
Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – *Behandlingsrekommendation*

Inledning

Behandling med AVK-läkemedel ställer höga krav på förskrivaren på grund av läkemedlets smala terapeutiska fönster och behovet av individualiserad behandling. Dosen varierar mellan individer, bland annat på grund av genetisk variation, men även hos samma individ över tid på grund av t.ex. samtidig annan sjukdom och varierande födointag. Patientens följsamhet till behandlingen är mycket viktig och information om vad behandlingen innebär är därför nödvändig. Riskerna med bristande K-vitaminintag via föda samt läkemedels- och födoämnesinteraktioner är exempel på sådan information.

Behovet av nationella rekommendationer för profylax och behandling av AVK-relaterad blödning har betonats från professionen och den 19 oktober 2005 anordnade Läkemedelsverket därför ett expertmöte med syfte att utarbeta sådana riktlinjer. Rekommendationerna gäller vuxna. I de fall behandling av barn blir aktuell bör samråd ske med koagulationsexpertis. För de flesta av nedanstående rekommendationer saknas vetenskapligt underlag och dessa bygger därför på expertgruppens erfarenhet, samt nationella och internationella konsensusdokument. Där vetenskapligt stöd finns anges rekommendationsgrad i texten.

Faktaruta 1.

AVK-läkemedel

Godkänt läkemedel:

Waran, (warfarin) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 15 mg, tablett 2,5 mg.

Efter avbruten behandling avtar AVK-effekten under 2–7 dygn. (Halveringstid 30–50 timmar)

Läkemedel som endast kan förskrivas på licens.

Marevan (warfarin utan färgämne).

Marcumar (fenprokumon). Effekten kan kvarstå i 7–10 dygn.

Sintrom (acenokumarol). Effekten kvarstår i 1–2 dygn.

Waran (warfarin), det enda godkända AVK-läkemedlet på den svenska marknaden, stod för 10 % av de allvarliga biverkningsrapporter som inkom till Läkemedelsverket under 2004, totalt 146 rapporter. Underrapporteringen är stor.

Förbrukningen av warfarin motsvarar en prevalens på cirka en Waranbehandlad per 100 invånare, vilket motsvarar cirka 90 000 patienter totalt i Sverige. För patienter med intolerans mot warfarin kan behandling med Marcumar (fenprokumon) och Sintrom (acenokumarol) bli aktuell genom licensförskrivning. (Observera att dessa läkemedel har annan farmakokinetik än warfarin.) Under 2004 och t.o.m. 7 oktober 2005 har 36 kliniklicenser beviljats för Marcumar och individuell licens har beviljats till 191 patienter. Under samma tid har licens för Sintrom beviljats för 22 patienter.

Faktaruta 2.**Alternativ för reversering av AVK-läkemedels antikoagulativa effekt****K-vitamin**

Effekten av K-vitamin ses efter några timmar och blir maximal cirka 24 timmar efter tillförelse. Effekten är dosberoende och man bör vara medveten om att en onödigt hög dos kan medföra långdragna problem med titrering av AVK-dosen. Vanligen är 2 mg tillräckligt för att minska ett terapeutiskt PK-INR (2,0–3,0) till under 1,5 på ca 12–16 timmar. K-vitamin kan ges intravenöst och peroralt. Intravenös tillförelse ger en mer förutsägbar och därmed säkrare effekt. Injektionsvätskan kan ges peroralt.

Godkända läkemedel:

Konakion Novum, injektionsvätska, lösning 10 mg/mL

Konakion, tuggtablett 10 mg

Läkemedel som endast kan förskrivas på licens:

Konakion MM (injektionsvätska 10 mg/mL, ampull om 0,2 mL)

Protrombinkomplexkoncentrat

Protrombinkomplexkoncentrat med faktor II, VII, IX och X bör användas när snabb reversering krävs och innebär inte volymbelastning. Produkterna är framställda ur stora plasmapooler och har genomgått virusinaktivering.

Ocplex (500 IE/förpackningsenhet) är ett nyligen godkänt läkemedel. Produktens specifika aktivitet är 25 IE/mL uttryckt som faktor IX-aktivitet, vilket innebär att förpackningens innehåll av faktor II, VII och X kan vara lägre.

Prothromplex-T och Beriplex är två protrombinkomplexkoncentrat som förskrivits via licensförfarande. Det godkända alternativet, Ocplex, bör användas när protrombinkomplexkoncentrat skall ges. Effekten av faktorkoncentrat börjar avta efter 6–8 timmar.

Plasma

Färskfryst och färsk plasma (det senare ej tillgängligt på alla sjukhus) är likvärdiga vid AVK-reversering men är inte förstahandsalternativ vid allvarlig blödning. Effekten avtar successivt efter ca sex timmar. Den stora volym som krävs (10–30 mL/kg kroppsvikt) för att sänka PK-INR till önskad nivå är inte alltid möjlig att tillföra under kort tid. Vidare är förberedelsestiden med blodgruppering/bastest samt upptining av plasma oftast oacceptabelt lång.

Octaplas, frystorkad virusinaktiverad plasma, är godkänt som läkemedel och har relativt nyligen börjat marknadsföras i Sverige. Nationellt konsensus om dess plats i terapin saknas.

Rekommendationer:

Alla enheter som sköter AVK-patienter bör ha K-vitamin tillgängligt. Det är viktigt att ha tillgång till den intravenösa beredningsformen av Konakion, vilken kan ges peroralt och i låga doser.

Åtgärder vid för högt PK-INR hos poliklinisk patient med adekvat födointag som inte har symtom på blödning (Rekommendationsgrad C)

- **PK-INR \geq 8,0:** Håll kontakt med patienten. Gör uppehåll med warfarinbehandlingen. PK-INR-värdet bör kontrolleras inom två (tre om helg ligger emellan) dagar. Ge Konakion, 2 mg peroralt av den intravenösa lösning om det finns risk för att enbart Waranuppehåll inte ger förväntad sänkning av PK-INR, och vid hög blödningsrisk.
- **PK-INR 6,0–< 8,0:** Håll kontakt med patienten. Gör uppehåll med warfarin i två dagar, därefter nytt PK-INR och ny dosering. Ge Konakion 2 mg peroralt vid bedömd hög blödningsrisk.
- **PK-INR 4,0–< 6,0:** Håll kontakt med patienten. Gör uppehåll med warfarin en till två dagar, därefter nytt PK-INR.

Hos patienter med inadekvat födointag och tillfälligt höga PK-INR tas ställning till K-vitamintillskott i form av Konakion. PK-INR bör kontrolleras tills födointaget normaliserats och terapeutisk nivå uppnåtts.

Förslag på åtgärder vid för högt PK-INR hos ineliggande patient med nedsatt födointag eller hög blödningsrisk (Rekommendationsgrad D)

- Överväg uppehåll med Waran tills patientens tillstånd stabiliserats
- Överväg att ersätta Waranbehandlingen med lågmolekylärt heparin när PK-INR sjunkit
- Överväg Konakion vid PK-INR över 3,0.

Behandling vid allvarlig blödning (Rekommendationsgrad B).

Med allvarlig blödning avses en symtomatisk blödning som drabbar vitala organ och funktioner såsom, hjärnan, andningsvägar, ryggmärg, muskel (kompartmentsyndrom) samt övre gastrointestinalkanalen. Vid misstanke på intrakraniell blödning under pågående warfarinbehandling är snabb diagnostik och behandling av yttersta vikt för prognosen.

Vanligen krävs att PK-INR minskas till **under 1,5** för att blödningen skall avstanna. För att snabbt minska PK-INR ges till vuxna protrombinkomplexkoncentrat (Ocplex) i en inledande dos på 10–30 enheter/kg, vanligen avrundat till hel förpackning, beroende på PK-INR samt blödningens karaktär. Totala initialdosen torde dock sällan behöva överstiga 1 500 enheter (Rekommendationsgrad B) samt 10 mg K-vitamin intravenöst. Om protrombinkomplexkoncentrat inte finns tillgängligt kan plasma (20–30 mL/kg) ges istället. För närvarande kan rekommendation för användning av rekombinant faktor VIIa-läkemedel ej ges på grund av bristande dokumentation på denna indikation.

Behandling vid mindre allvarlig blödning

I denna situation ges K-vitamin och Waran sätts tillfälligt ut. Undantagsvis, vid behov av snabbare blodstillning, kan dessutom protrombinkomplex ges. Som alternativ kan plasma övervägas.

Behandling inför kirurgi

Behandling inför akut större kirurgi som kräver god hemostas

- *Vid allvarlig pågående blödning där omedelbar kirurgi krävs:* ge 10 mg K-vitamin intravenöst och protrombinkomplex (till vuxen ges en inledande dos på 10-30 IE/kg, se ovan)
- *När kirurgi kan vänta 6-12 timmar:* K-vitamin ges intravenöst. Om möjligt avvakta svar på nytt PK-INR taget efter ca 12 timmar. Eventuellt kompletteras i anslutning till ingreppet med protrombinkomplexkoncentrat eller plasma.

Behandling inför elektiv operation

Inför elektiv operation bör som regel den AVK-ordinerande mottagningen kontaktas. Mindre operationer kan genomföras vid ett PK-INR < 2,1. Större ingrepp kräver PK-INR < 1,5. Dosminskning av Waran som leder till ett PK-INR på < 1,8 medför ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Risken är högre hos patienter som nyligen (senaste två till tre månaderna) (Evidensgrad 2C) haft en trombos eller emboli och patienter med mekanisk hjärtklaffprotes och patienter med förmaksflimmer associerat med mitralklaffstenos, uttalad hjärtsvikt och/eller tidigare emboli tillhör också en högriskgrupp. Tiden under vilken PK-INR är subterapeutiskt bör begränsas.

Om möjligt bör man undvika kirurgi under tre månader efter en tromboembolisk episod. När det gått mer än sex månader efter trombosinsjukandet är risken med ett kortvarigt uppehåll med warfarin relativt låg (Rekommendationsgrad A).

Warfarinbehandling inför operation:

Warfarin sätts ut tre dagar före operationen och PK-INR kontrolleras dagen före operationen. Vid låga veckodoser, dvs. < 10 mg warfarin per vecka, sätts warfarinet ut fem dagar före operationen. För högt PK-INR dagen före operation kan reverseras med K-vitamin. Lågmolekylärt heparin (LMH) ges i ortopedkirurgisk profylaxdos mot venös tromboembolism (VTE) och påbörjas kvällen före operationen. Om PK-INR ligger på önskad nivå på operationsdagen genomförs operationen. Warfarin bör återinsättas så snart som möjligt efter operationen. LMH sätts ut då PK-INR åter stigit till 1,8 eller högre.

Hos högriskpatienter (se ovan) ges 50 % högre dos LMH än vid rutinprofylax. Dosjustering nedåt bör dock övervägas hos patient med nedsatt njurfunktion eller trombocytopeni med trombocytantal under $30 \times 10^9/L$.

Faktaruta 3

Rekommenderade intervall för PK-INR vid vissa ingrepp (Rekommendationsgrad B)

<p>Tandextraktion : 2,0–2,5, vid möjlighet till lokal hemostas + tranexamsyra lokalt, annars 1,8–2,0 Kataraktoperation 2–3 Endoskopi med biopsi: ≤1,5 Endoskopi utan biopsi, ≤ 3,0 Lumbalpunktion: < 1,5 Ledpunktion: ≤ 1,8 Pleurapunktion: ≤ 1,8 Lever/njurbiopsi ≤ 1,5 Regional anestesi bör undvikas</p>
--

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Senior expert Jane Ahlqvist Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Björn Beerermann
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Erik Berntorp
Malmö koagulationscentrum
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Projektsamordnare Christina Brandt
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Anders Carlsson
Koagulationsmottagningen
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Specialistläkare Anna Eelde
Koagulationsmottagningen
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Docent, överläkare Jan-Håkan Jansson
Med/ger klin
Skellefteå lasarett
931 86 Skellefteå

Docent Hans Johnsson
Akutmedicinska mottagningen
F4 01
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Apotekare Malin Johansson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Tomas Lindahl
Klin kem lab
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping

Leg sjuksköterska Eva Lindén
Malmö koagulationscentrum
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Med dr Bengt Ljungberg
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Gerd Lärfars
Hematologsektionen
VO Medicin
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Docent, Överläkare Ulf Schött
Anestesi & Akutkliniken
Länssjukhuset
301 85 Halmstad

Professor Agneta Siegbahn
Koagulationsmottagningen
Akut/Medicindivisionen
och Klinisk kemi och farmakologi
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Lennart Stigendal
Koagulationscentrum
SU/Sahlgrenska
413 45 Göteborg

Docent Peter Svensson
Malmö koagulationscentrum
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Överläkare Jonas Wallvik
Medicinklin
Länssjukhuset
851 86 Sundsvall