



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Antidotbehandling ved bruk av direktevirkende antikoagulasjonsmidler

KLINISK OVERSIKT

OLE-CHRISTIAN WALTER RUTHERFORD

E-post: ole-christian.rutherford@so-hf.no

Hjertemedisinsk avdeling
Sykehuset Østfold Kalnes

og

Oslo universitetssykehus

Han har utarbeidet og hatt hovedansvaret for manus.

Ole-Christian Walter Rutherford (f. 1981) er spesialist i indremedisin, overlege og ph.d.-stipendiat

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTON SKOG STEINBERGER KÖNIG

Nevrokirurgisk avdeling

Oslo universitetssykehus

og

Nevrologisk avdeling

Sykehuset Østfold Kalnes

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med gjennomarbeiding og revisjon av manus.

Marton Skog Steinberger König (f. 1984) er lege i spesialisering i nevrokirurgi og er klinisk stipendiat.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KLAUS RISNES

Avdeling for anestesi

Sykehuset Østfold Kalnes

Han har bidratt med gjennomarbeiding og revisjon av manus.

Klaus Risnes (f. 1968) er spesialist i anesthesiologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NEZAR RAOUF

Medisinsk akuttseksjon

Klinikk for medisin

Sykehuset Østfold Kalnes

Han har bidratt med gjennomarbeiding og revisjon av manus.

Nezar Raouf (f. 1964) er spesialist i indremedisin og i kardiologi og er avdelingssjef.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAN ATAR

Kardiologisk avdeling B
og
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Han har bidratt med gjennomarbeiding og revisjon av manus.
Dan Atar (f. 1959) er spesialist i indremedisin og i kardiologi. Han er overlege, professor og forskningssjef
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

WALEED GHANIMA

Forskningsavdelingen
og
Indremedisinsk avdeling
og
Kreftavdelingen
Sykehuset Østfold Kalnes
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Waleed Ghanima har stått for idé og gjennomarbeiding og revisjon av manus.
Waleed Ghanima (f. 1964) er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer. Han er overlege, forskningssjef og styreleder i Norsk selskap for hematologi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt stipend og/eller honorar fra Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, MSD og Novartis.

Direktevirkende perorale antikoagulantia brukes nå av flere pasienter enn vitamin K-antagonister i Norge. Likevel er det fremdeles usikkerhet forbundet med håndtering av alvorlige blødninger hos pasienter som bruker disse medikamentene.

De direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidlene (direct oral anticoagulants, DOAK) – dabigatran, apiksaban, rivaroksaban og edoksaban – er likeverdige eller bedre alternativer enn vitamin K-antagonister (VKA) både for behandling av venøs tromboembolisme (1–5) og som hjerneinfarktprofylakse ved ikke-valvulær atrieflimmer (6–9). Etter at de ble introdusert i Norge i 2011 (dabigatran og rivaroksaban), 2012 (apiksaban) og 2016 (edoksaban), har bruken økt raskt. DOAK er blitt det foretrukne førstevalget, og stadig flere pasienter bytter fra warfarin til DOAK-preparater. Det er i dag flere norske pasienter som benytter DOAK enn warfarin (10, 11) (tab 1).

Tabell 1

Antall pasienter i Norge som bruker antikoagulasjonsmidler. Tall basert på Reseptregisteret 2016 (11). Bruk av edoksaban er ennå ikke tilgjengelig fra Reseptregisteret

Antikoagulasjonsmiddel Pasienter (antall)	
Dabigatran (Pradaxa)	13 327
Rivaroksaban (Xarelto)	28 924
Apiksaban (Eliquis)	37 276
Warfarin (Marevan)	60 537
Totalt	140 064

Behandling med DOAK medfører lavere blødningsrisiko enn vitamin K-antagonister (12), men vitamin K-antagonister har den fordelen at man kan følge grad av blodfortynning med måling av INR. Dersom alvorlige blødninger inntreffer, kan antikoagulasjonseffekten oppheves ved bruk av protrombinkomplekskonsentrat (PKK). Inntil idarusizumab ble godkjent for klinisk bruk i Norge høsten 2015, har ikke direktevirkende antidot vært tilgjengelig for noen direktevirkende perorale antikoagulantia. Studier viser at årlig har ca. 2 % av pasientene som bruker perorale antikoagulantia behov for akutt kirurgi eller invasive

prosedyrer (f.eks. pacemakerimplantasjon) som krever normal hemostase. Årlig utvikler ca. 1,5 % alvorlige eller livstruende blødninger. Dette vil si at flere tusen pasienter i Norge hvert år vil ha akutt behov for reversering av antikoagulasjon (6, 8, 13–16).

Denne artikkelen omhandler temaet blødninger som komplikasjon til antikoagulasjon med direktevirkende perorale antikoagulantia med særskilt fokus på reversering av antikoagulasjonseffekt og bruk av antidoten idarusizumab. Artikkelen er basert på eksisterende norske og europeiske retningslinjer (17, 18), søk i PubMed samt artikkelforfatternes egne litteraturarkiv og kliniske erfaringer. Flere av forfatterne har vært med i arbeidet med de norske og europeiske retningslinjene for bruk av DOAK-preparater (17, 18).

Blødningsrisiko

Under pågående antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonister er forekomsten av alvorlige blødninger 1,5–5,0 % per år (12). Metaanalyser viser at bruk av DOAK-preparater medfører lavere risiko for blødningskomplikasjoner enn vitamin K-antagonister (12), hvilket også bekreftes i registerstudier (19). Dødsraten for alvorlige blødninger er i overkant av 13 % (20, 21). Av disse er intrakranial blødning den mest fryktede og alvorligste blødningskomplikasjonen, med en dødsrate på 45–55 % (22, 23).

Forebygging av blødninger

Under antikoagulasjonsbehandling er det avgjørende med årvåken oppmerksomhet fra pasient og behandelende lege for å fange opp blødningssymptomer så tidlig som mulig, unngå samtidig bruk av risikomedikamenter (NSAID-preparater og platehemmere) og å sikre riktig profylakse med syrehemmende medisiner (24). Dette betyr at regelmessig oppfølging og kontroller er viktig. Regelmessige hemoglobinkontroller vil f.eks. kunne avsløre okkult gastrointestinal blødning (ramme 1).

Ramme 1 Pasient 1 Kvinne med nedre gastrointestinal blødning

En kvinne i 80-årene med kols grad III, diabetes mellitus type 2 og paroksysmal atrieflimmer som nylig hadde startet antikoagulasjonsbehandling med dabigatran på grunn av atrieflimmer, ble innlagt med akutte store melenatømminger. Ved innkomst var hun våken og orientert, men i hemoragisk sjokk med blodtrykk (BT) 74/44. Hemoglobinverdien var sunket fra 12,5 g/dl ved kontroll tre uker tidligere til 8,0 g/dl. APTT var 155 s.

Pasienten fikk to doser idarusizumab, hver på 2,5 mg. Blodtrykket steg til 140/60 mm Hg 12 minutter etter første dose. Etter andre dose ble det ikke observert nye melenatømminger.

Øvre endoskopi ble utført innleggelsesdagen uten funn av blødningsfokus. Nedre skopi ble utført seks dager etter innleggelsesdagen med funn av malignitetssuspekt stenoserende tumor i colon ascendens. Denne ble senere operert elektivt uten komplikasjoner.

Risikofaktorer for antikoagulasjonsutløst blødning er hypertensjon, nyresvikt, leversvikt, tidligere hjerneslag, tidligere blødning eller forhøyet blødningsrisiko, svingende INR-verdier hos pasienter på vitamin K-antagonister, alder > 65 år, og samtidig bruk av blodfortynnende midler (inkludert NSAID-preparater) eller forhøyet forbruk av alkohol (20). Før oppstart av antikoagulasjon må behandelende lege gjøre en grundig individualisert vurdering av blødningsrisiko. Det er særlig viktig at man husker å kontrollere nyrefunksjonsparametere hos pasienter som bruker direktevirkende orale antikoagulantia.

Ved blødning eller indikasjon for invasiv prosedyre er det svært viktig å ta rede på tidspunkt for inntak av siste blodfortynnende tablett. Forutsatt normal nyrefunksjon har dabigatran halveringstid på 12 timer. Dette betyr at effekten er betydelig redusert etter én halveringstid og er nærmest borte etter 2–3 halveringstider. Dersom to eller flere halveringstider har passert etter siste inntatte dose, er det usannsynlig at reversering av dabigatraneffekt vil gjøre stor forskjell. I disse tilfellene er det ekstra viktig å ta høyde for

forlenget halveringstid og vurdere nyrefunksjonen. Dette illustreres ved pasient 2, hvor man raskt innså indikasjon for antidot (ramme 2).

Ramme 2 Pasient 2 Kvinne med inkarserert femoralhernie

En kvinne i 70-årene med atrieflimmer, hypertensjon, hyperkolesterolemi og gjennomgått hjerneinfarkt og som var antikoagulasjonsbehandlet med dabigatran, ble innlagt med en smertefull kul i venstre lyske. CT-undersøkelse ga mistanke om inkarserert femoralhernie. Akutt kirurgisk behandling var indisert, men pasienten hadde tatt siste dose dabigatran kvelden før innleggelsesdagen. Idarusizumab 2,5 mg × 2 ble administrert 90 minutter før laparoskopisk operasjon for femoralhernie ble utført. Inngrepet var ukomplisert og med normal hemostase. Pasienten fikk ingen postoperative komplikasjoner og ble skrevet ut igjen med opprettholdt dabigatranbehandling.

Selv om det ikke finnes én enkel laboratorieparameter som kan kvantifisere dabigatraneffekt, kan man få et inntrykk av effekten ved diverse blodprøver. Dette kan gjøres med kvalitative metoder som INR og aktivert partiell tromboplastintid (APTT) eller med kvantitative metoder som fortynt trombotid og ekarin koagulasjonstid. De kvalitative målingene er mindre nøyaktige, men er tilgjengelige ved alle norske sykehus. Forhøyet INR og APTT tyder på svært høy konsentrasjon av dabigatran, mens forhøyet APTT alene indikerer sannsynlig terapeutisk konsentrasjon. Det er viktig å fremheve at normale prøvesvar ikke kan utelukke noen grad av effekt.

Håndtering av blødninger

Ved blødninger som oppstår mens man bruker direktevirkende orale antikoagulantia, har norske og europeiske anbefalinger vært å gi støttende behandling (oksygentilførsel, væskeinfusjon, blodtransfusjon osv.) og fysisk/instrumentell hemostase dersom mulig. I tillegg gis enten protrombinkomplekskonsentrat (Confidex, Octaplex og Prothromplex) for alvorlige blødninger hos pasienter som bruker faktor Xa-hemmere (rivaroksaban, apiksaban), eller aktivert protrombinkomplekskonsentrat (Feiba) for alvorlige blødninger hos pasienter som bruker direkte trombinhemmere (dabigatran) (17, 18). For pasienter som behandles med dabigatran, kan også antidotbehandling med idarusizumab være aktuelt under særlige omstendigheter.

Antidotbehandling

Idarusizumab (Praxbind) er et Fab (fragment antigen-binding)-antistoff med stor affinitet for dabigatran utviklet som direkte antidot mot dabigatrans antikoagulasjonseffekt. Etter intravenøs administrasjon av 5 g idarusizumab reduseres umiddelbart konsentrasjonen av fritt ubundet dabigatran i plasma med mer enn 99 %, med ledsagende opphevet antikoagulasjonseffekt (25). Dabigatran forlenger koagulasjonsmålingene fortynt trombotid, ekarin koagulasjonstid, trombotid (TT) og aktivert partiell tromboplastintid. Dabigatranrelatert økning av alle disse parameterne blir umiddelbart fullstendig reversert, men hos ca. 25 % av pasientene er det observert en økning i plasmakonsentrasjon av dabigatran, med tilsvarende økning av antikoagulasjonseffekt, 2–24 timer etter administrasjon. Dette er foreslått forklart av redistribusjon av vevsbundet dabigatran, og man kan ved tegn til økt blødningstendens vurdere en ytterligere dose idarusizumab (26).

Idarusizumab ble godkjent i Norge under navnet Praxbind høsten 2015 for bruk på pasienter som under pågående dabigatranbehandling utvikler alvorlige blødninger eller har behov for akutt kirurgi. Dette skjedde som følge av at foreløpige resultater fra den da pågående RE-VERSE AD-studien ble publisert i august 2015 (27). RE-VERSE AD var en multisenter prospektiv kohortstudie, hvor effekten av idarusizumab ble utprøvd i to grupper dabigatranbrukende pasienter. Den første gruppen besto av pasienter med akutte alvorlige blødninger, den andre av pasienter som trengte kirurgiske eller andre invasive inngrep som krever normal hemostase og som ikke kunne vente åtte timer.

Interimanalysen av de første 90 pasientene viste at idarusizumab sikkert og svært effektivt reverserer dabigatrans antikoagulasjonseffekt i inntil 24 timer. Dette har ytterligere blitt bekreftet etter publikasjon av resultatene fra den fulle kohorten (26).

Antidot mot andre medikamenter i DOAK-gruppen er under utvikling. *Andexanet alfa* er et rekombinant modifisert humant faktor Xa-molekyl som binder seg til faktor Xa-hemmere (rivaroksaban, apiksaban). Medikamentet har i fase 3-studier vist seg å være effektivt til å reversere faktor Xa-hemmeres antikoagulasjonseffekt, og har etter publikasjon av en interimanalyse av ANNEXA-4 – en studie av 67 pasienter med akutt alvorlig blødning – blitt innvilget hurtigbehandling for rask godkjenning av U. S. Food and Drug Administration (FDA) (28). Preparatet forventes å være tilgjengelig i 2018.

Ciraparantag (Aripazine) er syntetisk bredspektret antidot som ved hydrogenbindinger binder seg til og opphever effekten av alle direktevirkende orale antikoagulantia og heparinoider (ufraksjonert heparin og lavmolekylært heparin). Preparatet er testet i fase II-studier, men det finnes foreløpig ingen fase III-studier av preparatet (29).

Reversering av antikoagulasjon

Ved reversering av antikoagulasjon vil pasientens til grunnliggende protrombotiske tilstand reetableres. Det er usikkert om svært rask reversering av antikoagulasjon, slik som ved administrasjon av idarusizumab, i seg selv ytterligere vil øke tromboserisiko. I tillegg vil de fleste pasienter med behov for antidot være akutt syke og immobiliserte, noe som også betydelig øker risiko for trombose. I underkant av 5 % av pasientene i RE-VERSE AD-studien utviklet tromboemboliske hendelser i løpet av de første 30 dagene etter administrasjon av idarusizumab. Blant disse hadde 2/3 ikke gjenopptatt antikoagulasjonsbehandling på tidspunktet hendelsen inntraff (26).

Selv om effektiv og trygg reversering av dabigatrans blodfortynnende effekt med idarusizumab nå er mulig, er forebyggende arbeid det viktigste. Dette oppnås ved riktig bruk av antikoagulantia, som omfatter nøye vurdering av pasientens risikoprofil, riktig dosering, tilstrekkelig informasjon og regelmessig oppfølging. Antikoagulasjonsrelatert blødning oppstår i de fleste tilfeller relativt raskt etter oppstart av antikoagulasjonsbehandlingen. Pasienter med forhøyet blødningsrisiko bør derfor følges opp tettere i de første månedene (24).

To sikre indikasjoner for rask reversering av antikoagulasjon er livstruende eller ukontrollert blødning og behov for akutt kirurgi eller akutte invasive prosedyrer. Selv om indikasjonene virker klare, er det ikke bestandig enkelt å avgjøre hvilke pasienter som trenger antidot. Medikamentet er også relativt kostbart og bør forbeholdes pasienter som virkelig trenger det. Som illustrert i ramme 3 vil også mange ganger konvensjonell støttende terapi være godt nok. I ramme 4 presenterer vi kliniske scenarier hvor vi mener antidot kan være indisert. Forslagene er basert på forfatterens egne erfaringer og er i henhold til gjeldende anbefalinger fra European Society of Cardiology (30). Det er viktig å presisere at man må vurdere indikasjon for antidot i hvert enkelt tilfelle. Som hovedregel foreslår vi at pasienter som har fått antikoagulasjonsbehandling med direktevirkende orale antikoagulantia bør vurderes på samme måte som pasienter som har fått vitamin K-antagonister. Ville man reversert effekten av warfarin, burde man vurdere å reversere effekten av direktevirkende orale antikoagulantia.

Ramme 3 Pasient 3 Mann med melena

En mann i 80-årene med iskemisk kardiomyopati, kols, stadium 3-nyresvikt med eGFR 35 ml/min, atrieflimmer (antikoagulasjonsbehandlet med dabigatran) og tidligere ulcus ventriculi ble innlagt grunnet fallerende allmenntilstand og svart avføring over tre uker. Det viste seg at pasienten hadde tatt ibuprofen for ryggsmertor og brukte ingen syrehemmende medisin. Pasienten hadde ved innkomst anemi med hemoglobin på 5,5 g/dl, hypotensjon med BT 85/53 mm Hg og takykardi med hjertefrekvens 100–120/min. Han hadde også en akutt forverring av nyresvikt, med fall i eGFR fra 35 ml/t til 23 ml/t.

Pasienten fikk blodtransfusjon og væske samt protonpumpehemmer intravenøst. Man forventet å gi idarusizumab, ettersom initial behandling meget raskt førte til at tilstanden stabiliserte seg. Øvre og nedre skopi ble utført uten funn av blødningskilde.

Ramme 4 Kliniske situasjoner hvor antidot kan være indisert. Forslagene er basert på forfatterens egne erfaringer og er i henhold til gjeldende anbefalinger fra European Society of Cardiology (30). 'Samtlige tidsintervaller forutsetter normal nyrefunksjon; ved redusert nyrefunksjon må man skjønnsmessig ta høyde for forlenget halveringstid

Øyeblikkelig hjelp: Større inngrep eller høy blødningsrisiko, inkludert kar- og thoraxkirurgi, hvis < 48¹ timer etter sist inntatte dose dabigatran

Øyeblikkelig hjelp-kirurgi: Mindre inngrep med lav blødningsrisiko, hvis < 24¹ timer etter sist inntatte dose dabigatran

Spinal, epidural og regional anestesi, hvis < 48¹ timer etter sist inntatte dose dabigatran

Spinalpunksjon, hvis < 24¹ timer etter sist inntatte dose dabigatran

Ved indikasjon for trombolytisk behandling ved hjerneinfarkt, hvis < 12¹ timer etter sist inntatte dose dabigatran

Ved mottak av traumepasienter og mistenkt eller bekreftet pågående blødning

Sirkulatorisk ustabile pasienter med alvorlig blødning som ikke raskt kan stabiliseres eller blødning stoppes

Sirkulatorisk stabile pasienter med alvorlige blødninger som ikke raskt kan stoppes

LITTERATUR:

1. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342 - 52. [PubMed][CrossRef]
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799 - 808. [PubMed][CrossRef]
3. Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus Warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism *N Engl J Med* 2013; 369: 1406 - 15. [PubMed][CrossRef]
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699 - 708. [PubMed][CrossRef]
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709 - 18. [PubMed][CrossRef]
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139 - 51. [PubMed][CrossRef]
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981 - 92. [PubMed][CrossRef]
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883 - 91. [PubMed][CrossRef]
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093 - 104. [PubMed][CrossRef]
10. Kjerpeseth LJ, Ellekjær H, Selmer R et al. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 1417 - 25. [PubMed][CrossRef]
11. Reseptregisteret. 2016. <http://www.reseptregisteret.no/> (18.11.2017).
12. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 2450 - 8. [PubMed][CrossRef]
13. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban

compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 129: 1850 - 9. [PubMed][CrossRef]

14. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131: 488 - 94. [PubMed][CrossRef]

15. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 343 - 8. [PubMed][CrossRef]

16. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR et al. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank. *Arch Surg* 2011; 146: 565 - 70. [PubMed][CrossRef]

17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893 - 962. [PubMed][CrossRef]

18. Helsedirektoratet. Informasjon om warfarin og de perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban. 2015.
<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban> (18.11.2017).

19. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 28 - 36. [PubMed][CrossRef]

20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093 - 100. [PubMed][CrossRef]

21. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713 - 9. [PubMed][CrossRef]

22. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893 - 900. [PubMed][CrossRef]

23. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120: 700 - 5. [PubMed][CrossRef]

24. Johansen H, Rutherford OW, Aamodt AH et al. Nye antikoagulasjonsmidler i kombinasjon med platehemmere. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1543 - 6. [PubMed][CrossRef]

25. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J et al. Idarucizumab: The antidote for reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015; 132: 2412 - 22. [PubMed][CrossRef]

26. Pollack CVJ, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431 - 41. [PubMed][CrossRef]

27. Pollack CVJ, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511 - 20. [PubMed][CrossRef]

28. Connolly SJ, Milling TJJ, Eikelboom JW et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131 - 41. [PubMed][CrossRef]

29. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 35 - 44. [PubMed]

30. Niessner A, Tamargo J, Morais J et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017; 38: 1710 - 6. [PubMed]

Publisert: 5. februar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0190
Mottatt 23.2.2017, første revisjon innsendt 27.8.2017, godkjent 28.11.2017.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no