillnader i blödningsrisker.

”Risk för ischemisk stroke och systemisk tromboembolism ska vägas mot blödningsrisk”

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård likställer warfarin och NOAK vid pågående antikoagulantibehandling, då warfarinbehandlingen i Sverige generellt håller hög kvalitet med god genomsnittlig TTR (tid i terapeutiskt område) på cirka 70–80 %. Dock bör NOAK beaktas, särskilt vid nyinsättning, då risken för hjärnblödning med warfarin, oberoende av TTR, är högre än med NOAK. Vid nyinsättning av antikoagulantia hos de patienter som är lämpliga för NOAK, rekommenderar nya riktlinjer från *European Society of Cardiology (ESC) 2016 NOAK* före warfarin på grund av visad lägre dödlighet och minskad risk för allvarliga blödningar, inkluderande hjärnblödning (3) (Rekommendationsgrad I/A). NOAK kan också övervägas till patienter med mindre välfungerande warfarinbehandling (3) (Rekommendationsgrad IIb/A).

Vårdenheter som initierar och följer upp behandling med warfarin ska uppfylla vissa definierade kvalitetsparametrar, inklusive god TTR-kontroll (Rekommendationsgrad I/A).

Acetylsalicylsyra eller annan typ av trombocythämmande behandling rekommenderas inte som ett alternativ till antikoagulantia för skydd mot ischemisk stroke vid förmaksflimmer (Rekommendationsgrad III/A). Trombocythämmare ger ett betydligt sämre skydd än antikoagulantia mot ischemisk stroke, och medför en avsevärd blödningsrisk.

För en praktisk vägledning av faktorer som kan ha betydelse för val av läkemedel och dos vid antikoagulantibehandling, se Tabell II.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Tabell II. Antikoagulantibehandling som strokeprofylax vid förmaksflimmer: en praktisk vägledning av faktorer som kan ha betydelse för val av läkemedel och dos.

Notera att direkta jämförelser mellan olika NOAK saknas. Observera också att flera olika faktorer hos samma patient kan påverka valet av behandling.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Warfarin
Dosering	150 mg × 2 110 mg × 2 övervägs om minst ett av följande: - ålder 75–80 år - GFR 30–50 ml/min - gastrit, esofagit, gastroesofageal reflux - ökad blödningsrisk	20 mg × 1	5 mg × 2	60 mg × 1	Startdos 5–7,5 mg dagligen. Därefter med ledning av PK(INR).
Dosjustering	110 mg × 2 om: - ålder > 80 år	15 mg × 1 om: - GFR 15–50 ml/min	2,5 mg × 2 om minst två av följande: - ålder > 80 år - vikt < 60 kg - krea ≥ 133 µmol/l 2,5 mg × 2 om: - GFR 15–29 ml/min	30 mg × 1 om minst ett av följande: - GFR 15–50 ml/min - vikt ≤ 60 kg - samtidig användning av ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol	Ingen
GFR 15–30 ml/min	Kontraindicerat	Mindre bra val ^a	Mindre bra val ^b	Mindre bra val ^c	Lägre startdos, tätare PK(INR)-kontroller
GFR < 15 ml/min	Kontraindicerat	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Lägre startdos, tätare PK(INR)-kontroller
Mekanisk hjärtklaffprotes	Kontraindicerat	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Godkänd indikation
Risk för intrakraniell blödning jämfört med warfarin	Lägre	Lägre	Lägre	Lägre	Jämförande substans
Antidot**	Finns	Saknas**	Saknas**	Saknas**	Finns
Interaktioner (med vanliga läkemedel samt föda)	Få	Få	Få	Få	Många
Provtagningsfrekvens***	Låg	Låg	Låg	Låg	Hög
Dosdispensering	Ej möjligt (p.g.a. fuktkänslighet)	Möjligt	Möjligt	Möjligt	Ej möjligt
Krossbart läkemedel	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
Kan tas oberoende av tidpunkt för matintag	Ja	Nej****	Ja	Ja	Ja

^a ROCKET-studien (14) exkluderade patienter med beräknad kreatininclearance (eCrCl) < 30 ml/min.

^b ARISTOTLE-studien (15) exkluderade patienter med eCrCl < 25 ml/min.

^c ENGAGE-studien (16) exkluderade patienter med eCrCl < 30 ml/min.

* Studier saknas vid dessa tillstånd, varför NOAK inte rekommenderas.

** Det saknas studier som visat högre överlevnad vid användning av antidot. För faktor Xa-hämmarna finns fallrapporter och studier som beskriver reverserande effekt med protrombinkomplexkoncentrat (PKK). Specifik antidot mot faktor Xa-hämmarna är under utveckling.

*** Med provtagning vid NOAK-behandling avses kontroll av blodstatus respektive njurfunktion (se avsnitt om uppföljning), men ej rutinmässigt koncentrationsbestämningar av NOAK. Vid warfarinbehandling krävs regelbunden kontroll av PK(INR).

**** Biotillgängligheten ökar från knappt 70 % till nästan 100 % vid samtidigt intag av föda.

Faktorer att särskilt beakta vid val av orala antikoagulantia

- **Nedsatt njurfunktion:**
Data och klinisk erfarenhet är begränsade för NOAK hos patienter med förmaksflimmer och gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min). NOAK rekommenderas därför inte som strokeprofylax vid förmaksflimmer generellt till denna patientgrupp.
- **Mekanisk klaff/mitralisstenos:**
Till patient med mekanisk klaff eller mitralisstenos (minst måttlig) ska endast warfarin väljas som antikoagulantibehandling (Rekommendationsgrad I/B). NOAK är kontraindicerade eller rekommenderas inte (Rekommendationsgrad III/B för mekanisk klaff, Rekommendationsgrad III/C för mitralisstenos).
- **Graviditet och amning:**
NOAK är kontraindicerade under hela graviditeten (Rekommendationsgrad III/C) och warfarin under graviditetens första trimester och sista fyra veckor. Istället kan lågmolekylärt heparin (LMH) ges (Rekommendationsgrad I/B).
Warfarin kan användas under amning, NOAK är kontraindicerade under amning.

- **Hög/låg kroppsvikt:**
Till patienter med extremt hög eller låg kroppsvikt kan det vara rimligt att välja warfarin på grund av osäkerhet om standarddosering av NOAK ger tillfredsställande effekt. Koncentrationsbestämning av NOAK kan vara av värde.
- **Antidot/reversering:**
För dabigatran och warfarin finns antidot tillgänglig vid blödning eller brådskande ingrepp där den antikoagulerande effekten behöver reverseras. Emellertid saknas studier som visat att dessa har effekt på överlevnad.

Allmänna överväganden

Tillstånd då NOAK respektive warfarin inte rekommenderas eller är kontraindicerade visas i Faktaruta 1.

Speciella patientgrupper

Anemi eller tidigare gastrointestinal blödningsproblematik

Patienter med anemi har i studier av antitrombotisk behandling en ökad risk för blödning och komplikationer, varför orsaken till anemi alltid ska klarläggas innan behandling med orala antikoagulantia påbörjas.

Gastrointestinal blödning i sjukhistorien utgör också en riskfaktor. Även här är det viktigt med diagnostik och att orsaken till blödning i möjligaste mån är undanröjd innan behandling med antikoagulantia påbörjas.

Faktaruta 1. Tillstånd då NOAK respektive warfarin inte rekommenderas eller är kontraindicerade.

Sammanfattningen är baserad på produktresuméer. Produktresuméer är levande dokument som uppdateras fortlöpande, t.ex. då ny säkerhetsinformation blir känd. Inför insättande eller byte av läkemedel, konsultera alltid aktuell version av respektive läkemedels produktresumé som nås via Läkemedelsfakta på Läkemedelsverkets webbplats, www.lv.se/LMF.

Antikoagulation med NOAK eller warfarin är kontraindicerad eller rekommenderas inte vid:

- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Händelser eller tillstånd med kliniskt signifikant ökad blödningsrisk, till exempel:
 - blödningssjukdom (trombocytopeni/-funktionsdefekt, hemofili, von Willebrands sjukdom),
 - hög blödningsbenägenhet gastrointestinalt, urogenitalt eller respiratoriskt (till exempel pågående/nylig ulceration, malign tumör med hög blödningsrisk, esofagusvaricer),
 - nyligen genomgången intrakraniell blödning eller hjärn-/rygggradsskada,
 - icke åtgärdad arteriovenös missbildning eller vaskulärt aneurysm, intracerebral/-spinal vaskulär missbildning,
 - nyligen genomgången kirurgiskt ingrepp i CNS (inklusive spinalpunktion), rygggrad eller ögon,
 - okontrollerad hypertoni.
- Leversjukdom med koagulopati.
- Samtidig behandling med annat antikoagulantium.
- Se avsnitt om interaktioner.

NOAK är kontraindicerade eller rekommenderas inte vid:

- Gravt nedsatt njurfunktion:
 - kontraindikation för dabigatran: GFR < 30 ml/min,
 - rekommenderas ej för apixaban, rivaroxaban och edoxaban: GFR < 15 ml/min,
 - begränsade data för rivaroxaban och edoxaban: GFR 15–30 ml/min,
 - begränsade data för apixaban: GFR 15–25 ml/min.
- Mekanisk hjärklaffprotes eller mitralisstenos (minst måttlig).
- Graviditet och amning.

Warfarin är kontraindicerat eller rekommenderas inte vid:

- Graviditet: kontraindicerat under graviditetens första trimester och sista fyra veckor, och bör undvikas under den övriga tiden. Vid graviditet hos patient med mekanisk hjärklaff, eller indikation för warfarin av andra speciella skäl, ska specialist kontaktas.
- Svårigheter att följa angiven dosregim.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har större risk att drabbas av tromboembolisk komplikation vid förmaksflimmer, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Samtidigt har patienter med njursvikt en klart ökad risk för blödningskomplikationer. Individuell bedömning och noggrann nytta/riskvärdering för den enskilda patienten är nödvändig inför beslut om insättning av antikoagulantia som strokeprofylax till patienter med nedsatt njurfunktion. Det är av stor vikt att regelbundet bedöma patientens njurfunktion vid behandling med antikoagulantia, oavsett om patienten behandlas med warfarin eller NOAK.

Samtliga NOAK elimineras i varierande grad via njurarna. Därför måste hänsyn tas till njurfunktion vid behandling med och dosering av dessa, särskilt avseende dabigatran och edoxaban som till 80 % respektive 50 % elimineras renalt. Vid nedsatt njurfunktion med GFR < 30 ml/min är dabigatran kontraindicerat och data för apixaban, rivaroxaban och edoxaban är begränsade.

”Vid dosering av NOAK bör patientens absoluta eGFR beräknas”

Metoder för bedömning av njurfunktion

Njurfunktionen skattas genom beräkning av eGFR från plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C. Olika laboratorier och läkemedelsmoduler i landet använder olika formler för beräkning av eGFR. Det bör beaktas att man i samtliga pivotala randomiserade kontrollerade studier av NOAK använde den kreatininbaserade Cockcroft-Gault (CG)-formeln för att skatta njurfunktion. Denna formel anger njurfunktionen som absolut skattat kreatininclearance (eCrCl) i ml/min. Olika metoder för estimering av njurfunktion kan ge olika värden hos samma individ och är inte automatiskt identiska eller utbytbara. Användning av andra skattnings-

metoder än CG-formeln vid dosering av NOAK kan teoretiskt innebära en risk för överdosering, särskilt hos äldre (4). Därför rekommenderas att Cockcroft-Gault formeln används för att skatta njurfunktionen vid dosering av NOAK, främst hos äldre och personer med låg kroppsvikt, som ett komplement till andra skattningsmetoder.

Absolut eGFR vid dosering av NOAK

Vid dosering av NOAK bör patientens absoluta eGFR beräknas (ej kroppsytenormerat), i synnerhet hos patienter med kraftigt avvikande kroppsstorlek (till exempel mycket hög eller låg kroppsvikt). Vid beräkning av eGFR(kreatinin) eller eGFR(cystatin C) anger de flesta formler ett kroppsytenormerat (relativt) eGFR, med enheten ml/min/1,73 m² kroppsyta.

Patientens absoluta eGFR beräknas utifrån kroppsytenormerat eGFR med uppgift om patientens vikt och längd, enklast via en webbaserad kalkylator (till exempel www.egfr.se).

Nedsatt leverfunktion

Indikationen för antikoagulantia bör vägas mot den ökade blödningsrisken vid nedsatt leverfunktion.

NOAK

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för användning av NOAK hos patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom patienter med aktiv leversjukdom eller transaminasvärden > 2 gånger (dabigatran, apixaban, edoxaban) respektive > 3 gånger (rivaroxaban) de övre referensvärdena exkluderats från kliniska prövningar.

För patienter med transaminasvärden > 2 gånger den övre gränsen för normalvärdet rekommenderas inte dabigatran, och apixaban och edoxaban ska användas med försiktighet.

Samtliga NOAK är kontraindicerade vid leversjukdom med koagulationsrubbnings och kliniskt signifikant blödningsrisk, och vid levercirrhos med *Child-Pugh score* B–C.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Warfarin

Nedsatt leverfunktion kan ge en förstärkt effekt av warfarin. En låg startdos och noggrann monitorering rekommenderas. Warfarin är kontraindicerat vid betydande leverinsufficiens med koagulationspåverkan.

Graviditet och amning

För både warfarin och NOAK gäller att fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Om kvinnan planerar att bli gravid insätts i regel lågmolekylärt heparin (LMH) i stället för ett oralt antikoagulantium. Vid graviditet hos patient med mekanisk hjärtklaff eller indikation för warfarin av andra speciella skäl, ska specialist kontaktas.

NOAK

På grund av risken för blödning och att NOAK kan passera placentan är NOAK kontraindicerade under graviditet. I djurstudier har dabigatran, edoxaban och rivaroxaban visat reproduktionstoxisk effekt.

Det finns inga kliniska data beträffande NOAK hos barn som ammas. Uppgifter från djur indikerar att NOAK utsöndras i modersmjölk. NOAK är därför kontraindicerade under amning.

”Observera att interaktionerna skiljer sig mellan de olika NOAK”

Warfarin

Warfarin passerar placentan och kan orsaka allvarliga missbildningar, blödningar hos fostret och fosterdöd. Användning av warfarin under graviditet rekommenderas ej och är kontraindicerat under den första trimestern samt under de fyra sista veckorna av graviditeten.

Warfarin passerar över i modersmjölk, men vid terapeutiska doser förväntas ingen inverkan på barnet. Warfarin kan användas under amning.

Interaktioner

Läkemedelsinteraktioner som kan kräva dosanpassning eller byte av behandling måste noga beaktas för warfarin liksom för samtliga NOAK.

Vid antikoagulantibehandling bör patienten avrådas från samtidigt intag av växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och kosttillskott eftersom vissa produkter, till exempel Johannesört och omega-3-fettsyror, kan interagera med orala antikoagulantia.

NOAK

Generellt gäller att antalet interaktioner är färre för NOAK än för warfarin. Observera att interaktionerna skiljer sig mellan de olika NOAK. Viktiga läkemedelsgrupper att beakta vid behandling med NOAK är antimykotika, antiepileptika, proteashämmare, vissa antibiotika (till exempel makrolider och rifampicin) och vissa antiarytmika (till exempel verapamil, amiodaron och dronedaron).

För detaljerad information om viktiga interaktioner för NOAK se Tabell II i bakgrundsdokumentet **NOAK: faktor Xa-hämmare och trombinhämmare** samt respektive läkemedels produktresumé som nås via Läkemedelsfakta på Läkemedelsverkets webbplats, www.lv.se/LMF. Vid behov av samtidig behandling med interagerande läkemedel rekommenderas kontakt med relevant specialist.

Warfarin

Warfarinbehandling medför ett flertal kända risker för interaktioner, inklusive med födoämnen som innehåller vitamin K. Dock ska inga särskilda kostråd ges, utan patienterna rekommenderas att äta regelbundet och allsidigt.

Försiktighet ska iakttas vid ändring av övrig medicering. Vid in- eller utsättning eller dosjustering av läkemedel som kan interagera med warfarin krävs intensifierad monitorering av PK(INR).

Kombination med trombocythämmare

Kombinationsbehandling med antikoagulantia och trombocythämmare, till exempel efter perkutan koronar intervention (PCI) eller hjärtinfarkt, innebär alltid en ökad risk för blödning. Man bör därför eftersträva kortast möjliga tid för kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och/eller klopido­grel (Rekommendationsgrad IIa/C).

Vetenskapligt underlag för kombinationsbehandling med orala antikoagulantia och trombocythämmarna tikagrelor eller prasugrel är otillräckligt och denna kombination bör därför undvikas.

Praktiska aspekter**Praktiska råd vid insättning av NOAK eller warfarin**

Blödningsanamnes är viktigt vid start av all behandling med blodförtunnande medel. Inför nyinsättning av orala antikoagulantia bör följande blodprover tas:

- Blodstatus: B-Hb, B-TPK.
- Koagulation: P-PK(INR), P-APTT.
- Njurfunktion: P/S-Kreatinin, eGFR.
- Leverfunktion: P/S-ALAT, P/S-ALP.

Patientinformation

Patienten ska få utförlig skriftlig och muntlig information om behandlingen, individuellt anpassad till sina förutsättningar.

Följande bör ingå i patientinformationen:

- Syfte med behandlingen.
- Vikten av god följsamhet till behandlingen.
- Risker/vinster med respektive utan behandling.
- Åtgärder vid blödningar.
- Andra biverkningar.
- Värktabletter.
- Växtbaserade och naturläkemedel samt kosttillskott.
- Kost/alkohol.
- Operationer/invasiva ingrepp, inklusive tandingrepp.
- Uppföljning av behandlingen.
- Menstruation.
- Graviditet och amning.
- Åtgärder vid glömd dos.

”Patienten ska få utförlig och individuellt anpassad information”

Patientinformationen kan med fördel repeteras av en sjuksköterska som är kunnig inom antikoagulantibehandling.

Patienten ska förses med informationsbricka och kort som upplyser om behandlingen med warfarin respektive NOAK samt med uppgift om behandlande vårdenhet.

Patienter som behandlas med orala antikoagulantia (såväl NOAK som warfarin) bör tillfrågas om deltagande i nationella kvalitetsregister.

Dosering

NOAK

Studier indikerar att NOAK i klinisk praxis inte sällan ges i för låg dos. Följ doseringsrekommendationer i produktresuméerna och undvik att underdosera NOAK, då detta kan leda till minskad skyddseffekt mot ischemisk stroke. Situationer då lägre NOAK-doser rekommenderas eller bör övervägas finns beskrivna i Tabell II.

Warfarin

Målintervallet för (PK)INR ska vara 2,0–3,0 om inga särskilda skäl föreligger, som till exempel mekanisk mitralisklaff, där högre målintervall eftersträvas (vanligen 2,5–3,5). Risken för embolisk stroke ökar markant vid PK(INR) < 2, vilket innebär att ett lägre målintervall riskerar att ge sämre skyddseffekt. Äldre patienter och patienter med njursvikt eller leversvikt ska ha samma målintervall (PK[INR] 2,0–3,0) men behöver ofta en lägre dos för att uppnå detta.

Om möjligt är långa doseringsintervall på minst 4–6 veckor att föredra vid warfarinbehandling, då det minskar risken för onödiga dosjusteringar resulterande i svängande PK-värden.

Byte mellan olika antikoagulantia

Byte från warfarin till NOAK

Avsluta behandling med warfarin och starta behandling med NOAK när PK(INR) är < 2,0 (dabigatran och apixaban), respektive < 2,5 (rivaroxaban och edoxaban).

Byte mellan två NOAK

Detta har inte provats i studier. Om njursvikt inte föreligger (GFR ≥ 50 ml/min) kan det nya preparatet ges vid tidpunkten för nästa planerade dos. Om GFR < 50 ml/min bör ytterligare en halveringstid passera innan behandling med det nya preparatet påbörjas.

Byte från heparin/lågmolekylärt heparin (LMH) till NOAK

Dabigatran, apixaban, rivaroxaban

Ge första dosen 0–2 timmar innan nästa planerade LMH-dos skulle ha givits eller samtidigt som heparininfusion avslutas.

Edoxaban

Ge första dosen vid tidpunkten då nästa LMH-dos skulle ha givits eller fyra timmar efter avslutad heparininfusion.

Byte från NOAK till heparin/lågmolekylärt heparin (LMH)

Ge heparin/LMH vid tidpunkten för nästa planerade dos om njursvikt inte föreligger (GFR ≥ 50 ml/min). Vid GFR < 50 ml/min avvaktas ytterligare en halveringstid innan injektion. Vid GFR < 30 ml/min behöver sannolikt fler halveringstider förflyta innan injektion. Kontakta koagulationsexpertis vid osäkerhet.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Byte från NOAK till warfarin

Tidpunkten för insättning av warfarin beror på patientens uppskattade kvarvarande effekt av det tidigare preparatet, vilket beror på vilken grad av njurutsöndring den aktuella substansen har och patientens njurfunktion uppskattad med eGFR.

Samtliga NOAK vid GFR < 30 ml/min

Dabigatran är kontraindicerat. För faktor Xa-hämmarna är data begränsade vid GFR 15–30 ml/min och de rekommenderas inte vid eGFR < 15 ml/min. Risk för blödning finns. Kontakta koagulationsexpertis.

Dabigatran

- GFR > 50 ml/min: Påbörja warfarinbehandling tre dagar innan dabigatran avslutas.
- GFR 31–50 ml/min: Påbörja warfarinbehandling två dagar innan dabigatran avslutas.

Eftersom dabigatran kan höja PK(INR), återspeglar PK(INR) effekten av warfarin först två dagar efter avslutad dabigatranbehandling.

Apixaban, rivaroxaban, edoxaban

Påbörja warfarinbehandling under fortsatt samtidig behandling med apixaban respektive rivaroxaban i ordinarie dos eller edoxaban i halverad ordinarie dos. Efter två dagar påbörjas PK(INR)-mätningar (ska tas före nästa schemalagda dos av NOAK). Avsluta behandling med NOAK när PK(INR) > 2 uppnåtts.

Uppföljning av behandling med orala antikoagulantia vid förmaksflimmer

All oral antikoagulantia-behandling (såväl warfarin som NOAK) kräver regelbunden uppföljning.

Riskfaktorer för stroke och blödning vid förmaksflimmer ändrar sig över tid. Detta ställer krav på regelbundna, minst årliga, ställningstaganden till den fortsatta antikoagulantia-behandlingen. Regelbunden klinisk uppföljning med bedömning av riskfaktorer för stroke och blödning gäller även de patienter med förmaksflimmer som ännu inte behandlas med antikoagulantia.

Utöver de rutinmässiga PK(INR)-kontrollerna vid warfarinbehandling rekommenderas vid både warfarin- och NOAK-behandling tätare uppföljning av Hb och eGFR (till exempel efter en månad, och sedan var tredje månad), åtminstone initialt hos:

- patienter > 80 år,
- patienter med anemi före insättning,
- patienter med eGFR < 50 ml/min,
- patienter med annan kardiovaskulär sjukdom och patienter som behandlas med högre doser av diuretika och/eller RAAS-blockerande läkemedel*,
- patienter med diabetes mellitus eller annan avancerad systemsjukdom*.

*Dessa patienter löper ökad risk för snabbare progression av njurfunktionsnedsättningen.

Ta ställning till och kontrollera vid årlig uppföljning av oral antikoagulantia-behandling:

- Klinisk kontroll inklusive bedömning av kardiovaskulärt status med fokus på blodtryck (hypertoni är en viktig riskfaktor för både ischemisk stroke och blödning) och tecken på hjärtsvikt.
- Blodstatus.
- Aktuell njurfunktion, värderad med eGFR.
- Övrig mediciner (inklusive växtbaserade läkemedel och naturläkemedel samt kosttillskott och omega-3-fettsyror) som kan interagera med antikoagulantia.
- Förekomst av biverkningar.
- Nya tromboemboliska händelser, nyttillkomna sjukdomar samt övrig sjukhistoria.
- Bedömning av blödningsrisk/blödningskomplikationer.
- Diskutera patientens följsamhet till antikoagulantia-behandlingen.
- Kontrollera att patienten bär korrekt informationsbricka.

”Riskfaktorer för stroke och blödning vid förmaksflimmer ändrar sig över tid”

När bör man överväga att sätta ut antikoagulantia-behandling?

I de flesta fall är nyttan med antikoagulantia-behandlingen större än risken för blödning. Mycket kort förväntad överlevnad, till exempel spridd malignitet eller nyligen inträffad stor blödning, kan vara skäl till att avstå från behandling. Att ersätta orala antikoagulantia med trombocythämmare ger vanligen liknande blödningsrisk men samtidigt ett betydligt sämre skydd mot ischemisk stroke.

Hos den sköra och åldrande individen är det dessutom viktigt att ta hänsyn till den samlade kliniska bilden med eventuellt nyttillkomna sjukdomar, tillkomst av anemi, nedsatt njurfunktion, trombocytopeni, och övrig läkemedelsbehandling. Sviktande kognitiva funktioner kan kräva hjälp med dosering. Polyfarmaci och oförutsedda interaktioner kan innebära ökad risk för både tromboembolier och allvarliga blödningskomplikationer.

I samband med insättning och uppföljning av antikoagulantia-behandling är det därför väsentligt att se över patientens hela läkemedelslista och ta ställning till fortsatt läkemedelsbehandling samt eventuellt förändrad dosering. Patienten bör alltid erhålla en uppdaterad och korrekt utskrift av läkemedelslistan vid läkarbesöket.

”Se över hela läkemedelslistan vid insättning och uppföljning av antikoagulantia-behandling”

Hantering av orala antikoagulantia vid blödning och invasiva åtgärder

I samband med blödningskomplikationer och inför planerade invasiva åtgärder hos patienter som behandlas med OAK, behövs en i journalen dokumenterad strategi för hantering av den antikoagulerande effekten.

Profylax mot och reversering av blödning orsakad av warfarin

Rekommendationer för hanteringen av warfarin vid blödning och invasiva åtgärder finns i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation *Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel*, publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se, och i *Information från Läkemedelsverket 2006:(17)2*. Se utdrag ur detta dokument i [Bilaga 1](#).

Profylax mot och reversering av blödning orsakad av NOAK

Bedömning av den antikoagulerande effekten av NOAK
I första hand gäller det att skapa sig en uppfattning om hur stor den aktuella antikoagulerande effekten av NOAK hos patienten är. Följande metoder kan vara en hjälp i detta.

Farmakokinetisk bedömning

Genom kunskap om följande faktorer kan man ofta bilda sig en uppfattning om hur stor den kvarvarande antikoagulerande effekten är:

- Senaste intag av NOAK (dos, tidpunkt).
- Substansens halveringstid uppskattad utifrån njurfunktionen.

Koncentrationsbestämning

Specifika funktionella analyser för koncentrationsbestämning av respektive substans (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) kan vara av värde.

Det saknas för närvarande beslutsgränser för vid vilka plasmakoncentrationer specifika åtgärder kan vidtas respektive olika ingrepp kan utföras. Kännedom finns om förväntat exponeringsintervall under behandling (se Tabell II i bakgrundsdokumentet **Koncentrationsbestämning av NOAK: när, hur och varför?**) samt viss kunskap om vilka övre nivåer som medför ökad blödningsrisk, men dokumenterade terapierintervall föreligger för närvarande inte.

I Faktaruta 2 finns en lista med situationer där koncentrationsbestämning av NOAK kan vara av värde.

Faktaruta 2. Situationer där koncentrationsbestämning av NOAK kan vara av värde.

1. Blödning eller trombos under pågående behandling.
2. Inför kirurgi eller annan invasiv åtgärd.
3. Vid kombinationsbehandling med potentiellt interagerande läkemedel.
4. Vid misstanke om intoxication.
5. Hos patienter med uttalat nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min).
6. Vid misstanke om malabsorption (till exempel vid sond eller tidigare gastric bypass-operation).
7. Hos patienter med extremt låg eller hög kroppsvikt.

Koagulationsprover

PK(INR) och APT-tid (APTT) har mycket begränsat värde för bedömningen av NOAK:s antikoagulerande effekt, delvis eftersom de även påverkas av andra faktorer och tillstånd som till exempel K-vitaminbrist och leversvikt.

Viskoelastiska metoder (ROTEM, TEG) kan i nuläget inte rekommenderas, eftersom de inte säkert påverkas vid terapeutiska nivåer av NOAK.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Reversering av den antikoagulerande effekten av NOAK

Följande åtgärder finns att tillgå för reversering av NOAK:s antikoagulerande effekt:

- Avvakta spontant avklingande effekt. Den korta halveringstiden för samtliga NOAK bör beaktas (se Figur 2 i bakgrundsdokumentet **NOAK: Faktor Xa-hämmare och trombinhämmare**), vilket medför att man i många fall kan avvakta avklingande effekt efter utsättning av läkemedlet.
- Aktivt kol kan ges om mindre än 2–3 timmar förflutit sedan intaget för att minska fortsatt upptag av NOAK och sålunda förkorta tiden till normalisering av koagulationen.
- Reversering av den antikoagulerande effekten kan övervägas om det inte finns tid att avvakta den avklingande effekten av NOAK:
 - Specifik antidot (idarucizumab) finns endast mot dabigatran.
 - Protrombinkomplexkoncentrat har begränsad vetenskaplig dokumentation, men viss klinisk erfarenhet och viss dokumentation föreligger för effekt på faktor Xa-hämmare.

Följande metoder är inte lämpliga för reversering av NOAK:s antikoagulerande effekt:

- Transfusion av erytrocytkoncentrat, trombocyter och plasma har ingen specifik plats vid reversering av NOAK, men ges på sedvanliga indikationer (det vill säga som ersättning vid blödningar).
- Dialys eliminerar trombinhämmaren dabigatran, men har ingen plats i klinisk praxis eftersom antidot mot dabigatran (idarucizumab) är godkänd, se ovan. Faktor Xa-hämmare (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) elimineras inte effektivt med dialys på grund av hög proteinbindningsgrad.
- Rekombinant faktor VIIa respektive *aktiverat* protrombinkomplex skulle teoretiskt kunna reversera NOAK:s antikoagulerande effekt, men rekommenderas inte på grund av otillräcklig erfarenhet.
- Desmopressin påverkar inte NOAK:s antikoagulerande effekt.
- Trombocytkoncentrat påverkar inte NOAK:s antikoagulerande effekt.

Andra metoder för att uppnå hemostas

Parallellt med åtgärderna för att minska NOAK:s antikoagulerande effekt ska blödningsorsaken utredas och behandlas, samt andra etablerade metoder för blödningskontroll övervägas:

- Lokal åtgärd: kompression, lokala hemostatika, lokala kirurgiska, endoskopiska eller endovaskulära åtgärder.
- Tranexamsyra, lokalt eller systemiskt, baserat på empirisk kunskap.

Praktisk hantering av NOAK vid blödning**Definition av allvarlig blödning**

En allvarlig blödning definieras enligt *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) enligt något av följande kriterier (5):

- Fatal blödning.
- Symtomatisk blödning i kritiskt område eller organ, såsom intrakraniellt, intraspinalt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt, perikardiellt eller intramuskulärt med kompartmentsyndrom.
- Blödning som orsakar ett snabbt Hb-fall ≥ 20 g/l eller som leder till transfusion av ≥ 2 enheter blod.

I Faktaruta 3 beskrivs åtgärder vid blödning hos patient med NOAK-behandling.

Faktaruta 3. Åtgärder vid blödning hos patient med NOAK-behandling.**Åtgärder vid allvarlig blödning:**

- Sätt ut NOAK (Rekommendationsgrad I/C).
- Sätt ut trombocythämmande medel om patienten har sådan behandling.
- Lokal åtgärd: kompression, lokala hemostatika, lokala kirurgiska, endoskopiska eller endovaskulära åtgärder.
- Om patienten behandlas med dabigatran, ge specifik antidot: idarucizumab 5 g intravenöst (ges som två doser à 2,5 g, se produktresumé).
- Om patienten behandlas med apixaban/edoxaban/rivaroxaban, ge protrombinkomplexkoncentrat i bolusdos 2 000 E intravenöst. Efter tre timmar kan ytterligare 1 000 E ges beroende på kliniskt svar.
- Tranexamsyra 1,5 g intravenöst.
- Infusion av desmopressin (DDAVP) kan ges till patienter som behandlas med ASA eller NSAID.
- Infusion av trombocytkoncentrat kan övervägas i svåra fall vid samtidig behandling med trombocythämmande medel.
- Utred och behandla bakomliggande orsak.

Åtgärder vid övriga blödningar:

- Utred och behandla bakomliggande orsak.
- Ta ställning till fortsatt antikoagulantibehandling.

Återinsättning av NOAK efter blödning

Återinsättning av antikoagulation efter blödningar bör, efter optimering av faktorer som bidragit till blödningen, övervägas hos alla patienter med behov av strokeprofylax. Detta bör ske i samråd med berörda specialister (Rekommendationsgrad IIa/B).

Praktisk hantering av NOAK vid kirurgi och invasiva åtgärder

Inför kirurgiska ingrepp och invasiva procedurer som medför en blödningsrisk är det nödvändigt att ta ställning till hur den antikoagulerande effekten av NOAK ska hanteras. Ingrepp med hög blödningsrisk ställer andra krav på hanteringen av NOAK än ingrepp med låg blödningsrisk. Se Faktaruta 4.

NOAK vid elektiva ingrepp

Vid försumbar blödningsrisk och/eller om god lokal hemostas är möjlig

Åtgärden utförs tidigast vid tidpunkten för nästa planerade dos-tillfälle, det vill säga ≥ 12 timmar (dabigatran, apixaban) respektive ≥ 24 timmar (edoxaban, rivaroxaban) efter senaste dos.

Inför planerade ingrepp med blödningsrisk

NOAK ska sättas ut så att den antikoagulerande effekten har avklingat vid tidpunkten för ingreppet. Tiden mellan sista intagna dos och ingreppet är beroende av substans, njurfunktion och blödningsrisk, se Tabell III.

Faktaruta 4. Exempel på ingrepp med hög respektive låg blödningsrisk.

Exempel på ingrepp med hög blödningsrisk:

Risk för stor blodförlust eller där blödning riskerar att skada vitalt organ.

- Neurokirurgi
- Thoraxkirurgi
- Viss bukkirurgi inklusive urologiska och gynekologiska ingrepp
- Ortopedisk kirurgi
- Kärllirurgi
- Neuroaxial nervblockad, inklusive manipulation av epiduralkateter
- Lumbalpunktion
- Central venkateter (anläggande och avlägsnande)
- Viss plastikkirurgi
- Njur- eller leverbiopsi
- Bakre ögonkirurgi

Exempel på ingrepp med låg blödningsrisk:

- Kataraktkirurgi
- Endoskopi med biopsi
- Ledpunktion
- Djup intramuskulär injektion
- Angiografi
- Mindre kirurgiska ingrepp i munnen

Tabell III. Utsättning av NOAK inför invasiva åtgärder eller kirurgi i relation till blödningsrisk och njurfunktion.

GFR	Dabigatran		Apixaban/edoxaban/rivaroxaban	
	Ingreppets blödningsrisk			
	Låg risk	Hög risk	Låg risk	Hög risk
> 80 ml/min	≥ 24 tim	≥ 48 tim	≥ 24 tim	≥ 48 tim
50–80 ml/min	≥ 36 tim	≥ 72 tim	≥ 24 tim	≥ 48 tim
30–49 ml/min	≥ 48 tim	≥ 96 tim	≥ 24 tim	≥ 48 tim
15–29 ml/min	Kontraindicerat*		≥ 36 tim	≥ 48 tim
< 15 ml/min	Kontraindicerat*		Rekommenderas inte*	

* Hos patienter som trots gravt nedsatt njurfunktion är insatta på NOAK (dabigatran GFR < 30 ml/min; apixaban, edoxaban eller rivaroxaban GFR < 15 ml/min) bör *minst* 96 timmar ha förflutit sedan föregående dos innan invasiv åtgärd kan genomföras. Rådgör med koagulationskonsult innan åtgärd.

Tabellen är modifierad från *European Heart Rhythm Associations* (EHRA) riktlinjer för NOAK vid förmaksflimmer (6).



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

NOAK vid akuta ingrepp med hög blödningsrisk

Vid tidpunkten för ingreppet ska den antikoagulerande effekten av NOAK ha avklingat eller reverserats.

Om möjligt invänta normaliserad koagulation efter utsättning av NOAK. Med ledning av information om senaste tablettintag (dos, tidpunkt), läkemedlets halveringstid och skattad njurfunktion (eGFR) kan oftast den optimala tidpunkten för ingreppet beräknas. Efter två halveringstider återfinns cirka 25 % av läkemedlet i plasma, och först efter fem halveringstider mindre än 5 %. Se även Tabell III för tidsintervall för utsättning av NOAK inför ingrepp med hög blödningsrisk.

Vid osäkerhet kan koncentrationsbestämning av NOAK, om metoder finns tillgängliga, vara av värde (se avsnitt *Koncentrationsbestämning* och Faktaruta 2).

Om ingreppet inte kan vänta, följ samma åtgärder som vid allvarlig blödning hos patient med NOAK-behandling (se avsnitt *Praktisk hantering av NOAK vid blödning* och Faktaruta 3).

NOAK-behandling och reperfusionsterapi vid ischemisk stroke

Intravenös trombolysbehandling vid stroke medför hög blödningsrisk och är därför kontraindicerad hos terapeutiskt antikoagulerade patienter. Därför måste minst 48 timmar ha förflutit sedan senaste NOAK-dos vilket innebär att trombolys, som bör ske inom 4,5 timmar efter stroketillfället, i regel inte kan utföras. Till skillnad från vid övriga ingrepp som inte kan vänta, är reversering med protrombinkomplexkoncentrat inte aktuell inför trombolys. Då kunskapsunderlaget är ofullständigt kan reversering med den specifika dabigatran-antidoten idarucizumab inte rekommenderas.

NOAK-behandlade patienter med akut ischemisk stroke kan dock bli aktuella för trombektomi med så kallade *stent-retrievers*. Denna behandling ges vid påvisande av ocklusion/subocklusion av hjärnans främre kärl upp till sex timmar från symtomdebut. Trombektomibehandling genomförs endast vid landets universitetssjukhus.

Återinsättning av NOAK efter kirurgi/invasiva åtgärder

- Låg blödningsrisk: Vid nästa planerade dos, dock tidigast 8 timmar efter avslutat ingrepp.
- Hög blödningsrisk: Återinsätt NOAK vid god hemostas, dock tidigast 48 timmar efter avslutat ingrepp. Undantaget är elektiv höft- eller knäledsplastik, där postoperativ profylax av venös tromboembolism med rivaroxaban, dabigatran eller apixaban kan initieras tidigare.

Beakta att betydande antikoagulerande effekt av NOAK ses redan 2–3 timmar efter intag av tablett.

Överbryggande behandling vid kortvarigt uppehåll av OAK

Hos patienter med OAK (NOAK eller warfarin) som strokeprofylax vid förmaksflimmer ska överbryggande behandling med lågmolekylärt heparin (LMH), så kallad *bridging*, inte användas rutinmässigt.

Vid kirurgi med hög postoperativ risk för venös tromboembolism bör dock LMH i sedvanlig postoperativ profylaxdos ges, med start sex timmar efter avslutat ingrepp och fram till och med kvällen innan återinsättningen av NOAK, eller vid återinsättning av warfarin tills PK(INR) är terapeutiskt.

Efter höft- eller knäledsplastik kan postoperativ trombosprofylax även ges med rivaroxaban, dabigatran eller apixaban. Rivaroxaban 10 mg × 1 startas 6–10 timmar efter avslutat kirurgi. Dabigatran 110 mg × 1 ges 1–4 timmar efter kirurgi, därefter 220 mg × 1. Apixaban 2,5 mg × 2 startas 12–24 timmar efter kirurgi.

Hantering av OAK vid oral kirurgi

Inför blodiga ingrepp i munhålan (tandextraktioner, implantatoperationer, biopsier) bör OAK (warfarin eller NOAK) i normalfallet inte sättas ut (7–10). De flesta ingrepp får anses innebära låg risk för blödning och bör utföras så atraumatiskt som möjligt. Vid warfarinbehandling är rekommenderat PK(INR) vid ingreppet 2,0–3,0 (7–9). För NOAK saknas för närvarande motsvarande referensvärde.

Såret ska åtgärdas med lokalt hemostatikum, suturering och tranexamsyra lokalt (7–10). Brustablett tranexamsyra 1 g löses i 20 ml vatten. Sårområdet sköljs försiktigt i 1–2 minuter 3 gånger dagligen i 3 dagar (7–9).

Mer omfattande extraktioner och biopsi i munbotten och där man saknar möjligheter till kompression av den orala vävnaden betraktas som högrisk (7–9).

Tandläkare som utför ingrepp på patienter med ökad blödningsrisk ska ha kunskap och rutiner för hanterande av eventuella blödningskomplikationer efter utförd behandling. I annat fall rekommenderas remiss till käkkirurg eller sjukhustandläkare.

Hantering av OAK vid konvertering eller ablation**OAK vid konvertering av förmaksflimmer**

Förmaksflimmer kan brytas med konvertering, antingen elektriskt eller farmakologiskt. Oavsett metod krävs förbehandling med antikoagulantia om mer än 48 timmar har förflutit sedan arytymidebut.

Förmaksflimmer med duration > 48 timmar

Risken för tromboembolism vid elektiv konvertering utan föregående antikoagulantibehandling har i äldre icke-randomiserade studier visats vara 5–7 %. Med warfarinbehandling är risken idag 0,5–1,6 %. Det krävs minst tre veckor med terapeutiska PK(INR)-värden (2,0–3,0). På

grund av svängningar i PK(INR)-värdena blir behandlingstiden ofta betydligt längre, 80–90 dagar, och det kan vara logistiskt svårt att planera in tiden för elkonvertering.

De tre stora NOAK-studierna med apixaban, dabigatran och rivaroxaban har gjort subgruppsanalyser på konverterade patienter. Resultaten avseende tromboemboliska komplikationer har varit jämförbara med warfarin. I de två prospektiva studier som finns, randomiserades patienterna till rivaroxaban eller warfarin respektive till edoxaban eller enoxaparin + warfarin (11,12). Effekt- och säkerhetsdata var jämförbara mellan grupperna och tiden till elkonvertering var kortare i rivaroxabangruppen, i medeltal 22 dagar, jämfört med warfaringruppen (11).

Svenska data från åtta sjukhus visar låg förekomst av tromboembolism (0,53 %) bland dabigatranbehandlade patienter vid elektiv elkonvertering. Tiden till elkonvertering var 30 dagar i dabigatrangruppen jämfört med 74 dagar i warfaringruppen (17).

Efter minst tre veckors behandling med säkerställd följsamhet bedöms NOAK vara ett säkert alternativ till warfarin vid elektiv elkonvertering av förmaksflimmer. Tiden till elkonvertering blir kortare, patienterna slipper veckovisa blodprover och elkonverteringsverksamheten blir lättare att planera.

Observera att även patienter utan riskfaktorer ska förbehandlas med antikoagulantia före elkonvertering, samt få fortsatt behandling minst fyra veckor efter elkonvertering. Patienter med riskfaktorer för tromboembolism rekommenderas behandling tills vidare efter de första fyra veckorna även vid bibehållen sinusrytm.

Rutiner vid elektiv konvertering

- Minst tre veckors effektiv antikoagulantibehandling med säkerställd följsamhet, företrädesvis NOAK, före konvertering (Rekommendationsgrad I/B).
- Efter konvertering, fortsatt behandling med antikoagulantia i minst fyra veckor i avsaknad av riskfaktorer, eller kontinuerlig behandling om riskfaktorer för ischemisk stroke föreligger. Detta gäller oavsett utfallet av konverteringen (Rekommendationsgrad I/B).

Förmaksflimmer med duration < 48 timmar

Kunskapsläget avseende antikoagulantibehandling före akut elkonvertering är otillräckligt. Det finns data som talar för ökad risk för tromboembolisk komplikation redan efter 12 timmar i närvaro av riskfaktorer, men fortfarande gäller 48-timmarsregeln. Hos patienter med multipla riskfaktorer för tromboembolisk komplikation och flimmerduration < 48 timmar, kan man överväga att med symtomatisk behandling fördröja konvertering tills patienten är inställd på antikoagulantibehandling.

För samtliga patienter som genomgår konvertering ska antikoagulantia övervägas, företrädesvis NOAK, då den antikoagulerande effekten inträder redan inom några timmar.

Rutiner inför akut konvertering

- Akut konvertering är indicerat hos patienter med hemodynamisk påverkan (Rekommendationsgrad I/B). I frånvaro av hemodynamisk påverkan bör elektiv konvertering efter adekvat förbehandling med OAK övervägas istället för akut konvertering, särskilt hos patienter med hög strokerisk.
- Vid beslut om akut konvertering kan patienter med klar debut inom 48 timmar konverteras utan förbehandling med antikoagulantia.
- Antikoagulantibehandling, företrädesvis NOAK, ska hos patienter med riskfaktor för stroke initieras vid beslut om akut elkonvertering (Rekommendationsgrad IIa/B). Vid insättning av warfarin ges initialt samtidigt LMH tills terapeutiskt PK(INR) uppnåtts.
- Antikoagulation ska fortgå tills vidare efter konverteringen oavsett dess utfall hos patienter med riskfaktorer för ischemisk stroke, och kan övervägas i fyra veckor hos patienter utan riskfaktorer för stroke (Rekommendationsgrad I/C).

”Adekvat antikoagulation före, under och efter ablation är av största vikt”

Transesofageal ekokardiografi

Elektrisk eller farmakologisk konvertering efter transesofageal ekokardiografi (TEE), där förekomsten av förmakstromber undersöks, innebär en klinisk vinst i form av tidsbesparing före konverteringen. Resultaten från befintliga studier är motstridiga och bland annat har en metaanalys från sju TEE-studier funnit att tromboemboliska händelser var signifikant vanligare i TEE-gruppen än i kontrollgruppen som förbehandlats med antikoagulantia. Metoden rekommenderas därför inte rutinmässigt utan bör reserveras för de patienter som inte svarar på farmakologisk frekvensreglering, eller som av hemodynamiska skäl inte kan invänta planerad elkonvertering.

NOAK i samband med ablation

Förmaksflimmerablation är en etablerad behandlingsform för utvalda patienter med symtomgivande förmaksflimmer. Ingreppet är tekniskt krävande och har en känd procedurrelaterad risk för tromboemboliska komplikationer (0,5–1 %). Detta kan vara relaterat till det underliggande protrombotiska tillståndet som föreligger vid förmaksflimmer, men även till specifika ablationsrelaterade faktorer såsom trombbildning på katetrar och aktivering av koagulationskaskaden när ablation görs. Adekvat antikoagulation före, under och efter ingreppet är därför av största vikt för att förebygga tromboemboliska komplikationer. Övriga komplikationer, så som allvarliga blödningar inkluderande tamponad, förekommer hos 1–2 %. Mindre blödningar förekommer hos 2–5 %.

Patienter utan uppenbara riskfaktorer för stroke förbereds med antikoagulantia på samma sätt som inför en konvertering och fortsätter med denna behandling minst två månader efter ablation. Patienter med riskfaktorer för ischemisk stroke behandlas även fortsättningsvis efter dessa två månader med antikoagulantia oavsett utfall av ablation.

Under själva ingreppet har olika strategier med antikoagulantiaskydd använts. Tillgängliga kliniska studier stödjer användning av kontinuerlig warfarinbehandling med terapeutiskt PK(INR) 2,0–3,0 framför överbryggande behandling med heparin. Då NOAK är lättare att använda, har ett flertal studier undersökt om de lämpar sig lika bra eller bättre som skydd inför flimmerablation jämfört med warfarin. Flera studier stödjer användande av NOAK då de tycks ha lika god effekt och säkerhet som warfarin, men antalet randomiserade studier är få och fler behövs för att fastställa optimal handläggning av patienter med olika riskfaktorer för stroke. I de flesta studier har man hoppat över morgondosen på ablationsdagen. I en del NOAK-studier där behandlingen ges som tvådosförfarande, har man även hoppat över kvälldosen dagen innan intervention.

För dabigatran och warfarin finns antidoter som reverserar den antikoagulerande effekten av medlen, men den kliniska nyttan av dessa antidoter har inte undersökts i större prospektiva studier.

Rutiner vid ablation vid förmaksflimmer

- Minst tre veckors behandling med säkerställd följsamhet med OAK före ablation.
- Hantering av antikoagulantia inför ingreppet:
- Warfarinbehandling ges utan uppehåll (Rekommendationsgrad IIa/B).
- Vid NOAK-behandling rekommenderas 24 timmars uppehåll inför ingreppet (Rekommendationsgrad IIa/C).
- Efter ablation, fortsatt behandling med OAK i minst två månader i avsaknad av riskfaktorer (Rekommendationsgrad IIa/B), men i närvaro av riskfaktorer för ischemisk stroke fortsatt kontinuerlig behandling oavsett utfall av ablation (Rekommendationsgrad IIa/C).

Vid kontraindikation för antikoagulantia – stängning av vänster förmaksöra med förmaksplugg

De flesta embolier som förorsakar stroke vid förmaksflimmer förmodas komma från vänster förmaksöra. Vid förhöjd risk att drabbas av tromboembolism och kontraindikation för antikoagulantia kan perkutan stängning av vänster förmaksöra övervägas (Rekommendationsgrad IIb/B). Perkutan stängning av vänster förmaksöra uppnås vanligen genom implantation av en förmaksplugg, som finns kommersiellt tillgänglig i två olika fabrikat, varav endast en har jämförts med warfarin i randomiserade studier.

I Sverige har metoden oftast använts för patienter med kontraindikation för antikoagulantia. Trots avsaknad av vetenskaplig dokumentation avseende nyttan av behandling för just denna patientgrupp kan det i utvalda fall vara den enda möjligheten till tromboemboliskt skydd.

Efter implantation rekommenderas antikoagulantia, om patienten inte har absolut kontraindikation, efterföljt av kontinuerlig trombocythämning, vanligtvis med ASA.

Implantation kräver god kunskap och erfarenhet av transseptal punktion och katetermanipulation i vänster förmak, samt tillgång till thoraxkirurgi. Ett framgångsrikt resultat är beroende av manuell skicklighet och en stor procedurvoly. Tillgängliga data talar för att en procedurfrekvens på cirka 20 ingrepp per år är en rimlig volym för att bibehålla en acceptabel komplikationsfrekvens. Procedurrelaterade komplikationer finns beskrivna i Tabell IV.

Det är önskvärt med bättre vetenskaplig dokumentation avseende den kliniska nyttan av instrument för slutning av vänster förmaksöra hos patienter med hög blödningsrisk eller hög tromboembolisk risk och kontraindikation för behandling med antikoagulantia. Det pågår randomiserade studier där effekt och säkerhet jämförs mellan behandling med förmaksplugg och bästa medicinska behandling hos patienter med förmaksflimmer. Eftersom vinsten med förmaksöreslutningar sannolikt beror på den lägre blödningsrisken är det viktigt att nettovinsten även jämförs med NOAK, då dessa är associerade med en lägre frekvens allvarliga

Tabell IV. Allvarliga händelser tidigt efter implantation av förmaksplugg.

Händelser*	Incidens, %
Perikardvätska (perkutan tappning eller kirurgisk intervention)	1,5–4,8
Stroke, procedurrelaterad	0–1,1
Emboli, pluggrelaterad	0,2–0,6
Allvarlig blödning, transfusionskrävande	0,4–3,5
Totalt	2,2–8,7

* Avser patienter utan kontraindikation för antikoagulantia inkluderade i randomiserade studier (PROTECT AF, PREVAIL) samt data från CAP-registret (*Continued Access Protocol Registry*).

blödningar än warfarin. Det finns metaanalyser där man jämfört behandling med NOAK med förmaksplugg (i majoriteten av studierna förekommer samma typ av förmaksplugg; se bakgrundsdokumentet **NOAK och stängning av vänster förmaksöra**). Dessa analyser har inte visat någon

skillnad i effektmått mellan NOAK och förmaksplugg hos patienter utan kontraindikation för antikoagulantia.

Samtliga resultat och komplikationer ska registreras konsekutivt, och procedurrelaterade komplikationer ska rapporteras till Läkemedelsverket.

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt ESC:s skala (13).

Rekommendationsklass	Definition
Klass I	Vetenskaplig evidens för och/eller allmän konsensus angående nyttan, lämpligheten och effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass II	Motsägande vetenskaplig evidens och/eller delad opinion angående nyttan/effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass IIa	Vetenskaplig evidens/opinion talar mer till fördel för nytta/effektivitet.
Klass IIb	Nyttan/effektiviteten är mindre väl förankrad i vetenskaplig evidens/opinion.
Klass III	Vetenskaplig evidens eller allmän konsensus att given behandling eller procedur inte är till nytta/effektiv, och i vissa fall kan vara till skada.
Evidensnivå	
Evidensnivå A	Data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser.
Evidensnivå B	Data från en randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier.
Evidensnivå C	Konsensus bland experter och/eller data från små studier, retrospektiva studier, registerdata.

Referenser

- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
- O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258–64.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962.
- Maccallum, PK., et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013. 3(9): p. e003343.
- Schulman S, Kearon C; on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–4.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507.
- Wallström M, Radulovic V. Oral kirurgi av patienter med ökad blödningsrisk. *Tandläkartidningen*. 2012;104(1):70–4.
- Hammarfjord O, Lund B, Gynther G, et al. Ny generation av blodförtunnande läkemedel – så påverkar de tandvården. *Tandläkartidningen*. 2014;106(6):60–4.
- Rignell L, Mirshani S. Blödningsrisk. *Tandvårdens Läkemedel 2016-2017*. ISBN: 978-91-977155-8-4: 31–35.
- Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(5):e146–e155.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346–55.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995–2003.
- European Society of Cardiology. Recommendations for guidelines Production. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/about/ESC_Guidelines_for_Guidelines_Update_2012_for_web.pdf
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
- Johansson AK, Juhlin T, Engdahl J, et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace*. 2015;17:1514–7.

Bilaga 1. Utdrag, med lätt revision, ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation *Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel* publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se, och i *Information från Läkemedelsverket 2006:(17)2*.

Profylax mot och reversering av blödning orsakad av warfarin

Detta är ett utdrag av relevanta delar ur ovan nämnda behandlingsrekommendation. För att säkerställa ett aktuellt innehåll har även en lätt revision av texten genomförts, med stöd av experter som deltagit i arbetet med den nu aktuella behandlingsrekommendationen *Antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer*.

Observera att denna rekommendation inte är begränsad till patienter med förmaksflimmer utan gäller warfarinbehandling oavsett indikation.

Faktaruta 1. Alternativ för reversering av AVK-läkemedels antikoagulerande effekt. Utdrag ur Faktaruta 2 i *Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel*.

K-vitamin

Effekten av K-vitamin ses efter några timmar och blir maximal cirka 24 timmar efter tillförsel. Effekten är dosberoende och man bör vara medveten om att en onödigt hög dos kan medföra långdragna problem med titrering av AVK-dosen. Vanligen är 2 mg tillräckligt för att minska ett terapeutiskt PK(INR) (2,0–3,0) till under 1,5 på cirka 12–16 timmar. K-vitamin kan ges intravenöst och peroralt. Intravenös tillförsel ger en mer förutsägbar och därmed säkrare effekt. Injektionsvätskan kan ges peroralt.

Protrombinkomplexkoncentrat

Protrombinkomplexkoncentrat med faktor II, VII, IX och X bör användas när snabb reversering krävs och innebär inte volymbelastning. Produkterna är framställda ur stora plasmapooler och har genomgått virusinaktivering.

Plasma

Färskfrost och färsk plasma (det senare ej tillgängligt på alla sjukhus) kan användas men är inte förstahandsalternativ vid allvarlig blödning. Effekten avtar successivt efter cirka sex timmar. Den stora volym som krävs (10–30 ml/kg kroppsvikt) för att sänka PK(INR) till önskad nivå är inte alltid möjlig att tillföra under kort tid. Vidare är förberedelse-tiden med blodgruppering/bastest samt upptining av plasma oftast oacceptabelt lång.

OctaplasLG, frystorkad virusinaktiverad plasma, är godkänt som läkemedel i Sverige. Nationell konsensus om dess plats i terapin saknas.

Rekommendationer

Alla enheter som sköter AVK-patienter bör ha K-vitamin tillgängligt. Det är viktigt att ha tillgång till den intravenösa beredningsformen av Konaktion, vilken kan ges peroralt och i låga doser.

Behandling vid allvarlig blödning

Med allvarlig blödning avses en symtomatisk blödning som drabbar vitala organ och funktioner såsom hjärnan, andningsvägarna, ryggmärgen, musklerna (kompartmentsyndrom) samt övre gastrointestinalkanalen.

Observera att vid misstanke om intrakraniell blödning under pågående warfarinbehandling är *snabb diagnostik och behandling* avgörande för prognosen.

Vanligen krävs att PK(INR) minskas till under 1,5 för att blödningen ska avstanna. För att snabbt minska PK(INR) ges till vuxna protrombinkomplexkoncentrat i en inledande dos på 10–30 enheter/kg, vanligen avrundat till hel förpackning, beroende på PK(INR) samt blödningens karaktär. Totala initialdosen torde dock sällan behöva överstiga 1 500 enheter samt 10 mg K-vitamin intravenöst. Om protrombinkomplexkoncentrat inte finns tillgängligt kan plasma (20–30 ml/kg) ges istället. För närvarande kan rekommendation för användning av rekombinant faktor VIIa-läkemedel ej ges på grund av bristande dokumentation på denna indikation.

Behandling vid mindre allvarlig blödning

I denna situation ges K-vitamin och warfarin sätts tillfälligt ut. Undantagsvis, vid behov av snabbare blodstillning, kan dessutom protrombinkomplex ges. Som alternativ kan plasma övervägas.

Behandling inför kirurgi

Behandling inför akut större kirurgi som kräver god hemostas

- *Vid allvarlig pågående blödning där omedelbar kirurgi krävs:* Ge 10 mg K-vitamin intravenöst och protrombinkomplex (till vuxen ges en inledande dos på 10–30 enheter/kg, se ovan).
- *När kirurgi kan vänta 6–12 timmar:* K-vitamin ges intravenöst. Om möjligt avvakta svar på nytt PK(INR) taget efter cirka 12 timmar. Eventuellt kompletteras i anslutning till ingreppet med protrombinkomplexkoncentrat eller plasma.

Behandling inför elektiv operation

Inför elektiv operation bör som regel den AVK-ordinerande mottagningen kontaktas. Mindre operationer kan genomföras vid ett PK(INR) < 2,1. Större ingrepp kräver PK(INR) < 1,5. Dosminskning av warfarin som leder till ett PK(INR) på < 1,8 medför ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Risken är högre hos patienter som nyligen (de senaste två till tre månaderna) haft en trombos eller emboli. Patienter med mekanisk hjärklaffprotes (särskilt i mitralposition) och patienter med förmaksflimmer associerat med mitralklaffstenos, uttalad hjärtsvikt och/eller tidigare emboli tillhör också en högriskgrupp. Tiden under vilken PK(INR) är subterapeutiskt bör begränsas.

Om möjligt bör man undvika kirurgi under tre månader efter en tromboembolisk episod. När det gått mer än sex månader efter trombosinsjuknandet är risken med ett kortvarigt uppehåll med warfarin i de flesta fall relativt låg.

Warfarinbehandling inför operation

Warfarin sätts ut tre dagar före operationen och PK(INR) kontrolleras dagen före operationen. Vid låga veckodoser, det vill säga < 10 tabletter warfarin per vecka, sätts warfarin ut fem dagar före operationen. För högt PK(INR) dagen före operation kan reverseras med K-vitamin. Lågmolekylärt heparin (LMH) ges i ortopedkirurgisk profylaxdos mot venös tromboembolism (VTE) och påbörjas kvällen före operationen. Om PK(INR) ligger på önskad nivå på operationsdagen genomförs operationen. Warfarin bör återinsättas så snart som möjligt efter operationen. LMH sätts ut då PK(INR) åter stigit till 1,8 eller högre.

Hos högriskpatienter (se ovan) ges högre dos LMH än vid rutinprofylax; individualiserad bedömning är särskilt viktig i dessa fall. Dosjustering nedåt bör dock övervägas hos patient med nedsatt njurfunktion eller trombocytopeni med trombocytantal under $30-50 \times 10^9/l$.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Tora Almquist
Med. dr, specialistläkare njurmedicin och internmedicin
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Fariba Baghaei
Med. dr, överläkare
Koagulationscentrum/Sektionen för hematologi
och koagulation
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Bruna stråket 5, Plan 5
413 45 Göteborg

Stellan Bandh
Överläkare
Hjärtsektionen, Medicinkliniken
Västmanlands sjukhus Västerås
721 89 Västerås

Carina Blomström-Lundqvist
Professor, överläkare
Institutionen för medicinska vetenskaper,
Kardiologi – arytm
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Lars Breimer
Docent, överläkare
Laboratoriemedicinska länskliniken
Universitetssjukhuset Örebro (USÖ)
701 85 Örebro

Kerstin Claesson*
Docent, specialistläkare transplantationsmedicin
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Susan Erichsen
Med. dr, specialistläkare anestesi/intensivvård
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Mats Eriksson
Docent, överläkare
Institutionen för kirurgiska vetenskaper,
Anestesiologi och intensivvård
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Leif Friberg
Docent
Institutionen för kliniska vetenskaper
Danderyds sjukhus, Karolinska Institutet
182 88 Stockholm

Charlotte Höög
Med. dr, överläkare
Gastrocentrum K63
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Huddinge

Elias Johansson
Med. dr, ST-läkare
Neurologiska kliniken
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Ulrika Jonsson
Apotekare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Tord Juhlin
Med. dr, överläkare
Kardiologiska kliniken
Skånes Universitetssjukhus
214 28 Malmö

Anna Lampa**
Medicinsk utredare
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 225 20
104 22 Stockholm

Bengt Ljungberg
Vetenskaplig rådgivare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Jan Milbrink
Docent i ortopedi, överläkare
Ortopedkliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Camilla Nilsson
Leg. sjuksköterska, AK-koordinator
VO hematologi, onkologi och strålningsfysik
Skånes Universitetssjukhus
Jan Waldenströms gata 14
205 02 Malmö

Staffan Nilsson
 Universitetslektor, distriktsläkare
 Institutionen för Medicin och Hälsa
 Linköpings universitet
 581 83 Linköping
 alternativt
 Vårdcentralen Vikbolandet
 Bygdevägen 13
 610 24 Vikbolandet

Jonas Oldgren
 Docent, överläkare
 Uppsala Clinical Research Center
 Dag Hammarskjölds väg 14 B, Uppsala Science Park
 751 83 Uppsala

Lisa Rander Guldstrand
 Leg. sjuksköterska, koordinator Auricula
 Kardiologiska kliniken
 Universitetssjukhuset i Linköping
 581 85 Linköping

Mårten Rosenqvist
 Professor, överläkare
 Hjärtkliniken
 Danderyds sjukhus
 182 88 Stockholm

Anders Själander
 Docent, överläkare
 Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin
 Umeå universitet
 Sundsvalls sjukhus
 901 87 Umeå

Mika Skeppholm
 Med. dr, överläkare
 Hemostascentrum, Hjärtkliniken
 Danderyds Sjukhus AB
 182 88 Stockholm

Karin Strandberg
 Docent, överläkare
 Laboratoriemedicin i Skåne, Klinisk kemi
 SUS Malmö
 205 02 Malmö

Peter Svensson
 Professor, överläkare
 Koagulationscentrum
 Lunds universitet
 Skånes universitetssjukhus
 205 02 Malmö

Mårten Söderberg
 Med. dr, överläkare
 Verksamhetsområde internmedicin
 Södersjukhuset
 118 83 Stockholm

Max Tornkvist***
 Läkare
 Koagulationscentrum
 Lunds universitet
 Skånes universitetssjukhus
 205 02 Malmö

Kari Underdal Holm
 Assistent
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Håkan Wallén
 Professor, överläkare
 Hemostascentrum, Hjärtkliniken
 Danderyds sjukhus AB
 182 88 Stockholm

Mats Wallström
 Odont. dr, klinikchef
 Folktandvården Västra Götaland
 Specialistkliniken för käkkirurgi
 Odontologen
 Medicinargatan 12 C
 413 90 Göteborg

Per Wester
 Professor, överläkare
 Umeå Strokecenter,
 Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin
 Umeå universitet
 901 87 Umeå

*Närvarade ej vid mötet

**Närvarade vid mötet men har inte medverkat i framtagandet av behandlingsrekommendationen

***Närvarade ej vid mötet men har bidragit med bakgrundsdocument



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se