

Blødning under antitrombotisk behandling

Bilag til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling. Bilaget kan læses som selvstændigt dokument.

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for antitrombotisk behandling under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	Januar 2016	Version: 2.1 Dok.nr: 227384 Offentliggjort: Januar 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
4.1 Introduktion	3
4.2 Klinisk klassifikation af blødning.....	3
5 Lægemedler.....	4
6 Behandling af blødning	5
6.1: Generelle principper for behandling af blødning	5
7 Specifikke principper for behandling	6
7.1: Vitamin K-antagonister (VKA)	6
7.2: UFH (ufraktioneret heparin) eller LMH (lavmolekylære hepariner)	7
7.3: Pentasaccharider (fondaparinux)	8
7.4: Perorale direkte faktor Xa hæmmere (apixaban/rivaroxaban).....	9
7.5: Orale direkte trombinhæmmere (dabigatran)	10
7.6: Trombocytfunctions hæmmere (acetylsalicylsyre, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	11
7.7 Øvrige anbefalinger.....	12
8 Detektion og monitorering af antitrombotisk behandling	12
8.1 Vitamin K-antagonister (VKA).....	13
8.2 Hepariner – lavmolekylære hepariner (LMH) og ufraktioneret heparin (UFH)	13
8.3 Pentasaccharider	14
8.4 Perorale direkte faktor Xa hæmmere	14
8.5 Perorale direkte trombinhæmmere	14
8.6 Trombocytfunctions hæmmere	14
9 Kriterier for opdatering henholdsvis revurdering af baggrundsnotatet.....	17
10 Referencer og links	17
11 Fagudvalgets sammensætning.....	22
12 Ændringslog	22

1 Formål

Denne vejledning er et fælles bilag til RADS-vejledningerne for antitrombotisk behandling fra 2015 og omhandler den kliniske håndtering af blødningskomplikationer og blødningsrisiko ved anvendelse af antitrombotika med vægt på:

1. Håndtering af blødningen
2. Laboratoriemonitorering af den antitrombotiske behandling
3. Revertering af den antitrombotiske behandling

Bilaget kan læses uafhængigt af de antitrombotiske vejledninger og baggrundsnotater.

2 RADS anbefalinger

Fakta om blødning

1. Blødning under antitrombotisk behandling øger morbiditet og mortalitet (moderat evidens)
2. Risiko for blødning øges ved samtidig behandling med flere stoffer (høj evidens)
3. Intracerebral blødning (ICH) under antitrombotisk behandling øger mortaliteten betragteligt (høj evidens).
4. Revertering af den antitrombotiske effekt er muligt partielt eller fuldstændigt (antidot) for alle antitrombotiske lægemidler (lav evidens).

Rekommandationer

1. Blødningsrisiko relateret til et antitrombotika bør afvejes mod gunstig effekt set ved randomiserede, klinisk kontrollerede studier (høj evidens, stærk anbefaling for)
2. Pausering og revertering af antitrombotisk behandling ved blødning skal afvejes i henhold til indikationen for behandlingen (moderat evidens, stærk anbefaling for)
3. Tidlig erkendelse og diagnostik (fx akut CT cerebrum) af alvorlig eller livstruende blødning relateret til antitrombotika er vigtig for behandling og prognose (lav evidens, stærk anbefaling for)

3 Forkortelser

ABC	Airway, Breathing, Cirkulation	LMH	Lavmolekylært heparin
ACT	Aktiveret koagulationstid	PRAB	Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling - PRAB retningslinien
APTT	Aktiveret partial thromboplastin tid		
CT	Cerebral trombose	PCC	Protrombinkomplex koncentrat
DCS	Dansk Cardiologisk Selskab	RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
DSTH	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase	R-POF	Revertere, Pausere, Overveje eller Fortsætte
dTT	fortyndet trombintid	SAGM	Erytrocytkoncentrat
ECT	Ecarin koagulationstid	TK	Trombocyt koncentrat
GI	Gastro-Intestinal	TRC	Trombocytal
Hb	Hæmoglobin	UFH	Ufraktioneret heparin
ICH	IntraCerebral Haemorrhage (intracerebral blødning)	VHA	Viscoelastisk hæmostase analyse
IIa	Koagulationsfaktor IIa	VKA	Vitamin K-Antagonist
INR	International Normalized Ratio	Xa	Koagulationsfaktor Xa
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis		

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Blødning under antitrombotisk behandling er en kendt klinisk komplikation, som er associeret til øget morbiditet og mortalitet (1-4). Blødningskomplikationer kan variere fra milde til moderate til alvorlige eller livstruende (2;5). Milde og moderate blødninger kan medføre ængstelse og gene hos patienten, men bør kun i sjældne tilfælde lede til ophør af behandling, og oftest kan nøjes med en revurdering af indikation og blødningsrisiko.

Alvorlige og livstruende blødninger kan fremkaldes af blødningsmængde, men også af lokalisation af blødning (fx intrakraniel). Mortaliteten ved alvorlig blødning er ca. 30 % under fx. Vitamin-K-antagonist (VKA) behandling. Ligeledes øges mortaliteten ved intracerebral blødning (ICH) fra ca. 30 % til over 50 % ved samtidig VKA behandling (6;7). VKA medfører den højeste risiko for intrakranielle blødninger - de andre lægemidler har lavere risiko ved sammenligning (8).

Behandling af alvorlig eller livstruende blødning indsættes tidligst muligt, og retter sig mod håndtering af tilstanden med symptomatisk behandling, samtidigt med at kirurgisk kontrol af blødning søges sikret og revertering af den antitrombotiske behandling overvejes.

Revertering bør gøres ud fra en individuel vurdering af fordele/risici relateret til blødningens karakter og til indikationen for lægemidlet, idet revertering fjerner den beskyttende antitrombotiske effekt (9;10). Revertering medfører en øget trombo-embolisk risiko. Med revertering menes både anvendelse af antidot til direkte neutraliserende effekt og anvendelse af pro-hæmostatika til hel eller delvis normalisering af den antitrombotisk behandlingseffekt.

4.2 Klinisk klassifikation af blødning

Blødning kan generelt opdeles i livstruende eller kontrollerbar blødning ud fra en klinisk vurdering af tilstanden (11), og blødningsrisikoen kan medføre samme overvejelser. Nedenfor ses i figur 1, hvorledes blødningen kan vurderes og håndteres ud fra princippet **R-POF** (Revertere, Pausere, Overveje eller Fortsætte).

I litteraturen anvendes definitioner for "minor" og "major bleedings" fra International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (5). Disse kriterier er velegnede til videnskabelige opgørelser og som reference, men er kun lidet anvendelig terminologi i den kliniske situation.

Figur 1: Klinisk klassifikation af blødning			
Klassifikation af blødning	Eksempel	Handling	Behandlingsprincip
Livstruende blødning			
Livstruende	Betydende intrakraniell blødning. Blødning med hypovolæmi.	Håndtere truende klinisk situation. Sikre kirurgisk hæmostase. Revertere antitrombotisk behandling under hensyntagen til tyngde af indikation for denne.	Revertere
Kontrollabel blødning			
Alvorlig	Visse, mindre intrakranielle blødninger. GI-blødning uden hypovolæmi. Hb-fald mere end 1,2 mmol/L. Gentagne moderate blødningsepisoder.	Pausere den antitrombotiske behandling. Håndtere blødning klinisk. Overveje brug af hæmostatiske blodkomponenter og farmaka for opnå grad af revertering.	Pausere
Moderat	Subkutane / intramuskulære blødninger. Vedvarende slimhindeblødning. Spontane hudblødninger på ikke-stødsteder. Gentagne milde blødningsepisoder.	Overveje og revurdere indikation og blødningsrisiko. Overveje andre årsager, komorbiditeter eller interaktioner. Blødningsanamnese med tidligere tendens til blødning fra hud/slimhinde, ved kirurgi og i familien.	Overveje
Mild	Blødning ved barbering. Næseblod der kan stoppes. Små hudblødninger på stødsteder. Forlænget menses.	Fortsætte antitrombotika	Fortsætte

5 Lægemidler

Følgende lægemidler til behandling af blødning indgår i vejledningen:

A07BA01 Aktivt kul
 B02AA02 Tranexamsyre
 B05AA Protrombinkomplex koncentrat (PCC)
 B02BA01 K-vitamin
 B02BD08 Rekombinant faktor VIIa (eptacog alfa)

H01BA02 Desmopressin
 V03AB14 Protaminsulfat
 V03AB Idarucizumab

Blodprodukter:

Plasma (fx Frisk frosset Plasma (FFP) eller lign)
 SAGM (erytrocytkoncentrat)
 Trombocytkoncentrat

6 Behandling af blødning

Behandling ved blødning relateret til antitrombotika er gennemgående symptomatisk ud fra et princip om at de fleste blødninger er milde, forbigående og ikke kræver yderligere forholdsregler andet end at overveje midlertidig, kortvarig pausering i henhold til en vurdering af fordele/risici i forhold til blødning og trombose, se figur 2 (12;13). Blødningsrisiko ved et forestående invasivt indgreb eller behandling, som er uafvendeligt, medfører samme overvejelser om behandling.

Det er i alle tilfælde tilrådeligt at søge råd hos blødnings- og koagulationsrådgivning i sin region, hvis der er tvivl om eller behov for hjælp til vurdering af blødnings- og tromboserisiko eller behandlingsovervejelser. I tilfælde af alvorlig eller livstruende blødning hos patienter i behandling med antitrombotika bør der i alle tilfælde søges råd.

6.1: Generelle principper for behandling af blødning

Mild blødning

- Fortsæt den antitrombotiske behandlingen
- Overvej lokal behandling af blødning

Moderat blødning

- Overvej lokal behandling af blødning
- Overvej indikation, blødningsrisiko og intensitet af den antitrombotiske behandling
- Overvej at fortsætte behandlingen under øget kontrol

Alvorlig blødning

- Pauser behandling
- Ved tvivl, søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulationsrådgivning
- Monitorer den antitrombotiske behandling, hvis muligt, se tabel 2 & 3, og foretag standard hæmostasemonitorering*
- Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt (overvej anvendelse af lokale hæmostasemidler)
- Overvej revertering i forhold til indikation, blødningens karakter og lægemiddel
- Følg op på intervention og genovervej behandlingsstrategi i forhold til klinisk tilstand og hæmostasemonitorering
- I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling i henhold til indikation – se PRAB-retningslinjen (14)

Livstruende blødning

- Symptomatisk behandling i henhold til ABC-princippet
- Ved hypovolæmi erstattes det tabte blodvolumen med blodprodukter i balance som SAGM (erythrocytkoncentrat) 3 : plasma 3 : Trombocytikoncentrat 1 (11)
- Pauser behandling
- Søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulationsrådgivning
- Monitorer den antitrombotiske behandling, hvis muligt, se tabel 2 & 3, og foretag standard hæmostasemonitorering*
- Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt (overvej anvendelse af lokale hæmostasemidler)
- Reverter den antitrombotiske effekt – helt eller delvis – og monitorer dette!
- Pauser behandling. Overvej at reducere absorptionen af nyindtaget lægemiddel (inden for 2 timer) med fx aktiv kul 50 g eller 1 g pr kg legemsvægt. Overvej at øge eliminationen
- Følg op på intervention og genovervej behandlingsstrategi i forhold til klinisk tilstand og hæmostasemonitorering
- I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling i henhold til indikation – se PRAB-retningslinjen (14)

* Standard hæmostasemonitorering tillægges for at udelukke andre defekter i hæmostasen og kan bestå af følgende eller dele heraf i henhold til tilgængelighed og den kliniske problemstilling: Trombocytal, INR, APTT, Fibrinogen, TEG® eller ROTEM®, samt trombocytunktionsundersøgelse.

7 Specifikke principper for behandling

Den generelle behandling varetages i henhold til ovenstående anbefalinger. Nedenfor gennemgås de enkelte lægemidler og der gives specifikke anbefalinger for alvorlig og livstruende blødning. Disse specifikke anbefalinger er ment som tillæg til den generelle.

7.1: Vitamin K-antagonister (VKA) (14-19)

Alvorlig blødning

- **Pauser behandling**
- **Mål INR og foretag standard hæmostasemonitorering***
- **Overvej revertering i forhold til INR, indikation og blødningens karakter**
 - K-vitamin 1-5 mg peroral (p.o.) eller IV, begyndende effekt efter 6 timer og max effekt efter 24-36 timer
 - Plasma 10-30 ml/kg i henhold til INR
 - Hvis volumen af plasma ikke tåles eller umiddelbar revertering ønskes kan protrombinkompleks koncentrat overvejes – 500-2500 IE (10-25 IE/kg) i henhold til INR, se skema 1
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning! I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

Livstruende blødning

- **Pauser behandling**
- **Mål INR og foretag standard hæmostasemonitorering***
- **Reverter i forhold til INR**
 - K-vitamin 5-10 mg p.o eller IV, begyndende effekt efter 6 timer og max effekt efter 24-36 timer
 - Anvend protrombinkompleks koncentrat – 500-2500 IE (10-25 IE/kg) i henhold til INR, se skema 1
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

* Standard hæmostasemonitorering tillægges for at udelukke andre defekter i hæmostasen og kan bestå af følgende eller dele heraf i henhold til tilgængelighed og den kliniske problemstilling: Trombocytal, INR, APTT, Fibrinogen, TEG® eller ROTEM®, samt trombocytfunktionsundersøgelse.

Skema 1. Dosering af protrombinkompleks koncentrat i henhold til INR (14)

Ønsket INR	<1,5					1,5-2,5			2,0-3,0	
	1,5-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	3,1-4,0	>4,0
Initial INR	1,5-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	3,1-4,0	>4,0
40-49 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	500 IE	1000 IE	500 IE	500 IE
50-59 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	1500 IE	500 IE	500 IE	1000 IE	500 IE	500 IE
60-69 kg	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	500 IE	1000 IE	1000 IE	500 IE	1000 IE
70-79 kg	1000 IE	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
80-89 kg	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
90-99 kg	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
≥100 kg	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	2500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE

7.2: UFH (ufraktioneret heparin) eller LMH (lavmolekylære hepariner) (13;14;16)

Alvorlig blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitorer**
 - Mål APTT, ACT og/eller TEG[®]/ROTEM[®] ved ufraktioneret heparin
 - Mål anti-Xa og/eller TEG[®]/ROTEM[®] ved LMH
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Overvej revertering i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling, indikation og blødningens karakter**
 - Protaminsulfat 1 mg ophæver virkningen af 140 IE heparin
 - Overskud af protaminsulfat medfører blødningstendens, men har kort halveringstid 5 min max effekt efter 5 min, men virkningen er længerevarende grundet irreversibel binding
 - Dosér protaminsulfat efter indgivet mængde hepariner (75 %, 50 % eller 25 % af den givne heparindosis, afhængigt af om der er gået <3 timer, 3-6 timer eller 6-12 timer siden sidste heparininjektion) – eller efter resultat af monitorering - bør evt. gentages afhængigt af monitorering. Der er sjældent behov for mere en 50 mg.
 - Overvej plasma (10-20 ml/kg legemsvægt)
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

Livstruende blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitorer**
 - Mål APTT, ACT og/eller TEG[®]/ROTEM[®] ved ufraktioneret heparin
 - Mål anti-Xa og/eller TEG[®]/ROTEM[®] ved LMH
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Reverter i forhold til svar på APTT, ACT, TEG[®]/ROTEM[®] eller anti-Xa eller estimeret LMH/heparin mængde**
 - Dosér protaminsulfat efter indgivet mængde hepariner (75 %, 50 % eller 25 % af den givne heparindosis, afhængigt af om der er gået <3 timer, 3-6 timer eller 6-12 timer siden sidste heparininjektion) – eller efter resultat af monitorering - bør evt. gentages afhængigt af monitorering. Der er sjældent behov for mere en 50 mg.
 - Giv plasma (10-30 ml/kg legemsvægt)
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

* Standard hæmostasemonitorering tillægges for at udelukke andre defekter i hæmostasen og kan bestå af følgende eller dele heraf i henhold til tilgængelighed og den kliniske problemstilling: Trombocytal, INR, APTT, Fibrinogen, TEG[®] eller ROTEM[®], samt trombocytfunktionsundersøgelse.

7.3: Pentasaccharider (fondaparinux) (13;20-24)

Alvorlig blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitører**
 - Mål anti-Xa og/eller TEG[®]/ROTEM[®]
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Overvej revertering i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling, indikation og blødningens karakter med rekombinant faktor VIIa, fx 40 µg/kg legemsvægt som evt. kan gentages**
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

Livstruende blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitører**
 - Mål anti-Xa og/eller TEG[®]/ROTEM[®]
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Overvej revertering med rekombinant faktor VIIa (fx 90 µg/kg legemsvægt), i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling, indikation og blødningens karakter. Kan gentages ved fortsat livstruende blødning**
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

* Standard hæmostasemonitorering tillægges for at udelukke andre defekter i hæmostasen og kan bestå af følgende eller dele heraf i henhold til tilgængelighed og den kliniske problemstilling: Trombocytal, INR, APTT, Fibrinogen, TEG[®] eller ROTEM[®], samt trombocytfunktionsundersøgelse.

7.4: Perorale direkte faktor Xa hæmmere (apixaban/rivaroxaban) (25-28)

Alvorlig blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitorer**
 - Mål anti-Xa eller rapid TEG (ACT), creatinin og leverfunktion, og vurder den antitrombotiske behandlingseffekt i forhold til tidspunkt for sidste tablet indtagelse og elimination (nyre-/lever-funktion).
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Overvej revertering i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling, indikation og blødningens karakter med protrombinkomplex koncentrat – 25 IE/kg, kan evt. gentages i henhold til monitorering og blødning**
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

Livstruende blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitorer**
 - Mål anti-Xa eller rapid TEG (ACT), creatinin og leverfunktion, og vurder den antitrombotiske behandlingseffekt i forhold til tidspunkt for sidste tablet indtagelse og elimination (nyre-/lever-funktion).
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Overvej revertering i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling med protrombinkomplex koncentrat – 25 IE/kg**
 - Kan gentages ved fortsat livstruende blødning og i forhold til monitorering
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

* Standard hæmostasemonitorering tillægges for at udelukke andre defekter i hæmostasen og kan bestå af følgende eller dele heraf i henhold til tilgængelighed og den kliniske problemstilling: Trombocytal, INR, APTT, Fibrinogen, TEG® eller ROTEM®, samt trombocytfunktionsundersøgelse.

7.5: Orale direkte trombinhæmmere (dabigatran) (28;31-39)

Alvorlig blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitører**
 - De mest specifikke analyser er dTT eller ECT (begge forhøjet ved effekt), ellers TEG® (R-tid forhøjet) eller ROTEM® (CT forhøjes). APTT er forhøjet ved overdosering, men kan være normal ved terapeutisk effekt.
- **Genetabler renal elimination/clearance eller overvej primært hæmodialyse alternativt hæmodiafiltration afhængig af tilgængelighed**
- **Overvej at reducere absorptionen af nyindtaget lægemiddel (inden for 2 timer) med fx aktiv kul 50 g eller 1 g pr kg legemsvægt**
- **Overvej revertering i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling, indikation og blødningens karakter med protrombinkomplex koncentrat – 25 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering og blødning**
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

Livstruende blødning

- **Søg råd tidligst muligt hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **Pauser behandling**
- **Monitører**
 - De mest specifikke analyser er dTT eller ECT (begge forhøjet ved effekt), ellers TEG® (R-tid forhøjet) eller ROTEM® (CT forhøjes). APTT er forhøjet ved overdosering, men kan være normal ved terapeutisk effekt.
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Overvej revertering.** Det er en forudsætning at dabigatran effekten påvises og at rådgivning søges hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning. Hvis revertering vælges ud fra risiko analyse (obs. trombose) anvendes idarucizumab 5 g i to konsekutive infusioner (2 x 2,5 g/50 ml) over 5-10 minutter
- **Gentag monitorering** 30 min efter revertering med idarucizumab. Ved fortsat manglende blødningskontrol og bekræftet tegn til fortsat dabigatran effekt kan gentaget dosis idarucizumab overvejes (søg råd)
- **Hvis idarucizumab ikke er tilgængelig**, overvej da i stedet revertering med protrombinkomplex koncentrat – 25 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering
- **Genoptagelse af koagulationshæmmende behandling** har høj prioritet; således kan man 6 timer efter klinisk blødningskontrol opstarte koagulationshæmmende behandling med lavmolekylær heparin (LMH) s.c., se nedenfor (CNS blødning med risiko for hæmatomvækst medfører længere interval før opstart af LMH, søg råd!). LMH fortsættes indtil genoptagelse af oral koagulationshæmmende behandling.

Et af nedenstående LMH	6 timer efter blødningskontrol	Næste dag (dag 1)	Følgende dage (dag 2 og efterflg. dage)
Tinzaparin	4500 IE sc	100 IE / kg x 1	100 IE / kg x 2
Fragmin	5000 IE sc	100 IE / kg x 1	100 IE / kg x 2
Enoxaparin	40 mg sc	1 mg / kg x 1	1 mg / kg x 2

* Standard hæmostasemonitorering tillægges for at udelukke andre defekter i hæmostasen og kan bestå af følgende eller dele heraf i henhold til tilgængelighed og den kliniske problemstilling: Trombocytal, INR, APTT, Fibrinogen, TEG® eller ROTEM®, samt trombocytfunctionsundersøgelse.

Idarucizumab er en specifik dabigatran-antidot, som er markedsført i december 2015. Idarucizumab er Fab fragment af et humaniseret monoklonalt antistof mod dabigatran (40-44).

Det har været undersøgt i 224 raske forsøgspersoner uden mistanke om alvorlige bivirkninger og med god reverteringseffekt målt i koagulationstid (41-42). Interim analyse af RE-VERSE AD (www.clinicaltrials.gov NCT02104947) omfattende 90 dabigatranbehandlede patienter, hvoraf 39 skulle have foretaget uopsætteligt kirurgisk indgreb

og 51 blev behandlet for alvorlig blødning. RE-VERSE AD er et kohortestudie uden planlagt kontrolgruppe, og interim analysen viste, at idarucizumab 5 g i.v. reverterede forlængede koagulationstider i løbet af få minutter hos 88-98 % af patienterne, med effekt i mindst 12 timer og blødningskontrol opnåedes indenfor 12 timer. Ved kirurgiske indgreb blev det vurderet, at 33/36 (92 %) af patienterne havde normal hæmostase. 5 patienter (5,6 %) fik tromboemboliske komplikationer, og 18/90 patienter (20 %) døde (43-44). De registrerende indikationer for brug af Idarucizumab er 1) anvendelse til akut kirurgi/akutte uopsættelige procedure 2) livstruende eller ukontrollerede blødninger. Indtil flere studier og mere erfaring haves skal Idarucizumab anvendes med forsigtighed og udelukkende til patienter med livstruende blødning. Behandlingen må betragtes som en specialopgave og rådgivning herfra skal søges, da fuld revertering indebærer øget risiko for tromboemboliske komplikationer. Genoptagelse af koagulationshæmmende behandling har høj prioritet.

Idarucizumab, som skal opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys, har en begrænset holdbarhed i køleskab (2 °C-8 °C) på 2 år. Efter udtagning af køleskab er idarucizumab stabilt i 48 timer i originalpakning henholdsvis 6 timer hvis det har været udsat for lys og 1 time efter hætteglasset er åbnet. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og opbevaringsforhold før brug brugerens ansvar.

7.6: Trombocytfunctions hæmmere (acetylsalicylsyre, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) (13;14;45-50)

Alvorlig blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitorer**
 - TRC, samt TRC funktion hvis til rådighed
 - Foretag standard hæmostasemonitorering*
- **Overvej revertering i forhold til monitorering af antitrombotisk behandling, indikation (forsigtighed her især ved nyligt anlagt stent) og blødningens karakter med**
 - Tranexamsyre 1-2 g IV
 - Trombocyt koncentrat (TK) 5-10 ml/kg (1 TK = 350 ml) ◇◇
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

Livstruende blødning

- **Pauser behandling**
- **Monitorer**
 - a. **TRC, samt TRC funktion hvis til rådighed**
 - b. **Foretag standard hæmostasemonitorering***
- **Overvej revertering**
 - Tranexamsyre 2 g IV
 - Trombocyt koncentrat 10-20 ml/kg (1 TK = 350 ml) ◇◇
 - Desmopressin 0.3 mikrogram/kg i.v. ◇◇◇
- **Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling**

* Standard hæmostasemonitorering tillægges for at udelukke andre defekter i hæmostasen og kan bestå af følgende eller dele heraf i henhold til tilgængelighed og den kliniske problemstilling: Trombocytal, INR, APTT, Fibrinogen, TEG® eller ROTEM®, samt trombocytfunctionsundersøgelse.

◇◇ Størst effekt af ovenstående må forventes til ASA/clopidogrel, muligvis effekt på prasugrel, og begrænset eller ingen effekt på ticagrelor

◇◇◇ Største effekt af ovenstående må forventes til ASA/clopidogrel. Desmopressin virker antidiuretisk og der kan være behov for diuretika eller væskerestriktion.

Antidot til ticagrelor er på vej til markedet - søg råd!

7.7 Øvrige anbefalinger

7.7.1 Sektor-overgange og rådgivning

I overgange mellem primær- og sekundærsektor er kontinuitet vigtigt både for at sikre behandlingens fortsættelse, eller pausering og genoptagelse i forbindelse med fx operative procedurer. Informationer om igangværende antitrombotisk behandling bør også være tilgængelige og til rådighed døgnet rundt i tilfælde af akut sygdom eller mistanke om fx blødningskomplikationer. Plan for monitorering og kontrol skal sikres når et patientforløb går fra en behandlende til en anden behandlende læge.

I behandling af patienter med antitrombotika opstår der komplekse problemstillinger og komplikationer. Blødningskomplikationer er en del af disse og kræver ofte tværfaglig afklaring for at finde optimale løsninger. Disse udfordringer opstår både i primær og sekundær sektor, og adgang til rådgivning hos regionale ekspertfunktioner i relevante specialer er helt afgørende for en optimal patientbehandling og patientsikkerhed. Rådgivningen bør være centraliseret, nemt og hele døgnet tilgængelig, og kan tænkes placeret relateret til flere specialer tilpasset regionale forhold.

7.7.2 Begrænsninger i anbefalinger

Alvorlig og livstruende blødning præges af akutte forhold som gør det vanskeligt at gennemføre store randomiserede studier til undersøgelse af nye interventioners effekt på dødelighed. En stor del af evidensen på området kommer derfor fra ikke-randomiserede studier i patienter, i raske forsøgspersoner eller dyremodeller. Dette er også tilfældet for blødning udløst af antitrombotika hvor det på nuværende tidspunkt kun er revertering af blødning relateret til VKA og heparin støttes af randomiserede studier. Derfor skal de aktuelle anbefalinger ses i dette lys. Det er dog afgørende for behandlingen af alvorlig og især livstruende blødning at der fremsættes anbefalinger med det mål at bedre patientens prognose ud fra den bedste tilgængelige evidens.

8 Detektion og monitorering af antitrombotisk behandling

Ved laboratorieanalyser relateret til antitrombotika skal der skelnes imellem måling af plasma-koncentration for det enkelte lægemiddel kontra måling af den antitrombotiske effekt. Måling af antitrombotisk effekt kan for nuværende udføres for vitamin-K antagonister (VKA), ufraktioneret heparin (UFH), dabigatran, apixaban og rivaroxaban samt trombocyt-funktions-hæmmere.

Rutinemæssig monitorering i terapeutisk henseende gøres som klassisk eksempel med INR til VKA-behandling, for at sikre at INR befinder sig i terapeutisk interval. Dette gøres ved UFH og til dels for trombocyt-hæmmere i visse tilstande.

Formålene med anvendelse af laboratorieanalyser i forhold til antitrombotiske lægemidler er:

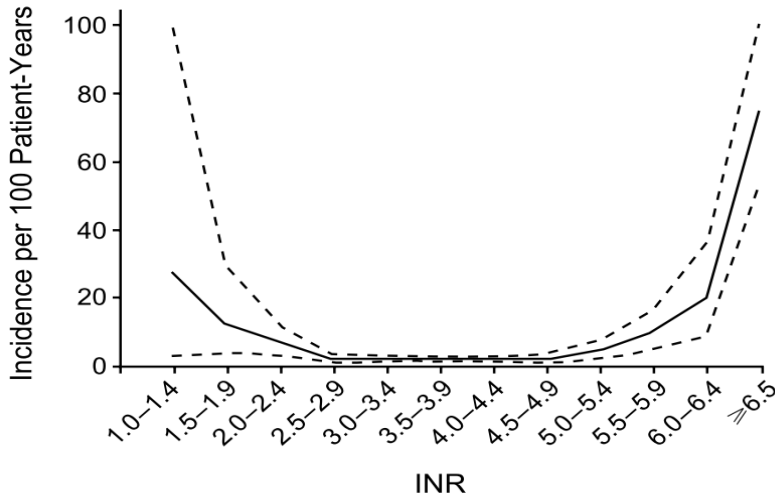
1. Detektion og monitorering af lægemiddel tilstedeværelse og effekt i vurdering af patientens compliance og metabolisme.
2. Detektion af lægemiddel i tilfælde af alvorlig eller livstruende blødning for at afgøre indikation for og type af hæmostatisk behandling.
3. At påvise intoksikation.
4. At afgøre effekt af revertering.

I skema 2 og 3 (sidst i dokumentet) ses en gennemgang af de tilgængelige laboratorieanalyser til monitorering af antitrombotika.

8.1 Vitamin K-antagonister (VKA)

INR bruges til at monitorere effekt af VKA behandling. Imidlertid er sammenhængen imellem INR og risiko for tromber eller blødning ikke lineært korreleret til INR, se figur 9 (51). Risikoen for blødning relateret til VKA-behandling er nogenlunde ensartet henover det terapeutiske interval 2,0-4,0 og blødningsrisikoen stiger først markant når INR ligger over 4,5.

Figur 3: Association mellem INR hos patienter med mekanisk hjerteklap og incidensen af trombotiske og hæmorrhagiske komplikationer



Figurforklaring: Efter Cannegieter et al (51). VKA-behandling i terapeutisk interval forlænger også APTT og påvirker R-tid i TEG® eller CT i ROTEM®, men disse kan ikke anvendes til monitorering af behandlingen.

8.2 Hepariner – lavmolekylære hepariner (LMH) og ufraktioneret heparin (UFH)

Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) og aktiveret koagulationstid (ACT) bruges til at monitorere terapeutisk behandlingseffekt med ufraktioneret heparin. APTT bør ligge 1,5-2,5 x udgangsværdi for at sikre tilstrækkelig effekt, men der er ikke en lineær sammenhæng imellem APTT-niveau og blødningsrisiko ved UFH-behandling (52). Bemærk, at normalt referenceinterval for APTT og følsomhed for heparin varierer imellem laboratorier.

Brug af LMH medfører normalt ikke behov for monitorering. I tilfælde af blødning under LMH-behandling har måling relevans i forhold til valg af hæmostatisk terapi.

Antikoagulations faktor Xa aktivitet (anti-Xa; plasma-heparin) kan måles 4 timer efter subkutan indgift som en max-værdi, men dette kan ikke sidestilles med en effektmåling. Den kliniske anvendelighed begrænses af, at anti-Xa målinger ikke har vist sig at være prædiktive for den samlede koagulationshæmmende effekt og risikoen for blødning, hvilket forklares ved, at også anti-IIa aktiviteten bidrager til den samlede effekt (16). Anti-Xa kan også bruges til monitorering af UFH.

Anti-Xa-analysen har følgende indikationer:

1. Neonatale
2. Svært overvægtige der oplever blødning under behandling med LMH
3. Gravide hvor man er i tvivl om fordelingsvolumen
4. Nyreinsufficiens

Viskoelastiske fuldblods hæmostaseanalyser såsom thrombelastografi (TEG®) og rotations thrombelastometri (ROTEM®) kan detektere tilstedeværelse af UFH og LMH (53;54), og foretage dette på kort tid (mindre end 10-15 min) med henblik på at målstyre den transfusionsmedicinske behandling (54).

8.3 Pentasaccharider

Disse lægemidler skal ikke rutinemæssigt monitoreres i terapeutisk henseende. APTT/ACT påvirkes kun beskedent, anti-Xa og TEG[®]/ROTEM[®] kan bruges til detektion af tilstedeværelse (22;55).

8.4 Perorale direkte faktor Xa hæmmere

Disse lægemidler skal ikke rutinemæssigt monitoreres i terapeutisk henseende. Analysen anti-Xa kan detektere tilstedeværelse af apixaban og rivaroxaban. Anti-Xa aktiviteten udviser en direkte lineær sammenhæng med plasmakoncentrationen, og der findes anti-Xa aktivitets analyser som er specifikt kalibreret mod apixaban og henholdsvis rivaroxaban med bedste præcision. Anti-Xa analysen er førstevalg når der er indikation for koncentrationsmåling i forbindelse med blødning under behandling eller compliance-vurdering. Der forefindes dog endnu ikke studier som sammenholder den målte aktivitet med den/de kliniske forhold, derfor kan en sikker monitorering af den kliniske effekt af apixaban endnu ikke tilbydes ved hjælp af laboratorieanalyser.

Rivaroxaban og apixaban øger INR og APTT, men først ved ganske høje koncentrationer. Omvendt kan stofferne være til stede i blodbanen og udvise antitrombotisk effekt, selvom APTT og INR er normale og derfor de således ikke egnede til monitorering. Det samme gælder for standard TEG[®]/ROTEM[®]-analyser, dog med den undtagelse at rapid TEG[®] analysen med værdien ACT kan detektere tilstedeværelse og effekt (56).

Lægemidlerne har kort halveringstid, og denne er afhængig af nyre- og lever-funktionen. Ved vurdering af antitrombotisk effekt skal tidspunkt for seneste lægemiddelindgift samt nyre-lever-funktion medinddrages.

8.5 Perorale direkte trombinhæmmere

Disse lægemidler skal ikke rutinemæssigt monitoreres i terapeutisk henseende. Fortyndet og modificeret trombintidsbestemmelse (dTT eller Hemoclot) samt Ecarin clot tidsbestemmelsen (ECT) er egnet til detektion af dabigatran i plasma, men der er ikke foretaget dosis-respons-analyser som tillader en sikker monitorering af effekt ud fra disse analyser. Analyserne er førstevalget når der er indikation for koncentrationsmåling i forbindelse med blødning under behandling eller compliance-vurdering.

Dabigatran øger APTT, men en normal APTT udelukker ikke tilstedeværelse af lægemidlet i plasma. Dog vil høje koncentrationer af dabigatran give forlænget APTT. TEG[®], herunder rapid TEG[®] (ACT), og ROTEM[®] kan detektere tilstedeværelse af dabigatran med god følsomhed, og der er også en dosis-respons sammenhæng, som tillader konklusion omkring effekt (56;57).

8.6 Trombocytfunctions hæmmere

Trombocytopeni øger risiko for blødningskomplikationer og trombocytal bør måles, hvis dette mistænkes. Monitorering af graden af trombocytfunctions hæmning med funktionelle analyser (aggregometri eller trombocytfunctionsanalyser) så som Multiplate[®], Verify Now[®], PFA-100[®], TEG Platelet Mapping[®] m.fl. kan overvejes rutinemæssigt i terapeutisk henseende ved Akut Koronar Syndrom (AKS) og ved indsættelse af stents i coronare kar (PCI; percutan coronar intervention)(58-60;60). Monitorering ved cerebrale tromboetilstande er uafklaret, men ved indsættelse af cerebrale stents foreligger deskriptiv evidens til fordel for monitorering.(50;60-66).

Sekundær profylakse ved apoplexi kræver ikke monitorering af trombocytfunctions hæmning; se baggrundsnotat om apoplexi.

Skema 2: Tilgængelige laboratorieanalyser til monitorering af antitrombotika af typen koagulationshæmmere

Lægemiddel			Laboratorieanalyser								
Type	Gruppe	Generisk Navn	INR	APTT	ACT	TRC	Anti-Xa [£]	ECT	dTT	TRC funktion	VHA ^{\$}
Parenteral	Hepariner	Ufraktioneret Heparin	-	+/#	+/#	-	+/#	-	-	-	+
	Lav-molekylære Hepariner	Dalteparin	-	(+)	-	-	+/#	-	-	-	+
		Enoxaparin									
		Tinzaparin									
Pentasaccharider	Fondaparinux	-	-	-	-	+/#	-	-	-	+	
Peroraa	Direkte trombinhæmmer	Dabigatran-etexilat	(+)	+	-	-	-	+/(#)	+/(#)	-	+
	Vitamin K-antagonist	Warfarin	+/#	+	-	-	-	-	-	-	(+)
		Phenprocoumon	+/#	+	-	-	-	-	-	-	(+)
	Direkte faktor Xa-hæmmere	Apixaban	(+)	(+)	-	-	+/(#)	-	-	-	+
		Rivaroxaban	(+)	(+)	-	-	+/(#)	-	-	-	+

INR = International Normalized Ratio; **APTT** = Aktiveret partiel tromboplastintid; **ACT** = Aktiveret koagulationstid; **TRC** = Trombocytal; **Anti-Xa** = Antikoagulations faktor Xa aktivitet = P-heparin, lav molmasse (enz.); **ECT** = Ecarin koagulationstid; **dTT** = Fortyndet trombintid. **TRC funktion** = Trombocyt funktionsanalyser fx Multiplate[®], Verify Now[®], PFA-100[®], TEG Platelet Mapping[®] etc; **VHA** = Viscoelastic haemostatic assays fx. TEG[®] (Thrombelastografi) eller ROTEM[®] (Thromboelastometri).

£ Anti-Xa findes også specifikt kalibreret mod apixaban og rivaroxaban;

\$ TEG[®] analysen rapid TEG (ACT) kan detektere apixaban og rivaroxaban.

- = Skal ikke anvendes, ingen evidens for detektering/monitorering af lægemiddel

+ = monitorering med formål at detektere tilstedeværelse

= rutinemonitoring med terapeutisk formål

(+) = monitorering med formål at detektere tilstedeværelse er usikker

(#) = monitorering med terapeutisk formål er usikker

Skema 3: Tilgængelige laboratorieanalyser til monitorering af antitrombotika af typen trombocyt funktionshæmmere

Lægemiddel			Laboratorieanalyser								
Type	Gruppe	Generisk navn	INR	APTT	ACT	TRC	Anti-Xa [£]	ECT	dTT	TRC funktion	VHA
Peroral	Cyclooxygenase-1 (COX-1) Hæmmer	Acetylsali-cylsyre (ASA)	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	ADP-receptor Hæmmere	Clopidogrel	-	-	-	-	-	-	-	+/(#)	-
		Ticagrelor									
		Prasugrel									
Fosfodiesterase-hæmmere	Dipyridamol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

INR = International Normalized Ratio; **APTT** = Aktiveret partiel tromboplastintid; **ACT** = Aktiveret koagulationstid; **TRC** = Trombocytal; **Anti-Xa** = Antikoagulations faktor Xa aktivitet = P-heparin, lav molmasse (enz.); **ECT** = Ecarin koagulationstid; **dTT** = Fortyndet trombintid. **TRC funktion** = Trombocyt funktionsanalyser fx Multiplate[®], Verify Now[®], PFA-100[®], TEG Platelet Mapping[®] etc; **VHA** = Viscoelastic haemostatic assays fx TEG[®] (Thrombelastografi) eller ROTEM[®] (Thromboelastometri); **ASA** = Acetylsalicylsyre (ASA).

[£] Anti-Xa findes også specifikt kalibreret mod apixaban og rivaroxaban;

- = Skal ikke anvendes, ingen evidens for detektering/monitorering af lægemiddel

+ = monitorering med formål at detektere tilstedeværelse

(#) = monitorering med terapeutisk formål er usikker

9 Kriterier for opdatering henholdsvis revurdering af baggrundsnotatet

Opdatering ved introduktion af nye antitrombotiske lægemidler og lægemidler til behandling ved komplikationer til antitrombotiske lægemidler. Ny vurdering senest efter 3 år.

10 Referencer og links

Links:

Trombokardiologi-rapporten: Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme, udgivet af DCS, DSTH m.fl. Link: http://www.cardio.dk/docman/doc_download/326-antitrombotisk-behandling-ved-kardiovaskulaere-sygdomme-trombokardiologi

PRAB-rapporten: Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling, udgivet af DSTH. Link: http://dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/02_PRAB.pdf

- (1) Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006 Aug 22;114(8):774-82.
- (2) Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-98S.
- (3) Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012 Apr;5(2):312-8.
- (4) Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 10;62(23):2199-204.
- (5) Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005 Apr;3(4):692-4.
- (6) Meijer K, Schulman S. Determinants of bleeding risk in patients on antithrombotic and antifibrinolytic drugs. *Semin Thromb Hemost* 2008 Nov;34(8):762-71.
- (7) Steiner T, Al-Shahi SR, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014 Oct;9(7):840-55.
- (8) Connolly BJ, Pearce LA, Hart RG. Vitamin K antagonists and risk of subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2014 Jun;45(6):1672-8.
- (9) Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009 Aug;102(2):268-78.
- (10) Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011 Sep;9(9):1705-12.
- (11) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. 15-1-2015.
- (12) Levi M. Emergency reversal of antithrombotic treatment. *Intern Emerg Med* 2009 Apr;4(2):137-45.
- (13) Makris M, van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013 Jan;160(1):35-46.

- (14) Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling - PRAB retningslinien. 2011.
- (15) Parry-Jones AR, Di NM, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015 Apr 8.
- (16) Dansk Cardiologisk Selskab. Trombokardiologi rapport. 2012.
- (17) Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013 Sep 10;128(11):1234-43.
- (18) Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015 May 23;385(9982):2077-87.
- (19) Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama CM, Vicaut E, Vigue B. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care* 2014;18(2):R81.
- (20) Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med* 2011 Dec 16;10-3148.
- (21) Vavra KA, Lutz MF, Smythe MA. Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother* 2010 Apr;44(4):718-26.
- (22) Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, Blain RC, Lovejoy AE, Nugent DJ. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007 Sep;18(6):547-53.
- (23) Bijsterveld NR, Vink R, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br J Haematol* 2004 Mar;124(5):653-8.
- (24) Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002 Nov 12;106(20):2550-4.
- (25) Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011 Oct 4;124(14):1573-9.
- (26) Godier A, Miclot A, Le BB, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012 Jan;116(1):94-102.
- (27) Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012 May 25;108(2).).
- (28) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013 Jul;34(27):2094-106.
- (29) Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013 Apr;19(4):446-51.
- (30) Crowther M, Crowther MA. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants: Current Status and Future Potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 Aug;35(8):1736-45.

- (31) Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 2012 Sep;10(9):1841-8.
- (32) Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic Therapy in Experimental Intracerebral Hemorrhage Associated With the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran. *Stroke* 2011 Oct 13.
- (33) van RJ, Schurer J, Kink-Eiband M, Clemens A. Reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat-tail bleeding model and lack of effect on assays of coagulation. *Anesthesiology* 2014 Jun;120(6):1429-40.
- (34) van RJ, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al. 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.
- (35) Honickel M, Treutler S, van RJ, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost* 2015 Apr;113(4):728-40.
- (36) van RJ, Grottke O, Spronk H. Measurement of dabigatran in standardly used clinical assays, whole blood viscoelastic coagulation, and thrombin generation assays. *Clin Lab Med* 2014 Sep;34(3):479-501.
- (37) van RJ, Schurer J, Kink-Eiband M, Clemens A. Reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat-tail bleeding model and lack of effect on assays of coagulation. *Anesthesiology* 2014 Jun;120(6):1429-40.
- (38) Grottke O, van RJ, Spronk HM, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care* 2014;18(1):R27.
- (39) Hoffman M, Volovyk Z, Monroe DM. Reversal of dabigatran effects in models of thrombin generation and hemostasis by factor VIIa and prothrombin complex concentrate. *Anesthesiology* 2015 Feb;122(2):353-62.
- (40) Schiele F, van RJ, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013 May 2;121(18):3554-62.
- (41) Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van RJ, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015 Jun 15.
- (42) Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van RJ, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015 May;113(5):943-51.
- (43) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015 Aug 6;373(6):511-20.
- (44) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015 Jun 30;114(1):198-205.
- (45) Weber CF, Dietrich W, Spannagl M, Hofstetter C, Jambor C. A point-of-care assessment of the effects of desmopressin on impaired platelet function using multiple electrode whole-blood aggregometry in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010 Mar 1;110(3):702-7.
- (46) Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost* 2007 Jan;5(1):82-90.
- (47) Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med* 2015 Jan 8;372(2):196-7.

- (48) Bonhomme F, Bonvini R, Reny JL, Poncet A, Fontana P. Impact of non-inhibited platelet supplementation on platelet reactivity in patients treated with prasugrel or ticagrelor for an acute coronary syndrome: An ex vivo study. *Platelets* 2015;26(4):324-30.
- (49) Hansson EC, Shams HC, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth* 2014 Mar;112(3):570-5.
- (50) Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost* 2013 Jan;11(1):100-6.
- (51) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995 Jul 6;333(1):11-7.
- (52) Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972 Aug 17;287(7):324-7.
- (53) Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A, Triantos CK, Riddell AF, Burroughs AK, et al. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006 Mar;17(2):97-104.
- (54) Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Vejledning om transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter. 2013.
- (55) Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, Blain RC, Lovejoy AE, Nugent DJ. Differential effects of direct thrombin inhibitors and antithrombin-dependent anticoagulants on the dynamics of clot formation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007 Mar;18(2):97-103.
- (56) Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 2015 May;139(5):665-73.
- (57) Solbeck S, Meyer MA, Johansson PI, Meyer AS, Cotton BA, Stensballe J, et al. Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thrombelastography. *Int J Cardiol* 2014 Aug 4.
- (58) Dridi NP, Johansson PI, Clemmensen P, Stissing T, Radu MD, Qayyum A, et al. Prasugrel or double-dose clopidogrel to overcome clopidogrel low-response--the TAILOR (Thrombocytes And Individualization of ORal antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention) randomized trial. *Platelets* 2014;25(7):506-12.
- (59) Paarup DN, Johansson PI, Lonborg JT, Clemmensen P, Radu MD, Qayyum A, et al. Tailored antiplatelet therapy to improve prognosis in patients exhibiting clopidogrel low-response prior to percutaneous coronary intervention for stable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome. *Platelets* 2014 Aug 28;1-9.
- (60) Kong R, Trimmings A, Hutchinson N, Gill R, Agarwal S, Davidson S, et al. Consensus recommendations for using the Multiplate((R)) for platelet function monitoring before cardiac surgery. *Int J Lab Hematol* 2015 Apr;37(2):143-7.
- (61) Fifi JT, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing SL, Bennet H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013 Apr;34(4):716-20.
- (62) Goh C, Churilov L, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Clopidogrel hyper-response and bleeding risk in neurointerventional procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013 Apr;34(4):721-6.
- (63) Comin J, Kallmes DF. Platelet-function testing in patients undergoing neurovascular procedures: caught between a rock and a hard place. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013 Apr;34(4):730-4.
- (64) Gonzalez A, Moniche F, Cayuela A, Gonzalez-Marcos JR, Mayol A, Montaner J. Antiplatelet effects of clopidogrel dose adjustment (75 mg/d vs 150 mg/d) after carotid stenting. *J Vasc Surg* 2014 Aug;60(2):428-35.

- (65) Yang H, Li Y, Jiang Y, Lv X. Thromboelastography for monitoring platelet function in unruptured intracranial aneurysm patients undergoing stent placement. *Interv Neuroradiol* 2015 Feb;21(1):61-8.
- (66) McTaggart RA, Choudhri OA, Marcellus ML, Brennan T, Steinberg GK, Dodd RL, et al. Use of thromboelastography to tailor dual-antiplatelet therapy in patients undergoing treatment of intracranial aneurysms with the Pipeline embolization device. *J Neurointerv Surg* 2015 Jun;7(6):425-30.

11 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, Ph.d. formand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Ole Thorlacius-Ussing, professor, overlæge dr. med, Reg. Nordj.</p> <p>Lars Frost, overlæge, dr. med. Ph.d., Region Midtjylland</p> <p>Palle Mark Christensen, speciallæge i almen medicin, Ph.d., Reg. Syd.</p> <p>Gunnar Hagemann Jensen, lektor, ledende overlæge Ph.D., Reg. Sjælland</p> <p>Walter Bjørn Nielsen, overlæge, Ph.d., Reg. Hovedstaden</p> <p>Dorte Damgaard, Afdelingslæge, afsnitsleder, ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Axel Brandes, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Carsten Toftager Larsen, overlæge Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Henrik Prinds Rasmussen, speciallæge i almen medicin, kvalitetskonsulent i DAK-E, DAK-E</p> <p>Peter Kampmann, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Finn Ole Larsen, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Hanne Krarup Christensen, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab</p> <p>Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab</p> <p>Inger Olsen Yderstræde, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Ivan Brandslund, professor, laboratoriechef, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Jakob Stensballe, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin</p> <p>Rune Pallesen, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p> <p>Janne Unkerskov, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin</p> <p>Søren Paaske Johnsen, cand.med., Ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab</p> <p>Steen E. Husted, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge dr. med., inviteret af formanden</p> <p>Berit Lassen, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p>
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p>Jakob Stensballe, koordinator af arbejdsgruppen.</p> <p>Anna-Marie Bloch Münster, Rune Pallesen</p> <p>Peter Kampmann</p> <p>Review: Jørn Dalsgaard Nielsen, Morten Schnack Rasmussen</p>

12 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Maj 2012	Nyt bilag
2.0	Juni 2015	Bilag opdateret i f m øget erfaring med NOAC
2.1		Opdateret som selvstændigt bilagsdokument, med inklusion af idarucimab, antidot til dabigatran.