

Kliniska råd vid behandling med

Nya perorala antikoagulantia

Rivaroxaban - Xarelto[®]

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 120912

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	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 Xarelto®

Xarelto® (rivaroxaban) har mer än 80% biotillgänglighet efter oral administrering. Tid till maximal plasmakoncentration är 2-4 timmar, T1/2 i kroppen är 9 timmar. 33% av den aktiva substansen elimineras via njurarna.

Xarelto	Kommentar	Övrigt
Koagulationseffekt	Direkt verkande och reversibel	FaktorXa-hämmare
Biotillgänglighet efter peroral administrering	Gastrointestinalt upptag regleras via ett transportprotein. Rivaroxaban är substrat för bland annat transportproteinerna Pgp och Bcrp. Upptag kan variera postoperativt eller vid annan förändring i gastrointestinal motilitet och funktion. Maximal plasmakoncentration inträder 2-4 timmar efter given dos vid normal absorption.	Över 80%
Metabolism	Rivaroxaban avrådes hos patienter med gravt påverkad leverfunktion med koagulopati.	
Utsöndring	Dosreduktion rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (eGFR 15-49 ml/min/1.73m ² , användning vid njurfunktion med eGFR < 15 ml/min rekommenderas ej.	Aktiv substans utsöndras till ca 33% 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 8 timmar (6-14h) > 30 - < 50 9 timmar < 30 11 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 (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. Ökad förekomst av stroke efter avslut av rivaroxaban vid förmaksflimmer i Rocket-studien sannolikt beroende på fördröjt insättande av annat antikoagulantia ett observanda.	
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 eller djup ventrombos har 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 rivaroxaban finns i plasma. APPT > 70 - 90 sekunder innebär hög koncentration. APTT > 90 sekunder troligen överdosering eller ackumulation. PK(INR) påverkas endast vid hög plasmakoncentration av rivaroxaban. PK(INR) > 1.5 troligen överdosering eller ackumulation. Tabell 2 (sid 27), visar samvariation mellan APTT och PK(INR). Vid bedömning ska dessa båda analyser vara gjorda. OBS vid normal APTT kan liten mängd rivaroxaban finnas i plasma.</p>	Saknas utprovad metod att bestämma individuell klinisk effekt och blödningsrisk.
Laboratoriekontroll	Anti fXa justerat för rivaroxaban.	Finns idag (2012-09-01) endast på speciallaboratorier i Sverige och det endast på kontorstid.
Antidot	<p>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. Färskrusen 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 två timmar efter intag av rivaroxaban.</p>	Kliniskt utprovad specific antidot saknas. Pga hög plasmaproteinbindning förväntas inte rivaroxaban vara dialyserbart.

Nuvarande indikationer

Xarelto® (rivaroxaban) finns i tablett 10mg, 15mg samt 20mg.

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

Rekommenderad dosering: 10 mg rivaroxaban en gång per dag, första dos 6-10 timmar postoperativt. Ingen dosreduktion krävs vid eGFR från 30 ml/min och uppåt. Vid eGFR 15-29 ml/min skall Xarelto 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: 20mg x 1 vid eGFR \geq 50,

15mg x 1 vid eGFR 15-49. Under eGFR 30 bör extra observans iakttagas.

3. Behandling vid djup venös trombos utan samtidig symtomgivande lungemboli och förebyggande av återkommande DVT och lungemboli (PE) efter en akut DVT hos vuxna.

Rekommenderad dosering vid akut DVT: 15mg x 2 i tre veckor, därefter 20 mg x 1 (15 mg x 1 vid eGFR 15-49) så länge antikoagulationsbehandling bedöms vara av nytta för patienten.

Kontraindikation(er) för rivaroxaban:

Överkänslighet mot rivaroxaban

Grav njurfunktionsnedsättning (CrCL < 15 ml/min) \approx (eGFR < 15) faktaruta 1, sid 25.

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 systemisk ketoconazol, cyclosporin, itraconazol eller tacrolimus rekommenderas ej.

Patienter som inte bör behandlas med rivaroxaban:

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 ($<75 \times 10^9/l$), missbruksproblematik samt utanför godkänd indikation t.ex lungemboli, mekanisk hjärklaff.

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

Kliniska situationer där rivaroxaban (Xarelto®) användes

Behovet att ta fram praktiska råd har ansetts vara stort för Xarelto®. 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 rivaroxaban (Xarelto®) 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. Behandling av djup ventrombos (DVT), och förebyggande av återkommande DVT och lungemboli (PE) efter en akut DVT hos vuxna.**
- C. 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 rivaroxaban? 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 rivaroxaban med PCC och monitorera enligt nedan (tabell 2 sid. 26 samt faktaruta 2 sid. 27).</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 rivaroxaban? <p>Bedöm njurfunktion, APTT.</p> <p>Operationen bör skjutas upp, helst en halveringstid dvs 9-14h beroende på eGFR eller tills APTT normaliserats (tabell 2 sid. 26).</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 rivaroxaban 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 4 dygn</p> <p>Profylax mot venös trombos enligt sedvanliga rutiner börjas företrädesvis inom 6 timmar postoperativt. Behandling med rivaroxaban kan återupptas postoperativt på andra till tredje dygnet om inte ökad blödningsrisk föreligger.</p>

		<p>2. Vid mindre kirurgi görs uppehåll med rivaroxaban 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 4 dygn</p> <p>Rivaroxaban kan återinsättas dagen efter operationen om ingen ökad blödningsrisk föreligger. Inget LMH (låg molekyllärt 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)	<p>Förmaksflimmer med CHADS \geq 4 överväg LMH dag 2 efter op om uppehållet förväntas blir långvarigt, > 7-10 dagar postoperativt.</p> <p>Vid djup ventrombos inom tre månader från diagnos: Ge LMH dag 2 om uppehåll mer än 2-3 dagar som regel i terapeutiska doser om möjligt annars i profylaktisk dos.</p>

3. Anestesi

	Klinisk situation	Rekommendation
7	Regional anestesi hos patienter med rivaroxaban.	Sätt ut Xarelto® 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 rivaroxaban 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">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 rivaroxaban 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 rivaroxaban: Ge trippelbehandling med ASA, clopidogrel och rivaroxaban 15 mg x 1 i en månad. Därefter rivaroxaban och ASA. 3. Undvik DES för patienter med indikation för rivaroxaban.
32	Akut koronart syndrom	<ol style="list-style-type: none"> 1. NST-ACS: Sätt ut rivaroxaban. 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 rivaroxaban. Ge ASA och ADP-receptorhämmare direkt. Ge lågdos och viktjusterat heparin (70U/kg) eller bivalirudin. 3. STEMI med primär PCI: Sätt ut rivaroxaban. 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. 4. STEMI med trombolys (överbäg PCI om detta är möjligt): Sätt ut rivaroxaban. 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 rivaroxabanbehandling finns.
33	Elkonvertering	Det finns inte stöd i studier för elkonvertering under pågående rivaroxabanbehandling.

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"> 1. Anamnes 2. Kontrollera PK(INR), APTT, Kreatinin, 3. När togs sista dosen rivaroxaban? <p>OBS! Inga studier som stödjer trombolys under pågående rivaroxabanbehandling 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>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, Kreatinin 2. Rivaroxaban utsättes och koagulationseffekten reverseras i första hand med PCC (faktaruta 2) och monitoreras. (tabell 1) (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. Rivaroxaban utsättes tills blödningskälla lokaliserad och åtgärdad. 2. Därefter ställningstagande till fortsatt rivaroxaban 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 rivaroxaban 1-2 doser. 2. Kreatinin, APTT, PK(INR), eGFR. (tabell 1) 3. Om blödningen upphör återstart
39	Utredning av anemi orsakad av blödning, blod i avföringen, blödning från underlivet, från urinvägar eller hemoptys	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban. Om blödningsrisk föreligger sätt ut rivaroxaban.2. Monitorera njurfunktionen
44	Cancerpatienter (dvs. om patienten får cancer)	<ol style="list-style-type: none">1. Behåll rivaroxaban om indikationen är förmaksflimmer. Vid djup ventrombos kan byte till LMH övervägas2. 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 eller recidiv av djup venös trombos med warfarin och terapeutiskt INR kan man överväga att byta till rivaroxaban.</p> <p>Efter en ischemisk stroke eller recidiv av djup venös trombos med rivaroxaban kan preparatet behållas eller byte till annat antikoagulantia övervägas.</p> <p>Efter en intracerebral blödning under warfarinbehandling och stark indikation för fortsatt antikoagulantibehandling kan rivaroxaban vara en behandlingsmöjlighet.</p> <p>Vid stark indikation för antikoagulantia och mycket svängande PK (INR) trots kontroller på AK-central med god följsamhet kan rivaroxaban vara ett alternativ.</p>
46	Byte till och från warfarin	<p>1. Vid byte från rivaroxaban till warfarin</p> <p>eGFR > 50 ml/min Påbörja warfarinbehandling på vanligt sätt 2-3 dagar innan behandling med rivaroxaban avslutas.</p> <p>eGFR 31-50 ml/min Påbörja warfarinbehandling 1 dag innan behandling med rivaroxaban avslutas.</p> <p>eGFR 15-30 ml/min Påbörja warfarinbehandling samma dag som behandling med rivaroxaban avslutas.</p> <p>eGFR < 15 ml/min Rivaroxaban rekommenderas ej, risk för blödning finns. Kontakta koagulationsexpertis.</p> <p>2. Vid byte från warfarin till rivaroxaban</p> <p>Avsluta warfarinbehandlingen och sätt in rivaroxaban när PK(INR) är < 2.</p>

47	Byte till och från heparin/LMH	<p>1. Vid byte från rivaroxaban till heparin/LMH</p> <p>Ge heparin/LMH vid tidpunkten för nästa planerade rivaroxabandos 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 rivaroxaban</p> <p>Ge första dosen rivaroxaban 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 rivaroxaban till dabigatran</p> <p>Ge dabigatran vid tidpunkten för nästa planerade rivaroxabandos om ej njursvikt.</p> <p>2. Vid byte från dabigatran till rivaroxaban</p> <p>Ge första dosen rivaroxaban vid tidpunkten för nästa planerade dabigatrandos om ej njursvikt.</p> <p>Vid njursvikt (eGFR < 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"> 1. Uppehåll med rivaroxaban 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 < 2 timmar. <p>Om påtagligt förlängda värden för APTT och PK(INR) med blödningssymtom, reversera med PCC I första hand (faktaruta 2) och följ utvecklingen under närmaste 4-10 dyggen, beroende av njurfunktion.</p> <p>Om påtagligt förlängda värden för APTT och PK(INR) utan blödningssymtom 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 2 timmar efter tablettintag kan vara en möjlighet.</p> <p>Pga hög plasmaproteinbindning förväntas inte rivaroxaban 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, rifampicin, azol-antimykotika eller HIV-proteashämmare: 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="715 262 1278 322">1. Inga kända interaktioner med födoämne eller alkohol finns ännu rapporterade.<li data-bbox="715 322 1302 421">2. Patienterna uppmanas att leva som vanligt med en allsidig kost och måttligt med alkohol.
----	--	---

12. Uppföljning/Följsamhet

	Klinisk situation	Rekommendation
53	Följsamhet	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tabletten tas en gång om dagen vid förmaksflimmer. 2. Vid behandling av djup ventrombos utan samtidig symtomgivande lungemboli tas tabletterna (15 mg) initialt 2 ggr om dagen i tre veckor, därefter 20mg en gång om dagen (15 mg x 1 vid eGFR 15-49).
54	Glömd rivaroxabantablett	<p>Vid glömd tablett: Vid dosering en gång per dag tas den glömda dosen omedelbart om det är under samma dag, fortsatt följande dag med en tablett dagligen. Dosen skall ej dubblas samma dag för att kompensera glömd dos.</p> <p>Vid dosering två gånger per dag (15 mg x 2): Tag den glömda tabletten omedelbart för att få dygnsdosen 30mg/dag och fortsatt sedan som vanligt.</p>
55	Patientinformation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skriftlig patientinformation finns att beställas från Bayer AB 2. Muntlig information skall ges till alla patienter som sätts in på rivaroxaban. 3. Denna ska innehålla syfte med behandlingen, risker/vinster, blödning/blodpropp, vad göra vid blödningar, biverkningar (GI- symtom), värktabletter, 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	<p>Informationskort och halsband finns och delas ut till patienterna. Informationskortet innehåller information om rivaroxaban och patienterna ska uppmanas att alltid ha detta med sig.</p>

57	Uppföljning	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uppföljning i kvalitetsregister 2. Patientinformation registreras 3. Indikationen för rivaroxaban omprövas 1 gång/år och ställningstagande till ev. dosjustering görs 4. eGFR följs var 3, 6 eller 12:e månad beroende på utgångsvärde. 5. Komplikationsregistrering årligen; OBS Glöm ej rapportering av biverkan till Läkemedelsverket.
58	Effekter av nya orala antikoagulantia på vanliga koagulationsanalyser.	<p>Equalis expertgrupp i koagulation har studerat effekter av rivaroxaban på vanliga koagulationsanalyser, in vitro.</p> <p>Effekter av rivaroxaban (tabell 2) Förväntat dalvärde är ca 25 µg/L , toppvärde 200 µg/L. Alla fem tillgängliga APTT-reagens i Sverige var förlängda vid terapeutisk nivå på rivaroxaban (200 µg/L). Effekterna på PK(INR) (Owren PT) ses främst vid höga koncentrationer av rivaroxaban > 200 µg/L.</p>
59	Provtagning inför start med rivaroxaban (Xarelto®).	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 rivaroxaban 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 rivaroxaban Större kir	> 4 dygn	3 dygn	2 dygn	2 dygn	0 rivaroxaban	Återinsättning på 2:a -3:e postoperativa dygnet av tidigare dos
LMH					6 timmar efter op	
Utsättning rivaroxaban Mindre kir	>4 dygn	2 dygn	1 dygn	1 dygn	0 rivaroxaban	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 rivaroxaban som kan ske på 2:a till 3:e dygnet enl. tabell 1. LMH skall då ges i profylaxdos.

14. APTT/PK(INR)

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

	Rivaroxaban ($\mu\text{g/l}$) Normalvärde	25	200	400	800	1000
APTT	35-40 s	37 (27-48)	48 (38-60)	45-75	65-100	71-110
INR	0.8-1.2	1.0 (0.9-1.1)	1.2 (1.0-1.4)	1.1-1.8	1.3-2.8	1.4-3.5

APTT får anses ha ett normalvärde på under 40 sekunder i Sverige, PK(INR) har ett normalvärde 0.8-1.2. Behandlingsnivåer av rivaroxaban; dalvärde $25\mu\text{g/l}$ och topp värde $200\mu\text{g/l}$ (terapeutisk dos). Tabellen illustrerar hur APTT och PK(INR) förändras vid olika koncentrationer av rivaroxaban. Värden skall endast användas i akuta situationer för att ge en indikation på läkemedlets koncentration. Vid normal APTT kan låga koncentrationer av rivaroxaban föreligga i plasma. (In vitro data ref: 1).

15. Hantering av allvarlig blödning

Faktaruta 2.

Allvarlig eller livshotande blödning associerad med rivaroxaban

- **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 vid urakut situation, gå direkt till punkt 2.
 - Om APTT och PK(INR) är normala är rivaroxabankoncentrationen låg och någon specifik åtgärd med faktorkoncentrat krävs ej.
 - Om rivaroxabandos 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 Protrombinkomplexkoncentrat (PCC)
 - Om APTT är förlängd och PK(INR) är förhöjt kan koncentrationen uppskattas enligt tabell 2 sid. 26.
 - 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 rivaroxabandos ges 1500E – Ocplex® eller Confidex®.
 - 15-24 timmar sedan senaste rivaroxabandos 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
- Hans Johnsson Överläkare Docent Karolinska Universitetssjukhuset Solna
- 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
- Hematologi: Jan Astermark, Överläkare. Koagulationskliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö
- Internmedicin: Anders Gottsäter, Överläkare, docent, Kärlkliniken Skånes Universitetssjukhus Malmö

17. Referenser

1. Hillarp A, Baghaeri F, Fagerberg, et.al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2010;9:133-9.
2. Eerenberg E, Kamphuisen P, Sijpkens M, et.al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
3. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et.al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:5, 703-712.
4. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et.al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365(10):883-91.
5. Bauersachs R, Berkowitz S, Brenner B. et. al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *NEJM* 2010;363(26):2499.
6. FDA document on rivaroxaban
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270797.pdf>