

Allvarlig blödning eller behov av akut kirurgi hos patient med läkemedelsorsakad koagulationspåverkan

Gäller för: Region Kronoberg

Faktaägare: Jan Michael Breider, överläkare, anestesikliniken
Fredrik Kullberg, specialtläkare, anestesikliniken

Innehållsförteckning

1	Inledning.....	2
1.1	Allmänt.....	2
2	Läkemedel	2
2.1	Warfarin (Waran® m fl)	2
2.2	Lågmolekylära hepariner (enoxaparin Klexane®, tinzaparin Innohep®, dalteparin Fragmin®).....	3
2.3	Rivaroxaban (Xarelto®)	3
2.4	Apixaban (Eliquis®)	4
2.5	Fondaparinux (Arixtra®)	5
2.6	Dabigatran (Pradaxa®).....	5
2.7	Acetylsalicylsyra (Trombyl®, TREO® m fl)	6
2.8	NSAID (Reversibla COX1/COX2-hämmare).....	6
2.9	Ticagrelor (Brilique®).....	7
2.10	Prasugrel (Efient®), Clopidogrel (Plavix®, Cloriocard® m fl).....	7
3	Referenser.....	8

1 Inledning

Detta PM avhandlar inte koagulationspåverkan sekundärt till massiv blödning, hereditär koagulopati (t ex hemofili) eller hypotermi. Ej heller ges råd om utsättning av läkemedel inför elektiv kirurgi (i detta fall när kirurgen kan vänta > 7 dagar). Var god se separat PM.

För råd vid massiv/kritisk blödning se även riktlinjen "Kritiskt blödning - handläggning".

Följande läkemedel är aktuella:

AVK-medel	<u>Waran®</u>
Lågmolekylära Hepariner	<u>Klexane®, Fragmin® och Innohep®</u>
Selektiva faktor Xa-hämmare	<u>Xarelto®, Eliquis® och Arixtra®</u>
Trombinhämmare	<u>Pradaxa®</u>
Trombocythämmare	<u>ASA och NSAID</u> <u>Brilique®, Efixent® och Plavix®</u>

1.1 Allmänt

- Försök inhämta information om patientens dosering och framför allt ta reda på tidpunkt för senaste dos av aktuellt läkemedel
- Provtagning på alla enligt följande:
 - Blodstatus, elstatus, leverstatus
 - PK, APTT
 - Blodgruppering och BAS-test
 - Specifika prover enligt nedan
- PCC (Confidex® eller Ocplex®) ska finnas på akuten och IVA
- NovoSeven® (8 mg) finns endast på IVA

2 Läkemedel

2.1 Warfarin (Waran®m fl)

Warfarin påverkar de K-vitamin-beroende koagulationsfaktorerna, faktor VII, IX, X och protrombin och effekten kan reverseras genom att tillföra Protrombinkomplex koncentrat (PCC) enligt nedanstående schema. Adekvat dosering medför att PK = $\leq 1,5$ inom 30 min och effekten kvarstår i regel under 6-8 timmar.

- Ta prover inkl PK enligt ovan
- Ge Konaktion 10 mg iv (upprepa ev inom 12-24 h)
- Ge PCC - Confidex® eller Ocplex® som snabb infusion (2,5 min/500 E, dvs 1000 E ges på 5 min) iv

Vikt	PK 1,5-2	PK 2-3	PK >3	Om otillräckligt ge
40-60	500 E	1000 E	1500 E	500 E
60-90	1000 E	1500 E	2000 E	1000 E
>90	1500 E	2000 E	2500 E	1000 E

- Om tiden medger - ta nytt PK ca 10 min efter avslutad infusion av PCC
- Ev mer PCC efter provsvar

OBS: Om **massiv blödning** (t ex trauma) eller **påvisad** hjärnblödning hos känt warfarinbehandlad patient ges 1500 E PCC akut utan att invänta svar på PK.

2.2 Låg molekylära hepariner (enoxaparin Klexane®, tinzaparin Innohep®, dalteparin Fragmin®)

Hämmar faktor Xa (Fragmin påverkar även faktor IIa = Trombin). Förlängd effekt vid sänkt njurfunktion. Påverkan på APTT kan ses. Halvspecifik antidot finns i form av Protamin (Protaminsulfat Leo®).

Om allvarlig blödning och < 4 timmar sedan senaste dos LMH eller om blödning och accidentellt för stor dos ($\geq 50\%$) LMH givits kan man reversera ca 50-75% av effekten med 50 mg Protaminsulfat iv. Följ APTT (som även kan stiga vid överdos av protamin).

2.3 Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban är ett ”nytt oralt antikoagulantia” (”NOAC”) som reversibelt hämmar faktor Xa. Eliminationen förlängs vid nedsatt njurfunktion och dialys hjälper inte.

Påverkan på APTT och PK kan ses, men normala prover utesluter inte läkemedelseffekt på koagulationen. APT-tider >70-90 sekunder antyder dock att hög dos av läkemedlet finns hos patienten. Specifik analys (rivaroxabanjusterad anti faktor Xa-aktivitet) finns kontorstid i Malmö.

Specifik antidot saknas för tillfället, men är under utveckling och kliniska försök pågår. Behandling skall ske i samråd med koagulationsjour.

1. Allmänna åtgärder enligt ovan
2. Provtagning kompletteras med eGFR
3. Ring koagulationsjouren i Malmö på tfn 040-33 10 00.

4. Om möjligt skjut på kirurgi/invasiv åtgärd en halveringstid (9-14 timmar) eller tills APTT normaliserats
 5. Erfaren kirurg/operatör om åtgärd krävs
 6. Normalisera blodvolym, pH, temperatur och håll hematocrit > 0,30, TPK > 75, fibrinogen > 2. Reversera ev andra koagulationspåverkande läkemedel.
 7. Ge PCC och följ APTT (se s 26 i länken nedan).
- **OBS:** Om livshotande tillstånd t ex hjärnblödning (extra viktigt vid mindre blödning med vaken patient), trauma eller behov av kirurgi inom 1-2 timmar tas prover under punkt 1 och 2 enligt ovan och därefter ges PCC - Confidex® eller Ocplex® som snabb infusion (2,5 min/500 E, dvs 1000 E ges på 5 min) iv.

< 15 timmar sen senaste dos rivaroxaban	1500 E
15-24 timmar sen senaste dos rivaroxaban	1000 E
Om eGFR < 50 ml/min	1500 E

- Nytt PK/APTT ca 10 min efter avslutad PCC
- Ge Cyklokapron® 10-20 mg/kg iv om inga kontraindikationer!
- Överväg injektion NovoSeven® 0,1mg/kg iv under 2-3 min. Bör ske i samråd med koagulationsjour.

För fullständig information hänvisas till www.ssth.se.

2.4 Apixaban (Eliquis®)

Apixaban är en reversibel faktor Xa-hämmare som tillförs oralt ("NOAC").

Påverkan på APTT och PK kan ses, men normala prover utesluter inte läkemedelseffekt på koagulationen. Eliminationen sker via njurar, intestinalt och genom metabolism. Specifik antidot saknas, men är under utveckling. Vid överdos/ intoxication kan aktivt kol ges. Dialys är inte effektivt.

Behandling skall ske i samråd med koagulationsjour.

1. Allmänna åtgärder enligt ovan.
2. Provtagning kompletteras med eGFR.
3. Ring koagulationsjouren i Malmö på tfn 040-33 10 00.
4. Om möjligt skjut på kirurgi/invasiv åtgärd en halveringstid (9-17 timmar) eller tills APTT normaliserats.
5. Erfaren kirurg/operatör om åtgärd krävs.

6. Normalisera blodvolym, pH, temperatur och håll hematocrit > 0,30, TPK > 75, fibrinogen > 2. Reversera ev andra koagulationspåverkande läkemedel.
 7. Ge PCC och följ APTT (se s 26 i länken nedan).
- **OBS:** Om **livshotande tillstånd** t ex hjärnblödning (extra viktigt vid mindre blödning med vaken patient), trauma eller behov av kirurgi inom 1-2 timmar tas prover under punkt 1 och 2 enligt ovan och därefter ges PCC - Confidex® eller Ocplex® som snabb infusion (2,5 min/500 E, dvs 1000 E ges på 5 min) iv.

< 15 timmar sen senaste dos apixaban	1500 E
15-24 timmar sen senaste dos apixaban	1000 E
Om eGFR < 50 ml/min	1500 E

- Nytt PK/APTT ca 10 min efter avslutad PCC.
- Ge Cyklokapron® 10-20 mg/kg iv om inga kontraindikationer!
- Överväg injektion NovoSeven® 0,1mg/kg iv under 2-3 min. Bör ske i samråd med koagulationsjour.

För fullständig information hänvisas till www.ssth.se.

2.5 Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux är en selektiv faktor Xa-hämmare som ges som injektion. Halveringstiden är lång och förlängs ytterligare vid njursvikt. Påverkan på koagulationen kan mätas som Anti faktor Xa-aktivitet i Malmö. Specifik antidot saknas.

Vid allvarlig blödning:

1. Kontakta koagulationsjouren 040-33 10 00.
2. Ge NovoSeven® 0,1mg/kg iv vid hjärnblödning.

2.6 Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatran är en selektiv reversibel trombinhämmare som tillförs oralt ("NOAC"). Merparten elimineras via njurarna. Påverkan på APTT och PK kan ses, men normala prover utesluter inte läkemedelseffekt på koagulationen. Specifik analys (Hemoclot® Thrombin Inhibitor Assay Ecarin Clotting Time) finns kontorstid i Malmö. Handläggningen ska ske i samråd med koagulationsjouren.

1. Allmänna åtgärder enligt ovan.
2. Provtagning kompletteras med eGFR.
3. Ring koagulationsjouren i Malmö på tfn 040-33 10 00.
4. Om möjligt skjut på kirurgi/invasiv åtgärd en halveringstid (12-18 timmar) eller tills APTT normaliserats.
5. Erfaren kirurg/operatör om åtgärd krävs.
6. Normalisera blodvolym, pH, temperatur och håll hematokrit > 0,30, TPK > 75, fibrinogen > 2. Reversera ev andra koagulationspåverkande läkemedel.
7. Ge Praxbind 5 g enligt nedan

Praxbind®

Praxbind (idarucizumab) är en ny antidot vid överdosering/förgiftning med Pradaxa® (dabigatran) tillhörande gruppen NOAK (nya orala antikoagulantia). Idarucizumab är ett humaniserat antikroppsfragment (Fab) och ges som intravenös infusion eller långsam injektion. Substansen binder snabbt och specifikt till dabigatran och ger en snabb reversering av den antikoagulerande effekten. Praxbind har ingen egen antikoagulerande effekt. Standarddos är 5 g (2 x 2,5 g) givet under 5-10 minuter. Högre doser kan behövas vid stora överdoseringar av dabigatran. Behandlingen kan behöva återupprepas efter 4-12 timmar. Diskutera med koagulationsjour eller giftinformationscentralen.

För fullständig information hänvisas till www.ssth.se.

2.7 Acetylsalicylsyra (Trombyl®, TREO® m fl)

ASA hämmar enzymet COX 1 irreversibelt, dvs effekten kvarstår hela trombocyternas livstid (5-7 dagar). Läkemedel finns kvar i blodet ca 3 timmar efter intag. Vid normal hematopoies räknar man med acceptabel hemostas 3 dygn efter senaste ASA-intag. De vanligaste förekommande ASA-doserna leder till ökad blödningsrisk med ca 50%, men mortalitet till följd av blödning påverkas inte negativt. Den mesta av kirurgin/invasiva åtgärder som bedrivs i Kronoberg behöver således inte fördröjas för att patienten står på ASA.

Åtgärder vid kirurgi/trauma:

1. Vänta eventuellt med åtgärd tills 3 timmar passerat efter ASA-intag.
2. Om blödningen upplevs svårkontrollerad – ge desmopressin (Octostim®) 0,3µg/kg som iv injektion/infusion eller sc injektion. OBS – kan ge hypotension och urinretention.
3. Om allvarlig/livshotande blödning ge 1-2 enheter Trombocyter, och därefter Octostim® enligt ovan.

2.8 NSAID (Reversibla COX1/COX2-hämmare)

Selektiva COX 2-hämmare påverkar inte trombocytfunktionen och leder därför inte till ökad blödningsrisk (ex celecoxib, parecoxib, etoricoxib).

NSAID i övrigt är en heterogen grupp av läkemedel med vitt skilda halveringstider. De flesta NSAID har utsättningstider på 12-48 timmar innan kirurgi, undantagen är piroxicam (Brexidol®) och tenoxicam (Alganex®), som båda har kvarstående effekt i ca 2 veckor. Generellt är den kliniska blödningsbenägenheten lägre för NSAID än för ASA.

Åtgärder vid pågående blödning: Som punkt 2 och 3 under ASA ovan.

2.9 Ticagrelor (Brilique®)

Ticagrelor är en selektiv och reversibel ADP-receptorantagonist. Eliminationen sker huvudsakligen via levermetabolism. Specifik antidot saknas. Dialys hjälper inte. Bra metod för att mäta trombocyt-påverkan saknas. I studier som gjorts reducerade desmopressin INTE blödningstiden vid samtidig närvaro av ticagrelor. Data saknas på effekten av trombocyt-transfusion, men den höga och långvariga (2 dygn) närvaron av ticagrelor i blodet (p g a reversibiliteten) gör att även nytillförda trombocyter snabbt påverkas.

Användning av trombocyter och desmopressin kan dock motiveras eftersom ticagrelor-behandlade patienter vanligen också behandlas med ASA. Allvarlig blödning bör handläggas i samråd med koagulationsjour. All seponering av läkemedlet i samband med elektiv/subakut kirurgi ska diskuteras med kardiolog, likaså när återinsättning ska ske, detta eftersom patienterna som behandlas med ticagrelor löper stor risk för kardiell trombotisk händelse utan behandling.

Vid allvarlig blödning:

1. Normalisera blodvolym, pH, temperatur och håll hematocrit $> 0,30$, TPK > 75 , fibrinogen > 2 . Reversera ev andra koagulationspåverkande läkemedel.
2. Ge Cyklokapron 10 mg/kg iv.
3. Överväg att ge desmopressin (Octostim®) 0,3 µg/kg iv eller sc.
4. Ge trombocyttransfusion, 2 enheter, upprepas vid behov.
5. Ring koagulationsjouren 040-33 10 00.

För vidare information hänvisas till <http://www.ssth.se>

2.10 Prasugrel (Efient®), Clopidogrel (Plavix®, Cloriocard® m fl)

Prasugrel omvandlas snabbt till en aktiv metabolit som irreversibelt binder till ADP-receptorer på trombocyterna. Läkemedlet finns kvar i blodet i 3 dygn. Specifik antidot saknas. Dialys hjälper inte.

Clopidogrel verkar via en aktiv metabolit som irreversibelt binder till ADP-receptorer på trombocyterna. Läkemedlet finns kvar i blodet i 2½ dygn. Specifik antidot saknas. Dialys hjälper inte.

Vid normal hematopoes tar det 5-6 dagar efter sista läkemedelsintag innan hemostasen blir acceptabel. Handläggning ska ske i samråd med kardiolog och koagulationsjour (som för ticagrelor ovan).

Vid allvarlig blödning:

1. Normalisera blodvolym, pH, temperatur och håll hematocrit > 0,30, TPK > 75, fibrinogen > 2. Reversera ev andra koagulationspåverkande läkemedel.
2. Ge Cyklokapron 10 mg/kg iv.
3. Överväg att ge desmopressin (Octostim®) 0,3 µg/kg iv eller sc.
4. Ge trombocyttransfusion, 2 enheter, upprepas vid behov.
5. Ring koagulationsjouren 040-33 10 00.

För vidare information hänvisas till <http://www.ssth.se>

3 Referenser

1. www.fass.se
2. www.ssth.se
3. www.transfusion.se
4. Hemostas vid allvarlig blödning, Vårdprogram från SSTH
5. Kliniska råd vid behandling med nya perorala antikoagulantia – rivaroxaban, Xarelto®
6. Kliniska råd vid behandling med nya perorala antikoagulantia – dabigatran, Pradaxa®
7. Kliniska råd vid behandling med nya perorala antikoagulantia – apixaban, Eliquis®
8. Kliniska råd vid kirurgi och blödning under behandling med perorala trombocytjämmare

Vid upptäckt av felaktig information eller länk, vänligen meddela faktaägare.