

Kliniska råd vid behandling med

# Nya perorala antikoagulantia

Dabigatran - Pradaxa<sup>®</sup>

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.

Publicerat 110826  
Uppdaterat 120912  
Uppdaterat 130528

### **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. Gastroenterologi. Hematologi. Internmedicin. Kardiologi. 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/överdosering/interaktioner | 20    |
| 12. Uppföljning /följsamhet                   | 22    |
| 13. Nedsatt njurfunktion och kirurgi          | 24    |
| 14. APTT/PK(INR)                              | 25    |
| 15. Hantering av allvarlig blödning           | 26    |
| 16. Arbetsgrupp                               | 28    |
| 17. Referenser                                | 28    |

# 1. Allmän information Pradaxa<sup>®</sup>

Pradaxa<sup>®</sup> (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.

| Pradaxa  | 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 ca 1 ½ time efter given dos vid normal absorption | Ca 6 %   |
| Metabolism                                     | Dabigatran avrådes hos patienter med påverkad leverfunktion t.ex transaminaser > 2 gånger referensvärdet.   | Dabigatran etexilate är en pro-drug som hydrolyseras i levern till den aktiva substansen dabigatran.   |
| Utsöndring                                     | Dosreduktion rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-49 ml/ min/1.73m <sup>2</sup> ) 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 <sup>2</sup> ), i dokumentet kommer fortsättningsvis antingen ml/min eller endast det numerära värdet att anges på eGFR av utrymmesskal. |

|   |   |   |
|---|---|---|
| Halveringstid   | Njurfunktion eGFR ml/min<br>> 50            15 timmar<br>> 30 - < 50   18 timmar<br>< 30            27 timmar   | 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. |
| Riktlinjer för beräkning av hur länge antikoagulations-effekt kvarstår efter senast given dos | Vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-49 ml/min) får dessa tider dubbleras och ytterligare dubbleras vid eGFR < 30 ml/min   |   |
| Reboundeffekt efter avslutad behandling.  | Reboundeffekt är ej beskriven.  |   |
| Annan samtidig antitrombotisk behandling.   | 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. | Dåligt undersökt.   |

|                     |  |  |
|---------------------|--|--|
| 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.</p> <p>APPT &gt; 70 - 90 sekunder innebär hög koncentration.</p> <p>APTT &gt; 90 sekunder troligen överdosering eller ackumulation.</p> <p>PK(INR) påverkas endast vid hög plasmakoncentration av dabigatran.</p> <p>PK(INR) &gt; 1.5 troligen överdosering eller ackumulation.</p> <p>Tabell 2 (sid. 25), 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, &lt;50ug/l, finnas i plasma.</p> | Saknas utprovad metod att bestämma individuell klinisk effekt och blödningsrisk.   |
| Laboratoriekontroll | Hemoclot® Thrombin Inhibitor Assay Ecarin Clottin Time (ECT)   | Finns idag (2012-09-01) endast på speciallaboratorier i Sverige och det endast på kontorstid.  |
| Antidot             | <p>Rekombinant faktor VIIa (Novo Seven®) har visat viss neutraliserande effekt in vitro. Fallbeskrivningar indikerar klinisk effekt.</p> <p>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.</p> <p>Hemodialys vid massiv överdos eller allvarlig blödning kan vara en möjlighet</p> <p>Aktiv kolbehandling kan ha effekt om det ges inom två timmar efter intag av dabigatran.</p>   | <p>Kliniskt utprovad antidot saknas.</p> <p>Dabigatran är en ligen molekyl med låggradig proteinbindning.</p> <p>Hemodialys kan vara en möjlig behandling vid allvarlig överdos.</p> |

## Nuvarande indikationer

Pradaxa® (dabigatran etexilate) finns i kapslar 75 mg, 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 30-49 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 vänsterkammarfunktion, 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 110mg 1x2

## Kontraindikation(er) för dabigatran:

Överkänslighet mot dabigatran

Grav njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min) ≈ (eGFR < 30) faktaruta 1, sid. 24.

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:

Gravt 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 10<sup>9</sup>/l), amning, missbruksproblematik samt utanför godkänd indikation t.ex aktuell VTE, mekanisk hjärtklaff.

Om graviditet sker under dabigatranbehandling avbryt behandlingen omedelbart och kontakta gynekolog och koagulationsspecialist. Ersätt med LMH vid behov.

# Kliniska situationer där dabigatran-etexilat (Pradaxa<sup>®</sup>) användes

Behovet att ta fram praktiska råd har ansetts vara stort för Pradaxa<sup>®</sup>. 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 i den reguljära sjukvården.

Rekommendationerna är skrivna kortfattat för att de enkelt skall kunna användas i klinisk praxis, i bifogad referenslista finns den bakgrundsdocumentation som finns tillgänglig. 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<sup>®</sup>) på indikationen primär och sekundär prevention av systemisk tromboembolism vid förmaksflimmer.**



## 2. Kirurgi

|            | Klinisk situation                   | Rekommendation   |           |                 |            |                 |            |                 |           |                       |
|------------|-------------------------------------|--|-----------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|-----------|-----------------------|
| 1          | Akut operation<br>(inom 1-2 timmar) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontakta koagulationsjour.</li> <li>2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, trombocyter och Hb.</li> <li>3. När togs sista dosen dabigatran?</li> <li>4. Erfaren kirurg om möjligt, specialistfall.</li> <li>5. Tidig kontakt med blodcentral</li> </ol> <p>Det är stor risk för komplicerande blödning.</p> <p>Försök att optimera hemostas, reversera effekten av dabigatran med PCC och monitorera enligt nedan (tabell 2 sid. 25 samt faktaruta 2 sid. 26).</p> <p>Samtidig annan typ av antikoagulantia eller behandling med trombocythämmande läkemedel bör om möjligt reverseras.</p>                          |           |                 |            |                 |            |                 |           |                       |
| 2          | Halvakut kirurgi (inom 2-12 timmar) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontakta koagulationsjour.</li> <li>2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, Trombocyter och Hb.</li> <li>3. När togs sista dosen dabigatran?</li> </ol> <p>Bedöm njurfunktion, APTT.</p> <p>Operationen bör skjutas upp, helst en halveringstid dvs 12-18 h beroende på eGFR eller tills APTT normaliserats (tabell 2 sid. 25).</p> <p>Samtidig annan typ av antikoagulantia eller behandling med trombocythämmande läkemedel bör om möjligt reverseras.</p>  |           |                 |            |                 |            |                 |           |                       |
| 3          | Elektiv kirurgi                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vid större kirurgi görs uppehåll med dabigatran enligt följande (se tabell 1 sid. 24).</li> </ol> <table> <tr> <td>eGFR &gt; 80</td> <td>uppehåll 2 dygn</td> </tr> <tr> <td>eGFR 50-80</td> <td>uppehåll 2 dygn</td> </tr> <tr> <td>eGFR 30-50</td> <td>uppehåll 4 dygn</td> </tr> <tr> <td>eGFR &lt; 30</td> <td>uppehåll minst 5 dygn</td> </tr> </table> <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> | eGFR > 80 | uppehåll 2 dygn | eGFR 50-80 | uppehåll 2 dygn | eGFR 30-50 | uppehåll 4 dygn | eGFR < 30 | uppehåll minst 5 dygn |
| eGFR > 80  | uppehåll 2 dygn                     |  |           |                 |            |                 |            |                 |           |                       |
| eGFR 50-80 | uppehåll 2 dygn                     |  |           |                 |            |                 |            |                 |           |                       |
| eGFR 30-50 | uppehåll 4 dygn                     |  |           |                 |            |                 |            |                 |           |                       |
| eGFR < 30  | uppehåll minst 5 dygn               |  |           |                 |            |                 |            |                 |           |                       |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   |  | <p>2. Vid mindre kirurgi görs uppehåll med dabigatran enligt följande (se tabell 1 sid. 24).</p> <p>eGFR &gt; 80 uppehåll 1 dygn<br/> eGFR 50-80 uppehåll 1 dygn<br/> eGFR 30-50 uppehåll 2 dygn<br/> eGFR &lt; 30 uppehåll minst 5 dygn</p> <p>Dabigatran kan återinsättas dagen efter operationen om ingen ökad blödningsrisk föreligger. Inget LMH (låg molekylärt heparin) rekommenderas. Detta är en patientgrupp som ej ska strykas från operationsschemat.</p> |
| 4 | Thoraxkirurgi  | Se punkt 3.   |
| 5 | Kärlkirurgi  | Se punkt 3.   |
| 6 | Bridgingsituationer.<br>(Uppehåll pga. stor risk för blödning hos patienter med stor risk för trombos) | Förmaksflimmer med CHADS $\geq$ 4 överväg LMH dag 2 om uppehållet förväntas blir långvarigt, > 7-10 dagar t.ex. postoperativt.  |

### 3. Anestesi

|   | Klinisk situation  | Rekommendation  |
|---|--|---|
| 7 | Regional anestesi hos patienter med dabigatran.                                      | Sätt ut Pradaxa® senast 48 timmar före regional anestesi. Obs! beroende på njurfunktion kan detta behöva förlängas (se tabell 1 sid. 24). |
| 8 | Spinal/epiduralanestesi under pågående behandling med dabigatran mot förmaksflimmer. | Se punkt 7, regional anestesi.  |

## 4. Mindre kirurgi/tandläkaringrepp

|    | Klinisk situation   | Rekommendation   |
|----|---|--|
| 9  | Skopier med eller utan biopsi   | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Utan biopsi ingen åtgärd.</li><li>2. Med biopsi hanteras som mindre kirurgi, se tabell 1.</li></ol>   |
| 10 | Punktioner/biopsier/i.m./i.a.<br>Central ven kateter (CVK),<br>Port a Cath inläggning<br>Njurbiopsi | Hanteras som mindre kirurgi, se tabell 1 s. 24.<br><br>Hanteras som store kirurgi, se tabell 1 s. 24.  |
| 11 | Tandsten och tandutdragning   | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Behåll dabigatran<br/>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.</li><li>2. Undvik varm dryck första dygnet.</li></ol> |
| 12 | Större tandingrepp  | Hanteras som mindre kir, se tabell 1 s. 24.  |

## 5. Olika medicinska åtgärder med dosjustering

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

## 6. Kardiologi

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

## 7. Neurologi/Stroke/Hjärnblödning

|    | Klinisk situation                   | Rekommendation   |
|----|-------------------------------------|--|
| 34 | Embolisk ischemisk stroke           | Akut prov för APTT, PK(INR) för att avgöra om behandling pågår och uppskatta antikoagulantiaeffekt.  |
| 35 | Trombolys vid akut ischemisk stroke | <p>Vetenskapliga data saknas, men bedömning enligt Rädda hjärnan.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anamnes</li> <li>2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin,</li> <li>3. När togs sista dosen dabigatran?</li> </ol> <p>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). Vid normal APTT och patienten inte har tagit tabletten inom 3-4 timmar kan trombolys övervägas.</p> <p><b>OBS!</b> Finns möjlighet till kateterintervention skall detta väljas i första hand.</p> |
| 36 | Intrakraniell blödning              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin</li> <li>2. Dabigatran utsättes och koagulationseffekten reverseras med NovoSeven (om ej tillgängligt överväg PCC)(faktaruta 2) och monitoreras. (tabell 1) (vg. se antidot sid. 6.)</li> <li>3. Kontakta koagulationsjour.</li> </ol>  |

## 8. Blödning/risk för blödning

|    | Klinisk situation   | Rekommendation  |
|----|---|---|
| 37 | Akut gastrointestinal blödning  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dabigatran utsättes tills blödningskälla lokaliserad och åtgärdad.</li> <li>2. Därefter ställningstagande till fortsatt dabigatran eller alternativt medel.</li> <li>3. Om återinsättande bör dabigatran 110mg x 2 övervägas.</li> </ol>  |
| 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"> <li>1. Uppehåll med dabigatran 1-2 doser.</li> <li>2. Kreatinin, APTT, PK(INR), eGFR. (tabell 1)</li> <li>3. Om blödningen upphör återstart</li> </ol>   |
| 39 | Utredning av anemi orsakad av blödning, blod i avföringen, blödning från underlivet, från urinvägar eller hemoptys  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dabigatran bör utsättas tills blödningsorsak klarlagd och eventuellt åtgärdad vilket bör ske med förtur.</li> <li>2. Alternativt byte till lägsta dos eller antikoagulantia för vilket det finns större erfarenhet.</li> </ol>  |
| 40 | Anemi som inte är orsakad av blödning eller är av oklar natur   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dabigatran bör utsättas tills orsak till anemin är klarlagd.</li> <li>2. Alternativt byte till lägsta dos eller annat antikoagulantia för vilket det finns större erfarenhet.</li> </ol> <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"> <li>1. Uppmana patienten att köpa tranexamsyra på apoteket.</li> <li>2. Kontakt med gynekolog för optimal behandling.</li> </ol>   |
| 42 | Kraftigt trauma mot huvud, större muskelgrupp med risk för kompartmentsyndrom, thorax eller buk   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uppmana patienten att söka akutmottagning.</li> <li>2. Uppehåll med dabigatran en eller två doser Vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/min) uppehåll två eller tre doser.</li> <li>3. Behåll patienten för förlängd observation, 24 h, överväg datortomografi.</li> <li>4. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin.</li> </ol>                                      |



## 9. Immobiliserade patienter/cancer patienter

|    | Klinisk situation                              | Rekommendation  |
|----|--|---|
| 43 | Immobiliserade patienter på vårdavdelning      | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Behåll dabigatran. Om blödningsrisk föreligger sätt ut dabigatran.</li><li>2. Monitorera njurfunktionen</li></ol>  |
| 44 | Cancerpatienter (dvs. om patienten får cancer) | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Behåll dabigatran.</li><li>2. Monitorera njurfunktionen.</li><li>3. Vid aktiv cancerbehandling beakta blödningsrisk/upptag ex.trombocytopeni eller illamående/kräkning, ev sänka dosen dabigatran.</li></ol> |

## 10. Byte mellan olika antikoagulantia

|    | Klinisk situation                           | Rekommendation  |
|----|---|---|
| 45 | När byta ett antikoagulantia mot ett annat? | <p>Efter en ischemisk stroke med warfarin och terapeutiskt INR kan man överväga att byta till dabigatran.</p> <p>Efter en ischemisk stroke med dabigatran kan dosen justeras eller byte till annat antikoagulantia övervägas.</p> <p>Efter en intracerebral blödning under warfarinbehandling 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 110 mg x 2 övervägas</p>                                      |
| 46 | Byte till och från warfarin                 | <p><b>1. Vid byte från dabigatran till warfarin</b></p> <p><b>eGFR &gt; 50 ml/min</b><br/>Påbörja warfarinbehandling på vanligt sätt 2-3 dagar innan behandling med dabigatran avslutas.</p> <p><b>eGFR 31-50 ml/min</b><br/>Påbörja warfarinbehandling 1 dag innan behandling med dabigatran avslutas.</p> <p><b>eGFR 15-30 ml/min</b><br/>Påbörja warfarinbehandling 1 dag efter behandling med dabigatran avslutas.</p> <p><b>eGFR &lt; 15 ml/min</b><br/>Dabigatran är kontraindicerat, risk för blödning finns. Kontakta koagulationsexpertis.</p> <p><b>2. Vid byte från warfarin till dabigatran</b></p> <p>Avsluta warfarinbehandlingen och sätt in dabigatran när PK(INR) är &lt; 2.</p> |

|    |                                |  |
|----|--------------------------------|--|
| 47 | Byte till och från heparin/LMH | <p><b>1. Vid byte från dabigatran till heparin/LMH</b></p> <p>eGFR &gt; 30 vänta 12 timmar innan behandling med heparin/LMH påbörjas.<br/> eGFR &lt; 30 vänta 24 timmar innan behandling med heparin/LMH påbörjas.</p> <p><b>2. Vid byte från heparin/LMH till dabigatran</b></p> <p>Ge första dosen dabigatran 0-2 timmar innan nästa dos LMH var planerad eller 0-2 timmar efter att heparininfusion avslutas.</p> |
| 48 | Byte till och från rivaroxaban | <p><b>1. Vid byte från dabigatran till rivaroxaban</b></p> <p>Ge rivaroxaban vid tidpunkten för nästa planerade dabigatrandos om ej njursvikt.</p> <p><b>2. Vid byte från rivaroxaban till dabigatran</b></p> <p>Ge första dosen dabigatran vid tidpunkten för nästa planerade rivaroxabandos om ej njursvikt.</p> <p>Vid njursvikt (eGFR &lt; 50) kontakta koagulationsjour innan byte.</p>                         |

## 11. Intoxikationer/Överdoser/Interaktioner

|    | Klinisk situation   | Rekommendation  |
|----|---|---|
| 49 | Accidentell överdos (dubbel eller tredubbel dos av misstag) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uppehåll med dabigatran en eller två doser.</li> <li>2. Vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/min) uppehåll två eller tre doser.</li> </ol>   |
| 50 | Intoxikation  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sjukhusfall</li> <li>2. Vårdnivå; intensivvård eller akutuvsavdelning</li> <li>3. Blodgruppering</li> <li>4. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin , eGFR och blodstatus.</li> <li>5. Kontakta koagulationsjour</li> <li>6. Aktivt kol om tablettintag &lt; 2 timmar.</li> </ol> <p>Om påtagligt förlängda värden för APTT och PK(INR) med blödningsymtom, 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 blödningsymtom I första hand aktiv expectans. Följ utvecklingen under de närmaste 4-10 dyggen, beroende av njurfunktion, regelbunden mätning av APTT, PK(INR).</p> <p>Optimera blodtryck och andra hemostasparametrar. Aktivt kol inom 2 timmar efter tablettintag kan vara en möjlighet.</p> <p><b>Hemodialys kan vara en möjlighet</b></p> |
| 51 | Interaktioner med andra läkemedel inklusive värktabletter.  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Undvik kombination med långvarig NSAID-behandling (korta behandlingar går bra). Kontrollera njurfunktion om dessa behandlingar ges.</li> <li>2. Undvik kombination med rifampicin. Kontrollera njurfunktion om denna kombination ges.</li> <li>3. Undvik kombinationer med andra antitrombotiska läkemedel som LMH, heparin, trombolitika, warfarin.</li> <li>4. Reduktion av dos kan behövas vid följande kombinationer: verapamil, klaritromycin. Kontrollera njurfunktion om dessa kombinationer ges.</li> <li>5. Verapamil: dosjustera dabigatran till 110 mg x 2. Amiodarone – ingen dosjustering vid flimmerindikationen. Dronedarone – för lite data, för närvarande rekommenderas inte samtidig användning.</li> <li>6. Naturläkemedel som innehåller johannesört skall undvikas.</li> </ol>  |

|    |  |   |
|----|--|---|
| 52 | Interaktioner med födoämne och alkohol | <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="715 264 1278 327">1. Inga kända interaktioner med födoämne eller alkohol finns ännu rapporterade.</li><li data-bbox="715 327 1299 427">2. Patienterna uppmanas att leva som vanligt med en allsidig kost och måttligt med alkohol.</li></ol> |
|----|--|---|

## 12. Uppföljning/Följsamhet

|    | Klinisk situation             | Rekommendation  |
|----|-------------------------------|---|
| 53 | Följsamhet                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kapslarna tas två gånger om dagen, vid ungefär samma tidpunkt morgon och kväll.</li> <li>2. Kapslarna får ej tuggas, krossas eller öppnas och skall förvaras i originalförpackningen (ej dosett/dispensär) pga att kapseln är fuktkänslig.</li> </ol>   |
| 54 | Glömd dabigatrankapsel        | <p>Vid glömd kapsel:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mer än 6 timmar kvar till nästa dos tas kapseln.</li> <li>2. Mindre än 6 timmar hoppas den glömda dosen över.</li> </ol>   |
| 55 | Patientinformation            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Skriftlig patientinformation finns att beställas från Boehringer-Ingelheim AB</li> <li>2. Muntlig information skall ges till alla patienter som sätts in på dabigatran.</li> <li>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. Denna information beräknas ta cirka 15-20 minuter.</li> </ol> |
| 56 | Informationskort och halsband | <p>Informationskort och halsband finns och delas ut till patienterna.</p> <p>Informationskortet innehåller information om dabigatran och patienterna ska uppmanas att alltid ha detta med sig.</p>  |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 57 | Uppföljning  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uppföljning i kvalitetsregister</li> <li>2. Patientinformation registreras</li> <li>3. Indikationen för dabigatran omprövas 1 gång/år och ställningstagande till ev. dosjustering görs</li> <li>4. eGFR följs var 3, 6 eller 12:e månad beroende på utgångsvärde.</li> <li>5. Komplikationsregistrering årligen; OBS Glöm ej rapportering av biverkan till Läkemedelsverket.</li> </ol>  |
| 58 | 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)<br/>Förväntat dalvärde är ca 50 µg/L , toppvärde 100-300 µg/L. Alla fem tillgängliga APTT-reagens i Sverige var förlängda redan vid 100 µg/L. Effekterna av dabigatran är små på PK(INR) (Owren PT), nästan alla resultat inom referensintervallet vid 100 µg/L .</p> <p>Om en patient som behandlas med dabigatran har en APTT &gt; 90 sekunder eller ett Owren PK(INR) &gt; 1.5 eller Quick-PT INR &gt; 2 bör man överväga om patienten överdoserat och/eller ackumulerat dabigatran.</p> |
| 59 | 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. Nedsatt njurfunktion och kirurgi

### 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 <sup>51</sup>Cr-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 bör den absoluta glomerulära filtrationen beräknas.

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

Internationellt används oftast den sk CKD-EPI-ekvationen (tidigare MDRD). I detta dokument används Malmö-Lund formeln.

**Tabell 1.** Utsättning av dabigatran i samband med kirurgi och andra invasiva procedure (estimerat GFR enligt Malmö-Lund formeln).

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



## 14. APTT/PK(INR)

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

|      | Dabigatran<br>( $\mu\text{g/l}$ )<br>Normalvärde | 50         | 200        | 400     | 800     | 1000    |
|------|--|------------|------------|---------|---------|---------|
| 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 normalvärde på under 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. Värderna 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. Vänta inte på provsvar vid urakut situation, gå direkt till punkt 2.
  - Om APTT och PK(INR) är normala är dabigatrankoncentrationen låg och någon specifik åtgärd med faktorkoncentrat krävs ej.
  - Om dabigatrandos 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 sid. 25.
  - 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 1500E – Ocplex® eller Confidex®.
  - 15-24 timmar sedan senaste dabigatrandos ges 1000 E – Ocplex® eller Confidex®, 1500E om eGFR < 50 ml/min.
  - Ny provtagning efter 10-15 minuter efter injektion och ytterligare – Ocplex® eller Confidex® kan bli aktuellt beroende på det kliniska svaret och laboratorieanalysen.

Obs! Ge Cyklokapron 10-20mg/kg iv om ej kontraindicerat

#### B. Hjärnblödning (OBS speciellt viktigt vid mindre blödning och vaken patient då utveckling till en mer allvarlig blödning kan undvikas).

1. Tag APTT och PK(INR) , kreatinin och bedöm patientens njurfunktion (eGFR)
  - övrig provtagning efter lokal rutin. Vänta inte på provsvar vid urakut situation, gå direct till punkt 2.
  - Om APTT och PK(INR) är normala är dabigatrankoncentrationen låg och någon specifik åtgärd med faktorkoncentrat krävs ej.
  - Om dabigatrandos 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 sid. 25.
  - Om APTT och PK(INR) ej kan inväntas och reversering nödvändig direkt till punkt 2 nedan.

2. Rekombinant factor VIIa (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.

Obs! Ge Cyklokapron 10-20mg/kg iv om ej kontraindicerat.

## 16. Arbetsgrupp

### Sammanställande / Ordförande i arbetsgruppen

Peter J Svensson Professor Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö

Kontaktperson: peter.svensson@med.lu.se

### Arbetsgruppen har bestått av:

SSTH's representanter

- Peter J Svensson Professor Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö
- Camilla Nilsson Leg. Sjuksköterska Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö
- Hans Johnsson Överläkare Docent Karolinska Universitetssjukhuset Solna
- Anders Själänder Överläkare Docent, sekreterare i SSTH, Umeå universitet, 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: Anders Gottsäter, Överläkare, docent, Kärlkliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö

## 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 thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011 Feb 1;105(2):371-8. Epub 2010 Nov 23
2. Cabral KP, 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, Wienen 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 normalized 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---kompletterande-monografi>