

NOAK apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban - praktiska riktlinjer

Non-vitamin K Orala Antikoagulantia, NOAK, kan även benämnas Direktverkande Orala Antikoagulantia, DOAK. I dokumentet används endast NOAK.

Innehåll

Omfattning.....	3
Indikationer för behandling med NOAK.....	3
Läkemedel i NOAK-gruppen	3
Behandling vid njurfunktionsnedsättning	3
Kontraindikationer för behandling med NOAK.....	3
Vid följande tillstånd bör patienten inte behandlas med NOAK	4
Rutin vid insättning och uppföljning	4
Remiss skickas till AK-mottagning med följande information	4
Checklista vid insättning – information och provtagning på AK-mottagning	4
Provtagning.....	4
Patientinformation	4
Checklista för uppföljning - provtagning och telefon/brev	5
Första kontrollen 1 (2) månad(-er) efter insättning	5
Fortsatta kontroller	5
Telefonuppföljning	5
Läkemedelsordination	5
Praktisk hantering av NOAK i speciella situationer	5
Möjliga sätt att reversera del av NOAKs antikoagulatoriska effekt	5
Handläggning vid mindre blödningar	6
Handläggning vid livshotande blödning	6
Akut stor blödning hos patient som behandlas med NOAK	6
Handläggning vid kirurgi och andra ingrepp.....	6
Akut kirurgi	6
Elektiv kirurgi	7

Ange tid från utsättning av NOAK till kirurgi.....	7
Återinsättning av antikoagulantia efter kirurgi.....	7
Högriskingrepp	7
Lågrisk/standardingrepp.....	7
Tandsten och tandutdragning.....	8
Skopier utan biopsi, transesofagalt hjärtultraljud.....	8
Vaccination	8
Handläggning i samband med andra medicinska sjukdomstillstånd	8
Kraftigt trauma mot huvud, thorax, buk eller stor muskelgrupp - risk för kompartmentsyndrom	8
Oklar anemi.....	8
Embolisk ischemisk stroke	8
Elektiv PCI vid kranskärlssjukdom	8
Akut koronart syndrom	8
Fortsatt antikoagulantia efter akut koronart syndrom	8
Immobilisering av sjukhusvårdad patient.....	9
Övergång mellan olika antikoagulantia.....	9
NOAK -> warfarin	9
Vid byte från dabigatran till warfarin	9
Vid byte från apixaban, rivaroxaban och edoxaban till warfarin	9
NOAK -> LMH/heparin.....	9
Vid byte från NOAK till LMW heparin/heparin	9
LMH/heparin -> NOAK.....	9
Vid byte från LMH/heparin till dabigatran, apixaban eller rivaroxaban.....	9
Vid byte från LMH/heparin till edoxaban	9
Byte inom NOAK gruppen.....	9
Warfarin -> NOAK.....	9
Interaktioner med andra läkemedel	9
Registrering i Cosmics läkemedelslista och uppmärksamhetssignal	10
Referenser:	10
Dokumenthistorik	10
Bilaga 1.	10
Estimerat GFR	10
Definition av CHA ₂ DS ₂ -VASC.....	11
Bedömning av blödningsrisk	11

Omfattning

Dokumentet beskriver praktiska riktlinjer vid behandling med Non-vitamin K Orala Antikoagulantia, NOAK, kan även benämnas Direktverkande Orala Antikoagulantia, DOAK.

Insättning av NOAK kan ske på alla enheter i Region Uppsala som ansvarar för patienter med förmaksflimmer och venös tromboembolism. Samtliga patienter som påbörjar behandling med NOAK skall registreras i Auricula, ordinationsstöd och följas upp enligt rekommendation, var god se nedan. Enkel lathund för primärvård finns i [NOAK \(DOAK\) guide för Auricula](#).

Indikationer för behandling med NOAK

- Förmaksflimmer och minst en riskfaktor för stroke för män och två riskfaktorer för kvinnor (enligt CHA₂DS₂-VASc, se bilaga 1).
- Venös tromboembolism
- Trombosprofylax efter elektiv ortopedisk knä/höftproteskirurgi v.g. se FASS, Eliquis® används i Region Uppsala
- Sekundärpreventiv behandling efter akut koronart syndrom, gäller endast Xarelto®, se FASS

Läkemedel i NOAK-gruppen

- Dabigatran (Pradaxa®) hämmar trombin (faktor IIa)
- Apixaban (Eliquis®) hämmar faktor Xa
- Rivaroxaban (Xarelto®) hämmar faktor Xa
- Edoxaban (Lixiana®) hämmar faktor Xa

Preparaten har en direkt och specifik koagulationshämmande effekt. NOAK har en snabbt insättande effekt (maximal effekt efter 3-4 timmar) och halveringstiden är kort (t_{1/2} 13-15 timmar). Pradaxa® och Xarelto® elimineras till största delen via njurarna medan Eliquis® elimineras både via feces och njurarna.

Observera att dabigatran (Pradaxa®) inte kan dosdispenseras.

Behandling vid njurfunktionsnedsättning

Njurfunktionen är viktig vid behandling med NOAK. Pradaxa® (dabigatran) utsöndras till 85 %, Xarelto® (rivaroxaban) till 33 %, Eliquis® (apixaban) till 27 % och Lixiana® (edoxaban) till 50 % via njurarna. Vid ett eGFR <30 ml/min är Pradaxa® kontraindicerat. För faktor Xa-hämmarna är data begränsade vid GFR 15–30 ml/min. Vid eGFR <15 ml/min bör Eliquis®, Xarelto® och Lixiana® undvikas.

Kontraindikationer för behandling med NOAK

- Leversvikt eller leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk
- Pågående kliniskt signifikant blödning eller kliniskt signifikant ökad blödningsrisk
- Samtidig behandling med annat antikoagulantium inkluderande behandling med ofraktionerat heparin för att bibehålla en central venkater eller artärkateter öppen
- Graviditet och amning
- Överkänslighet mot apixaban, dabigatran, rivaroxaban eller edoxaban
- Mekanisk klaffprotes

Vid följande tillstånd bör patienten inte behandlas med NOAK

- Förhöjda levervärden på nivåerna >2 x övre referensvärde för ASAT/ALAT eller >1,5 x övre referensvärde för totalbilirubin
- Nedsatt njurfunktion, se ovan
- Förhöjda levervärden på nivåerna >2 x övre referensvärde för ASAT/ALAT eller >1,5 x övre referensvärde för totalbilirubin
- Okontrollerad hypertoni
- Trombocytopeni (TPK <75 x 10⁹/l)
- Tidigare hjärnblödning utan aktuell stark indikation för antikoagulationsbehandling
- Missbruk
- Gravyt överviktiga eller underviktiga patienter (vikt <50 kg, vikt >120 kg eller BMI >40 kg/m²)
- Dålig följsamhet i behandlingen
- För interaktion med andra läkemedel se respektive preparat i FASS
- Biologisk klaffprotes de första 3 månaderna efter klaffkirurgi
- Reumatisk mitralklaffsjukdom

Rutin vid insättning och uppföljning

Remiss skickas till AK-mottagning med följande information

- Indikation för behandling
- Preparatval och dos
- CHA₂DS₂-VASc (bilaga 1) vid indikation förmaksflimmer
- Estimerad blödningsrisk (bilaga 1) vid indikation förmaksflimmer
- Behandlingstid
- Patientansvarig läkare

Checklista vid insättning – information och provtagning på AK-mottagning

Patienten kallas till ett sjuksköterskebesök för provtagning och information.

Patienten måste vara välinformerad om behandlingen och bära antikoagulantia-halsband oavsett val av läkemedel. Uppföljning med riskskattningar och förnyat ställningstagande till behandling ska ske regelbundet, minst årligen. Se även Antikoagulantia som tromboprofylax vid förmaksflimmer och AK-mottagning med Auricula.

Provtagning

Längd, vikt, blodstatus, kreatinin, eGFR, ALAT, ALP, PK och APTT (APTT tas ej i primärvård).

Patientinformation

- Varför har patienten fått behandling – nytta/risk
- Hur fungerar läkemedlet
- Förvaring av läkemedlet
- Vikten av god följsamhet
- Risker med behandling
- Vanliga biverkningar – gastrointestinala besvär, intag i samband med måltid
- Vilka läkemedel skall patienten undvika/vara restriktiva med
- Om patienten glömmer en tablett – tidsangivelse om att ta den glömda dosen eller avstå
- Om patienten blir magsjuk, tillkomst av njursvikt eller annan allvarlig sjukdom – kontakta AK-mottagningen för råd

- Fertila kvinnor
- Om patienten skall genomgå operation, tandläkare – kontakta AK-mottagningen i god tid
- Blödning – rekommendationer/kontakt med AK-mottagningen/behov av akut läkarkontakt

Patienten förses med skriftlig information och behandlingskort.

Patienten registreras i Auriculas ordinationsdel.

Checklista för uppföljning - provtagning och telefon/brev

Följande prover ska tas vid varje kontroll

Blodstatus, Kreatinin, eGFR, ALAT, alkaliskt fosfat.

Telefonkontakt eller brevkontakt för avstämning av hur behandlingen fungerar, se mall nedan.

Första kontrollen 1 (2) månad(-er) efter insättning

Genomgång av provsvar från aktuell provtagning och planering för nästa kontroll.

Fortsatta kontroller

- Patienter <60 år, eGFR >60 ml/min, ingen känd leversjukdom/förhöjda levervärden: kontroll årligen.
- Övriga patienter: initialt kontroller vid 3+6+12 mån med blodstatus och kreatinin (samt utvidgat leverstatus om känd leversjukdom eller förhöjda levervärden). Därefter 1-2 ggr årligen beroende på fr.a. njurfunktion.

Patientansvarig läkare omprövar behandlingen varje år, blankett som påminnelse tas fram från Auricula av AK-ansvarig AK-mottagningen. Komplikationsregistrering i Auricula görs vid varje uppföljningstillfälle, minst årligen.

Telefonuppföljning

Patientgenomgång avseende

- Följsamhet
- Biverkningar – tromboemboliska händelser/blödningar
- Tillkomst av nya sjukdomar
- Genomgång av aktuella läkemedel – förändringar?

Genomgång av provsvar från aktuell provtagning och planering för nästa kontroll.

Läkemedelsordination

Om provsvar indikerar behov av justering av medicin eller andra alarmsymptom kontaktas i första hand ansvarig läkare på AK-mottagningen som beslutar om vidare handläggning och behov av kontakt med patientansvarig läkare.

Praktisk hantering av NOAK i speciella situationer

Möjliga sätt att reversera del av NOAKs antikoagulativa effekt

Pradaxa® har en registrerad antidot Praxbind®. Praxbind® är en monoklonal antikropp som neutraliserar effekten av Pradaxa®. Praxbind® är indicerat vid livshotande blödning eller vid akut behov av kirurgi hos patienter som behandlas med Pradaxa®.

Eliquis®, Xarelto® och Lixiana® saknar antidot. Protrombinkomplexkoncentrat, Ocplex® och Confidex® har visat viss neutraliserande effekt in vitro.

Färskfrusen plasma och Protamin® har **inte** visat neutraliserande effekt.

Handläggning vid mindre blödningar

Beakta den korta halveringstiden, uppehåll och mekanisk blodstillning är vanligen en tillräcklig åtgärd.

- Gör uppehåll med NOAK 1-2 doser
- Kontroll av blodstatus, APTT och PK-INR, kreatinin och eGFR,
- Om blödningen upphör starta med NOAK

Handläggning vid livshotande blödning

Kvantitativa testmetoder finns tillgängliga vid Klinisk kemi och kan användas i speciella situationer men ej som rutin. APTT och PK-INR kan inte användas för bedömning av koncentrationen av NOAK. Vid höga koncentrationer över terapeutiska koncentrationer kan APTT och PK-INR påverkas. **Dessa prov skall endast användas i akuta situationer.**

Akut stor blödning hos patient som behandlas med NOAK

1. Ta APTT och PK-INR, kreatinin och bedöm eGFR. Invänta inte provsvar!
2. Hos patient som behandlas med Pradaxa®:
 - Praxbind® 5 g intravenöst ges som två infusioner (2 x 2,5g/50 ml) under 5-10 minuter vardera
3. Hos patient som behandlas med Eliquis®, Xarelto® och Lixiana®:
 - Protrombinkomplexkoncentrat Ocplex® eller Confidex®:
Om <15 timmar sedan senaste dos ges 2000E av Ocplex®/Confidex®
Om 15-24 timmar sedan senaste dos ges 1500E Ocplex®/Confidex®
Ny provtagning 10-15 minuter efter injektion och beroende på det kliniska svaret och laboratorieanalyserna kan ny dos bli aktuell
4. Ge Cyklokapron 10-20 mg/kg iv om ej kontraindicerat
5. Överväg sedvanliga åtgärder vid stor blödning så som kirurgi, fibrinogen, blodkomponenter

Om behandling inte ger önskad effekt bör samråd ske med koagulationsexpert för diskussion om annan specifik behandling.

Handläggning vid kirurgi och andra ingrepp

Akut kirurgi

Inom 1-2 timmar

1. När togs senaste dosen?
2. Ta blodstatus, APTT och PK-INR, kreatinin och beräkna eGFR
3. Hos patient som behandlas med Pradaxa®:
 - Praxbind® 5 g intravenöst ges som två infusioner (2x2,5g/50 ml) under 5-10 minuter vardera
4. Hos patient som behandlas med Eliquis®, Xarelto® eller Lixiana®:

- Protrombinkomplexkoncentrat Ocplex® eller Confidex®:
Om <15 timmar sedan senaste dos ges 2000E av Ocplex® /Confidex®
Om 15-24 timmar sedan senaste dos ges 1500E Ocplex®/ Confidex®
 - Ny provtagning 10-15 minuter efter injektion och beroende på det kliniska svaret och laboratorieanalyserna kan ny dos bli aktuell
5. Överväg Cyklokapron 10-20 mg/kg iv om ej kontraindicerat
 6. Kontakt med blodcentral och välj erfaren kirurg
 7. Överväg reversering av annan samtidig antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel

Inom 2-12 timmar

1. När togs senaste dos?
2. Ta blodstatus, APTT och PK-INR, kreatinin och beräkna eGFR
3. Operationen bör skjutas upp, helst en halveringstid beroende av njurfunktionen
4. Överväg reversering av annan samtidig behandling med antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel

Elektiv kirurgi

Ange tid från utsättning av NOAK till kirurgi

- Vid låg/standardriskgrepp 1 dygns uppehåll av NOAK
- Vid högriskgrepp eller vid njursvikt 2 dygns uppehåll av NOAK
- Eliquis®, Xarelto® eller Lixiana®: högriskgrepp och eGFR 15-30 ml/min 3 dygns uppehåll
- Pradaxa®: vid högriskgrepp och eGFR 15-30 ml/min görs 4 dygns uppehåll
- Kontroll av blodstatus, PK-INR och APTT inför operation.

Observera att spinalanestesi i samband med kirurgi klassificeras som högriskgrepp.

Återinsättning av antikoagulantia efter kirurgi

- Lågriskgrepp (mindre kirurgi): återinsätt NOAK 6-8 timmar efter ingreppet eller nästa dag
- Standardriskgrepp: återinsätt NOAK 24-48 timmar efter kirurgi
- Högriskgrepp: profylax mot venös trombos startas enligt lokala rutiner inom 6 timmar postoperativt. Återinsätt NOAK vid god hemostas (2-3:e dagen). Första dosen NOAK ges vid samma tidpunkt (intervall 0-2 timmar) som planerad dos av LMH. LMH avslutas i samband med att NOAK återupptas.

Högriskgrepp

Större ortopedisk kirurgi	Spinalanestesi
Neurokirurgi	Lungvensisolering
Thoraxkirurgi	VT ablation
Kärlkirurgi	TUR-P
Bukkirurgi	Leverbiopsi
Lumbalpunktion	Njurbiopsi

Lågrisk/standardgrepp

Skopi med biopsi	Hjärtkaterisering
Kristabiopsi	Angiografi/PCI
Prostata- eller urinblåsebiopsi	Pacemaker-dosa, Event-recorder
Endoskopi med biopsi	Elektrofysiologi, radiofrekvensablation SVT

Pleuratappning	EMG
Delhudstransplantat	Inläggning CVK, Port a Cath
Större tandingrepp	Tatuering
Ledpunktioner, intramuskulära injektioner	Botox-, hyaluronsyreinjektion
Hudexcision	Akupunktur
Vagel- eller ögonlocksoperation	ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Tandsten och tandutdragning

- NOAK ska inte sättas ut.
- Använd lokal hemostas med Cyklokapron® där en tablett 1g löses i 10 ml vatten. Kompress fuktas och läggs över operationsområdet under en timme. Skölj ej med Cyklokapron®
- Undvik varm dryck första dygnet

Skopier utan biopsi, transesofagalt hjärtultraljud

- NOAK ska inte sättas ut.

Vaccination

Se [Vaccination och ökad blödningsrisk](#)

Handläggning i samband med andra medicinska sjukdomstillstånd

Kraftigt trauma mot huvud, thorax, buk eller stor muskelgrupp - risk för kompartmentsyndrom

1. Klinisk bedömning skall göras av patienten
2. Behåll patienten för övervakning 24 timmar, överväg CT
3. Gör uppehåll med NOAK 1-2 doser. Om eGFR 30-50 ml/min uppehåll 2-3 doser
4. Kontroll blodstatus, APTT och PK-INR, kreatinin och beräkna eGFR

Oklar anemi

1. NOAK bör utsättas tills orsaken är kartlagd
2. I utvalda fall och stark indikation kan byte till lägre dos eller annat antikoagulantia övervägas

Embolisk ischemisk stroke

1. Kontroll av APTT och PK-INR, kreatinin och beräknat eGFR
2. När togs senaste dos av NOAK
3. Kontakta neurologjour i akutskedet för bedömning enligt Rädda Hjärnan
4. Finns möjlighet till kateterintervention skall detta väljas i första hand.
5. Trombolys är kontraindicerat om tablettintag av NOAK inom 48 timmar

Elektiv PCI vid kranskärlssjukdom

Se kompendiet [Akut kardiologi](#)

Akut koronart syndrom

Se kompendiet [Akut kardiologi](#)

Fortsatt antikoagulantia efter akut koronart syndrom

Se kompendiet [Akut kardiologi](#)

Immobilisering av sjukhusvårdad patient

1. Behåll NOAK om ej hög blödningsrisk.
2. Kontroll av njurfunktion

Övergång mellan olika antikoagulantia

NOAK -> warfarin

Vid byte från dabigatran till warfarin

- eGFR >50 ml/min. Warfarin påbörjas 3 dagar innan dabigatran avslutas.
- eGFR 31-50 ml/min. Warfarin påbörjas 2 dagar innan behandling med dabigatran avslutas.
- eGFR <30. Warfarin påbörjas samma dag som NOAK avslutas. Observera ökad blödningsrisk vid markerat nedsatt njurfunktion!

Vid byte från apixaban, rivaroxaban och edoxaban till warfarin

- eGFR >50 ml/min. Warfarin påbörjas 2-3 dagar innan behandling med NOAK avslutas.
- eGFR 31-50 ml/min. Warfarin påbörjas 1 dag innan behandling med NOAK avslutas.
- eGFR <30 ml/min. Warfarin påbörjas samma dag som NOAK avslutas. Observera ökad blödningsrisk vid markerat nedsatt njurfunktion!

NOAK -> LMH/heparin

Vid byte från NOAK till LMW heparin/heparin

- eGFR ≥50 ml/min ge LMH/heparin vid tidpunkten för nästa planerade NOAK dos.
- eGFR <50 ml/min avvakta ytterligare en halveringstid innan första dos av LMH/heparin.
- eGFR <30 ml/min är sannolikheten stor att ytterligare halveringstider behöver passeras innan första dos. Individuellt ställningstagande.

LMH/heparin -> NOAK

Vid byte från LMH/heparin till dabigatran, apixaban eller rivaroxaban

- Ge första dos NOAK 0-2 timmar innan nästa planerade dos av LMH.
- Ge första dos NOAK samtidigt som heparininfusionen avslutas.

Vid byte från LMH/heparin till edoxaban

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

Byte inom NOAK gruppen

- Vid normal njurfunktion ge ny NOAK vid tidpunkt för nästa planerade dos av föregående preparat.

Warfarin -> NOAK

- Avsluta warfarin och påbörja behandling med dabigatran och apixaban då PK-INR <2,0.
- Avsluta warfarin och påbörja behandling med rivaroxaban och edoxaban då PK-INR <2,5.

Interaktioner med andra läkemedel

Se FASS för interaktioner för respektive NOAK.

- Undvik kombinationsbehandling med andra antikoagulantia.
- Försiktighet i kombination med trombocythämmande läkemedel, stark indikation skall föreligga för kombinationsbehandling.
- Försiktighet vid kontinuerlig användning av NSAID.

Registrering i Cosmics läkemedelslista och uppmärksamhetssignal

Antikoagulantia (AK)-behandling har interaktioner och kan orsaka allvarliga komplikationer. Därför ska AK-läkemedel (warfarin, NOAK) alltid finnas på läkemedelslistan i Cosmic oavsett dosdispensering eller inte. 'Antikoagulantibehandling' ska även anges i uppmärksamhetssignalen under informationskategorin 'Behandling och tillstånd'.

Referenser:

<https://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerhjartsjukvard>

<https://www.ssth.se/lankar>

<https://lakemedelsverket.se/antikoagulantia-formaksflimmer>

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>

ESC guidelines on diagnosis and management of pulmonary embolism 2014

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173341>

Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation NEJM 2011;365:981-92

Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation NEJM 2009;361:1139-51

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, NEJM 2011;365:883-891

Oral Rivaroxaban for symptomatic Venous Thromboembolism NEJM 2010;363:2499-2510

Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism NEJM 2012;366:1287-1297

Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism NEJM 2013;369:799-808

Use of Direct Oral Anticoagulants in Obese Patients; guidance from the SSC of the ISTH JTH 2016;14:1308-1313

Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment J of Thrombosis and Thrombolysis 2016;41:206-232

Dokumenthistorik

2019-08-12 Redaktionell och språklig revidering.

Bilaga 1.

Estimerat GFR

Beräknas utifrån kreatinin och kön. <http://www.egfr.se/>

Definition av CHA₂DS₂-VASc

Risikfaktor	Poäng
Hjärtsvikt, systolisk vänsterkammardysfunktion med EF ≤40 %	1
Hypertoni	1
Ålder ≥75 år	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/tromboembolism	2
Kärlsjukdom	1
Ålder 65-74 år	1
Kvinnligt kön *	1

Bedömning av blödningsrisk

Risikfaktorer

- Ålder
- Tidigare allvarlig blödning
- Tidigare stroke
- Dialys pga. njursjukdom, njurtransplantat
- Lever cirros
- Malignitet
- Medfödd koagulopati

Risikfaktorer för blödning som bör utredas och/eller modifieras för att minska blödningsrisken

- Hypertoni (systoliskt blodtryck >160 mm Hg, skall alltid behandlas)
- Läkemedel som predisponerar för blödning, exempelvis trombocythämmare och NSAID
- Missbruk av alkohol
- Anemi, trombocytopeni
- Nedsatt njur- eller leverfunktion