

Kliniska råd vid behandling med

Nya perorala antikoagulantia

Apixaban - Eliquis[®]

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 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 professor 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	10
3. Anestesi	12
4. Mindre kirurgi/ tandläkaringrepp	13
5. Olika medicinska åtgärder med dosjustering	14
6. Kardiologi	15
7. Neurologi/stroke/hjärnblödning	16
8. Blödning/risk för blödning	17
9. Immobiliserade patienter/cancer patienter	18
10. Byte mellan olika antikoagulantia	19
11. Intoxikationer/överdosering/interaktioner	21
12. Uppföljning /följsamhet	23
13. Nedsatt njurfunktion och kirurgi	25
14. APTT/PK(INR)	26
15. Hantering av allvarlig blödning	27
16. Arbetsgrupp	28
17. Referenser	28

1. Allmän information Eliquis®

Eliquis® (apixaban) har ca 50% biotillgänglighet efter oral administrering. Tid till maximal plasmakoncentration är 3-4 timmar, T1/2 i kroppen är 9-14 timmar. 27% av den aktiva substansen elimineras via njurarna.

Eliquis	Kommentar	Övrigt
Koagulationseffekt	Direkt verkande och reversibel	FaktorXa-hämmare
Biotillgänglighet efter peroral administrering	Upptag kan variera postoperativt eller vid annan förändring i gastrointestinal motilitet och funktion. Samtidigt intag av föda påverkar ej upptaget av apixaban. Maximal plasmakoncentration inträder 3-4 timmar efter given dos vid normal absorption.	Ca 50%
Metabolism	Apixaban avrådes hos patienter med gravt påverkad leverfunktion med koagulopati.	
Utsöndring	Dosreduktion rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (eGFR 15-29 ml/min/1.73m ²), användning vid njurfunktion med eGFR < 15 ml/min rekommenderas ej.	Aktiv substans utsöndras till ca 27% oförändrad via njurarna (eGFR anges i ml/min/1.73 m ²). I dokumentet kommer fortsättningsvis antingen ml/min eller endast det numerära värdet att anges på eGFR av utrymmesskäl.

Halveringstid	Njurfunktion eGFR ml/min > 50 12 timmar (9-14h) > 30 - < 50 15 timmar < 30 17timmar	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 (s. 25) 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) förlängs halveringstiden måttligt. Vid eGFR < 30 finns begränsade data.	
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	Apixaban i terapeutisk nivå dvs <50-300 ng/ml har nästan ingen effekt alls på APTT eller PK(INR). Vid högre koncentrationer kan påverkan ses, dock är förhållandet mellan APTT och apixabankoncentration ej linjär varför APTT ej kan användas för estimering av antikoagulationseffekt hos en patient som står på apixaban.	Saknas utprovad metod att bestämma individuell klinisk effekt och blödningsrisk.
Laboratoriekontroll	Grad av antikoagulationseffekt mätt som anti-FXa aktivitet uppvisar ett nästan direkt linjärt samband med plasmakoncentrationen av apixaban. Dock saknas i nuläget klinisk erfarenhet om vad ett anti FXa värde hos en patient som står på Apixaban betyder avseende klinisk risk för blödning vid t.ex kirurgi.	Finns idag (2013-05-16) endast på speciallaboratorier i Sverige och det endast på kontorstid.
Antidot	Protrombin-komplex-koncentrat (PKK =PCC), Confidex® Ocplex® har visat neutraliserande effekt in vitro och in-vivo korrektion av laboratorieparametrar hos icke blödande patienter, men inte prövats i kliniska studier. Färskfrusen plasma och Protamin® har ingen visad neutraliserande effekt. Rekombinant faktor VIIa (Novo Seven®) har visat viss neutraliserande effekt in vitro. Fallbeskrivningar indikerar klinisk effekt. Aktiv kolbehandling kan ha effekt om det ges inom upp till sex timmar efter intag av apixaban.	Kliniskt utprovad specific antidot saknas. Pga hög plasmaproteinbindning (87%) förväntas inte apixaban vara dialyserbart.

Nuvarande indikationer

Eliquis® (apixaban) finns i tablett 2,5mg samt 5mg.

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

Rekommenderad dosering: 2,5mg apixaban två gånger per dag, första dos 12-24 timmar postoperativt. Ingen dosreduktion krävs vid eGFR från 30 ml/min och uppåt. Vid eGFR 15-29 ml/min skall apixaban användas med försiktighet, rekommenderas ej vid eGFR <15 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)

Hypertoni

Diabetes

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

Ålder \geq 75 år

Rekommenderad dosering: 5mg x 2

Dosreducering till 2.5mg x 2 rekommenderas vid minst två av tre kriterier:

- Ålder \geq 80 år
- Kroppsvikt \leq 60 kg
- S-Kreatinin \geq 133 μ mol/l

Dosreducering till 2.5mg x 2 rekommenderas även vid enbart allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR 15-29 ml/min), till denna patientgrupp skall dock apixaban användas med försiktighet.

Kontraindikation(er) för apixaban:

Överkänslighet mot apixaban

Graviditet eller amning

Pågående blödning

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

Leversvikt eller leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk.

Samtidig behandling med något annat antikoagulantia.

Utanför godkänd indikation, t.ex lungemboli, mekanisk hjärtklaff.

Patienter som inte bör behandlas med apixaban:

Gravt nedsatt njurfunktion, eller uppenbar risk för nedsatt njurfunktion (eGFR <15ml/min), kraftigt förhöjda levervärden, tidigare hjärnblödning utan stark indikation för behandling, okontrollerad hypertoni, trombocytopeni ($<75 \times 10^9/l$), samt missbruksproblematik.

Samtidig behandling med azol-antimykotika som ketoconazol, itraconazol, vorikonazol eller HIV-proteashämmare som ritanovir rekommenderas ej.

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

Kliniska situationer där apixaban (Eliquis[®]) användes

Behovet att ta fram praktiska råd har ansetts vara stort för Eliquis[®]. 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 bakgrundsdokumentation 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 apixaban (Eliquis[®]) på indikationerna:

- A. Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder > 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller TIA.**
- B. Förebyggande av venös tromboemboli hos vuxna patienter som genomgår elektiv höft- eller knäledsplastik.**

2. Kirurgi

	Klinisk situation	Rekommendation
1	Akut operation (inom 1-2 timmar)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontakta koagulationsjour. 2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, trombocyter och Hb. 3. När togs sista dosen apixaban? 4. Erfaren kirurg om möjligt, specialistfall. 5. Tidig kontakt med blodcentral <p>Det är stor risk för komplicerande blödning.</p> <p>Försök att optimera hemostas, reversera effekten av apixaban med PCC.</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"> 1. Kontakta koagulationsjour. 2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, Trombocyter och Hb. 3. När togs sista dosen apixaban? <p>Operationen bör skjutas upp, helst en halveringstid dvs 9-17h beroende på eGFR (tabell 1 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"> 1. Vid större kirurgi görs uppehåll med apixaban enligt följande (se tabell 1 sid. 25). <p>eGFR > 80 uppehåll 2 dygn eGFR 50-80 uppehåll 2 dygn eGFR 30-50 uppehåll 3 dygn eGFR < 30 uppehåll minst 3 dygn</p> <p>Profylax mot venös trombos enligt sedvanliga rutiner börjas företrädesvis inom 6 timmar postoperativt. Behandling med apixaban kan återupptas postoperativt på andra till tredje dygnet om inte ökad blödningsrisk föreligger.</p>

		<p>2. Vid mindre kirurgi görs uppehåll med apixaban enligt följande (se tabell 1 sid. 25).</p> <p>eGFR > 80 uppehåll 1 dygn eGFR 50-80 uppehåll 1 dygn eGFR 30-50 uppehåll 2 dygn eGFR < 30 uppehåll minst 2 dygn</p> <p>Apixaban kan återinsättas dagen efter operationen om ingen ökad blödningsrisk föreligger. Inget LMH (lågmolekylärt 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. (Uppehåll pga. stor risk för blödning hos patienter med stor risk för trombos)	Förmaksflimmer med CHADS \geq 4 överväg LMH dag 2 efter op om uppehållet förväntas blir långvarigt, > 7-10 dagar postoperativt.

3. Anestesi

	Klinisk situation	Rekommendation
7	Regional anestesi hos patienter med apixaban.	Sätt ut Eliquis® senast 24 timmar före regional anestesi. Obs! beroende på njurfunktion kan detta behöva förlängas (se tabell 1 sid. 25).
8	Spinal/epiduralanestesi under pågående behandling med apixaban mot förmaksflimmer.	Se tabell 1 s 25, större kirurgi.

4. Mindre kirurgi/tandläkaringrepp

	Klinisk situation	Rekommendation
9	Skopier med eller utan biopsi	<ol style="list-style-type: none">1. Utan biopsi ingen åtgärd.2. Med biopsi hanteras som mindre kir, se tabell 1 s 25.
10	Punktioner/biopsier/i.m./i.a. Central ven kateter (CVK), Port a Cath inläggning Njurbiopsi	Hanteras som mindre kir, se tabell 1 s 25. Njurbiopsi hanteras som större kirurgi, se tabell 1 s 25.
11	Tandsten och tandutdragning	<ol style="list-style-type: none">1. Behåll apixaban En kompress fuktas i Cyklokapron (1 brustablett 1 gram löses i ca 10 ml vatten) och appliceras över operationsområdet. Patienten bör bita på den under 1 timme. Sköljning med Cyklokapronlösning bör undvikas då det kan skölja bort koaglet.2. Undvik varm dryck första dygnet.
12	Större tandingrepp	Hanteras som mindre kir, se tabell 1 s 25.

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"> 1. Sätt ut som vid elektiv mindre kirurgi (om möjligt), tabell 1. 2. Efter stent: om fortsatt indikation finns för antikoagulation så är warfarin mest studerat. Väljes apixaban: Ge trippelbehandling med ASA, clopidogrel och apixaban i en månad. Därefter apixaban och ASA. 3. Undvik DES för patienter med indikation för apixaban.
32	Akut koronart syndrom	<ol style="list-style-type: none"> 1. NST-ACS: Sätt ut apixaban. Ge ASA och ADP-receptorhämmare direkt. Efter 12 t (om GFR <30, vänta 24 t), ge subkutan antikoagulation (fondaparinux eller LMH). 2. NST-ACS som går direkt till angio/PCI: Sätt ut apixaban. Ge ASA och ADP-receptorhämmare direkt. Ge lågdos och viktjusterat heparin (70U/kg) eller bivalirudin. 3. STEMI med primär PCI: Sätt ut apixaban. Ge ASA och ADP-receptorhämmare direkt. Ge i första hand bivalirudin, i andra hand lågdos och viktjusterat heparin (70U/kg). 4. STEMI med trombolys (överväg PCI om detta är möjligt): Sätt ut apixaban. Ge ASA och clopidogrel. Analysera APTT PK(INR), kreatinin, eGFR. Tablettintag < 3 timmar ev avstå, värdera risk nytta med trombolys. Avstå från övrig antikoagulantia. OBS, inga studier som stödjer trombolys under pågående apixabanbehandling finns.
33	Elkonvertering	Det finns inte stöd i studier för elkonvertering under pågående apixabanbehandling.

7. Neurologi/Stroke/Hjärnblödning

	Klinisk situation	Rekommendation
34	Embolisk ischemisk stroke	På klinisk bas får fortsatt antikoagulationsterapi väljas.
35	Trombolys vid akut ischemisk stroke	<p>Vetenskapliga data saknas, men bedömning enligt Rädda hjärnan.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Anamnes2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin,3. När togs sista dosen apixaban? <p>OBS! Inga studier som stödjer trombolys under pågående apixabanbehandling finns.</p> <p>OBS! Finns möjlighet till kateterintervention skall detta väljas i första hand.</p>
36	Intrakraniell blödning	<ol style="list-style-type: none">1. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin2. Apixaban utsättes och koagulationseffekten reverseras i första hand med PCC (faktaruta 2) och monitoreras om möjligt med anti FXa aktivitet. (vg. se antidot sid. 6.)3. Kontakta koagulationsjour.

8. Blödning/risk för blödning

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

9. Immobiliserade patienter/cancer patienter

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

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 annat antikoagulantia.</p> <p>Efter en ischemisk stroke med apixaban kan preparatet behållas eller byte till annat antikoagulantia övervägas.</p> <p>Efter en intracerebral blödning under warfarinbehandling och stark indikation för fortsatt antikoagulantibehandling kan apixaban vara en behandlingsmöjlighet.</p> <p>Vid stark indikation för antikoagulantia och mycket svängande PK (INR) trots kontroller på AK-central med god följsamhet kan apixaban vara ett alternativ.</p>
46	Byte till och från warfarin	<p>1. Vid byte från apixaban till warfarin</p> <p>eGFR > 50 ml/min Påbörja warfarinbehandling på vanligt sätt 2-3 dagar innan behandling med apixaban planeras avslutas.</p> <p>eGFR 31-50 ml/min Påbörja warfarinbehandling 2 dagar innan behandling med apixaban planeras avslutas.</p> <p>eGFR 15-30 ml/min Påbörja warfarinbehandling samma dag som behandling med apixaban planeras avslutas.</p> <p>eGFR < 15 ml/min Apixaban rekommenderas ej, risk för blödning finns. Kontakta koagulationsexpertis.</p> <p>Kontrollera ett PK-värde som skall vara ≥ 2 innan apixaban avslutas</p> <p>2. Vid byte från warfarin till apixaban</p> <p>Avsluta warfarinbehandlingen och sätt in apixaban när PK(INR) är < 2.</p>

47	Byte till och från heparin/LMH	<p>1. Vid byte från apixaban till heparin/LMH</p> <p>Ge heparin/LMH vid tidpunkten för nästa planerade apixabandos om ej njursvikt.</p> <p>eGFR < 30 vänta 24 timmar innan behandling med heparin/LMH påbörjas.</p> <p>2. Vid byte från heparin/LMH till apixaban</p> <p>Ge första dosen apixaban 0-2 timmar innan nästa dos LMH var planerad eller 0-2 timmar efter att heparininfusion avslutas.</p>
48	Byte till och från dabigatran	<p>1. Vid byte från apixaban till dabigatran/rivaroxaban</p> <p>Ge dabigatran/rivaroxaban vid tidpunkten för nästa planerade apixabandos om ej njursvikt.</p> <p>2. Vid byte från dabigatran/rivaroxaban till apixaban</p> <p>Ge första dosen apixaban vid tidpunkten för nästa planerade dabigatran/rivaroxabandos om ej njursvikt.</p> <p>Vid njursvikt (eGFR < 30) 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"> 1. Uppehåll med apixaban en dos. 2. Vid nedsatt njurfunktion (eGFR 30-50 ml/min) uppehåll två doser.
50	Intoxikation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sjukhusfall 2. Vårdnivå; intensivvård eller akutvårdsavdelning 3. Blodgruppering 4. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin , eGFR och blodstatus. 5. Kontakta koagulationsjour 6. Aktivt kol om tablettintag < 6 timmar. <p>Om påtagligt förlängda värden för APTT och PK(INR) med blödningssymtom, reversera med PCC I första hand (faktaruta 2) och följ utvecklingen under närmaste 4-10 dyggen, beroende av njurfunktion.</p> <p>Om påtagligt förlängda värden för APTT och PK(INR) utan blödningssymtom I första hand aktiv expektans. 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 upp till 6 timmar efter tablettintag kan vara en möjlighet.</p> <p>Pga hög plasmaproteinbindning förväntas inte apixaban vara dialyserbart.</p>
51	Interaktioner med andra läkemedel inklusive värktabletter.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Undvik kombination med långvarig NSAID-behandling (korta behandlingar går bra). Kontrollera njurfunktion om dessa behandlingar ges. 2. Undvik kombination med phenytoin, karbamazepin eller rifampicin: Kontrollera njurfunktion om denna kombination ges. 3. Undvik kombinationer med andra antitrombotiska läkemedel som LMH, heparin, trombolysmedel, warfarin. 4. Naturläkemedel som innehåller Johannesört skall undvikas.

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 data-bbox="715 327 1299 427">2. Patienterna uppmanas att leva som vanligt med en allsidig kost och måttligt med alkohol.
----	--	---

12. Uppföljning/Följsamhet

	Klinisk situation	Rekommendation
53	Följsamhet	Tabletten tas två gång om dagen
54	Glömd apixabantablett	Tag den glömda tabletten omedelbart och fortsätt sedan som vanligt.
55	Patientinformation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skriftlig patientinformation finns att beställas från Pfizer eller BMS 2. Muntlig information skall ges till alla patienter som sätts in på apixaban. 3. Denna ska innehålla syfte med behandlingen, risker/vinster, blödning/blodpropp, vad göra vid blödningar, biverkningar, 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.
56	Informationskort och halsband	Informationskort och halsband finns och delas ut till patienterna. Informationskortet innehåller information om apixaban och patienterna ska uppmanas att alltid ha detta med sig.
57	Uppföljning	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uppföljning i kvalitetsregister 2. Patientinformation registreras 3. Indikationen för apixaban omprövas 1 gång/år och ställningstagande till ev. dosjustering görs 4. eGFR följs var 3, 6 eller 12:e månad beroende på utgångsvärde. 5. Komplikationsregistrering årligen; OBS Glöm ej rapportering av biverkan till Läke-medelsverket.
58	Effekter av nya orala antikoagulantia på vanliga koagulationsanalyser.	<p>Equalis expertgrupp i koagulation har studerat effekter av apixaban på vanliga koagulationsanalyser, in vitro.</p> <p>Apixaban i terapeutisk nivå dvs 50-300 ng/ml har nästan ingen effekt alls på APTT eller PK(INR). Vid högre koncentrationer kan påverkan ses, dock är förhållandet mellan APTT och apixabankoncentration ej linjär varför APTT ej kan användas för estimering av antikoagulationseffekt hos en patient som står på apixaban. Se laboratoriekontroll sidan 6.</p>

59	Provtagning inför start med apixaban (Eliquis®).	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 ⁵¹Cr-EDTA. Sådana procedurer är dyra, tidskrävande och inte helt utan risker för patienten. Det har därför konstruerats GFR-prediktionsekvationer baserade på halterna i plasma eller serum av cystatin C och/eller kreatinin. Vid dosering av läkemedel 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 apixaban i samband med kirurgi och andra invasiva procedurer. (estimerat GFR enligt Malmö-Lund formeln).

eGFR ml/min	< 30	30-50	50-80	>80	Op-dagen	
Utsättning apixaban Större kir	> 3 dygn	3 dygn	2 dygn	2 dygn	0 apixaban	Återinsättning på 2:a -3:e postoperativa dygnet av tidigare dos
LMH					6 timmar efter op	
Utsättning apixaban Mindre kir	>2 dygn	2 dygn	1 dygn	1 dygn	0 apixaban	Återinsättning dagen efter op av tidigare dos
LMH					Behövs ej ges	

LMH kan vara aktuellt till patienter som bedömes ha stor risk för venös trombos postoperativt fram tills återinsättandet av apixaban som kan ske på 2:a till 3:e dygnet enl. tabell 1. LMH skall då ges i profylaxdos.

14. APTT/PK(INR) samt anti FXa aktivitet

Apixaban i terapeutisk nivå dvs <400 ug/l har nästan ingen effekt alls på APTT eller PK(INR). Vid högre koncentrationer kan påverkan ses, dock är förhållandet mellan APTT och apixabankoncentration ej linjär varför APTT ej kan användas för estimering av antikoagulationseffekt hos en patient som står på apixaban.

Vid överdos/intoxikation kan förlängd APTT eller PK(INR) tala för uttalad effekt av apixaban.

Grad av antikoagulationseffekt mätt som anti-FXa aktivitet uppvisar ett nästan direkt linjärt samband med plasmakoncentrationen av apixaban. Dock saknas i nuläget klinisk erfarenhet om vad ett anti-FXa värde hos en patient som står på Apixaban betyder avseende risk för blödning vid t.ex kirurgi.

15. Hantering av allvarlig blödning

Faktaruta 2.

Allvarlig eller livshotande blödning associerad med apixaban

- **Hjärnblödning** (OBS speciellt viktigt vid mindre blödning och vaken patient då utveckling till en mer allvarlig blödning kan undvikas)
- **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, gå direkt till punkt 2.
2. Protrombinkomplexkoncentrat (PCC) – Ocplex® eller Confidex® (vg. se antidot sidan 6).
 - < 15 timmar sedan senaste apixabandos ges 1500E – Ocplex® eller Confidex®.
 - 15-24 timmar sedan senaste apixabandos 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

Rekombinant faktor VIIa (rVIIa) – NovoSeven® kan övervägas i samråd med koagulationsexpert om ovanstående behandling med PCC ej gett avsedd effekt (vg. se antidot sidan 6).

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
- Anders Själander 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
- Internmedicin: Anders Gottsäter, Överläkare, docent, Kärlkliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö

17. Referenser

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm JA, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.